



La PET/TC con ^{11}C -Colina en el Cáncer de Próstata

José Ramón García Garzón



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartiqual 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartiqual 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0. Spain License.**



LA PET/TC CON ^{11}C -COLINA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

TESIS PRESENTADA POR

José Ramón García Garzón

Para obtener el título de doctor por la Universidad de Barcelona

DIRIGIDA POR

Dr. Francisco Lomeña Caballero

**Programa de doctorado de Medicina
Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona**

2015

Agradecimientos

Al Prof. Francisco Lomeña Caballero, director de la Tesis. Gracias Paco, por todas tus enseñanzas y la confianza que has depositado en mí.

A los Dres. Jordi Setoain y Francesc M^a Domènech que desarrollaron una familia laboral en la que poder crecer humana y profesionalmente.

A mis co-residentes, Dres. Pere Bassa y Montserrat Minoves, con los que compartí la ilusión de ser médico nuclear y a todos los especialistas que me transmitieron sus conocimientos durante ese periodo de formación.

Gracias Dr. Ramón Herranz.

A todo el personal de enfermería y los médicos nucleares con los que he compartido todos estos años de profesión en CETIR. Gracias por vuestra paciencia y colaboración durante todo este camino. A todos los directores médicos que me apoyaron en los momentos difíciles. Gracias, Dres. Joan

Castell y Eduard Riera.

A todo el servicio de CTD y PET Esplugues que me han ayudado a alcanzar mi madurez personal y laboral. Gracias María Colmenar, Carmen Sánchez, Agustín Sanchís y Dres. Marc Simo y Marina Soler.

A la organización CETIR-ERESA por vuestro apoyo en la elaboración de este proyecto. Gracias Dr. Jose Ferrer por creer en mi potencial.

A mis padres, Ramón y Mari Luz, por los valores que me habéis transmitido.

A mi mujer, Ana. Contigo la vida ha alcanzado sentido. Gracias por tu amor y comprensión que me ha permitido alcanzar este objetivo y sobre todo el proyecto común.

A Álvaro y Jacobo, hijos, centro de nuestros sueños.

Índice

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1. | INTRODUCCIÓN | 11 |
| 1.1. | ASPECTOS GENERALES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA | 11 |
| 1.1.1 | Epidemiología | 11 |
| 1.1.2 | Anatomía y anatomopatología | 11 |
| 1.1.3 | Diagnóstico y estadificación inicial | 13 |
| 1.1.4 | Estadificación inicial | 15 |
| 1.1.5 | Recidiva bioquímica | 20 |
| 1.1.6 | Opciones terapéuticas | 21 |
| 1.2. | TRAZADORES PET EN EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA | 25 |
| 1.2.1 | ¹⁸ F-Fluorodeoxiglucosa FDG | 26 |
| 1.2.2 | ¹¹ C o ¹⁸ F-Colina | 27 |
| 1.2.3 | ¹⁸ F-Fluoruro de sodio | 32 |
| 1.2.4 | Interpretación de las imágenes | 33 |
| 2. | HIPÓTESIS | 35 |
| 3. | OBJETIVOS | 35 |
| 3.1. | ESTUDIO METODOLOGÍA “DOBLE FASE” | 35 |
| 3.2. | ESTUDIO DE EXTENSIÓN INICIAL | 35 |
| 3.3. | ESTUDIO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA | 35 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 4. | METODOLOGÍA | 37 |
| 4.1. | ÁMBITO DE ESTUDIO | 37 |
| 4.2. | PACIENTES | 37 |
| 4.2.1 | Estudio metodología “doble fase” | 37 |
| 4.2.2 | Estudio de extensión inicial | 37 |
| 4.2.3 | Estudio de recidiva bioquímica | 38 |
| 4.2.4 | Estudio comparativo PET frente a RM pélvica | 38 |
| 4.2.5 | Estudio comparativo en pacientes con sospecha de metástasis óseas | 39 |
| 4.3. | PRODUCCIÓN DE RADIOFÁRMACOS | 39 |
| 4.3.1 | ¹¹ C-Colina | 39 |
| 4.3.2 | ¹⁸ F-FDG | 40 |
| 4.3.2 | ¹⁸ F-Fluoruro | 40 |
| 4.4. | ADQUISICIÓN DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN | 40 |
| 4.4.1 | Estudio PET/TC con ¹¹ C-Colina | 40 |
| 4.4.2 | Estudio PET/TC con ¹⁸ F-FDG | 41 |
| 4.4.3 | RM multiparamétrica | 42 |
| 4.4.4 | Gammagrafía ósea con ^{99m} Tc-MDP | 42 |
| 4.4.5 | Estudio PET/TC con ¹⁸ F-Fluoruro | 42 |
| 4.5. | INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS | 43 |
| 4.5.1 | Estudio metodología “doble fase” | 43 |
| 4.5.2 | Estudio de extensión inicial y de recurrencia bioquímica | 43 |
| 4.5.3 | Estudio comparativo PET frente a RM | 44 |
| 4.5.4 | Estudio comparativo de metástasis óseas | 45 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 4.6. | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 46 |
| 4.6.1 | Estudio de extensión inicial y de sospecha de recurrencia | 46 |
| 4.6.2 | Estudio metodología “doble fase” | 46 |
| 4.6.3 | Estudio comparativo PET frente a RM | 46 |
| 4.6.4 | Estudio comparativo de metástasis óseas | 47 |
| 4.7. | CONFIRMACIÓN RESULTADOS | 47 |
| 4.7.1 | Estudio metodología “doble fase” | 47 |
| 4.7.2 | Estudio de extensión inicial | 47 |
| 4.7.3 | Estudio de recidiva bioquímica | 48 |
| 4.7.4 | Estudio comparativo PET frente a RM | 49 |
| 4.7.5 | Estudio comparativo de metástasis óseas | 49 |
| 5. | RESULTADOS | 50 |
| 5.1. | ESTUDIO METODOLOGÍA “DOBLE FASE” | 50 |
| 5.1.1 | Recidiva local | 50 |
| 5.1.2 | Adenopatías infradiafragmáticas | 51 |
| 5.1.3 | Adenopatías supradiafragmáticas | 52 |
| 5.1.4 | Lesiones óseas | 53 |
| 5.1.5 | Análisis global | 55 |
| 5.2. | ESTUDIO DE EXTENSIÓN INICIAL | 56 |
| 5.2.1 | Localización de las lesiones | 56 |
| 5.2.2 | Hallazgos TC de las lesiones hipermetabólicas | 57 |
| 5.2.3 | Individualización del tratamiento | 57 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 5.3. | ESTUDIO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA | 58 |
| 5.3.1 | Recurrencia local | 59 |
| 5.3.2 | Recidiva adenopática | 60 |
| 5.3.3 | Metástasis óseas | 62 |
| 5.3.4 | Influencia de la terapia antiandrogénica | 62 |
| 5.3.5 | Relación entre la detección de la recurrencia y valor del PSA | 62 |
| 5.4. | ESTUDIO COMPARATIVO PET FRENTE A RM | 64 |
| 5.5. | ESTUDIO COMPARATIVO DE METÁSTASIS ÓSEAS | 65 |
| 5.5.1 | Análisis por pacientes | 65 |
| 5.5.2 | Análisis por lesiones | 65 |
| 5.5.3 | Enfermedad extra-ósea | 68 |
| 5.5.4 | Comparación gammagrafía ósea frente a ¹¹ C-Colina PET/TC y ¹⁸ F-Fluoruro PET/TC | 68 |
| 6. | DISCUSION | 72 |
| 6.1. | ESTUDIO METODOLOGÍA “DOBLE FASE” | 72 |
| 6.1.1 | Factibilidad del procedimiento | 72 |
| 6.1.2 | Recidiva local | 73 |
| 6.1.3 | Infiltración adenopática | 73 |
| 6.1.4 | Metástasis óseas | 75 |
| 6.2. | ESTUDIO DE EXTENSIÓN INICIAL | 75 |
| 6.2.1 | Estadificación T | 75 |
| 6.2.2 | Estadificación N | 79 |
| 6.2.3 | Metástasis óseas | 80 |
| 6.2.4 | Implicaciones terapéuticas | 81 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 6.3. | ESTUDIO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA | 84 |
| 6.3.1 | Comparación entre la PET/TC con ¹⁸ F-FDG frente a la PET/TC con ¹¹ C-Colina | 85 |
| 6.3.2 | Tasa de detección del estudio PET/TC con ¹¹ C-Colina | 85 |
| 6.3.3 | Relación entre la detección de la ¹¹ C-Colina con la elevación PSA | 87 |
| 6.3.4 | Relación con la terapia antiandrogénica | 87 |
| 6.4. | ESTUDIO COMPARATIVO PET FRENTE A RM | 90 |
| 6.5. | ESTUDIO COMPARATIVO DE METÁSTASIS ÓSEAS | 94 |
| 6.5.1 | Comparación entre la gammagrafía ósea y la PET/TC con ¹¹ C-Colina | 94 |
| 6.5.2 | ¹⁸ F-Fluoruro | 101 |
| 6.5.3 | Detección de enfermedad extra-ósea | 102 |
| 7. | LIMITACIONES | 106 |
| 8. | CONCLUSIONES | 107 |
| 8.1. | ESTUDIO METODOLOGÍA “DOBLE FASE” | 107 |
| 8.2. | ESTUDIO DE EXTENSIÓN INICIAL | 107 |
| 8.3. | ESTUDIO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA | 107 |
| 9. | BIBLIOGRAFIA | 109 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ASPECTOS GENERALES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1.1 Epidemiología

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en el hombre en el mundo occidental, con una incidencia de 78,9/100.000 varones por año. El 50% de los hombres de más de 70 años van a padecer un cáncer de próstata. Además, es la segunda causa de muerte oncológica tras el cáncer de pulmón, con una tasa de mortalidad global del 22% ^{1, 2, 3}.

En España, la tasa de incidencia del cáncer de próstata es de 82,27/100.000 hombres. Según la clasificación D'Amico el 90% presentaban enfermedad localizada en el momento del diagnóstico, con una mediana de PSA de 8 ng/ml. El 56,5% presentaron un grado de Gleason ≤ 6 , el 26,7% de 7 y el 16,8% mayor de 7 ⁴.

1.1.2 Anatomía y anatomopatología

McNeal et al, basándose en la localización, embriología e histología describieron cuatro regiones en relación a la próstata: Vesículas seminales, zona transicional, zona central y zona periférica. Las vesículas seminales, se localizan en situación postero-superior a la próstata, con drenaje por los conductos eyaculatorios a la uretra intraprostática (en la región del veru montanum); la zona transicional, está formada por dos protuberancias, a cada lado de la uretra (en situación supero-antero-lateral al veru montanum); la zona central se sitúa por detrás de la zona de transición y la uretra proximal y rodea los conductos eyaculatorios; finalmente la zona periférica que rodea tanto a la zona central como a la uretra prostática distal (Figura 1) ⁵. Con la edad, existe una hiperplasia de la zona transicional, quedando la zona central comprimida (Figura 2).

Figura 1.
Esquema de la glándula prostática

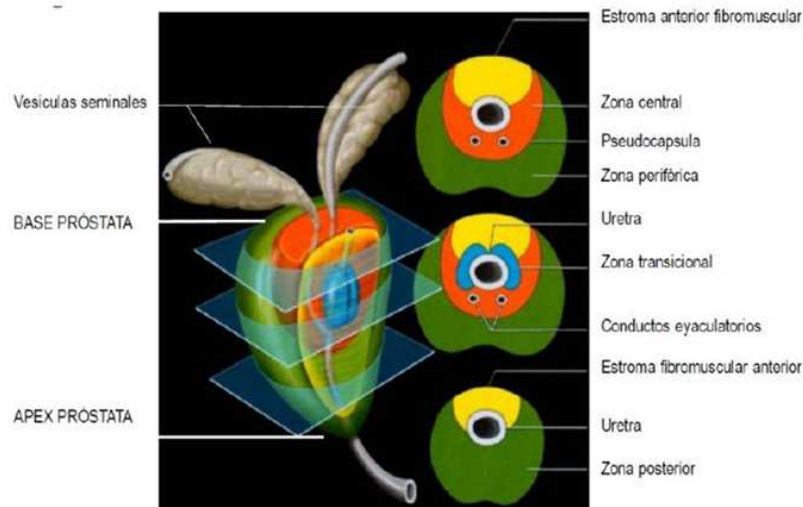
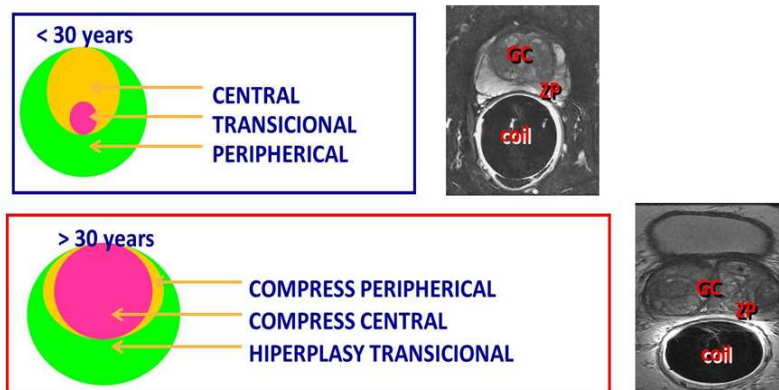


Figura 2.
Cambios en las zonas prostáticas con la edad



La estructura glandular de la zona central presenta el doble del calibre que el resto de zonas debido a su formación intraglandular lacunar (Roman Bridge Architecture). Representa sólo el 25% de la masa prostática aunque contiene hasta un 40% de la masa epitelial ⁵.

Aproximadamente el 68% de los tumores prostáticos se originan en la zona periférica, el 24% en la transicional y el 8% en la central. Sin embargo, los tumores de la zona central presentan una mayor de agresividad con más probabilidad de extensión extracapsular e invasión de las vesículas seminales, un mayor grado de Gleason y un mayor número de recurrencias bioquímicas ⁶.

Más del 95% de los tumores prostáticos son adenocarcinomas. Los restantes son carcinomas de células escamosas o transicionales y sarcomas. Además, la glándula prostática puede verse afectada por tipos inusuales de neoplasias como cáncer de células pequeñas, cistoadenoma mucinoso, linfoma, carcinoma escamoso ⁷.

El cáncer de células pequeñas representa entre el 0,5-2% de todos los tumores prostáticos. Se caracteriza por su agresividad, con aparición precoz de metástasis viscerales y óseas de carácter lítico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en alrededor de un 50% de los casos, el cáncer de próstata combina focos de adenocarcinoma y de tumor microcítico y esto pueden condicionar un peor pronóstico, independientemente del tratamiento realizado ⁸.

1.1.3 Diagnóstico y estadificación inicial

Diagnóstico

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata se basa en la determinación del PSA (Prostate Specific Antigen) y del tacto rectal. La realización de biopsia transrectal permite confirmar este diagnóstico. La biopsia se realiza guiada por ecografía, puncionando la lesión sospechosa ecográficamente, pero también aleatoriamente otras zonas. La RM ha demostrado su gran efectividad en la detección y estudio de extensión de los tumores prostáticos ⁹.

PSA

El cáncer de próstata produce la liberación del antígeno específico prostático (PSA) en sangre, en forma de PSA libre y combinado. El screening del cáncer de próstata se basa en el estudio del PSA total en los varones de más de 50 años. Además, se consideran factores pronósticos independientes la relación PSA libre/PSA total (valor umbral < 20%) y la velocidad de incremento del PSA (> 0,75 ng/ml/año) ^{10, 11}.

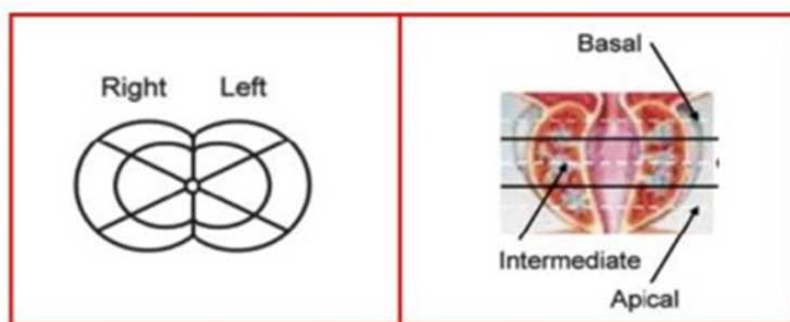
Ecografía transrectal

El cáncer de próstata se visualiza hipoeoico en relación al resto de la glándula normal. No obstante, la mayoría de las lesiones focales hipoeoicas no son malignas. La ecografía transrectal permite evidenciar la protusión intravesical, pero no es útil en la valoración extracapsular del cáncer de próstata ¹². Además, la ecografía tiende a subestimar el grado histológico, sin permitir la diferenciación entre los tumores de bajo grado de los de grado intermedio/alto ¹³.

Biopsia ecodirigida

Dada la limitación en la especificidad ecográfica comentada y como aproximadamente el 85% de los cánceres de próstata son multifocales, la biopsia prostática se realiza a ciegas, efectuándose entre 12 y 18 tomas aleatorias, distribuidas por sextantes (lóbulo derecho e izquierdo: regiones apical, media y basal) (Figura 3) ¹⁴. Aun así, más del 28% de los tumores clínicamente significativos son indetectables por la biopsia aleatoria, en especial los localizados en la región apical. A pesar de estas limitaciones tiene la biopsia ecodirigida tiene la ventaja de un bajo coste y una gran disponibilidad.

Figura 3.
División por sextantes de la glándula prostática



Resonancia magnética (RM)

La imagen RM en secuencia T2 proporciona una mayor resolución espacial que la ecografía transrectal, pero dado que presenta una menor especificidad, no es de utilidad rutinaria en la detección del cáncer de próstata. No obstante, está indicada en los pacientes que presentan elevación persistente de PSA con biopsias repetidas negativas ¹⁵.

Es aconsejable, la valoración conjunta de las secuencias RM anatómicas con las funcionales (difusión y perfusión) para evitar errores de interpretación. La práctica de la RM multiparamétrica evita en muchos casos el uso de bobina endorrectal, más incómoda y cara, o la espectroscopia, más compleja técnicamente ¹⁵.

Secuencia anatómica

En la imagen RM en secuencia T2 la zona periférica es homogénea e hiperintensa mientras que la zona central es heterogénea e hipointensa. El cáncer de próstata se presenta como un área hipointensa, por lo que es fácil su detección en la zona periférica, aunque en ocasiones la prostatitis o la hiperplasia pueden dar imágenes similares. Sin embargo, si el tumor asienta en la zona central para identificarlo sobre el fondo heterogéneo e hipointenso es necesario valorar su delimitación marginal ¹⁶. Además, la hipertrofia de la zona central provoca una compresión del tejido periférico dificultando su localización.

Espectroscopía

El tejido prostático normal contiene elevadas cifras de citrato y bajas de colina. En el tejido neoplásico se invierte esta relación. En la zona periférica, a pesar de la elevada variabilidad del índice Colina/Citrato, se considera como significativo que este índice sea $> 0,7$. En la zona central, la espectroscopia no es útil dado su menor concentración normal de citrato ¹⁷. La espectroscopia se correlaciona bien con el grado Gleason de la lesión ¹⁸.

Difusión

La secuencia de difusión aporta información sobre el movimiento aleatorio de las moléculas de agua libre entre el espacio intersticial y las células. El tejido neoplásico, debido a la mayor densidad celular, presenta una mayor restricción de la difusión que el tejido normal, lo que dificulta la normal difusión de las moléculas de agua. Las lesiones con verdadera restricción de la difusión aparecerán con baja señal en el mapa de ADC (azul en el mapa de color). Además, la cuantificación de la difusión permite predecir la agresividad tumoral ¹⁹.

Perfusión

La dinámica de captación de contraste permite valorar la vascularización tumoral y, de forma indirecta, la angiogénesis. Se han descrito tres patrones dependiendo de la curva de captación: Tipo I captación progresiva, tipo II en meseta y tipo III lavado rápido. Este último tipo es el que más se asocia a un proceso neoplásico ²⁰.

1.1.4 Estadificación inicial

La clasificación de los pacientes afectados de cáncer de próstata se puede realizar de diferentes formas: Grado histopatológico (Gleason), estadio clínico de riesgo (D'Amico), extensión del tumor (TNM).

Grado histopatológico

El sistema más utilizado es la escala de Gleason (Tabla 1) que posee valor predictivo pronóstico independiente ²¹. Los pacientes con Gleason ≤ 6 tienen un riesgo despreciable de mortalidad específica prostática a los 15-20 años. La mayoría de los tumores poseen dos patrones histológicos y el valor de Gleason se obtiene sumando el patrón primario (el tipo más predominante) con el secundario (segundo más frecuente). En algunas ocasiones existe un tercer patrón histológico, siendo este hallazgo importante porque se considera un marcador de agresividad y predictivo de recurrencia bioquímica. No obstante existen importantes variabilidades interobservador que hacen que se infraestimen los grados de Gleason de la biopsia ²².

Tabla 1.
Escala de Gleason

| ESCALA DE GLEASON Grado de diferenciación | |
|--|--|
| Gx | No se puede evaluar el grado de diferenciación |
| 2-4 | G1: bien diferenciado (anaplásico débil) |
| 5-6 | G2: moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) |
| 7-10 | G3-4: pobremente diferenciado / indiferenciado (marcada anaplasia) |

Estadio clínico de riesgo

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata pueden encuadrarse en subgrupos de riesgo en función del nivel de PSA, Gleason y estadificación T, siendo la clasificación más aceptada la propuesta por D'Amico (Tabla 2) ²³.

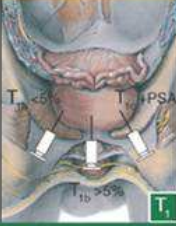


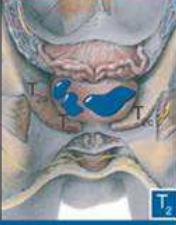


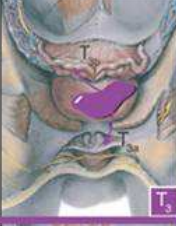




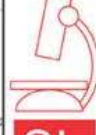
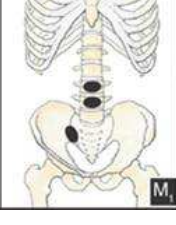
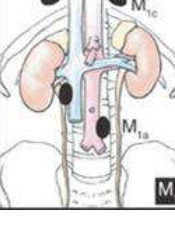

Tabla 2.
Escala D'Amico

| ESCALA D'AMICO | | | | | |
|-------------------|----------|-----|-------------|-----|---------------------|
| Bajo riesgo | cT1-cT2a | y/o | Gleason < 7 | y/o | PSA \leq 10 ng/ml |
| Riesgo intermedio | cT2b | y/o | Gleason = 7 | y/o | PSA \leq 20 ng/ml |
| Alto riesgo | cT2c | y/o | Gleason > 7 | y/o | PSA > 20 ng/ml |

Estadificación TNM

Diferentes técnicas de imagen se utilizan para una correcta estadificación TNM del cáncer de próstata (Tabla 3).

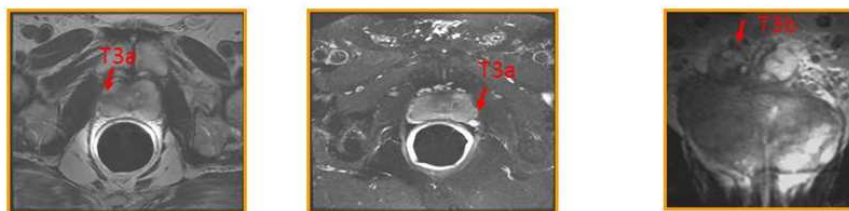
Tabla 3.
Estadificación TNM

| DEFINITION OF TNM | STAGE GROUPINGS | | | |
|---|---|---|---|--|
| <p>T1 T1 - Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging (T1a) Tumor incidental histologic finding in <5% of tissue resected (T1b) Tumor incidental histologic finding in >5% of tissue resected (T1c) Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)</p> <p>N0 No regional lymph node metastasis</p> <p>G1 - Well differentiated (Gleason 2-4)</p> |  |  |  <p>G1 2-4</p> | <p>Stage I T1a N0 M0 G1</p> |
| <p>T2 - Tumor confined within prostate (T2a) Tumor involves 1/2 of one lobe or less (T2b) Tumor involves >1/2 of 1 lobe but not both lobes (T2c) Tumor involves both lobes</p> <p>G2 - Moderately differentiated (moderate anaplasia Gleason 5-6)</p> <p>G3-4 - Poorly differentiated/undifferentiated (marked anaplasia Gleason 7-10)</p> |  |  |  <p>G1 5-10</p> | <p>Stage II T1a N0 M0 G2, 3-4 T1b N0 M0 Any G T1c N0 M0 Any G T1 N0 M0 Any G T2 N0 M0 Any G</p> |
| <p>T3 Tumor extends through the prostate capsule (T3a) Extracapsular extension (unilateral or bilateral) (T3b) Tumor invades seminal vesicle(s)</p> <p>N0 No regional lymph node metastasis</p> |  |  |  <p>G1 any</p> | <p>Stage III T3 N0 M0 Any G</p> |
| <p>T4 Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall</p> <p>N0 No regional nodes</p> <p>N1 Metastasis in regional lymph node(s)</p> |  |  |  <p>G1 any</p> | <p>Stage IV T4 N0 M0 Any G Any T N1 M0 Any G Any T Any N M1 Any G</p> |
| <p>M1 Distant metastasis</p> |  |  |  <p>G1 any</p> | <p>Stage IV</p> |

Estadificación T

La RM es la técnica de elección para la correcta delimitación de la extensión tumoral, con implicaciones en la estrategia terapéutica de estos pacientes al permitir delimitar la infiltración capsular (T3a), del paquete neurovascular (T3a) y de las vesículas seminales (T3b) (Figura 4). Este último hallazgo es factor pronóstico de progresión y recidiva bioquímica. La RM debe realizarse entre 8-10 semanas después de la biopsia para evitar la dificultad de interpretación que producen los cambios hemorrágicos o inflamatorios tras la punción prostática ²⁴.

Figura 4.
Estadificación T por RM



Estadificación N

El patrón de diseminación linfática del cáncer de próstata incluye las cadenas iliaca, de región del obturador e hipogástrica, siendo estas estaciones ganglionares consideradas como N1. La afectación del resto de territorios ganglionares infra o supradiafragmáticos es considerada como M1a.

La prevalencia de la infiltración ganglionar es aproximadamente de un 25% en los pacientes con cáncer de próstata, mostrando una relación directa con el estadio T, el nivel de PSA y el grado de Gleason. Además, la detección de enfermedad ganglionar es esencial para tomar una decisión terapéutica y es el mayor factor pronóstico de la enfermedad, con un descenso de la supervivencia a los 5 años, que es del 85% en los pacientes N0 y sólo del 50% en los pacientes con N1 ²⁵.

Las técnicas de imagen convencional muestran una baja sensibilidad en la localización de la enfermedad ganglionar, dado que el único criterio aceptado para definir su carácter patológico es el tamaño y, en múltiples ocasiones los ganglios infiltrados son infracentimétricos. Según un meta-análisis, la sensibilidad de la TC en la detección de la infiltración adenopática se cifra en un 36%. Por ello, se recomienda la realización de la TC abdómino-pélvico únicamente en los pacientes de alto riesgo de enfermedad adenopática (PSA > 20 ng/ml; Gleason > 7; \geq T3) ²⁶. Es muy novedoso el uso de las nanopartículas supermagnéticas linfotróficas (Ultrasmall Supermagnetic Particles of Iron Oxide - USIPIO) en RM. Se trata de un contraste aún no comercializado, que es consumido por los macrófagos en los ganglios linfáticos normales, produciendo hiposeñal en secuencia T2. Esto permite la diferenciación entre los ganglios benignos y malignos de tamaño > 5 mm ²⁷. En la actualidad, se tiende a combinar la imagen anatómica RM con la secuencia de difusión con un aumento en la seguridad diagnóstica, cifrada en un 85,6% ²⁸.

Estudios recientes han indicado la posibilidad de la realización de la biopsia del ganglio centinela, con sensibilidad del 97% y VPN del 98%; sin embargo, existen serias dificultades metodológicas, que hacen que se requiera mucha experiencia para su realización ²⁹.

La linfadenectomía pélvica es el “patrón oro” para la estadificación ganglionar, pero es un procedimiento invasivo, asociado a morbilidad del 5-7%, por lo que únicamente esta propuesta en pacientes con riesgo de enfermedad avanzada ³⁰.

Se han desarrollado nomogramas predictivos, entre los que el más aceptado es la fórmula de Roach [$2/3$ PSA + (Gleason-6) x 10]. De esta forma se puede seleccionar a los pacientes candidatos a linfadenectomía, existiendo en la actualidad aún controversia en el tipo de técnica a realizar, linfadenectomía estándar o ampliada ³¹.

Estadificación M

Tras la infiltración ganglionar la diseminación metastásica a distancia más frecuente es la ósea. El patrón de diseminación metastásica es hematógeno, por drenaje venoso desde la próstata a la vena cava, siguiendo el plexo venoso de Batson, Esto provoca que la localización más frecuente de las metástasis óseas sean los huesos pélvicos y la columna lumbar. El tipo de lesión es principalmente de carácter blástico. La infiltración por metástasis óseas es variable y cifrada entre el 8-35% en el diagnóstico inicial de la enfermedad. Es del 65-75% en los tumores de próstata avanzados y hasta del 85% en los pacientes en los que la causa de muerte ha sido su cáncer de próstata ³². La detección precoz de la infiltración metastásica ósea evita las posibles complicaciones (dolor, fracturas patológicas, compresión medular) y permite seleccionar la estrategia terapéutica ³³.

La sensibilidad de la TC es limitada debido a que únicamente permite detectar los cambios trabeculares óseos de forma tardía, por lo que clásicamente se considera a la gammagrafía ósea como la técnica más sensible en la detección de metástasis óseas, estando indicada en la estadificación de los pacientes de alto riesgo ^{34, 35}. Sin embargo, su especificidad es limitada, inherente a su mecanismo de captación, que está en relación con el aumento del recambio celular ³⁶. La realización de estudios tomográficos (SPECT) aumenta la sensibilidad gammagráfica. La fusión con la TC, en equipos integrados SPECT/TC, hace que aumente su especificidad ³⁷. Sin embargo, en recientes estudios comparativos otras técnicas radiosotópicas mejoran la capacidad de la gammagrafía ósea en la detección de metástasis óseas ³⁸. Las técnicas de cuerpo completo en T2 y de difusión por RM muestran también resultados prometedores.

La existencia de metástasis viscerales, principalmente en pulmón o hígado, se suele dar en fases tardías de la enfermedad. Hay que tener siempre presente la posibilidad de localizaciones metastásicas infrecuentes o raras y la existencia de segundos tumores ³².

1.1.5 Recidiva bioquímica

Tras la prostatectomía total quirúrgica, el PSA se negativiza al no existir tejido prostático, definiendo la American Urologic Association como recurrencia bioquímica dos elevaciones consecutivas de PSA, aunque sean leves ($\geq 0,2$ ng/ml) ^{39, 40}. Si en vez de prostatectomía se efectúa radioterapia radical el PSA puede no negativizarse y este tratamiento que puede provocar fenómenos inflamatorios prostáticos hace que a definición de recidiva bioquímica sea más controvertida. El consenso de la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology recomienda un incremento ≥ 2 ng/ml por encima del valor de nadir (valor más bajo tras la terapia), independientemente del tratamiento hormonal ^{41, 42}. Para el resto de tratamientos, como la braquiterapia, el ultrasonido focalizado de alta intensidad (High-Intensity Focused Ultrasound - HIFU) y la crioterapia, no existe un consenso en la definición de la recidiva bioquímica.

La tasa de recurrencia bioquímica tras la prostatectomía es del 20-50% en 10 años, mientras que tras la radioterapia es del 30-40% ⁴³. La elevación de PSA es muy sensible aunque no permite localizar la recidiva, siendo este aspecto esencial para definir la estrategia terapéutica. Se considera que un PSA > 2 ng/ml supone un mal pronóstico. La recurrencia local ocurre en un 25-35% de los casos, la enfermedad metastásica en un 20-25% y una combinación de ambas en el 45-55% ⁴⁴.

