

TESIS DOCTORAL.

Departament de Medicina. UAB.

Barcelona, Abril de 2013

11C-COLINA PET/TC EN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA OCULTA DEL CÁRCINOMA DE PRÓSTATA.



Autor: Dr. Pedro José Plaza López

Director: Dr. Joan Castell i Conesa

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

**11C-COLINA PET/TC EN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA
OCULTA DEL CÁRCINOMA DE PRÓSTATA.**

TESIS DOCTORAL.

Departament de Medicina. UAB.

Barcelona, Abril de 2013

Dr. Pedro José Plaza López
Autor

Dr. Jordi Giralt López de Sagredo.
Tutor

Dr. Joan Castell i Conesa
Director



Universitat Autònoma de Barcelona

Sin duda, a mi madre.

AGRADECIMIENTOS:

Este ha sido un viaje largo. Lo inicié, con mucha ilusión, hace ya más de 4 años. Durante este tiempo se han sucedido estaciones secas y monzones, nevadas, tormentas, venticas, suaves primaveras y hasta un par de terremotos.

Muchos han sido los compañeros y amigos que me han acompañado en los diferentes trayectos. No me olvido de nadie aunque no escriba el nombre de todos. Muchas gracias por vuestro apoyo.

Me gustaría resaltar la colaboración de:

- Dr. Carlos Trampal y todo el equipo de IAT, por la realización de las exploraciones.
 - Dr Mestre y todo el equipo pasado y presente de Medicina Nuclear del Hospital del Mar. Allí empezó todo.
 - Dr. Xavier Perich y todos los miembros del servicio de Diagnóstico por la Imagen del Hospital Quirón de Barcelona. Allí se concluyó.
 - Judit Tebé, por el apoyo logístico.
 - Alba Pujol y Sandra Carrasco, por las ilustraciones y escucharme.
 - Dra. Sanjosé y Juanfran Calvo, por su apoyo radioterapéutico.
 - Dra. Meritxell Sabidó, por el magnífico análisis estadístico.
 - Dra. Virginia Isern, por la revisión del texto.
 - Dr. Eduardo Vara, por el análisis crítico.
-
- Todos mis amigos y amigas.... por apoyarme, soportarme, aguantarme, consolarme y sobre todo, por las risas, los viajes, los cines, las cenas...
-
- Mi familia, porque son un trozo de mí.

I-INTRODUCCIÓN	
1	Carcinoma de próstata 1
1.1	Epidemiología 1
1.2	Anatomía de la próstata 7
1.3	Histopatología 9
1.4	Diagnóstico 16
1.5	Tratamiento primario 28
1.6	Seguimiento 38
2	PET 41
2.1	Introducción 41
2.2	Bases físicas PET 41
2.3	Equipos PET/TC 41
2.4	Radiofármacos 48
2.5	Protocolo estándar PET/TC 57
2.6	Interpretación de las imágenes 58
3	11C-Colina PET/TC en el cáncer de próstata 60
3.1	11C-Colina 60
3.2	Evidencia científica del PET/TC 11C-Colina 62
II HIPÓTESIS DE TRABAJO 64	
III OBJETIVOS 65	
IV MÉTODOS 66	
1	Ámbito de desarrollo 66
2	Pacientes del estudio 66
3	Procedimientos del estudio 67
3.1	Producción del radiofármaco 11C-Colina 67
3.2	Protocolo de adquisición de imágenes 67
3.3	Reconstrucción de las imágenes 68
3.4	Análisis de las imágenes 68
3.5	Valoración clínica de los resultados 69
3.6	Recogida de información 70
4	Análisis estadístico 71
5	Consideraciones éticas 72
V-RESULTADOS 73	
1	Capacidad de detección de enfermedad del PET/TC

11-C Colina en función de los valores de PSA.	75
1.1 Distribución por edad	75
1.2 Distribución valores de PSA en la muestra	76
1.3 Detección enfermedad de la 11C-Colina PET/TC	77
2 Análisis del valor de corte del PSA de sospecha de recidiva	81
3 Análisis por localización anatómica.....	82
4 Validación de los hallazgos patológicos del 11C-Colina PET/TC con el seguimiento clínico.	85
5 Análisis de los parámetros de velocidad de incremento del PSA vs. 11C-Colina PET/TC	91
5.1 Distribución por edad	91
5.2 Valores de PSA _{dt} y PSA _{vel} según los resultados de los estudios 11C Colina PET/TC	92
6 Valores de corte PSA _{dt} y PSA _{vel} vs 11C-Colina PET/TC	95
6.1 PSA _{dt} vs 11C-Colina PET/TC	95
6.2 PSA _{vel} vs 11C-Colina PET/TC	97
VI-DISCUSIÓN	99
1 Capacidad de detección de enfermedad del PET/TC 11C-Colina en función de los valores de PSA.	100
2. Análisis del valor de corte del PSA de sospecha de recidiva	101
3 Análisis por localización anatómica	103
4 Validación de los hallazgos patológicos del 11C-Colina PET/TC con el seguimiento clínico.	104
5 Análisis de los parámetros de velocidad de incremento del PSA vs. 11C-Colina PET/TC	107
6 Valores de corte del PSA _{dt} y PSA _{vel} vs 11C-Colina PET/TC	108
7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	109
VII-CONCLUSIÓN	112
VIII-BIBLIOGRAFIA	113

ACRÓNIMOS:

AGF: atípia glandular focal
CaP: carcinoma de próstata.
Gleason: escala histológica de Gleason
GO: gammagrafía ósea
HBP: hiperplasia benigna de próstata
IC: Intervalo de confianza
IGF: factor de crecimiento tipo insulina
ETR: ecografía transrectal
FDG: fluor-desoxi-glucosa
FN: falso negativo
FP: falso positivo
OMS: organización mundial de la salud
M1: metástasis
PET: tomografía por emisión de positrones
PIA: atrofia inflamatoria proliferativa
PIN: neoplasia intraepitelial prostática
PR: protatectomía radical
PSA: antígeno protático específico
PSAage: PSA ajustado por la edad
PSAd: densidad del PSA
PSAdt: tiempo de duplicación del PSA
PSAvel: velocidad de incremento del PSA
RM: resonancia magnética
RTE: radioterapia externa
SUV: standard uptake value
TC: tomografía computerizada
TR: tacto rectal
VN: verdadero negativo
VP: verdadero positivo
VPN: valor predictivo negativo
VPP: valor predictivo positivo

I-INTRODUCCIÓN

1. CARCINOMA DE PRÓSTATA.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de próstata (CaP) es el cáncer masculino más frecuente, excluyendo el cáncer de piel, y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres tras el cáncer de pulmón (1).

Su incidencia aumenta con la edad y es infrecuente diagnosticarlo antes de los 40 años. Pese a su alta morbilidad su etiología es todavía no ha sido bien definida

En los últimos 40 años se ha observado un aumento progresivo de su incidencia en los países occidentales.

1.1.1 INCIDENCIA.

La incidencia del Ca.P, ajustada por la edad, es muy variable según el país considerado (2). Las tasas de incidencia son claramente superiores en Norte América (entre 185.4 y 107.8 por 100.000 personas/año en Afro-Americanos y Caucásico-Americanos respectivamente), comparadas con las del oeste de Europa y Oceanía (entre 40 y 103 por 100.000 personas/año). Ambas son muy superiores a las tasas detectadas en África (entre 4 y 37 por 100.000 personas/año) y Asia (entre 3 y 22 por 100.000 personas/año) (3).

La incidencia en España se estima alrededor de 21-40 por 100.000 personas/año.

Estas diferencias se explican en parte por el diferente nivel de implantación del cribado mediante tacto rectal y el mayor uso del antígeno protático específico en sangre (PSA) en los países desarrollados con respecto a los países en vías de desarrollo, existiendo un sesgo de anticipación diagnóstica, pero no es suficiente para explicar las diferencias entre razas (Afro/Caucásico-Americanos) ni entre los diferentes países industrializados.

1.1.2 MORTALIDAD.

Existen diferencias significativas en la mortalidad asociada al Ca.P en las diferentes regiones (ajustada por la edad), siendo significativamente mayor en los países caribeños con gran proporción de personas de origen Africano (entre 20-48 por 100.000 personas/año). (3) También es ligeramente mayor en los países del norte de Europa (entre 18-24 por 100.000 personas/año) con respecto a los Estados Unidos (14 por 100.000 personas/año), teniendo los países asiáticos las menores tasas de mortalidad (entre 1.6-4.4 por 100.000 personas/año).

1.1.3 FACTORES DE RIESGO.

- Edad

La edad es el factor de riesgo más importante en la aparición del Ca.P. Mientras el diagnóstico es muy infrecuente por debajo de los 40 años (1%) , su incidencia se incrementa progresivamente a partir de esta edad , concentrándose más del 80% de los casos diagnosticados en mayores de 65 años.(2)

- Raza

Los varones de origen africano, tanto si habitan en países caribeños o en los EEUU, poseen la mayor incidencia de CaP del mundo, además de ser diagnosticados a una edad más temprana y tratarse de tumores con un comportamiento más agresivo. En contraposición, las poblaciones de extremo oriente presentan las incidencias de CaP más bajas. (2)

- Factores genéticos

Un gran número de estudios indican la presencia de agregación familiar en CaP, estando el riesgo de desarrollarlo claramente aumentado en hombres con familiares de primer grado afectados (4). Esta observación ha llevado al desarrollo del concepto clínico de “Cáncer de próstata hereditario” (5) definido como:

- Afectación de 3 o más pacientes en un grupo familiar.
- Afectación de 2 pacientes en un grupo familiar con manifestación clínica precoz.
- Afectación en 3 generaciones consecutivas, ya sea por vía paterna o materna.

Se han relacionado múltiples factores genéticos, incluyendo genes poco frecuentes con alto grado de penetrancia y genes frecuentes con bajo grado de penetrancia. Entre estos últimos se encuentran genes relacionados con la biosíntesis y el metabolismo androgénico, factores de crecimiento no androgénico, genes relacionados con el metabolismo de sustancias carcinogénicas, genes reparadores de DNA, factores relacionados con la inflamación crónica y la angiogénesis, y polimorfismos genéticos. En la tabla 1 se muestra un resumen de algunos de los genes que están siendo estudiados por su probable relación con la carcinogénesis prostática, si bien todavía no se ha demostrado en todos los casos una relación concluyente.

GEN	LOCALIZACIÓN	MECANISMO	ASOCIACIÓN/FRECUENCIA
P53	17p13	Mutación somática	
TMPRSS2-ERG TMPRSS2-ETV1 TMPRSS2-ETV4	21q22	Translocación	<20%PIN 60% localizado y metastásico
PTEN	10q23	Inactivación, mutación	10-60%
GSTπ	11q13	Promotor de la metilación	90%carcinoma 50%PIN
NKX3.1	8p21	Delección	85%carcinoma 60%PIN
AR	Xq12	Amplificación, sobrexpresión, mutación	
C-MYC	8q24	Ampificación	90% en metástasis
CTNNB1	3p21	Mutación somática	
p27/Kip 1	12q12	Delección	23%ca. localizado 47% ca. metastásico
RNASEL	1q 24-25	Mutación	Asociación positiva
ELAC2	17p11	Mutación	Estudios discordantes
MSRI	8p 22-23		Estudios discordantes
CYP17	10q24		Estudios discordantes
CYP19	15q21		Estudios discordantes

TABLA 1 Genes en relación con el cáncer de próstata.

- Factores hormonales

Los andrógenos parecen tener un papel en el desarrollo del CaP, siendo éste muy infrecuente en hombres con privación androgénica. Se ha señalado el aumento de los niveles séricos de andrógenos como actor carcinogénico, incrementando la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis. Sin embargo los estudios epidemiológicos no han sido concluyentes. (6,7).

Se ha apuntado un posible efecto teórico protector de la Vitamina D (hormona esteroidea) por mecanismos antiproliferativos, prodiferenciativos y proapoptóticos sobre el cáncer de próstata, sin que existan conclusiones epidemiológicas definitivas (8)

Además se han relacionado a la insulina y a diferentes factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) con el cáncer de próstata, principalmente el IGF-I (9,10)

- Dieta/Obesidad

Diversos estudios han demostrado una clara asociación entre la obesidad y la dieta rica en grasas saturadas, más frecuentes en los países occidentales, y el riesgo de desarrollar CaP. (11,12).

El aumento de grasas saturadas de origen animal aumenta la producción y disponibilidad de andrógenos y estrógenos. En contraposición el consumo de alimentos ricos en licopeno (tomate), selenio y vitamina E podrían tener un efecto protector (13, 14).

- Vasectomía

Existen estudios con resultados discordantes. Giovannucci et al. (15) hallaron un aumento del riesgo relativo de CaP en vascetomizados, pero otros no encuentran dicha asociación (16).

- Factores laborales/exposiciones

Se ha descrito un mayor riesgo de carcinoma de próstata en agricultores en relación al contacto continuado con sustancias químicas presentes en fertilizantes, herbicidas, y pesticidas (17). También se ha descrito correlación con otros tóxicos como el cadmio.

- Inflamación/infección prostática

La relación entre la prostatitis crónica y el CaP siempre se ha sospechado por la presencia de inflamación en las biopsias post-prostatectomía radical, si bien también se hallaba en la cirugía por hiperplasia benigna de próstata, por lo que la asociación no es concluyente.

El carcinoma podría desarrollarse sobre áreas crónicamente inflamadas que darían lugar a lesiones proliferativas inflamatorias atróficas (PIA) que frecuentemente se encuentran adyacentes a áreas de neoplasia intraepitelial prostática (PIN) que sería un claro precursor del CaP (18,19).

Así mismo se ha relacionado el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideo con una reducción del riesgo (20).

Algunas enfermedades de transmisión sexual (sífilis o infecciones virales por VIH, VPH...) se han relacionado con un aumento del riesgo de carcinogénesis prostática pero sin que se hayan observado resultados concluyentes, si bien dichos procesos infecciosos podrían ser causa de inflamación aguda y/o crónica de la glándula.

- Hiperplasia benigna de próstata (HBP).

La relación entre la HBP y el carcinoma de próstata no está no está establecida y actualmente no se considera un precursor neoplásico.

- Hábitos sexuales.

Algunos autores habían relacionado la precocidad en el inicio de las relaciones sexuales, y la mayor actividad y número de parejas sexuales con un mayor riesgo, explicado por una mayor exposición a infecciones virales e incluso a niveles más altos de testosterona en sangre. Sin embargo estudios más recientes parecen relacionar estos factores con un menor riesgo de CaP, al aumentar la frecuencia de las eyaculaciones (21).

- Otros.

Muchos otros factores de riesgo (tabaco, diabetes, actividad física...) han sido estudiados, sin que se haya mostrado una clara asociación. (22)

1.2 ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA.

La próstata es una glándula exocrina impar y media, exclusivamente masculina. Se sitúa caudalmente a la vejiga urinaria y en situación anterior al recto, siendo de un tamaño aproximado de 25cc. McNeal la dividió en 4 regiones o zonas (23)

1- *Zona central.*

Se sitúa rodeando los conductos eyaculadores y ocupa el 25% del volumen de próstata normal, siendo el origen del 5% de las neoplasias.

2- *Zona periférica.*

Constituye cerca del 70% del volumen prostático normal y es donde se desarrollan el 80% de las neoplasias. Es la región palpable mediante el tacto rectal.

3- *Zona de transición.*

Se sitúa en posición central rodeando a la uretra y constituye entre el 5 y el 10% de la próstata normal, siendo con la edad el lugar de desarrollo de la hiperplasia benigna (HBP). El 15% de las neoplasias se originan en esta zona.

4- *Zona anterior de estroma fibromuscular.*

Es una banda de tejido fibromuscular, no glandular, que se continúa en su porción craneal con las fibras musculares del cuello vesical y caudalmente con las fibras del esfínter uretral externo.

FIGURA 1. Anatomía prostática.



A: zona central , B: zona fibromuscular, C: zona transicional, D: zona periférica, E: región periuretral

El drenaje linfático presenta gran variabilidad individual, efectuándose inicialmente a la red subcapsular y posteriormente, según estudios linfogammagráficos, a cuatro regiones (ilíaca interna, obturatriz, ilíaca externa y presacra).

La próstata recibe inervación simpática a través de las raíces espinales entre D10 y L2, parasimpáticas del plexo sacro e inervación somática a través de los nervios pudendos.

1.3 HISTOPATOLOGÍA:

El epitelio normal de la próstata contiene un grupo heterogéneo de células con diferentes grados de diferenciación.

En el epitelio prostático maduro normal pueden distinguirse 3 tipos celulares principales: células secretoras lumbinales, basales, y neuroendocrinas.

Las células secretoras lumbinales constituyen el compartimiento exocrino de la próstata y secretan el PSA y la fosfatasa ácida prostática hacia la luz glandular. Estas células están bien diferenciadas, expresan receptores de andrógenos y representan el tipo celular mayoritario en el epitelio prostático normal e hiperplásico.

Las células basales están relativamente indiferenciadas y no presentan actividad secretora. Expresan receptores de estrógenos

Las células neuroendocrinas se sitúan en el epitelio de los acinos y en los conductos glandulares. Están bien diferenciadas y son insensibles a los andrógenos.

Más del 95 % de las neoplasias malignas de próstata son adenocarcinomas que se desarrollan a partir del epitelio acinar y ductal proximal. Otros tipos de tumores como los neuroendocrinos, los de células claras o los mucinosos son poco frecuentes.

1.3.1 LESIONES PRECURSORAS DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA:

NEOPLASIA PROSTÁTICA INTRAEPITELIAL (PIN)

La proliferación intraductal, llamada neoplasia prostática intraepitelial (PIN) , está reconocida como la única lesión preinvasiva del CaP (24).

Se define histológicamente por la presencia de células atípicas epiteliales dentro de un acino o un túbulo normal, con agrandamiento nuclear y nucleolar.

Se subdivide en PIN de bajo y alto grado, siendo sólo los de alto grado claros precursores de carcinomas invasivos.

ATÍPIA GLANDULAR FOCAL (AGF)

Muestra la presencia de cambios altamente sospechosos de malignidad sin que se pueda confirmar el diagnóstico, ya sea por una escasa representación de acinos con criterios citológicos y arquitecturales o cuando estos criterios no se encuentran por completo.

ATROFIA INFLAMATORIA PROLIFERATIVA (PIA)

Se trata de lesiones atróficas asociadas a un componente inflamatorio con alto grado proliferativo y que aparecen predominantemente en la zona periférica. Pueden presentar alteraciones genéticas similares al PIN y los adenocarcinomas.

1.3.2 CLASIFICACIONES DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA.

1.3.2.1 ESCALA DE GLEASON

La escala propuesta por Gleason⁽²⁵⁾ está reconocida internacionalmente como una de las variables más importantes en la valoración del pronóstico de los tumores prostáticos. El sistema de Gleason identifica 5 patrones o grados de crecimiento del adenocarcinoma prostático invasivo, representado en una escala progresivamente decreciente de diferenciación glandular de las muestras obtenidas por biopsia.

Las características de cada grado son:

GX No se puede evaluar el grado de diferenciación.

G1 Bien diferenciado (anaplasia débil). Glándulas uniformes con escasa cantidad de estroma.

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada). Glándulas bien formadas pero con mayor cantidad de estroma.

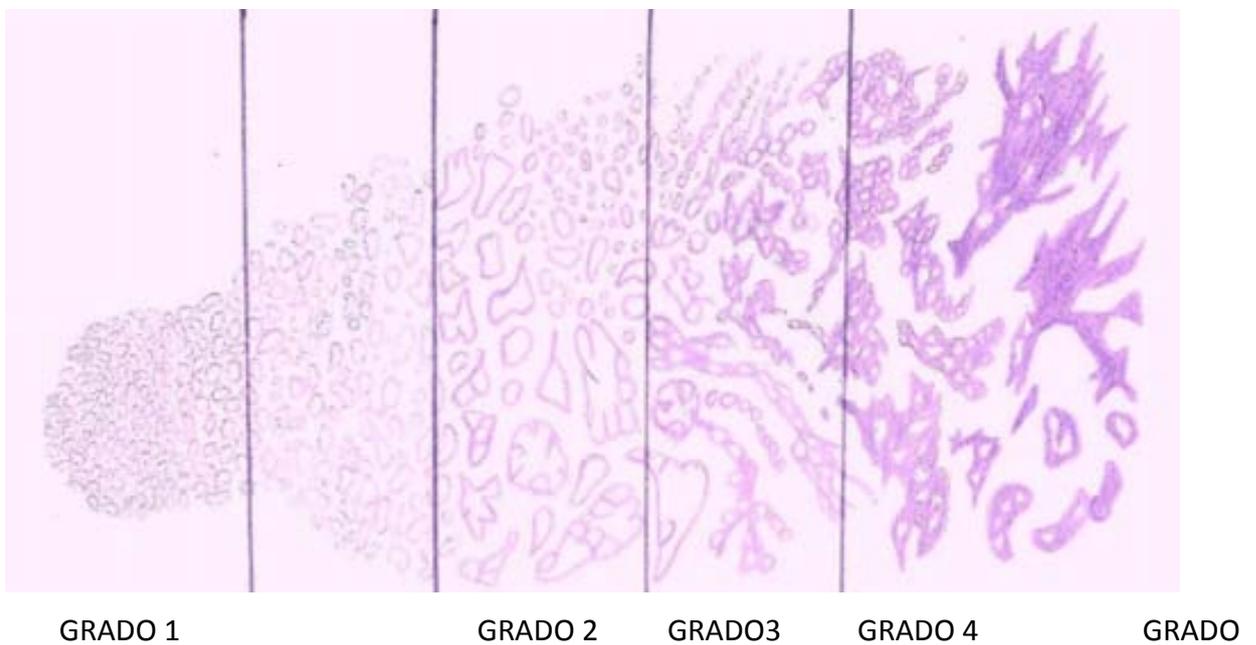
G3 En el tejido todavía persisten glándulas identificables, pero se observa infiltración celular periférica.

G4 Masas irregulares de células con escasas estructuras de aspecto glandular.

G5. Sin evidencia de células glandulares.

La puntuación final de la escala de Gleason es la suma de los dos patrones más frecuentes (primario y secundario), siendo un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10. Se consideran de mal pronóstico a partir de 7 y de buen pronóstico las menores.

FIGURA 2. ESCALA DE GLEASON



5

1.3.2.2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM (AJCC, 7ª edición) (26)

T: Tumor primario

CLÍNICO:

- | | |
|-----|--|
| Tx | No se puede evaluar el tumor primario. |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario. |
| T1 | Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen. |
| T1a | Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado. |
| T1b | Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado. |
| T1c | Tumor identificado mediante punción biópsica (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado). |
| T2 | Tumor confinado en la próstata (1). |
| T2a | El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos. |
| T2b | El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos. |
| T2c | El tumor abarca ambos lóbulos. |
| T3 | Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática (2). |
| T3a | Extensión extracapsular unilateral o bilateral. |
| T3b | Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es. |
| T4 | Tumor fijado o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica. |
- pT Tumor por anatomía patológica. (3)**
- | | |
|------|---|
| pT2 | Confinado en el órgano |
| pT2a | Unilateral, la mitad de un lado o menos |
| pT2b | Unilateral, involucrando más de la mitad de un lado, pero no los dos lados. |
| pT2c | Enfermedad bilateral |
| pT3 | Extensión extraprostática |

pT3a	Extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello de la vejiga urinaria (4).
pT3b	Invasión de las vesículas seminales.
pT4	Invasión del recto, musculatura elevadora y/o la pared pélvica.

N Ganglios linfáticos regionales

CLÍNICO

Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

PATOLÓGICO

pNx	ganglios linfáticos regionales no enviados.
pN0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
pN1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M Metástasis a distancia (5)

Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Ganglio/s linfático/s no regionales.
M1b	Hueso/s.
M1c	Otra/s localización/es.

Notas:

(1) Un tumor detectado en uno o ambos lóbulos mediante punción biopsia pero no palpable o visible por técnicas de imagen se clasifica como T1c.

(2) Invasión del vértice prostático o de la cápsula (no más allá de la misma) se clasifica como T2, no como T3.

(3) No existe el T1 en la clasificación patológica.

(4) Los márgenes quirúrgicos positivos deben indicarse como R1 (enfermedad microscópica residual).

(5) Cuando hay más de una localización metastásica debe indicarse la más avanzada.

TABLA 2 . Estadios anatómicos /grupos pronósticos (AJCC, 7ª edición) (26):

GRUPO	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	X	X
Ila	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10<20	≤6
	T2a	N0	M0	≥10<20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	X	X
Ilb	T2c	N0	M0	Any* PSA	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	≥20	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	Any PSA	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

*(del ingles: cualquier/cualquiera)

Quando el PSA o Gleason no están disponibles el grupo debe ser determinado mediante el estadio T y/o el PSA o Gleason disponible.

1.3.2.3 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE WHITMORE-JEWET

Se trata de una clasificación clásica de menor uso clínico en la actualidad.

A: tumor no detectable clínicamente , hallazgo casual en adenomectomía o RTUP

A1: el tumor ocupa < 5% del tejido extirpado. Bien diferenciado

A2: el tumor ocupa > 5% del tejido extirpado. Moderada o pobremente diferenciado

B: tumor intracapsular

BO: PSA elevado y tumor no palpable.

B1: tumor palpable que sólo afecta a un lóbulo y no de manera completa.

B2: tumor palpable que ocupa a un lóbulo completo o afecta a los 2 lóbulos.

C: tumor extracapsular

C1: el tumor se ha extendido extracapsularmente pero no afecta a las vesículas seminales.

C2: el tumor afecta a las vesículas seminales

D: diseminación tumoral

D1: ganglionar

D2: metastásica.

1.4 DIAGNÓSTICO

1.4.1 SCREENING Y DETECCIÓN PRECOZ.

El término inglés screening (traducido al castellano como cribaje) se refiere al uso de procedimientos diagnósticos en la población general para detectar un grupo con alta probabilidad de padecer una patología. Esta estrategia se realiza para detectar la enfermedad en fases iniciales a fin de incrementar la probabilidad de curación con una menor agresividad terapéutica.

Para poder aplicar un programa de screening para de detección precoz de una enfermedad éste debe cumplir una serie de criterios, definidos en 1968 por la OMS por Wilson y Jungner (27).

1. Incidencia elevada. Debe ser causa de una significativa morbilidad y/o mortalidad.
2. Debe conocerse la historia natural de la enfermedad o al menos el momento de la evolución en que la progresión y la muerte no pueden ser prevenidas.
3. Fase preclínica detectable.
4. La enfermedad debe tener un tratamiento eficaz para el momento de detección.
5. Se debe poder evitar el retraso en el tratamiento de los pacientes y sobretamientos o tratamientos inadecuados.
6. El test aplicado debe ser adecuado para la detección en fase preclínica, de riesgo aceptable y adecuado para la población en estudio.
7. Se ha de valorar el coste económico del test y del diagnóstico definitivo.

En la actualidad existe controversia sobre los efectos beneficiosos del uso del PSA como método de screening del CaP, relacionándose con el sobrediagnóstico y sobretamiento.

Algunos autores señalan la importancia de la detección precoz mediante el uso de el PSA y del tacto rectal en poblaciones seleccionadas para favorecer el diagnóstico de la enfermedad en estadios precoces, aumentando los éxitos terapéuticos y reduciendo la morbi/mortalidad (28, 29).

Börgermann (30) propone una determinación basal del PSA a los 40 años de edad para establecer el intervalo de cribado posterior y Roobol (31) propone un intervalo de cribado de 8 años en los varones con un valor inicial de PSA ≤ 1 ng/ml. No serían necesarios nuevos análisis de PSA en los varones mayores de 75 años con un PSA basal ≤ 3 ng/ml debido a su riesgo muy bajo de fallecer por CaP (32).

Se han realizado dos estudios a gran escala, el ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) y PLCO (International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group) (33, 34).

En el PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) se aleatorizaron 76.693 varones en dos grupos, uno con cribado anual con PSA y TR, y el otro recibió la asistencia médica habitual como control. Se concluyó que la mortalidad relacionada con el CaP fue muy baja y no difirió significativamente entre los dos grupos.

En el estudio ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) se incluyeron a 162.243 que fueron asignados aleatoriamente a un cribado de PSA cada 4 años de promedio o a un grupo de control sin cribado. Se concluyó de que el cribado basado en el PSA redujo la mortalidad por CaP en un 20 %, si bien se asoció a un riesgo elevado de diagnóstico excesivo.

1.4.2 CLÍNICA

El CaP en estadios iniciales es frecuentemente asintomático. Cuando presenta sintomatología, en general, es referida a trastornos del tracto urinario, ya sean síntomas de vaciado (retraso en el inicio de la micción, disminución del calibre y chorro miccional, micción intermitente o prolongada, vaciado vesical incompleto, goteo terminal y tenesmo), o irritativos (polaquiuria, nicturia, incontinencia/urgencia miccional, dolor suprapúbico).

Dichos síntomas también pueden ocurrir en la hiperplasia benigna de próstata (HBP), no pudiendo diferenciarse clínicamente ambas entidades.

Sólo un 15% de los pacientes comenzarán con síntomas tales como hematuria, hemospermia, dolor óseo o síndrome tóxico, como indicadores de enfermedad avanzada y/o metastásica.

1.4.3 TACTO RECTAL

En la práctica clínica urológica el tacto rectal sigue manteniendo su papel en el diagnóstico inicial de cáncer prostático. Los resultados son dependientes de la habilidad y experiencia del explorador, presentando en global una sensibilidad baja pero una buena especificidad.

El tacto rectal aporta información sobre el tamaño y la localización de la lesión. La mayor parte de los tumores de la próstata se localizan en la zona periférica y son detectables por TR cuando su diámetro es mayor de 0.2cm (nódulo palpable o asimetría en la induración de la glándula).

La sensibilidad del TR para predecir la enfermedad órgano confinada es sólo del 50% en todos los grupos (35) y menor en pacientes con niveles de PSA bajos (36,37).

Sin embargo un TR sospechoso es una indicación absoluta de biopsia de próstata. En aproximadamente el 18 % de todos los pacientes se detecta un CaP a partir de un TR sospechoso aislado, con independencia de la concentración de PSA. (38)

FIGURA 3. Tacto rectal



1.4.4 PSA

El PSA es una glicoproteína producida por el epitelio ductal y acinar prostático. Es la principal proteína del líquido seminal y su función es la disolución del coágulo seminal, permitiendo la movilidad de los espermatozoides, y disolver la capa mucosa cervical, facilitando la entrada de los espermatozoides al útero.

El PSA puede encontrarse en niveles mucho menores en las glándulas perianales y parauretrales, glándulas sudoríparas apocrinas, la mama el tiroides y la placenta, sin bien la producción en dichas localizaciones no contribuye de manera significativa a los niveles de PSA sanguíneos, siendo éstos muchas veces indetectables tras prostatectomía radical. La porción del PSA en sangre no unida a proteínas se denomina PSA libre.

Bioquímicamente es una serínproteasa, cuyo gen está localizado en el cromosoma 19. La transcripción del gen del PSA está regulada positivamente por los receptores androgénicos (39).

La expresión del PSA se encuentra claramente definida en el CaP, si bien su expresión es menor al del epitelio de la próstata normal. Esto refleja la presencia de actividad del receptor androgénico transcripcional en la mayoría de estas neoplasias, aunque no es el único factor regulador descrito (40).

PSA COMO MARCADOR TUMORAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.

Como se describió anteriormente, el PSA es una glucoproteína sintetizada en el epitelio glandular prostático que en su mayor la mayor parte es secretada al líquido seminal y sólo una pequeña porción pasa a sangre periférica. El PSA intraductal está separado del drenaje venoso y linfático por la membrana basal y las células basales epiteliales. Cuando la integridad funcional de esta barrera natural está alterada, como pasa en el CaP, el flujo de PSA a la circulación sanguínea se eleva significativamente.

Sin embargo, otros procesos, ya sean físicos (masaje prostático, manipulación diagnóstica o terapéutica) o enfermedades no tumorales (HBP, prostatitis, infarto protático...) también pueden elevar las concentraciones plasmáticas del PSA, por lo han de considerarse en la evaluación del significado diagnóstico del mismo

A-PSA total para la detección precoz del CaP

El PSA fue descubierto por R.Ablin en 1970 pero no fue hasta principios de los años 90 del siglo XX en que su determinación en sangre se empezó a utilizar para identificar pacientes con CaP (41,42).

El PSA puede ser sintetizado tanto por células malignas como benignas, con superposición de los valores séricos de PSA entre la HBP y el Ca.P. Además pueden existir pacientes con enfermedad tumoral con valores normales de PSA.

La sensibilidad y especificidad del PSA para el diagnóstico del Ca.P varía en función del valor de corte que se elija.

El rango de normalidad de PSA comúnmente aceptado es de 0-4 ng/ml. Sin embargo, entre un 20 y un 50% de CaP confinados en el órgano presentan valores de PSA en ese rango (43,44). Además incluso con valores de PSA entre 4-10 ng/ml existe un importante solapamiento entre pacientes con HBP y CaP.

Sería importante, por tanto, poder diferenciar por otros métodos diagnósticos qué pacientes dentro de este rango de PSA precisan únicamente seguimiento y cuales presentan mayor riesgo y deberían someterse a una biopsia prostática.

Schimd (45) valoró en pacientes con tacto rectal normal las probabilidades de tener CaP en función de los valores de PSA total.