La biopsia prostática es el método tradicional para la detección de la recidiva local tras radioterapia. Sin embargo, es invasiva, costosa y tiene una tasa de complicaciones (como la infección) no insignificante. Además la biopsia negativa no excluye la recidiva local debido a un potencial error de muestreo, por lo que es necesaria la repetición de la toma de biopsias en muchos pacientes. Por ello, la biopsia no es recomendada por la European Association of Urology en pacientes con PSA < 1 ng/ml ⁴¹. La imagen potenciada en T2 de la RM suele estar afectada por la fibrosis producida por la radioterapia, por lo que en estos casos se requiere secuencias de difusión, aun no completamente estandarizadas y con problemas de reproducibilidad ⁴⁵. Tras la cirugía, la combinación de la imagen potenciada en T2 y la captación dinámica de contraste han demostrado una sensibilidad del 84-97% y una especificidad del 74-89% ⁴⁶.

En la detección de la infiltración adenopática o metastásica a distancia ninguna de las técnicas de imagen empleadas de manera convencional (TC, RM y gammagrafía ósea) han demostrado su utilidad cuando el valor de PSA es < 5 ng/ml ⁴⁷.

1.1.6 Opciones terapéuticas

El cáncer de próstata muestra una amplia variabilidad biológica que implica diferentes cursos clínicos, desde los tumores de bajo grado, restringidos a la próstata e indolentes, a los tumores agresivos, con aparición frecuente de metástasis y elevadas tasas de mortalidad ⁴⁸. La decisión terapéutica está condicionada por los siguientes factores pronóstico: edad y comorbilidades, calidad y expectativa de vida, PSA, Gleason, clasificación d'Amico y estadificación TNM.

Las opciones de tratamiento en los pacientes con cáncer de próstata localizado descritas en la guía de la European Association of Urology (EAU) del cáncer de próstata son: Tratamientos expectantes: “esperar y ver” (watchful waiting) o “vigilancia activa” (active surveillance/monitoring); tratamientos con intención curativa: prostatectomía o radioterapia externa y/o braquiterapia y tratamientos experimentales como crioterapia o HIFU (ultrasonidos focalizados de alta intensidad). En los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o diseminado se debe realizar hormonoterapia, como tratamiento aislado o combinado ³⁵.

Los pacientes con estadios tumorales confinados a la próstata y esperanza de vida de más de 10 años son candidatos a prostatectomía radical retropúbica, sin o con linfadenectomía. Como alternativa, la EAU ofrece la radioterapia como alternativa, con resultados de calidad de vida y supervivencia similares a la cirugía, en especial cuando existe enfermedad loco-regional (estadio T avanzado y/o adenopatías locales), debiendo considerar los diferentes grupos de riesgo para la definición de los campos de irradiación ⁴¹.

El tratamiento de la recidiva local tras cirugía es la radioterapia, mientras que tras la radioterapia se puede plantear prostatectomía de rescate, crioterapia o HIFU. Todos ellos con o sin hormonoterapia asociada ⁴⁹.

Tratamiento expectante

En pacientes de edad avanzada (esperanza de vida < 10 años) puesto que el cáncer de próstata puede evolucionar lentamente se puede proponer la vigilancia del tumor, lo que permite evitar los efectos secundarios de las diferentes opciones terapéuticas.

La vigilancia se realiza mediante: PSA y tacto rectal (trimestralmente durante los 2 primeros años; después, semestralmente). Biopsia prostática (al año, a los 4 años y a los 7 años).

Se indicará el tratamiento cuando aparezca: Velocidad del PSA >1 ng/ml/año; mayor grado o extensión del tumor en biopsias repetidas; evidencia de enfermedad localmente avanzada en el tacto rectal.

Cirugía

La prostatectomía radical incluye la extirpación de la glándula prostática y las vesículas seminales. Se recomienda conservar los haces neurovasculares cuando los hallazgos intraoperatorios lo permitan. En pacientes de riesgo intermedio o alto, tratados mediante prostatectomía radical, debe realizarse linfadenectomía.

La prostatectomía puede realizarse por vía retropúbica o perineal y recientemente se realiza por vía laparoscópica. La experiencia quirúrgica se asocia con una morbilidad mínima y una mejora en el índice de curación ^{50, 51}.

Radioterapia

El cáncer de próstata presenta una resistencia intrínseca a las dosis de radiación convencionales, de 65-70 Gy, por lo que son necesarias dosis >70 Gy. Las técnicas de intensidad modulada (IMRT) permiten aumentar la dosis sin provocar mayor toxicidad. Las recomendaciones dependen del grupo de riesgo: 72–74 Gy en los de riesgo bajo; 76–78 Gy en los de intermedio; > 78 Gy en los de alto ⁵².

Braquiterapia

En pacientes de bajo riesgo, con volúmenes de próstata inferiores a 50 cc, la braquiterapia con semillas de Yodo¹²⁵ es una alternativa terapéutica a la prostatectomía y a la radioterapia, con resultados comparables y menos efectos secundarios. En pacientes de riesgo intermedio es necesario realizar una radioterapia IMRT, asociada a la braquiterapia, con resultados excelentes, siendo también buenos en los pacientes de alto riesgo ⁵³.

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU)

Los ultrasonidos de alta densidad sobre la próstata mediante una sonda situada en el recto producen un calor intenso en una zona muy determinada. Focalizando sobre la lesión tumoral se provoca la destrucción tisular. Esta técnica está aún en fase de evaluación, por lo que se considera como tratamiento alternativo ⁴¹.

Hormonoterapia

Los andrógenos se originan en los testículos (90-95%) y en la glándula adrenal (5-10%) y estimulan el crecimiento de las células de la próstata, tanto las normales como las cancerosas. El tratamiento hormonal se basa en la eliminación de la acción de los andrógenos (ablación androgénica) que puede ser quirúrgica o química (castración médica). La hormonoterapia está indicada en dos situaciones: tratamiento de inducción o adyuvante del cáncer de próstata localmente avanzado y tratamiento del cáncer de próstata diseminado ⁵⁴.

Orquiectomía bilateral

Está indicada en pacientes con metástasis que supongan compromiso vital (compresión medular) y en pacientes añosos en los que sea difícil su control o tratamientos periódicos. Evita los costes y efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos.

Dietilestilbestrol (DES)

Inhibe la liberación de LHRH por el hipotálamo, con bloqueo de la síntesis testicular de testosterona. Sin embargo, se ha descrito un aumento de la mortalidad cardiovascular con esta terapia.

Análogos LHRH

Tras una inicial elevación de LH y FDS, se produce una regulación a la baja de los receptores hipofisarios, provocando una castración química con menores complicaciones que la DES. Sin embargo, en la fase inicial, la elevación de la LH provoca una elevación de la testosterona con aumento de los síntomas (“flare phenomenon”). Para prevenir esta situación, sobretodo en pacientes con obstrucción urinaria, metástasis óseas sintomáticas y compresión medular, se ha propuesto su uso combinado con antiandrógenos administrados en forma depot.

Antiandrógenos (flutamida o bicalutamida)

Los antiandrógenos ocupan los receptores, desplazando la dihidrotestosterona (DHT). Existen dos tipos: Tipo I esteroideos (efecto a través de feedback hipotálamo-hipofisario, con disminución de LHRH y LH, que resulta en una disminución de DHT) y tipo II no esteroideos (secundariamente estimulan el hipotálamo, con elevación de LH y DHT y tienen la ventaja de que preservan la potencia sexual). Los efectos adversos de los antiandrógenos son fatiga, ginecomastia, transaminitis y diarreas.

Quimioterapia

Está indicada en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente y metastásico. En los últimos años ensayos clínicos han demostrado la utilidad del Docetaxel como primera línea terapéutica e incluso se han propuesto algoritmos terapéuticos diferentes, con segundas líneas que utilizan la Abiraterone o Cabazitaxel, combinados con corticoides ⁵⁵.

Radiofármacos.

Tanto el ⁸⁹Sr como el ¹⁵³Sm están indicados en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente con metástasis óseas que provoquen dolor que no responda a analgésicos de tercer escalón. Requieren gammagrafía ósea compatible con metástasis óseas y fórmula hematológica correcta ⁵⁶.

Finalmente destacar que la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) aprobaron en 2013 el uso del ^{223}Ra para el tratamiento del cáncer de próstata hormono-resistente con metástasis óseas sintomáticas. Este radioisótopo emisor de partículas alfa es atrapado por los cristales de hidroxapatita del hueso de forma similar al calcio, con mayor captación en las lesiones metastásicas osteoblásticas con turn-over óseo aumentado. Se administra de forma endovenosa, a dosis de 50 kBq/kg (1.35 microcurie/kg), en 6 ciclos, 1 cada 4 semanas. Se ha demostrado no solo su efectividad sobre la sintomatología dolorosa, sino también sobre un descenso de la cifra de PSA y un aumento de supervivencia en relación a un placebo (14,0 meses vs 11,2 meses) ⁵⁷.

1.2. TRAZADORES PET EN EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los estudios PET con ^{18}F -FDG juegan un papel emergente en oncología, al proporcionar una caracterización metabólica de las lesiones tumorales, conocimiento sobre la extensión corporal de los tumores y valoración objetiva de la respuesta a los tratamientos oncológicos. Los equipos integrados o híbridos combinan la información PET y TC, potenciándose su rendimiento diagnóstico.

Sin embargo, la ^{18}F -FDG presenta una utilidad limitada en los tumores diferenciados, como es el adenocarcinoma de próstata. Además, la eliminación fisiológica urinaria del trazador dificulta la valoración de la región pélvica, dada la captación ureteral y de vejiga urinaria, si bien con los equipos integrados PET/TC disminuye este problema ⁵⁸.

Debido a estos inconvenientes se han desarrollado otros trazadores PET que han mostrado resultados prometedores en el cáncer de próstata. Entre ellos destacaríamos el Acetato, marcado con ^{11}C y la Colina, marcada con ^{11}C o ^{18}F , sin existir en la actualidad estudios comparativos entre ellos en una misma población ^{59, 60}.

Actualmente, en Europa, la Colina es la más empleada. Inicialmente se marcaba con ^{11}C , pero este radioisótopo tiene la desventaja derivada de su corto tiempo de vida media radiactiva (20 minutos), lo que restringe su uso a las unidades PET con ciclotrón. Se ha extendido el empleo de la Colina marcada con ^{18}F , cuyo tiempo de vida media (120 minutos) permite su producción en un ciclotrón externo y su distribución a varias unidades clínicas PET ⁶¹.

Además, se está popularizando la utilidad del ^{18}F -Fluoruro sódico como trazador óseo PET, en sustitución de la gammagrafía ósea convencional ⁶².

1.2.1 ¹⁸F-Fluorodeoxiglucosa FDG

Mecanismo de captación

El mecanismo de captación de la ¹⁸F-FDG está relacionado con el aumento de la actividad glucídica existente en los tejidos tumorales, ya que sus células presentan una elevada tasa de división, que explica su crecimiento y proliferación. Por eso, es un trazador ideal en los tumores indiferenciados.

Las células tumorales muestran un incremento en la glicolisis, debido a un incremento en la expresión de transportadores de membrana GLUT para la glucosa y un aumento en la actividad de enzimas como la hexoquinasa. La glucosa y la ¹⁸F-FDG atraviesan la membrana celular y entran en las células. Una vez en su interior inician la vía glicolítica siendo fosforiladas en el carbono 6 por la enzima hexoquinasa y quedan atrapadas en el interior de la célula como glucosa 6 fosfato y ¹⁸F-FDG 6 fosfato ⁶³.

Biodistribución

Tras su inyección endovenosa, la ¹⁸F-FDG se distribuye por todo el organismo. Destaca la captación en cerebro (7% de la total), corazón (muy variable, hasta un 3% de la total), tejido hepático, esplénico y médula ósea. Su eliminación es fundamentalmente renal (20% en las primeras 2 horas), existiendo también eliminación intestinal ⁶³.

En reposo, el músculo esquelético utiliza un metabolismo oxidativo de ácidos grasos para obtener energía. Si se produce actividad muscular durante los 30 minutos post-administración de la ¹⁸F-FDG la glucólisis se convierte en la principal fuente de energía, por lo que se observará captación del trazador en estas estructuras musculares.

Metodología

El tiempo de vida medio de la ¹⁸F, de 120 minutos, es óptimo para poder distribuir el trazador desde el ciclotrón productor a los diferentes servicios PET. El procedimiento estandarizado de la realización del PET/TC con ¹⁸F-FDG en relación a la preparación del paciente, dosis a administrar y protocolo de adquisición es ampliamente conocido ⁶³.

En relación a la interpretación de lesiones localizadas en pelvis, dada la interferencia debida a la eliminación urinaria del radiofármaco, puede ser útil la realización de imágenes tardías, 2-3 horas post-inyección, con/sin llenado retrógrado vesical, lo que puede aumentar la sensibilidad de detección ⁶⁴.

Dosimetría

La dosis efectiva resultante de la administración endovenosa de una actividad de 400 MBq de ^{18}F -FDG es de aproximadamente 7,6 mSv (adulto 70 kg de peso). La dosis de radiación absorbida por los órganos críticos es de 64 mGy en la vejiga, de 25 mGy en el corazón y de 11 mGy en el cerebro ⁶⁵.

1.2.2 ^{11}C o ^{18}F -Colina

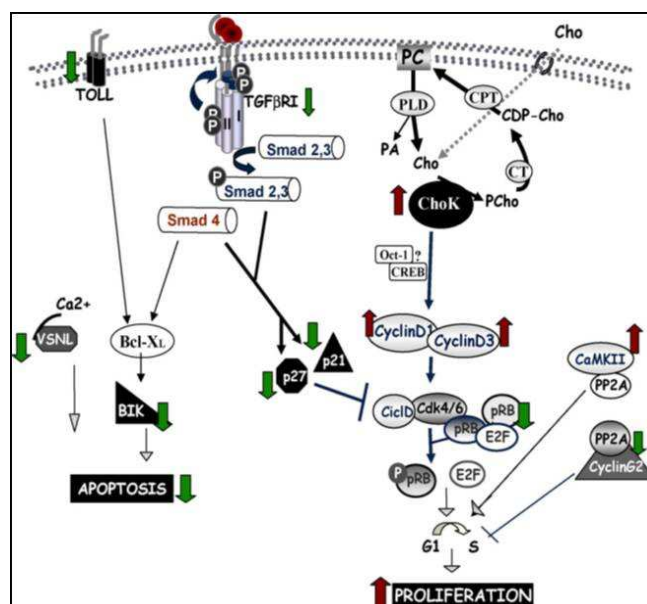
Hara et al. introdujo la ^{11}C -Colina ⁵⁹ y posteriormente se ha marcado con ^{18}F . La ^{18}F -Colina requiere una fluorificación previa de su molécula. En la actualidad se encuentran disponibles como radiofármacos la ^{18}F -fluoroethylcholine (FECh) y la ^{18}F -fluoromethyl-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium (FCH). El comportamiento de estos trazadores es similar en su distribución, sin que existan diferencias demostradas en su eficacia ⁶⁶.

Mecanismo de captación

La Colina es una sal de amonio cuaternario, precursor de la fosfatidil-colina, elemento esencial de los fosfolípidos de membrana celular. La ^{11}C -Colina se incorpora en las células tumorales mediante su conversión en ^{11}C -fosforilcolina, por la acción de la enzima colinquinasa, y posteriormente en ^{11}C -fosfatidilcolina, quedando atrapada en el interior de la célula ⁶⁷.

El principal mecanismo de captación tumoral se basa en el aumento de demanda de Colina para la formación de las membranas celulares, en relación a la actividad proliferativa celular tumoral. Además, se ha descrito que la fosfatidilcolina participa en los procesos de señalización celular, por lo que influye de manera directa en el proceso de diferenciación celular, Esto hace especialmente útil a la Colina como trazador en los tumores bien diferenciados de próstata, cerebro e hígado (Tabla 4) ⁶⁸.

Tabla 4.
Mecanismo de captación de la Colina



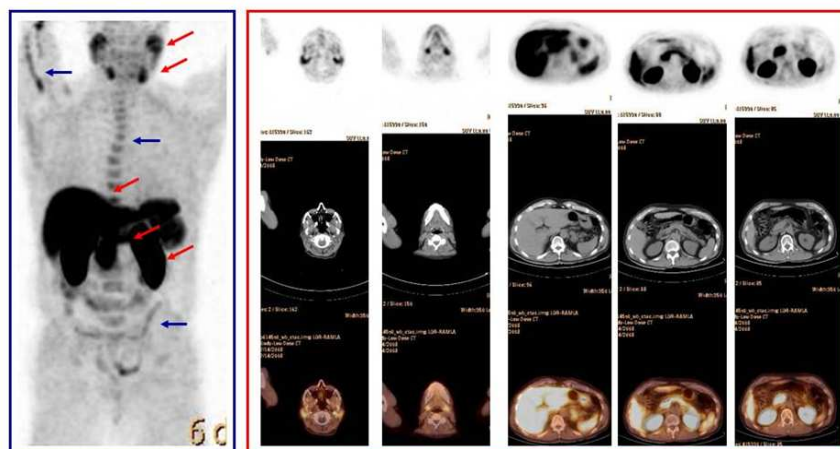
Biodistribución

La distribución de la Colina es similar, independientemente de si está marcada con ^{11}C o con ^{18}F , a excepción de la excreción urinaria. La ^{18}F -Colina muestra una rápida eliminación urinaria, hasta 10 veces superior que la de la ^{11}C -Colina.

Tras un rápido aclaramiento plasmático con formación de metabolitos, la Colina no sufre más fenómenos de metabolización, por lo que se asume que la biodistribución no se modifica desde los 10 minutos post-inyección, lo que se traduce en una prolongada retención en los tejidos.

Existe actividad en glándulas salivares, hígado y bazo, región duodeno-pancreática (en relación a su secreción hepato-biliar), así como en médula ósea, más o menos uniforme, siendo más variable, en extensión e intensidad, la captación en asas intestinales, principalmente en intestino delgado. La captación fisiológica en cerebro, corazón y tracto urinario es mínima por lo que presenta una elevada sensibilidad en la detección de tumores localizados en estos órganos (Figura 5) ⁶⁸.

Figura 5.
Distribución fisiológica de la ^{11}C -Colina



Metodología

Los pacientes deben acudir en ayunas de 6 horas, con el objetivo de reducir la secreción bilio-pancreática que puede dificultar la visualización de adenopatías infradiaphragmáticas.

La metodología de realización de los estudios con ^{11}C colina está supeditada al corto tiempo de vida media del trazador (20min), por lo que el ciclotrón debe estar cercano, preferiblemente en la misma instalación que la cámara PET. El tiempo de vida media de la ^{18}F -Colina (120min) permite su uso en centros sin ciclotrón.

^{11}C -Colina

La cámara PET tiene que estar preparada, a la espera de recibir la dosis. La inyección al paciente se realizará intracámara, administrando una actividad aproximada de 370 MBq, con inicio de adquisición inmediata, empezando por la realización de la TC para corrección de atenuación, desde la pelvis, en sentido caudo-craneal y siguiendo con la adquisición PET

66.

¹⁸F-Colina

Dada la rápida eliminación urinaria se requiere la realización de imágenes precoces de región pélvica. Por este motivo, los primeros estudios, alguno de los cuales empleaba cámaras PET dedicadas, realizaban estudios dinámicos de la pelvis inmediatamente después de la administración del trazador, incluso empleando estímulo diurético (20 mg furosemida) y sondaje vesical. Estas maniobras están en desuso en los estudios más recientes, pero sigue siendo aconsejable la realización de imágenes precoces de la región pélvica (estáticas y sin sondaje) durante los primeros 15 minutos tras la administración del trazador ⁶⁹.

Es necesaria la realización de imágenes tardías por tres motivos. Uno, la diferente dinámica de captación entre los procesos benignos prostáticos y el tejido tumoral, otro, la existencia de captación precoz que muestra aclaramiento tardío en los ganglios de carácter reactivo, el último, la captación tardía en las metástasis óseas. Se han descrito tiempos de estudio variables para la adquisición de cuerpo entero, que incluyen la pelvis, entre 30 y 120 minutos post-inyección. Esta metodología aumenta la sensibilidad y la especificidad para la detección de enfermedad tumoral prostática, local y a distancia ⁷⁰.

En definitiva, el protocolo recomendado por el estudio multicéntrico promovido por el grupo PET de la SEMNIM requiere: Imagen de región pélvica precoz, estática, 3-5 minutos tras la administración del trazador, seguida de un estudio de cuerpo completo tardío, 1 hora post-inyección, que debe incluir la región pélvica ⁷¹.

Dosimetría

¹¹C-Colina

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad de 460 MBq de ¹¹C-Colina es de aproximadamente 2.0 mSv. La dosis de radiación absorbida por los órganos críticos es de 13,4 mGy en el páncreas, 9,4 mGy en los riñones y 9,2 mGy en el hígado (Tabla 5) ⁷².

Tabla 5.
Dosimetría de la ^{11}C -Colina

| Órgano | Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq) |
|---|--|
| Glándulas suprarrenales | 0,0036 |
| Cerebro | 0,0011 |
| Mama | 0,0014 |
| Vesícula biliar | 0,0045 |
| Estómago | 0,0060 |
| Intestino grueso ascendente | 0,0063 |
| Intestino grueso descendente | 0,0018 |
| Intestino delgado | 0,0023 |
| Corazón | 0,0034 |
| Riñones | 0,0206 |
| Hígado | 0,0201 |
| Pulmones | 0,0046 |
| Músculo | 0,0025 |
| Hueso | 0,0048 |
| Ovarios | 0,0020 |
| Páncreas | 0,0292 |
| Médula ósea | 0,0019 |
| Piel | 0,0012 |
| Bazo | 0,0091 |
| Testículos | 0,0013 |
| Timo | 0,0017 |
| Tiroides | 0,0015 |
| Vejiga urinaria | 0,0034 |
| Útero | 0,0019 |
| Resto del organismo | 0,0030 |
| Dosis efectiva (mSv/MBq) | 0,0044 |
| Dosis equivalente efectiva (mSv/MBq) | 0,0068 |

^{18}F -Colina

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad de 370 MBq de ^{18}F -Colina es de 4.1 mSv La dosis de radiación absorbida por los órganos críticos es de 54 mGy en riñones y de 12.2 mGy en la vejiga ⁷².

Comparativamente, para dosis administradas similares (296-370 MBq), la dosis efectiva de la ^{18}F -FDG (0,190 mSv/MBq) y de la ^{18}F -Colina (0.01 mSv/MBq) son superiores a la de la ^{11}C -Colina (0,0044 mSv/MBq). Esto no sólo se debe al tiempo de vida media del isótopo (120 minutos vs 20 minutos) sino también a diferencias en el patrón de aclaramiento del organismo ^{65, 72, 73}.

1.2.3 ^{18}F -Fluoruro de sodio

Mecanismo de captación

El ^{18}F -Fluoruro como trazador isotópico óseo se describió en 1962 y fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1972. No obstante, dada la disponibilidad de generadores de Molibdeno-Tecnecio y la introducción de los viales de bifosfonatos, se universalizó la realización de la gammagrafía ósea. En la década de los 90 con la introducción de los equipos integrados PET/TC y la mayor disponibilidad de ciclotrones se reactiva el interés en el trazador óseo ^{18}F -Fluoruro.

El mecanismo de captación del ^{18}F -Fluoruro sódico es el mismo que el de los $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fosfonatos. Se basa en el intercambio del ion fluoruro por un grupo hidroxilo de la hidroxiapatita, presente en la superficie de los cristales del hueso, formando fluoroapatita, principalmente en los sitios con elevada tasa de remodelación ósea. Posteriormente el ion fluoruro migra hacia la matriz cristalina del hueso.

Así la hipercaptación lesional dependerá del aumento de vascularización regional y del aumento del turn-over óseo. Por ello, las metástasis blásticas muestran mayor captación que las líticas, en las que suele ser periférica, alrededor de la lesión, por la reacción osteogénica reparadora ⁷⁴.

Biodistribución

El ^{18}F -Fluoruro sódico muestra respecto al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fosfonatos una menor unión a proteínas con aclaramiento plasmático más rápido (1 hora después de la administración intravenosa sólo el 10 % de la dosis permanece en sangre) y una elevada eliminación renal. Estas características se traducen en una mayor relación de captación hueso/fondo, aproximadamente del doble, lo que permite una adquisición más precoz de las imágenes, a los 45-60 min de la administración del trazador ⁷⁵.

Metodología

La adquisición del estudio PET no varía respecto a la del ^{18}F -FDG puesto que comparten el mismo radionúclido: 2-5 minutos/bed. Se deben incluir calota y extremidades, en la misma adquisición o en adquisiciones posteriores. La TC es necesaria para corrección de atenuación, pero además permite la reducción de artefactos, la localización anatómica de las imágenes hipercaptantes y la cuantificación lesional ⁷⁶.

Dosimetría

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad de 370 MBq de ^{18}F -Fluoruro de sodio es aproximadamente 6.2 mSv para un adulto de 70 Kg de peso. La dosis de radiación absorbida por los órganos críticos es de 55.5 mGy en la vejiga y de 34 mGy en el hueso ⁷⁴.

1.2.4 Interpretación de las imágenes

En primer lugar, se debe conocer la biodistribución de cada uno de los trazadores. Además, debemos tener presente las variantes fisiológicas, las captaciones no oncológicas del trazador y la posibilidad de otros “errores diagnósticos”.

En este sentido, el uso de equipos integrados PET/TC puede permitir evitar falsas interpretaciones. No obstante, se deben identificar potenciales artefactos inherentes a la técnica. En la interpretación del estudio PET/TC se ha de emplear las imágenes PET/TC fusionadas para la localización anatómica exacta de los depósitos fisiológicos y patológicos, si existen. Se debe seguir con la caracterización de los hallazgos: malignos, benignos o equívocos. Finalmente, se tienen que interpretar las imágenes de la TC para valorar posibles lesiones sin avidez por el radiofármaco.

El primer paso es la interpretación visual. En la valoración de enfermedad prostática pre-tratamiento, es importante seguir un patrón anatómico que sea identificado por el médico que va a recibir el informe diagnóstico. Por ello, es aconsejable la división prostática en sextantes, dado que es la empleada en la biopsia guiada ecográficamente: región basal (derecha e izquierda), media (derecha e izquierda) y apical (derecha e izquierda). Es importante tener en cuenta que la región basal es la superior y la apical la inferior, pues el punto de referencia es la colocación del transductor rectal. Cualquier depósito del trazador a nivel ganglionar debe de considerarse patológico, independientemente de su tamaño, si se localiza en las vías preferenciales de drenaje de la enfermedad (cadenas obturadoras e ilíacas externas e internas). En el caso de depósitos localizados en vías de drenaje inusuales, deben de valorarse los antecedentes (por ejemplo, enfermedades pulmonares concomitantes en el caso de ganglios mediastínicos) y la situación clínica del paciente para determinar otros probables orígenes.

Es conveniente recordar que la Colina no es específica de patología prostática maligna. Así, la ^{11}C -Colina fue inicialmente propuesta como trazador para el estudio de los tumores cerebrales ⁵⁹ y existen estudios publicados sobre su utilidad en otros tipos de tumores. Por tanto, se deben valorar los depósitos dependiendo de su localización, ya que pueden corresponder con lesiones metastásicas pero también con otros tumores primarios. Dado el impacto en el manejo terapéutico que puede tener detectar un segundo tumor, cualquier lesión con captación debe ser confirmada (citología, histología, otras exploraciones de imagen, etc.) para adoptar la estrategia terapéutica más adecuada. Igualmente en el caso de depósitos sin traducción morfológica en la imagen TC combinada, especialmente a nivel pélvico u óseo, es necesario también confirmar los hallazgos.

Después se realizará la valoración cuantitativa. El valor de magnitud del SUV es similar al de la ^{18}F -FDG independientemente del trazador utilizado (^{18}F o ^{11}C -Colina y ^{11}C -Acetato). Pero es diferente con ^{18}F -Fluoruro, dada la actividad fisiológica en estructuras óseas. El análisis cuantitativo es imprescindible en la valoración de la respuesta terapéutica. La cuantificación también es útil para diferenciar los dos patrones de dinámica metabólica establecidos. En la enfermedad tumoral maligna prostática, ganglionar y metastásica hay una estabilidad o un aumento de captación entre imágenes precoces y tardías, mientras el descenso de captación es más característico de los procesos benignos o inflamatorios.

2. HIPÓTESIS

Los estudios PET/TC juegan un papel determinante en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con cáncer de próstata, en especial los trazadores PET/TC con ^{11}C -Colina.

3. OBJETIVOS

3.1. ESTUDIO METODOLOGÍA “DOBLE FASE”

1. Evaluar si es factible la realización de imágenes tardías PET/TC con ^{11}C -Colina, a pesar del tiempo de vida media radiactiva del ^{11}C .
2. Valorar la contribución del protocolo “doble fase” en la diferenciación de las lesiones benignas y malignas en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata tras tratamiento radical.

3.2. ESTUDIO DE EXTENSIÓN INICIAL

1. Evaluar la utilidad de la PET/TC con ^{11}C -Colina en la detección de la diseminación linfática o hemática a distancia en pacientes afectos de cáncer de próstata de riesgo medio/alto.
2. Valorar si la PET/TC con ^{11}C -Colina permite la planificación de radioterapia en los pacientes con afectación oligometastásica.

3.3. ESTUDIO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

1. Comparar el rendimiento diagnóstico de la PET/TC con ^{18}F -FDG y con ^{11}C -Colina en la detección precoz y localización de la recurrencia del cáncer de próstata
2. Valorar la tasa de detección de la PET/TC con ^{11}C -Colina dependiendo de la cifra de PSA.

3. Comparar la utilidad diagnóstica de la PET/TC con ^{11}C -Colina y la RM multiparamétrica en la detección de la recidiva intrapélvica.
4. Comparar de la utilidad diagnóstica de la gammagrafía ósea y la PET/TC con ^{11}C -Colina en la detección de metástasis óseas.
5. Valorar la utilidad diagnóstica preliminar de los estudios PET/TC con ^{18}F -Fluoruro, como trazador óseo sustitutivo de los difosfonatos en la detección de metástasis óseas.

4. METODOLOGÍA

4.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

Este estudio comprende los 1.016 estudios PET/TC con ¹¹C-Colina realizados en CETIR Unitat Esplugues desde junio 2006 hasta octubre 2014. Se trata de exploraciones asistenciales con indicación clínica establecida por los urólogos, radioterapeutas y/o oncólogos. El motivo de la exploración fue la sospecha de recidiva en un 73,2% de los casos, el estudio de extensión inicial en un 19,2% y la respuesta al tratamiento en el 7,6% restante. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la práctica del estudio PET/TC con ¹¹C-Colina.

4.2. PACIENTES

4.2.1 Estudio metodología “doble fase”

De forma consecutiva se incluyeron 91 pacientes entre enero 2011 y enero 2013, a los que se realizó un estudio PET/TC con ¹¹C-Colina por sospecha de recurrencia bioquímica de cáncer de próstata (rango PSA 1,1 - 9,9 ng/ml), tras cirugía (n: 46) o radioterapia radical (n: 45).

Cincuenta y seis de los 91 pacientes mostraron un PET/TC con depósitos anormales de ¹¹C-Colina. Únicamente estos 56 pacientes con PET/TC patológico fueron incluidos en nuestro análisis prospectivo de la “doble fase”. Presentaban una elevación de PSA (rango 1,2 - 9,9 ng/ml) tras cirugía (n: 22) o radioterapia (n: 34). El intervalo entre la terapia inicial y el estudio PET/TC fue de 23 meses (rango 3 - 48 meses).

4.2.2 Estudio de extensión inicial

Hemos incluido, también de forma consecutiva, entre septiembre del 2009 y septiembre del 2011, 61 pacientes (edad media 62 ± 8 años), todos ellos diagnosticados recientemente de cáncer de próstata mediante biopsia. Todos eran pacientes de riesgo medio/alto: Gleason: 7 - 9 (media 7,9); PSA: 6,3 - 30,4 ng/ml (media 19,7); Estadificación T: 20 pacientes T2c / 41 pacientes T3.

Quince de los 61 pacientes han mostrado imágenes hipermetabólicas extra-prostáticas constituyendo nuestra población a estudio (1 paciente T2b / 4 pacientes T2c / 6 pacientes T3a / 4 pacientes T3b / PSA 13,96 / Gleason 7,4 / Fórmula Roach 23,3) (Tabla 6).

Tabla 6.
Características de los pacientes

| T | PSA | Gleason | Roach |
|----|------|---------|-------|
| 2c | 10,1 | 8 | 26,7 |
| 3b | 26,3 | 7 | 27,5 |
| 3a | 9,7 | 8 | 26,5 |
| 3b | 8,9 | 8 | 25,9 |
| 2c | 6,3 | 7 | 14,2 |
| 2c | 7,6 | 7 | 15,1 |
| 2b | 9,5 | 7 | 16,3 |
| 3a | 10 | 8 | 26,7 |
| 3b | 16,7 | 7 | 21,1 |
| 3b | 27,4 | 8 | 38,3 |
| 3a | 14,1 | 7 | 19,4 |
| 2c | 7,2 | 8 | 24,8 |
| 3a | 16,4 | 7 | 20,9 |
| 3a | 22 | 7 | 24,7 |
| 3a | 17,2 | 7 | 21,5 |

4.2.3 Estudio de recidiva bioquímica

Hemos incluido entre junio de 2006 y julio 2007, 38 pacientes consecutivos ($63,8 \pm 6,9$ años), que presentaban sospecha bioquímica de recidiva de cáncer de próstata tras la terapia radical del tumor primario (elevación de PSA entre 0,8 - 9,5 ng/ml / media 4,7 ng/ml). El 80% de los pacientes presentaban antes de la terapia radical factores de alto riesgo de recidiva (T3-4 y/o Gleason 8 - 10 y/o PSA > 20 ng/ml). El tratamiento radical fue la cirugía en 20 pacientes y la radioterapia en 18. El intervalo de tiempo entre la terapia radical y la realización del estudio PET/TC fue de 47 ± 38 meses (media 20 meses). Diez pacientes de los 38 incluidos estaban en terapia antiandrogénica.

4.2.4 Estudio comparativo PET frente a RM pélvica

Se incluyeron de forma consecutiva, entre febrero 2009 y enero 2013, 21 pacientes con antecedente de cáncer de próstata, tratados inicialmente con cirugía (n: 12) o radioterapia radical (n: 9), que presentaban elevación del PSA (post-cirugía 0,3 - 3,6 ng/ml; post-radioterapia 2,4 - 8,8 ng/ml). A todos los pacientes se les realizó: estudio PET/TC “doble fase” de cuerpo completo y RM prostática multiparamétrica. El intervalo entre la realización de la RM y la PET/TC con ^{11}C -Colina ha sido como máximo de 5 días (rango 0 - 5 días, media 2,7 días).

4.2.5 Estudio comparativo en pacientes con sospecha de metástasis óseas

Hemos incluido entre febrero 2007 y febrero 2013, 169 pacientes consecutivos (65 ± 11 años) que han acudido para la realización de una gammagrafía ósea y un estudio PET/TC con ^{11}C -Colina, por presentar recidiva bioquímica (PSA: rango 2,4-58 ng/ml; media 4,8) de cáncer de próstata. La terapia inicial fue (67 cirugía, 102 radioterapia) siendo el tiempo transcurrido entre el tratamiento radical y la recidiva bioquímica de 20 meses (rango 8 - 72 meses). El intervalo entre la realización de la gammagrafía ósea y la PET/TC con ^{11}C -Colina fue como máximo de 15 días (rango 0 - 15 días, media 5 días). Hemos excluido de la valoración por lesiones a los pacientes con más de 4 lesiones metastásicas óseas, puesto que no es posible un diagnóstico final de todas ellas ⁶². En la valoración por pacientes se incluyeron todos los casos.

En 12 pacientes, con imágenes no concordantes entre la gammagrafía ósea y la PET/TC con ^{11}C -Colina, se realizó también un estudio PET/TC con ^{18}F -Fluoruro. El intervalo de tiempo entre las tres exploraciones no superó 1 mes en ningún sujeto.

4.3. PRODUCCIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Todos los trazadores se han sintetizado en el ciclotrón ubicado en la misma instalación que el tomógrafo PET/TC.

4.3.1 ^{11}C -Colina

La ^{11}C -Colina se produce, usando un sistema robótico siguiendo el método de Hara et al. ⁵⁹, por reacción del ^{11}C -Yoduro de metilo con 2-dimetilaminoetanol. El producto se purifica mediante un cartucho de intercambio catiónico. El tiempo total de síntesis es de 20 minutos obteniéndose rendimientos radioquímicos superiores al 80% y una pureza radioquímica del 99,9%. El producto se dispensa como una solución de cloruro de ^{11}C -Colina estéril para inyección intravenosa.

4.3.2 ¹⁸F-FDG

La ¹⁸F-FDG se produce por reacción de ¹⁸F-F⁻ con el triflato de manosa peracetilado. El producto se somete a una hidrólisis básica y se purifica mediante una Chromabond SET V y posteriormente se esteriliza en un autoclave. Se obtiene una disolución de ¹⁸F-FDG isotónica y estéril para inyección intravenosa. El tiempo total de síntesis, autoclave y dispensación es de 1 hora, obteniéndose rendimientos radioquímicos del 60% y una pureza radioquímica superior al 98%.

4.3.3 ¹⁸F-Fluoruro

El flúor radiactivo se obtiene de un ciclotrón tras bombardear un volumen especificado de agua enriquecida (H₂O¹⁸). El [¹⁸F]Fluoruro sódico se obtiene por intercambio aniónico en una columna de extracción en fase sólida tras hacer pasar por ésta el volumen de agua enriquecida bombardeada. Posteriormente se eluye el [¹⁸F]F⁻ que ha quedado retenido en la columna con 0,5 ml NaCl 10%. El producto final se formula con agua inyectable, tampón fosfato y solución salina fisiológica. Posteriormente la solución se esteriliza en autoclave. El resultado final es una solución estéril, límpida e incolora.

4.4. ADQUISICIÓN DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN

4.4.1 Estudio PET/TC con ¹¹C-Colina

Todos los pacientes acudieron en ayunas de 6 horas. No se administró contraste oral ni endovenoso previo a la adquisición PET/TC.

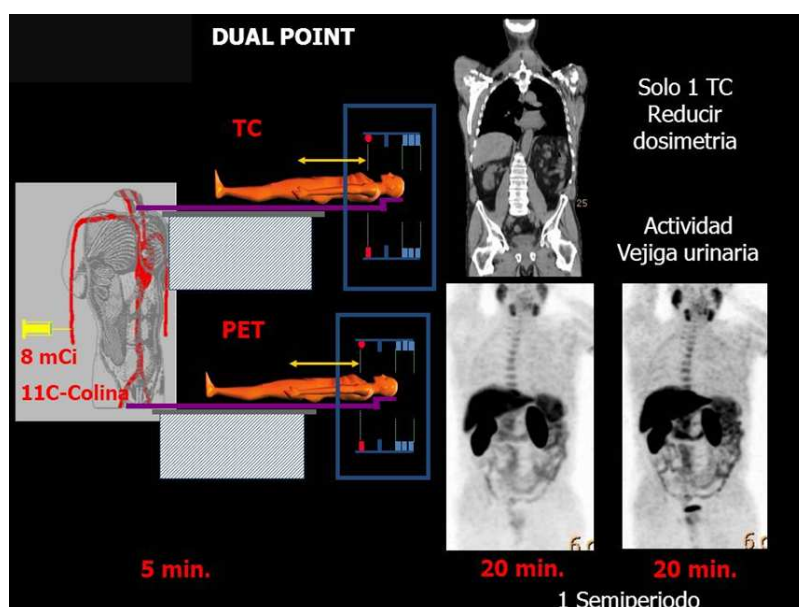
Los pacientes se colocaron en la camilla del tomógrafo PET/TC Gemini (Philips) equipado con cristales de GSO y un TC helicoidal de 16 coronas. Posteriormente, se inyectó por vía endovenosa la dosis de ¹¹C-Colina (296 ± 185 MBq), iniciando inmediatamente después la adquisición de las imágenes TC de baja dosis y PET. La TC se realizó con características diagnósticas (140 kV, 160 mAs) pero sin contraste endovenoso. La adquisición PET se inició por la pelvis y continuó en dirección caudo-craneal, incluyendo calota craneal, 3 minutos/campo, durante 20 minutos.

Tras un análisis preliminar de la PET/TC en los pacientes con imágenes sospechosas de afectación extra-prostática se realizó un segundo TC con contraste endovenoso.

Estudio de “doble fase”

El trazador se ha administrado con el paciente intracámara iniciando la adquisición inmediatamente después. Tras la realización de una sola TC se han efectuado dos adquisiciones PET de cuerpo completo (3 minutos/campo) consecutivas, sin movilización del paciente. Es decir, el primer PET se realizó inmediatamente después de la inyección de la ^{11}C -Colina y el segundo PET 20 minutos después de la inyección única de ^{11}C -Colina. Ambos estudios PET se reconstruyeron empleando la misma TC inicial (Figura 6).

Figura 6.
Adquisición de estudios PET/TC “doble fase” con ^{11}C -Colina

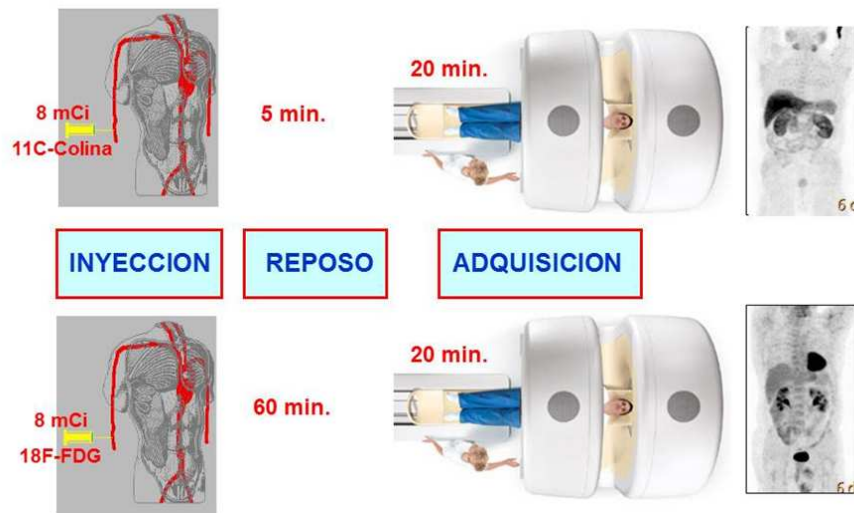


4.4.2 Estudio PET/TC con ^{18}F -FDG

Todos los pacientes acudieron en ayunas de 6 horas. Se ha procedido a medición de glucemia previa a la inyección de ^{18}F -FDG, administrando dicho trazador si las cifras eran inferiores a 140 mg/dl. No se administró contraste oral o endovenoso previo a la adquisición PET/TC.

Después de finalizar la adquisición de imágenes PET/TC con ^{11}C -Colina, en la habitación de dispensación se inyecta la dosis de ^{18}F -FDG (296 ± 185 MBq). Tras un periodo de incorporación de 1 hora, se vuelve a colocar al paciente en el tomógrafo, para la realización de la adquisición de las imágenes TC de baja dosis y PET con ^{18}F -FDG. Los parámetros de adquisición y procesado de las imágenes PET son los mismos para la ^{18}F -FDG y para la ^{11}C -Colina (Figura 7).

Figura 7.
Adquisición estudios PET/TC con ^{11}C -Colina y ^{18}F -FDG en una sola sesión



4.4.3 RM multiparamétrica

La RM prostática multiparamétrica se han realizado en un equipo Signa GE 1,5 Teslas e incluyen la realización de secuencias anatómicas, estudio de difusión y estudio dinámico tras la administración de contraste endovenoso paramagnético: Transverse and coronal T2-weighted fast spin echo; Transverse T2-weighted echo-planar imaging; Transverse non-enhanced; T2 weighted fast spin-echo imaging; Transverse DW imaging; Transverse dynamic imaging.

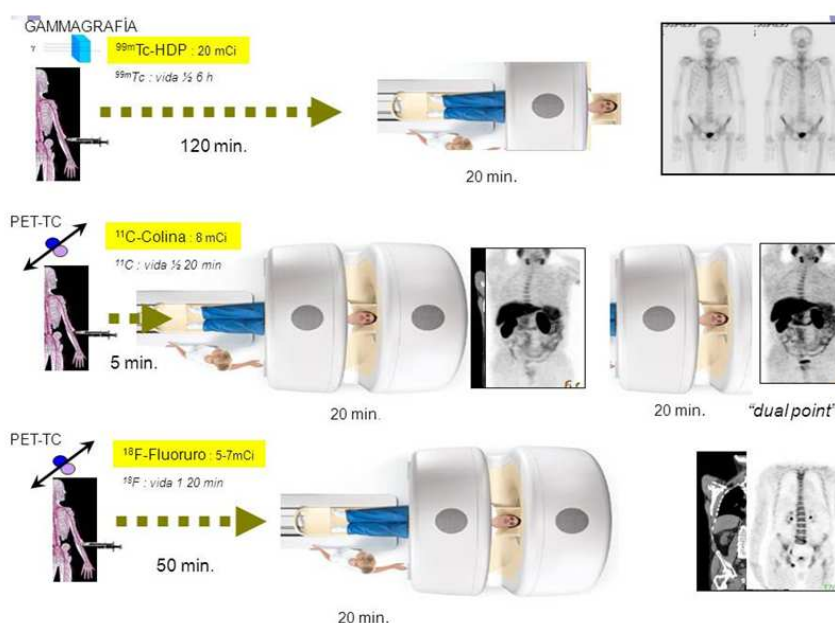
4.4.4 Gammagrafía ósea con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP

El estudio gammagráfico de cuerpo completo se ha realizado 2 horas tras la administración endovenosa de $740 \pm 185\text{MBq}$ de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP. Adicionalmente, cuando fueron consideradas por el médico especialista, se realizaron adquisiciones selectivas planares y/o tomogammagráficas SPECT/TC.

4.4.5 Estudio PET/TC con ^{18}F -Fluoruro

La adquisición del estudio PET se ha realizado a los 45-60 minutos tras la administración del trazador $296 \pm 185\text{MBq}$. Tras ese periodo de incorporación, se vuelve a colocar al paciente en el tomógrafo, para la realización de la adquisición de las imágenes TC de baja dosis y PET con ^{18}F -Fluoruro (3 minutos/campo, incluyendo calota y extremidades) (Figura 8).

Figura 8.
Adquisición estudios óseos.
Gammagrafía ósea, PET/TC con ^{11}C -Colina y PET/TC con ^{18}F -Fluoruro



4.5. INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS

4.5.1 Estudio metodología “doble fase”

Las imágenes han sido interpretadas por dos médicos nucleares. Se han valorado por separado las imágenes precoces y tardías. Sobre la adquisición precoz de la PET se ha dibujado una VOI de 1 cm^3 que posteriormente se traslada a la adquisición tardía. Se extrae de ambas el SUV máximo (SUV precoz y SUV tardío) y se calcula la diferencia entre las dos (SUV variación). Se han considerado dos comportamientos dinámicos de estas ratios: Estable/aumento o descenso.

4.5.2 Estudio de extensión inicial y de recurrencia bioquímica

Todas las imágenes se analizaron utilizando un software dedicado (PET/CT Viewer). La interpretación fue visual y se efectuó conjuntamente por un experimentado especialista en Medicina Nuclear y un especialista en Radiodiagnóstico, que no conocían la situación clínica de los pacientes.

Se valoró la captación de glándula prostática, si existía un único foco hipermetabólico, varios o un patrón heterogéneo de captación.

Un ganglio se consideró infiltrado cuando presentaba captación de ^{11}C -Colina, independientemente de su tamaño. Se consideraron negativos o no infiltrados aquellos ganglios mayores de 1 cm sin captación de ^{11}C -Colina.

En las lesiones óseas, se ha considerado positiva una captación focal superior a la del entorno óseo, independientemente de los cambios morfológicos en la TC. No obstante, el tipo de alteración acompañante (esclerosis, lisis, componente mixto) se ha empleado para subclasificar la patología ósea.

Categorización de los pacientes

Los pacientes con evidencia de infiltración ganglionar o metástasis óseas en el estudio PET/TC han sido considerados no candidatos a cirugía, por lo que se han clasificado en tres categorías según su implicación terapéutica: loco-regional, oligo-metastásicos o multi-metastásicos.

4.5.3 Estudio comparativo PET frente a RM

La interpretación de la PET/TC con ^{11}C -Colina se ha realizado por dos especialistas en medicina nuclear y la RM prostática multiparamétrica por dos especialistas en radiodiagnóstico. Ambas se han evaluado a ciegas de la otra exploración. Se ha realizado análisis de la tasa de detección de la PET/TC con ^{11}C -Colina y la RM prostática multiparamétrica. Los grados de interpretación han sido: 1 definitivamente ausente, 2 probablemente ausente, 3 indeterminado, 4 probablemente presente, 5 definitivamente presente. Estos grados se han aplicado para tres localizaciones: recurrencia local, infiltración adenopática pélvica y metástasis óseas pélvicas.

En las imágenes PET se ha realizado un análisis visual y semicuantitativo (SUVmax). Se han considerado como positivos todos los depósitos del trazador, fuera de las áreas fisiológicas. Todas las imágenes activas consideradas como patológicas han mostrado carácter persistente o aumento de la actividad en las imágenes tardías.

En la RM se han considerado patológicas las imágenes que han mostrado como mínimo alteración en la secuencia morfológica y en la de difusión y/o dinámica de captación de contraste. Para la interpretación ganglionar se ha valorado el diámetro corto (grado 5: > 10 mm, grado 4: 8 - 10 mm, grado 3: 5 - 8 mm, grado 2: 1 - 5 mm, grado 1: no visible).

4.5.4 Estudio comparativo de metástasis óseas

La interpretación de la gammagrafía ósea se ha realizado por consenso de dos especialistas en medicina nuclear, mientras que la PET/TC con ^{11}C -Colina se ha realizado por consenso entre un especialista en medicina nuclear y uno en radiodiagnóstico. Cada exploración se ha evaluado a ciegas de la otra exploración.

Se ha realizado análisis de la tasa de detección de la gammagrafía ósea y la PET/TC con ^{11}C -Colina y con ^{18}F -Fluoruro, por lesiones y por pacientes.

Gammagrafía ósea

En la gammagrafía ósea todas las lesiones óseas que han mostrado un aumento focal de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP han sido valoradas de forma visual, analizando su intensidad, localización y patrón de captación, de acuerdo con una escala de 4 puntos (1 definitivamente benigno; 2 probablemente benigno; 3 probablemente metastásico; 4 definitivamente metastásico). Todas las lesiones con puntuación 3 o 4 han sido interpretadas como positivas y las de 1 o 2 como negativas.

Las lesiones vertebrales se han considerado que correspondían con lesiones benignas si se han localizado en zonas articulares o se corresponden con osteofitos, mientras que se han considerado como malignas si se localizaban en el aspecto posterior de los cuerpos vertebrales o en pedículos, localización mejor valorada en los casos en los que se ha realizado SPECT/TC. Las lesiones costales se han considerado que correspondían con lesiones benignas, traumáticas, por su carácter focal y aspecto arrosariado, mientras que se han considerado como malignas si mostraban extensión lineal o anomalía morfológica en SPECT/TC.

Estudio PET/TC con ^{11}C -Colina y con ^{18}F -Fluoruro

Se ha caracterizado la captación, localización y la presencia de cambios morfológicos de todas las imágenes óseas.

En la PET todas las captaciones focales de ^{11}C -Colina y/o ^{18}F -Fluoruro con actividad mayor que la fisiológica ósea han sido interpretadas como positivas.

Las captaciones focales de ^{11}C -Colina y/o ^{18}F -Fluoruro que se correspondían con cambios degenerativos, traumáticos u otras lesiones con características benignas en el componente TC han sido consideradas como negativas.

Las lesiones se han considerado metastásicas si mostraban carácter blástico, mixto o lítico en el componente TC, mediante el cálculo de las Unidades Hounsfield (UH) usando una ROI esférica standard (diámetro máximo 6.5 mm). Si no mostraban repercusión en el componente TC se han considerado metastásicas en el seguimiento.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.6.1 Estudio de extensión inicial y de sospecha de recurrencia

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron en valores medios, desviación estándar y rangos, mientras que las variables categóricas se expresaron como número o porcentajes.

Todos los análisis se han realizado con el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistical software system (SPSS® Inc., Chicago, IL, USA). Se ha considerado estadísticamente significativa un valor $p < 0.05$.

4.6.2 Estudio metodología “doble fase”

Para la determinación de normalidad se utilizó un test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de las variables cuantitativas se realizó un análisis de comparación de medias T-Test para datos independientes. Se consideró un valor estadísticamente significativo una $p < 0,05$. Se realizó también, un análisis de curva ROC entre las variables SUV precoz, SUV tardío y SUV variación para la diferenciación entre las lesiones malignas vs benignas, calculando el área bajo la curva.

4.6.3 Estudio comparativo PET frente a RM

Los grados 4 y 5 han sido considerados como positivos. Se ha realizado estudio ROC para comparar la capacidad diagnóstica de la recurrencia intrapélvica del cáncer de próstata de la RM y la PET/TC. Se han comparado ambas técnicas mediante el Test de McNemar, considerando un valor de $p < 0,05$ considerado estadísticamente significativo.

4.6.4 Estudio comparativo de metástasis óseas

En el análisis por lesiones para cada modalidad (gammagrafía ósea y PET/TC con ¹¹C-Colina) se ha calculado la sensibilidad y especificidad para determinar la diferenciación entre lesiones benignas y malignas. Se ha realizado una comparación entre la detección de metástasis óseas mediante gammagrafía ósea y la PET/TC con ¹¹C-Colina usando el χ^2 test. La concordancia entre los dos estudios en el análisis por pacientes se ha cuantificado usando el test de Kappa (K).

4.7. CONFIRMACIÓN RESULTADOS

4.7.1 Estudio metodología “doble fase”

La confirmación de los hallazgos de los estudios PET/TC con ¹¹C-Colina se ha realizado por histopatología cuando ha sido posible (23 lesiones: 17 locales, 3 adenopatías inguinales y 3 adenopatías supradiafragmáticas) y por seguimiento, entre 12 - 18 meses, en el resto de los casos, incluyendo el PSA y las técnicas de imagen convencional, valorando la respuesta a la terapia según los criterios aceptados, morfológicos (RECIST) y metabólicos (EORTC/PERCIST).

4.7.2 Estudio de extensión inicial

Por cuestiones éticas únicamente las lesiones que suponían un cambio en la estadificación han sido confirmadas por citología o histología. El único paciente con enfermedad supradiafragmática, sin infiltración infradiafragmática ni lesiones óseas, ha sido confirmado por mediastinoscopia. El único paciente con lesión única sugestiva de M1 ósea (L2) sin infiltración adenopática ha sido confirmado por RM. La monitorización de todos los pacientes con infiltración adenopática ha incluido una TC con contraste endovenoso. En los pacientes con lesiones por M1 óseas se ha realizado una gammagrafía ósea y/o una RM. Sólo en 4 pacientes se ha realizado control de respuesta terapéutica por PET/TC con ¹¹C-Colina. El seguimiento clínico medio de los pacientes incluidos en el estudio ha sido de 28 meses.

4.7.3 Estudio de recidiva bioquímica

Los hallazgos de la PET se compararon con los datos histológicos, la monitorización evolutiva del PSA y/o los hallazgos de otras técnicas de imagen.

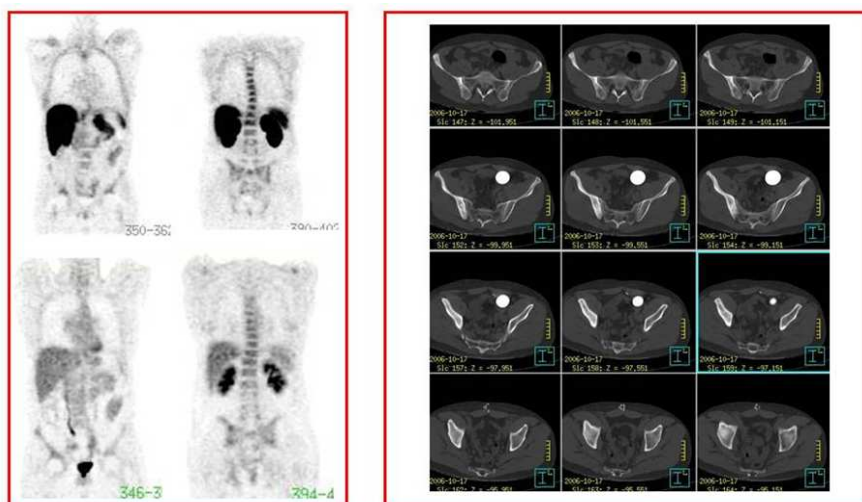
Recidiva local: En 8 de los 14 pacientes (57%) se confirmó la recidiva por biopsia, en 4 pacientes (28,5%) por descenso de PSA tras nueva radioterapia y en 2 pacientes (14%) no se llegó al diagnóstico definitivo, ya que la presencia de lesiones a distancia contraindicó el tratamiento radical.

Recidiva adenopática: En los 12 pacientes con infiltración adenopática la confirmación se obtuvo por punción aspiración con citología (n = 2), por el descenso del PSA tras la radioterapia (n: 4) o tras otras combinaciones de terapia (n = 6).

Metástasis óseas: En los 3 pacientes el seguimiento mediante gammagrafía ósea con difosfonatos y/o RM confirmó las metástasis óseas (en 1 paciente una lesión única dorsal y en 2 infiltración múltiple). En 1 paciente, la PET con ^{18}F -FDG mostró captación difusa en el iliaco izquierdo, sin captación de ^{11}C -Colina, debido a una enfermedad ósea monostótica de Paget (Figura 9).

Figura 9.

Paciente tratado con prostatectomía radical hace 24 meses que presenta elevación de PSA (1,8 ng/ml). Se aprecia hipercaptación de ^{18}F -FDG en iliaco derecho, sin traducción metabólica en el estudio con ^{11}C -Colina, mostrando por TC características de enfermedad de Paget



4.7.4 Estudio comparativo PET frente a RM

Las recidivas locales post-cirugía se confirmaron mediante el seguimiento (clínico, analítico o de imagen) tras tratamiento de rescate, mientras que las post-radioterapia, por biopsia o tratamiento de rescate. La infiltración adenopática se confirmó tras la realización de radioterapia, por seguimiento clínico, analítico y de imagen. Las metástasis óseas fueron confirmadas por seguimiento tras la terapia sistémica.

A los pacientes con las dos pruebas negativas se ha llegado al diagnóstico de Verdadero Negativo incluyendo los hallazgos histológicos (post-biopsia), la falta de progresión en los niveles de PSA o el seguimiento de al menos 12 - 18 meses por otras pruebas diagnósticas.

4.7.5 Estudio comparativo de metástasis óseas

El diagnóstico final se ha obtenido mediante otras técnicas de imagen, el seguimiento post-tratamiento o la histología.

Verdaderos Positivos

Las lesiones óseas han sido diagnosticadas como lesiones metastásicas siguiendo los siguientes criterios: Biopsia ósea positiva (en 5 casos), confirmación en TC o RM, progresión ósea en técnicas de imagen de seguimiento, incluyendo la gammagrafía ósea, la PET/TC con ¹⁸F-Fluoruro y la PET/TC con ¹¹C-Colina de al menos 6 meses (media 10 ± 3 , entre 6-15 meses). Tras el diagnóstico todos han sido tratados de acuerdo a la re-estadificación del cáncer de próstata.

Verdaderos Negativos

Los pacientes se han definido como sin metástasis óseas cuando ni la gammagrafía ósea ni la PET/TC con ¹¹C-Colina mostraban lesiones óseas. En estos pacientes no hemos efectuado seguimiento. Además se han considerado Verdaderos Negativos, las lesiones positivas en gammagrafía ósea o PET/TC con ¹¹C-Colina con características benignas en el componente TC.

Falsos positivos

Las lesiones positivas en gammagrafía ósea o PET/TC con ¹¹C-Colina pero que finalmente se han probado como benignas.

Falsos negativos

Las lesiones con patrón característico en TC o por seguimiento positivas únicamente en una de las dos exploraciones.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO METODOLOGÍA “DOBLE FASE”

Hemos detectado depósitos de ^{11}C -Colina en 56 de los 91 pacientes y en 106 localizaciones: 34 en región prostática, 10 adenopatías inguinales, 34 adenopatías infradiafragmáticas, 14 adenopatías supradiafragmáticas y 14 lesiones óseas. En los restantes 35 pacientes sin evidencia de depósitos de ^{11}C -Colina no se ha realizado seguimiento, centrándose el estudio en los pacientes con PET positivo.

5.1.1 Recidiva local

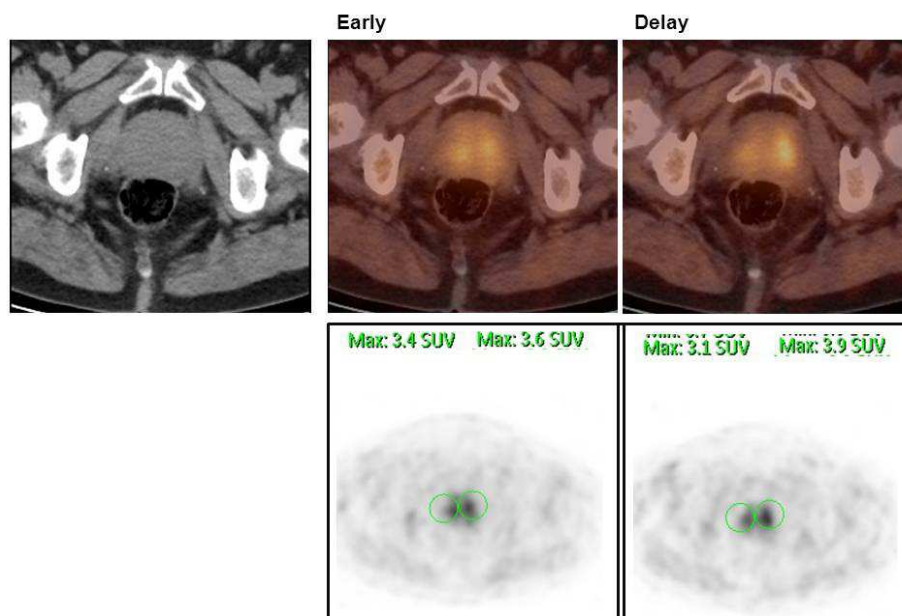
Los 8 focos hipermetabólicos detectados en pacientes tratados inicialmente con cirugía mostraron patrón acumulativo en las imágenes tardías. En todos ellos se confirmó la recidiva local (en 3 por estudio histológico dirigido). Los valores promedios para las variables analizadas fueron: SUV precoz (2.47 ± 0.61), SUV tardío (3.16 ± 0.94) y SUV variación (28.03 ± 20.65).

De los 26 depósitos de ^{11}C -Colina detectados en pacientes tratados inicialmente con radioterapia, tres mostraron un aclaramiento de actividad en las imágenes tardías, sin que el seguimiento de estos pacientes confirmara en estos casos una recidiva local (en 14 por estudio histológico dirigido) (Figura 10). Los valores promedios para las variables analizadas, tomando como referencia maligno/benigno, fueron: SUV precoz (2.97 ± 0.97 maligno vs 2.47 ± 0.95 benigno), SUV tardío (3.81 ± 1.28 maligno vs 1.97 ± 0.85 benigno) y SUV variación (28.96 ± 20.99 maligno vs -21.44 ± 4.68 benigno). El test de comparación de medias mostró que existían diferencias estadísticamente significativas entre maligno y benigno en SUV tardío ($p = 0.025$) y SUV variación ($p < 0.001$) pero no en SUV precoz ($p = 0.408$) (Tabla 7.A).

Figura 10.

Paciente con antecedente de Ca. de próstata tratado con radioterapia. Presenta elevación de PSA (4,8 ng/ml) con TC abdominal, RM prostática y gammagrafía ósea negativas.

La imagen PET precoz muestra captación de ^{11}C -Colina en ambos lóbulos (derecho SUVmax 3,4 / izquierdo SUVmax 3,6). La imagen PET tardía muestra diferente comportamiento dinámico, con aclaramiento derecho (SUVmax 3,1) y acumulativo izquierdo (SUVmax 3,9). La realización de biopsia prostática por saturación confirma la infiltración sólo del lóbulo izquierdo.