TABLA 3: Probabilidad de cáncer de próstata en relación al nivel de PSA.

PSA (ng/ml)	% cancer de próstata
< 2,5	Sin datos
2,5 – 4,0	10 – 20 %
4,1 – 10,0	25%
> 10,0	50 – 60%

Para aumentar la especificidad del PSA en los últimos años se han desarrollado diferentes conceptos:

B-PSA ajustado por la edad (PSAage) (46).

De manera fisiológica el valor del PSA se eleva con la edad, incluso en ausencia de patología. Por esta razón se establecieron valores de referencia de normalidad diferentes para los diferentes grupos de edad:

40 – 50 años: 2,5 ng/ml

50 – 60 años: 3,5 ng/ml

60 – 70 años: 4,5 ng/ml

> 70 años: 6,5 ng/ml

Sin embargo el uso del PSA age sigue siendo controvertido especialmente porque con dichos valores no se diagnostican un número no despreciable de cánceres clínicamente significativos en hombres de edad avanzada.

C-Densidad PSA (PSAd)

Se calcula como el cociente entre el PSA y el volumen prostático (47,48, 49). Los valores superiores a 0.15 ng/ml/cc podrían sugerir la presencia de enfermedad tumoral. No existe suficiente evidencia científica que avale su superioridad como método de screening respecto al valor de PSA total (50).

Por ello algunos autores han propuesto la densidad del PSA sólo en relación a la zona de transición (PSAt). (51)

D-Relación PSA libre – PSA total (PSAL/PSAT)

Varios autores han estudiado la relación entre el PSA libre y el total y han sugerido diferentes valores de corte para la indicación de la biopsia prostática (52).

E-Isoforma del PSA

Un porcentaje significativo del PSA producido por las células del CaP no sufre el proceso proteolítico de activación o degradación que ocurre en el tejido prostático normal, lo que produce un aumento en serum de estas isoformas pro-PSA. Diferentes autores han estudiado la posible utilidad de la detección de dichas isoformas (53, 54,55), no existiendo en la actualidad un claro consenso sobre su uso ni sobre su eficacia.

F-Valoración de la cinética del PSA.

Los parámetros cinéticos del PSA evalúan las variaciones del PSA en el tiempo.

Los valores la cinética del PSA de uso más generalizado son la velocidad de aumento del PSA (PSAvel) y el tiempo de duplicación del PSA (PSAdt).

Ambos difieren significativamente entre aquellos varones con y sin CaP (56,57).

Sendos métodos han sido ampliamente estudiados y existe evidencia científica de su utilidad pre y post-tratamiento primario no habiendo consenso sobre cuál de ellos sería el más apropiado en cada circunstancia (58).

PSAvel se define como el cambio de la concentración del PSA con el paso del tiempo (56). Se expresa en ng/ml/año y se puede calcular mediante una línea de regresión en función de los cambios de los valores del PSA con el paso del tiempo. En 1992 Carter (56) observó que lo pacientes con CaP presentaban un PSAvel significativamente mayor que los pacientes con HBP y los controles.

Los cambios en los valores del PSA estarían relacionados con el volumen del tumor y la tasa de crecimiento. Escogiendo un umbral de 0.75ng/ml por año se incrementa significativamente la sensibilidad respecto al valor del PSA total.

El PSAvel preoperatorio tiene utilidad como predictor de la mortabilidad y la probabilidad de recidiva tanto tras prostatectomía como post radioterapia (59, 60). En general se aconseja un valor de corte de 2ng/ml/año.

PSAdt (61) se expresa en meses o años y se define como el tiempo necesario para que el PSA doble su valor. No existe un único modelo matemático para la medición del PSAdt aceptado por toda la comunidad científica y por tanto puede existir cierta variabilidad del valor en función del método utilizado.(62)

Los valores de PSAdt < 3 meses indican un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de próstata, por lo que obliga a un planteamiento terapéutico más agresivo.

G-PSA para valorar la respuesta a la terapia primaria y detección de recidiva.

El PSA sérico debe usarse para monitorizar la eficacia de la terapia local definitiva (prostatectomía radical o radioterapia) (63,64). Un PSA detectable tras prostatectomía precisa un estudio dirigido por recidiva bioquímica.

En paciente prostatectomizados con recidiva bioquímica, los valores de PSA_{dt} > 10 meses indican un menor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia, siendo la recidiva local la localización más frecuente (65, 66,67).

Sin embargo esto es más difícil tras radioterapia externa ya que el PSA suele ser detectable, aunque en niveles bajos.

A los 5-10 años tras este tratamiento inicial entre un 20 y 50% de los enfermos (68,69) presentan recidiva bioquímica en forma de un aumento de los niveles del PSA.

La definición de recidiva bioquímica según los valores de PSA ha sufrido variaciones en los últimos años. Actualmente se define en pacientes prostatectomizados como un valor de PSA>0.2ng/ml confirmado en dos análisis tras la cirugía y como un incremento mayor o igual a 2ng/ml sobre el PSA nadir obtenido tras la radioterapia externa, tanto si está asociado o no a hormonoterapia. (70, 71, 72)

El incremento de PSA es muy sensible para la sospecha de recidiva, pero no permite la localización de la misma.

H-PSA para la monitorización de la respuesta al tratamiento hormonal y el CaP andrógeno-independiente.

En pacientes tratados con terapia hormonal antiandrogénica por Ca.Pmetastático, el valor del PSA desciende drásticamente en la mayoría de los pacientes. Es esperable una remisión de larga duración si el valor nadir obtenido es menor a 0.4 ng/ml (73).

Sin embargo, persiste la controversia sobre el uso del PSA como marcador global de supervivencia.

La mayoría de los pacientes con CaP andrógeno-independiente presentan enfermedad primariamente o exclusiva en hueso. Las variaciones en la evolución de la enfermedad pueden ser monitorizadas por gammagrafía ósea, si bien estos cambios son lentos, no siendo más útiles otros estudios de imagen radiológicos. Desgraciadamente el PSA no refleja rigurosamente la eficacia o fracaso de la terapia en estos tumores, si bien un descenso del PSA superior al 50% con respecto al valor del PSA pre-tratamiento se relaciona con un aumento de la supervivencia (74).

Cabe destacar que aunque una parte importante del descenso del PSA en respuesta a la terapia de privación androgénica se debe a muerte celular, otra parte es debida al descenso de producción de PSA estimulada por los receptores androgénicos.

Como consecuencia de esto algunas de las terapias antiandrogénicas tienen un efecto mayor en el descenso del PSA que en la supervivencia tumoral.

El bloqueo androgénico completo por combinación de castración y tratamiento con antagonistas de receptores androgénicos provoca una disminución de PSA más rápida y un menor nadir que la castración sola, pero esto no se traduce en un aumento significativo de la supervivencia (75).

Por lo tanto, aunque la proporción y magnitud del descenso del PSA es predictivo de la respuesta clínica en pacientes que reciben el mismo tratamiento, deben usarse cautelosamente cuando se comparan terapias diferentes (39).

1.4.5 BIOPSIA DE PRÓSTATA

La indicación de la biopsia de próstata se realiza no únicamente en función del PSA si no teniendo en cuenta también los hallazgos del TR o ecográficos, así como la edad del paciente, sus antecedentes patológicos y las consecuencias derivadas de un posible diagnóstico de CaP. Por lo tanto, la biopsia de próstata sólo está indicada cuando pueda influir en el manejo clínico del paciente.

Habitualmente se realizan guiadas por ecografía transrectal, aunque también pueden hacerse biopsias por vía perineal (76).

Las biopsias inicialmente deben de realizarse de manera individualizada, obteniendo al menos 8 cilindros con trócar de las regiones más posteriores y laterales de la zona periférica, así como de todas aquellas otras zonas sospechosas según la ecografía o el TR.

La biopsia de otras regiones como la zona de transición o las vesículas seminales no ha de realizarse rutinariamente, quedando limitadas a casos individuales.

Tras una biopsia basal negativa se realizarán biopsias de repetición o biopsias de repetición por saturación, con obtención de 12 a 24 muestras, en pacientes con elevación persistente del PSA, con TR sospechosos, con proliferación microacinar atípica o PIN multifocal extensa.

1.4.6 ESTUDIOS DE IMAGEN

1.4.6.1 ECOGRAFÍA TRANSRECTAL (ETR)

La ecografía transrectal es de uso habitual en el estudio de la estructura prostática y sirve como guía para la biopsia prostática (77). Es útil para valorar el volumen glandular necesario para calcular el PSA_d.

Presenta una alta sensibilidad, pero una baja especificidad dado que el CaP no presenta un patrón ecográfico bien definido. También presenta limitaciones en la caracterización de la integridad de la cápsula prostática y la extensión precoz extracapsular, así como invasión de las vesículas seminales. El uso del doppler y la ecografía 3D todavía no ha demostrado un significativo valor añadido (78,79).

La lesión que se encuentra con mayor frecuencia es el nódulo hipoecóico único, pero también se pueden visualizar múltiples nódulos en la zona periférica o diseminados por toda la glándula. La incidencia del CaP en estos nódulos es muy variable, entre el 11% y el 69%. Esta baja especificidad ecográfica obliga a introducir otros estudios diagnósticos en la valoración inicial del CaP.

La TRUS también tiene utilidad en la evaluación del ápex prostático para planificar la prostatectomía radical y la valoración postratamiento quirúrgico o radioterápico.

1.4.6.2 RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La resonancia magnética permite la valoración de la glándula prostática para el estudio de detección del CaP, mejorando su precisión si se usa una bobina endorrectal (80). En las imágenes en secuencias T2, las de mayor utilidad en estos casos, se pueden detectar entre el tejido glandular normal de la zona periférica, imágenes de baja señal. Dichas imágenes hipointensas son sospechosas de CaP y son debidas a la mayor tasa de reproducción y a la pérdida de función secretora de las células tumorales. La valoración de la zona central de la próstata presenta mayor complejidad.

La imagen morfológica de RM presenta una eficacia diagnóstica entre el 71% y el 77% (81,82). La sensibilidad está limitada debido a que muchos tumores son isodensos. Hemorragias, prostatitis y cambios tras hormono/radioterapia pueden dar lugar a falsos positivos por disminución de la señal en T2. Con la aparición de la RM con bobina endorrectal se ha podido establecer la utilidad de esta técnica en pacientes de riesgo intermedio, se ha estimado una sensibilidad del 65%, especificidad del 100% y una capacidad para establecer la existencia de enfermedad extracapsular del 79% (83, 84).

La resonancia magnética funcional incluye espectrometría, difusión y perfusión.

La espectroscopia permite identificar los tejidos desde el punto de vista metabólico detectando metabolitos intracelulares como la colina y el citrato, aumentados en el tejido neoplásico.

La difusión proporciona información acerca del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua libre. En general, el tejido neoplásico presenta mayor restricción de la difusión.

La perfusión permite valorar la vascularización de los tumores prostáticos y por tanto la angiogénesis tumoral. Los tumores prostáticos suelen presentar captación precoz intensa y lavado rápido.

La información de la RM funcional unida a la imagen morfológica mejora la localización de las lesiones intraprostáticas, así como su afectación extracapsular y el estadiaje tumoral. También permite la detección de persistencia de actividad tumoral tras tratamiento con cirugía y radioterapia y el estudio de recidivas. Sin embargo el uso de la RM funcional de manera rutinaria sigue sin estar establecido, dada la complejidad de sus parámetros, la falta de estandarización y la ausencia de programa de post-procesado universales. (85).



FIGURA 5. RM prostática. Lesión hipodensa en zona periférica con extensión transcapsular.

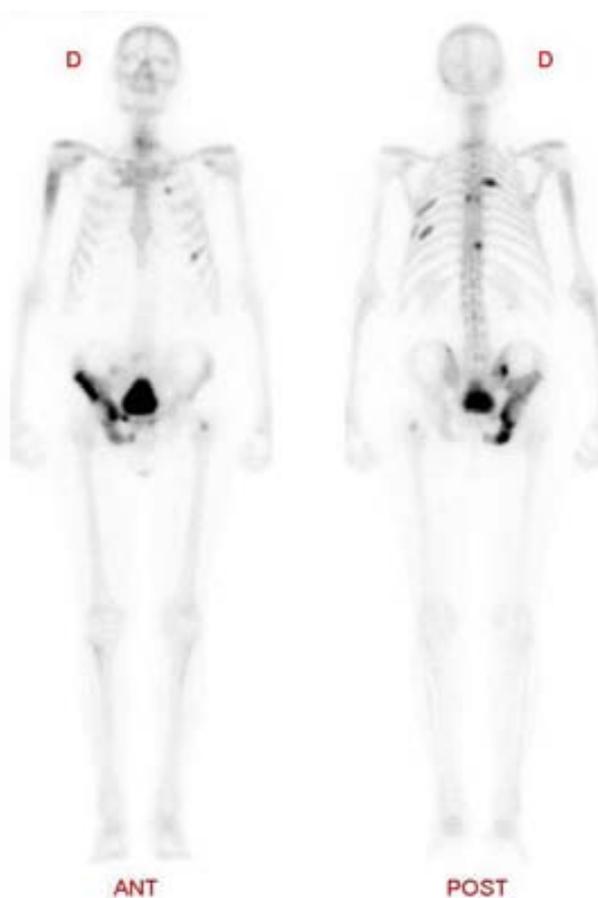
1.4.6.3 TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (TC)

La sensibilidad del TC para la detección local del cáncer primario de próstata es baja. Su utilidad queda reservada al estudio de extensión en pacientes con enfermedad localmente avanzada, para valorar afectación adenopática regional o a distancia y para el estudio de metástasis. Su realización estaría también indicada en pacientes con PSA > 20ng/ml (86,87).

1.4.6.4 GAMMAGRAFÍA ÓSEA (GO) (86)

La gammagrafía ósea es en la actualidad el estudio estándar para la valoración de las metástasis óseas del CaP. Su realización se indica con niveles de PSA superiores a 10 o 20 ng/ml (88) o en estadios avanzados de la enfermedad (89). También se usa frecuentemente para valorar la respuesta a la quimio u hormonoterapia.

FIGURA 6.GO.Proceso metastásico óseo politópico.



1.4.6.5 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La introducción de la tecnología PET, tomógrafos y radiofármacos, ha supuesto una revolución en el diagnóstico por la imagen de los tumores sólidos en la última década. La utilidad de ésta técnica se tratará con mayor detalle más adelante en este mismo estudio (apartado 2).

1.5 TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CaP

La actitud terapéutica a adoptar en cada paciente con CaP debe ser individualizada, siendo aconsejable una estrategia multidisciplinar, principalmente en aquellos pacientes de alto riesgo.

Se han desarrollado diferentes sistemas de estratificación del riesgo de recidiva en el CaP, siendo todos ellos poco precisos. D'Amico distinguió tres niveles de riesgo en función del PSA, la escala de Gleason y el tamaño tumoral (90,91).

RIESGO	T	GLEASON	PSA PRE-IQ
Bajo	T1c-T2a	≤6	< 10ng/ml
Moderado	T2b	7	10-20 ng/ml
Alto	T3	≥8	>20 ng/ml

TABLA 4. Grupos de riesgo según D'Amico (90)

1.5.1 TRATAMIENTO DIFERIDO

No siempre un tratamiento agresivo inicial es la mejor opción en un CaP teniendo en cuenta las características de la enfermedad y el enfermo, pudiendo tomar otras opciones como:

A) Actitud expectante.

Se refiere a un tratamiento diferido guiado por los síntomas. Se realiza observación del CaP en varones ancianos en los que existe una alta comorbilidad, una elevada mortalidad competitiva relacionada y una esperanza de vida limitada.

B) Vigilancia activa.

Se propone en el caso de tumores poco agresivos con buen pronóstico, (PSA bajo, pequeño tamaño, gleason bajo). Se realizan TR, determinación del PSA y biopsias anuales. En el caso de modificación del TR, aceleración de la velocidad del PSA y aumento en el número de biopsias positivas o del Gleason, se iniciará un tratamiento local.

1.5.2 PROSTATECTOMÍA RADICAL (PR)

El tratamiento de elección del cáncer localizado de próstata es la prostatectomía radical (PR). Esta intervención consiste en la extirpación completa de todo el tejido glandular prostático y ambas vesículas seminales con márgenes libres de enfermedad. Se puede asociar o no una linfadenectomía pélvica bilateral.

Antes de plantear el tratamiento es importante valorar la esperanza de vida de cada paciente. Si ésta supera los 10 años y la enfermedad está localizada el objetivo de la PR es erradicar la enfermedad preservando la continencia y la potencia sexual.

Los resultados globales de la PR en enfermedad localizada son excelentes con supervivencias entre el 77% y el 94% a los 10 años según el grupo de riesgo (92).

En la actualidad existen diferentes técnicas quirúrgicas: la prostatectomía perineal (aplicada por primera vez por Young (93), y la prostatectomía radical retropúbica (Mummelaar y Millin) (94) que permite realizar una linfadenectomía pélvica bilateral en el mismo acto quirúrgico, la prostatectomía radical laparoscópica mínimamente invasiva y la prostatectomía radical con asistencia robótica.

Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes son disfunción/impotencia sexual, incontinencia de esfuerzo, estenosis uretral, hemorragia importante, linfocele y fístulas, lesión rectal, y todas aquellas comunes a la cirugía mayor. La tasa de mortalidad perioperatoria varía entre el 0-1.5% (95).

La descripción anatómica del completo venoso dorsal y los paquetes vasculonerviosos prostáticos por Walsh y Donker en 1982 (96) permitió una reducción de la hemorragia intraoperatoria y una menor afectación de la continencia y la potencia sexual.

La elección de una técnica u otra ha de hacerse en función del riesgo y la extensión de la enfermedad (valorando las diferentes pruebas del diagnóstico por la imagen), el estado general del paciente, las comorbilidades y la esperanza de vida, los riesgos quirúrgicos, así como los medios disponibles y la experiencia del cirujano (97).

En los pacientes con CaP localizado y riesgo bajo o intermedio la PR ha demostrado una reducción de la aparición de metástasis y una significativa disminución de la mortalidad (98). No existe consenso respecto a los pacientes con CaP localizado de alto riesgo. Habitualmente se desaconseja la cirugía en CaP localmente avanzado.

La linfadenectomía pélvica ampliada no está indicada en CaP localizado de bajo riesgo, habiendo de realizarse en los de riesgo intermedio cuando se estima que el riesgo de ganglios positivos es mayor al 7% (99)

1.5.3 RADIOTERAPIA EXTERNA (RTE)

La radioterapia externa para el tratamiento del cáncer de próstata ha evolucionado significativamente en las últimas décadas. Desde finales de los años 80 del siglo pasado se ha utilizado la radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D). Los datos anatómicos de paciente y su afectación tumoral se obtienen en la misma posición en que se posteriormente se planificara el tratamiento. Dichos datos se transfieren posteriormente a un sistema de planificación del tratamiento 3D sobre el que se dibujan los diferentes volúmenes de irradiación y los márgenes de seguridad. Esta tecnología ha permitido planificar campos pequeños de irradiación, adaptándolos al volumen tumoral y aumentar el control local gracias a la escalada de dosis, y reduciendo significativamente la toxicidad.

En la actualidad la radioterapia con modulación de la intensidad del haz (IMRT), utilizando colimadores multiláminas y nuevo software informático, permite una

distribución más compleja de la irradiación sobre la lesión a tratar y posibilita respetar estructuras sanas adyacentes al tumor.

En el Ca.P localizado de riesgo bajo e intermedio las dosis han de ser superiores a 74Gy (intervalo 76-81Gy) para mejorar la supervivencia a largo plazo (100,101). En el grupo de Ca.P de alto riesgo las dosis han de aumentarse. Actualmente no se realiza irradiación profiláctica de las cadenas linfáticas pélvicas (102).

En los tumores T3N0MO la RTE postquirúrgica inmediata tras PR mejora la supervivencia global, sin enfermedad bioquímica ni clínica (103)

En el Ca.P localmente avanzado se recomienda el tratamiento hormonal antiandrogénico concomitante y adyuvante a largo plazo (104). La irradiación linfática pélvica es opcional.

En el Ca.P de muy alto riesgo los paciente menores de 80 años, con ganglios linfáticos afectados por debajo de los ganglios regionales iliacos, con estado funcional de la OMS 0-1 y sin comorbilidades graves son candidatos a RTE y tratamiento hormonal a largo plazo, ya que se aumenta la supervivencia global, el control bioquímico y las recidivas locales y metastásicas (105).

La toxicidad post-radioterapia incluye toxicidad gastrointestinal (proctitis, diarrea crónica, obstrucción intestinal...), toxicidad genitourinaria (cistitis, hematuria, estenosis, incontinencia y disfunción eréctil) y linfedema de extremidades inferiores.

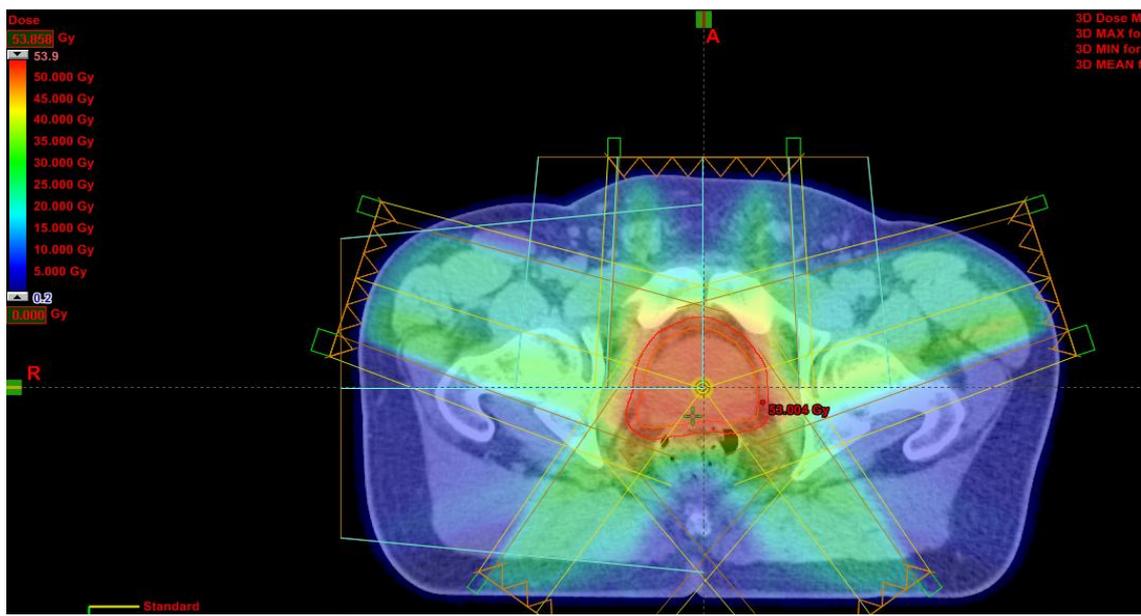


FIGURA 7. Planificación de RTE prostática

No se han realizado estudios aleatorizados en los que se compare prostatectomía radical (PR) con radioterapia externa (RTE) o braquiterapia por CaP localizado. El consenso de los *National Institutes of Health* (NIH) de 1988 (106), aún vigente, convino que la RTE obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo que la cirugía. Además la RTE consigue una calidad de vida similar a la conseguida con la cirugía.

1.5.4 BRAQUITERAPIA

El tratamiento con braquiterapia consiste en la implantación ecoguiada de partículas radioactivas en la glándula prostática.

En la braquiterapia permanente de bajas dosis se implantan partículas (semillas) de yodo-125 o paladio-103. Se liberan dosis bajas de radiación en el transcurso de semanas o meses.

En la braquiterapia temporal de altas dosis se implantan partículas de iridio-192 o el cesio-137 entre 5 y 15 minutos. Suele combinarse con RTE.

Entre los posibles efectos secundarios se han descrito alteraciones gastrointestinales y genitourinarias (estenosis uretral).

Los criterios de idoneidad para realizar un tratamiento braquiterápico como modalidad única en el Ca.P de bajo riesgo incluyen (107):

- Estadio cT1b-T2a No,Mo
- Gleason ≤ 6
- PSA inicial ≤ 10 ng/ml
- Menos del 50% de cilindros de biopsia afectados por cáncer
- Volumen prostático < 50 cm³
- Puntuación internacional de síntomas (IPSS) ≤ 12 .

La braquiterapia puede combinarse con RTE y/o hormonoterapia.

1.5.5 TERAPIA HORMONAL

La glándula prostática es fisiológicamente hormonodependiente. Los andrógenos son necesarios para el crecimiento, función y proliferación tanto de la glándula normal como de las células tumorales.

La secreción de testosterona está regulada por la hormona LHRH hipotalámica, la cual, a su vez, estimula la secreción hipofisaria de LH y FSH. La LH actúa sobre las células de Leydig promoviendo la secreción de testosterona. La testosterona se transforma en DHT en las células protáticas.

La terapia hormonal o terapia supresora de andrógenos (ADT) puede realizarse mediante la supresión de la secreción de andrógenos testiculares o por inhibición de la acción de los andrógenos circulantes sobre los receptores de las células protáticas. El tratamiento hormonal es útil en el control de la sintomatología de la enfermedad avanzada pero no hay pruebas concluyentes de que aumenten la supervivencia.

TIPOS DE TERAPIA HORMONAL

ORQUIECTOMÍA BILATERAL (CASTRACIÓN)

La extirpación de ambos testículos es la forma más rápida de conseguir la concentración de castración (<20ng/dl de testoterona con métodos actuales). Es definitiva y produce efectos psicológicos negativos.

ESTRÓGENOS.

Actúan por diferentes mecanismos de acción: disminuyendo la secreción de LHRH, inactivan los andrógenos, inhiben directamente el funcionalismo de las células de Leydig y provocan citotoxicidad directa sobre el epitelio prostático. El dietilestilbestrol es el más utilizado, si bien su uso está muy limitado por sus efectos cardiotóxicos.

AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE HORMONA LUTEINIZANTE (LHRH)

Son los fármacos de uso más extendido en la actualidad. Provocan una disminución de los receptores de LHRH suprimiendo la secreción hipofisaria de LH y FSH y secundariamente la producción de testosterona. Tras su administración se produce una elevación transitoria de los niveles de testosterona a los 2-3 días (fenómeno llamada) que se neutraliza con la administración conjunta de un antiandrógeno. Los niveles de castración se alcanzan en 2-4 semanas. Su eficacia es equivalente a la orquiectomía.

Dentro de sus efectos secundarios se han descrito un aumento del dolor óseo, obstrucción vesical, insuficiencia renal, compresión medular e hipercoagulabilidad. Para reducir la recidiva clínica se propone el tratamiento concomitante con antiandrógenos.

ANTAGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE HORMONA LUTEINIZANTE (LHRH)

Se unen de manera competitiva con los receptores LHRH hipofisarios provocando un descenso de la LH, FSH y testosterona. No causan exacerbación tumoral. Su eficacia se encuentra en estudio.

ANTIANDRÓGENOS

Compiten con la testosterona y la DHT en los receptores de la célula prostática.

Los antiandrógenos esteroideos (acetato de ciproterona, acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona) bloquean periféricamente los receptores de andrógenos, inhiben la LH y FSH, suprimen la producción adrenal y tienen propiedades progestágenas. Producen disminución de la libido y disfunción eréctil, pudiendo provocar cardiopatia y hepatotoxicidad.

Los antiandrógenos no esteroideos (Nilutamida, Flutamida y Bicalutamida) no inhiben la secreción de testosterona por lo que se preserva la libido y la densidad mineral ósea, pero provocan ginecomastia, dolor mamario y sofocos.

TRATAMIENTOS COMBINADOS

Se trata de combinar antiandrógenos con análogos de la LHRH, reduciendo así la testosterona sérica de origen testicular y bloqueando la acción prostática de los andrógenos restantes de origen suprarrenal, consiguiendo un bloqueo androgénico completo (BAC). En la actualidad no existe consenso sobre la utilidad de la BAC sobre la monoterapia.

TABLA 5. Resumen de las recomendaciones del tratamiento primario del CaP.

Tomada de Guía clínica sobre el cáncer de próstata. European Association of Urology 2010 (97).

ESTADIO	TRATAMIENTO	COMENTARIOS	GR*
T1a	Vigilancia activa	Tratamiento de referencia de los pacientes con tumores bien y moderadamente diferenciados y una esperanza de vida < 10 años. En los pacientes con una esperanza de vida > 10 años se aconseja la reestadificación con RTUP y biopsia.	B
	PR	Opcional en los pacientes jóvenes con una esperanza de vida prolongada, especialmente en los tumores poco diferenciados.	B
	RTE	Opcional en los pacientes jóvenes con una esperanza de vida prolongada, especialmente en los tumores poco diferenciados. Mayor riesgo de complicaciones tras una RTUP, especialmente con la radioterapia intersticial.	B
	Hormonal	No es una opción	A
	Combinación	No es una opción	C
T1B-T2B	Vigilancia activa	Opción de tratamiento en los pacientes con tumores cT1c-cT2a, PSA < 10 ng/ml, puntuación de Gleason en la biopsia ≤ 6, ≤ 2 biopsias positivas y ≤ 50 % de afectación por cáncer en cada biopsia. Pacientes con una esperanza de vida < 10 años. Pacientes que no acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento.	B
	PR	Tratamiento de referencia de los pacientes con una esperanza de vida > 10 años que acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento.	A
	RTE	Pacientes con una esperanza de vida > 10 años que acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Pacientes con contraindicaciones de la cirugía.	B

		Pacientes con condición física deficiente, una esperanza de vida de 5-10 años y tumores poco diferenciados (se recomienda un tratamiento combinado; véase más adelante).	
	Braquiterapia	La braquiterapia TDA puede considerarse en caso de CaP de bajo riesgo, pacientes con un volumen prostático ≤ 50 ml y un IPSS ≤ 12 .	B
	Hormonal	Pacientes sintomáticos, que necesiten paliación de los síntomas, no aptos para un tratamiento curativo.	C
		Los antiandrógenos se asocian a una peor evolución que la 'actitud expectante' y no se recomiendan.	A
	Combinación	En pacientes de alto riesgo, el tratamiento hormonal neoadyuvante y el tratamiento hormonal concomitante + radioterapia provocan un aumento de la supervivencia global.	A
T3-T4	Actitud expectante	Opción en los pacientes asintomáticos con tumores T3 bien y moderadamente diferenciados y una esperanza de vida < 10 años que no son aptos para un tratamiento local.	C
	PR	Opcional en pacientes seleccionados con tumores T3a, PSA < 20 ng/ml, puntuación de Gleason en la biopsia ≤ 8 y una esperanza de vida > 10 años.	C
	RTE	T3 con una esperanza de vida $> 5-10$ años. El aumento de la dosis > 74 Gy parece beneficioso. Debe recomendarse una combinación con tratamiento hormonal (véase más adelante).	A
	Hormonal	Hormonal Pacientes sintomáticos con tumores T3-T4 extensos, concentración elevada de PSA ($> 25-50$ ng/ml) y PSA _{dt} < 1 año. A petición del paciente, pacientes con condición física deficiente.	A
	Combinación	La supervivencia global mejora con el tratamiento hormonal concomitante y adyuvante (3 años) combinado con radioterapia	A

		externa.	
		THN + prostatectomía radical: sin indicación.	B
N+, M0	Actitud expectante	Pacientes asintomáticos. A petición del paciente (PSA < 20-50 ng/ml), PSAdt > 12 meses. Se precisa un seguimiento muy estrecho.	B
	PR	Opcional en pacientes seleccionados con una esperanza de vida > 10 como parte de un tratamiento multimodal.	C
	RTE	Opcional en pacientes seleccionados con una esperanza de vida > 10 años, es obligatorio un tratamiento combinado con privación androgénica adyuvante durante 3 años.	C
	Hormonal	Tratamiento de referencia en tumores N > N1.	A
	Combinación	No es una opción de referencia. A petición del paciente.	B
M1	Actitud expectante	No es una opción de referencia. Puede deparar una peor supervivencia o más complicaciones que el tratamiento hormonal inmediato. Se precisa un seguimiento muy estrecho.	B
	PR	No es una opción.	C
	RTE	No es una opción con intención curativa; opción terapéutica en combinación con privación androgénica para controlar los síntomas locales derivados del cáncer.	C
	Hormonal	Tratamiento de referencia. Obligatorio en los pacientes sintomáticos.	A

***Grado Naturaleza de las recomendaciones**

A Basada en estudios clínicos de buena calidad y coherencia en los que se abordan las recomendaciones concretas y que incluyen al menos un ensayo aleatorizado

B Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados

C Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

1.6 SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

Tras la prostatectomía radical o la radioterapia con intención curativa, desafortunadamente, es posible la persistencia de enfermedad residual o la aparición de recidivas.

Es importante, por tanto, realizar un seguimiento postratamiento adecuado al estado clínico del paciente, al tratamiento previo realizado y a la posibilidad de tratamiento de segunda línea con intención curativa o paliativa.

1.6.1 SEGUIMIENTO DEL PSA.

A los 5-10 años tras el tratamiento inicial entre un 20 y 50% de los enfermos (68,69) presentan recidiva bioquímica en forma de un aumento de los niveles del PSA. Este incremento en los valores del PSA suele preceder a la recidiva clínica y los hallazgos por imagen, y es por tanto, una pieza fundamental en el seguimiento de estos pacientes.

Dichos valores siempre han de ser confirmados en una segunda determinación y acompañarse de una evaluación clínica. Es decir, una elevación puntual del PSA no es indicación para iniciar una terapia de segunda línea.

1.6.2 DEFINICIÓN DE RECIDIVA BIOQUÍMICA.

La definición de recidiva bioquímica según los valores de PSA ha sufrido variaciones en los últimos años y es diferente en los casos tratados con PR y RTE (70, 71, 72).

Recidiva bioquímica tras PR.

Actualmente se define la recidiva en pacientes prostatectomizados como un valor de PSA > 0.2 ng/ml confirmado en dos análisis consecutivos tras la cirugía.

A las 6 semanas tras la PR con intención curativa es esperable que el valor del PSA sea indetectable. Si el PSA se mantiene elevado se presupone la persistencia de tejido prostático, ya sea en los bordes quirúrgicos o en micrometástasis no detectadas previamente a la cirugía.

Las elevaciones lentas y progresivas son habitualmente secundarias a recidivas locales, mientras que las elevaciones rápidas en el tiempo son indicativas de enfermedad metastásica

Recidiva bioquímica tras RTE.

Se define como un incremento mayor o igual a 2 ng/ml sobre el PSA nadir obtenido tras la radioterapia externa, tanto si está asociado o no a hormonoterapia.

La disminución del PSA tras RTE es mucho más lenta que tras PR y no suele alcanzar valores indetectables. Parece existir una clara relación entre un PSA nadir < 0.5 ng/ml y la supervivencia libre de enfermedad y fallo bioquímico (108), pero ningún valor absoluto define el éxito o fracaso del tratamiento.

1.6.3 DETECCIÓN DE RECIDIVAS.

El incremento de PSA es muy sensible para la sospecha de recidiva, pero no permite la localización de la misma.

La sensibilidad de las exploraciones de imagen (ecografía transrectal, tomografía axial computerizada [CT] con contraste y resonancia magnética [RM] endorectal) para la detección de recidiva local es baja. Así mismo el estudio de lesiones ganglionares y de metástasis (M1) a distancia (principalmente óseas), se realiza mediante CT, RM y gammagrafía ósea (GGO) con resultados también muy variables (109).

La localización y caracterización de dichas lesiones es importante porque varía la opción terapéutica a escoger en cada caso (tratamiento local o sistémico).

Consecuentemente se ha hecho necesario la utilización de nuevos métodos de diagnóstico por la imagen, centrados en este momento en las técnicas híbridas PET/CT y la utilización de radiofármacos marcados con Colina, motivo de estudio de esta tesis.

1.6.4 TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DEL CA.P

Una correcta localización y la extensión de la recidiva es primordial para la elección del tratamiento de la recidiva.

Tratamiento de la recidiva bioquímica tras la PR

En caso de recidiva local se recomienda RTE de rescate con 64-66 Gy. Ante la sospecha de recidiva sistémica se indicará una terapia de privación androgénica para reducir el número de metástasis clínicas. Pueden utilizarse análogos de la LHRH/orquiectomía o bicalutamida,

Tratamiento de la recidiva del PSA tras la radioterapia

Las recidivas locales pueden tratarse mediante una prostatectomía radical de rescate en pacientes con enfermedad limitada a la próstata. La criocirugía y la braquiterapia serían segundas opciones en pacientes con contraindicación de cirugía.

Se realizará terapia de privación androgénica ante la sospecha de recidiva sistémica.

Existen múltiples variantes de tratamiento, con intención paliativa o curativa, en función del estado clínico del paciente, los valores del PSA, el número, la extensión y la localización de las lesiones, así como la posibilidad de tratamientos combinados. Cada uno de ellos ha de valorarse individualmente para cada paciente.

2. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

2.1 INTRODUCCIÓN.

La tomografía por emisión de positrones es una técnica no invasiva de diagnóstico por la imagen que utiliza las propiedades radioquímicas de diferentes radiofármacos, para la detección y cuantificación de procesos metabólicos intracelulares (110, 111, 112, 113).

Para ello se precisa de la síntesis de dichos radiofármacos en laboratorios radioquímicos equipados con un ciclotrón, y de tomógrafos PET o tomógrafos híbridos PET/CT capaces de detectar los positrones emitidos por dichos radiofármacos. Estos tomógrafos permiten la reconstrucción de imágenes de los procesos metabólicos ocurridos en las diferentes células y tejidos.

La tecnología PET actual ha sido posible tras el desarrollo tecnológico que en diferentes áreas se produjeron durante el siglo XX.

La existencia y las propiedades de los positrones fueron descubiertas por Dirac en 1927. El ciclotrón fue inventado por Lawrence en 1930, lo que permitió la síntesis de isótopos emisores de positrones. Durante la segunda mitad del siglo XX se estudió la posibilidad de obtener imágenes de interés científico y médico utilizando dichos isótopos. Se valoró la utilidad de diferentes tipos de detectores que utilizaban la detección por coincidencia, pero no fue hasta 1974 que se desarrolló el primer tomógrafo PET (Phelps y Hoffman). El primer PET/TAC fue diseñado por Townsend en la Universidad de Pittsburgh en 1998 (114).

2.2 BASES FÍSICAS PET.

La transformación nuclear necesaria para que un elemento químico sea capaz de emitir positrones es desfavorable energéticamente por lo que no es habitual en la naturaleza. Dicha situación se ha de forzar artificialmente en un ciclotrón.

Un ciclotrón es una cámara de alto vacío que mediante campos magnéticos y un sistema de radiofrecuencia genera un campo eléctrico alternante que permite acelerar a grandes velocidades partículas elementales producidas mediante una fuente de iones situada en el centro de la cámara. Posteriormente estas partículas aceleradas con alta energía son desviadas para colisionar sobre un elemento precursor o blanco. Con ello se consigue producir radionúclidos emisores de positrones, donde a partir de un protón se generará un neutrón y un positrón. Estos radionúclidos, en el laboratorio radioquímico, se unen a otras moléculas generando los diferentes radiofármacos.

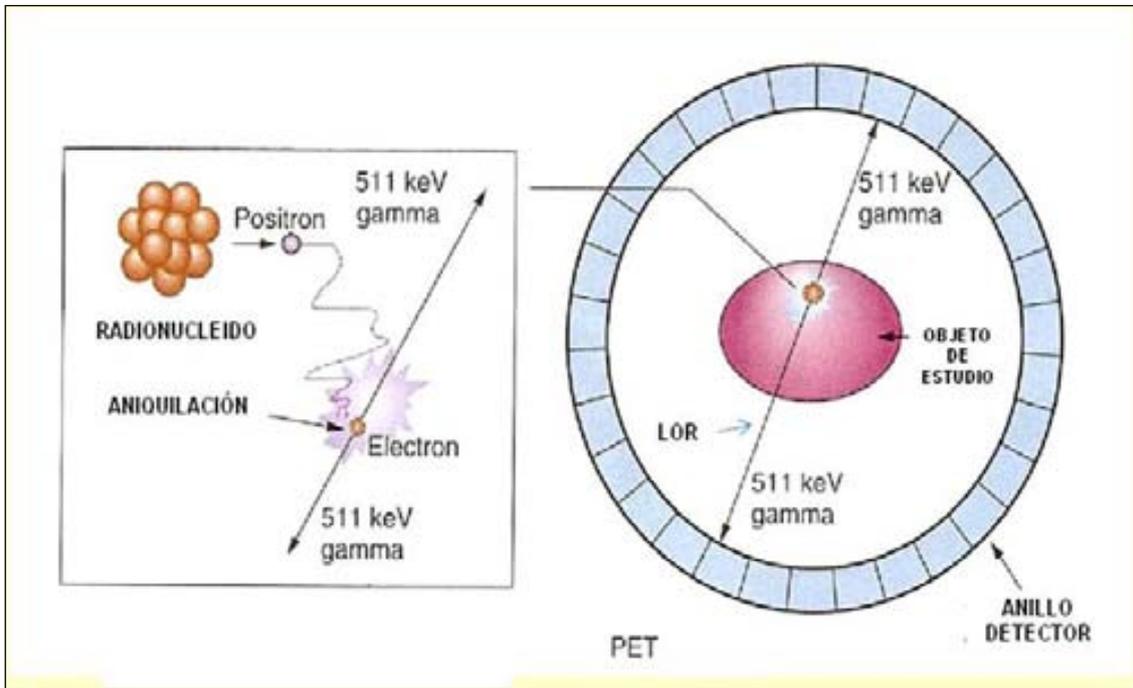
En la reacción de aniquilación producida por la combinación de un positrón y un electrón se genera energía en forma de dos fotones a partir de la masa de ambos, según predice la ecuación de Einstein ($E=mc^2$). Los fotones de aniquilación producidos se desplazan por el espacio en una misma dirección pero en sentido opuesto con una energía de 511KeV. Estos fotones, en coincidencia, han de ser detectados por los detectores PET.

2.3 EQUIPOS PET

2.3.1 DETECTORES

Los equipos PET han de ser capaces de detectar fotones y distinguir aquellos que son producto de la aniquilación positrónica de los que no. La línea que une a los detectores de cada una de las aniquilaciones se denomina línea de respuesta LOR y la capacidad de identificación de esta línea es la colimación electrónica del equipo. Así mismo los fotones alineados deben alcanzar el detector con un decalaje temporal determinado (nanosegundos) que se denomina ventana de coincidencia, y su energía debe ser mayor a un mínimo para garantizar que no es debido a un proceso de dispersión.

FIGURA 8. Aniquilación de positrones, línea LOR y detección PET.



La ventana de coincidencia dependerá de la sensibilidad del cristal de centelleo para producir luz, de forma que cuanto más sensible sea más fotones reconocerá en un tiempo menor.

Existen diferentes tipos de cristales de centelleo, los más utilizados son: germanato de bismuto (GGO), Ortosilicato de gadolinio (GSO) y ortosilicato de lutecio (LSO). Sus características más destacadas se muestran en la tabla 6.

TABLA 6. Cristales de centelleo PET.

Cristal	Longitud de onda en emisión máxima (nm)	Índice de refracción	τ rise (tiempo de subida) (ns)	Tiempo de desexcitación (ns)	Producción de luz (fotones/MeV)
LSO	420	1.82	0.8	40	25000
GSO	440	1.85	10	60	9000
BGO	480	2.15	5	300	2500

Los cristales de centelleo están acoplados a un tubo fotomultiplicador que transforma la energía electromagnética en impulsos eléctricos y la amplificará. Los cristales y fotomultiplicadores se unen a su vez en bloques detectores independientes que cuentan con una electrónica propia. De esta manera en el periodo en que se detecta un fotón y se le asigna una posición en la matriz del cristal, ese bloque detector queda inactivo, siendo el resto de los bloques detectores capaces de detectar nuevos eventos.

2.3.2 ANÁLISIS, CORRECCIÓN Y RECONSTRUCCIÓN DE DATOS

Además de las innovaciones relacionadas con los diferentes materiales de detección ha sido necesario desarrollar nuevos software y hardware que permitieran procesar los datos obtenidos y reconstruirlos en imágenes.

El software debe contrarrestar los diferentes fenómenos asociados a la interacción fotónica con la materia antes de ser detectados, los tiempos muertos y la atenuación:

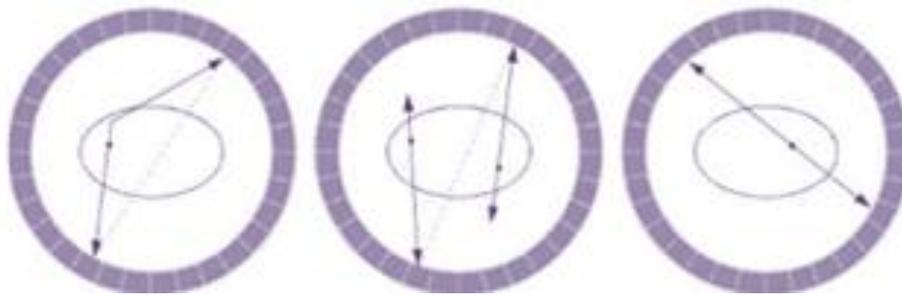
a) Dispersión (scatter):

Desde el lugar de la aniquilación hasta los detectores los fotones interactúan con los núcleos de los átomos de la materia, lo que provoca cambios en su dirección y su energía, lo que podría generar una LOR incorrecta y pérdida energética significativa. Por ello algunos equipos PET utilizan discriminadores energéticos que rechazan los fotones fuera de un umbral energético determinado. La dispersión es más evidente en las zonas de mayor captación del trazador por lo que el fenómeno no es homogéneo. Existen métodos que predicen e intentan corregir estos efectos, como el Método Monte-Carlo, que consiste en un algoritmo matemático que simula de forma estadística la dispersión.

b) Coincidencias aleatorias (randoms)

Secundariamente a los cambios de dirección fotónica es posible que los detectores registren fotones de energía similar, a 180° y dentro del tiempo establecido, pero que procedan de proceso de aniquilación diferentes. Este fenómeno se describe como ruido homogéneo.

FIGURA 9. Fenómenos de dispersión y coincidencias aleatorias.



DISPERSIÓN

COINCIDENCIAS ALEATORIAS

COINCIDENCIA VERDADERA

(•) Aniquilación () Foton gamma → (----) Línea LOR asignada.

c) Pérdidas por tiempos muertos (losses)

A mayor tasa de conteo mayor es el tiempo muerto de un detector, por tanto en las regiones de alta captación del trazador se produce una mayor pérdida de cuentas.

d) Atenuación

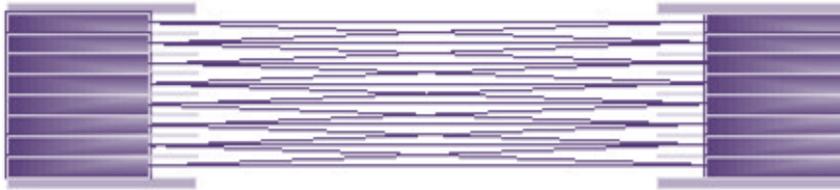
Como los fotones sufren interacción con la materia durante su camino hasta alcanzar el detector, se calcula que entre el 60% y el 80% de los fotones sufren procesos de atenuación. Las imágenes no corregidas por atenuación presentan una pérdida significativa de captación en las estructuras centrales y magnificación de las estructuras periféricas.

Los tomógrafos PET realizan corrección de la atenuación mediante la adquisición de imágenes de transmisión. Dichas imágenes se obtienen utilizando fuentes de germanio 68 o la radiación X en los equipos híbridos que tienen asociados un TC.

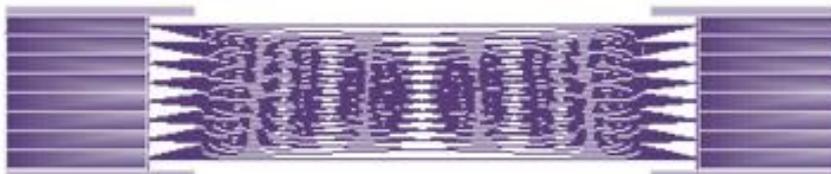
Tipos de adquisición.

Se denomina adquisición 2D a la que utiliza anillos septales situados entre los diferentes detectores, limitando las LOR a las situadas en el plano de cada anillo y eliminando los fotones de otros planos, disminuyendo así la dispersión y las coincidencias aleatorias. En la adquisición en modo 3D se eliminan los anillos septales y se permite la coincidencia entre todos los cristales detectores, aumentándose así la sensibilidad a costa de aumentar la dispersión y los randoms. Ésta última reduce significativamente el tiempo de adquisición y el consumo de radiofármacos.

FIGURA 10 y 11. Tipos de adquisición PET.



2D



3D

En la actualidad la reconstrucción de las imágenes se realiza principalmente por técnicas iterativas: aproximaciones estadísticas que consisten en conjeturar una función objetivo y calcular la probabilidad de que la imagen resulte de las proyecciones medidas, siendo la más común la Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM).

2.3.3 EQUIPOS PET/TC

Los equipos híbridos PET/TC combinan en un solo tomógrafo dos técnicas diferentes de imagen, el PET y el TC (114).

Las imágenes PET tienen una resolución espacial limitada (7-9mm aproximadamente). Además el escaso contraste entre la captación de diferentes tejidos dificulta, en ocasiones, su diferenciación. Todo ello da lugar a una pobre información anatómica en los estudios PET. El TC es una técnica de imagen morfológica con alta resolución espacial que permite diferenciar correctamente los diferentes tejidos y estructuras, pero no permite distinguir el metabolismo tisular.

Los equipos PET/TC permiten de una manera integrada obtener secuencialmente imágenes morfológicas por TC y metabólicas por PET y registrarlas. Las imágenes fusionadas aportan una mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica que las imágenes obtenidas de forma separada. Además permite el uso de contrastes

radiológicos orales o endovenosos que ayudan al estudio de estructuras intestinales así como de estructuras vasculares y de perfusión tisular.

Así mismo la información obtenida en el estudio TC permite corregir la dispersión, la atenuación y los errores de volumen parcial de las imágenes PET. También reduce significativamente los tiempos de la imagen de transmisión que clásicamente se realizaba con las fuentes de germanio 68.

FIGURA 12. Tomógrafo PET/TC. Visión externa

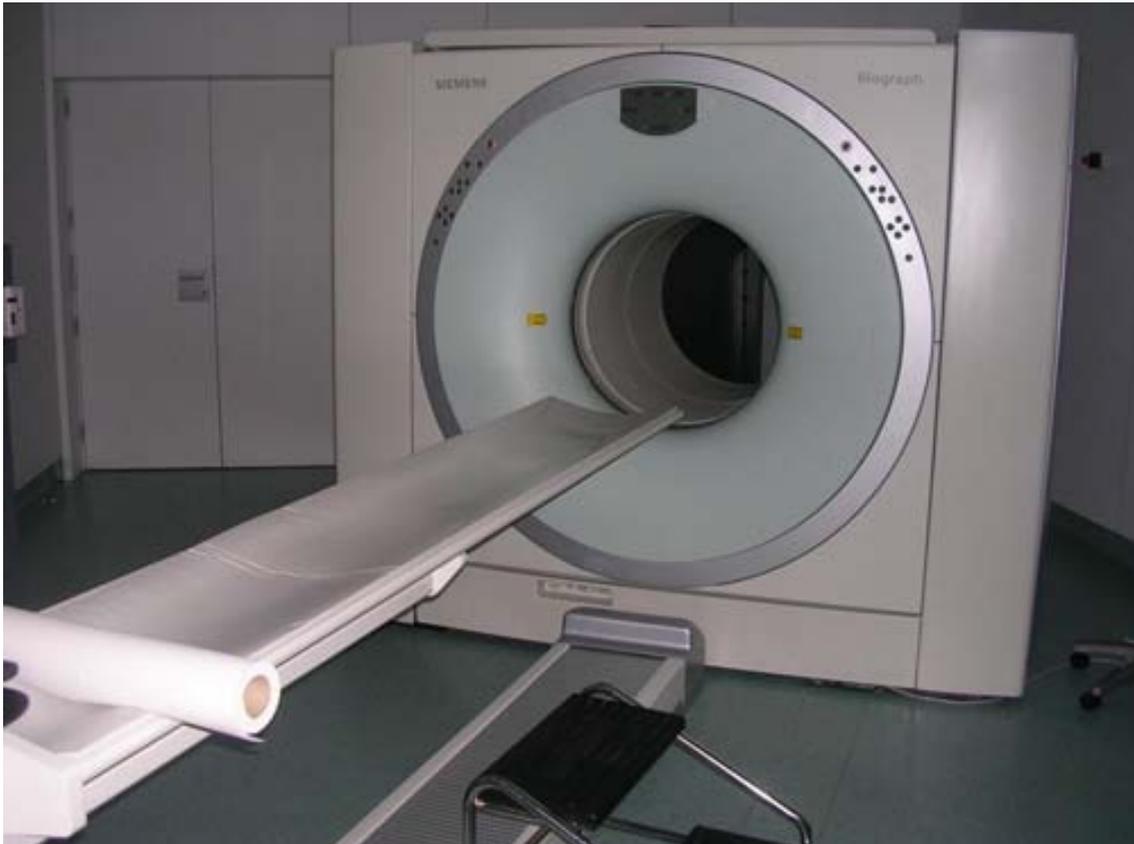
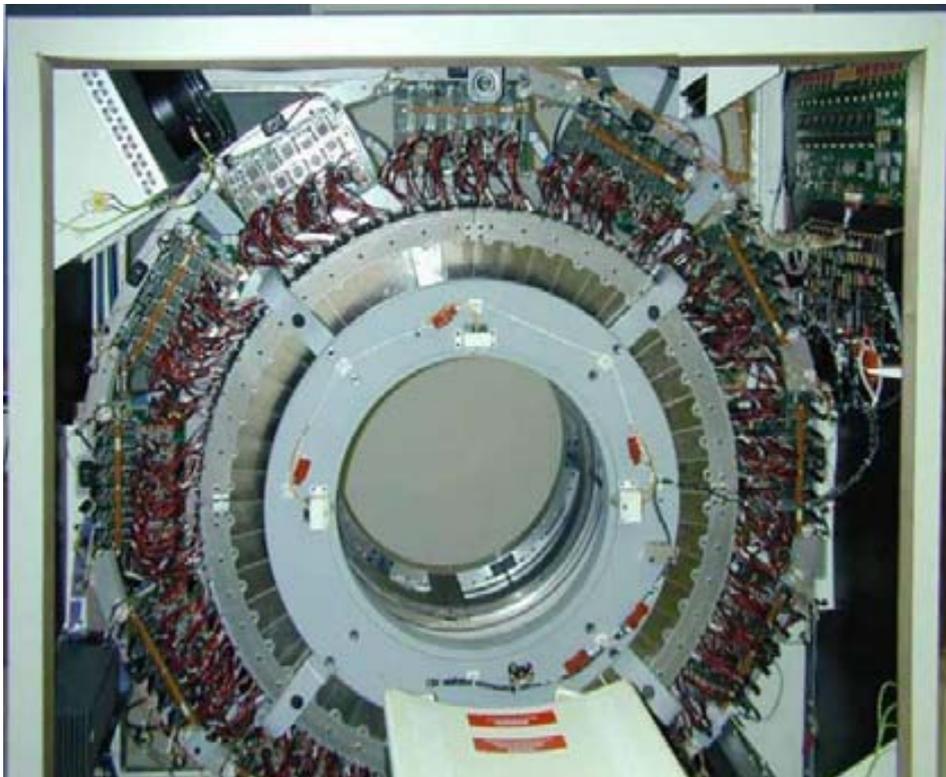


FIGURA 13. Tomógrafo PET/TC. Anillo de detección.



2.4 RADIOFÁRMACOS

Los radiofármacos están reconocidos como medicamentos y legalmente se exige que cumplan las Normas de Correcta Fabricación y los controles de calidad establecidos para asegurar la calidad de la producción. Precisan de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Para la producción de la mayoría radiofármacos es necesario un ciclotrón y un laboratorio de radioquímica/radiofarmacia (115).

En el ciclotrón se producen, mediante la aceleración de partículas cargadas y el bombardeo de un blanco específico, los diferentes radionucleidos PET. Éstos posteriormente se unirán al precursor correspondiente, en los módulos de síntesis, para formar el radiofármaco PET.

También se pueden producir radiofármacos en generadores PET, que son sistemas integrados donde un radionúclido primario genera por desintegración el radionúclido emisor de positrones que se unirá al precursor para dar lugar al radiofármaco.

TABLA 7 de radionucleidos PET producidos en ciclotrón.

RADIONÚCLIDO	VIDA MEDIA (minutos)	ENERGIAmax β^+ (MeV)	REACCIÓN NUCLEAR
18F	109.8	0.64	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ / $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$
11C	20.4	0.97	$^{14}\text{N}(p, n)^{14}\text{C}$
15O	2.0	1.72	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ / $^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$
13N	10.0	1.20	$^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$

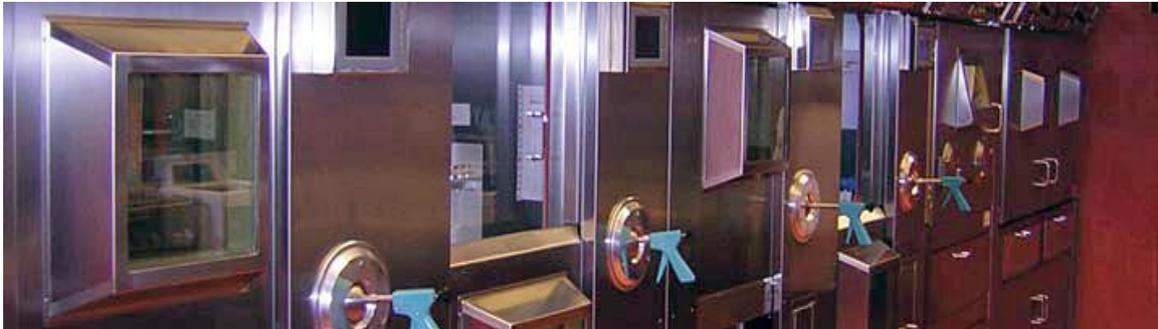
La mayoría de los radionucleidos tienen periodos de semidesintegración cortos. Algunos de ellos como el ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O obligan a tener el ciclotrón y el tomógrafo PET en la misma instalación para ser utilizados.

En contraposición, otros radionucleidos de vida más larga como el ^{18}F pueden comercializarse para su uso a distancia.



FIGURA 15.Ciclotrón

FIGURA 16. Radiofarmacia.



2.4.1 RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON 18F:

El flúor 18 es el radionúclido de uso más extendido en la actualidad. Se puede producir por la irradiación de ^{18}O con protones o por irradiación de ^{20}Ne con deuterones. El ^{18}F es un isótopo altamente reactivo lo que permite conseguir multitud de sustancias fluoradas emisoras de positrones.

Su vida media (110 minutos) permite su distribución a servicios de medicina nuclear que no disponen de ciclotrón.

Entre los radiofármacos marcados con ^{18}F destacan:

^{18}F -FDG:

La 2-[^{18}F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) es el fármaco PET de referencia en la actualidad. Es el único radiofármaco de comercialización y uso rutinario en la práctica clínica en la actualidad en nuestro medio. Se trata de un análogo de la glucosa en el que se ha substituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de ^{18}F .

La FDG es incorporada por las células por los mismos mecanismos que la glucosa no marcada.

Los transportadores de sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT) mediante transferencia pasiva y difusión facilitada permiten el paso de la FDG al interior celular. Allí por acción de la hexoquinasa se fosforila a ^{18}F -FDG-6-fosfato lo que impide que pueda ser metabolizada por las vías de la glicolisis o la glucogenogénesis. Por ello la FDG sufre un atrapamiento celular que permite su detección y cuantificación.

Con el paso del tiempo el flúor se convierte en ^{18}O , con capacidad para captar un catión de H^+ y convertirse en glucosa-6-fosfato, que podrá ser metabolizada normalmente.

Así pues la FDG es en realidad un marcador de metabolismo glucídico, si bien el aumento de su captación en las células tumorales es secundario a la necesidad de aumentar el consumo de glucosa para mantener una elevada tasa de proliferación.

Además, las células tumorales pueden presentar un aumento de la captación de FDG por aumento de los transportadores de membrana para la glucosa, por aumento de las enzimas glicolíticas y por el uso del metabolismo anaeróbico, que pese a ser energéticamente menos rentable es más rápido.

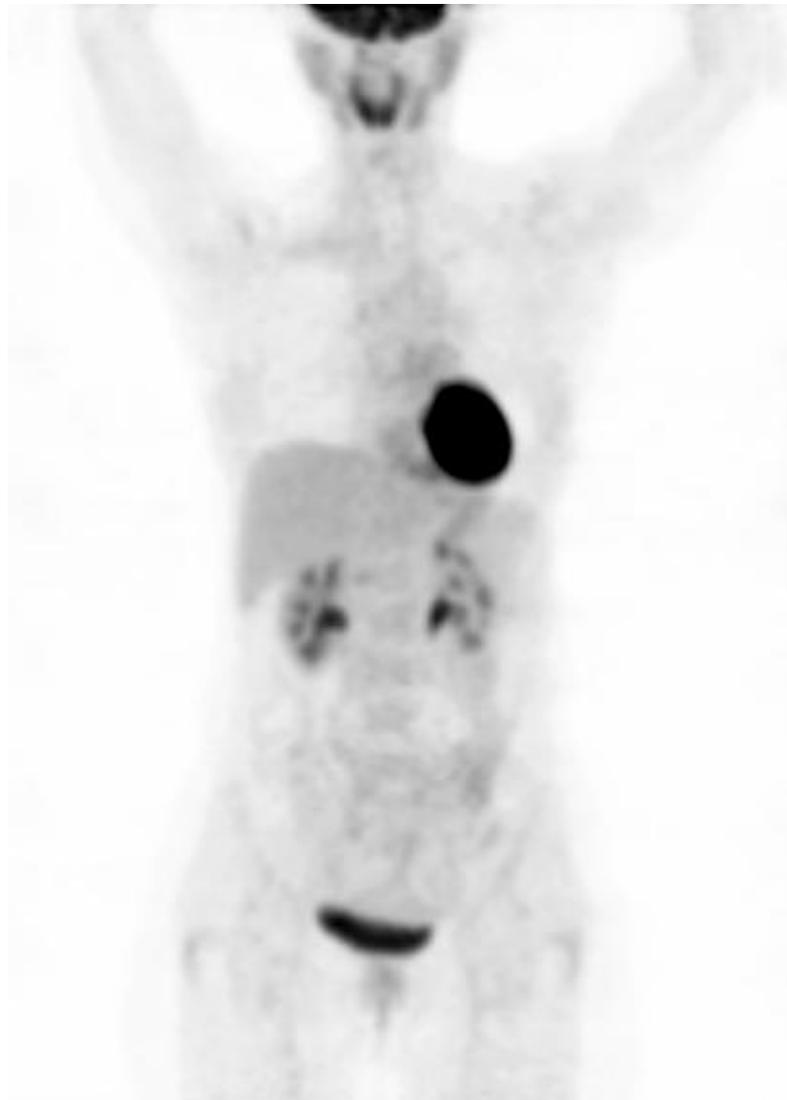


FIGURA 17 Estudio PET ^{18}F -FDG. Distribución fisiológica.

La distribución fisiológica de la FDG, tomando la captación normal en mediastino como base, muestra una captación elevada en el córtex cerebral (la más intensa), en los grupos musculares en activo durante el tiempo de incorporación del radiofármaco (oculomotores, deglución), glándulas salivares, miocardio (variable según el tiempo de ayuno), región periareolar mamaria (en función de la fase del ciclomenstrual), pared gástrica e intestinal (variable y no homogénea), hígado y bazo (de manera homogénea). Así mismo se observa una intensa actividad en riñón, uréteres y vejiga, debido a la eliminación urinaria de la FDG (116).

Aplicaciones clínicas del PET/CT con 18F-FDG:

El uso del PET/CT con FDG está ampliamente extendido en los países occidentales y sus aplicaciones son múltiples dentro de los campos de la neurología y la cardiología, pero principalmente su uso está dirigido a los procesos oncológicos:

- Diagnóstico diferencial de malignidad/benignidad.
- Localización tumor primario de origen desconocido.
- Predicción del grado de malignidad y pronóstico.
- Localización de punto de biopsia para aumentar su rendimiento.
- Estadificación tumoral.
- Planificación de radioterapia.
- Valoración de la respuesta al tratamiento.
- Valoración de lesiones residuales (recurrencia vs. necrosis).
- Estudio de recidivas.

La FDG ha demostrado utilidad en el estudio de la mayoría de las neoplasias sólidas, en algunos o todos los momentos del proceso oncológico.

Las diferentes agencias de valoración de los estudios de diagnóstico por la imagen publican regularmente las indicaciones oncológicas que consideran costo-eficientes. Dichas indicaciones varían según el país y la agencia de valoración, y se ha ido modificando progresivamente en los últimos años.

Se puede consultar la guía PET-TC. Protocolo de Prescripción editada en España por la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado en 2011 (117) o la agencia americana Medicare.

Otros Radiofármacos marcados con 18F:

18F DOPA: es un aminoácido análogo de la L-dihidroxifenilalanina que ha demostrado utilidad en la detección de lesiones primarias y metastásicas de origen neuroendocrino (carcinoides, tumores pulmonares de célula pequeña, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma).

También permite el estudio de la función dopaminérgica presináptica.

18F FLUOROTIMIDINA: es un trazador de proliferación celular *in vivo* que refleja la actividad de la timidina kinasa-1 (TK1) expresada durante la fase de síntesis del DNA. Ha demostrado una mayor sensibilidad que la FDG en el estudio de gliomas de alto grado y una buena correlación con el marcador de proliferación celular ki-67 en cáncer de pulmón, carcinoma colo-rectal y linfoma.

18F-FLUORMISONIDAZOL: permite el estudio por imagen del estado de oxigenación, la heterogeneidad de la hipoxia y la angiogénesis de los tejidos tumorales. Esta información puede resultar muy útil a la hora de elegir tratamientos alternativos en el caso de fracaso terapéutico inicial y la monitorización de los mismos.