5.1.2 Adenopatías infradiafragmáticas

Los 34 focos hipermetabólicos detectados en territorios ganglionares infradiafragmáticos mostraron patrón acumulativo. Todos ellos fueron considerados en el seguimiento como malignos (Figura 11.A). Los valores promedios para las variables analizadas fueron: SUV precoz, (3.10 ± 1.49) , SUV tardío (3.73 ± 1.67) y SUV variación (22.56 ± 17.47) .

Los diez depósitos de ^{11}C -Colina detectados en región inguinal mostraron un aclaramiento dinámico en la imagen tardía (Figura 11.B). Todos ellos fueron de carácter reactivo (aspecto en TC, en 3 con estudio histológico dirigido sin detectar atipias). Los valores promedios para las variables analizadas fueron: SUV precoz (2.17 ± 0.28) , SUV tardío (1.67 ± 0.31) y SUV variación (-22.96 ± 10.02) .

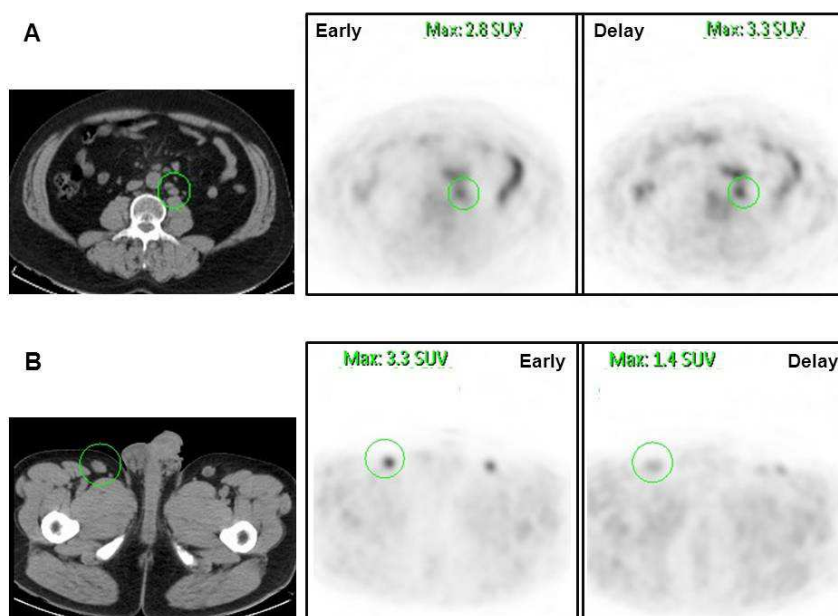
Figura 11.

11.A. Paciente con antecedente de Ca. de próstata tratado con prostatectomía. Presenta elevación de PSA (12,6 ng/ml) con presencia de una única adenopatía en cadena iliaca izquierda por RM prostática.

La imagen PET precoz muestra un ganglio infracentimétrico hipermetabólico en la región para-aórtica izquierda (SUVmax 2,8) con patrón acumulativo en la imagen PET tardía (SUVmax 3,3). El paciente fue tratado con radioterapia con “boost” sobre las adenopatías hipermetabólicas. Resolución morfo-metabólica en control mediante PET/TC con ^{11}C -Colina.

11.B: Paciente con antecedente de Ca. de próstata tratado con prostatectomía. Presenta elevación de PSA (2,1 ng/ml) con técnicas de imagen convencional negativas.

La imagen PET precoz muestra adenopatías inguinales hipermetabólicas, de predominio derecho (SUV 3,3) con dinámica de aclaramiento en la imagen PET tardía (SUVmax 1,4). Una punción con aguja fina guiada ecográficamente confirma su origen reactivo.



5.1.3 Adenopatías supradiaphragmáticas

De los 14 focos hipermetabólicos en territorios ganglionares supradiaphragmáticos, tres mostraron un aclaramiento de actividad en las imágenes tardías, confirmándose su carácter benigno por estudio histológico dirigido (Figura 12). Los valores promedios para las variables analizadas, tomando como referencia maligno/benigno, fueron: SUV precoz (3.00 ± 1.34 maligno vs 2.47 ± 0.40 benigno), SUV tardío (3.41 ± 0.92 maligno vs 1.70 ± 0.36 benigno) y SUV variación (20.65 ± 21.91 maligno vs -30.22 ± 16.38 benigno). El test de comparación de medias mostró que existían diferencias estadísticamente significativas entre maligno y benigno en SUV tardío ($p = 0.009$) y SUV variación ($p = 0.003$) pero no en SUV precoz ($p = 0.519$) (Tabla 7.B).

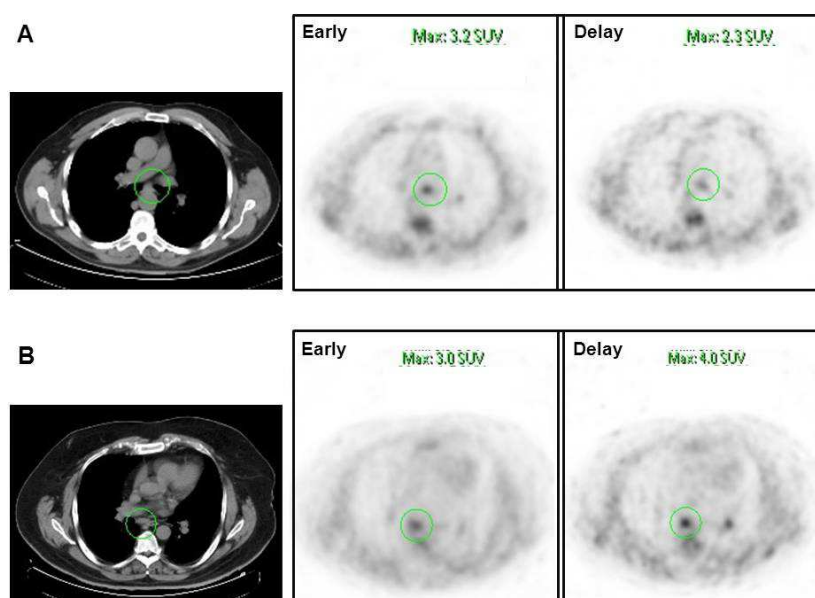
Figura 12

12.A. Paciente con antecedente de Ca. de próstata tratado con radioterapia. Presenta elevación de PSA (13,2 ng/ml) con TC abdominal, RM prostática y gammagrafía ósea negativas.

La imagen PET precoz muestra una adenopatía hipermetabólica subcarinal (SUVmax 3,2) con dinámica de aclaramiento en la imagen PET tardía (SUVmax 2,3). La realización de una punción transbronquial (EBUS) confirma su origen granulomatoso.

12.B. Paciente con antecedente de Ca. de próstata tratado con radioterapia. Presenta elevación de PSA (6,4 ng/ml) con TC abdominal, RM prostática y gammagrafía ósea negativas.

La imagen PET precoz muestra una adenopatía hipermetabólica subcarinal (SUVmax 3,0) con patrón acumulativo en la imagen PET tardía (SUVmax 4,0). La realización de una punción transbronquial (EBUS) confirma su origen tumoral.



5.1.4 Lesiones óseas

De los 14 depósitos de ^{11}C -Colina localizados en las estructuras óseas, dos de ellos mostraron aclaramiento de actividad en las imágenes tardías, correspondiéndose con signos de espondiloartropatía. Los valores promedios para las variables analizadas, tomando como referencia maligno/benigno, fueron: SUV precoz, (4.27 ± 1.59 maligno vs 4.15 ± 0.49 benigno), SUV tardío (4.86 ± 1.59 maligno vs 2.95 ± 0.92 benigno) y SUV variación (15.26 ± 8.90 maligno vs -27.08 ± 30.85 benigno). El test de comparación de medias mostró que existían diferencias estadísticamente significativas entre maligno y benigno en SUV variación ($p = 0.001$) pero no en SUV precoz ($p = 0.917$) ni SUV tardío ($p = 0.132$) (Tabla 7.C).

Tabla 7

7.A. Análisis de los focos prostáticos en pacientes tratados con radioterapia.

SUVearly (2.97 ± 0.97 maligno vs. 2.47 ± 0.95 benigno), SUVdelay (3.81 ± 1.28 maligno vs. 1.97 ± 0.85 benigno), y SUVvariation (28.96 ± 20.99 maligno vs. -21.44 ± 4.68 benigno).

T-tests muestra diferencias estadísticas entre malignidad y benignidad para SUVdelay ($p=0.025$) y SUVvariation ($p<0.001$), pero no para SUVearly ($p=0.408$).

7.B. Análisis de los focos supradiafragmáticos.

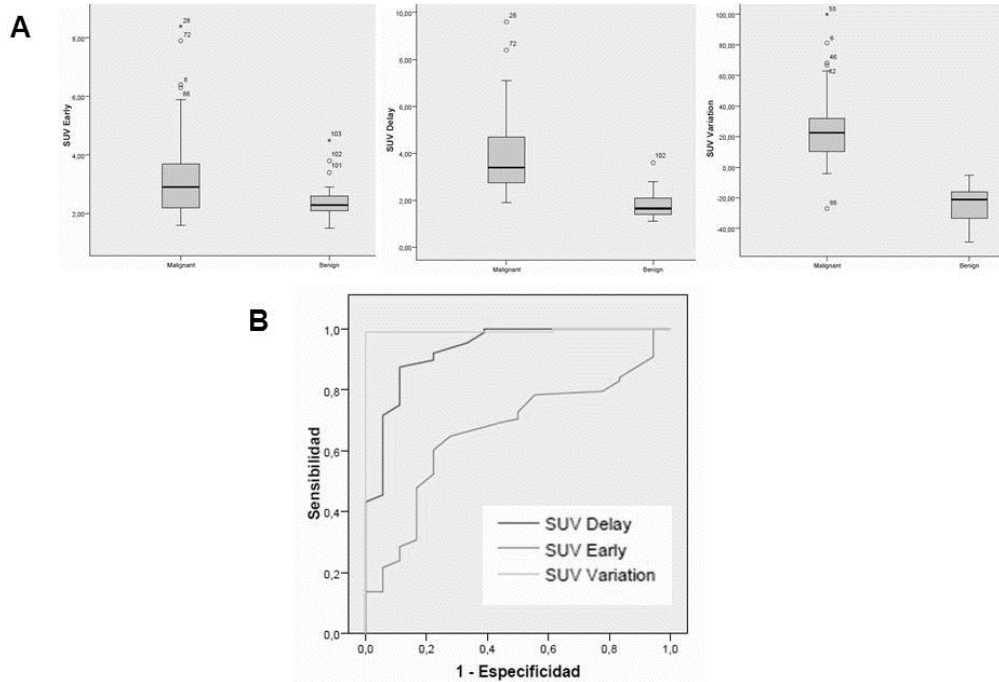
SUVearly, (3.00 ± 1.34 maligno vs. 2.47 ± 0.40 benigno), SUVdelay (3.41 ± 0.92 maligno vs. 1.70 ± 0.36 benigno), y SUVvariation (20.65 ± 21.91 maligno vs. -30.22 ± 16.38 benigno).

T-tests muestra diferencias estadísticas entre malignidad y benignidad para SUVdelay ($p=0.009$) y SUVvariation ($p=0.003$), pero no para SUVearly ($p=0.519$).

Tabla 7.C Análisis de los focos óseos.

SUVearly (4.27 ± 1.59 maligno vs. 4.15 ± 0.49 benigno), SUVdelay (4.86 ± 1.59 maligno vs. 2.95 ± 0.92 benigno), y SUVvariation (15.26 ± 8.90 maligno vs. -27.08 ± 30.85 benigno).

T-tests muestra diferencias estadísticas entre malignidad y benignidad para SUVvariation ($p=0.001$), pero no para SUVearly ($p=0.917$) o SUVdelay ($p=0.132$).



5.1.5 Análisis global

En el análisis de todos los focos hipermetabólicos, independientemente de su localización, se obtuvieron los siguientes valores promedios para las variables analizadas, tomando como referencia maligno/benigno, fueron: SUV precoz (3.16 ± 1.36 maligno vs 2.49 ± 0.75 benigno), SUV tardío (3.81 ± 1.48 maligno vs 1.87 ± 0.61 benigno) y SUV variación (23.49 ± 18.63 maligno vs -24.37 ± 12.36 benigno). El test de comparación de medias mostró que existían diferencias estadísticamente significativas entre maligno y benigno en todas las variables: SUV precoz ($p = 0.047$), SUV tardío ($p < 0.001$) y SUV variación ($p < 0.001$) (Tabla 8.A).

Tomando como referencia el área bajo la curva del análisis ROC, se demostró que el parámetro SUV variación es el que mejor discrimina entre maligno y benigno (área: 0.993), seguido del SUV tardío (área: 0.933), y por último del SUV precoz (área: 0.665) (Tabla 8.B).

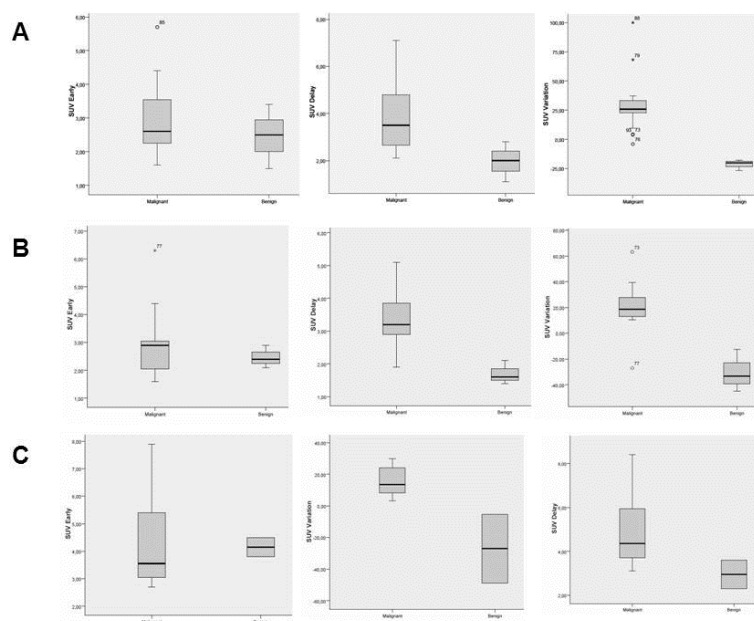
Tabla 8

8.A. Análisis de todos los focos, sin tener en cuenta su localización. SUVearly (3.16 ± 1.36 maligno vs. 2.49 ± 0.75 benigno), SUVdelay (3.81 ± 1.48 maligno vs. 1.87 ± 0.61 benigno), and SUVvariation (23.49 ± 18.63 maligno vs. -24.37 ± 12.36 benigno).

T-tests muestra diferencias estadísticas entre malignidad y benignidad para SUVearly ($p=0.047$), SUVdelay ($p<0.001$), y SUVvariation ($p<0.001$).

8.B. Análisis ROC. SUVearly/SUVdelay/SUVvariation vs Maligno/Benigno.

Área bajo la curva mayor para SUVvariation (0.993), seguida para SUVdelay (0.933), y finalmente para SUVearly (0.665).



El umbral de SUV variación que consigue una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98,86% es de -5,26. Los umbrales que maximizan la sensibilidad y especificidad en los otros dos parámetros son: Un umbral de SUV tardío de 2,3 que muestra una sensibilidad del 88,89% y una especificidad del 87,50%, un umbral de SUV precoz de 2,6, con una sensibilidad del 77,78% y una especificidad del 60,23%.

5.2. ESTUDIO DE EXTENSIÓN INICIAL

5.2.1 Localización de las lesiones

Todos los pacientes mostraron captación en la glándula prostática, siendo su distribución variable: 20 focal, 8 bifocal y 33 multifocal.

El 24,6% de los pacientes (15/61) presentaron enfermedad extra-prostática (Tabla 9).

Tabla 9.
Localización de las lesiones

| Prostate | Infra | | Supra | | Hueso | |
|------------|-------|----------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|---------------------------------------|
| Focal | + | Unique left iliac | | | | |
| Multifocal | + | Bilateral iliac | | | + | Sacrum |
| Multifocal | + | Bilateral iliac, Right obturator | | | + | Sacrum and isquiopubic branch |
| Multifocal | + | Bilateral iliac and obturator | | | | |
| Multifocal | + | Bilateral iliac | | | | |
| Bifocal | | Reactive groin | | | + | Right isquiopubic branch |
| Multifocal | + | Right iliac and obturator | | | | Paget, without uptake |
| Multifocal | + | Unique left obturator | | | | |
| Multifocal | + | Retroperitoneal and pelvic In | + | Left cervical and mediastinal | | |
| Multifocal | + | Bilateral iliac | | | | |
| Bifocal | | | + | Subcarinal and esophago-acigo reces | | |
| Focal | + | Retroperitoneal and pelvic In | + | Left hiliar and paraesophagic | + | Left isquiopubic branch and vertebral |
| Focal | + | Retroperitoneal and pelvic In | | | + | L4, sacrum, right femoral neck |
| Focal | | | | | + | L2 |
| Focal | + | Retroperitoneal and obturator | + | Left prevascular | | |

De ellos, un 60% (9/15) en una sola localización: 6 adenopatías infradiafragmáticas, 1 adenopatía supradiafragmática y 2 M1 óseas.

En el 40% (6/15) la infiltración fue multifocal: en 2 enfermedad adenopática infra y supradiafragmática; en 3 infiltración adenopática infradiafragmatica y M1 óseas; en 1 enfermedad adenopática infra, supradiafragmática y M1 óseas.

5.2.2 Hallazgos TC de las lesiones hipermetabólicas

De los 12 pacientes con infiltración infradiafragmática, únicamente 2 presentaban adenopatías patológicas (>1 cm) mientras en 7 existían adenopatías patológicas por TC, pero en menor número que las lesiones hipermetabólicas. En 3 el tamaño ganglionar era infracentimétrico.

De los 4 pacientes con enfermedad supradiafragmática, en 3 no existían adenopatías de tamaño patológico (siendo todas ellas de diámetro inferior al centímetro). En uno el número de adenopatías patológicas en TC era menor que las lesiones metabólicamente activas en PET.

Finalmente, de los 6 pacientes con M1 óseas: en 2 el TC no mostraba alteraciones; en 3 coincidían con lesiones escleróticas/blásticas y en un caso era lítica.

5.2.3 Individualización del tratamiento

Basándonos en la localización de la enfermedad, los pacientes con enfermedad extra-prostática fueron categorizados para su manejo terapéutico en: 6 pacientes con enfermedad loco-regional, 5 pacientes con enfermedad oligo-metastásica, 4 pacientes con enfermedad multi-metastásica.

Los pacientes con enfermedad loco-regional y oligo-metastásica (11/15 - 73,3%) fueron seleccionados para efectuar tratamiento con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) empleándose los hallazgos de la PET para escalar dosis y delimitar el “Biological Target Volume” (BTV) (Tabla 10).

Tabla 10.
Individualización del tratamiento en pacientes oligometastásicos

| ENFERMEDAD | TRATAMIENTO |
|-----------------|---|
| locoregional | HT 2,5 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln |
| oligometastatic | HT 1 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln+ Bone M1 |
| oligometastatic | HT 1 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln+ Bone M1 |
| locoregional | HT 2,5 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln |
| locoregional | HT 2,5 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln |
| oligometastatic | HT 1 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln+ Bone M1 |
| locoregional | HT 2,5 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln |
| locoregional | HT 2,5 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln |
| multimetastatic | Intermitent HT |
| locoregional | HT 2,5 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln |
| oligometastatic | HT 1 a + RT pelvis/prostate + boost prostate + RT mediastinal + boost positive mediastinal ln |
| multimetastatic | Intermitent HT |
| multimetastatic | Intermitent HT |
| oligometastatic | HT 1 a + RT pelvico ln/prostate + boost prostate+ boost positive ln+ Bone M1 |
| multimetastatic | Intermitent HT |

Todos los pacientes recibieron una dosis de 50.4 Gy (1.8Gy x 28 fr) sobre la próstata y los ganglios pélvicos con Boost sobre la próstata de 24 Gy (4 Gy x 6fr). Los pacientes con infiltración hipermetabólica adenopática recibieron un boost de 14 Gy (2 Gy x 7fr). Los pacientes con lesiones por M1 óseas un boost de 30 Gy (6 Gy x 5fr).

5.3. ESTUDIO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

El 68% de los pacientes (n = 26) mostraron uno o más depósitos anómalos de ¹¹C-Colina y un 34% de los pacientes (n = 13) presentaron focos hipermetabólicos con ¹⁸F-FDG. Los hallazgos quedan distribuidos por localización de la recidiva en la Tabla 11.

Tabla 11.
Localización de lesiones mediante PET/TC con ¹¹C-Colina y ¹⁸F-FDG

| Pacientes tratados con prostatectomía radical | | | | Pacientes tratados con radioterapia radical | | | |
|---|------------|-----|---------|---|------------|-----|---------|
| nº | 11C-COLINA | PSA | 18F-FDG | nº | 11C-COLINA | PSA | 18F-FDG |
| 1 | AI | >4 | AI | 1 | AI | >4 | N |
| 2 | AI | 1-4 | N | 2 | AI | >4 | N |
| 3 | AI | >4 | AI | 3 | N | 1-4 | N |
| 4 | AI | 1-4 | AI | 4 | N | >4 | N |
| 5 | AI+AS | >4 | AI+AS | 5 | N | 1-4 | N |
| 6 | AS | >4 | N | 6 | N | 1-4 | N |
| 7 | AS | <1 | N | 7 | N | 1-4 | N |
| 8 | AS | 1-4 | AS | 8 | N | >4 | N |
| 9 | AS+MO | >4 | AS+MO | 9 | N | >4 | N |
| 10 | MO | >4 | MO | 10 | N | 1-4 | N |
| 11 | N | 1-4 | N | 11 | RL | >4 | RL |
| 12 | N | <1 | N | 12 | RL | 1-4 | N |
| 13 | N | <1 | N | 13 | RL | 1-4 | N |
| 14 | N | <1 | N | 14 | RL | 1-4 | N |
| 15 | RL | 1-4 | RL | 15 | RL | 1-4 | RL |
| 16 | RL | >4 | RL | 16 | RL | >4 | N |
| 17 | RL | >4 | N | 17 | RL | >4 | N |
| 18 | RL | <1 | N | 18 | RL+AI | >4 | RL |
| 19 | RL | 1-4 | N | | | | |
| 20 | RL+MO | >4 | RL+MO | | | | |

N: Negativo
 RL: Recidiva local
 AI: Adenopatías infradiaphragmáticas
 AS: Adenopatías supradiaphragmáticas
 MO: Metástasis óseas

5.3.1 Recurrencia local

Catorce pacientes mostraron captación focal de ^{11}C -Colina en región prostática sugestiva de recidiva local, mientras que sólo 6 de estos pacientes (48%) presentaron captación de ^{18}F -FDG en la misma localización. De esos 6 pacientes con captación local con ambos trazadores, en 3 la intensidad de captación de ^{18}F -FDG fue inferior a la de ^{11}C -Colina (Figura 13 Post-Radioterapia) (Figura 14 Post-cirugía).

Figura 13.

Paciente con radioterapia radical por Ca. de próstata hace 30 meses. PSA 3,1 ng/ml. Depósito de ^{11}C -Colina en región izquierda de glándula prostática (imágenes superiores), no detectable con ^{18}F -FDG (imágenes inferiores). La biopsia demostró recidiva local.

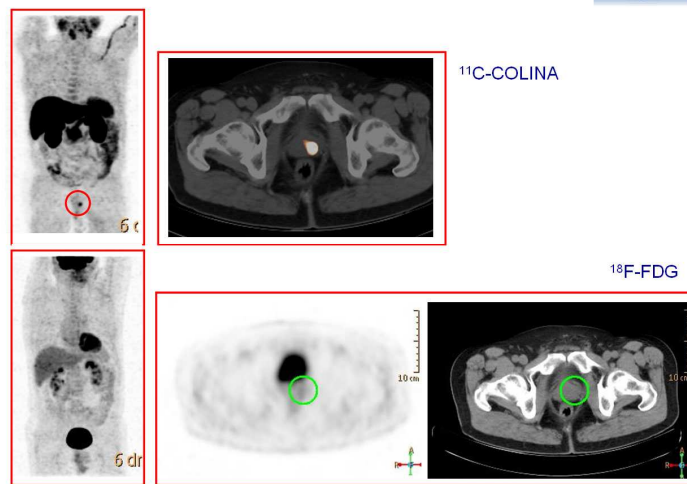
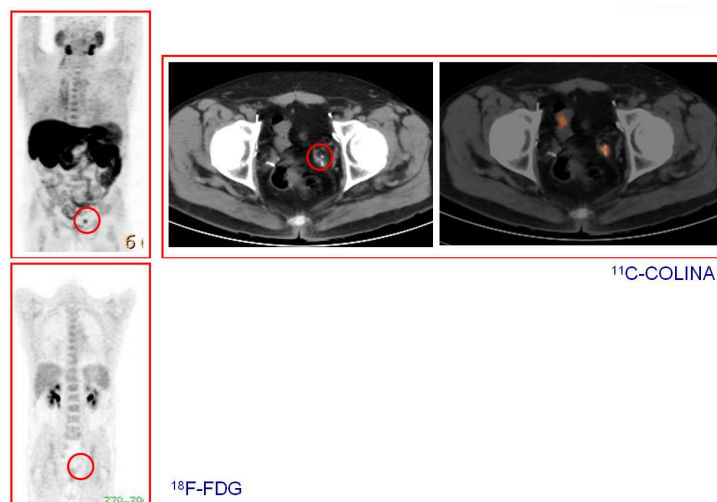


Figura 14.

Paciente con prostatectomía radical por Ca. de próstata hace 24 meses. PSA 2,7 ng/ml. Depósito de ^{11}C -Colina en lecho quirúrgico izquierdo (imágenes superiores), no detectable con ^{18}F -FDG (imagen inferior). Tras radioterapia hubo un descenso significativo de PSA.

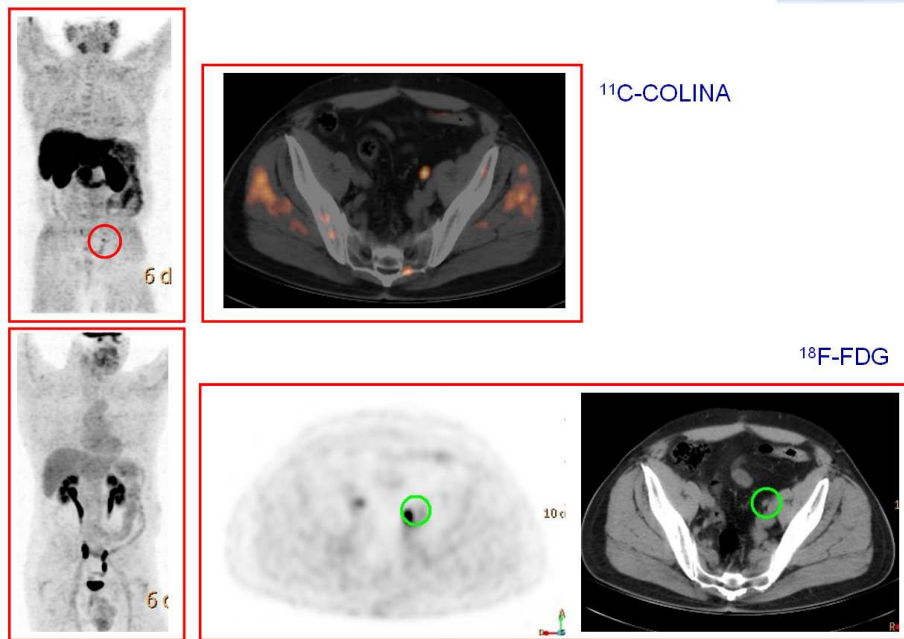


5.3.2 Recidiva adenopática

En este apartado se incluye la afectación nodal regional y la linfática metastásica a distancia. La ^{11}C -Colina mostró la presencia de adenopatías pélvicas en 8 pacientes mientras que sólo 4 de ellos (50%) presentaron captación de ^{18}F -FDG coincidente. En los 4 pacientes, la intensidad de captación con ^{18}F -FDG fue inferior a la de ^{11}C -Colina (Figura 15).

Figura 15.

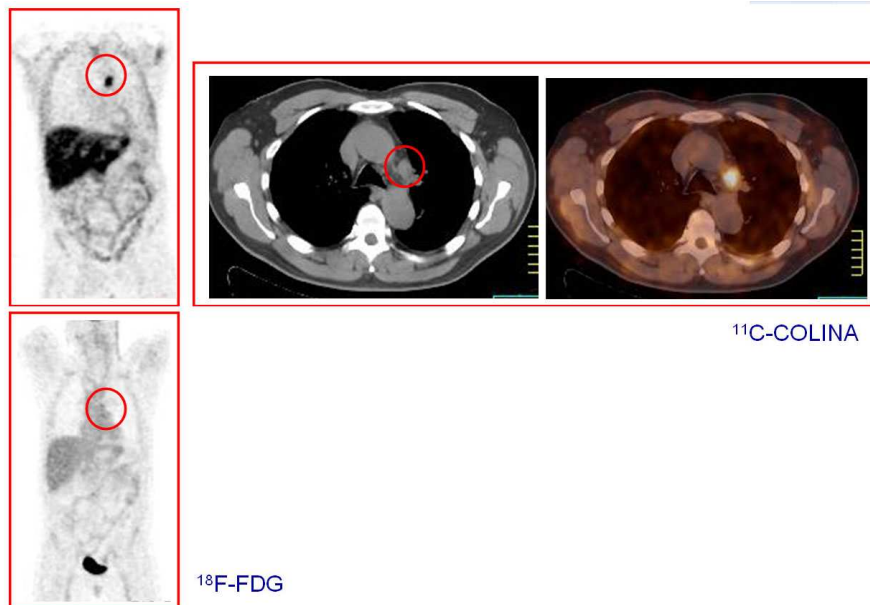
Paciente con prostatectomía radical por Ca. de próstata hace 23 meses. PSA 3,7 ng/ml. Depósito de ^{11}C -Colina en adenopatía iliaca izquierda (imágenes superiores), no detectable con ^{18}F -FDG (imágenes inferiores). Nótese la retención de ^{18}F -FDG ureteral, adyacente al lugar en donde se localiza la adenopatía infiltrada. La imagen desapareció tras hormonoterapia.



La afectación mediastínica se observó en 5 pacientes con ^{11}C -Colina y en 3 de ellos (60%) también con ^{18}F -FDG. De esos 3 pacientes con captación mediastínica de ambos trazadores, en 2 la intensidad de captación de ^{18}F -FDG fue inferior a la de ^{11}C -Colina y en el tercero las captaciones fueron similares (Figura 16).

Figura 16.

Paciente con radioterapia radical por Ca. de próstata hace 33 meses. PSA 3,5 ng/ml. Depósito de ^{11}C -Colina en adenopatía mediastínica en ventana aortopulmonar (imágenes superiores), con mínima captación de ^{18}F -FDG (imagen inferior). Confirmada por cirugía.

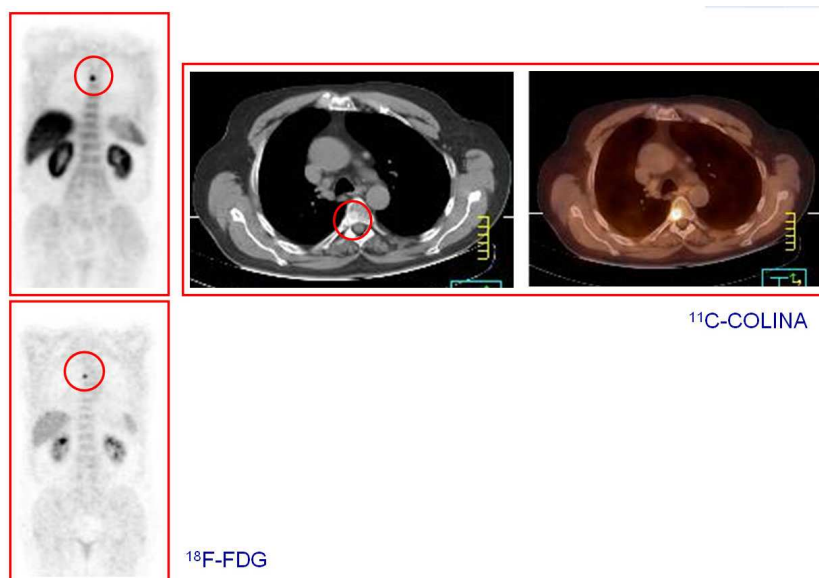


5.3.3 Metástasis óseas

Se detectaron depósitos de ^{18}F -FDG y ^{11}C -Colina en el esqueleto de 3 pacientes. En 2 de ellos la intensidad de captación de ^{18}F -FDG fue menor que la de ^{11}C -Colina y en el tercero las captaciones fueron similares (Figura 17).

Figura 17.

Paciente con prostatectomía radical por Ca. de próstata hace 28 meses. PSA 7,5 ng/ml. Depósito de ^{11}C -Colina en hemicuerpo derecho de vértebra torácica (imágenes superiores), con captación patológica de ^{18}F -FDG (imagen inferior). Muy sugestiva de metástasis por RM y gammagrafía ósea.



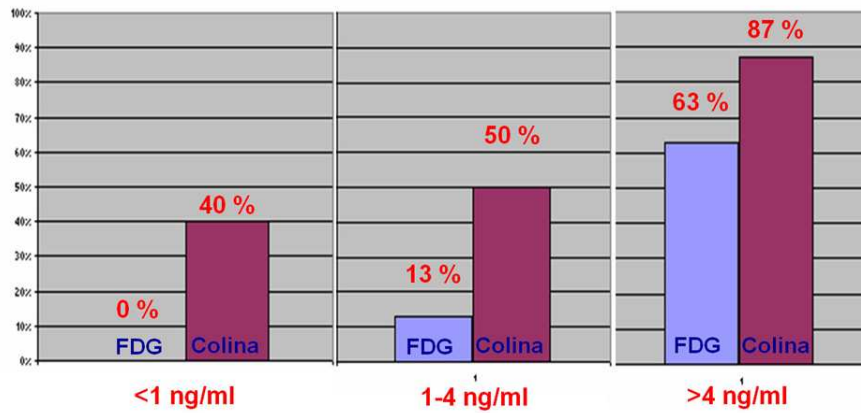
5.3.4 Influencia de la terapia antiandrogénica

De los 38 pacientes incluidos, 10 estaban en terapia antiandrogénica. La PET/TC con ^{11}C -Colina fue positiva en un 70% de los tratados (n: 7) y en un 68% de los no tratados (n: 19), sin diferencias entre ambos grupos.

5.3.5 Relación entre la detección de la recurrencia y valor del PSA

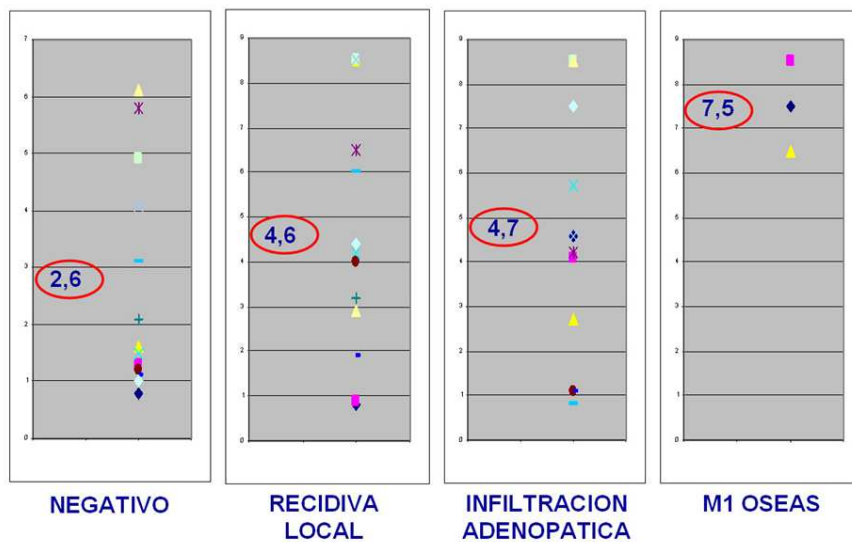
Establecimos tres subgrupos de elevación de PSA en la valoración de la detección de la recurrencia con ambos trazadores (Tabla 12): En el grupo con PSA < 1 ng/ml, la ^{11}C -Colina permitió la detección del 40% de recidivas, mientras que la ^{18}F -FDG no detectó ninguna (0%). En el grupo con PSA entre 1 y 4 ng/ml, la ^{11}C -Colina permitió la detección del 60% de recidivas, mientras que la ^{18}F -FDG detectó un 27%. En el grupo con PSA > 4 ng/ml la ^{11}C -Colina permitió la detección del 83% de recidivas, mientras que la ^{18}F -FDG detectó 50%.

Tabla 12.
Relación entre la detección recidiva y la cifra de elevación del PSA



Además estudiamos la relación entre la localización de la recidiva y el valor del PSA (Tabla 13). Así, los estudios PET/TC con ¹¹C-Colina negativos mostraron un valor medio de PSA de 2,5 ng/ml, las recidivas locales de 4,4 ng/ml, la infiltración adenopática de 5,2 ng/ml y las metástasis óseas de 8,5 ng/ml. Por tanto, existió una relación directa entre la localización de la recurrencia y el valor del PSA, si bien existe una gran variabilidad en cada grupo.

Tabla 13.
Relación entre la localización de la recidiva y la cifra de elevación del PSA



5.4. ESTUDIO COMPARATIVO PET FRENTE A RM

Los resultados de ambas exploraciones quedan reflejados en la Tabla 14.

Tabla 14.
Comparación en la detección de recidiva mediante la PET/TC con ¹¹C-Colina y la RM pélvica.

| | Colina | RM | Total |
|---------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| Concordantes | Recidiva Local | Recidiva Local | 7 |
| | Adenopatías pélvicas | Adenopatías pélvicas | 3 |
| | Negativo | Negativo | 4 |
| | Recidiva Local + M1 ósea | Recidiva Local + M1 ósea | 1 |
| Discordantes | Negativo | Recidiva Local | 3 |
| | M1 ósea | Fuera Campo | 2 |
| | Recidiva Local | Negativo | 1 |
| Total general | | | 21 |

En 15 pacientes (71,4%), ambas exploraciones fueron concordantes, 4 negativas y 11 positivas: 7 recidivas locales (5 post-radioterapia, 2 post-prostatectomía), 3 adenopatías pélvicas únicas (2 infracentimétricas; 3 post-prostatectomía), 1 recidiva local y 1 metástasis ósea única (1 post-radioterapia).

En 6 pacientes (28,6%), ambas exploraciones fueron discordantes: 3 recidivas locales identificadas en la RM y sin significación en la PET (3 post-prostatectomía), 1 recidiva local identificada en la PET sin significación en la RM (post-radioterapia) y 2 metástasis óseas identificadas en PET fuera del campo de la RM.

5.5. ESTUDIO COMPARATIVO DE METÁSTASIS ÓSEAS

5.5.1 Análisis por pacientes

En 118 pacientes (69,8%) la gammagrafía ósea y/o la PET/TC con ¹¹C-Colina fueron negativos, considerándose verdaderos negativos y excluyéndolas del seguimiento.

En 51 pacientes (30,2%) ambas exploraciones mostraron lesiones captantes: En 30 de estos 51 pacientes la gammagrafía ósea y la PET/TC con ¹¹C-Colina fueron concordantes (Verdaderos Positivos en ambas exploraciones). En 21 de estos 51 pacientes la gammagrafía ósea y la PET/TC con ¹¹C-Colina eran patológicas pero mostraron lesiones discordantes. Con estos resultados no se obtiene un test de Kappa con un buen grado de concordancia entre ambas pruebas (K=0,712) (p=0.00).

En 10 de estos 21 pacientes la discordancia ha sido total (Tabla 15): 5 pacientes Falsos Negativos por gammagrafía ósea, 2 Falsos Positivos por gammagrafía ósea (enfermedad degenerativa y displasia ósea), 1 Falso Negativo por PET/TC con ¹¹C-Colina (lesiones blásticas), 1 Falso Positivo por PET/TC con ¹¹C-Colina (cambios degenerativos vertebrales), 1 lesión gammagráficamente positiva pero fuera de campo por PET/TC con ¹¹C-Colina (lesión metastásica tibial única).

Tabla 15.
Discordancia entre la gammagrafía ósea y la PET/TC con ¹¹C-Colina

| | Tratamiento | Localización lesiones | Escala gamma 0-4 | Gammagrafía | ¹¹ C-Colina PET/TC | TC | Confirmación | Enfermedad extra-ósea |
|----|-------------|---------------------------|------------------|-------------|-------------------------------|----------------|------------------|-----------------------|
| 1 | IQ | D7 | 2 | FN | VP | Sin traducción | 18F-Fluoruro PET | Local |
| | | ISQUIÓN DERECHO | 0 | FN | VP | | | |
| 2 | IQ | SUPRAACETABULAR IZQUIERDA | 0 | FN | VP | Sin traducción | 18F-Fluoruro PET | Local |
| 3 | RT | ACETABULO DERECHO | 3 | VP | FN | Blástica | TC | |
| | | ALA SACRA DERECHA | 3 | VP | FN | | | |
| 4 | RT | ARCO CIGOMÁTICO | 0 | FN | VP | Sin traducción | RM | Infra+Supra |
| | | ESCAPULA DERECHA | 0 | FN | VP | | | |
| | | D6 | 0 | FN | VP | | | |
| | | COSTAL DERECHO | 0 | FN | VP | | | |
| 5 | IQ | L4 | 3 | FP | VN | Degenerativo | TC | |
| | | ESPINOSA DE L5 | 3 | FP | VN | Sin traducción | | |
| 6 | IQ | TIBIA IZQUIERDA | 3 | VP | FC | Fuera Campo | IQ | |
| 7 | EE | FEMUR DERECHO | 4 | FP | VN | Displasia | TC | Local+Infra |
| | | ESCAPULA IZQUIERDA | 4 | FP | VN | Displasia | | |
| 8 | IQ | C7 | 2 | FN | VP | Sin traducción | Control GO | Infra |
| | | D3 | 0 | FN | VP | Sin traducción | | |
| | | D9 | 2 | FN | VP | Sin traducción | | |
| 9 | IQ | ALA SACRA DERECHA | 2 | FN | VP | Sin traducción | 18F-Fluoruro PET | |
| | | C6 | 0 | FN | VP | Sin traducción | | |
| 10 | IQ | D3 | 0 | VN | FP | Sin traducción | RM | |

5.5.2 Análisis por lesiones

En total hemos analizado 91 lesiones captantes mediante gammagrafía ósea y/o PET/TC con ^{11}C -Colina (correspondiéndose con 40 pacientes). De estas finalmente se han considerado como metastásicas 78 lesiones.

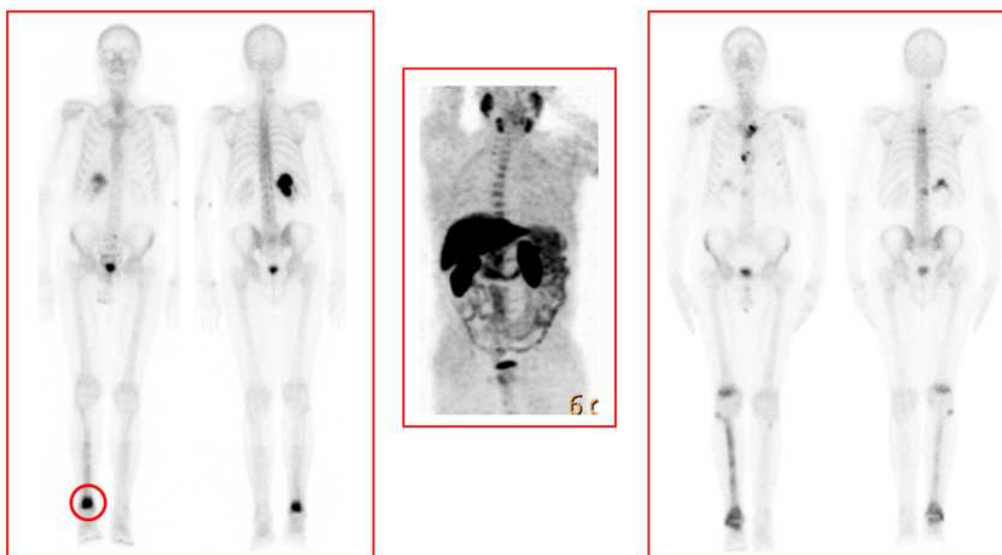
La localización más frecuente de las lesiones captantes detectadas ha sido: columna lumbar (22 lesiones) seguida por la pelvis (20 lesiones) y la columna dorsal (17 lesiones). El resto de localizaciones incluye: parrillas costales (10) sacro (6) columna cervical (3), escápula (4), esternón (3) arco cigomático (2) fémur (1), clavícula (1), húmero (1), tibia (1).

La TC ha evidenciado únicamente 48 lesiones metastásicas de las 78 totales (61,5%): 44 con patrón blástico y/o mixto y 4 con carácter lítico. 29 lesiones finalmente consideradas como metastásicas no mostraban traducción morfológica y 1 estaba fuera del campo de estudio de la TC (localizada en la tibia) (Figura 18). Además, la TC ha permitido el diagnóstico de 11 lesiones benignas: 5 degenerativas, 3 traumáticas, 2 displasias, 1 islote óseo.

Figura 18.

Paciente con antecedentes de Cáncer de Próstata tratado con prostatectomía. Elevación de PSA (4,94 mg/dl).

Presenta M1 óseas, concordantes en el estudio gammagráfico y el PET/TC con ^{11}C -Colina, pero con presencia de una M1 tibial derecha, fuera del campo de estudio del PET/TC



La gammagrafía ósea ha obtenido 51 Verdaderos Positivos, 5 Verdaderos Negativos, 8 Falsos Positivos y 27 Falsos Negativos. La PET/TC con ¹¹C-Colina ha obtenido 74 Verdaderos Positivos, 12 Verdaderos Negativos, 1 Falsos Positivos, 3 Falsos Negativos y 1 lesión fuera del campo de estudio (localizada en tibia). Por tanto, la sensibilidad por lesiones de la gammagrafía ósea y de la PET/TC con ¹¹C-Colina ha sido respectivamente del 65,4% y 96,1%, mientras que la especificidad ha sido del 38,5% y 92,3%. La habilidad diagnóstica de la ¹¹C-Colina ha sido superior a la gammagrafía ósea con diferencia estadísticamente significativa en el χ^2 test (8,27, p<0.04).

Si valoramos las lesiones detectadas en gammagrafía ósea según su comportamiento morfológico: La gammagrafía ha permitido la detección de 38 lesiones de carácter blástico, 2 líticas y 10 sin traducción estructural (Tabla 16). Las detectadas en el PET/TC con ¹¹C-Colina han sido: 41 lesiones de carácter blástico, 4 líticas y 29 sin traducción estructural (Tabla 17).

Tabla 16.
Correspondencia morfológica de las lesiones metastásicas óseas detectadas en la gammagrafía ósea

| Lesiones ^{99m} Tc-HMDP | TC | Nº lesiones |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| Falso Negativo | Blástica | 6 |
| | Lítica | 2 |
| | Sin traducción | 19 |
| Falso Positivo | Displasia | 2 |
| | Degenerativo | 3 |
| | Islote | 1 |
| | Sin traducción | 1 |
| | Traumática | 1 |
| Verdadero Negativo | Degenerativo | 2 |
| | Sin traducción | 1 |
| | Traumática | 2 |
| Verdadero Positivo | Blástica | 39 |
| | Lítica | 2 |
| | Sin traducción | 10 |
| Nº de lesiones | | 91 |

Tabla 17.
Correspondencia morfológica de las lesiones metastásicas óseas detectadas en la PET/TC con ¹¹C-Colina

| Lesiones ¹¹ C-Colina | TC | Nº lesiones |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| Fuera Campo | Fuera Campo | 1 |
| Falso Negativo | Blástica | 3 |
| Falso Positivo | Sin traducción | 1 |
| Verdadero Negativo | Displasia | 2 |
| | Degenerativo | 5 |
| | Islote | 1 |
| | Sin traducción | 1 |
| | Traumática | 3 |
| Verdadero Positivo | Blástica | 41 |
| | Lítica | 4 |
| | Sin traducción | 29 |
| Nº de lesiones | | 91 |

5.5.3 Enfermedad extra-ósea

Además, la PET/TC con ¹¹C-Colina ha permitido diagnosticar enfermedad extra-ósea en 26 de los 51 pacientes (51%) con lesiones metastásicas óseas: en 9 recidiva local, en 5 adenopatías infradiafragmáticas, en 2 adenopatías supradiafragmáticas, en 5 recidiva local e infiltración infradiafragmática, en 4 adenopatías infra y supradiafragmáticas, en 1 adenopatía supradiafragmáticas y metástasis pulmonares.

5.5.4 Comparación gammagrafía ósea frente a ¹¹C-Colina PET/TC y ¹⁸F-Fluoruro PET/TC

Las características y hallazgos de los cinco pacientes se reflejan en la Tabla 18.

Tabla 18.

Comparación entre la gammagrafía ósea, la PET/TC con ¹¹C-Colina y la PET/TC con ¹⁸F-Fluoruro

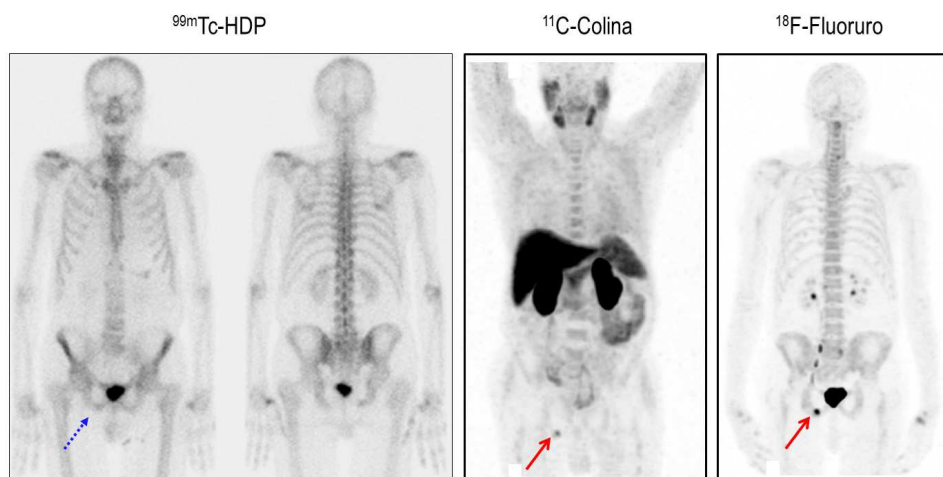
| | Tratamiento | Tiempo PSA | | | 99mTc-MDP | 11C-Colina | 18F-Fluoruro | Diagnóstico |
|------------|-----------------------------|------------|------|---|------------------|------------------|------------------|---|
| Paciente 1 | Prostatectomía | 2 | 1,7 | Rama isquiopubiana derecha | - | + | + | Metástasis |
| Paciente 2 | Prostatectomía | 6 | 5,1 | Iliaco derecho Vertebra cervical | - + | + + | + + | Metástasis Metástasis |
| Paciente 3 | Prostatectomía+Radioterapia | 10,6 | 3,0 | Cuarta vertebra dorsal Vertebra cervical | - + | + - | + + | Metástasis Artrodegenerativa |
| Paciente 4 | Prostatectomía+Radioterapia | 4,2 | 17,0 | Escapula izquierda Quinta vertebra lumbar Coxal izquierdo Costilla derecha | - - + + | + + + + | + + + + | Metástasis Metástasis Metástasis Metástasis |
| Paciente 5 | Prostatectomía | 2,8 | | Quinta vertebra lumbar Isquion derecho Costillas derechas Vertebras dorso-lumbares | - + + + | + - - - | + + + + | Metástasis Metástasis Traumática Artrodegenerativa |

En los cinco pacientes, un total de cinco lesiones presentaron captación en la PET/TC con ¹¹C-Colina sin captación significativa en la gammagrafía ósea: rama isquiopubiana derecha, iliaco derecho, cuarta vértebra dorsal, escápula izquierda y en dos casos cuerpo vertebral de la quinta lumbar. Todas ellas se visualizaron en la PET/TC con ¹⁸F-Fluoruro, confirmándose posteriormente su naturaleza metastásica. (Figura 19).

Figura 19.

Paciente con prostatectomía hace 3 años. Actualmente elevación de PSA (1,7 ng/ml).

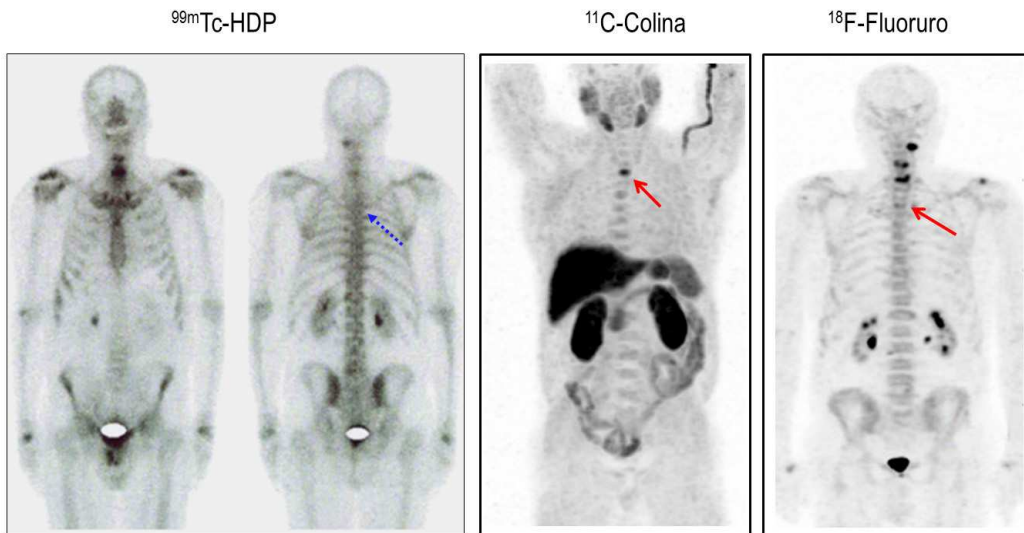
En la gammagrafía ósea no se observan imágenes captantes sugestivas de corresponder a metástasis óseas. El estudio PET/TC con ¹¹C-Colina muestra un foco hipermetabólico único en la rama isquiopubiana derecha, sospechoso de infiltración ósea metastásica. También se visualiza en el estudio con ¹⁸F-Fluoruro, con un mayor grado de captación. Una nueva revisión de la gammagrafía ósea permite detectar una discreta captación en dicha localización. La citología por PAAF de la lesión correspondía a metástasis ósea.



En dos pacientes se visualizaron varias imágenes en la gammagrafía ósea, sin captación de ^{11}C -Colina en la PET/TC: vértebras cervicales, varias costillas derechas y varias vértebras dorso-lumbares. Todas ellas se visualizaron y con mejor definición en la PET/TC con ^{18}F -Fluoruro, confirmando su origen no metastásico (artrodegenerativo y traumático) (Figura 20).

Figura 20.

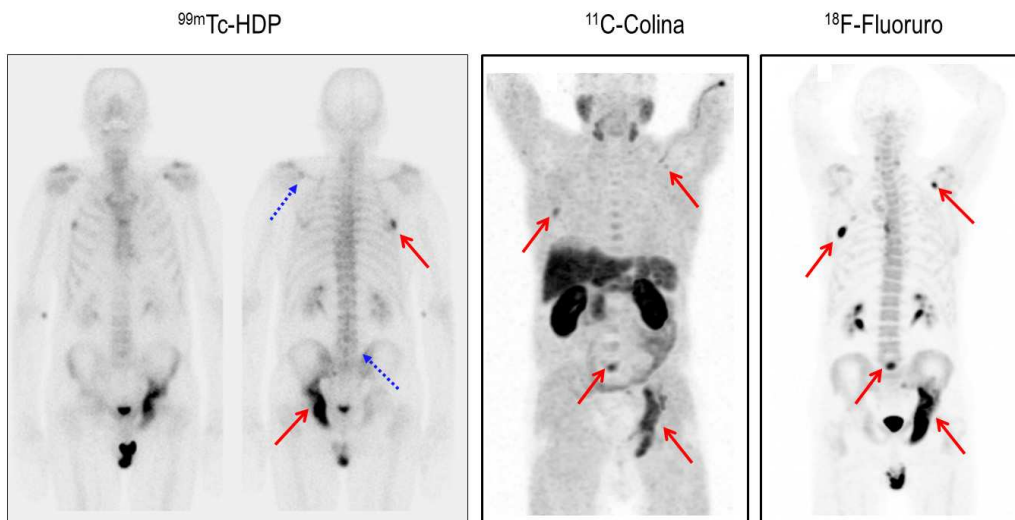
Paciente con prostatectomía hace 10 años. Actualmente elevación de PSA (3 ng/ml). La gammagrafía ósea fue negativa. El estudio PET/TC con ^{11}C -Colina muestra un depósito anómalo del trazador en el cuerpo vertebral de D3, sospechoso de infiltración metastásica. Esta imagen también aparece con ^{18}F -Fluoruro, aunque con menor grado de captación. Esta lesión fue etiquetada como metástasis por RM. En el estudio PET/TC con ^{18}F -Fluoruro también se observan imágenes activas, de marcada intensidad, en columna cervical, con mayor grado de captación que en la gammagrafía ósea, atribuibles a proceso artrodegenerativo por TC. Estos cambios no eran visibles con ^{11}C -Colina.



En tres pacientes hubo cuatro lesiones positivas para la gammagrafía ósea y para la PET/TC con ^{11}C -Colina: vértebra cervical, costilla derecha, coxal izquierdo e isquion derecho. Todas ellas se visualizaron y con mejor definición en la PET/TC con ^{18}F -Fluoruro, confirmándose su origen metastásico (Figura 21).

Figura 21.

Paciente con prostatectomía hace 2 años. Actualmente elevación de PSA (17 ng/ml). En la gammagrafía ósea se observa una intensa hipercaptación del trazador en el coxal izquierdo, abarcando la región acetabular y parte de la rama isquiática e ilíaco, compatible con un proceso metastásico óseo. También se aprecia un foco hipercaptante en la línea axilar de la cuarta costilla del hemitórax derecho. El estudio PET/TC con ^{11}C -Colina muestra captación patológica en estas dos lesiones. Además, se observan otros dos focos hipermetabólicos localizados en la región glenoidea izquierda y en el cuerpo vertebral de L5. En el estudio PET/TC con ^{18}F -Fluoruro muestra captación anómala, de mayor intensidad, en las cuatro lesiones metastásicas óseas descritas. En el seguimiento, este paciente presentó progresión de la diseminación metastásica ósea.



6. DISCUSION

6.1. ESTUDIO METODOLOGÍA “DOBLE FASE”

6.1.1 Factibilidad del procedimiento

Como ya hemos descrito, el estudio cinético muestra un rápido aclaramiento plasmático de la ^{11}C -Colina, relacionado con la aparición de metabolitos, destacando la ^{11}C -Betaina. El análisis de la cromatografía líquida de alta eficacia (high performance liquid chromatography –HPLC) refleja una relación de distribución de la ^{11}C -Colina entre la sangre y el plasma de 0,65-1,2, debido a que únicamente pequeñas cantidades de ^{11}C -Colina o sus metabolitos se acumulan en las células sanguíneas, especialmente en los hematíes. Posteriormente, su concentración permanece constante en el plasma arterial ^{77, 78}.

Basándonos en el corto tiempo de vida media física del ^{11}C (20 minutos) y las características cinéticas comentadas, hemos decidido la realización de la segunda adquisición de imágenes inmediatamente después de la finalización del estudio de cuerpo completo habitual. Puesto que la duración del estudio PET/TC de cuerpo completo es de 20 minutos, el protocolo elegido hace que el control tardío se realice coincidiendo con el tiempo de vida media físico del ^{11}C . Además, este protocolo necesita una única adquisición TC, que permite realizar la corrección de atenuación de los dos estudios de emisión PET, lo que supone una menor dosis de radiación para el paciente

La calidad de las imágenes tardías obtenidas, sin necesidad de aumentar la dosis del trazador respecto a la establecida en el protocolo convencional, ha sido correcta en todos los casos. La única diferencia en la distribución de la ^{11}C -Colina entre ambos controles está en relación con la aparición de vejiga urinaria, por eliminación fisiológica, en el estudio tardío respecto al estudio realizado inmediatamente tras la administración del trazador, en el que la captación renal es aún parenquimatosa.

Nuestro estudio ha demostrado que es posible realizar imágenes “doble fase” con ^{11}C -Colina, a pesar del corto tiempo de vida media física de este isótopo.

6.1.2 Recidiva local

La ^{11}C -Colina no es un trazador específico para los focos tumorales prostáticos habiéndose descrito su captación en procesos benignos, como la prostatitis y la hiperplasia benigna prostática. La especificidad es muy variable, según describen varios estudios, debido al solapamiento de los valores de captación entre las lesiones benignas y malignas ^{79, 80, 81}.

Como ya hemos descrito los procesos tumorales producen una mayor actividad de la colin-kinasa que resulta en una elevación de los niveles de fosfotidil-colina. Se sugiere que en las lesiones benignas existe una defosforilización de la Colina, probablemente por la fosfatasa acida prostática, enzima específica del tejido prostático, mientras que en las malignas se fosforila y queda atrapada. Este diferente comportamiento cinético intracelular es la base que permite la diferenciación de estos procesos mediante la realización de imágenes “doble fase” ⁸².

En este sentido, en los pacientes inicialmente tratados con radioterapia, nuestro estudio muestra como la dinámica metabólica permite la diferenciación entre las lesiones benignas y las recidivas.

En los pacientes tratados con cirugía, todos los depósitos de ^{11}C -Colina han mostrado carácter acumulativo, debido a la existencia de una recidiva local. La ausencia de tejido prostático evita la posibilidad de captación en lecho quirúrgico. En nuestra experiencia, la presencia de grapas quirúrgicas no ocasiona falsos positivos.

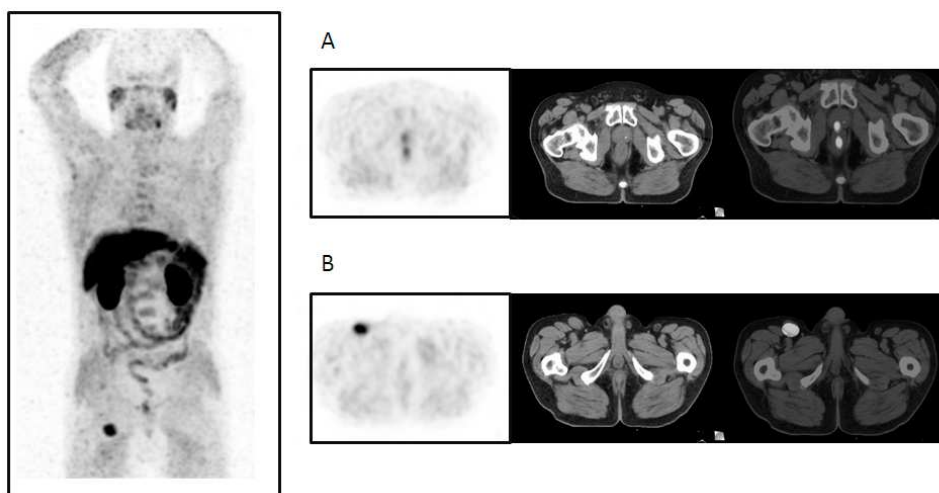
6.1.3 Infiltración adenopática

Como ya hemos descrito por fluorescencia se han identificado tres patrones de drenaje linfático, que incluyen el obturador, así como las cadenas iliacas internas y externas. Se considera ya infiltración a distancia la afectación de adenopatías retroperitoneales ^{83, 84, 85, 86}. En nuestra serie todas las adenopatías de estas regiones muestran carácter acumulativo, debido a la escasa posibilidad de adenopatías reactivas en estos territorios. No obstante, siempre debemos tener presente la limitación de la PET/TC con Colina en la detección de las micrometástasis (93).

Este patrón de drenaje asimétrico explica que todas las adenopatías hipermetabólicas inguinales muestren aclaramiento de actividad en las imágenes tardías, ya que es muy elevada la frecuencia de adenopatías reactivas a dicho nivel. No obstante, existen algunos casos clínicos publicados sobre la presencia de lesiones inguinales por recidiva prostática o de otro origen tumoral detectadas mediante PET/TC con ^{11}C -Colina (Figura 22) ⁸⁷.