18F-FLUORURO: de utilidad demostrada en la detección de metástasis óseas. La captación de este trazador se debe al intercambio del ion fluoruro con los cristales de hidroxiapatita formando fluoroapatita. Su alta sensibilidad lo sitúa por encima de la gammagrafía ósea y la FDG en el estudio inicial y seguimiento de lesiones óseas metastásicas.

18F-COLINA: la captación de colina traduce la proliferación celular ya que ésta forma parte esencial de los fosfolípidos de la membrana celular. En el cáncer de próstata puede resultar útil en la detección de recidivas. La colina también puede ser marcada para su uso como radiofármaco con 11C .

18F-FDDNP: se une a las proteínas beta-amiloides y tau. De utilidad en el estudio de las demencias tipo Alzheimer.

2.4.2 RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON 11C:

11C-METIONINA: es un marcador de proliferación celular que refleja el incremento del transporte de aminoácidos y la síntesis proteica relacionada con la proliferación celular. Existe una buena evidencia inicial de la utilidad de la 11C-metionina en el estudio de lesiones tumorales cerebrales con mejores resultados que la FDG en parte por su baja captación en el tejido cerebral normal.

Además permitiría distinguir entre tumores de alto y bajo grado. Así mismo se ha descrito su utilidad para localizar adenomas paratiroides.

11C-COLINA: La colina es necesaria para formar fosfatidilcolina, un elemento esencial para los fosfolípidos de la membrana celular. Algunos tumores malignos, como el carcinoma de próstata muestran una alta proliferación celular con incremento del metabolismo de la membrana celular, lo que aumenta la captación de colina. La 11C-colina presenta una eliminación urinaria significativamente menor que la FDG lo que permite el estudio de neoplasia de vejiga y próstata.

A este radiofármaco, objeto del presente estudio, se le dedica un capítulo más exhaustivo (apartado 3.1).

11C-FLUMAZENIL: es un antagonista de receptores benzodiazepínicos del sistema nervioso central. Es de utilidad en la epilepsia para la localización de focos epileptógenos y su valoración prequirúrgica.

FIGURA 17. Módulo de síntesis de radiofármacos.



2.4.3 OTROS RADIOFÁRMACOS PET

68 GA-DOTATOC: es un análogo de la somatostatina que ha demostrado mejores resultados que la FDG y otros radiofármaco de uso habitual como el ¹¹¹In-DTPAOC en el estudio de tumores neuroendocrinos (especialmente carcinoides), incluyendo lesiones de pequeño tamaño. También parece ofrecer buenos resultados en el estudio de meningiomas.

13N-NH3: utilizado en estudios de perfusión miocárdica por su difusión libre a través de la membrana celular.

150 -H2O: se utiliza en estudios de perfusión sanguínea cardiaca, cerebral o tumoral.

Existen muchas otras moléculas marcadas con radionúclidos emisores de positrones que se encuentran en estudio pre-clínico o clínico inicial. Se espera que en los próximos años algunas de ellas se incorporen, una vez demostrada su utilidad, en la práctica clínica.

Esto permitirá un estudio dirigido de la cada una de las neoplasias, en función de sus características histológicas y bioquímicas, aumentando así la eficiencia diagnóstica de las pruebas de imagen.

TABLA 8. Resumen radiofármacos PET.

<i>RADIOFÁRMACO</i>	<i>APLICACIÓN</i>
<i>18F-FDG</i>	<i>Metabolismo glicídico</i>
<i>18F-fluorotimidina</i>	<i>Proliferación celular</i>
<i>18F-fluoro-tirosina</i>	<i>Metabolismo aminoácidos</i>
<i>18F-FDOPA</i>	<i>Metabolismo dopaminérgico</i>
<i>18F-Colina</i>	<i>Síntesis de fosfatidilcolina</i>
<i>18F-fluoromisonidazol</i>	<i>Hipoxia tisular</i>
<i>18F-fluoruro de sodio</i>	<i>Metabolismo óseo</i>
<i>18F-MPPF</i>	<i>Receptores serotonina</i>

<i>18F-Fluoxetina</i>	<i>Recaptación serotonina</i>
<i>18F-halotano</i>	<i>Distribución del anestésico</i>
<i>18F-fluoroestradiol</i>	<i>Receptores estrogénicos</i>
<i>18F.tamoxifeno</i>	<i>Distribución del quimioterápico</i>
<i>18F-fluorouracilo</i>	<i>Distribución del quimioterápico</i>
<i>18F-fluorodesoxiuridina</i>	<i>Síntesis de DNA</i>
<i>18F-FDDNP</i>	<i>Proteínas b-amiloidea y tau</i>
<i>11C-acetato</i>	<i>Metabolismo b -oxidativo</i>
<i>11C-colina</i>	<i>Síntesis fosfatidilcolina</i>
<i>11C-cocaina</i>	<i>Transportador de dopamina</i>
<i>11C-leucina</i>	<i>Transporte de aminoácidos.</i>
<i>11C-deprenilo</i>	<i>Sustrato MAO-B</i>
<i>11C-flumazenil</i>	<i>Receptores benzodiazepínicos</i>
<i>11C-metionina</i>	<i>Metabolismo aminoácidos</i>
<i>11C-metil-L-triptófano</i>	<i>Síntesis serotonina</i>
<i>11C-nicotina</i>	<i>Receptores nicotínicos</i>
<i>11C-raclopride</i>	<i>Receptores dopaminérgicos D2</i>
<i>11C-timidina</i>	<i>Proliferación celular</i>
<i>11C-tirosina</i>	<i>Metabolismo aminoácidos</i>
<i>13N-amonio</i>	<i>Flujo sanguíneo</i>
<i>13N-Glutamato</i>	<i>Transportadores de aminoácidos</i>
<i>13N-Cisplatino</i>	<i>Distribución del quimioterápico</i>
<i>150-agua</i>	<i>Flujo sanguíneo</i>
<i>150-O2</i>	<i>Consumo de oxígeno</i>
<i>150-CO</i>	<i>Flujo sanguíneo</i>
<i>150-CO2</i>	<i>Flujo sanguineo</i>
<i>150-Butanol</i>	<i>Flujo sanguineo cerebral</i>
<i>68Ga-DOTATOC</i>	<i>Análogo de la somatostatina</i>

2.5 PROTOCOLO ESTÁNDAR DE UN ESTUDIO PET/TC.

La adquisición de los estudios PET/TC puede presentar diferencias significativas en función del paciente, la patología, y las características del tomógrafo, si bien el factor determinante serán las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del trazador y el periodo de desintegración del elemento emisor de positrones.

En general un estudio PET/CT se puede dividir en 4 etapas:

- 1- Preparación del paciente. Dependerá del radiofármaco a utilizar. Se incluyen medidas dietéticas, por ejemplo el ayuno de 6 horas en los estudios con FDG, farmacológicas (empleo de otros fármacos) y funcionales (estimulación sensitiva).
Antes de inyectar el radiofármaco es preciso asegurar el cumplimiento de todos los criterios para la correcta realización del estudio.
- 2- Inyección del radiofármaco. Generalmente se realiza por un acceso venoso periférico en bolus. Posteriormente se espera el tiempo necesario para la metabolización del radiofármaco en cuestión.
- 3- Posicionamiento en el tomógrafo. Es necesario evitar todos los elementos metálicos que pudieran interferir en el estudio TC. En general los estudios cerebrales se realizan con los brazos situados a los lados del cuerpo y los estudios del tronco, en cambio, con los brazos por encima de la cabeza.
Se ha de procurar que el paciente adopte una posición cómoda en la camilla del tomógrafo que le permita estar inmóvil durante la realización del estudio.
- 4- Realización de las imágenes:
 - a) Topograma: se obtiene con el tubo de rayos X. Permite definir la extensión axial de los estudios PET y TC.
 - b) Estudio TC: se calcula la tensión y la intensidad (KV,mAs) adecuada para la edad y el peso del paciente y la obtención de las imágenes morfológicas de la calidad necesaria para el estudio PET/CT. Se valora el uso de contrastes radiológicos. Si es posible se realiza un protocolo específico con control de la respiración para los estudios pulmonares.
 - c) Estudio PET: se realiza un estudio de emisión parcial o de cuerpo entero. Estos últimos se realizan sumando los datos de las diferentes proyecciones que se adquieren en diversas posiciones de la camilla (bed) hasta que sumen el rango completo del TC. El tiempo de adquisición por bed varía en función de la sensibilidad del tomógrafo y del radiofármaco.

2.6 INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES.

Las imágenes obtenidas en los estudios PET/TC para el diagnóstico clínico pueden ser valoradas de dos maneras:

2.6.1 Valoración visual o cualitativa.

Se valoran todas aquellas desviaciones significativas de la distribución fisiológica del radiofármaco. Es importante conocer su distribución en cada órgano y sistema así como sus vías de eliminación. También es importante saber reconocer las variantes menos frecuentes de la normalidad así como aquellas circunstancias que pueden dar lugar a falsas interpretaciones.

Actualmente la valoración visual a cargo de un profesional experimentado en el tipo de estudio realizado es el método principal para la valoración de los estudios PET/TC, pudiéndose complementar o no con valores de tipo semicuantitativo.

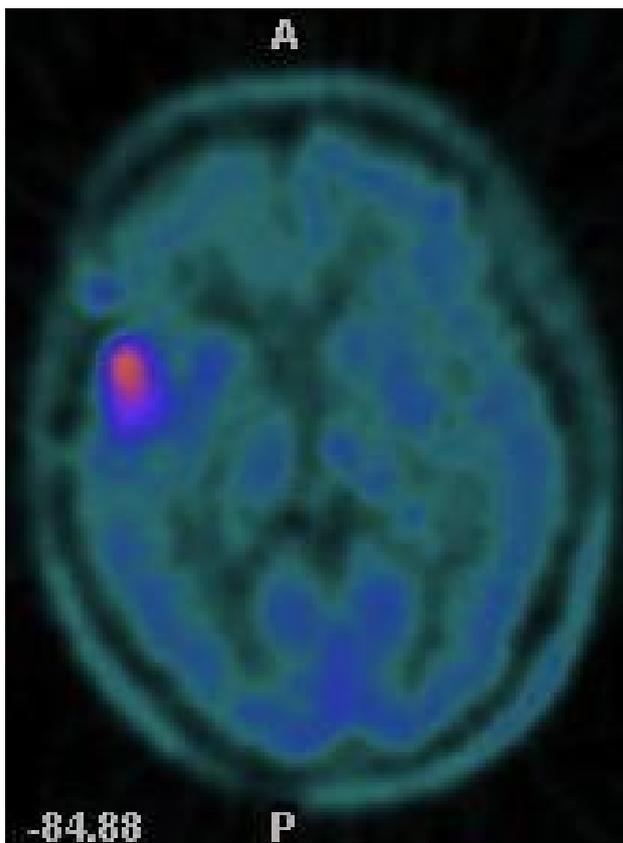


FIGURA 18 . Estudio de un tumor cerebral con PET 11C-Metionina

2.6.2 VALORACIÓN SEMICUANTITATIVA (SUV).

La valoración objetiva cuantitativa/semicuantitativa de la captación de un radiofármaco puede ayudar a completar la información visual de un estudio PET/TC y facilita los estudios comparativos cuando se realizan en un mismo equipo.

El único índice de uso habitual en la práctica clínica actual es el llamado SUV (Standard Uptake Value). Fue descrito en 1991 por Haberkorn (118).

Se define como el cociente entre la dosis administrada corregida por el periodo de semidesintegración y la concentración del radiofármaco en la lesión diana en mCi/g, dividido por el cociente entre la dosis inyectada en mCi y el peso del paciente en gramos.

Pese a sus limitaciones su uso es habitual en los estudios PET/TC con 18F-FDG. Con otros radiofármacos la utilidad de este parámetro no está completamente definida.

Su valor puede variar en función del peso corporal, pudiendo ser sobreestimado en obesos, los niveles de glucosa sanguínea, el tamaño de la lesión, y el tamaño y la situación de la región de interés sobre la que se efectúa el cálculo. Además no tiene en cuenta la farmacodinámica del radiofármaco ni el tiempo post-inyección (119,120).

El SUV es fisiológicamente muy diferente en los diversos tejidos corporales.

En la actualidad, el SUV, se utiliza fundamentalmente para identificar tejidos neoproliferativos. La mayoría de los tejidos neoplásicos estudiados con 18F-FDG presentan SUV superiores a los tejidos normales. Sin embargo cabe decir que existen lesiones tumorales con pobre captación de dicho radiofármaco (tumores de próstata, tumores neuroendocrinos bien diferenciados) y lesiones inflamatorias o sépticas que muestran un elevado valor de SUV.

Clásicamente se definió el valor de corte de SUV en 2.5 en los estudios 18F-FDG para diferenciar malignidad de benignidad. Dicho valor no es siempre satisfactorio ni aporta información superior a la obtenida visualmente.

Para evaluar la respuesta terapéutica tumoral el uso del SUV se restringe a un mismo paciente al que se le realizan estudios pre y postratamiento con el mismo equipo y en las mismas circunstancias metabólicas.

3. 11C-COLINA PET/TC EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.

3.1 11C-COLINA

La colina es un aminoácido necesario en la formación de fosfatidilcolina, un elemento esencial para los fosfolípidos de la membrana celular (121). Algunos tumores malignos, como el carcinoma de próstata, muestran una alta proliferación celular con incremento del metabolismo de la membrana celular, lo que aumenta la captación de colina (122). También participa en mecanismos de señalización transmembrana y en el transporte y metabolismo del colesterol (123).

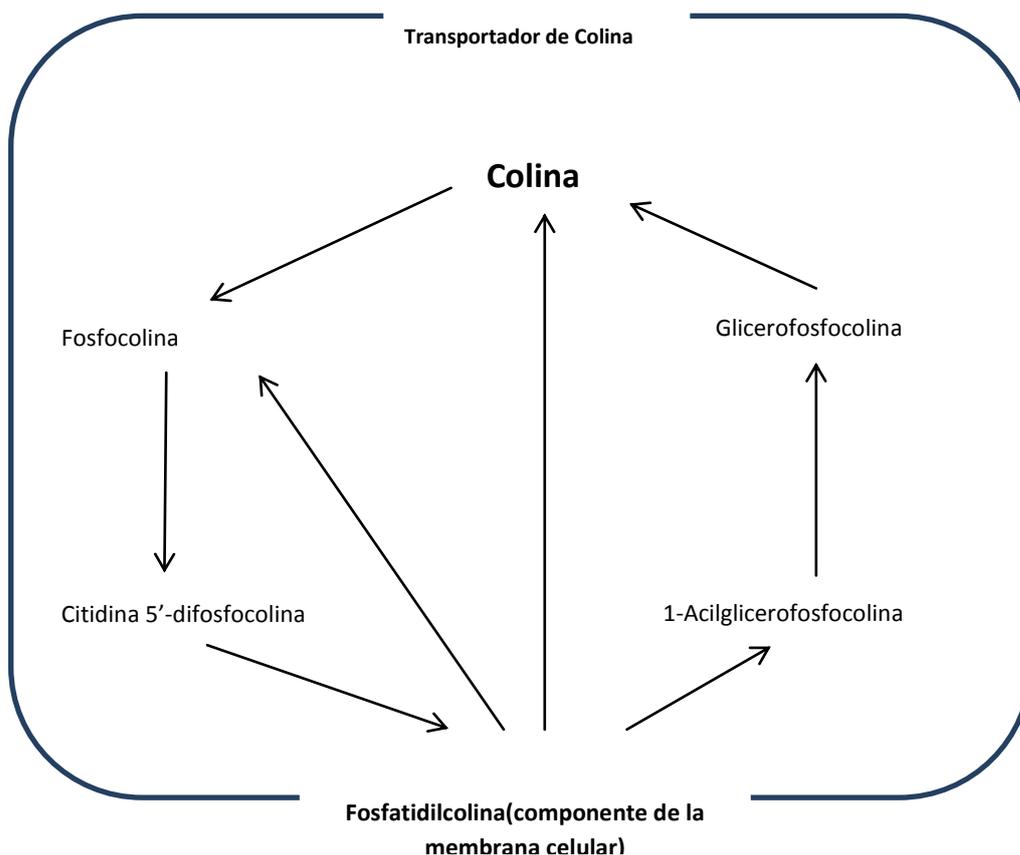


FIGURA 19. Metabolismo celular de la colina.

La metil-11C-Colina es un radiofármaco utilizado en el estudio de imagen PET del cáncer de próstata descrito por primera vez en 1998 por Hara (124). Si bien también se ha descrito su utilidad en el estudio de otro tipo de tumores como el carcinoma bronquiolo-alveolar pulmonar, gliomas de bajo grado, meningioma y hepatocarcinoma (125, 126)

Con la intención de poder realizar estudios con Colina en centro PET sin ciclotrón se ha desarrollado la colina marcada con 18F, siendo su distribución muy similar a la 11C-Colina (128), si bien presenta una mayor eliminación urinaria lo que podría ser un problema para el estudio del cáncer prostático de localización local o loco-regional.

Su principal inconveniente es su corta vida media, 20 minutos, lo que limita su uso en centros que cuentan con un ciclotrón en sus instalaciones. (127). Los centros que realizan esta exploración suelen ser unidades de referencia para diferentes hospitales

Su distribución fisiológica muestra una captación intensa en glándulas salivares, hígado, bazo, riñones, glándulas adrenales, páncreas e intestino. Presenta un eliminación urinaria significativamente menor que la 18F-FDG, lo que permite el estudio de la neoplasia prostática a nivel local así como su extensión loco-regional.



FIGURA 20. 11C-Colina PET/TC. Distribución fisiológica.

3.2 EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL PET/TC 11C-COLINA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.

3.2.1 DIAGNÓSTICO PRIMARIO.

En el diagnóstico inicial del carcinoma de próstata, la 11C-Colina PET/CT no ha demostrado una precisión suficiente para avalar su indicación como una técnica diagnóstica de primera línea, no habiéndose demostrado una correlación significativa entre el SUVmax, los valores de PSA, la escala de Gleason ni el estadio de la enfermedad (129).

Si bien el PET/CT 11C-colina podría aportar información en el CaP primario mayor de 5 mm su utilidad está todavía en discusión. Yamaguchi (130) demostró una mejor sensibilidad en la localización del tumor prostático primario respecto a la RM con espectroscopia, sin embargo Martorana (131) afirmó que su sensibilidad no es mayor a la de la biopsia transrectal ecoguiada y la valoración de la afectación extraprostática local no mejora a la RM.

El SUV (standard uptake value) es una valoración semicuantitativa de la captación del radiofármaco en una región de interés. Si bien en los estudios con 18F-FDG está bien establecido el valor de corte que ayuda a discriminar lesiones malignas, en los estudios con 11C-Colina los resultados son contradictorios y no se ha establecido un valor que permita diferenciar las captaciones patológicas en tejidos tumorales de la captación fisiológica en otros tejidos o de las captaciones secundarias a procesos inflamatorios (132, 133).

3.2.2 ESTUDIO DE EXTENSIÓN.

La 11C-Colina podría ser útil en la estadificación preoperatoria de los ganglios linfáticos regionales, obteniéndose, según algunos autores, unos valores de sensibilidad y especificidad superiores a los estudios TC, RM y los normogramas clínicos. Sin embargo, no existe una clara evidencia científica que permita desestimar una linfadenectomía pélvica a raíz de un resultado 11C-Colina negativo (134, 135)

Picchio et al. (136) compararon la utilidad clínica de la 11C-Colina PET/TC con respecto a la gammagrafía ósea en la detección de metástasis óseas. Hubo concordancia en 55 de 78 casos (71%), presentando la 11C-Colina una menor sensibilidad pero una mayor especificidad. La precisión diagnóstica no se vio afectada por el tratamiento hormonal.

3.2.3 ESTUDIO DE RECIDIVAS.

Actualmente, diferentes grupos están investigando la utilidad de la 11C-Colina PET/TC en el estudio de la recidiva bioquímica del carcinoma de próstata.

De Jong et al. (134) estudiaron 67 pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical o radioterapia externa que presentaban recidiva bioquímica, y compararon los resultados del 11C-Colina con la histología y el seguimiento clínico. La recidiva fue localizada correctamente en el 38% de los pacientes prostatectomizados y en el 78% de los tratados con radioterapia externa.

Reske et al. (137) mostraron una buena capacidad de detección de recidivas en el lecho prostático después de prostatectomía radical. Identificaron un 71% de los pacientes con recidiva bioquímica oculta, y observaron en el seguimiento clínico una favorable respuesta bioquímica a la radioterapia local. Este autor no establece un límite de PSA a partir del cual recomendar esta exploración.

Rinnab et al. (138) afirmaron que la PET Colina presenta una alta sensibilidad para la detección de recidiva local y/o a distancia y la recomienda incluso en valores inferiores a 1,5 ng/ml.

Krause et al.(139) establecen una correlación positiva entre los valores de PSA en suero y el PET 11C-Colina, siendo el porcentaje de detección para valores >3 ng/ml del 75% . Recomienda su realización incluso en valores de PSA <1 ng/ml ,pese a sólo obtener un 36% de detección.,

Giovaccini et al.(140) por su parte propone un valor de corte de 1,4 ng/ml con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 72%. Castellucci et al. (141) halló un 28% de detección en paciente con valores de PSA inferiores a 1,5ng/ml.En la actualidad persiste la controversia sobre la eficiencia de la prueba para cada uno de los valores de corte de PSA libre, y no está plenamente establecido a partir de qué valor de PSA estaría indicado realizar un estudio PET colina.

Para intentar reducir el número de estudios negativos o no concluyentes Castellucci (142) propone el uso de la cinética del PSA, PSA_{dt} y PSA_{vel} cuando los valores de PSA total son bajos a fin de reducir el número de falsos negativos e incrementar el porcentaje de detección. Giovacchini et al. (143) concluyen que el PSA_{dt} es un predictor independiente para la detección de lesiones en el PET Colina.

La utilización de la 11C-Colina en España está poco extendida, destacando los estudios realizados por Rioja et al. (144), García et al. (145) y Richter et al (146). Todos ellos compararon la utilidad de los estudio PET/TC con 18F-FDG y 11C-Colina en el cáncer de próstata.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

1-El PET/TC 11C-Colina es una nueva técnica de imagen para el estudio de la recidivas del carcinoma de próstata, de uso muy limitado en nuestro medio en la actualidad. Podría aportar información relevante en el seguimiento de estos pacientes y podría guiar la toma de decisiones clínicas y terapéuticas.

2- Puede existir relación entre los valores de PSA de sospecha de recidiva con la capacidad de de detección de enfermedad del PET Colina.

En los pacientes con valores bajos de PSA el rendimiento diagnóstico de la prueba podría no ser adecuado .

Cabría establecer el valor de PSA a partir del cual la sensibilidad diagnóstica del PET Colina es adecuada para el diagnóstico y localización de las recidivas de cáncer de próstata.

3-Los valores del PSA aumentan a mayor extensión de la enfermedad, siendo superior en la enfermedad metastásica que en la localizada. El PET Colina puede visualizar las lesiones independientemente de su localización.

4-Los hallazgos del PET/TC 11C-Colina pueden reflejar correctamente patología tumoral de origen prostática en pacientes con recidiva tumoral, confirmándose mediante seguimiento clínico.

5-Los parámetros que evalúan la progresión en el tiempo del PSA (PSAdt y PSAvel) se pueden relacionar con la capacidad de detección del 11C-Colina PET/TC y varían en relación con la extensión de la enfermedad.

6- Se puede establecer un valor de corte del PSAdt y el del PSAvel que prediga la utilidad del PET Colina.

III. OBJETIVOS:

GENERAL

Evaluar el PET/TC 11C-Colina como herramienta diagnóstica en el estudio de recidivas ocultas del cáncer de próstata en la práctica clínica habitual de un centro PET de referencia en Barcelona, entre 2008 y 2012

ESPECÍFICOS

- 1- Evaluar la capacidad de la PET/TC 11C-Colina de detectar recidivas bioquímicas ocultas del carcinoma de próstata.
- 2- Determinar el valor del PSA a partir del cual la PET/TC 11C-Colina presenta un porcentaje clínicamente aceptable de detección de recidivas ocultas del CaP, para aconsejar su utilización en la práctica clínica.
- 3- Determinar las diferencias de los valores del del PSA según la localización anatómica de las recidivas y examinar su asociación.
- 4- Estimar la validez (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) de los hallazgos del PET/TC en el estudio de recidivas del CaP, valorada mediante el seguimiento clínico. Se estimará para los diferentes valores de PSA, comprándose entre ellos.
- 5- Evaluar la capacidad de los parámetros de velocidad de incremento del PSA para predecir la detección de enfermedad de la PET Colina y su relación con la localización anatómica de las recidivas.
- 6- Determinar el valor de corte de los parámetros de velocidad de incremento del PSA que predican adecuadamente la positividad del estudio PET/TC 11C-Colina.

IV. MÉTODOS

1. ÁMBITO DE DESARROLLO

Estudio prospectivo realizado, entre enero de 2008 y marzo de 2012, en el Instituto de Alta Tecnología (IAT), CRC Mar (Hospital del Mar de Barcelona) y CRC Barcelona Medical Research (Hospital Quirón Barcelona), todos situados en la ciudad de Barcelona.

Desde el año 2008 se implementó en IAT la síntesis de ¹¹C-Colina para los estudios PET en pacientes oncológicos, principalmente para el seguimiento de pacientes con carcinoma de próstata.

Como centro de referencia se realizaron estudios a pacientes procedentes de diferentes entidades sanitarias públicas y privadas, principalmente del ámbito catalán (Hospital del Mar, Hospital Quirón Barcelona, Hospital de Bellvitge, Hospital Germans Trias i Pujol, Clínica Platón).

2. PACIENTES DEL ESTUDIO

Los sujetos incluidos en el estudio fueron pacientes atendidos de manera consecutiva entre enero de 2008 y marzo de 2012, con petición médica de estudio PET/TC ¹¹C-Colina para la valoración de posibles recidivas bioquímicas ocultas de carcinoma de próstata. El médico nuclear incluía al paciente en el estudio si se cumplían los siguientes criterios:

1. Pacientes varones diagnosticados de carcinoma de próstata. Tratados en primera instancia con intención curativa mediante prostatectomía radical y/o radioterapia externa, asociada o no a hormoterapia.
2. Sospecha bioquímica de recidiva tumoral, tras haber obtenido una remisión con el tratamiento aplicado.

Se consideró recidiva bioquímica el aumento de los niveles de antígeno prostático (PSA):

a) por encima de 0.2 ng/ml, repetido en 2 análisis , tras PR.

b) o como un incremento de 2 ng/ml respecto al PSA nadir tras la RTE.

3. Se disponía de un seguimiento clínico mínimo de 6 meses tras la realización de la PET-TC con 11C-Colina en IAT.

4. El paciente era remitido desde el servicio de urología y oncología radioterápica de centros públicos y privados de Barcelona. Se excluyeron otras procedencias debido a la dificultad de obtener la información necesaria del seguimiento clínico.

Se excluyeron aquellos casos que cumplían alguno de los siguientes criterios:

1. Enfermedad localmente avanzada, adenopatías a distancia o metástasis ya conocidas y/o sin criterios de remisión completa tras el tratamiento inicial.

2. Imposibilidad de acceder a los datos del seguimiento clínico.

3. La calidad técnica del estudio PET Colina no permitía una correcta valoración del mismo.

3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

3.1 PRODUCCIÓN DEL RADIOFÁRMACO 11C-COLINA

La producción y control de calidad de 11C-Colina se llevó a cabo siguiendo los procedimientos establecidos de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura (GMPs) implantadas en CRC IAT y de acuerdo a los parámetros y procedimientos establecidos en la Real Farmacopea Española.

3.2 PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Todos los estudios fueron adquiridos en un tomógrafo híbrido Discovery ST scanner de 4 coronas (General Electric Medial Systems): 47 planes, 3.27mm slice thick, 128x128, voxel 1.95x1.95mm. Reconstrucción con algoritmo de retroproyección filtrada usando un filtro de rampa 5.45mm FWHM.

Para el estudio TC de cuerpo entero se utilizó un kilovoltaje de 120-130Kv y una corriente de tubo efectiva de 50-80mAs.

Se requirió un mínimo de 4 horas de ayuno (pudiendo ingerir agua) antes de la inyección intravenosa en bolus, a través de una vena periférica, de 10Mbg/kg de peso de ¹¹C-Colina.

El inicio del estudio PET se realizó a los 5 minutos de la administración del radiofármaco en dirección caudo-craneal, comenzando desde el tercio proximal de ambos fémures y llegando hasta el cráneo, con una duración por bed (sector anatómico) de 4 minutos, y una duración total de la exploración de entre 20-30 minutos.

3.3 RECONSTRUCCIÓN DE LAS IMÁGENES

Todas las imágenes obtenidas fueron procesadas y analizadas por duplicado.

Primero, con intención primaria diagnóstica, con el software PET/TC dedicado de GE Healthcare (Xeleris) situado en las instalaciones de IAT. Se obtuvieron imágenes PET, TC y PET/TC fusionadas en los tres ejes del espacio.

Posteriormente se traspasaron las imágenes en DICOM a una estación de trabajo PET dedicada de SIEMENS (Esof) situada en las instalaciones de CRC-Quirón, Hospital Quirón de Barcelona.

Se reprocesaron y se volvieron a obtener imágenes PET, TC y PET/TC fusionadas en los tres ejes del espacio.

3.4 ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES

Todos los estudios fueron interpretados independientemente por 2 médicos nucleares experimentados en la técnica y los resultados definitivos para este estudio se emitieron por consenso.

La interpretación de las imágenes fue inicialmente visual cualitativa, considerándose positivo cualquier depósito de ¹¹C-Colina superior a la captación esperada para dicha estructura y superior a la captación de fondo de los tejidos circundantes.

Posteriormente se analizó la presencia de alteraciones morfológicas en la TC, coincidentes o no, con los depósitos hallados en el PET.

En todos los pacientes se calculó el SUV (estándar uptake value) máximo y medio de cada lesión. No se utilizó un punto de corte absoluto para el diagnóstico de malignidad. El criterio visual fue considerado como superior y definitorio respecto al valor del SUV.

3.5 VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS RESULTADOS DE LA PET-CT 11C-COLINA:

Tras el estudio de la PET-TC con 11C-Colina realizado en el IAT, el paciente era referenciado a los servicios de derivación para su seguimiento. El médico nuclear consultaba las historias clínicas de los pacientes para consultar información de interés para el estudio.

Al finalizar el seguimiento se realizaba una valoración definitiva de la evolución de la enfermedad del paciente que era la que se tuvo en cuenta en el análisis final de este estudio.

Todas las imágenes sospechosas halladas en el PET/TC 11C-Colina fueron validadas mediante análisis histológico de las lesiones o seguimiento bioquímico y clínico del paciente, ya sea a través de otras pruebas de diagnóstico por la imagen (ETR, RM, TC, GO), o un nuevo estudio PET/TC 11C-Colina.

Los hallazgos PET/TC se consideraron clínicamente verdaderos positivos si se dieron una o varias de las siguientes circunstancias:

- 1) biopsia positiva (en recidivas locales o ganglionares),
- 2) confirmación de la lesión por resultados concordantes con otra/s técnica/s de imagen (RM, TC, ETR, GO), ya sea en la reevaluación de estudios previos o en estudios posteriores
- 3) confirmación de la lesión en estudios PET/TC 11Colina posteriores, con aumento de tamaño/captación de colina y/o aparición de nuevas lesiones
- 4) descenso mayor del 50% de los valores de PSA en pacientes tratados posteriormente a la realización del PET Colina.

Se consideraron como clínicamente verdaderos negativos, a aquellos pacientes que mostraron una estabilización duradera en el tiempo (>6 meses) o normalización espontánea de los valores de PSA durante el seguimiento, sin aparición de lesiones en otros estudios de imagen o PET/TC 11C-Colina de control.

En la presentación de los resultados se dividió a los pacientes en 4 grupos en función del valor de PSA previo a la realización del estudio PET/TC (< 1ng/ml, 1-29 ng/ml, 3-4.9 ng/ml y ≥ 5 ng/ml).

3.6 RECOGIDA DE INFORMACIÓN

La información epidemiológica, de seguimiento clínico y los resultados de las pruebas de imagen de los pacientes se obtuvo consultando diferentes fuentes. El resultado del PET-TC con 11C-Colina se consultó en el registro de exploración del servicio PET IAT. El resultado final se informó como negativo o como sospecha de enfermedad, y en éste último caso, se subdividía en enfermedad local, con afectación ganglionar y/o metástasis a distancia.

A través de la consulta de las historias clínicas de los centros de derivación se recogieron las siguientes variables:

- Edad: en años, en el momento de realización del PET Colina.
- Fecha del diagnóstico del Ca. de Próstata.
- Tratamiento primario con intención curativa.
- PSA previo al tratamiento medido en ng/ml
- Clasificación según la Escala de Gleason
- PSA post-tratamiento
- Valores del PSA en el seguimiento.
- Pruebas diagnósticas por imagen en el seguimiento.
- Valor del PSA de sospecha de recidiva (prePET/TC 11C-Colina).
- Valoración clínica de sospecha de recidiva.
- Tratamientos post-PET/TC 11C-Colina

- Valores del PSA en el seguimiento.
- Parámetros de la cinética del PSA:

PSAvel: Se calculó mediante una línea de regresión en función de los cambios de los valores del PSA con el paso del tiempo.

PSAdt.: Se obtuvo siguiendo la fórmula (140):

$$\text{PSAdt} = [\log(2) \times t] / [\log(\text{PSA tardío}) - \log(\text{PSA precoz})]$$

- Otras observaciones que los profesionales encargados creyeran relevante.

Para identificar a los participantes se les asignó un número de orden de inclusión en el estudio y se usó el número de historia clínica de IAT para evitar duplicados.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables de interés fueron exportadas a una base de datos Excel y previo al análisis se realizó un control de calidad de la información. Se revisaron todos los casos incluidos. Se eliminó a todos aquellos pacientes con información insuficiente o no fiable.

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA SE v.10. Las variables categóricas se describieron con porcentajes, y las continuas con media y distribución estándar cuando tenían una distribución normal, y mediana y rango intercuartil cuando la distribución era no normal.

Así mismo, se calcularon la frecuencia y porcentajes de detección de enfermedad del PET/TC 11C-Colina para la sospecha de recidiva bioquímica según diferentes grupos de PSA. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

La mediana del nivel de PSA de sospecha de recidiva según el resultado positivo o negativo de la PET/TC 11C-Colina fue comparada usando el test de Wilcoxon y el nivel de significación fue establecido para un valor p-valor <0.05. La comparación de medianas según la localización anatómica de los estudios positivos se realizó mediante el test de Kruskal-Wallis.

Para evaluar la congruencia de los resultados de la PET/TC 11-Colina con la evolución clínica de los pacientes, se contrastaron los hallazgos del PET con la evolución temporal del PSA, los hallazgos en los estudios de imagen realizados posteriormente y la eficacia de los tratamientos aplicados. Así se reclasificaron los estudios como verdaderos o falsos positivos/negativos y se calculó la sensibilidad, especificidad, valor

predictivo positivo y valor predictivo negativo según métodos estándares, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Dicha valoración se realizó en su conjunto y por grupos, en función del PSA de sospecha de recidiva (< 1ng/ml, 1-29 ng/ml, 3-4.9 ng/ml y \geq 5 ng/ml). Las diferencias entre los diferentes grupos se evaluaron mediante el test exacto de Fisher.

Para establecer los puntos de corte para la utilidad del PET Colina en el diagnóstico de recidivas de carcinoma de próstata según las medidas de sospecha de recidiva bioquímica (PSA, PSA_{dt} y PSA_{vel}) se usaron curvas ROC (Receiver Operating Characteristics), mostrando los valores de sensibilidad en el eje de ordenadas y los valores de 1-especificidad en el eje de abscisas.

Para cada punto de corte del PSA de sospecha de recidiva, del PSA_{dt} y del PSA_{vel}, se calculó el área bajo la curva y los valores de sensibilidad y especificidad con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. El área bajo la curva describe cómo de bien predice el punto de corte de la variable estudiada un desenlace determinado. A mayor área bajo la curva, mejor es la capacidad predictiva de este punto de corte. Una área bajo la curva <0.5 indica que no hay una buena capacidad predictiva.

En el presente y para evaluar la posible asociación entre los diferentes parámetros de PSA y el resultado positivo en el PET/TC, se buscó el punto de corte óptimo revisando el gráfico de la curva ROC y los resultados de sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos. De este modo se valoró la capacidad global de detección de enfermedad de las tres variables (PSA, PSA_{DT} y PSA_{VEL}), en su conjunto y por subgrupos de las mismas.

La mediana de los valores cinéticos del PSA de sospecha de recidiva según el resultado positivo o negativo de la PET/TC 11C-Colina y su localización anatómica fue comparada usando el test de Wilcoxon y el nivel de significación fue establecido para un valor p-valor <0.05.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de CRC Corporació Médica. El paciente firmaba el consentimiento médico informado de la prueba según los protocolos de IAT. La base de datos del estudio se guardó en un ordenador protegido con usuario y contraseña y solo tenía acceso el médico nuclear, que a su vez era el investigador principal del estudio. No se guardó información personal con la que se pudiera inferir la identidad de los pacientes.

V .RESULTADOS.

Previo al análisis estadístico de los resultados, se realizó un análisis crítico de la calidad del nuestro protocolo técnico de síntesis y administración del radiofármaco, y de la adquisición y procesado de imágenes PET/TC.

Ninguno de los pacientes presentó reacciones adversas a la administración del radiofármaco, ni inmediatas ni retardadas.

No se observaron extravasaciones significativas en el punto de inyección del fármaco que impidieran la valoración del estudio PET.

Las imágenes tomográficas morfológicas del TC fueron de calidad suficiente para permitir una correcta definición de las diferentes estructuras anatómicas y localizar los cambios en tamaño, densidad o morfología que eran sospechosos de patología.

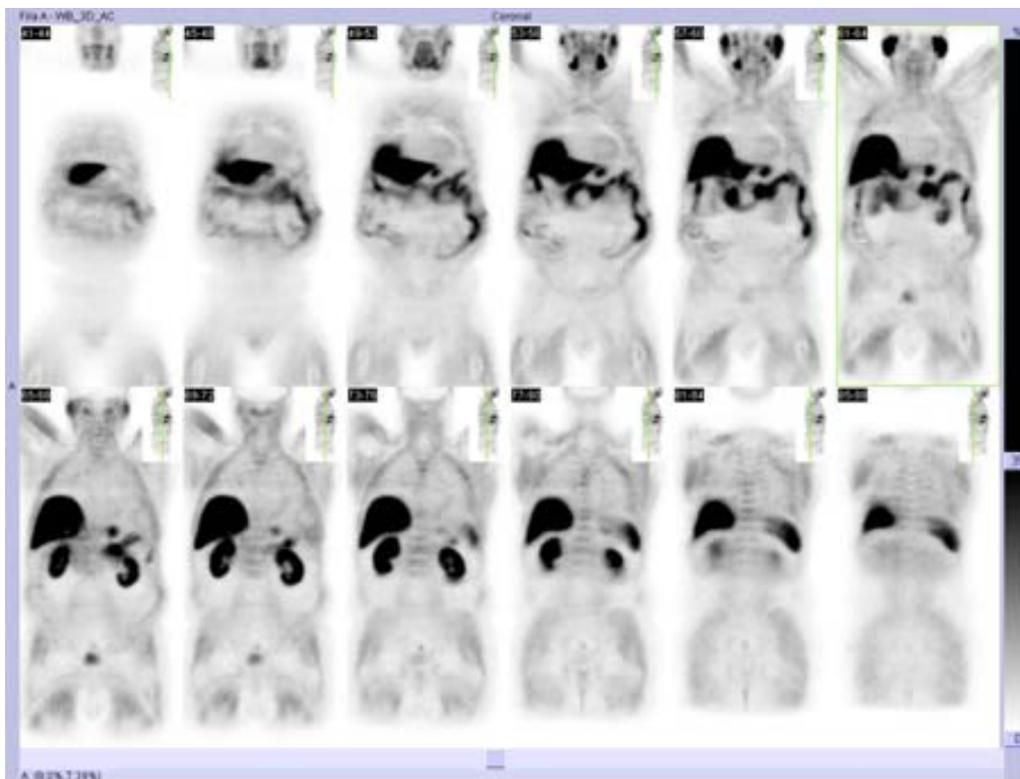


FIGURA 20. Estudio PET 11C-Colina. Distribución fisiológica.

La distribución del radiofármaco mostró una alta captación en glándulas salivares, hígado, bazo, adrenales, páncreas, riñones e intestino con respecto al resto de estructuras. Se observó una escasa eliminación urinaria, lo que permitió el correcto estudio de la región prostática así como de las estructuras adyacentes loco-regionales. No se observaron casos en que la eliminación urinaria dificultara de manera significativa la valoración de las diferentes estructuras pélvicas.

Se observó un adecuado contraste entre los depósitos patológicos del trazador y la captación fisiológica normal de las estructuras estudiadas, lo que permitió un correcto análisis visual de los estudios. No se excluyó ningún paciente por motivos técnicos relacionados con la calidad del estudio PET Colina.

La fusión de las imágenes del TC con las imágenes PET fue correcta en todos los casos. Se valoró de manera individualizada cada una de las lesiones sumando la información morfológica a la metabólica. Sólo se objetivaron 3 casos de disociación entre las imágenes de ambos estudios, secundaria a movimientos respiratorios, que no supieron ninguna dificultad para la interpretación de los mismos.

1. CAPACIDAD DE DETECCIÓN DE ENFERMEDAD DEL PET/TC 11C-COLINA EN FUNCIÓN DE LOS VALORES DE PSA.

Se estudiaron un total de 97 pacientes que presentaban un aumento de los valores de PSA sospechoso de recidiva bioquímica, sin clara evidencia de enfermedad detectable por otros estudios de imagen.

1.1 DISTRIBUCIÓN POR EDAD

Se estudiaron 97 pacientes, de edad media 67.7 años con una desviación estándar (DS) de 7.2. Mediana (rango intercuartil): 67.5 (63-72.5).

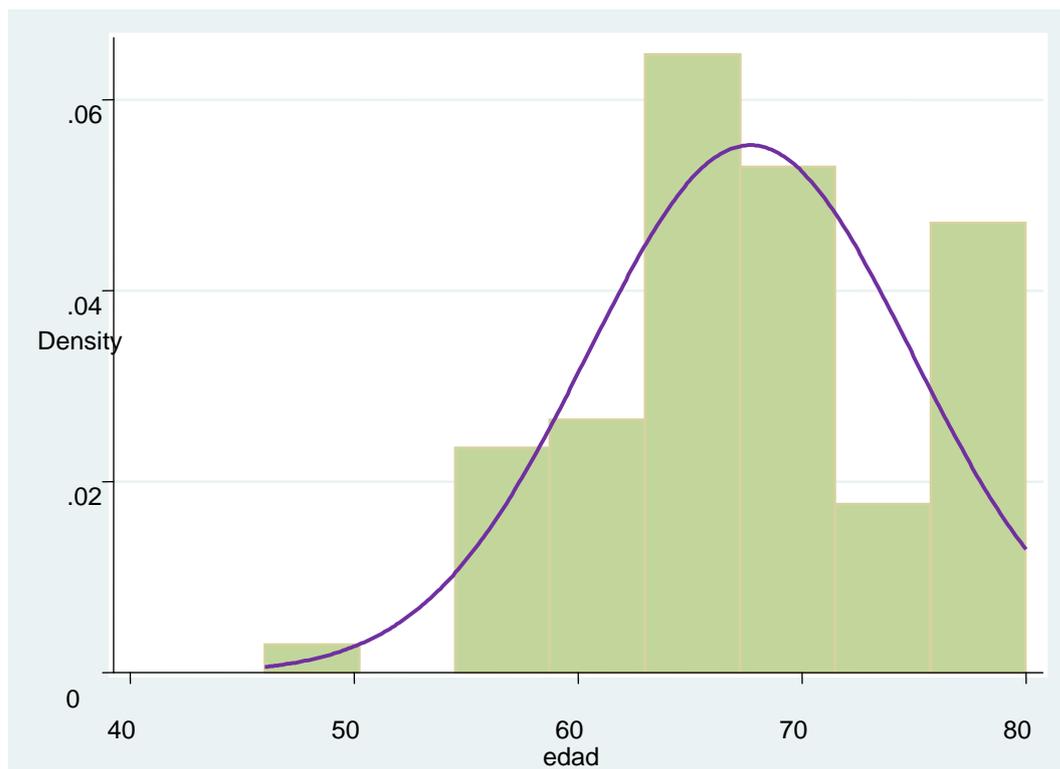


FIGURA 21. Histograma de frecuencias por grupos de edad de la población estudiada

1.2 DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE PSA EN LA MUESTRA ESTUDIADA

La media del PSA fue de 8.02 ng/ml (DS: 11.29) (tabla 9).

La pacientes se dividieron en 4 grupos en función de los valores de PSA, <1 ng/ml, 1-2.9 ng/ml, 3-4.9 ng/ml y ≥ 5 ng/ml. La distribución de los pacientes por grupo fue de 17 (17.5%), 21 (21.7%), 16 (16.5%) y 43 (44.3%), respectivamente (Figura 22).

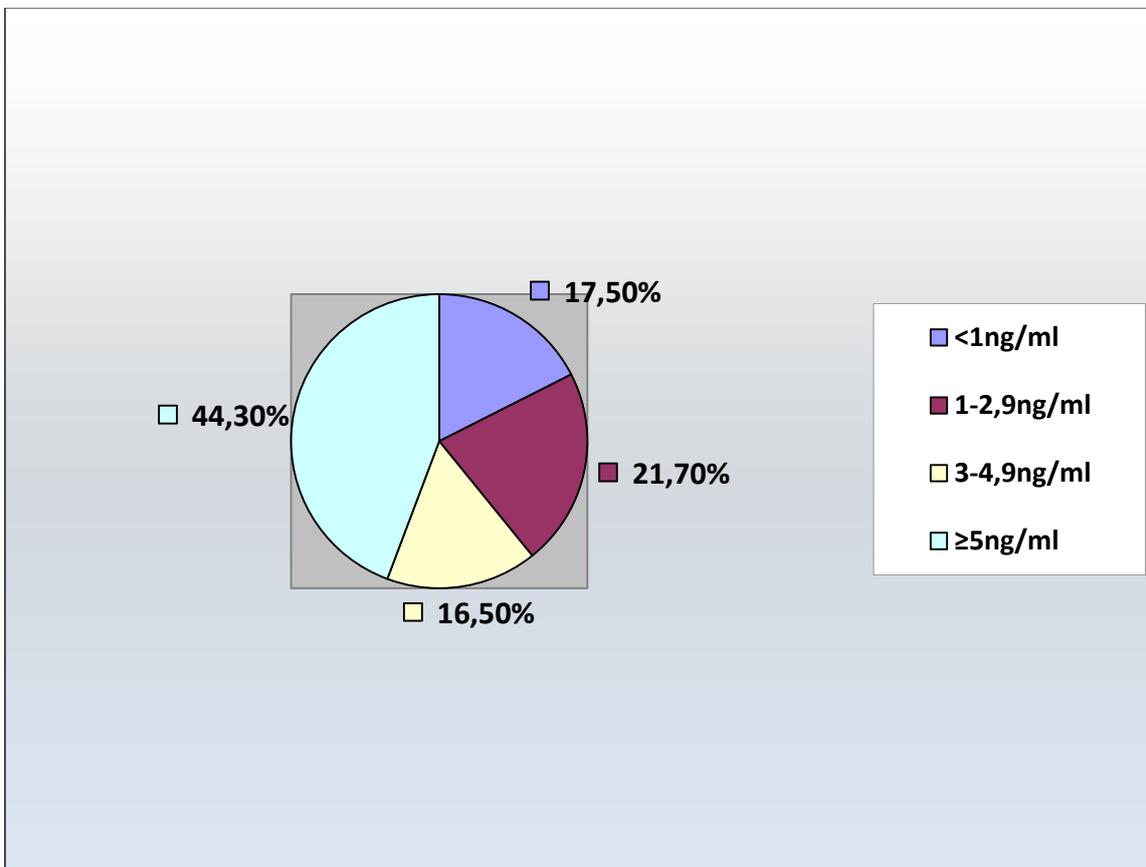


FIGURA 22. Distribución de los pacientes por grupos de niveles de PSA (ng/ml)

1.3 DETECCIÓN DE ENFERMEDAD DE LA 11C-COLINA PET/TC

El estudio PET/TC 11 Colina mostró captaciones patológicas del trazador, fue positivo, en 65 (67%) de los 97 pacientes. Resultó negativo en los 32 (33%) pacientes restantes.

La mediana de PSA en los pacientes con PET Colina positivo fue de : 5.5 [RIQ: 2.8-11.4]) y fue superior a la mediana de PSA en pacientes con PET Colina negativo 1.54 [RIQ: 0.41-4.04], siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0001$). Test de suma de rangos de Wilcoxon. Ver tabla 9.

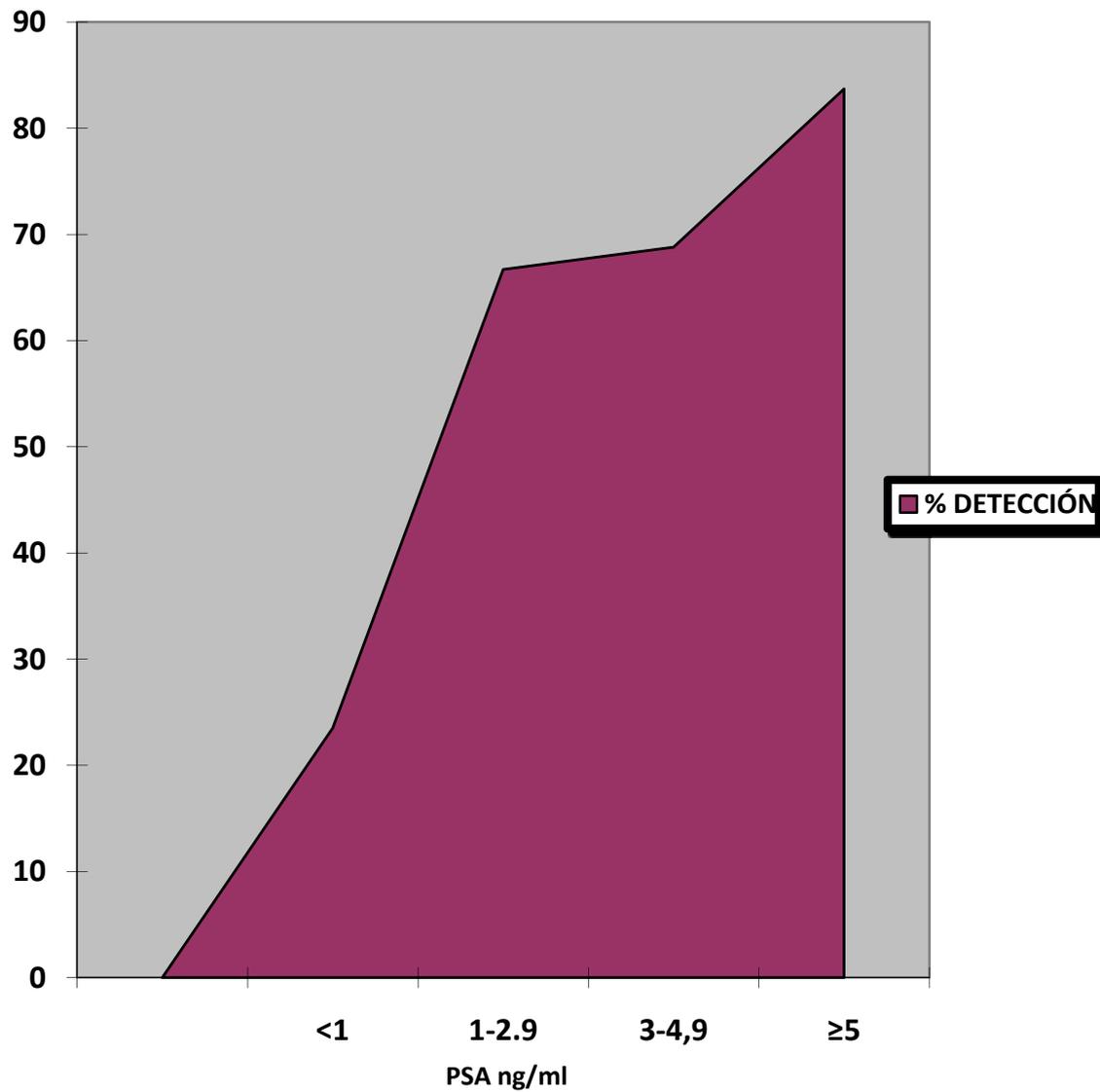
TABLA 9. Medias y medianas del PSA en relación al PET Colina +/-

	Total	PET/COLINA +	PET/COLINA -	p-valor*
PSA (ng/mL)	(n=97)	(n=65)	(n=32)	
media (DS)	8.02 (11.29)	10.26 (12.83)	3.47 (4.72)	
mediana (IQR)	3.85 (1.8- 9.6)	5.5 (2.80-11.48)	1.54 (0.41-4.04)	0.0001

p* Wilcoxon rank-sum test

Se observó una correlación positiva entre los valores de PSA y la detección de depósitos patológicos del PET/TC con un coeficiente de correlación Spearman de $r=0.39$, $p<0.001$. Ver Figura 23.

FIGURA 23. Relación entre los valores de PSA y el porcentaje de detección de enfermedad de la PET/TC 11C-colina.



Se clasificó a los pacientes en los 4 grupos anteriormente descritos de acuerdo con el valor del PSA en el momento previo a la realización del PET/TC 11C-colina y se cuantificó el número de estudios positivos y negativos para cada uno de los rangos de PSA.

En el grupo de <1ng/ml, 13 de los 17 estudios fueron negativos. Por el contrario en el resto de grupos se obtuvo un mayor número de estudios positivos, 14 de 21 para los valores entre 1 y 2.9 ng/ml, 11 de 16 entre 3 y 4.9 ng/ml y 36 de 43 para el grupo de PSA igual o mayor de 5ng/ml. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos y los resultados del PET/TC 11C-colina, $p < 0.001$, Test exacto de Fisher.

Los resultados totales se expresan en la Tabla 10 y porcentualmente en la Figura 24.

TABLA. 10. Resultados del PET/TC 11C-colina por grupos de PSA

PSA	Total	Pet Colina		% Positivos	p valor
		Negativo	Positivo		
<1 ng/ml	17	13	4	23.5%	<0.001*
1-2.9 ng/ml	21	7	14	66.7%	
3-4.9 ng/ml	16	5	11	68.8%	
≥ 5 ng/ml	43	7	36	83.7%	
Tota	97	32	65	67.0%	

p valor Calculado con el test exacto de Fisher.

En la figura 24 se muestran los porcentajes de estudios negativos y positivos para el global de estudios así como en cada uno de los grupos de PSA preestablecidos. Se observó un claro aumento del porcentaje de detección de patología en el estudio PET/TC en relación al aumento del valores del PSA, siendo positivos sólo el 23.5% de los estudios con valores de PSA inferiores a uno, pero elevándose hasta el 83.7% cuando estos valores eran iguales o superiores a 5ng/ml.

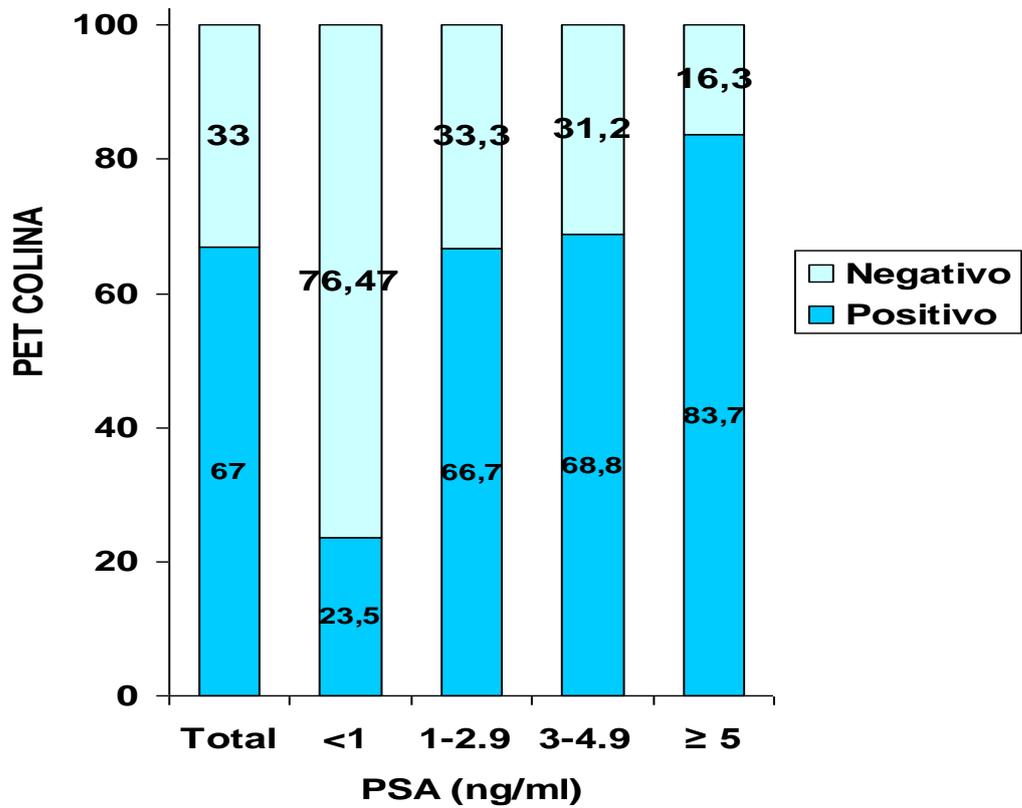


FIGURA 24. Porcentaje de detección de captaciones patológicas en el PET/TC 11C-colina por grupos de PSA (ng/ml).

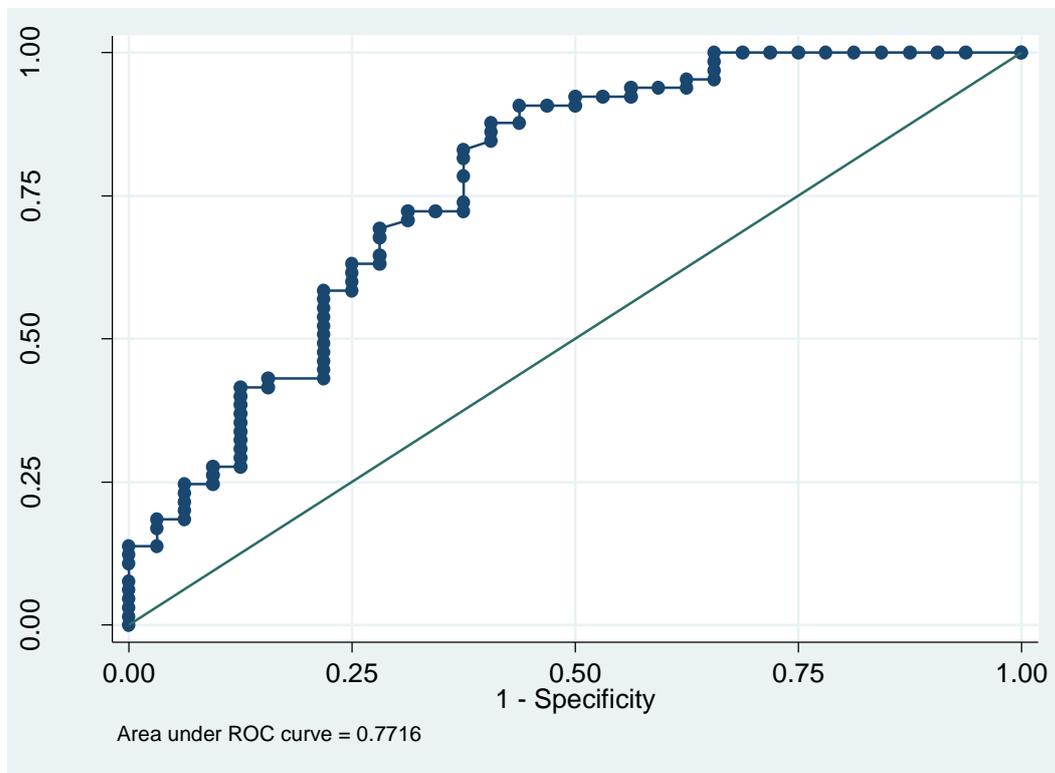


FIGURA 25. 11C-Colina PET/TC. Recidiva tumoral local.

2. ANÁLISIS DEL VALOR DE CORTE DEL PSA DE SOSPECHA DE RECIDIVA.

El análisis mediante la curva ROC (Figura 26) mostró una buena exactitud diagnóstica, con una correcta asociación entre los valores del PSA y los resultados obtenidos en el estudio PET Colina, siendo el área bajo la curva de 0.77 (IC 95%:0.66 -0.878)

FIGURA 26. Curva ROC de los niveles de PSA para la detección de recidiva de cáncer de próstata.



El punto de corte de PSA ≥ 1.1 ng/ml, obtuvo una sensibilidad de 92.31% y una especificidad del 37.50%, detectando el 74.23% de los casos.

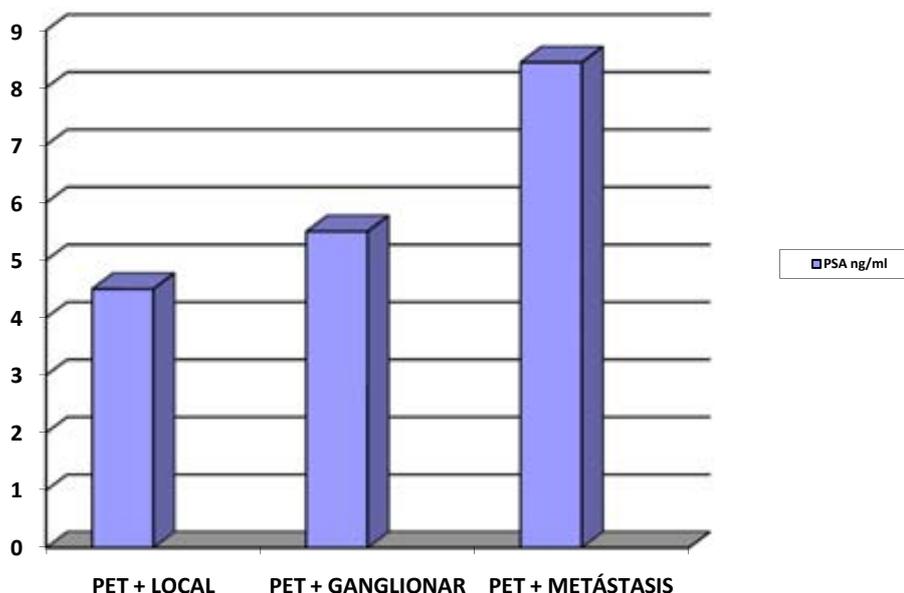
Para un valor de PSA de al menos 2.9 ng/ml se obtuvieron unos valores de sensibilidad y especificidad de 73.85% y 62.50%, respectivamente, detectando el 70.10% de los casos.

3. ANÁLISIS POR LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.

Se valoraron los estudios PET/TC positivos y se dividieron en función de si los hallazgos patológicos se localizaban en el lecho prostático, en las cadenas linfáticas ganglionares o a distancia (metástasis). En el caso de existir captaciones en más de una localización se clasificó al paciente en el grupo de mayor extensión.

Se observó un aumento progresivo de la mediana de PSA a mayor extensión de la enfermedad según los resultados del PET/TC 11-Colina, siendo de 4.45 ng/ml (IQR: 3.3-9.6) en los estudios con afectación exclusivamente local, 5.5 ng/ml (IQR: 2.7-9.1) en los estudios con afectación adenopática, y 8.44 (IQR 2.4-18) en los pacientes con enfermedad a distancia (Figura 27).

FIGURA 27 .Mediana del valor del PSA (ng/ml) según la localización anatómica de los hallazgos PET COLINA.



Las captaciones patológicas se hallaron exclusivamente en el lecho prostático en 23 estudios. En cadenas ganglionares regionales, con afectación o no del lecho prostático, en 19 pacientes. Se localizaron metástasis a distancia, asociadas o no a afectación local y/o ganglionar regional, en 23 estudios (la mayoría de ellas localizadas en estructuras óseas).

El incremento observado en el valor de la mediana del PSA (ng/ml) según la localización anatómica de la recidiva, siendo superior en la metastásica que en la ganglionar, y ésta a su vez que en la local, fue estadísticamente significativo ($p < 0.001$). Calculado mediante el test de Kruskal-Wallis. Ver Tabla 11.

TABLA 11. Valores de la media y mediana del PSA según la localización de los hallazgos de los estudios PET COLINA positivos.