Figura 22.

Estudio PET/TC con ^{11}C -Colina, imágenes axiales PET, TC y fusión PET/TC
23.A. Foco hipermetabólico en la glándula prostática (SUVmax 2,2) localizado en la región apical del lóbulo derecho. La punción guiada ecográficamente confirma la recurrencia local.
23.B Adenopatía de 31 mm hipermetabólica (SUVmax 6,0). La punción guiada ecográficamente diagnostica la existencia de un linfoma de Hodgkin.



La presencia de adenopatías metabólicamente activas mediastínicas es controvertida, pues son frecuentes, incluso se han cifrado en un 56,3% con ^{18}F -Colina, en relación con procesos inflamatorios/reactivos. Su interpretación es dudosa y deben valorarse según la agresividad tumoral. Todo ello obliga a la comprobación histológica mediante punción/biopsia dirigida de todos los hallazgos supradiaphragmáticos de la PET/TC ^{88, 89}. En nuestra serie estos resultados histológicos han confirmado que los focos hipermetabólicos con carácter acumulativo han sido malignos y los que tenían dinámica aclaratoria han sido reactivos.

6.1.4 Metástasis óseas

Dado el patrón de diseminación metastático hematológico a través de los vasos lumbares y el predominio de las lesiones por M1 blásticas, el componente TC del estudio PET/TC permite aumentar la especificidad de la ^{11}C -Colina. No obstante, estudios recientes muestran que también existen lesiones líticas y lo que es más importante, la detección precoz de la enfermedad ósea con Colina hace que la mayoría de las lesiones no tengan traducción morfológica ^{90, 91, 92}. Es en este grupo de pacientes en los que va a tener gran impacto el patrón acumulativo de los focos hipermetabólicos esqueléticos, como ocurre en nuestro estudio.

6.2. ESTUDIO DE EXTENSIÓN INICIAL

Como ya hemos descrito existe una amplia variabilidad de alternativas terapéuticas en el cáncer de próstata, que depende de múltiples factores. Es clave para decidir la terapia radical (cirugía o radioterapia) conocer la localización y extensión del tumor primario y la existencia o no de infiltración adenopática y/o de metástasis a distancia ⁹³.

6.2.1 Estadificación T

La ecografía transrectal y la RM son los métodos de elección para la evaluación T. El cáncer de próstata se caracteriza frecuentemente por la presencia de múltiples focos tumorales que pueden ser más pequeños que la resolución espacial del sistema PET (5 mm). Además, esta limitación en la resolución espacial no permite la diferenciación de los diferentes estadios T por parte de la PET en comparación con la RM (Figura 23) (Figura 24). Por otra parte, la hiperplasia y prostatitis muestran en ocasiones captación irregular de Colina (Figura 25) ⁹⁴. La dificultad para interpretar estos hallazgos hace inapropiada la PET/TC con Colina para la estadificación T e impide su uso para la planificación de la radioterapia intra-prostática ⁹⁵.

Figura 23.

Paciente diagnosticado de Ca. de próstata que presenta en el estudio PET/TC con ^{11}C -Colina un único foco hipermetabólico en el lóbulo izquierdo prostático, que permite detectar la máxima carga tumoral pero dada su extensión no es posible evaluar la afectación de la vesícula seminal.

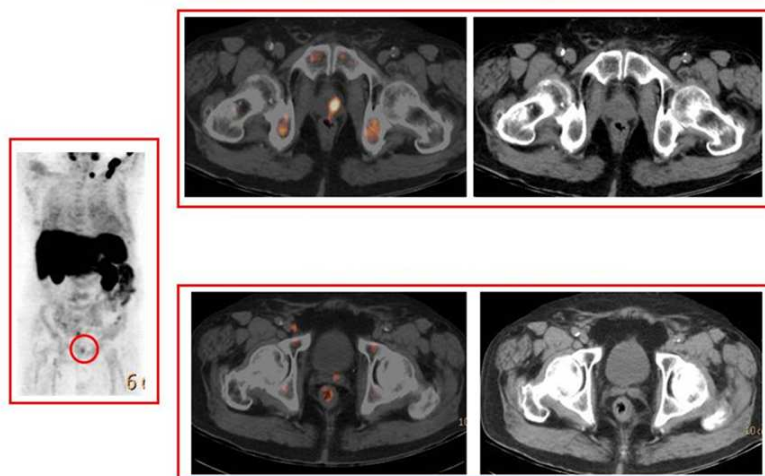


Figura 24.

Paciente diagnosticado de Ca. de próstata que presenta en el estudio PET/TC con ^{11}C -Colina una extensa actividad prostática, con clara infiltración de vesículas seminales pero que no permite detectar la máxima carga tumoral.

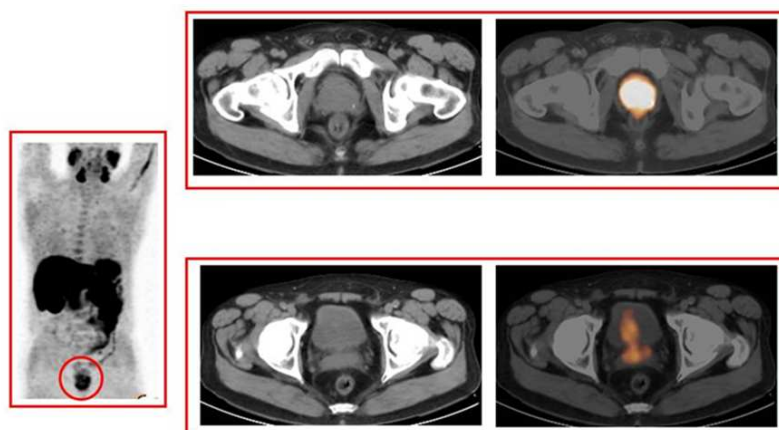
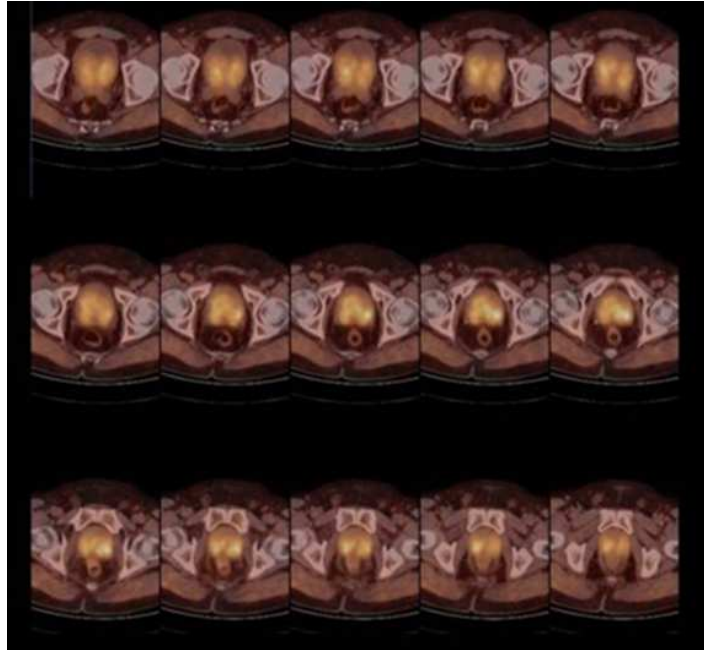


Figura 25.

Paciente diagnosticado de Ca. de próstata que presenta en el estudio PET/TC con ^{11}C -Colina un patrón heterogéneo de captación prostática, típico de los procesos de hiperplasia/prostatitis pero que no permite descartar focos de infiltración tumoral.



En este sentido, estudios que correlacionan los hallazgos prostáticos de la PET/TC y la histopatología demuestran la coexistencia de áreas de captación en procesos inflamatorios y en lesiones tumorales, sin poder diferenciar entre ellos. Más aún, un patrón heterogéneo de captación es sugestivo de la existencia de un proceso benigno, que nos va a impedir la identificación de un posible foco tumoral ⁹⁴. Por estos motivos, la estadificación T no ha sido objetivo de nuestro estudio. No obstante, en los resultados se hace una descripción de la distribución de la ^{11}C -Colina en la región prostática, siendo el patrón multifocal el más frecuente (33/61 pacientes, 54,1%).

Únicamente si la PET/TC con ^{11}C -Colina muestra un patrón focal hipermetabólico, este tiene muchas posibilidades de ser un cáncer de próstata. Además, este patrón puede ser útil para guiar una biopsia dirigida (Figura 26) ⁹⁶. Algunos estudios en pacientes ya diagnosticados de cáncer de próstata han mostrado que la PET con Colina permite la localización de la máxima carga tumoral ⁹⁷. Sin embargo, existen resultados discordantes sobre la relación entre la captación con ^{11}C -Colina en el tumor primario con el nivel de PSA, Gleason o la estadificación tumoral ^{98, 99, 100}.

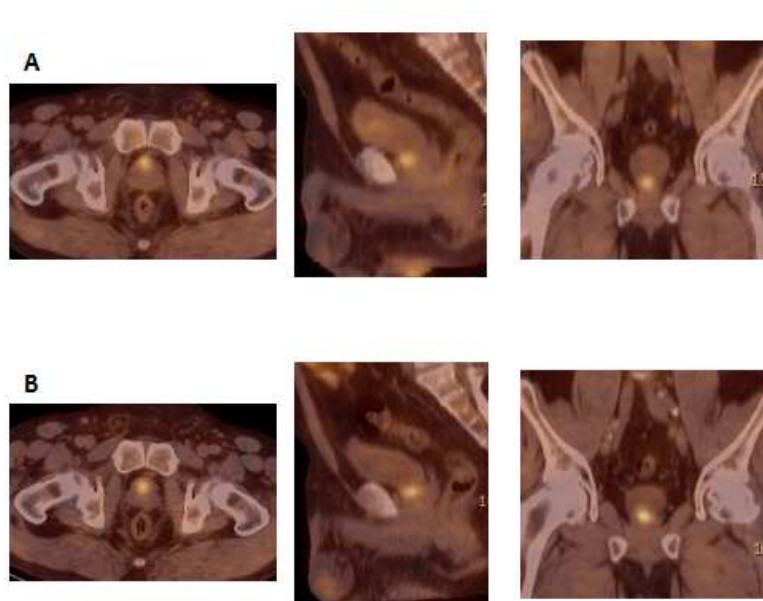
Figura 26.

Paciente con antecedentes de adenocarcinoma de próstata tratado con crioterapia. Elevación de PSA (11 ng/ml) con exploraciones complementarias.

26.A. Imágenes de fusión PET/TC con ^{11}C -Colina de región pélvica. Cortes axial, sagital y coronal. Imagen focal activa (SUVmáx 4,2) discretamente a la derecha de la línea media de la región central de la glándula prostática. No confirmación mediante biopsia ecodirigida.

26.B. Control 6 meses, mayor elevación del PSA (25 ng/ml).

Imágenes de fusión PET/TC con ^{11}C -Colina de región pélvica. Persiste, con mayor grado de actividad, el depósito de ^{11}C -Colina (SUVmáx 6,1) en la zona central de la próstata. Ante estos hallazgos se indica la prostatectomía que confirma la recidiva tumoral a dicho nivel.



Debido a estos resultados varios grupos han intentado realizar innovaciones tecnológicas que permitan mejorar los resultados. En estudios con ^{18}F -Colina la realización de imágenes “doble fase” permiten diferenciar dinámicas metabólicas diferentes, entre la captación en procesos benignos, con descenso de actividad (índice de retención -17%) de los malignos, con aumento de captación (índice de retención +14%) ⁷⁰. En nuestra serie la realización de imágenes tardías permite en ocasiones diferenciar el comportamiento metabólico de los diferentes focos hipermetabólicos en ambos lóbulos prostáticos, con aclaramiento de los no tumorales y carácter acumulativo el de los tumorales. En estudios con ^{11}C -Acetato, se han realizado exploraciones dinámicas para establecer el pico tumoral, que se detecta a los 3-5 minutos con “meseta” a los 10 minutos. Sin embargo, este patrón es también el de la hiperplasia benigna prostática, con solapamiento entre los focos tumorales y de hiperplasia benigna prostática ¹⁰¹.

En resumen, la PET/TC con Colina no está recomendada para la localización del tumor primario en pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado.

6.2.2 Estadificación N

La tasa de detección de infiltración adenopática de la PET/TC con ^{11}C -Colina en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de medio/alto riesgo ha sido del 21,3% (13/61 pacientes). Si la valoración de la infiltración adenopática se hubiese establecido únicamente por criterios de tamaño, la TC hubiese conseguido una estadificación ganglionar correcta sólo en 4/13 de los pacientes y en 7/13 pacientes la estadificación se habría infravalorado, al no tener en cuenta adenopatías infracentimétricas.

La literatura describe una sensibilidad de la ^{11}C -Colina similar a los nomogramas predictivos (aproximadamente del 60%), con mayor especificidad (97,6% frente a 73,8%). La aplicación de los nomogramas predictivos en nuestro grupo de pacientes se corresponde con la tasa de detección de la PET/TC con ^{11}C -Colina (21,3%). No obstante, la ventaja de la PET/TC es que ha permitido la localización de la infiltración adenopática, lo que implica cambios directos en la terapia del paciente. De esta manera, ha permitido detectar infiltración retroperitoneal en 4 pacientes y en otros 4 pacientes afectación adenopática supradiaphragmática (incluso en uno de ellos sin infiltración infradiaphragmática), estaciones ganglionares fuera del campo de la linfadenectomía estándar y fuera también del campo habitual de radioterapia.

La literatura muestra resultados variables en la estadificación ganglionar de la PET con Colina, probablemente porque los estudios incluyen series cortas de pacientes y diferentes metodologías. Se describe una elevada especificidad de la ^{11}C -Colina (99,8%) pero con baja sensibilidad (41%), relacionada con la no detección de infiltración microscópica. De todas formas, parece que en los últimos estudios la sensibilidad es mayor, sin cambios de especificidad, probablemente por las mejoras técnicas en los sistemas PET, la integración PET/TC y la curva de aprendizaje. Finalmente, estudios comparativos con la linfadenectomía, plantean que la PET con Colina podría ser un buen método para la estadificación no invasiva ganglionar, con implicaciones terapéuticas: podría indicar el tipo de linfadenectomía (estándar o ampliada) o incluso contraindicarla, en aquellos casos en que detectase enfermedad a distancia, pero siempre teniendo presente que la imposibilidad de detección de enfermedad microscópica no permite reducir el campo de radioterapia ^{102, 103, 104, 104, 105.}

La captación fisiológica de ^{18}F o ^{11}C -Colina en intestino y uréteres dificulta en alguna ocasión la interpretación de la posible infiltración ganglionar. En casos dudosos, la imagen de fusión PET/TC permite la correcta localización de la lesión metabólicamente activa ^{106.}

Algunos autores han realizado la técnica de ganglio centinela, mostrando, como era de esperar, una mayor sensibilidad, de un 97%. Sin embargo, este procedimiento entraña gran dificultad técnica, motivo por el cual no se realiza de forma sistemática ³¹. Así, esta aceptada la indicación de la estadificación ganglionar mediante PET con Colina en pacientes de medio-alto riesgo según la clasificación de D'Amico, mientras que, ante sospecha de lesiones tumorales ganglionares de pequeño volumen se requiere estudio del ganglio centinela ¹⁰².

6.2.3 Metástasis óseas

Esta ampliamente aceptado que la gammagrafía ósea es la técnica a emplear para el cribado de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata de riesgo medio/alto. La especificidad de la gammagrafía ósea se ve superada por la de la PET/TC con Colina, con buenos resultados según la literatura, como describe Picchio et al. En su serie, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PET/TC con ¹¹C-Colina son del 89-89%, 98-100%, 96-100%, 94-96% y 95-96%, mientras que las de la gammagrafía ósea son del 100-70%, 75-100%, 68-100%, 100-86 % y 83-90%, respectivamente ⁹⁰.

Estudios comparativos muestran mayor sensibilidad para la PET/TC con ¹⁸F-Fluoruro que para la PET/TC con ¹¹C-Colina y la gammagrafía con ^{99m}Tc-difosfonato, incluso efectuando SPECT o SPECT/TC. La captación de ¹⁸F-Fluoruro depende del flujo regional y de la actividad osteoblástica, similar mecanismo de captación al del ^{99m}Tc-difosfonato, pero presenta la ventaja de la mayor sensibilidad de detección del sistema PET. No obstante, su disponibilidad actual sigue siendo restringida ^{107, 108, 109, 110}.

En nuestra serie, la PET/TC con ¹¹C-Colina detectó enfermedad metastásica ósea en 6/61 pacientes (9,8%). En tres pacientes los depósitos de ¹¹C-Colina coincidían con lesiones óseas blásticas, en uno con lesiones líticas y en dos de ellos no aparecía ningún hallazgo patológico en la TC. En este sentido, destacar que el objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la capacidad diagnóstica de la PET/TC con ¹¹C-Colina y no la de comparar los resultados de esta técnica con los de las otras técnicas descritas anteriormente.

La realización de imágenes tardías con ¹⁸F-Colina aumenta la sensibilidad en la detección de las metástasis óseas. No obstante, en la actualidad existe una amplia discusión en la elección de la técnica para la detección de las metástasis óseas, con múltiples estudios comparativos entre ellas, incluyendo la gammagrafía ósea, las nuevas secuencias de cuerpo completo y difusión de la RM, así como la PET/TC con ¹⁸F-Fluoruro, tema que desarrollaremos en el apartado de la sospecha de recurrencia.

El pulmón y el hígado son las dos vísceras de localización metastásica más frecuente en el cáncer diseminado de próstata. Como técnica de exploración de cuerpo completo, la PET/TC con Colina permite tanto la detección de metástasis en esas vísceras como las de localización más infrecuente e incluso diagnosticar segundos tumores sincrónicos.

6.2.4 Implicaciones terapéuticas

Los pacientes con enfermedad extra-prostática detectada por PET/TC se han podido categorizar en enfermedad loco-regional, oligo-metastásica y multi-metastásica, facilitando la estrategia terapéutica a seguir.

Por su buena especificidad en la estadificación N y M, la PET/TC con ^{11}C -Colina permitió distinguir a los pacientes con enfermedad loco-regional y oligo-metastásica, que fueron seleccionados para recibir tratamiento con radioterapia, planificándola precisamente según los hallazgos de la PET, con delimitación del BTV y escalando las dosis (IMRT) (Figura 27) (Figura 28) (Figura 29).

Figura 27.

Paciente de 63 años diagnosticado de cáncer de próstata T3a; Gleason 8; PSA 10 (Fórmula Roach 26,7%)

La PET/TC con ^{11}C -Colina muestra captación prostática multifocal y adenopatía única hipermetabólica en la fosa del obturador izquierda, de 1,4 cm.

Se considera enfermedad loco-regional, realizándose hormonoterapia (2,5 años) radioterapia (45 Gy) sobre próstata y ganglios pélvicos, con Boost (60 Gy) sobre próstata y ganglios positivos

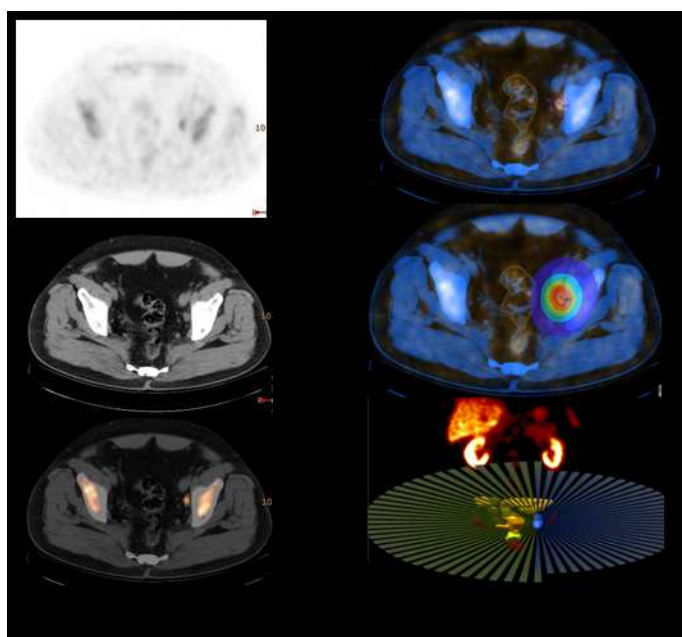


Figura 28.

Paciente de 69 años diagnosticado de cáncer de próstata T3a; Gleason 7; PSA 14,1 (Fórmula Roach 19,4%)

La PET/TC con ^{11}C -Colina muestra captación prostática bifocal, adenopatías mediastínicas de aproximadamente 1 cm. en receso pleuro-esofágico y subcarinal, sin infiltración infradiafragmática. Ante estos hallazgos, se realizó confirmación dirigida de enfermedad.

Se considera enfermedad oligo-metastásica, realizándose hormonoterapia (1 año) radioterapia sobre próstata, ganglios pélvicos y mediastino, con Boost sobre próstata y ganglios positivos.

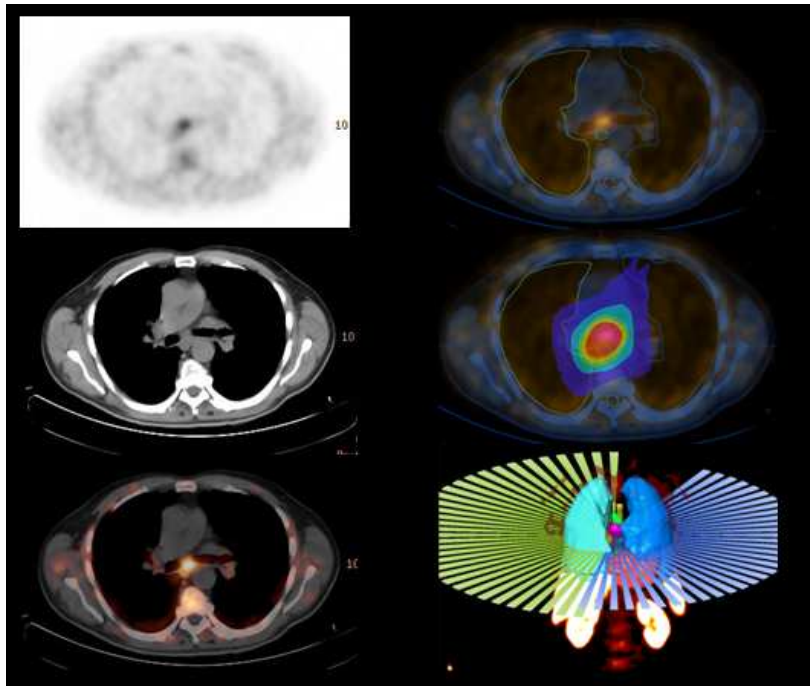
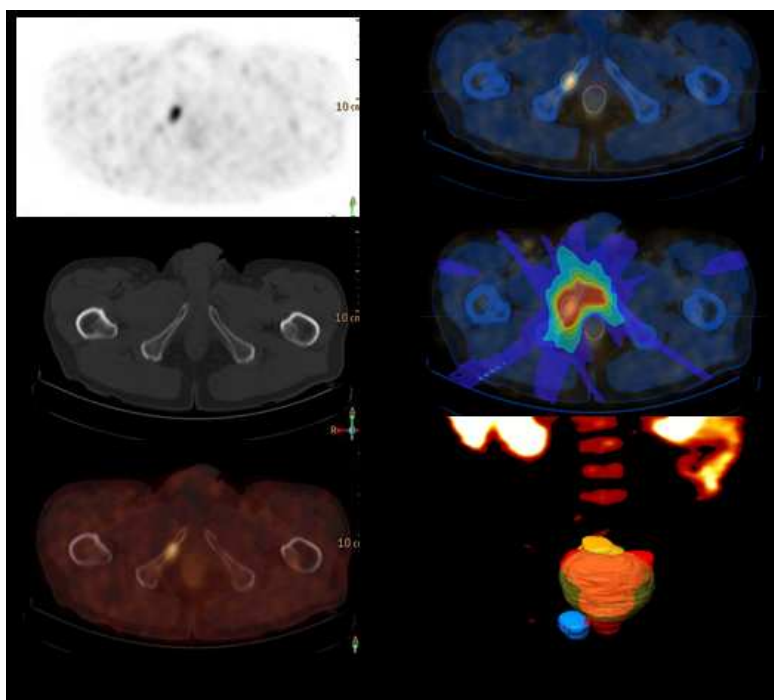


Figura 29.

Paciente de 63 años diagnosticado de cáncer de próstata T2c; Gleason 7; PSA 7,6 (Fórmula Roach 15,1%)

La PET/TC con ^{11}C -Colina muestra captación prostática bifocal y lesión única hipermetabólica, en la rama isquio-pubiana derecha, con carácter blástico en la TC.

Se considera enfermedad oligo-metastásica, realizándose hormonoterapia (1 año) radioterapia sobre próstata y ganglios pélvicos, con Boost sobre próstata y M1 ósea.



Los pacientes con enfermedad multi-metastásica fueron tratados únicamente con hormonoterapia. En este sentido, debemos tener en cuenta que la terapia hormonal puede proporcionar unas tasas excelentes de supervivencia ^{111, 112, 113, 114}.

Según la literatura, la PET/TC con ^{18}F -Colina provoca un cambio en el manejo terapéutico del 15% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, siendo esta cifra superior en los pacientes de alto riesgo, en los que llega a ser del 20% ²⁵. En la actualidad, el objetivo fundamental es contribuir a la planificación de la radioterapia. Dadas las limitaciones descritas en la delineación del tumor prostático, la PET/TC con ^{11}C -Colina no se considera una exploración que ayude en las nuevas técnicas de radioterapia de la glándula prostática ⁹⁵. Sin embargo, la localización de la infiltración ganglionar mediante PET/TC con ^{18}F -Colina permite la modulación de la dosis (IGRT/IMRT boost >60 Gy), sin aumento de toxicidad intestinal respecto a la radioterapia estándar y con buenos resultados preliminares en el control de la enfermedad ¹¹⁵.

ESTUDIO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

La detección de la recurrencia en pacientes tras tratamiento radical de un cáncer de próstata y elevación de PSA tiene gran impacto en la estrategia terapéutica, ya que la elevación de PSA por si sola es un indicador muy sensible de recurrencia pero no la localiza.

Como ya hemos descrito, en la valoración del lecho prostático la ecografía trans-rectal y la RM tienen más limitaciones que en el estudio de extensión inicial previo a la terapia, por lo que sus resultados deben confirmarse mediante biopsia ¹¹⁶. Sin embargo, la biopsia prostática muestra también tasas de detección variables, según distintos grupos (28-50%) ¹¹⁷. Estos hallazgos son aún más difíciles de interpretar en pacientes tratados con braquiterapia, en los que la evidencia de un foco hipermetabólico en la PET/TC con ¹¹C-Colina entre las semillas es altamente sugestivo de recidiva local (Figura 30). En la evaluación de la infiltración adenopática el criterio del tamaño valorado por TC o RM no es satisfactorio. Finalmente, para descartar metástasis óseas puede realizarse una gammagrafía ósea o una RM de cuerpo completo. Por todo ello, disponer de una única técnica no invasiva que proporcione información completa facilitaría el manejo clínico de estos pacientes, reduciendo el tiempo en la detección de la recidiva, su estadificación y la decisión terapéutica final ¹¹⁸.

Figura 30.

Paciente con antecedentes de Ca. de próstata tratado con braquiterapia que presenta elevación de PSA (1,3 ng/ml) con exploraciones complementarias negativas.

El Estudio PET/TC con ¹¹C-Colina muestra un depósito del trazador (SUVmax 3,9) en el lóbulo derecho prostático, entre las semillas de braquiterapia, compatible con recidiva tumoral activa.



Los nomogramas predicen la existencia de recurrencia local frente a la metastásica, pero son esenciales la localización y la exacta extensión de la recidiva, información fundamental en la elección del tratamiento, local o sistémico.

6.3.1 Comparación entre la PET/TC con ¹⁸F-FDG frente a la PET/TC con ¹¹C-Colina

Nuestros resultados confirman el mayor rendimiento diagnóstico de la ¹¹C-Colina frente a la ¹⁸F-FDG. Si sumamos los pacientes con PSA < 4 ng/ml, la capacidad de detección de la recidiva es claramente superior para la ¹¹C-Colina (47,5%) sobre la ¹⁸F-FDG (15,5%). Únicamente mejora la tasa de detección de la ¹⁸F-FDG en el grupo con PSA > 4ng/ml, en el que es del 50%, aún inferior a la de la ¹¹C-Colina, que es del 83%. Existen varios estudios comparativos entre estos trazadores, con resultados similares.

En la detección de la recurrencia local, los resultados de la ¹⁸F-FDG son claramente inferiores que los de la ¹¹C-Colina, pero muestra mejoría en la detección de la enfermedad a distancia, probablemente en relación con la mayor agresividad tumoral de estos casos ¹¹⁹. Esta hipótesis viene refrendada por otros estudios que muestran que en los pacientes con Gleason alto los resultados de la ¹⁸F-FDG son mejores, incluso comparables con los de la ¹¹C-Colina ¹²⁰.

6.3.2 Tasa de detección del estudio PET/TC con ¹¹C-Colina

En nuestro estudio, la ¹¹C-Colina ha permitido la detección de la recurrencia en 26 pacientes (68,5%) con elevación de PSA tras tratamiento radical del cáncer de próstata. Aunque no en todas las lesiones se obtuvo confirmación histológica, la evolución, los hallazgos de otras técnicas de imagen y la respuesta a la terapia sugieren que no tuvimos falsos positivos.

La PET/TC con ¹¹C-Colina nos permitió diferenciar entre recidiva local y sistémica y, por tanto, mostró impacto directo en el planteamiento terapéutico.

La PET/TC con ¹⁸F-Colina ha permitido, sin aumento de toxicidad, un 90% de control de la enfermedad y un 92% de supervivencia a los 3 años, ya que en las recurrencias locales confirmadas por biopsia, la radioterapia se ha podido realizar de forma precoz y mediante la IGRT e IMRT ¹²¹.

En 16/20 pacientes (80%) tras cirugía la ^{11}C -Colina fue positiva, mientras que sólo lo fue en 10/18 pacientes (55,5%) tras radioterapia. Por tanto, la sensibilidad de la ^{11}C -Colina fue más elevada en el grupo de pacientes operados, incluso con niveles de PSA más bajos, que en el grupo de pacientes irradiado.

La literatura describe que con un umbral de $\text{SUV}_{\text{max}} > 3,0$ y un tamaño del foco tumoral $> 1,7$ cm, la sensibilidad y especificidad de la ^{11}C -Colina en la recidiva local tras la prostatectomía son del 73% y 88%, respectivamente ⁹⁹. Tras la radioterapia, en muchos casos existe un refuerzo de captación glandular, que refleja fenómenos inflamatorios post-tratamiento, si bien Albrech et al. siempre y cuando el foco sea único determinan un umbral con ^{11}C -Acetato de $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,9$ ¹²².

En 12 pacientes (31,5%), la PET/TC con ^{11}C -Colina fue negativa. En 2 de ellos (16,6%) se demostró enfermedad adenopática infradiaphragmática mediante una TC practicada en el seguimiento posterior. En los 10 restantes no se demostró la enfermedad durante 6 meses de seguimiento. Es difícil establecer cuantos falsos negativos hubo realmente en nuestra serie, ya que todos los pacientes tenían una elevación significativa del PSA. Estos hallazgos probablemente están en relación con que el tamaño de la lesión es crítico cuando valoramos el rendimiento de la PET/TC. En el rango más bajo de PSA, pueden darse infiltraciones microscópicas o de volumen inferior a 5 mm, indetectables por la PET. La capacidad de detectar infiltración adenopática en ganglios menores de 1 cm se ve incrementada, no obstante, con el empleo de la fusión PET/TC ¹²³.

Los hallazgos de la literatura describen a la PET/TC con ^{11}C -Colina como una herramienta diagnóstica con elevado VPP en la detección y localización de la recidiva ganglionar post-tratamiento radical de un cáncer de próstata. El VPP descrito es del 86%, alcanzando el 100% con $\text{PSA} > 2$ ng/ml. Sin embargo, en el análisis por lesiones, el VPN es bajo, pues no es capaz de detectar enfermedad microscópica. En este sentido el diámetro medio de los VP es de 15 mm, mientras que el de los FN es de 6,3 mm ⁸⁶.

6.3.3 Relación entre la detección de la ¹¹C-Colina con la elevación PSA

En nuestro estudio la sensibilidad de detección de recurrencia aumenta paralelamente con la elevación de PSA. Nuestros resultados son superiores a los de De Jong et al, que no visualizan recidivas en ningún paciente con PSA < 5 ng/ml ²⁵. Probablemente la diferencia se deba al empleo de la PET/TC, siendo nuestros resultados más similares a los de otros autores ¹²⁴. No obstante, no se ha descrito un umbral definitivo de PSA para indicar la realización de la PET con ¹¹C-Colina, dado que precisamente en los pacientes con PSA elevado en el rango bajo, la positividad del PET es más importante, ya que pueden beneficiarse de una respuesta más eficaz tras terapia adecuada ⁸⁰.

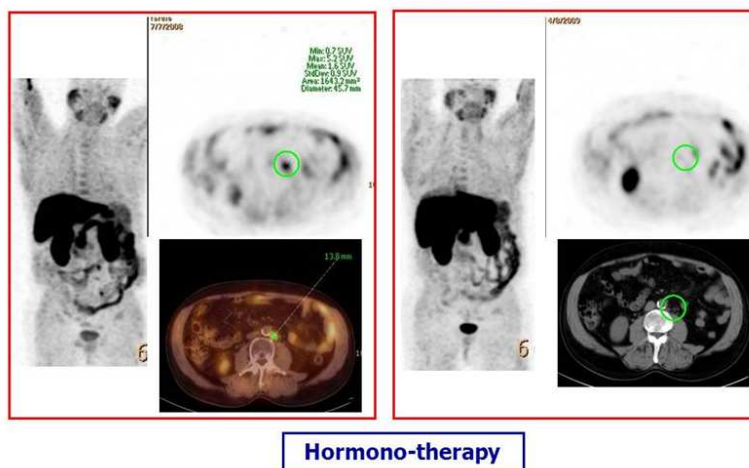
Por estos motivos, Castellucci et al. han analizado la cinética de elevación del PSA, con el objetivo de mejorar la selección de los pacientes en los que estaría indicada la realización de la PET/TC con ¹¹C-Colina, determinando que son factores predictivos independientes el valor del PSA y la velocidad de elevación del PSA (PSAvel). En el grupo de pacientes con PSA < 2 ng/ml, el tiempo en el cual el nivel de PSA duplica su valor (tiempo de doblaje del PSA, PSA_{dt}) es el factor predictivo que permite con mayor eficacia la localización de la recidiva precoz ¹²⁵. Otros grupos han determinado el umbral de PSA_{dt} en los pacientes con PSA < 1,5 ng/ml, cifrado por Giovacchini et al. en 6,8 meses ¹²⁶, mientras que Castellucci et al. lo eleva a 7,25 meses ¹²⁷.

6.3.4 Relación con la terapia antiandrogénica

El tratamiento anti-androgénico reduce el volumen de la próstata, al causar atrofia glandular por descenso del “recambio” celular. Así, en aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en los que se decide realizar un tratamiento sistémico, como terapia inicial, se ha evidenciado mediante PET/TC un descenso de captación de ¹¹C-Colina (de 11,8±5,3 a 6,4±4,6) ¹⁰⁰. Asimismo en aquellos pacientes con recurrencia bioquímica de cáncer de próstata que son hormono-sensibles se objetiva la negativización de la PET/TC con ¹¹C-Colina en 9/13 pacientes correlacionándose con el descenso del PSA a los 6 meses (17,0± 44,1 ng/ml frente a 2,4±3,1 ng/ml) (Figura 31) ¹²⁸. En el caso de los pacientes con metástasis óseas controladas con hormonoterapia, los pacientes respondedores muestran una reducción de la captación de ¹⁸F-Colina previa a los cambios significativos de la TC, indicando la utilidad de la PET/TC en el tratamiento precoz de la hormonoterapia ⁸¹.

Figura 31.

Paciente con antecedentes de Ca. de próstata tratado con prostatectomía hace 23 meses que presenta elevación del PSA (2,4 ng/ml). El estudio PET/TC con ¹¹C-Colina muestra una adenopatía para-aórtica izquierda con actividad metabólica tumoral (SUVmax 5,1). El paciente recibe hormonoterapia mostrando en control PET/TC normalización de la actividad metabólica con disminución de tamaño.



No obstante, cuando a pesar del tratamiento hormonal se eleva el PSA, se considera la existencia de un paciente hormono-refractario. En estos pacientes, si ya presentan una rápida cinética del PSA, la PET/TC con ¹¹C-Colina permite la localización de la enfermedad y en ocasiones, la terapia dirigida ¹²⁹.

En nuestro estudio no existieron diferencias significativas entre pacientes tratados y no tratados con antiandrógenos, probablemente debido a que los pacientes bajo terapia hormonal son pacientes hormono-resistentes.

En estos pacientes, cuando presentan metástasis se están aplicando nuevas terapias, en fase de desarrollo, que introducen nuevos dilemas diagnósticos: que exploraciones son necesarias y en que secuencias se deben realizar para valorar la eficacia del tratamiento. Resultados preliminares muestran la importancia de los cambios metabólicos mediante PET/TC con ¹¹C-Colina en el control de estos pacientes, si bien aún se deben establecer algoritmos evolutivos (Figura 32) ¹³⁰.

Figura 32.

Paciente de 68 años diagnosticado de adenocarcinoma de próstata, con infiltración ganglionar pélvica y M1 ósea única en D4 tratada con radioterapia pélvica y dorsal hace 6 meses.

32.1. El estudio PET/TC con ¹¹C-Colina muestra una hipoactividad dorsal media en relación con fibrosis post-radioterapia con presencia de un depósito del trazador en la región costo-vertebral izquierda de D4, sospechosa de persistencia de infiltración tumoral activa, estando el paciente bajo tratamiento hormonal.

32.2. Control 12 meses tras inicio hormonoterapia que muestra práctica normalización de la actividad de región costo-vertebral izquierda de D4.

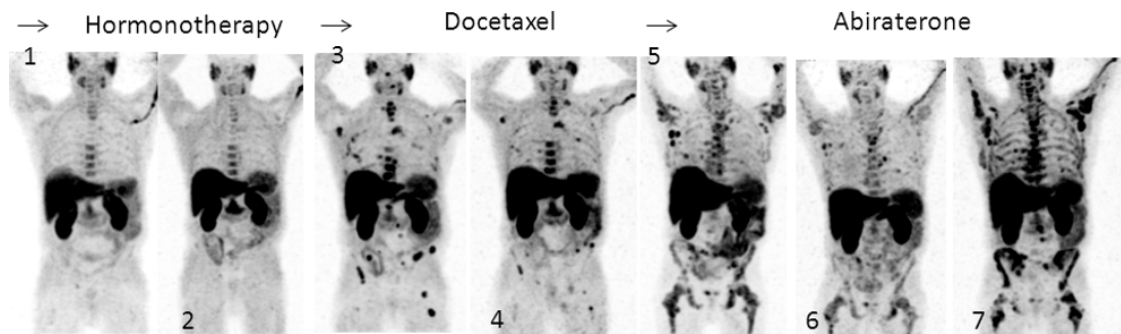
32.3. Control 18 meses tras inicio hormonoterapia que muestra un aumento del número de las lesiones metastásicas óseas. Dada la progresión metabólica el paciente inicia tratamiento con Docetaxel combinado con prednisona.

32.4. Control 6 meses tras tratamiento quimioterápico que muestra una reducción de la actividad metabólica de la infiltración metastásica ósea.

32.5. Control 12 meses tras tratamiento quimioterápico que muestra un aumento en el número de las lesiones metastásicas activas. Dada esta progresión metabólica se decide segunda línea terapéutica, mediante tratamiento con Abiraterone combinado con prednisona.

32.6 Control 6 meses segunda línea que muestra reducción de la actividad metabólica de la infiltración metastásica ósea.

32.7 Control 9 meses que muestra aumento en el número de la lesiones metastásicas óseas, con aumento de la sintomatología ósea y defunción del paciente.



ESTUDIO COMPARATIVO PET FRENTE A RM

La PET con ^{11}C -Colina permite en un mayor número de casos la lateralización de la máxima carga tumoral en comparación con la imagen RM y la espectroscopía por RM ¹³¹.

Sin embargo, Testa et al. demuestran que, para detectar tejido tumoral prostático, la sensibilidad de la ^{11}C -Colina es claramente inferior (55%) en comparación con la imagen de RM combinada con la espectroscopía (81%), aunque con similar especificidad (67% frente a 76%). Además, con la utilización de las diferentes secuencias de la RM, incluyendo la difusión, es posible una correcta estadificación T, con la implicación terapéutica que esto conlleva ¹³².

En este sentido, la existencia de equipos integrados PET/RM puede permitir, en la misma exploración, una mejor determinación de la máxima carga tumoral y una correcta estadificación T, con importante implicación terapéutica si se combina con las nuevas técnicas de radioterapia, que permiten la IGRT/IMRT ¹³³.

La RM y la Colina, marcada con ^{11}C o ^{18}F , reflejan diferentes partes de la fisiopatología tumoral. Como ya hemos descrito, la captación de Colina es debida a la disregulación de colina en las células tumorales. La colinquinasa es una enzima sobreexpresada en las células tumorales, siendo independiente del Ki67 en los tumores prostáticos ¹³⁴. Sin embargo, la RM multiparamétrica combina la información anatómica de las secuencias potenciadas en T2 con la medida indirecta de la celularidad de las secuencias de difusión (en relación a la mayor restricción del agua en el tejido neoplásico) y el estudio del tejido microvascular e indirectamente de la angiogénesis mediante la perfusión (estudio dinámico tras la administración de gadolinio).

Esta diferente información biológica hace que no exista una correlación entre ambas técnicas, como lo reflejan los primeros estudios comparativos. Así, en la detección de recidiva local Panebianco et al describen una superioridad de la RM multiparamétrica sobre la PET/TC con ^{18}F -Colina en pacientes con lesiones de pequeño tamaño y baja elevación de PSA (5-7 mm; PSA 0,8-1,4 ng/ml) pero una sensibilidad similar en las > 10 mm ¹³⁵. Otros estudios plantean que la ^{18}F -Colina puede ser un trazador inferior en comparación con la ^{11}C -Colina en la valoración del lecho prostático debido a la actividad fisiológica urinaria ¹³⁶.

Nuestros resultados son concordantes con los datos descritos y las tres recidivas locales identificadas post-prostatectomía mediante RM multiparamétrica que no fueron visualizadas por la PET/TC tenían carácter infracentimétrico (Figura 33). La resolución espacial de los sistemas PET, cifrada alrededor de los 7 mm limita la sensibilidad de la exploración en la detección de la recidiva local. Sin embargo, la única recidiva local identificada mediante estudio PET/TC con ^{11}C -Colina, sin traducción en la RM, ha sido post-radioterapia (Figura 34). Esto probablemente está en relación con los cambios de señal que se producen tras este tratamiento en la glándula prostática.

Figura 33.

Paciente con antecedentes de Ca. de próstata tratado con cirugía hace 3 años que presenta elevación de PSA (1,5 ng/ml). Estudio dinámico con contraste endovenoso paramagnético. Cambios post-prostatectomía con lesión nodular hipercaptante en anastomosis vesico-uretral postero-lateral derecha, con curva de captación inicial rápida y fase tardía en meseta-lavado, altamente sugestiva de recidiva local.

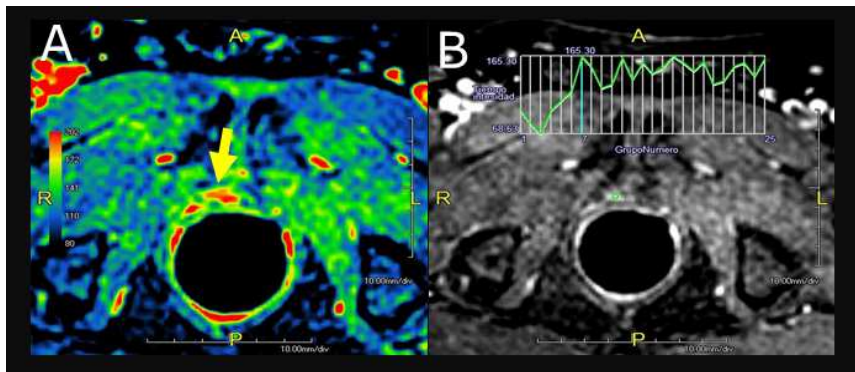
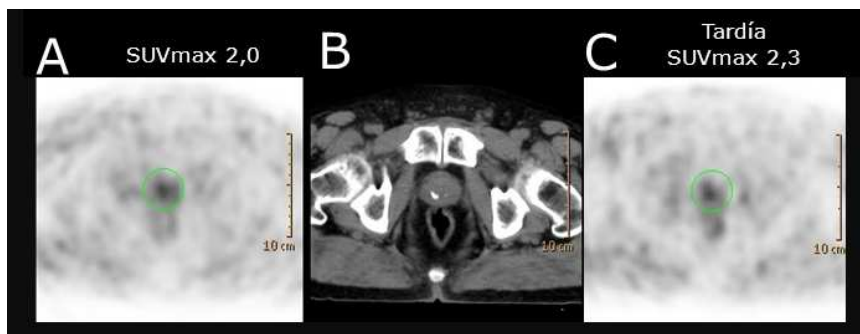


Figura 34.

Paciente con antecedentes de Ca. de próstata tratado con radioterapia hace 2 años que presenta elevación de PSA (2,8 ng/ml). Imagen PET/TC axial precoz y tardía. Depósito de ^{11}C -Colina (SUVmax 2,0) en el tercio medio del lóbulo derecho prostático que muestra dinámica acumulativa en la imagen tardía (SUVmax 2,3), comportamiento metabólico sugestivo de recidiva local.



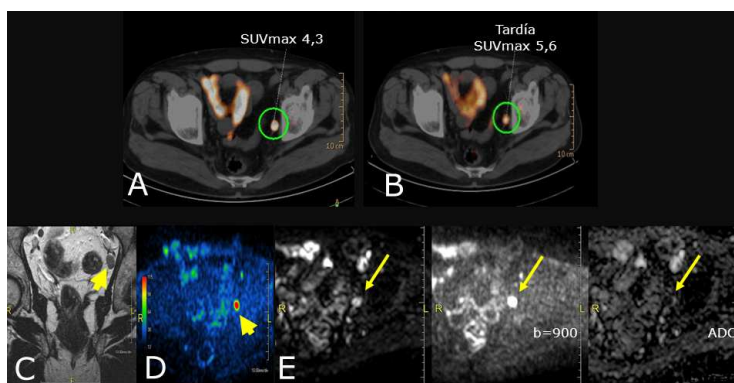
En un estudio post-radioterapia, la PET/TC con ^{18}F -Colina ha mostrado más exactitud diagnóstica en la detección de la infiltración adenopática pélvica que la RM. El único criterio de malignidad en la RM fue el tamaño ganglionar (8 mm local, 10 mm a distancia). En nuestra serie, ambas exploraciones han mostrado igual tasa de detección, incluso en la detección de la infiltración ganglionar infracentimétrica (Figura 35). Las secuencias de difusión en la RM permiten aumentar la sensibilidad de la detección de ganglios infracentimétricos, pero se ha descrito una baja especificidad en la diferenciación entre ganglios positivos y negativos ¹³⁷. Se requieren estudios más amplios para una correcta evaluación de ambas exploraciones.

Figura 35.

Paciente con antecedentes de Ca. de próstata tratado con prostatectomía total hace 1 años que presenta elevación de PSA (0,6 ng/ml).

39.A y B. Imagen PET/TC axial precoz y tardía. Adenopatía hipermetabólica única (SUVmax 4,3) en cadena iliaca externa izquierda con aumento de captación en la imagen tardía (SUVmax 5,6) sugestiva de infiltración adenopática tumoral.

39.C. Secuencia potenciada en T2 en plano coronal con bobina de superficie. Adenopatía en cadena ilíaca externa izquierda infracentimétrica de 9 mm de diámetro. D y E. Secuencia de Difusión plano axial con valores de $b=0$ y $b=900$ y mapa de ADC. En la secuencia con valor de b elevado la adenopatía presenta marcada restricción de la difusión (hiperintensa en $b=900$), mostrando un valor de ADC muy bajo (hipointensa en el mapa de ADC).



Luboldt et al. realizaron una comparación entre la RM y la PET/TC con ^{11}C -Colina en la detección de metástasis óseas del cáncer de próstata, describiendo similares resultados entre ambas técnicas ¹³⁸, mientras que Kitajima et al han descrito el papel complementario de ambas técnicas ante los Falsos Negativos de ambas exploraciones ¹³⁹. Nuestros resultados son concordantes con dichos hallazgos (Figura 36), si bien cabe destacar que la PET/TC como exploración de cuerpo completo ha permitido la identificación de lesiones metastásicas óseas fuera del campo de la RM (Figura 37).

Figura 36.

Paciente con antecedentes de Ca. de próstata tratado con radioterapia hace 4 años que presenta elevación de PSA (10 ng/ml).

40.A, B y C. Imágenes PET/TC axial precoz y tardía. Foco hipermetabólico en isquion izquierdo (SUVmax 5,7) sin traducción morfológica, que presenta dinámica acumulativa en la imagen tardía (SUVmax 6,1) sugestiva de lesión por M1 ósea. 40.D. Secuencia potenciada en T2. Plano Axial. Lesión hipointensa en isquion izquierdo de 20 mm. E. Secuencia de Difusión. La lesión ósea descrita en la secuencia con valor de b elevado es marcadamente hiperintensa en relación a restricción de la difusión.

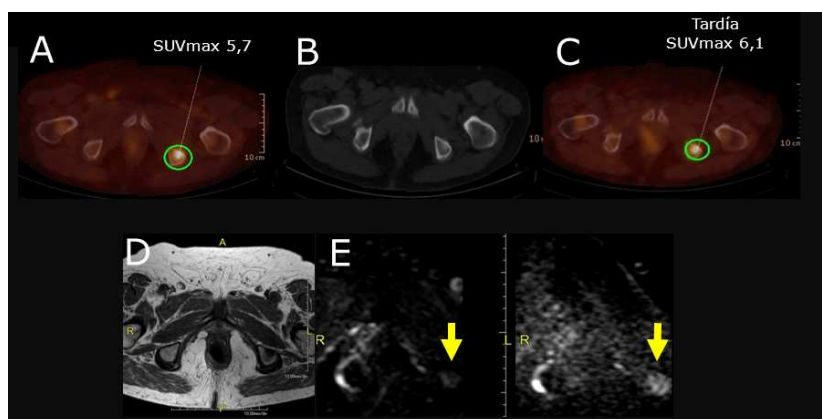
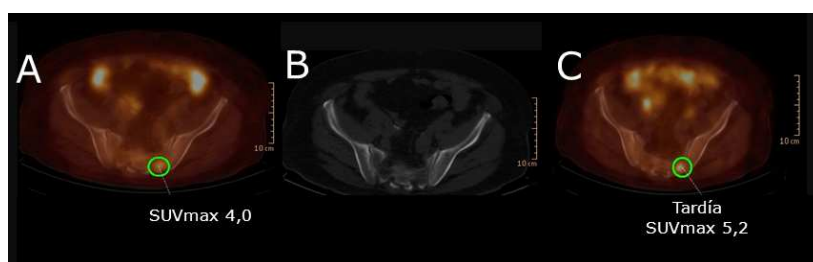


Figura 37.

Paciente con antecedentes de Ca. de próstata tratado con radioterapia hace 1 años que presenta elevación de PSA (9 ng/ml).

Imágenes PET/TC axial precoz y tardía. Depósito de ^{11}C -Colina (SUVmax 4,0) que aumenta de actividad en la imagen tardía (SUVmax 5,3) confirmado por gammagrafía la existencia de M1 ósea, al no tener traducción en la imagen TC y situarse fuera del campo de la RM pélvica.



Nuestros resultados evidencian un papel complementario de la PET/TC con ^{11}C -Colina y la RM multiparamétrica en la detección de la recurrencia intrapélvica del cáncer de próstata. Su uso combinado proporciona información más completa en la re-estadificación de los pacientes con recidiva de cáncer de próstata.

En este sentido, existen series que muestran que el corregistro PET y RM por software presenta errores de registro ¹⁴⁰. Así, se presentan resultados discordantes, con utilidad limitada en el estudio de Van den Bergh et al ¹⁴¹ que utiliza un algoritmo de registro rígido, con problemas en la detección de los límites de las lesiones con técnicas de “thresholding” automáticas ¹⁴².

Por ello, creemos que los equipos integrados PET/RM, recién introducidos, pueden tener un importante papel en estos pacientes, al obtener un óptimo corregistro espacial y temporal de los datos de la PET y la RM, añadiendo los beneficios de ambas ¹⁴³ permitiendo una reducción de la radiación, al soslayar la realización del estudio TC y una mejora en el manejo de los pacientes, al realizar ambas exploraciones en una única sesión.

6.3. ESTUDIO COMPARATIVO DE METÁSTASIS ÓSEAS

6.5.1 Comparación entre la gammagrafía ósea y la PET/TC con ¹¹C-Colina

En primer lugar destacar que en los pacientes con gammagrafía ósea y PET/TC con ¹¹C-Colina negativos (118 pacientes) no hemos realizado seguimiento que pudiera verificar la existencia de metástasis óseas, por lo que en este grupo podrían existir Falsos Negativos.

De las 91 lesiones detectadas, 78 han sido definitivamente consideradas metastásicas. La TC ha mostrado 48 Verdaderos Positivos, por 51 de la gammagrafía ósea y 74 de la PET/TC con ¹¹C-Colina. Por tanto, la PET/TC con ¹¹C-Colina ha obtenido una mayor sensibilidad que la gammagrafía ósea, siendo, como ya es conocido, limitada la sensibilidad de la TC. En este sentido, mencionar que nuestro estudio compara un estudio planar (gammagrafía ósea) con un estudio tomográfico (PET) de cuerpo completo, metodología común al resto de estudios en la literatura, debido a la no utilización en la práctica clínica de SPECT de cuerpo completo ^{144, 145}. Un 44% de los pacientes con una única lesión metastásica en la gammagrafía ósea presentan mayor número de metástasis óseas en la PET/TC con ¹¹C-Colina ¹⁰⁹.

Probablemente estos hallazgos estén en relación con el diferente mecanismo de captación ya descrito del ^{99m}Tc-HMDP y la ¹¹C-Colina. Los difosfonatos se basan en la detección de la respuesta osteoblástica a las lesiones metastásicas mientras que la ¹¹C-Colina permite la detección directa de las células malignas en la médula ósea y en el hueso ¹⁴⁶.

Las metástasis óseas del cáncer de próstata son principalmente de origen osteoblástico, en las que el tejido óseo neoformado es depositado, sin que ocurra una reabsorción (proliferación osteoblástica y apoptosis de los precursores de osteoclastos). Nuestro estudio también es concordante con estas series, siendo el patrón más frecuente (44/78, 56,4%) el de las lesiones metastásicas con carácter blástico (Figura 38) o mixtas, con componente de osteolisis y osteosclerosis. No obstante, aunque poco frecuentes, se han detectado lesiones líticas (4/78, 5%) (Figura 39), también descritas en algunas referencias ¹⁴⁷.

Figura 38.

Paciente con antecedentes de Ca de próstata tratado con radioterapia. Presenta elevación de PSA (16,9 mg/dl). En el estudio PET/TC con ¹¹C-Colina se evidencia una lesión esclerótica hipermetabólica en el margen derecho esternal, correspondiéndose con una imagen activa en la gammagrafía ósea, hallazgos concordantes compatibles con M1 ósea única.

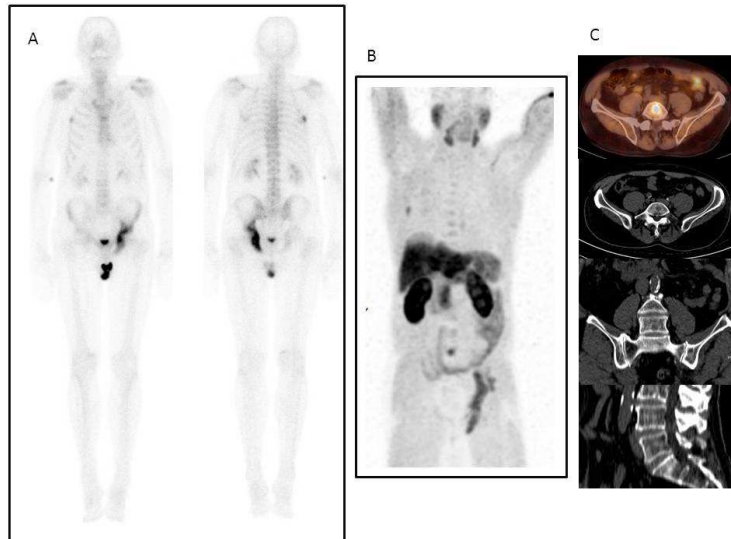


Figura 39.

Paciente con antecedentes de Ca. de próstata tratado con prostatectomía. Elevación de PSA (29 ng/ml).

Gammagrafía ósea, imagen volumétrica PET con ^{11}C -Colina e imágenes de fusión PET/TC.

Presencia de lesiones metastásicas concordantes en coxal izquierdo y arco posterior de quinta costilla derecha. Sin embargo, se aprecia una lesión lítica en cuerpo vertebral de L5, con marcada hipercaptación de ^{11}C -Colina, pero sin traducción en la gammagrafía ósea.



Pero más importante es la detección de lesiones metastásicas sin traducción en el componente TC (Figura 40) (Figura 41), que en nuestra serie se cifran en un 37,2% (29/78) de las metastásis. Beheshti et al hipotetizan que este patrón es debido a que las lesiones metastásicas óseas se inician en la medula ósea ¹⁰⁸. La detección de estas lesiones de carácter medular y/o micro-escleroso es posible con PET/TC Colina y no con gammagrafía ósea. La mayoría se localizan en la región media del cuerpo vertebral o en región medular de huesos largos.

Figura 40.

Pacientes con antecedente de Ca de próstata tratada con prostatectomía. Presenta elevación del PSA (14,1 ng/ml). M1 ósea sin traducción en el TC concordante su carácter activo en el estudio PET/TC con ^{11}C -Colina y la gammagrafía ósea

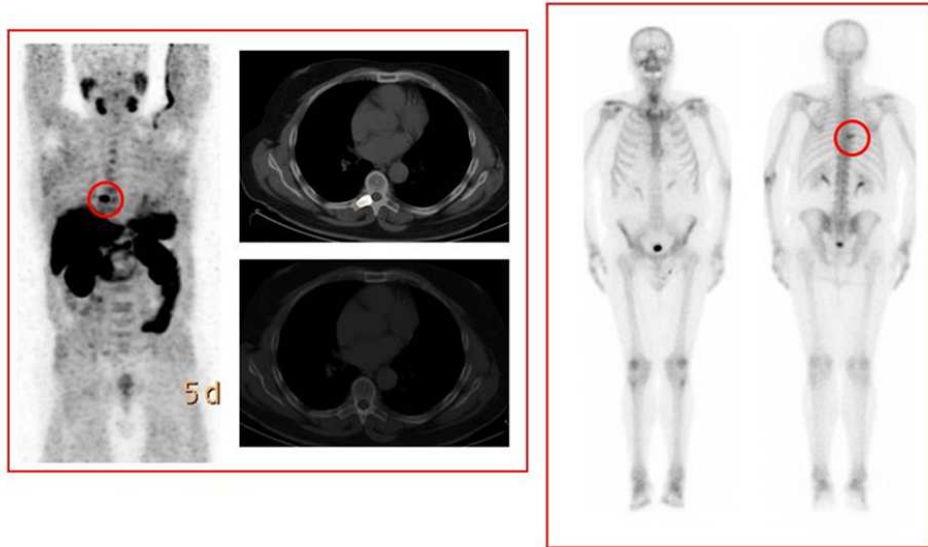


Figura 41.

Pacientes con antecedente de Ca de próstata tratada con radioterapia. Presenta elevación del PSA 87,2 ng/ml). En el estudio PET/TC con ^{11}C -Colina se evidencia una única imagen activa en la región posterior de undécima vértebra dorsal, sin traducción en el TC ni repercusión osteogénica en la gammagrafía ósea. La RM dirigida confirma la existencia de una M1 ósea.



Otra de las razones que explican esta mayor sensibilidad de la ^{11}C -Colina esta en relación a la mayor resolución de los sistemas PET respecto al estudio gammagráfico óseo, incluso con SPECT. Este hecho es importante en la columna vertebral, área frecuentemente afectada por cambios degenerativos en pacientes añosos, así como en la región pélvica, debido a la eliminación fisiológica urinaria del trazador. La ausencia de captación de ^{11}C -Colina en los cambios degenerativos supone una mayor especificidad de esta técnica sobre la gammagrafía ósea (8 falsos positivos vs 1 falso positivo), ya que esta última muestra captación en las áreas de remodelación o “turn-over” por patología degenerativa. En este sentido, la TC aporta información diagnóstica adicional en la tecnología integrada (SPECT/TC o PET/TC) (Figura 42).

Figura 42.

Paciente con antecedente de Ca. de próstata tratado con prostatectomía. Recidiva local tratada con radioterapia y hormonoterapia. Presenta elevación del PSA (1,81 ng/ml).

42.A. Gammagrafía ósea.

Intensa hipercaptación del trazador en la rama isquiática derecha compatible con M1 ósea. Presencia de varias imágenes activas en pared torácica derecha sospechosas de origen traumático, a pesar de la presencia de varios focos en la misma costilla. Cambios atrodegenerativos en columna, destacando la región cervical derecha, uniones costo-vertebrales derechas de D6, D10, L3-L4 e izquierda L2.

42.B. Estudio PET/TC con ¹¹C-Colina.

Intensa hipercaptación de ¹¹C-Colina (SUVmax 4,1) en isquion derecho, con afectación del acetábulo, mostrando carácter blástico y edema de partes blandas en el componente TC, compatible con M1 ósea.

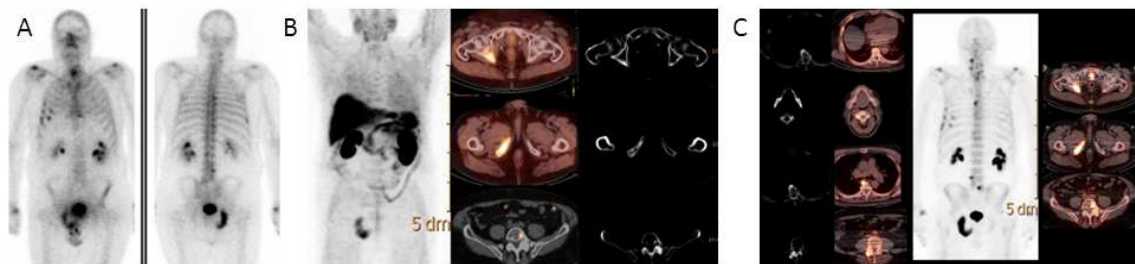
Foco hipermetabólico (SUVmax 2.6) en región izquierda posterior del cuerpo vertebral de L5 correspondiéndose con una imagen blástica de 5 mm en la TC, sospechosa de M1 ósea.

El resto de lesiones de parrilla costal derecha y columna vertebral visibles en la gammagrafía ósea no muestran captación patológica de ¹¹C-Colina, siendo consideradas como de origen traumático y osteoartropático.

42.C. Estudio PET/TC con ¹⁸F-Fluoruro.

Irregular hipercaptación de ¹⁸F-Fluoruro en el isquion derecho con imagen activa en la región izquierda posterior del cuerpo vertebral de L5, concordantes con las imágenes activas con ¹¹C-Colina, compatible con M1 óseas.

Presentan también carácter activo con ¹⁸F-Fluoruro los cambios artropáticos, con crecimiento exofítico de proceso transverso de L3 y región anterior derecha del cuerpo vertebral de D7, así como de las lesiones traumáticas costales anteriores derechas.