	Local	Ganglionar	Metástasis	p-valor*
PSA (ng/mL) (n=66)	(n=23)	(n=19)	(n=23)	
media (DS)	8.06 (9.1)	9.37 (14.0)	13.2 (14.8)	
mediana (IQR)	4.5 (3.4-9.6)	5.5 (2.7-9.1)	8.44 (2.4-18)	<0.001

p* Test de Kruskal-Wallis

FIGURA 28. 11C-Colina PET/TC. Afectación adenopática múltiple

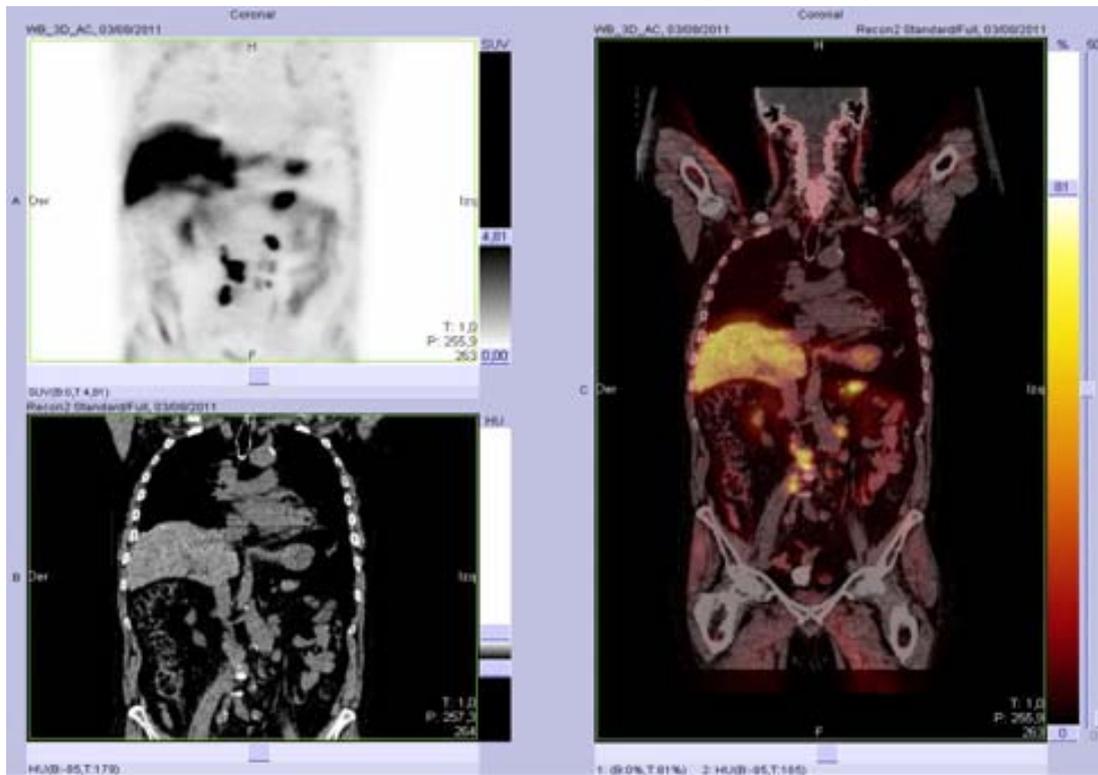
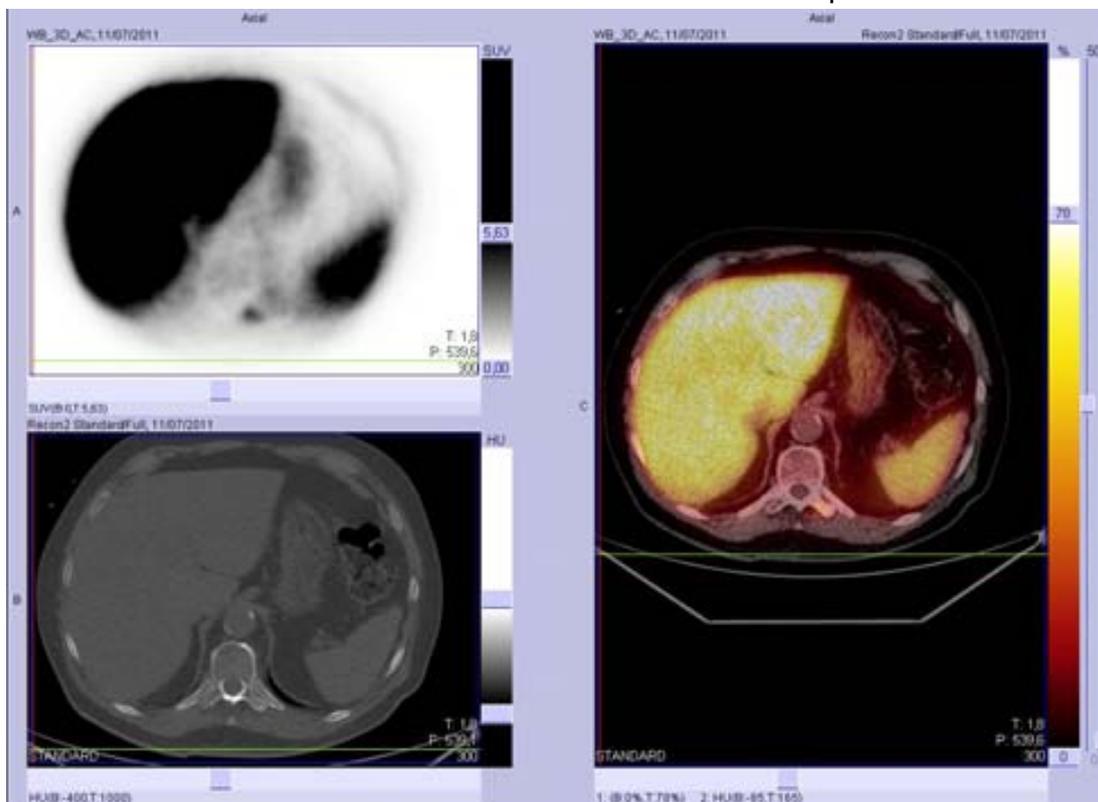


FIGURA 29. 11C-Colina PET/CT. M1 ósea en apófisis transversa vertebral.



4. VALIDACIÓN DE LOS HALLAZGOS PATOLÓGICOS DEL 11C-COLINA PET/TC CON EL SEGUIMIENTO CLÍNICO.

Una vez obtenidos los resultados de los estudios PET/TC 11C-Colina, todos ellos ,ya fueran negativos o positivos, fueron revisados y catalogados utilizando como gold standard el seguimiento clínico.

De esta manera los hallazgos del PET/TC 11C-Colina se clasificaron en los categorías de verdadero o falso positivo y verdadero o falso negativo, según si estos eran congruentes o no con la evolución clínica del paciente.

PSA	Nº pacientes	PET Colina positivo	VP	FP	PET Colina negativo	VN	FN
<1 ng/ml	17 (17.5%)	4	4	0	13	12	1
1-2.9 ng/ml	21 (21.7%)	14	13	1	7	6	1
3-4.9 ng/ml	16 (16.5%)	11	11	0	5	2	3
≥ 5ng/ml	43 (44.3%)	36	36	0	7	0	7
TOTAL	97	65	64	1	32	20	12

TABLA 12. 11C-Colina PET/TC con respecto al seguimiento clínico.

Con estos resultados se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, para el conjunto de los estudios y en cada uno de los grupos predefinidos según los valores del PSA.

En el global de los estudios, de los 65 estudios PET positivos, 64 de ellos fueron catalogados de verdaderos positivos. Sólo uno de ellos, con un PSA de 1.8 ng/ml, resultó ser un falso positivo al tratarse de una captación patológica de colina de un adenocarcinoma pulmonar de bajo grado.

La tabla 12 muestra la totalidad de los resultados obtenidos en el conjunto del estudio y por grupos, valorando los hallazgos PET según las conclusiones del seguimiento clínico.

La sensibilidad global del PET Colina para el diagnóstico de recidiva fue del 82.4%, con una especificidad del 95.2%, un VPP del 98.5% y un VPN del 62.5%.

-Cuando los valores de PSA fueron <1 ng/ml (17 pacientes), 13 estudios (76.5%) fueron negativos y 4 (23.5%) fueron positivos. Uno de los 13 estudios negativos mostró un significativo aumento del PSA y evidencia de recidiva local en un nuevo estudio de control realizado 6 meses después, por lo que fue catalogado como un falso negativo. El resto de estudios PET negativos no mostraron signos de progresión durante el seguimiento.

Entre los estudios positivos, uno de ellos presentó afectación local, otro afectación adenopática regional, y dos de ellos afectación a distancia, uno en forma de una lesión ósea única y el último una lesión en pene confirmada por biopsia. La sensibilidad fue del 80% con una especificidad del 100% ya que no se observaron falsos positivos. Los VPP y VPN fueron del 100% y 92.3% respectivamente. Ver Tabla 13.

-En el grupo con un valor de PSA entre 1 ng/ml y 2.9ng/ml (21 pacientes), 7 (33.3%) estudios fueron negativos y 14 (66.7%) fueron positivos.

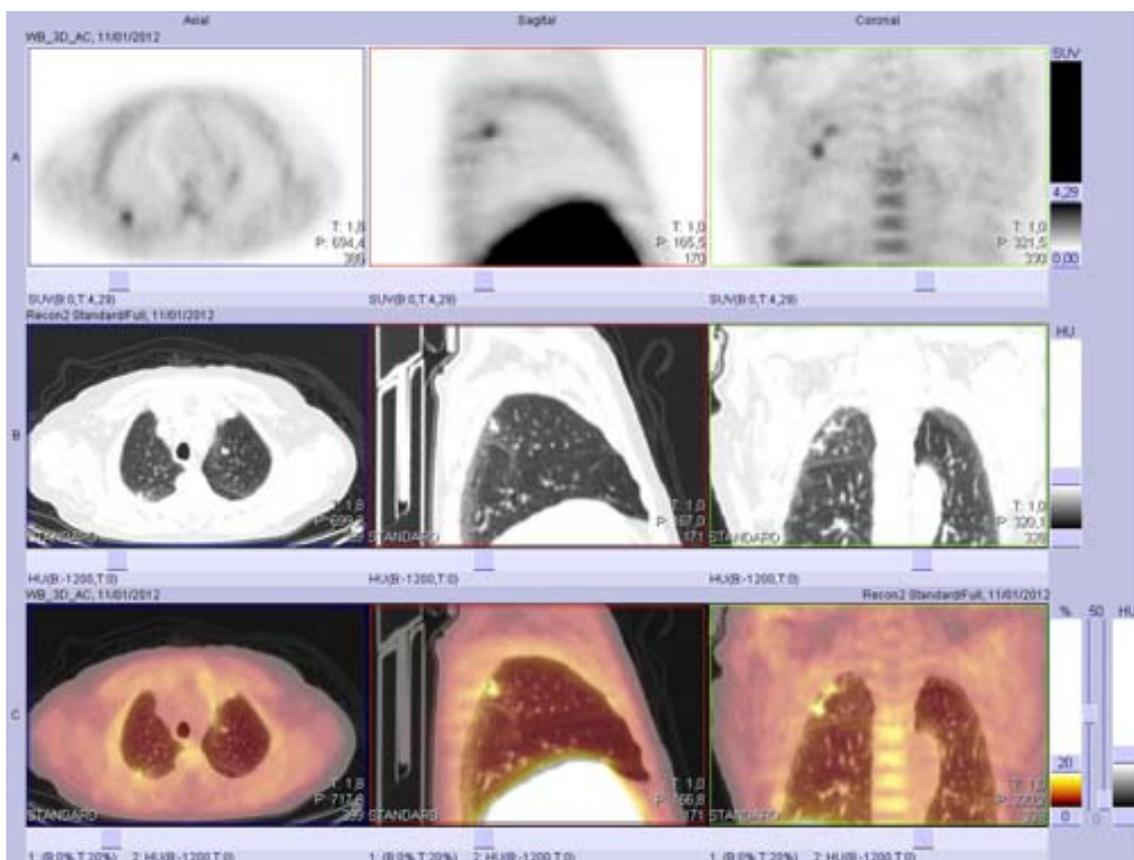
Sólo se constató un estudio falso negativo, en el que se objetivó el crecimiento de una adenopatía regional en los controles realizados por RM con aumento paralelo del PSA. En los otros 6 pacientes que no mostraron hipercaptación significativa de ¹¹C-Colina no se observaron claros signos sugestivos de recidiva (progresión bioquímica o lesiones de nueva aparición en estudios de imagen) tras un seguimiento clínico entre 7 y 12 meses.

Entre los positivos, se confirmó afectación exclusiva local en 3 de ellos y adenopática regional en otros 6. Se hallaron lesiones óseas en otros 4 estudios, en uno de ellos con afectación local simultánea. El estudio PET Colina positivo restante, con afectación pulmonar, tras su estudio anatomopatológico se clasificó como falso positivo ya que se trataba de un adenocarcinoma pulmonar de bajo grado.

La sensibilidad del PET Colina para este grupo de PSA fue de un 92.9% con una especificidad del 85.7%. El VPP fue de un 92.9% y el VPN del 85.7%.

Ver Tabla 13.

FIGURA 30. 11C-Colina PET/CT. Adenocarcinoma pulmonar de bajo grado.



-En el grupo con valores de PSA entre 3 ng/ml y 4.9 ng/ml, 5 estudios (31.3%) no mostraron captación focal patológica de 11C-cholina, y 11 (38.7%) fueron considerados positivos.

Tres de los 5 estudios PET negativos fueron clasificados como falsos negativos, dos de ellos por progresión significativa del PSA y uno de ellos por presentar una imagen compatible con una adenopatía regional en una RM de control a los 2 meses y buena respuesta bioquímica al tratamiento con RTE (descenso significativo de los valores de PSA).

De los estudios positivos, 8 lo fueron de forma exclusiva en la región prostática, uno presentó adenopatías regionales, uno afectación ósea exclusiva y otro afectación simultánea adenopática y ósea.

La sensibilidad del PET Colina fue del 78.6 % y especificidad del 100% ya que no se observaron falsos positivos. El VPP fue del 100% y el VPN del 40%.

TABLA 13. Valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la 11C-Colina PET/TC vs seguimiento clínico según los niveles de PSA (ng/ml)

PSA (ng/ml)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
<1	80 (28.4-99.5)	100 (73.5-100)	100 (39.8-100)	92.3 (64-99.8)
1-2.9	92.9 (66.1-99.8)	85.7 (42.1-99.6)	92.9 (66.1-99.8)	85.7 (42.1-99.6)
3-4.9	78.6 (49.2-95.3)	100 (15.8-100)	100 (71.5-100)	40 (5.3-85.3)
≥ 5	83.7 (73.7-93.7)	NC	NC	NC
Total	84.2 (74.0-91.6)	95.2 (76.2-99.9)	98.5 (91.7-100)	62.5 (43.7-78.9)

NC: no calculable.

Cuando el valor del PSA fue igual o mayor a 5 ng/ml se hallaron depósitos patológicos en 36 pacientes (83.7%). Todos ellos resultaron verdaderos positivos confirmados por otras técnicas de imagen o por respuesta clínica y bioquímica al tratamiento iniciado (braquiterapia, radioterapia y/o hormonoterapia). Diez presentaron afectación local única, 7 afectación adenopática regional exclusiva, y 7 únicamente mostraron afectación metastásica. El resto, 12 pacientes, mostraron afectación múltiple.

El seguimiento clínico demostró que los 7 estudios sin captación patológica de 11C-Colina (16.3%) eran en realidad falsos negativos. Todos ellos mostraron un significativo aumento del PSA en los siguientes controles. Dos de ellos mostraron imágenes compatibles con recidiva adenopática, uno diagnosticado por RM y el otro en un nuevo 11C-Colina PET/TC de control. Un tercero mostró captaciones en una gammagrafía ósea con Tc-99m MDP compatibles con metástasis óseas.

La sensibilidad del PET Colina para este grupo de PSA fue del 83.7%. El VPP fue del 100%. No fue posible calcular estadísticamente la especificidad ni los valores predictivos ya que no se obtuvieron datos para las celdas de falsos positivos ni verdaderos negativos en este grupo. Ver Tabla 13.

Como se describió anteriormente, la capacidad de detección del PET Colina se correlaciona positivamente con los valores del PSA.

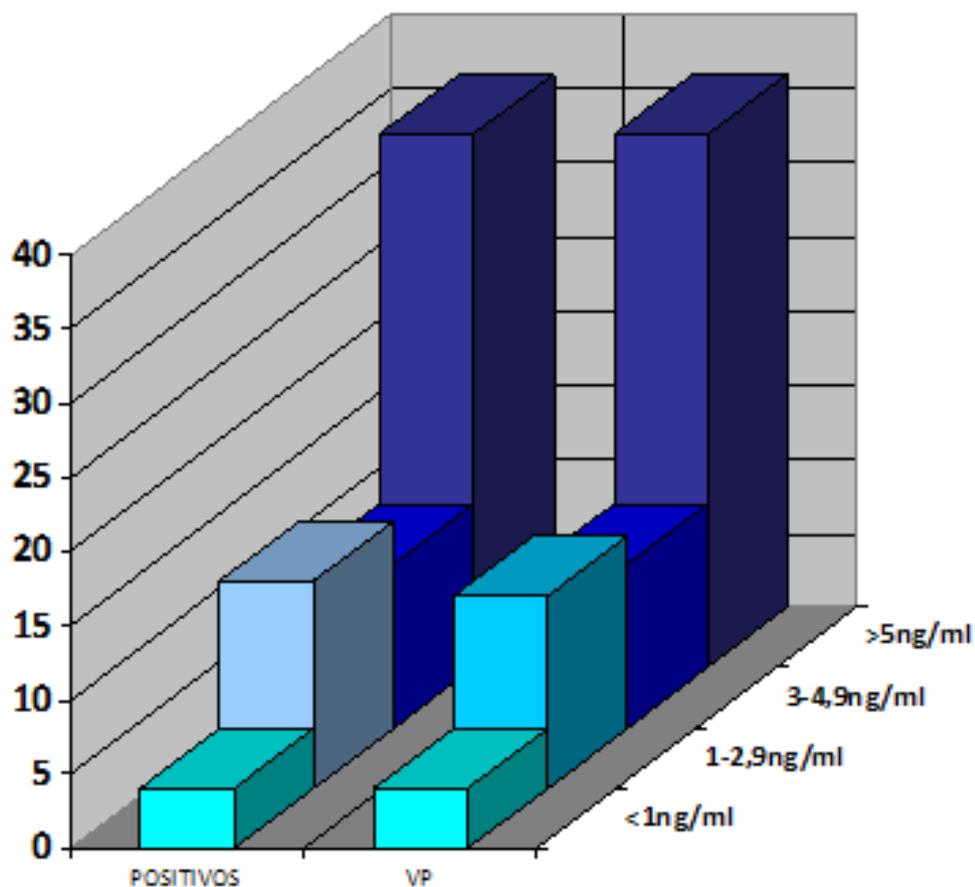


FIGURA 31. 11C-Colina PET/TC positivos VS verdaderos positivos según el seguimiento clínico.

Al valorar las lesiones halladas en el estudio PET con el seguimiento clínico, se observa que en todos los grupos de PSA las captaciones patológicas de Colina se corresponden con la presencia de enfermedad activa en una proporción similar, con una sensibilidad por encima del 80% en todos ellos. Ver Figura 31

Por otra parte, con valores bajos de PSA A su vez se observa un mayor número de estudios PET negativos, resultando la mayoría de ellos verdaderos negativos en el seguimiento clínico. Sin embargo, con valores altos de PSA la posibilidad de encontrarnos un estudio falso negativo es superior. Ver Figura 32.

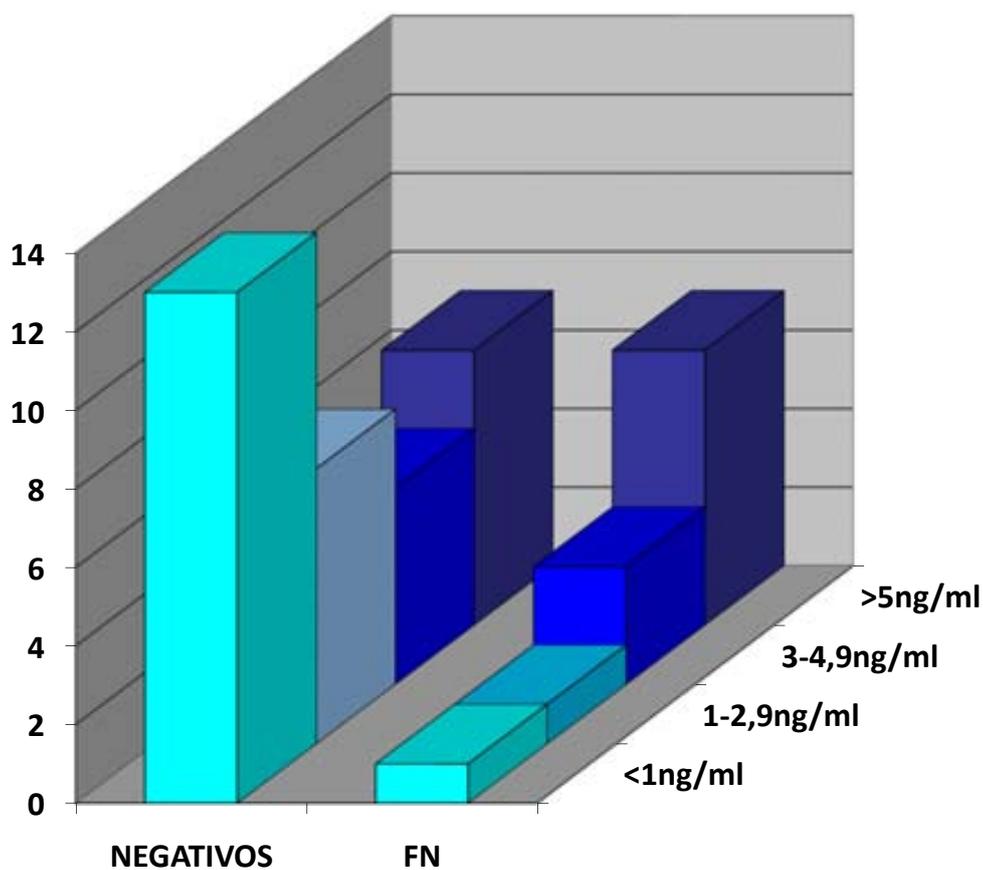


FIGURA 32. Comparativa de resultados PET negativos y falsos negativos respecto al seguimiento clínico en relación al PSA.

5. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DE VELOCIDAD DE INCREMENTO DEL PSA VS. 11C-COLINA PET/TC

5.1 DISTRIBUCIÓN POR EDAD

Se estudiaron únicamente los 48 pacientes de los que se disponían datos fiables de las variaciones del PSA en el tiempo, el resto de los sujetos no fueron valorados en este apartado.

La edad media fue de 67.35 años con una desviación estándar de 7.12. Mediana (rang intercuartílico): 66 (63-71) años

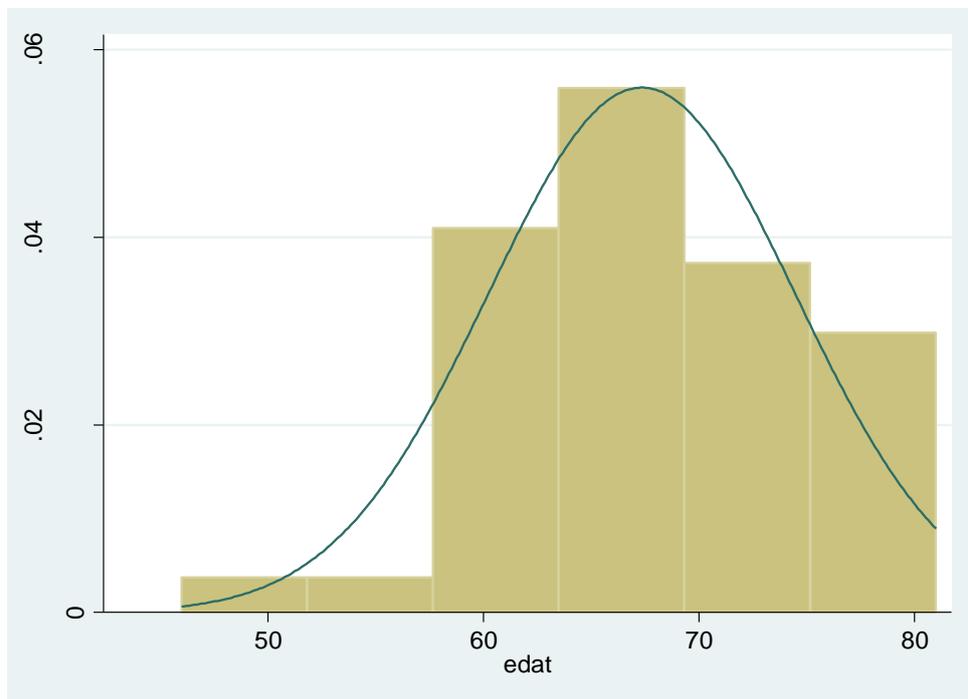


FIGURA 33. Histograma de frecuencias por grupos de edad de la población estudiada.

5.2 VALORES DE PSADT Y PSAVEL SEGÚN LOS RESULTADOS EN LOS ESTUDIOS 11C-COLINA PET/TC

Se calcularon las medianas de los valores de PSAdt y PSAvel en el global de los estudios. Inicialmente se comparó el valor de la mediana en función de si el estudio PET/TC resultó negativo o positivo, y en segundo lugar en función de si la localización de las lesiones era local o a distancia.

Se observó que la mediana del PSAdt fue superior en los estudios con resultado PET Colina negativo (13.1 [IQR: 2.9-22.2]) respecto a la aquellos con resultado positivo (4 [IQR: 1.9-10.3]), siendo esta diferencia estadísticamente significativa , $p < 0.001$ para el test de Wilcoxon. Tabla 14

La mediana del PSAvel mostró ser el doble en los estudios PET/TC con resultado positivo que en aquellos con resultado negativo pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística , $p = 0.06$ para el test de Wilcoxon. Tabla 14.

TABLA 14. Valores del PSAdt y PSAvel en relación al resultado de PET/TC

	PETCOLINA			
	Total	Negativo	Positivo	p-valor*
PSADT (months) (n=48)				
media (DS)	15.04 (28.21)	26.18 (41.67)	10.75 (18.48)	
mediana (IQR)	6.01 (2.15-14.30)	13.1 (2.90-22.2)	4 (1.90-10.30)	<0.001
PSAvel (ng/mL/y) (n=48)				
media (DS)	13.45 (31.76)	3.05 (6.53)	19.70 (38.77)	
mediana (IQR)	2.5 (1-10)	1 (0-2)	2 (6-17)	0.06

*Wilcoxon rank-sum test

Los estudios que presentaban afectación exclusivamente local versus aquellos con afectación ganglionar y/o a distancia no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto el valor de la mediana del PSAdt ni del PSAvel, $p=0.18$ y $p:0.70$, respectivamente, ambos para el test de Wilcoxon. Tabla 15.

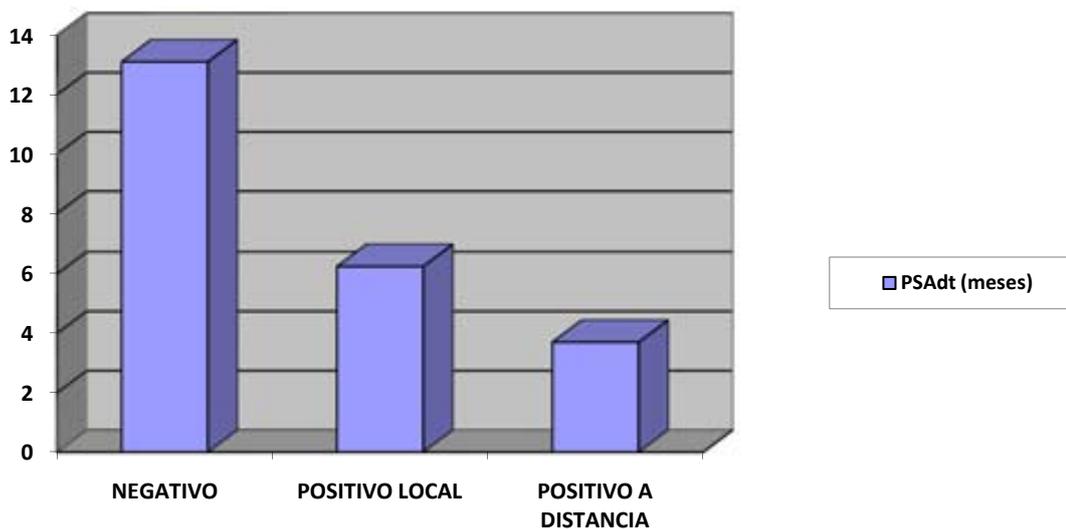
TABLA 15. Valores del PSAdt y PSAvel en relación a localización de los hallazgos PET/TC.

	Total	Local	no local	p-valor*
PSADT (meses) (n=48)				
media (DS)	15.04 (28.21)	14.61 (22.12)	6.44 (6.79)	
mediana (IQR)	6.01 (2.15-14.3)	6.25 (2.5-15.9)	3.7 (1.6-10.1)	0.18
PSAvel (ng/mL/a) (n=48)				
media (DS)	13.45 (31.76)	32.42 (69.60)	15.82 (24.35)	
mediana (IQR)	2.5 (1-10)	6 (3-13)	6 (2-17)	0.70

* Wilcoxon rank-sum test

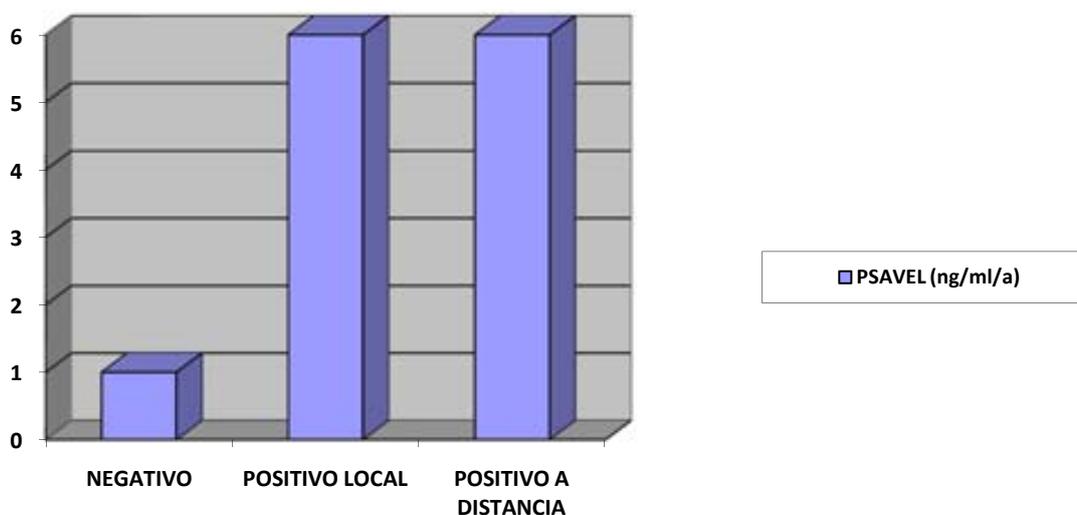
Aún así, se observó un descenso de los valores del PSAdt cuando el PET era positivo a distancia (mediana (IQR): 3.5[1.6-10.1]), respecto a los estudios con afectación exclusivamente local, (mediana (IQR): 6.25 [2.5-15.9]) y los estudios negativos, (mediana (IQR): 13.1 [2.90-22.2]) . Figura 34

FIGURA 34. Valores de las medianas del PSAdt en relación a los hallazgos PET Colina.



Paralelamente se observó un menor valor de la mediana del PSAvel ng/mL/a cuando el PET era negativo, mediana (IQR): 1 [0-2] , respecto a los positivos, pero no se hallaron diferencias significativas entre los estudios positivos a distancia, mediana (IQR): 6 [3-13] respecto a los estudios con afectación exclusivamente local, mediana (IQR): 6 [2-17] .Figura 35

FIGURA 35. Medianas PSAvel en función de los hallazgos PET/TC.

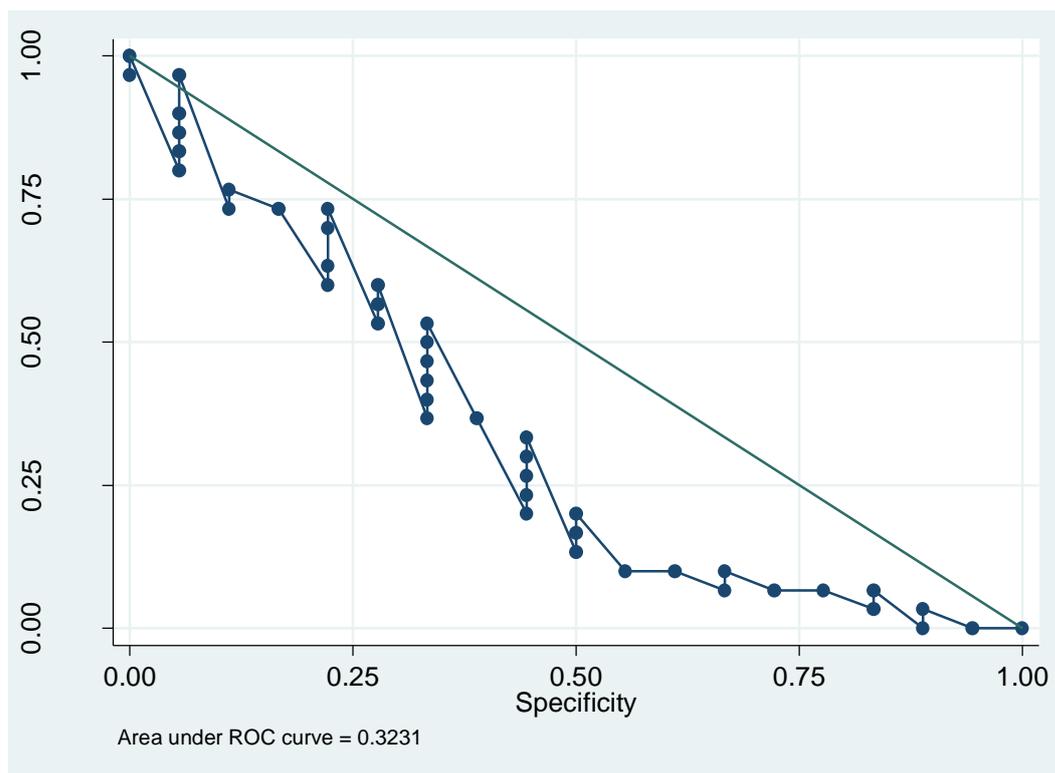


6. VALORES DE CORTE DEL PSADT Y PSAVEL VS 11C-COLINA PET/TC

6.1 PSADT VS 11C-COLINA PET/TC

Según la forma de la curva ROC, se observó una clara relación inversa entre los valores del PSAdt y la capacidad del PET de detectar enfermedad, de manera que a medida que aumenta el tiempo necesario para la duplicación del PSA en sangre, disminuyen los valores de sensibilidad del estudio PET.

FIGURA 36. Curva ROC de los niveles de PSAdt para la detección de resultados positivos en el estudio de PET/TC



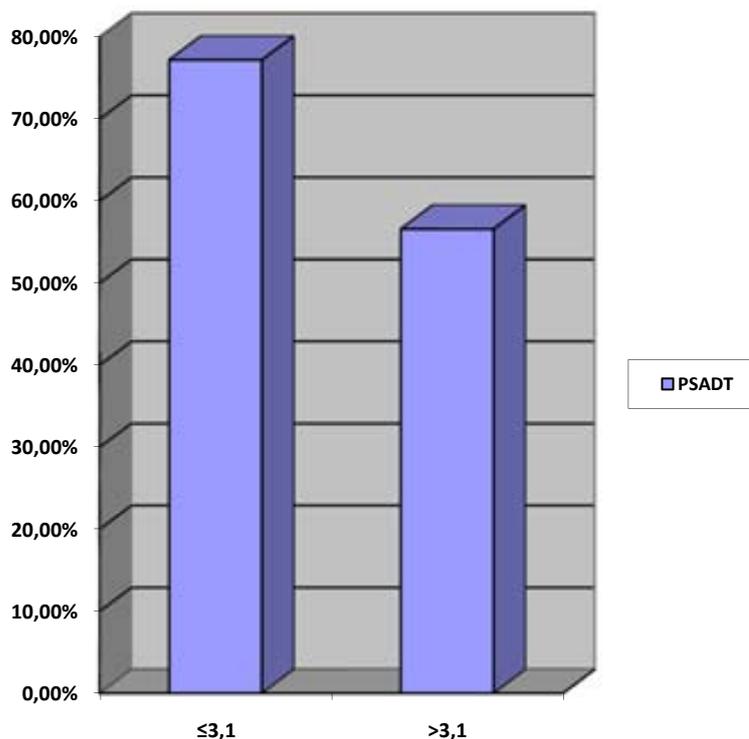
Para un valor de corte elegido de ≥ 3.1 , la sensibilidad y la especificidad fueron del 60.00% y 27.78%, respectivamente.

En aquellos pacientes que presentaban un valor de PSAdt menor o igual a 3.1 meses (18 pacientes), la proporción de estudios PET que presentaban captaciones patológicas fue del 72.2%.

Sin embargo cuando el valor del PSAdt era superior a 3.1 meses, dicha proporción disminuyó hasta el 56.6%. Ver figura 37.

La comparación de proporciones mediante el test exacto de Fisher resultó en un p-valor sin significación estadística (p=0.36)

FIGURA 37. Porcentaje de detección de estudios PET+ en función del valor del PSAdt



6.2 PSAVEL VS 11C-COLINA PET/TC

Se observó capacidad discriminativa del PSAvel respecto a la positividad de los estudios 11C-Colina PET/TC. El área bajo la curva fue de 0.79 (IC 95%: 0.66-0.93)

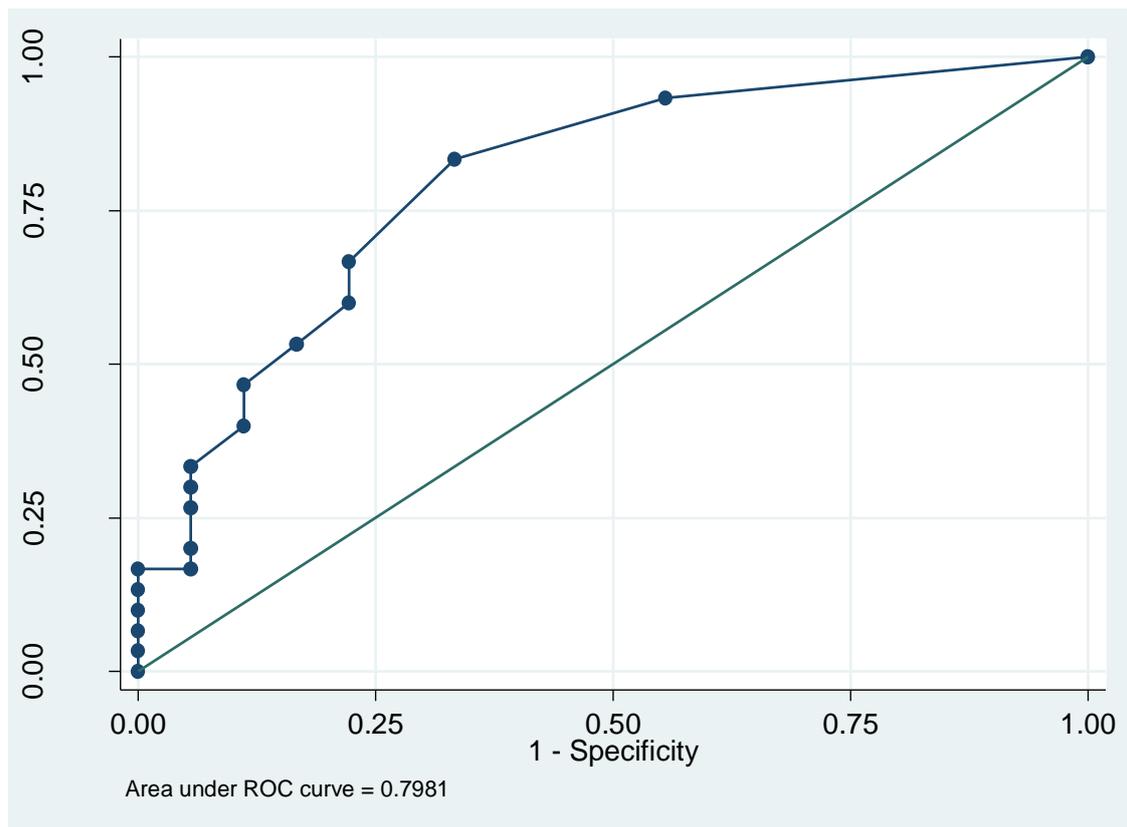


FIGURA 38. Curva ROC de los niveles de PSAvel para la detección de resultados positivos en el estudio de PET/TC

Para los valores mayores o iguales a 2 ng/mL/a se calculó una sensibilidad del 83.33% y una especificidad del 66.67%.

En aquellos pacientes que presentaban un valor de PSAvel menor a 2 ng/ml/a (17 pacientes) la proporción de estudios PET positivos fue del 29.4%.

Sin embargo cuando el valor del PSAvel era superior o igual a 2ng/ml/a (31 pacientes), la proporción de estudios que presentaban captaciones patológicas de 11C-Colina fue del 83.9%. La comparación de proporciones mediante el test exacto Fisher resultó ser estadísticamente significativa, $p=0.003$.

FIGURA 39. Porcentaje de detección de estudios PET+ en función del valor del PSAvel.

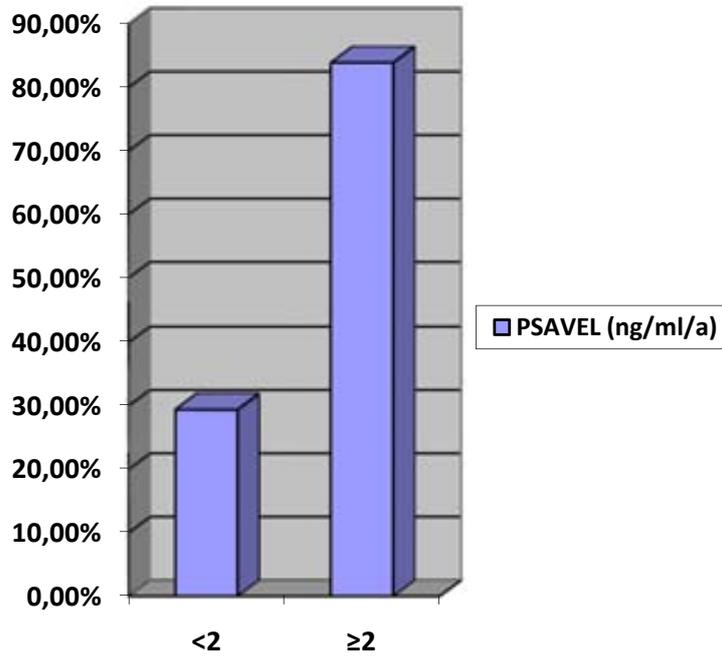


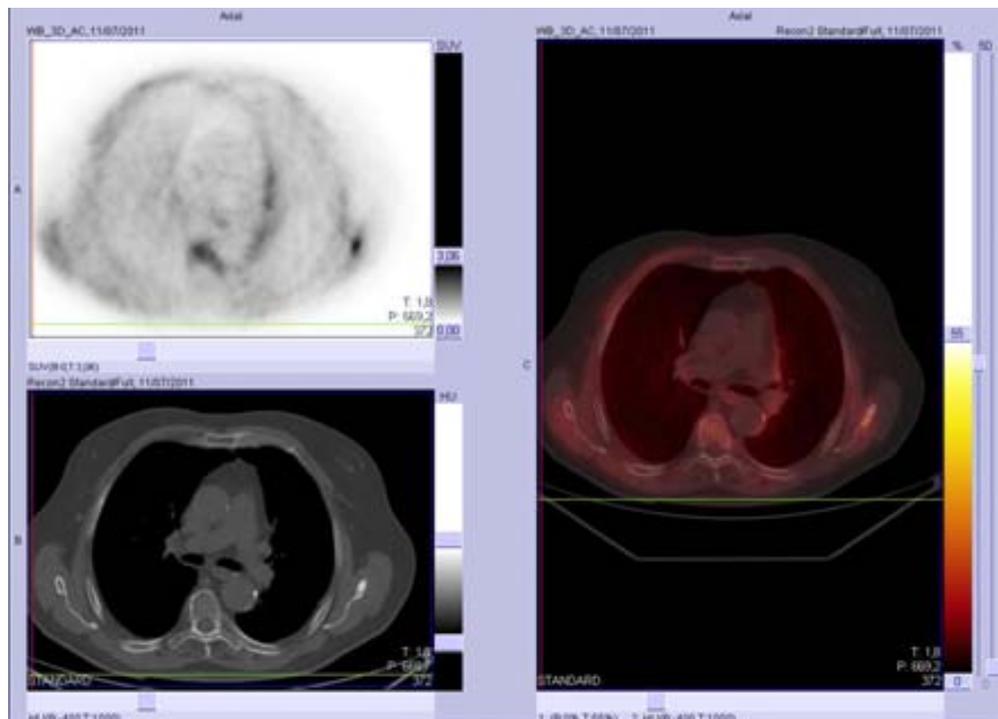
FIGURA 40. 11C-Colina PET/CT. M1 en pene

VI. DISCUSIÓN

El carcinoma de próstata es el cáncer masculino más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres. A los 5-10 años tras el tratamiento inicial con intención curativa (RTE o PR) entre un 20 y 50% de los enfermos presentan recidiva bioquímica en forma de un aumento de los niveles del PSA. La localización precoz de las recidivas es primordial para escoger la opción terapéutica adecuada a cada caso (tratamiento local o sistémico). Sin embargo, la sensibilidad de las exploraciones de imagen de uso más extendido (ETR, CT, RM y GO) no es óptima. Actualmente, diferentes grupos están investigando la utilidad de la 11C-Colina PET/CT en el estudio de la recidiva bioquímica del CaP. Persiste la controversia sobre la utilidad de la prueba para cada valor de PSA y se están evaluando los parámetros de cinética del PSA como indicadores de recidivas.

El presente estudio podría aportar información relevante sobre la utilidad del PET/TC 11C-Colina para el estudio de recidivas bioquímicas ocultas del CaP. Partiendo del uso clínico que se hace del mismo en la actualidad en nuestro medio, se ha valorado la capacidad global del PET Colina de detectar recidivas tumorales de origen prostático. Se ha intentado establecer a partir de que valores de PSA de sospecha de recidiva la indicación del estudio PET sería adecuada. De igual forma, se ha evaluado como los parámetros de progresión del PSA pueden contribuir a precedir la capacidad del PET Colina de detectar recidiva tumoral prostática.

FIGURA 41. 11C-Colina PET/CT. M1 ósea en escápula izquierda



1. CAPACIDAD DE DETECCIÓN DE ENFERMEDAD DEL PET/TC 11C-COLINA EN FUNCIÓN DE LOS VALORES DE PSA.

En primer lugar cabe decir que el presente estudio muestra que la PET/TC 11C-Colina posee una alta capacidad de detección de lesiones patológicas en el estudio de recidivas bioquímicas ocultas del carcinoma de próstata. En la muestra examinada se observaron una o más lesiones hipercaptantes de 11C-Colina en 65 de los 97 pacientes estudiados (67%).

Así mismo se observa una buena correlación, estadísticamente significativa, entre el valor del PSA y la capacidad de detección de la prueba. Así, con un PSA menor a 1ng/ml se detectan captaciones patológicas en un 23.5% de los pacientes, con valores entre 1 y 2.9 ng/ml y entre 3 y 4.9ng/ml los porcentajes de detección se elevaban hasta el 66.7%y 68.8% respectivamente. Se alcanzaron porcentajes del 83.7% con valores de PSA igual o superiores a 5ng/ml.

Los resultados descritos están acorde con los publicados por los diferentes grupos que actualmente están investigando la utilidad de la 11C-Colina PET/CT en el estudio de la recidiva bioquímica del carcinoma de próstata.

En este sentido, Rinnab *et al.* (138) estudiaron 41 pacientes con recidiva bioquímica tras PR, detectando depósitos patológicos en 6 de 12 pacientes (50%) con PSA< 1.5 ng/ml y en 5 de 5 pacientes (100%) cuando el PSA era superior a 5ng/ml. Krause *et al.* (139) estudiaron 66 pacientes con recidivas tras PR o RTE y establecieron una relación positiva entre los valores de PSA en suero y 11C-Colina, siendo la detección para valores >3ng/ml del 75%, y obteniendo un 36% de detección con PSA<1ng/ml.

Giovaccini *et al.*(140), con una muestra significativamente mayor, mostraron un porcentaje de detección del 19 % para valores entre 0.2 y 1ng/ml y del 82% para mayores de 3ng/ml. Castellucci *et al.* (141) evaluaron 102 pacientes y demostraron un 28% de detección en paciente con valores de PSA inferiores a 1.5 ng/ml.

Utilizando un radiofármaco PET similar, Colina marcada con 18Fluor (18F), los resultados fueron similares. Husarik *et al.* (147) publicaron un 85% de detección, pero siendo el valor de la media del PSA significativamente alto (10.8ng/ml). Schillaci *et al.* (148) mostraron un 20% de detección con valores \leq a 1ng/ml y del 87% con valores > a 4 ng/ml.

La explicación fisiológica de estos resultados podría proceder de la alta proliferación celular con incremento del metabolismo de la membrana celular que presenta el carcinoma de próstata y consecuentemente sus metástasis. Los valores de PSA traducen bioquímicamente la presencia de tejido tumoral prostático viable en proliferación. Cuando estos valores son altos, el volumen tisular y la capacidad de proliferación celular son suficientemente elevados como para tener una captación de ¹¹C-Colina detectable por el equipo PET/CT. Cuando el PSA es menor, el volumen tisular y/o el metabolismo celular también son menores y pueden situarse por debajo del umbral de detección de los equipos actuales.

Cabe destacar que los pacientes habían sido estudiados previamente por otras técnicas de imagen (ETR, TC, RM y/o GO) no siendo ninguna de ellas concluyentes para demostrar la presencia de tejido tumoral de origen prostático. La presencia de micrometástasis puede explicar los resultados negativos, ya que el escaso volumen de tejido tumoral viable podría ser suficiente para elevar el PSA sanguíneo pero su tamaño estaría por debajo de los límites de resolución de dichas técnicas. El PET/TC, pese a presentar también limitaciones con valores bajos de PSA, ofrece un mejor rendimiento que las pruebas anteriormente mencionadas lo que posibilita un diagnóstico más precoz, con menor volumen tisular, y por tanto permite adelantar el inicio de los tratamientos específicos necesarios.

2. ANÁLISIS DEL VALOR DE CORTE DEL PSA DE SOSPECHA DE RECIDIVA.

En la actualidad no está plenamente establecido a partir de qué valor de PSA estaría indicado clínicamente realizar un estudio PET Colina, existiendo divergencias entre los diferentes grupos científicos.

Los resultados del presente estudio pretendían contribuir a encontrar un valor de corte del PSA que ayudara a los diferentes servicios médicos y quirúrgicos a incluir la PET/CT ¹¹C-Colina en sus algoritmos diagnósticos. Se buscaba aquel valor que prediga un porcentaje aceptable de detección de enfermedad en el PET Colina, aportando información clínicamente significativa y superior a la que ofrecen otras técnicas de diagnóstico por la imagen.

La curva ROC obtenida relacionando los valores del PSA con la capacidad de detección de enfermedad del PET 11C-Colina muestra una correcta asociación entre ambas variables, con una área bajo la curva de 0.77 (IC 95%:0.66 -0.878).

Se eligieron 2 puntos de corte, ≥ 1.1 ng/ml y ≥ 2.9 ng/ml, que presentaban unos valores de sensibilidad y especificidad adecuados según su posición en la curva ROC y los comparamos entre sí.

Para un valor de PSA de al menos 2.9 ng/ml se obtuvo un valor de sensibilidad y especificidad de 72.31% y 59.38%, respectivamente, detectando el 68.04% de los casos.

Para el valor de corte elegido de PSA ≥ 1.1 ng/ml, se obtuvo una sensibilidad de 92.31% y una especificidad del 37.50%, detectando el 74.23% de los casos.

El punto de corte de PSA ≥ 1.1 ng/ml presentó una sensibilidad mayor que el punto de corte de PSA ≥ 2.9 ng/ml, por tanto una mayor proporción de pacientes con patología fueron correctamente identificados mediante el PET Colina.

Una mayor sensibilidad podría aumentar el número de falsos positivos, sin embargo en la muestra sólo se observó un paciente sin recidiva diagnosticado como tal, siendo finalmente un segundo tumor primario.

Sin embargo, con valores > 2.9 ng/ml la especificidad es mayor y disminuiríamos significativamente el número de estudios PET/CT no necesarios realizados.

Giovaccini *et al.* (140) propone un valor de corte de 1.4 ng/ml a partir del cual realizar un estudio PET/CT 11C-Colina, con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 72%. Sin embargo, Rinnab *et al.* (138) lo recomiendan con valores inferiores a 1.5 ng/ml pese a obtener sensibilidades de sólo el 67% y Krause (139) lo recomienda incluso en valores menores a 1 ng/ml pese a sólo obtener un 36% de detección.

Dado el contexto clínico, pacientes con sospecha de recidiva tumoral oculta (siendo el resto de pruebas de imagen negativas o no concluyentes), parece más interesante priorizar la sensibilidad del estudio, intentando diagnosticar y localizar correctamente la mayoría de los casos de recidiva, en la fase más precoz posible. Por tanto proponemos un valor de corte de PSA para el estudio de las recidivas ocultas del Ca.P ≥ 1.1 ng/ml.

Al disminuir el valor de corte del PSA se aumentaría el número de pacientes que deberían realizarse el test, con el consecuente aumento de coste económico inicial. Sin embargo, el diagnóstico y localización precoz de las lesiones permitiría iniciar prematuramente el tratamiento adecuado, evitando en el futuro tratamientos más agresivos y costosos.

El tratamiento prematuro de las lesiones muy probablemente también disminuiría la morbilidad y aumentaría la supervivencia.

Sin embargo no parece recomendable inicialmente realizar el estudio PET con valores inferiores a 1ng/ml, ya que los porcentajes de detección son muy bajos (23%), así como la especificidad (menor al 35%).

Para intentar ajustar más en las indicaciones del PET Colina, especialmente en pacientes dudosos o con PSA límites, cabe valorar los parámetros de velocidad de progresión del PSA .

3. ANÁLISIS DE LA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las medianas del PSA según la localización anatómica de las recidivas, siendo mayores cuando existe afectación adenopática respecto a la afectación local, e incrementándose todavía más cuando existen metástasis.

Este hallazgo parece especialmente relevante ya que la afectación a distancia de la enfermedad traduce una mayor agresividad y extensión del proceso tumoral. Por tanto cuando mayores son los valores del PSA, la indicación del PET Colina cobra mayor fuerza ya que éste permite una valoración del cuerpo entero, evaluando la afectación de todos los órganos y sistemas. El resto de pruebas de diagnóstico por la imagen sólo estudian de manera parcial el cuerpo humano. La ETR y RM sólo estudian una región del cuerpo y la GO únicamente estudia el esqueleto.

Valorando únicamente la afectación ósea, Fuccio *et al.* (149) estudió 25 pacientes con lesiones óseas únicas descritas por gammagrafía ósea, demostrando la existencia de más lesiones óseas por PET Colina en 11 de los 25 pacientes. En otro estudio (150), la misma autora también mostró una mayor sensibilidad del PET Colina, detectando lesiones metastásicas óseas gammagraficamente negativas en un 14.6% de los pacientes. Picchio (136) sin embargo reportó una mayor sensibilidad de la gammagrafía ósea para el estudio metastásico esquelético, si bien el PET Colina era más específico y presentaba menos estudios de interpretación dudosa.

La correcta valoración de la extensión metastásica ósea es muy importante a la hora de elegir el tratamiento adecuado, local vs. Sistémico. Si bien la PET Colina puede aportar información extra en el caso de gammagrafías negativas o dudosas, todavía no se tiene la certeza de que pueda sustituirla.

Así mismo el PET/CT permite una valoración conjunta morfológica y metabólica, pudiendo valorar como tumorales lesiones de pequeño tamaño, principalmente ganglionares, que únicamente por TC serían catalogadas como inespecíficas. La utilidad de la 11C-colina para la valoración ganglionar pélvica fue valorada por Igle *et al.* (134) en el estadiaje prequirúrgico de 67 pacientes (con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 96%), todos ellos con confirmación histológica. Serían necesarias series mayores que confirmaran dichos datos para plantear la reducción del número de linfadenectomías, al menos en pacientes de bajo riesgo.

Por otra parte, la eliminación urinaria de 11C-Colina, pese a presentarse ocasionalmente, siempre fue mucho menor que las descritas en estudios PET/TC con FDG y no supusieron una limitación a la valoración de las lesiones, pudiendo diferenciarse únicamente por PET Colina o con la ayuda de las imágenes fusionadas con TC.

4. VALIDACIÓN DE LOS HALLAZGOS PATOLÓGICOS 11C-COLINA PET/TC CON EL SEGUIMIENTO CLÍNICO.

Para valorar si los hallazgos de los estudios 11C-Colina PET/TC se correspondían realmente con recidivas del CaP, todos los sujetos fueron reevaluados tras un mínimo de 6 meses de seguimiento. En este apartado se eligió como gold standard el seguimiento clínico, entendido como la suma de los parámetros bioquímicos, incluyendo el PSA, la evolución de la sintomatología, todas las pruebas de imagen realizadas, los tratamientos aplicados y la respuesta a dichos tratamiento.

Los valores de sensibilidad en todos los grupos fueron superiores al 80%, lo que significa que la mayoría de pacientes con lesiones en el PET Colina, son correctamente diagnosticados como recidiva tumoral, para todos los niveles de PSA. Paralelamente el valor predictivo positivo era superior al 90% en todos los grupos y siendo del 98.5% para el global del estudio.

La especificidad superó el 85% en los tres primeros grupos y fue del 95.2% en el global, por tanto la gran mayoría de los pacientes sin recidivas tenían un estudio PET Colina negativo.

Sin embargo existe un grupo no despreciable de estudios PET negativo que tras el seguimiento clínico mostraron evidencias de progresión tumoral, principalmente aquellas con valores más altos de PSA. En este sentido observamos que el valor predictivo negativo que es superior al 85% en los 2 primeros grupos del PSA, desciende hasta el 40% para valores entre 3-4.9ng/ml y sólo es del 62.5% para la estudio completo. Dicho de otra manera, en la mayoría de pacientes con valores bajos de PSA y estudio PET Colina negativo, el seguimiento clínico no mostraba signos de recidiva o progresión tumoral, eran verdaderos negativos. Sin embargo algunos pacientes con PSA elevado y PET Colina negativo, presentaban a los 6 meses signos de progresión tumoral, por tanto eran falsos negativos.

Analizando conjuntamente la capacidad de detección de recidivas y la validación de los hallazgos con el seguimiento clínico, los hallazgos del presente estudio indican que con valores bajos de PSA (<1ng/ml) el PET Colina detecta pocos estudios patológicos (23.5%), pero cuando lo hace, traduce fidedignamente la presencia de recidivas, ya que no se detectan falsos positivos y el valor predictivo positivo es del 100%. A su vez, cuando el estudio resulta negativo, sólo se observan signos de progresión de la enfermedad en un 7.7% de los pacientes, siendo el valor predictivo negativo del 92.3%. Por tanto, para aquellos pacientes con PSA <1 ng/ml y PET Colina negativo, no es esperable la presencia de recidiva tumoral, al menos en los siguientes 6 meses tras los estudios. Estos datos podrían confirmarse y ampliarse aumentando la muestra poblacional e incrementando el tiempo de seguimiento clínico.

Aquellos pacientes que presentaban los valores de PSA superiores, la capacidad de detección de lesiones patológicas es alta (83.7% en valores >5ng/ml), confirmándose en la mayoría de ellos la presencia de actividad tumoral de origen prostático en el seguimiento clínico, con valores predictivos positivos por encima del 90%.

Sin embargo, en nuestra muestra se observa que a medida que aumenta el PSA, la probabilidad de que un estudio PET Colina sin captaciones patológicas sea en realidad un falso negativo aumenta, o dicho de otra manera, la recidiva bioquímica puede permanecer oculta. Esto nos induce a decir que un estudio PET Colina negativo en pacientes con valores altos de PSA no excluye enfermedad. Por tanto estos pacientes precisarán un seguimiento clínico estricto y/o valorar la indicación de un tratamiento sistémico.

Pese a ello, un valor predictivo negativo global del 62.5% parece razonablemente bueno, dado que estudiamos pacientes con sospecha de recidiva no detectada por el resto de estudios de imagen.

Entre las posibles causas de falsos negativos tenemos que tener en cuenta la presencia de las diferentes variables histológicas del carcinoma de próstata. Aquellas variantes más agresivas presentan una mayor velocidad de crecimiento y más captación de Colina (151), siendo por tanto más fáciles de detectar. Por el contrario las histologías más indolentes, crecen más lentamente, siendo esperables menores tamaños tumorales, y que presenten menor captación de Colina, dificultando, por tanto, su detección y pudiendo dar lugar a un mayor número de falsos negativos.

Al-Tamimi, (152) describió un estudio falso negativo por gammagrafía ósea y PET/CT 18F-Colina en una variante de célula pequeña (neuroendocrino) del carcinoma de próstata.

Por otra parte se ha descrito que la terapia antiandrogénica induce la atrofia glandular celular tanto en las células benignas como malignas, mediante la disminución de la expresión de diferentes genes implicados en el metabolismo lipídico (153, 154). Diferentes autores han planteado en estudios preliminares (129,155,156) la hipótesis de que el tratamiento hormonoterápico podría disminuir o alterar la captación de Colina en las células de origen prostático hormonosensibles, pero no en las hormono-resistentes.

En aquellos pacientes que hayan desarrollado hormono-resistencia la retirada de la terapia hormonal no sería necesaria para la realización del PET Colina, e incluso en el caso de hormonosensibilidad el aumento de los valores PSA en el tiempo sigue siendo el factor independiente más potente para indicar un PET Colina (158) y podría usarse para monitorizar la respuesta a la dicha terapia (159). Otros autores sugieren que no existen diferencias significativas entre aquellos paciente hormono-resistentes bajo terapia antiandrogénica con respecto a los pacientes que no han recibido terapia hormonal en la valoración de las lesiones metastásicas óseas (129).

Por tanto, en pacientes bajo tratamiento antiandrogénico, principalmente los hormonosensibles, los resultados negativos del PET Colina habrían de evaluarse con cautela, siendo necesarios nuevos estudios que definieran definitivamente esta cuestión en las diferentes situaciones clínicas.

Otra de las causas de falsos negativos en los estudios PET/TC, común para todos los radiofármacos, localizaciones anatómicas y niveles de PSA son las limitaciones de resolución de los tomógrafos, incapaces de detectar lesiones menores a 5 mm. La presencia de una o varias micrometástasis en cualquier localización podría explicar el ascenso del PSA y la negatividad del estudio PET.

5 . ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DE VELOCIDAD DE INCREMENTO DEL PSA VS 11C-COLINA PET/TC.

En el presente estudio se observan diferencias estadísticamente significativas entre las medianas del PSA_{dt}, cuando se comparan estudios PET positivos respecto a los PET negativos. En los estudios positivos las medianas del PSA_{dt} eran significativamente menores.

Las medianas del PSA_{vel} en los estudios positivo serán mayores respecto a los negativos, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas.

Así mismo se observaba una tendencia al descenso del PSA_{dt} y al aumento del PSA_{vel} en los estudios que mostraban afectación a distancia con respecto a los estudios con afectación exclusiva local, pero sus diferencias no fueron significativas estadísticamente.

El descenso del PSA_{dt} (que disminuya el tiempo necesario para que se doble el valor del PSA sanguíneo) y el aumento del PSA_{vel} (que se incremente rápidamente el valor del PSA sanguíneo), son dos parámetros que se modifican en paralelo pero en sentido inverso, y ambos traducen la presencia de proliferación celular de origen prostático y el crecimiento de la masa tumoral (60, 61, 66). Esto explicaría su correlación con los hallazgos del PET Colina.

Las lesiones de pequeño tamaño con una histología agresiva pueden presentar valores bajos de PSA total, pero con aceleración de los parámetros cinéticos (valores bajos de PSA_{dt} y altos de PSA_{vel}). Así mismo las histologías agresivas presentan mayor captación de Colina (151), lo que explica la buena correlación de estos parámetros con la detección del PET Colina.

Por tanto, el PET Colina podría ser una buena herramienta para la detección en fase precoz de recidivas del CaP de histología agresiva. Esto podría tener repercusiones en la toma de decisiones terapéuticas, pudiendo disminuirse la morbilidad.

6 . VALORES DE CORTE DEL PSADT Y PSAVEL VS 11C-COLINA PET/CT.

La curva ROC obtenida muestra una relación inversa entre los valores del PSAdt y la capacidad de detección de enfermedad del PET 11C-Colina, aumentado los estudios PET positivos al descender el valor del PSAdt.

Para el valor de corte elegido de PSAdt ≤ 3.1 meses, se obtuvo una sensibilidad del 60% y una especificidad del 27.78%, detectando el 77.8% de los casos.

Por su parte, la curva ROC obtenida relacionando los valores del PSAvel con la capacidad de detección de enfermedad del PET 11C-Colina, muestra una correcta asociación entre ambas variables con una área bajo la curva de 0.79

Para el valor de corte elegido de PSAvel ≥ 2 ng/ml/a, se obtuvo una sensibilidad de 83.9% y una especificidad del 66.67%, detectando el 89.9% de los casos.

Los valores propuestos de los parámetros cinéticos del PSA sugieren la posibilidad de diferenciar, a priori, si existe o no celularidad de origen prostático con capacidad proliferativa suficiente como para ser detectados mediante un PET colina.

Castellucci *et al.* (142), con una muestra de 106 pacientes mostró porcentajes de detección del 56% para PSAdt ≤ 3.4 meses y del 54% para PSAvel ≥ 1.1 ng/ml/a, Giovacchini *et al.* (143) publicó que el PSAdt es un parámetro independiente en la predicción de los hallazgos en el PET Colina, con un porcentaje de detección del 81% para PSAdt < 3 meses. Ambos autores presentan datos consistentes a los a los descritos en nuestro estudio, lo que apoyaría los resultados pese al tamaño reducido de la muestra examinada.

Utilizando un radiofármaco similar, la 18F-Colina, Schillaci *et al.* (148) recomienda valores de PSAdt ≤ 6 meses y PSAvel 2ng/ml.

Los valores de PSAdt y PSAvel propuestos pueden ayudar a predecir la posibilidad de tener un PET Colina positivo. Esto sería de gran utilidad en la toma de decisiones diagnósticas, sobre todo en aquellos pacientes que presentan valores bajos de PSA pero con sospecha de recidiva.

De esta manera se elegiría con más criterio a que pacientes se les someterá a la prueba diagnóstica, disminuyendo significativamente el número de estudios PET/CT no necesarios realizados, minimizando las molestias a los pacientes y los costes económicos. Se podrían seleccionar pacientes que pese a tener valores de PSA bajos muestran una cinética elevada, pudiendo favorecer la detección precoz de recidivas, con las implicaciones terapéuticas y de pronóstico que eso podría conllevar.

7 .LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El uso actual en nuestro medio de la 11C-Colina PET/CT, pese a disponerse de los recursos técnicos y humanos adecuados, se encuentra muy limitado tanto por la sanidad pública como por las diferentes aseguradoras privadas. La implantación de nuevas pruebas diagnósticas no se encuentra favorecida por la situación económica actual.

Por este motivo, los resultados en condiciones de aplicación clínica diaria de la utilidad del PET Colina cobran más valor que nunca, ya que es necesario poder justificar el incremento del gasto sanitario inicial que estos estudios suponen mediante la evidencia científica de que aportan información clínicamente relevante para el seguimiento del paciente. Además, un correcto diagnóstico precoz de las lesiones podría suponer un tratamiento menos agresivo y con mayor tasa de éxito, lo que podría comportar un ahorro económico a largo plazo.

Desgraciadamente, se crea la circunstancia paradójica que el uso restringido del PET Colina impide realizar estudios con una amplia población que permitan valorar y justificar su utilización, teniendo muchas veces que basarnos en las experiencias de grupos de otros países donde su uso se halla más extendido.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el tamaño de la muestra, pese a ampliar el periodo de inclusión de pacientes.

Para conseguir un número adecuado de estudios se incluyeron pacientes derivados desde diferentes centros públicos y privados de nuestra área. Esto dificultó sensiblemente la recogida de datos y el seguimiento de los mismos, e hizo la muestra más heterogénea de lo deseable inicialmente. Los protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico variaban ligeramente entre los diferentes servicios médicos y quirúrgicos de dichos centros, especialmente en la elección de las circunstancias clínicas bajo las cuales se recomendaba realizar un PET Colina. Esto nos obligó a establecer unos criterios de inclusión y seguimiento bien definidos que hicieran posible la comparación entre los pacientes derivados de diferentes centros. Nos obligó a excluir a aquellos que no cumplían estrictamente los mismos. De esta manera se minimizaban las diferencias intercentros, pero redujo el tamaño de la muestra.

La especificidad y los valores predictivos no se pudieron calcular en el grupo de >5 ng/ml al no existir estudios verdaderos negativos, hecho que probablemente se solventaría con un tamaño de muestra mayor.

La reducida muestra podría ser el motivo por el cual la asociación entre el PSAvel y el resultado positivo del PET Colina no es estadísticamente significativa, ni tampoco las asociaciones entre los parámetros cinéticos del PSA y las diferentes localizaciones de las lesiones. Estudios con mayor potencia podrían resolver estas cuestiones.

La confirmación histológica de una gran parte de las lesiones halladas en los estudios PET 11C-Colina no se pudo realizar por razones éticas, por lo que el seguimiento de la evolución clínica y bioquímica del paciente pasó a ser el método de validación de las mismas. Sin embargo, la imposibilidad de tener muestras histológicas de todas las localizaciones da más valor al estudio PET Colina, ya que éste podría afectar directamente a la toma de decisiones terapéuticas. Los datos clínicos y bioquímicos pese a su alto valor para la sospecha de recidiva no pueden aportar datos sobre las localizaciones de las mismas. Se estudiaron cada uno de los pacientes de manera individualizada, y para decidir el seguimiento o terapia a aplicar, se valoró la información aportada por los estudios convencionales de imagen y los hallazgos clínicos y bioquímicos. También se tuvieron en cuenta las lesiones descritas por el PET 11-Colina pese a no poder disponer en todos los casos de una confirmación histológica.

En la actualidad también se encuentra en discusión la influencia del tratamiento antiandrogénico en los resultados de la PET/CT con C11-colina. El tamaño limitado de nuestra muestra, así como el hecho de que los diferentes servicios de derivación presentaran diferentes protocolos a la hora de elegir que terapia antiandrogénica y bajo que circunstancia se aplicaba, hizo no viable la valoración adecuada de esta cuestión.

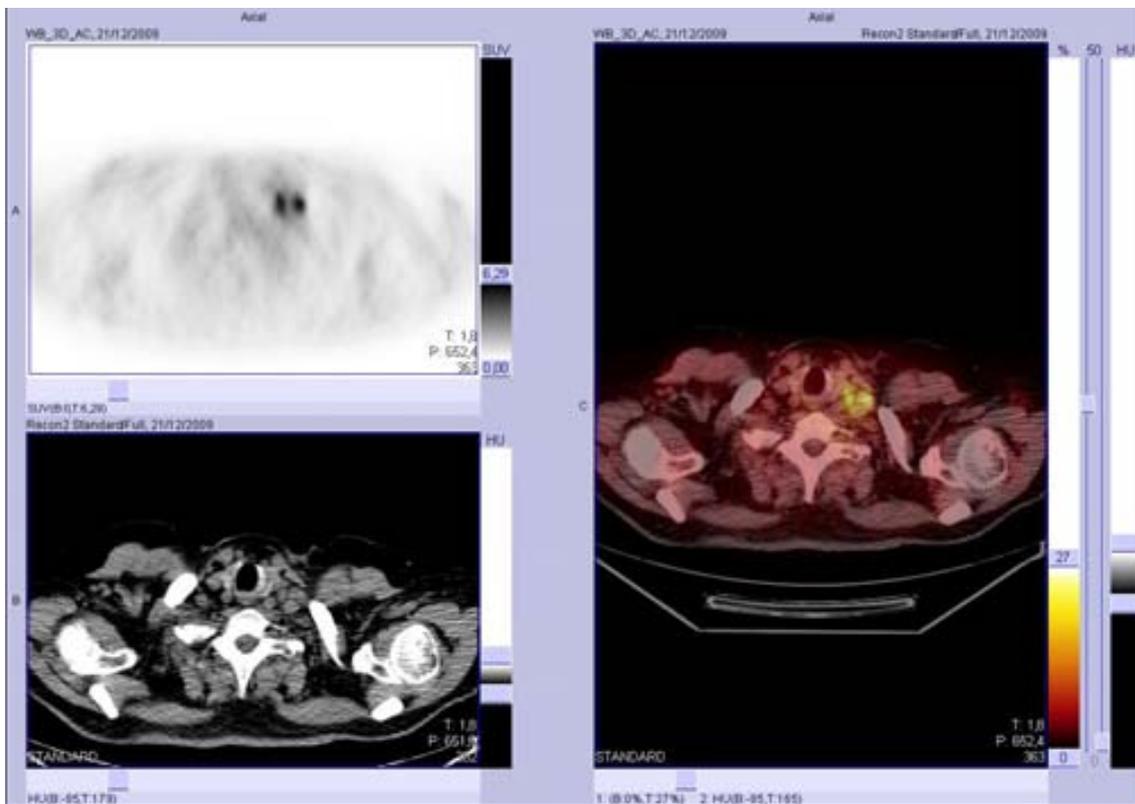
También debemos comentar el sesgo de selección de los sujetos. En nuestro estudio sólo se incluían pacientes por recidiva bioquímica oculta, o sea, aquellos que no habían podido ser catalogados con seguridad por otras pruebas de diagnóstico por la imagen. Por tanto nuestras sujetos podrían presentar recidivas con menor volumen tumoral, menor capacidad proliferativa y probablemente histologías más atípicas.

Sería necesario un estudio que estudiara los pacientes con sospecha de recidiva desde su inicio y comparar los hallazgos del PET Colina con el resto de las pruebas diagnósticas, para cada uno de los niveles de PSA. De este modo se podría saber si el PET Colina puede detectar precozmente las recidivas respecto a los otros estudios y para que niveles de PSA sería más o menos útil que el resto de pruebas, individualmente o en su conjunto.

Así mismo un seguimiento de únicamente 6 meses podría no ser suficiente para tumores de crecimiento lento o atípicos, no pudiendo descartarse que algunos de los sujetos catalogados de negativos pudieran desarrollar en el futuro elevación lenta del PSA por lesiones con escasa capacidad proliferativa.

Probablemente un estudio prospectivo con cohortes de pacientes en diferente estadio clínico y con diferentes valores de PSA, sería útil para acabar de definir el uso óptimo de la 11C-colina en el cáncer de próstata.

FIGURA 42. 11c-Colina PET/CT. Adenopatías supraclaviculares izquierdas.



VII.CONCLUSIONES.

1 La PET/TC 11C-Colina presenta una alta capacidad de detección de lesiones en el estudio de recidivas bioquímicas ocultas del Ca.P, con una buena correlación con los valores del PSA.

2 Proponemos un valor de corte de PSA ≥ 1.1 ng/ml, para indicar un estudio PET/TC 11C-Colina.

3 Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los valores del PSA y la localización (local, adenopática o metastásica) de las lesiones.

4 Los hallazgos del 11C-Colina PET/TC se correlacionan con la evolución clínica de los pacientes, tras 6 meses de seguimiento, destacándose una buena sensibilidad para todos los valores de PSA.

5 Los valores de cinética de PSA (PSAdt y PSAvel) podrían predecir los resultados de los estudios PET Colina.

6 Se proponen unos valores de PSAdt ≤ 3.1 meses y PSAvel ≥ 2 ng/ml/a, para indicar un PET/TC 11C-Colina, incluso con valores bajos de PSA.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

- 1 DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Wolters Kluwer. 2008.
- 2 Ann W.Hsing and Anand P. Chokkalingam. Prostate cancer epidemiology. *Forntiers in Bioscience* 11, 1388-1413, May 1, 2006.
- 3 Parkin, D.M., S.J. Whwlan J. Ferlay,L. Teppo y D.B Thomas, Eds:Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII.IARC Sci.Publ. 155.Lyon, IARCPress (2003).
- 4 Stanford, J. L. & E. A. Ostrander: Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23, 19-23 (2001) Lichtenstein, P., N. V. Holm, P. K. Verkasalo, A.
- 5 Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs W et al. Hereditary prostate cancer: epidemiolog and clinical features. *J Urol* 1993;150:797.
- 6 Stattin, P., S. Lumme, L. Tenkanen, H. Alfthan, E.Jellum, G. Hallmans, S. Thoresen, T. Hakulinen, T.Luostarinen, M. Lehtinen, J. Dillner, U. H. Stenman & M.Hakama: High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooledprospective study. *Int J Cancer* 108, 418-424 (2004)
- 7 Chen, C., N. S. Weiss, F. Z. Stanczyk, S. K. Lewis, D.DiTommaso, R. Etzioni, M. J. Barnett & G. E. Goodman:Endogenous sex hormones and prostate cancer risk: a casecontrolstudy nested within the Carotene and RetinolEfficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12,1410-1416 (2003)
- 8 Zhao, X. Y. & D. Feldman: The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids* 66, 293-300 (2001)
- 9 Chan, J. M., M. J. Stampfer, J. Ma, P. Gann, J. M.Gaziano, M. Pollak & E. Giovannucci: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 94,1099-1106 (2002)
- 10 Chen, C., S. K. Lewis, L. Voigt, A. Fitzpatrick, S. R.Plymate & N. S. Weiss: Prostate carcinoma incidence in relation to prediagnostic circulating levels of insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein 3, and insulin. *Cancer* 103, 76-84 (2005)
- 11 Hill, P., E. L. Wynder, L. Garbaczewski, H. Garnes &A. R. Walker: Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *CancerRes* 39, 5101-5105 (1979)
- 12 Hubbard, J. S., S. Rohrmann, P. K. Landis, E. J. Metter,D. C. Muller, R. Andres, H. B. Carter & E. A. Platz:Association of prostate cancer risk with insulin, glucose,and anthropometry in the Baltimore longitudinal study ofaging. *Urology* 63, 253-258 (2004)
- 13 Giovannucci, E.: Nutritional factors in human cancers.*Adv Exp Med Biol* 472, 29-42 (1999)
- 14 Pak, R. W., V. J. Lanteri, J. R. Scheuch & I. S.Sawczuk: Review of vitamin E and selenium in theprevention of prostate cancer: implications of the seleniumand vitamin E chemoprevention trial. *Integr Cancer Ther* 1,338-344 (2002)
- 15 Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FR, Ascherio A, Vessey MP , Colditz GA. A restrospective cohort study of vasectomy and prostate of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993;269:878.
- 16 Alavanja, M. C., C. Samanic, M. Dosemeci, J. Lubin,R. Tarone, C. F. Lynch, C. Knott, K. Thomas, J. A.Hoppin, J. Barker, J. Coble, D. P. Sandler & A. Blair: Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 157, 800-814 (2003)
- 17 Hayes RB, Pattern LM, Greenberg R, et al. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white. *Am J Epidemiol* 1993;137:263.
- 18 57. De Marzo, A. M., V. L. Marchi, J. I. Epstein & W. G.Nelson: Proliferative inflammatory atrophy of the prostate:implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 155,1985-1992 (1999)

- 19 DeMarzo, A. M., W. G. Nelson, W. B. Isaacs & J. I. Epstein: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 361, 955-964 (2003)
- 20 Nelson, J. E. & R. E. Harris: Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study. *Oncol Rep* 7,169-170 (2000)
- 21 Leitzmann, M. F., E. A. Platz, M. J. Stampfer, W. C. Willett & E. Giovannucci: Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 291, 1578-1586 (2004)
- 22 Giovannucci, E.: Medical history and etiology of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23, 159-162 (2001)
- 23 McNeal, J. E. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Pathol.*, 49:347,1968.
- 24 Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003 May;30(2):181-207.
- 25 Gleason, D. F. (1977). "The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma". In Tannenbaum, M.. *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia: Lea and Febiger. pp. 171–198.
- 26 Edge, S.B.; Byrd, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. *AJCC Cancer Staging Manual* Springer 7th ed. 2010, 2010
- 27 Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1968 Oct;65(4):281-393.
- 28 Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, et al. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *Eur Urol.* 2012 Nov 12.
- 29 Nordström T, Aly M, Clements MS, Weibull CE, Adolfsson J, Grönberg H. Prostate-specific Antigen (PSA) Testing Is Prevalent and Increasing in Stockholm County, Sweden, Despite No Recommendations for PSA Screening: Results from a Population-based Study, 2003-2011. *Eur Urol.* 2012 Oct 12.
- 30 Borgermann C, Loertzer H, Hammerer P, Fornara P, Graefen M, Rubben H. [Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]. *Urologe A* 2010 Feb;49(2):181-9.
- 31 Roobol MJ, Roobol DW, Schroder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005.
- 32 Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2008 Apr;174(2)(Suppl 1):600 abstract #1751.
- 33 Fritz H. Schröder, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D., Teuvo L.J. Tammela, M.D., Stefano Ciatto, M.D., Vera Nelen, M.D., Maciej Kwiatkowski, M.D., Marcos Lujan, M.D., Hans Lilja, M.D., Marco Zappa, Ph.D., Louis J. Denis, M.D., Franz Recker, M.D., Antonio Berenguer, M.D., Liisa Määttänen, Ph.D., Chris H. Bangma, M.D., Gunnar Aus, M.D., Arnaud Villers, M.D., Xavier Rebillard, M.D., Theodorus van der Kwast, M.D., Bert G. Blijenberg, Ph.D., Sue M. Moss, Ph.D., Harry J. de Koning, M.D., and Anssi Auvinen, M.D. for the ERSPC Investigators Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-1328
- 34 J. De Koning, A Auvinen et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial. *Int. J. Cancer:* 97, 237-244 (2002) Wiley-Liss.
- 35 Partin AW, Yoo J, Carter HB et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathologic stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-114.
- 36 Schroder FH, van der Mass P, Bemsterboer P et al. Evaluation of the digital rectal examination as screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1817-1823.
- 37 Carvalhal GF, Smith Ds, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate specific levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835-839.

- 38 Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.
- 39 Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-391.
- 40 Oettgen P, Finger E, Sun Z, Akbarali Y, Thamrongsak U, Boltax J, Grall F, Dube A, Weiss A, Brown L, Quinn G, Kas K, Endress G, Kunsch C, Libermann TA. PDEF, a novel prostate epithelium-specific ets transcription factor, interacts with the androgen receptor and activates prostate-specific antigen gene expression. *J Biol Chem*. 2000 Jan 14;275(2):1216-25.
- 41 Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Measurement of prostatespecificantigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 324:1156-1161, 1991
- 42 Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 270:948-954, 1993.
- 43 Stenman UH, Hakama M, Knekt P, et al: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 344:1594-1598, 1994
- 44 Schroder FH, van dC-K, I, de Koning HJ, et al: Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 163:806-812, 2000
- 45 Schmid H-P, Prikler L, Sturgeon CM, Semjonow A. Diagnosis of prostate cancer. The clinical use of prostate specific antigen. *EAU Update Series* 2003;1:3-8.
- 46 Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama* 1993;270(7):860-864.
- 47 Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate glandular volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal* 1990;4(2):135-137.
- 48 Veneziano S, Pavlica P, Querze R, Nanni G, Lalanne MG, Vecchi F. Correlation between prostatic-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18:112-116. Bibliografía 143
- 49 Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al: PSA density (PSAD). Role inpatient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 20:653-663, 1993
- 50 Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *J Urol* 152:2031-2036, 1994
- 51 Kalish J, Cooner WH, Graham Jr SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601-606.
- 52 Filella X, Alcover J, Molina R y Ballesta AM. Antígeno prostático específico y sus formas moleculares, en : Resel L y Moreno J eds. Tratado de oncología urológica .Sanidad y Ediciones S.L., Barcelona, 2003.
- 53 Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen M-T, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-1625.
- 54 Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-226.
- 55 Allard WJ, Zhou Z, Yeung KK. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. *Clin Chem* 1998;44:1216-1223.
- 56 Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama* 1992;267(16):2215-2220.

- 57 H. Ballentine Carter,² Christopher H. Morrell, Jay D. Pearson, Larry J. Brant, Constantine C. Plato, E. Jeffrey Metter, Daniel W. Chan, James L. Fozard, and Patrick C. Walsh. Estimation of Prostatic Growth Using Serial Prostate-specific Antigen Measurements in Men with and without Prostate Disease. *Cancer Research* 52, 3323-3328, June 15, 1992
- 58 Michael K. Ng, Nicholas Van As, Karen Thomas, Ruth Woode-Amisshah, Alan Horwich, Robert Huddart, Vincent Khoo, Alan Thompson, David Dearnaley and Chris Parker. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in untreated, localized prostate cancer: PSA velocity vs PSA doubling time. *Journal compilation international* 2008 | 103, 872–876 | .
- 59 D'Amico, A.V.; Chen, M.; Roehl, K.A. y cols.: "Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy". *N. Engl. J. Med.*, 351: 125, 2004.
- 60 Patel, D.A.; Presti, J.C.; McNeal, J.E. y cols.: "Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy". *J. Clin. Oncol.*, 23: 6157, 2005.
- 61 Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71:2031-2040.
- 62 Svatek, R.S.; Shulman, M.; Choudhary, P.K. y cols.: "Critical analysis of prostate-specific antigen doubling time calculation". *Cancer*, 106: 1047, 2006.
- 63 Horwic, C. Parke, C. Bangma & V. Kataja. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Clinical practice guidelines. Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v129–v133, 2010.
- 64 Pound, C.R.; Partin, A.W.; Eisenberger, M.A. y cols.: "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy". *JAMA*, 281: 1591, 1999.
- 65 Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Wolters T, Schröder FH, Bangma CH. Prostate-specific antigen kinetics in clinical decision-making during active surveillance for early prostate cancer--a review. *Eur Urol.* 2008 Sep;54(3):505-16. Epub 2008 Jun 20.
- 66 Maffezzini M, Bossi A, Collette L. Implications of prostate-specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2007 Mar;51(3):605-13; discussion 613. Epub 2006 Nov 13.
- 67 Palma D, Tyldesley S, Pickles T; Prostate Cohort Outcomes Initiative. Pretreatment prostate-specific antigen velocity is associated with development of distant metastases and prostate cancer mortality in men treated with radiotherapy and androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2008 May 1;112(9):1941-8.
- 68 Freedland SJ, Presti JC Jr, Amling CL, et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology.* 2003;61:736-741
- 69 Chism DB, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. A comparison of the single and double high-risk assignment of prostate cancer treated with 3-D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:380-385
- 70 Anonymous. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1035-41
- 71 Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.
- 72 Fichtner J PSA recurrence following radical prostatectomy and radiotherapy. *UrologeA.* 2006 Oct;45(10):1255-6, 1258-9.
- 73 Miller JJ, Ahmann FR, Drach GW, et al: The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* 147:956-961, 1992
- 74 Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF, et al: Post-therapy serum prostate specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:244-251, 1999

- 75 Eisenberg MA, Blumenstein BA, Crawford ED. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Eng J Med* 1998;339:1036-1042.
- 76 Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008 June;11:134-8.
- 77 Felipe Herranz Amo, Fernando Verdú Tartajo y Juan Ignacio Martínez Salamanca. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch. Esp. Urol.*, 59, 4 (361-375), 2006
- 78 Sedelaar JP, van Roermund JG, van Leenders GL et al. Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign hyperplasia. *Urology* 2001;57:914.
- 79 Kuligowska E, Barish MA, Fenlos HM et al. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of grayscale and color-Doppler US and serum markers. *Radiology* 2001;220:757.
- 80 Josep Comet Batlle, Joan Carles Vilanova Busquets¹, Joaquim Barceló Obregón¹, Albert Maroto Genover², Margarita Osorio Fernández², Eugeni López Bonet³, Narcís Torrent Quer, Miquel Ordís Dalmau, Carles Barceló Vidal⁴ y Agencia de Evaluación de Tecnología para la Investigación Médica (AATRM). Diagnóstico del cáncer de próstata mediante espectroscopia de resonancia magnética endorectal. *Arch. Esp. Urol.*, 59, 10 (953-963), 2006
- 81 Comet, J.; Vilanova, J.C.; Saladié, J.M. y cols.: "The value of endorectal MRI in the early diagnosis of prostate cancer". *European Urology*, 44: 201, 2003.
- 82 Vilanova, J.C.; Comet, J.; Barceló, J. y cols.: "The value of endorectal MR imaging to predict positive biopsies in clinically intermediate-risk prostate cancer patients". *Eur. Radiol.*, 11: 229, 2001.
- 83 D'Amico AV, Schnall M, Whittington R et al. Endorectal coil magnetic resonance imaging identifies locally advanced prostate cancer in select patients with clinically localized disease. *Urology* 1998;51:449-54.
- 84 Cheng GC, Chen MH, Whittington R et al. Clinical utility of endorectal MRI in determining PSA outcome for patients with biopsy Gleason score 7, PSA \leq 10, and clinically localized prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2003;55:64-70.
- 85 Engelbrecht, M.R.; Jager, G.J.; Laheij, R.J. y cols.: "Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis". *Eur. Radiol.*, 12: 2294, 2002.
- 86 Levran Z, González JA, Diokno AC et al. Are computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Br J Urol* 1995;74:778-781.
- 87 Amendola M, Munuera F, Casillas J. Próstata, vesículas seminales. En: Pedrosa C, Casanova R. Diagnóstico por imagen. Tratado de radiología clínica. Volumen II. Madrid. McGraw-Hill Interamericana de España. S. A. U. 2000;1042-1071.
- 88 Chybowsky FM, Sëller JL, Bergstralh EJ, et al. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed untreated prostate cancer. Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1991;145:313-318.
- 89 Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, et al. Which Patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1443-6.
- 90 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al., A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1995;154(1):131-138.
- 91 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
- 92 Gerber GS, Thisted RA, Scardino PT, et al. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1996;276:615-619.
- 93 Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315-21.
- 94 Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949 Sep;62(3): 340-8.
- 95 7. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006 Jul;68(1):121-5.

- 96 Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128:492–497.
- 97 A. Heidenreich (presidente), M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegand, F. Zatton. Guía clínica sobre el cancer de próstata. European Association of Urology 2010.
- 98 Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Aug;100(16):1144-54.
- 99 Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006 Oct;98(4):788-93.
- 100 Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Sep;294(10):1233-9.
- 101 Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994 Oct;21(5):580-97.
- 102 Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan;28(1):7-16.
- 103 Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug;366(9485):572-8.
- 104 Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich A. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb;26(4):585-91.
- 105 Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2005 Feb;23(4):800-7.
- 106 Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). *NCI Monogr* 1988;(7):3-6.
- 107 Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000 Dec;57(3):315-21.
- 108 Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar;64(4):1140-50.
- 109 Choueiri TK, Dreicer R, Paciorek A, et al. A model that predicts the probability of positive imaging in prostate cancer cases with biochemical failure after initial definitive local therapy. *J Urol*. 2008;179(3):906-10.
- 110 Gopal B. Saha, PhD. Basics of PET Imaging Physics, Chemistry, and Regulations Second Edition. Department of Nuclear Medicine, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio. Springer Science+Business Media, LLC 2010

- 111 Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP. Value of iterative reconstruction, attenuation correction, and imagefusion in the interpretation of FDG PET images with an integrated dual-head coincidence camera and X-ray-based attenuation maps. *Radiology* 2001; 218: 163-71.
- 112 Richter JA, Martí JM. PET. Tomografía molecular. Fundamentos y aplicaciones. Madrid. Ed. Eseeuve, 1993.
- 113 Ruiz Guijarro JA, Carreras Delgado JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. En: Carreas JL, Lapeña L, Asensio C (eds): PET en Oncología. Nova Sidonia, Madrid, 2002, pp. 7-31.
- 114 Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002; 75 (núm. esp.):S24-30.
- 115 Clanton Jeff. FDG production and distribution. In: Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP, editors. *Practical FDG Imaging: A Teaching File*. First ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.37-44.
- 116 Phelps ME. History of PET. In: In: Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP, editors. *Practical FDG Imaging: A Teaching File*. First ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.1-17
- 117 MUFACE. Guía PET-TC. Protocolo de Prescripción. Mutuallidad General de Funcionarios Civiles del Estado. Madrid, 2011.
- 118 Haberkorn U, Strauss LG, Knopp MV, et al. PET studies of FDG metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med*. 1991; 32:1485-1490.
- 119 Kenneth RZ, Richard LW. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993; 189:847-850.
- 120 Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med*. 1994; 35:164-167
- 121 Roivainen A, Forsback S, Grönroos T, Lehtikoinen P, Kähkönen M, Sutinen E, Minn H. Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 2000 Jan;27(1):25-32.
- 122 DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, Orr MD, Liao RP, Friedman HS, Reiman R, Price DT, Coleman RE. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med*. 2001 Dec;42(12):1805-14.
- 123 Lawrentschuk N, Davis ID, Bolton DM, Scott AM. Positron emission tomography and molecular imaging of the prostate: an update. *BJU Int*. 2006;97(5):923-31.
- 124 Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med*. 1998 Jun;39(6):990-5.
- 125 Li M, Peng Z, Liu Q, Sun J, Yao S, Liu Q. Value of 11C-choline PET/CT for lung cancer diagnosis and the relation between cholinemetabolism and proliferation of cancer cells. *Oncol Rep*. 2013 Jan;29(1):205-11. doi: 10.3892/or.2012.2099. Epub 2012 Oct 23.
- 126 Kolthammer JA, Corn DJ, Tenley N, Wu C, Tian H, Wang Y, Lee Z. PET imaging of hepatocellular carcinoma with 18F-fluoroethylcholine and 11C-choline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jul;38(7):1248-56.
- 127 Reske et al. Imaging Prostate cancer with 11C-Choline PET/CT. *JNM*. Vol 47, No.8. August 2006.
- 128 Bauman G, Belhocine T, Kovacs M, Ward A, Beheshti M, Rachinsky I. 18F-fluorocholeline for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Mar;15(1):45-55.
- 129 Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. [(11)C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Sep;35 (9):1740-1.
- 130 Yamaguchi T, Lee J, Uemura H, Sasaki T, Takahashi N, Oka T, Shizukuishi K, Endou H, Kubota Y, Inoue T. Prostate cancer: a comparative study of 11C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jul;32(7):742-8.

- 131 Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, et al. 11Ccholine positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol*. 2006;176(3):954-60.
- 132 Yoshida S, Nakagomi K, Goto S, Futatsubashi M, Torizuka T. 11C-choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging. *Urol Int*. 2005;74(3):214-20.
- 133 Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med*. 2005;46(10):1642-9.
- 134 Igle J. de Jong et al. Preoperative Staging of Pelvic Lymph Node in prostata Cancer by 11C-Choline PET. *J Nucl Med* 2003;43:331-335.
- 135 Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, et al. 11Ccholine positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol*. 2008;54(2):392-401.
- 136 Picchio M, Spinapoliche EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, et al. [11C]choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):13-26.
- 137 Reske et al. 11C-Choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2008) 35:9-17
- 138 Rinnab et al. 11C-Choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol* (2009) 27:616-625
- 139 Krause et al. The detection rate of 11C-Choline –PET/CT depends on the serum PSA-Value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2008) 35:18-23
- 140 Giovacchini et al. Predictive factors of 11C-choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 Feb;37(2):301-9.
- 141 Catellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R et al. Is there a role for 11C-Choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase<1.5ng/ml?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jan;38(1):55-63.
- 142 Castellucci et al. Influence of Trigger PSA an PSA Kinetics on 11C-Choline PET/CT Detection Rate in Patients with Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy. *The Journal of Nuclear Medicine*,Vol50.No9.September 2009 (1394-1400)
- 143 Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V, et al. PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun;37(6):1106-16.
- 144 Rioja Zuazu J, Rodriguez M, Rincon Mayans A, Sansi AS, Zudaire Bergera JJ, Martinez-Monge R, et al. [Usefulness of PET scans in diagnosing recurrent prostate cancer. Prostate with PSA level < 5 ng/ml]. *Actas Urol Esp*. 2009;33(8):844-52.
- 145 Garcia JR, Soler M, Blanch MA, Ramirez I, Riera E, Lozano P, et al. PET/CT with (11)C-choline and (18)F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;28(3):95-100.
- 146 Richter JA, Rodriguez M, Rioja J, Penuelas I, Marti-Climent J, Garrastachu P, et al. Dual Tracer (11)C-Choline and FDG-PET in the Diagnosis of Biochemical Prostate Cancer Relapse After Radical Treatment. *Mol Imaging Biol*. 2010;12(2):210-7.
- 147 Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyak T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 vol. 35(2) pp. 253-263

- 148 Schillaci, O., Calabria, F. , Tavolozza, M. , Caracciolo, C. , AgrA2, E. , et al. (Influence of psa, psa velocity and psa doubling time on contrast-enhanced 18.sup.f-choline pet/ct detection rate in patients with rising psa after radical prostatectomy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2012.39(4), 589-596.
- 149 Chiara Fuccio, Paolo Castellucci, Riccardo Schiavina, Ivan Santi, Vincenzo Allegri, Vincenzina Pettinato, Stefano Boschi, Giuseppe Martorana, Adil Al-Nahas, Domenico Rubello, Stefano Fanti (2010) Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bonescintigraphy. *Ann Nucl Med* 24: 6. 485-492 Jul
- 150 Chiara Fuccio, Paolo Castellucci, Riccardo Schiavina, Pier Luigi Guidalotti, Gilberto Gavaruzzi, Gian Carlo Montini, Cristina Nanni, Maria Cristina Marzola, Domenico Rubello, Stefano Fanti (2012) Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol* 81: 8. e893-e896 Aug
- 151 Morand Piert,¹ Hyunjin Park,¹ Asra Khan,¹ Javed Siddiqui,² Hero Hussain,¹ Thomas Chenevert,¹ David Wood,³ Timothy Johnson,⁴ Rajal B. Shah,² and Charles Meyer¹Detection of Aggressive Primary Prostate Cancer With ¹¹C-Choline PET/CT Utilizing Multi-Modality Fusion Techniques. *J Nucl Med*. 2009 October; 50(10): 1585–1593.
- 152 Al-Tamimi A, Tan AE, Kwong SY, Sam CC, Chong A, Tan CH. False-negative bone scan and choline PET/CT study in a case of prostate cancer: The pitfall of the small cell prostate carcinoma variant. *World J Nucl Med* 2012;11:75-8
- 153 Hellstrom M, Haggman M, Brandstedt S, De La Torre M, Pedersen K, Wijkstrom H, Busch C: Histopathological changes in androgen-deprived localized prostate cancer. A study in total prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1993; 24: 461-465.
- 154 Swinnen JV, Verhoeven G. Androgens and the control of lipid metabolism in human prostate cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1998 Apr;65(1-6):191-8.
- 155 Timothy R. DeGrado, Steven W. Baldwin, Shuyan Wang, Matthew D. Orr, Ray P. Liao, Henry S. Friedman, Robert Reiman, David T. Price, and R. Edward Coleman. Synthesis and Evaluation of 18F-Labeled Choline Analogs as Oncologic PET Tracers. *J Nucl Med* 2001; 42:1805–1814
- 156 Chiara Fuccio, Riccardo Schiavina, Paolo Castellucci, Domenico Rubello, Giuseppe Martorana, Monica Celli, Claudio Malizia, Marta Barios Profitos, Maria Cristina Marzola, Vincenzina Pettinato, Stefano Fanti (2011) Androgen deprivation therapy influences the uptake of 11C-choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38: 11. 1985-1989 Nov
- 157 Francesco Ceci, Paolo Castellucci, Marcelo Mamede, Riccardo Schiavina, Domenico Rubello, Chiara Fuccio, Valentina Ambrosini, Stefano Boschi, Giuseppe Martorana, Stefano Fanti (2013) (11)C Choline PET/CT in patients with hormone resistant prostate cancer showing biochemical relapse after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40: 2. 149-155 Jan
- 158 De Waele A, Van Binnebeek S, Mottaghy FM. Response assessment of hormonal therapy in prostate cancer by [11C] choline PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2010 Sep;35(9):701-3.
- 159 King CR, Presti JC, Brooks JD, Gill H, Spiotto MT. Postoperative prostate-specific antigen velocity independently predicts for failure of salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Apr 1;70(5):1472-7.