Como es conocido clásicamente, la gammagrafía ósea muestra frecuentemente resultados equívocos que obligan a la realización de exploraciones complementarias. Picchio et al muestran una mayor especificidad y Valor Predictivo Positivo de la ^{11}C -Colina sobre la gammagrafía ósea ⁹⁰. Sin embargo, todos estos estudios comparan dos tecnologías diferentes, un estudio planar vs un estudio tomográfico de cuerpo completo, de alta resolución y con componente TC, por lo que ya hay autores que demandan la realización de estudios comparativos SPECT/TC vs PET/TC ¹⁴⁸.

En nuestra serie las localizaciones más frecuentes de las metástasis óseas son la pelvis, sacro y columna lumbar (52,7%), hecho que se explica por la vía de diseminación hematógena del cáncer de próstata, a través del sistema venoso, fundamentalmente del plexo venoso de Baston ¹⁴⁹. Sin embargo, existen conexiones con otros sistemas venosos que hacen que se amplíe la red vascular implicada en la diseminación metastásica ósea, como describen Dodds et al ¹⁵⁰.

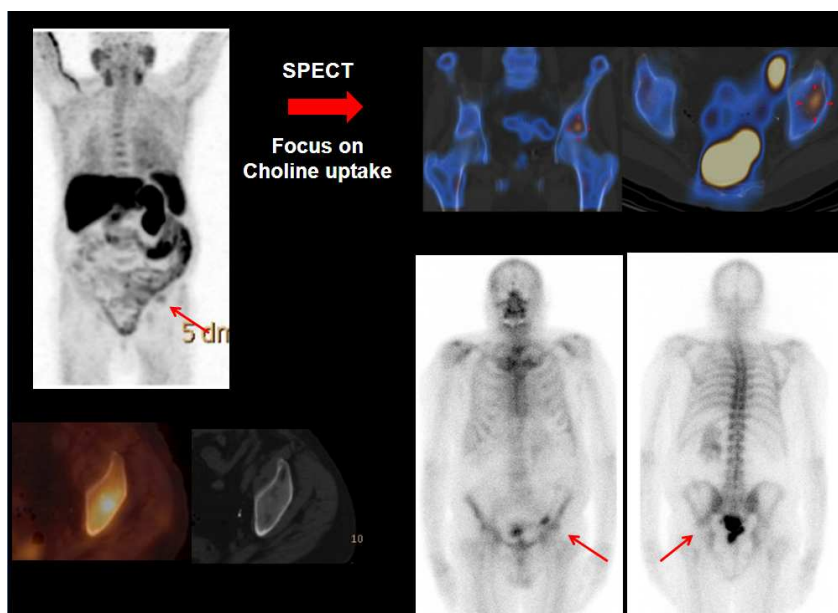
Cabe destacar que la adquisición de la PET/TC incluye la calota y se extiende hasta el tercio superior de ambos fémures. En este sentido, en nuestra serie solo hubo una única lesión fuera del campo del PET/TC, localizada en la tibia. Estos datos parecen validar la no necesaria inclusión de las extremidades en el campo de estudio de la PET, en especial con la utilización de ^{11}C -Colina, dado el corto tiempo de vida media del trazador (20 minutos).

En 21/51 pacientes la gammagrafía ósea y la PET/TC con ^{11}C -Colina han sido discordantes. Esta correlación no tiene relevancia clínica pues ambas exploraciones detectaron la presencia enfermedad metastásica ósea. Sí que tiene implicaciones terapéuticas, el hecho de que en 10/51 pacientes hemos detectado depósitos patológicos de ^{11}C -Colina en las estructuras óseas sin lesiones en la gammagrafía ósea. En un 19,6% de nuestros pacientes con una de las dos exploraciones positivas, la PET/TC con ^{11}C -Colina ha permitido la detección precoz de las metástasis óseas, evitando terapias innecesarias en los casos Falsos Positivos de la gammagrafía ósea y posibilitando la realización de terapias dirigidas en pacientes oligometastásicos.

Por todo ello, a pesar de que la gammagrafía ósea es más disponible y menos costosa que la PET, algunos autores proponen desarrollar una estrategia costo-efectiva y factible, mediante la gammagrafía ósea y SPECT, la PET/TC y la RM. Estos estudios abogan por la realización en primer lugar de un estudio PET/TC y utilizar en caso de lesiones inciertas la gammagrafía ósea, en estos casos ya con estudio SPECT dirigido, un estudio PET/TC con ^{18}F -Fluoruro o una RM ¹⁵¹ (Figura 43).

Figura 43.

Paciente con antecedentes de Ca. de próstata tratado con prostatectomía que presenta elevación del PSA (4,9 ng/ml). El estudio PET/TC con ^{11}C -Colina muestra una hipercaptación del trazador en la región supra-acetabular izquierda, sin traducción en el componente TC, por lo que se decide estudio gammagráfico. La imagen planar no presenta captación significativa a dicho nivel, pero dado el hallazgo del estudio PET/TC se realiza estudio SPECT que evidencia un foco activo a dicho nivel, confirmándose por RM la existencia de una M1 ósea en localización medular supra-acetabular.



6.5.2 ^{18}F -Fluoruro

Recientemente, se han publicado también estudios comparativos entre trazadores isotópicos óseos. Así, la sensibilidad de la ^{18}F -Fluoruro es superior a la de la gammagrafía ósea, del 100% vs 57%, respectivamente, incluso con la realización de SPECT (sensibilidad 78%). La especificidad de la SPECT y la PET mejora con la valoración del componente TC de la técnica integrada ⁶².

Otros autores han descrito una sensibilidad global de la PET/TC con ^{18}F -Fluoruro superior a la de la ^{18}F -Colina, aunque no sea significativa. Por el contrario, la ^{18}F -Colina permite una detección precoz de la infiltración medular.

Nuestros resultados preliminares muestran una mayor sensibilidad y especificidad de la PET/TC con ^{18}F -Fluoruro.

Finalmente, no debemos olvidar el auge de la RM con secuencias de difusión. Está descrita una sensibilidad similar a la PET/TC con ^{11}C -Colina, algo inferior a la de la PET/TC con ^{18}F -Fluoruro, pero con mayor especificidad ¹⁵².

Todos estos estudios comparativos mantienen vivas las preguntas de cuales son las exploraciones que deben realizarse para el cribado de las metástasis óseas y cuál debe ser el algoritmo u orden de exploraciones a realizar.

6.5.3 Detección de enfermedad extra-ósea

Finalmente, cabe destacar que el PET/TC con ^{11}C -Colina permite en una única exploración el diagnóstico de la recurrencia local, adenopática o metastásica a distancia. Así, en nuestro estudio ha permitido la detección de enfermedad extra-ósea en 26 pacientes (15,4%), con impacto en la planificación de la terapia en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata.

Las metástasis en hígado requieren la realización de una TC con contraste (Figura 44), las de pulmón de una TC inspiratoria (Figura 45), mientras que las localizaciones infrecuentes (Figura 46) y los segundos tumores primarios requieren confirmación dirigida (Figura 47. Ca. Colon / Figura 48 Ca Pulmón / Figura 49 Ca. unión esófago-gástrica).

Figura 44.

Paciente con antecedente de Ca. de próstata tratado con prostatectomía. Recidiva infradiafragmática tratada con radioterapia. Presenta elevación del PSA (8,5 ng/ml).

44.A. Estudio PET/TC con ^{11}C -Colina. Imagen volumétrica, en la que se ajusta la intensidad para valorar el parénquima hepato-esplénico, muestra una actividad irregular hepática. En los cortes axiales se evidencian múltiples lesiones hipodensas hepáticas, en el contexto de una moderada hepatomegalia, con comportamiento hipometabólico con ^{11}C -Colina.

44.B. Estudio PET/TC con contraste endovenoso con ^{18}F -FDG. Imagen volumétrica y cortes axiales que muestran múltiples lesiones hepáticas caracterizadas por presentar captación periférica de contraste endovenoso y de ^{18}F -FDG, con centro hipodenso e hipoactivo, compatibles con lesiones metastásicas, con centro fibrótico/necrótico. Se realiza punción dirigida ecográficamente que confirma la existencia de metástasis de origen prostático.

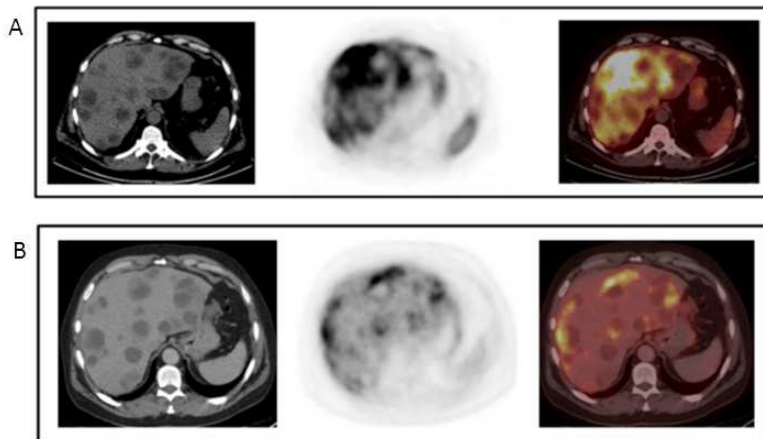


Figura 45.

Paciente diagnosticado de Ca de próstata. Gleason 5+4. PSA 31 ng/ml. El estudio PET/TC con ^{11}C -Colina presenta lesiones en ápex pulmonar derecho y lóbulo superior del pulmón izquierdo metabólicamente activas realizándose estudio dirigido que confirma la existencia de M1 pulmonares.

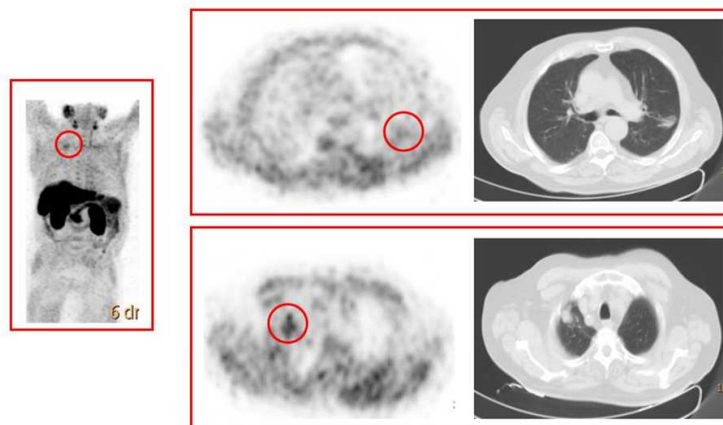


Figura 46.

Paciente con antecedentes de Ca de próstata tratado con prostatectomía. Presenta elevación del PSA (4,2 ng/ml). El estudio PET/TC con ^{11}C -Colina muestra dos focos hipermetabólicos peneanos, el más activo (SUV max. 4,8) en el cuerpo cavernoso y, el otro, en situación más distal, menos captante (SUV max 2,5). En el resto del rastreo corporal total no se evidencian otras imágenes captantes de ^{11}C -Colina que puedan ser consideradas como patológicas. Se realiza biopsia de una de las lesiones confirmando la presencia de M1 tratada con radioterapia.

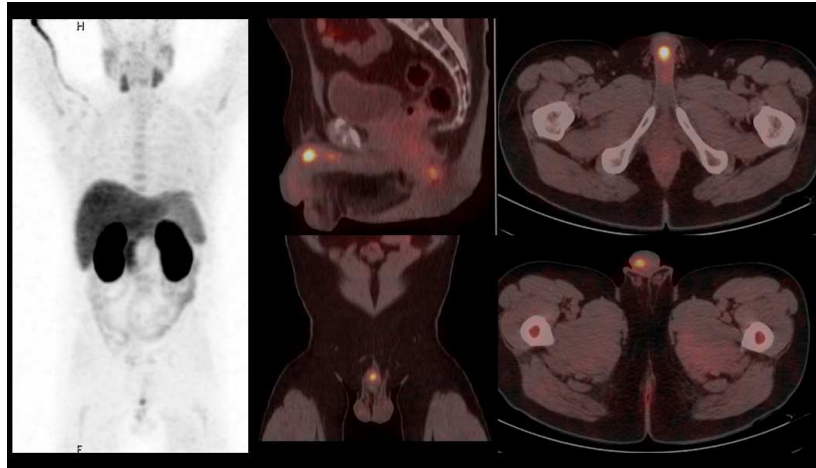


Figura 47.

Paciente de 67 años, con antecedentes de adenocarcinoma de próstata, tratado con radioterapia hace 3 años, que presenta elevación progresiva de PSA (5,2 ng/ml).

47.A. Intensa hipercaptación focal del trazador (SUVmax 4,9) coincidente con un engrosamiento parietal del colon sigmoide, de aproximadamente 5 cm, que sugiere proceso neoplasia, observándose un aumento de densidad de los planos grasos perisigmoideos y pequeñas formaciones nodulares adyacentes < 6 mm.

47.B Foco hipermetabólico de ^{11}C -Colina (SUVmax 2,9) en la región medio-basal de la glándula prostática izquierda, sospechoso de recidiva tumoral activa.

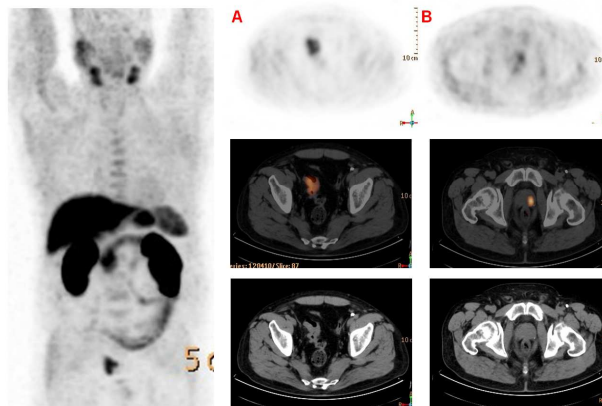


Figura 48.

Paciente de 71 años, con antecedentes de adenocarcinoma de próstata, tratado con prostatectomía hace 4 años (PSA post-cirugía 4.16 ng/ml), por lo que se realizó radioterapia (finalizada hace 2 años). Presenta elevación progresiva del PSA (post-radioterapia: 0.12 ng/ml / actual 2 ng/ml).

48.A. Hipercaptación de ^{11}C -Colina en la masa apical pulmonar izquierdo (SUVmáx 3.9). 48 B, C y D. Depósitos del trazador en región paratraqueal derecha (SUVmáx 2.2) hilio derecho (SUVmáx 2.5) área subcarinal (SUVmáx 2,6) y región paraesofágica izquierda, adyacente a vena cava inferior (SUVmáx 2.1). 48.E. Todas estas lesiones son evidentes, con mayor grado de actividad metabólica, en el estudio PET/TC con ^{18}F -FDG.

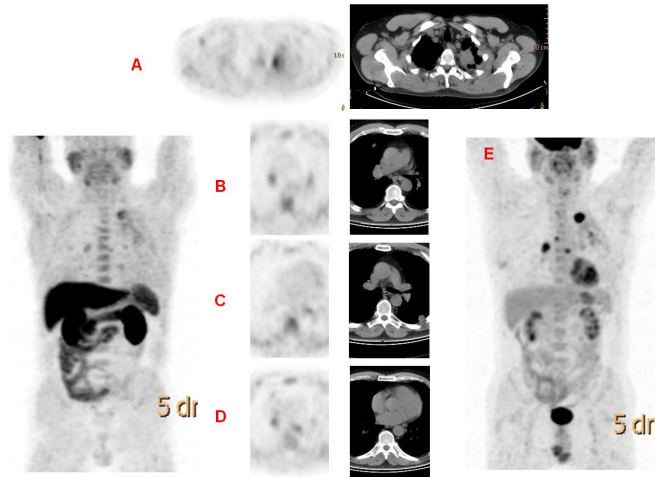
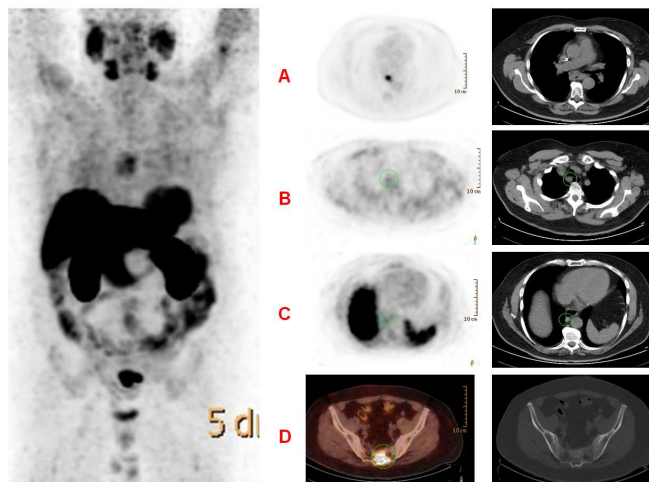


Figura 49.

Paciente de 75 años, con antecedentes de adenocarcinoma de próstata, tratado con prostatectomía hace 6 años. Recidiva bioquímica tratada con radio y braquiterapia hace 4 años. Actualmente leve pero persistente elevación de PSA (0,3 ng/ml).

49.A Intensa hipercaptación del trazador (SUVmáx 5,3) en el tercio medio del esófago, con engrosamiento concéntrico de sus paredes, de aproximadamente 6 cm y extensión a planos grasos peri-esofágicos. 49.B y C. Adenopatías de tamaño significativo, hipermetabólicas, en región para-esofágica posterior (SUVmáx 2,9), y en el surco traqueo-esofágico (SUVmáx 2,5). Actividad fisiológica pulmonar (SUVmax 0,9) y mediastínica (SUVmax 1,3). 49.D.Intensa hipercaptación de ^{11}C -Colina en S3 (SUVmáx 14) compatible con M1, aunque sin práctica traducción en el componente TC. Actividad fisiológica ala sacra derecha (SUVmax 1,6).



7. LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta tres limitaciones:

1. La principal está en relación con la imposibilidad de verificar histológicamente todas las captaciones anormales de ^{11}C -Colina, en muchas ocasiones por la no accesibilidad de las lesiones y por no estar justificado éticamente, al no suponer un cambio en la estrategia terapéutica. Sin embargo, a pesar que los estándares de referencia que hemos empleado puedan ser cuestionables, son los que se han adoptado en otros estudios similares ¹⁵³.
2. La incapacidad para detectar infiltración microscópica o de volumen inferior a 5 mm de la PET. La negatividad de esta exploración no permite calcular el valor predictivo negativo exacto de la técnica.
3. La posibilidad de que procesos inflamatorios causen depósitos falsos positivos de ^{11}C -Colina ¹⁵⁴, que debe tenerse en cuenta en aquellos casos en los que no se pudo obtener confirmación histológica. La evolución, los hallazgos de otras técnicas de imagen y la respuesta a la terapia permiten sugerir que no tuvimos falsos positivos.

8. CONCLUSIONES

Los estudios PET/TC, en especial las exploraciones PET/TC con ^{11}C -Colina, juegan un papel determinante en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con cáncer de próstata.

8.1. ESTUDIO METODOLOGÍA “DOBLE FASE”

1. La realización de imágenes “doble fase” con ^{11}C -Colina es posible técnicamente a pesar del corto tiempo de vida media física de este radioisótopo.
2. La imagen tardía es superior a la imagen precoz. Para la diferenciación de lesiones benignas y malignas, en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata tras tratamiento radical, el mejor parámetro es el cálculo de la variación del SUV, que se obtienen con el estudio “doble fase”.

8.2. ESTUDIO DE EXTENSIÓN INICIAL

1. La PET/TC con ^{11}C -Colina permite en un solo procedimiento la estadificación de los pacientes con cáncer de próstata de riesgo medio/alto.
2. La PET/TC con ^{11}C -Colina excluye la existencia de enfermedad adenopática o metastásica a distancia, selecciona a los pacientes candidatos a radioterapia y planifica este procedimiento.

8.3. ESTUDIO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

1. La PET/TC con ^{11}C -Colina muestra un rendimiento diagnóstico superior al de la PET/TC con ^{18}F -FDG para la detección de la recidiva en pacientes con PSA elevado tras tratamiento radical de cáncer de próstata. La estadificación mediante PET/TC con ^{11}C -Colina tiene impacto directo en la selección de la terapia más adecuada tras una recidiva de un cáncer prostático tratado radicalmente.
2. La sensibilidad de la PET/TC con ^{11}C -Colina se relaciona directamente con la cifra de PSA, es mayor en los pacientes tratados con prostatectomía quirúrgica que en los pacientes tratados con radioterapia radical y no parece modificarse con la terapia antiandrogénica.

3. La PET/TC con ^{11}C -Colina y la RM multiparamétrica tienen un papel complementario para la detección de recidiva local del cáncer de próstata, con sensibilidad similar para la detección de infiltración ganglionar. La PET/TC con ^{11}C -Colina, como técnica de cuerpo completo, permite mejor estadificación ósea.
4. La PET/TC con ^{11}C -Colina muestra una mayor sensibilidad y especificidad que la gammagrafía ósea en la detección precoz de lesiones metastásicas en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata. Además, en un único procedimiento permite la re-estadificación extra-ósea.
5. La PET/TC con ^{18}F -Fluoruro presenta mayor sensibilidad y especificidad que la gammagrafía ósea en la detección de metástasis óseas. La PET/TC con ^{18}F -Fluoruro es discretamente más sensible que la PET/TC con ^{11}C -Colina, pero su especificidad es más limitada.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1) Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61; 212–236.
- 2) Damber JE, Aus G. Prostate Cancer. *Lancet* 2008; 37: 1710-1721.
- 3) Jernal A, Murray T, Ward E, Murray T, Xu J, Smigdal C, et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
- 4) Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F. National prostate cancer registry 2010 in Spain. *Actas Urol Esp.* 2013;37:12-9.
- 5) McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897–906.
- 6) Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, et al. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features. *J Urol* 2008; 179: 1762–1767.
- 7) Palmgren JS, Karavadia SS, Wakefield MR. Unusual and underappreciated: Small cell carcinoma of the prostate. *Semin Oncol.* 2007;34:22–9.
- 8) Yashi M, Terauchi F, Nukui A, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: A case report and short literature review. *Urol Oncol.* 2006;24:313-317.
- 9) Wu LM, Xu JR, Gu HY, et al. Usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Acad Radiol.* 2012; 19: 1215-24.
- 10) Björk T, Lilja H, Christensson A. The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 1999; 84: 1021-7.

- 11) D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA*. 2005;294: 440-7.
- 12) Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007; 243: 28-53.
- 13) Bak JB, Landas SK, Haas GP. Characterization of prostate cancer missed by sextant biopsy. *Clin Prostate Cancer*. 2003;2:115–118.
- 14) Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, et al. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol*. 2008;54:371–81.
- 15) Futterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils—local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol*. 2007;17:1055–1065.
- 16) Vilanova JC, Comet J, Garcia-Figueiras R, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Radiologia*. 2010; 52:513-24.
- 17) Mueller-Lisse UG, Scherr MK. Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol*. 2007;63:351–360.
- 18) Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology*. 2005;234:804–814.
- 19) Giles SL, Morgan VA, Riches SF, et al. Apparent diffusion coefficient as a predictive biomarker of prostate cancer progression: value of fast and slow diffusion components. *AJR* 2011; 46: 586-591
- 20) Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229: 248-254.
- 21) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.

- 22) Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R, et al. Implications of the International Society of Urological Pathology Modified Gleason Grading System. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136: 426–434.
- 23) D’Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al. Determinants of prostate cancer specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4567-4573.
- 24) Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology* 2007; 245: 176-85.
- 25) De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 331-335.
- 26) Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, et al. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008; 49:107-20.
- 27) Heesakkers RA, Hovels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 850-6.
- 28) Eiber M, Beer AJ, Holzapfel K, et al. Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. *Invest Radiol* 2010; 45: 15-23.
- 29) Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Lymph Node Involvement Identification in Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2012 Sep 25.
- 30) Hacker A, Jeschke S, Leeb K, Prammer K, Ziegerhofer J, Segal W et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2006; 176: 2014–8.

- 31) Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, et al. 11C-choline 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: 392-401.
- 32) Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-176.
- 33) Martínez del Valle Torres MD, Gutiérrez Cardo AL, Ortega Lozano SJ, et al. Imaging techniques in the evaluation of metastatic bone disease. *Rev Esp Med Nucl* 2007; 26: 237-258.
- 34) Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122-2127.
- 35) OncoGuía de próstata. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Noviembre 2004 (OG02/2004)
- 36) Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005; 35:135-42.
- 37) Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer* 2000; 88: Suppl: 2927-33.
- 38) Schirrmester H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of clinical value of planar bone scan, SPECT and 18F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42: 1800-1804.
- 39) Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol*. 2007; 177:540-545.
- 40) Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostatespecific antigen. Urology* 2003; 61: 365-369.

- 41) Heidenreich A, P.J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, et al. European Guidelines on prostate cancer, European association of urology, 2013.
- 42) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65:965–974.
- 43) Kessler B, Albertsen P. The natural history of prostate cancer. *Urol Clin N Am.* 2003;30:219–26.
- 44) Bott SR. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 211-16.
- 45) Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 61: 326-340.
- 46) Wassberg C, Akin O, Vargas HA, Shukla-Dave A, Zhang J, Hricak H. The incremental value if contrast-enhanced MRI in the detection of biopsy proven local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: effect of reader experience. *AJR.* 2012; 199: 360-366.
- 47) Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology.* 2008; 63: 387-395.
- 48) Whitmore W. Natural history and staging of prostate Cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 205-220
- 49) Loblaw D, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al . American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 2: 2927-41.
- 50) Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol.* 2001; 166: 2101-8

- 51) Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. *J Urol.* 2001;166:1729-33.
- 52) Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:1097-1
- 53) Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiother Oncol.* 2004;71:23-8.
- 54) The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol.* 1997;79:235-46.
- 55) Gomella LG, Petrylak DP, Shayegan B. Current management of advanced and castration resistant prostate cancer. *Can J Urol.* 2014; 21: 1-6.
- 56) D'angelo G, Sciuto R, Salvatori M, Sperduti I, Mantini G, Maini CL, Mariani G. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Dec;56(6):538-43.
- 57) Pandit-Taskar N, Larson SM, Carrasquillo JA. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: α therapy with ^{223}Ra -dichloride. *J Nucl Med.* 2014 Feb;55(2):268-74.
- 58) Jadvar H. Prostate cancer: PET with ^{18}F -FDG, ^{18}F - or ^{11}C -acetate, and ^{18}F - or ^{11}C -choline. *J Nucl Med.* 2011;-52:-81-9.
- 59) Hara T, Kosaka N and Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998; 39: 990-5.
- 60) Nanni C, Castellucci P, Farsad M, Rubello D, Fanti S. ^{11}C / ^{18}F -choline PET or ^{11}C / ^{18}F -acetate PET in prostate cancer: may a choice be recommended? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1704-1705.

- 61) Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause BJ. Choline PET and PET/CT in Primary Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Theranostics*. 2012; 2: 318-330.
- 62) Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:287-297.
- 63) García JR, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:85-9.
- 64) García Vicente A, Nuñez Garcia A, Palomar Muñoz A, et al. PET-TAC con ¹⁸F-FDG tras llenado retrogrado vesical en el estudio de patología pélvica maligna. *Rev Esp Med Nucl*. 2011;30:71-6.
- 65) ICRP Publication 80: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. International Commission on Radiological Protection 1998
- 66) Kotzerke J, Gschwend JE, Neumaier B. PET for prostate cancer imaging: still a quandary or the ultimate solution? *J Nucl Med* 2002; 43: 200-202.
- 67) Lodi F, Malicia C, Casteullucci P et al. Síntesis of oncological [¹¹C]radiopharmaceuticals for clinical PET. *Nucl Med Biol* 2012;39:447-460
- 68) Breeuwsma AJ, Pruim J, Jongen MM, Suurmeijer AJ, Vaalburg W, Nijman RJ, et al. In vivo uptake of ¹¹C-choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 668–673.
- 69) Massaro A, Ferretti A, Secchiero C, Cittadin S, Milan E, Tamiso L, et al. Optimising ¹⁸F-Choline PET/CT Acquisition Protocol in Prostate Cancer Patients. *N Am J Med Sci* 2012; 4: 416–420.
- 70) Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN. Localization of primary prostate cancer with dual-phase ¹⁸F-fluorocholine PET. *J Nucl Med* 2006; 47: 262-269.
- 71) BJUI Grupo PET. On line.

- 72) Tolvanen T, Yli-Kerttula T, Ujula T, Autio A, Lehtikainen P, Minn H, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of [(11)C]choline: a comparison between rat and human data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 874-883.
- 73) ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals.. Addendum 4 to ICRP Publication 53. *Ann ICRP* 2013
- 74) De Arcocha M, Portilla-Quattrociochi H, Medina-Quiroz P, Carril JM. Current status of the use of 18F-sodium fluoride in bone disease. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012; 31: 51-57.
- 75) Czernin J, Satyamurthy N, Schiepers C. Molecular mechanisms of bone 18F-NaF deposition. *J Nucl Med.* 2010;51:1826-1829
- 76) Segall G, Delbeke D, Stabin MG, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R, et al. SNM Practice Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans 1.0. *J Nucl Med* 2010; 51: 235-259.
- 77) Roivainen A, Forsback S, Grönroos T et al. Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 25-32.
- 78) Sutinen E, Nurmi M, Roivainen A, et al. Kinetics of [11C]choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur J Med Mol Imaging* 2004; 31: 317-324.
- 79) Rouvière O. Imaging techniques for local recurrence of prostate cancer: for whom, why and how?. *Diagn Interv Imaging* 2012; 93: 279-290.
- 80) Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, et al. The detection rate of [11 C]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.
- 81) Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. 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.
- 82) Breeuwsma AJ, Pruim J, Jongen MM, et al. In vivo uptake of 11C-choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32: 668-73.

- 83) Lamothe F, Kovi J, Heshmat MY, et al. Dissemination of prostatic carcinoma: an autopsy study. *Journal of the National Medical Association* 1986; 78: 1083-1086.
- 84) Inoue S, Shiina H, Arichi N. Identification of lymphatic pathway involved in the spreading of prostate cancer by fluorescence navigation approach with intraoperatively injected indocyanine green. *Can Urol Assoc J.* 2011; 5: 254-259.
- 85) Tokuda Y, Carlino LJ, Gopalan A, et al. Prostate cancer topography and patterns of lymph node metastasis. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34:1862-1867
- 86) Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated 11C-choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2007; 52: 423-9.
- 87) Rosa M, Chopra HK, Sahoo S. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of metastatic prostate carcinoma to inguinal lymph node. *Diagn Cytopathol.* 2007; 35: 565-567.
- 88) Liu Q, Peng Z, Liu Q, et al. The role of 11C-choline positron emission tomography-computed tomography and videomediastinoscopy in the evaluation of diseases of middle mediastinum. *Chin Med J* 2006; 119(8):634-639.
- 89) Rietbergen DD, van der Hiel B, Vogel W, et al. Mediastinal lymph node uptake in patients with prostate carcinoma on F18-choline PET/CT. *Nucl Med Commun.* 2011; 32: 1143-7.
- 90) Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, 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: 13-26.
- 91) Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. The use of F18-choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol* 2010;12: 98-107.
- 92) Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol.* 2012; 81: 893-6.

- 93) O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, et al. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol*. 1997; 158: 687-98.
- 94) Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of 11C-Choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005; 46: 1642-1649.
- 95) Picchio M, Giovannini E, Crivellaro C, Gianolli L, di Muzio N, Messa C. Clinical evidence on PET/CT for radiation therapy planning in prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2010; 96: 347-50.
- 96) Murphy RC, Kawashima A, Peller PJ. The utility of 11C-choline PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide. *Am J Roentgenol* 2011; 196: 1390-1398
- 97) Yamaguchi T, Lee J, Uemura H, et al. Prostate cancer: a comparative study of 11C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 742-8.
- 98) Kwee SA, Coel MN, Lim J, et al. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholine positron emission tomography. *J Urol* 2005; 173: 252-5.
- 99) Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, Gottfried HW, Finsterbusch F, Kocot D, et al. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 1249-1254
- 100) Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C, et al. 11C-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; 35: 1065-1073.
- 101) Mena E, Turkbey B, Mani H, Adler S, Valera VA, Bernardo M, et al. 11C-Acetate PET/CT in localized prostate cancer: a study with MRI and histopathologic correlation. *J Nucl Med* 2012; 53: 538-545
- 102) Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, Petersen H, Svolgaard B, Marcussen N et al. [18F]-fluorocholine positron-emission/ computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *BJU Int* 2010; 106: 639-43.

- 103) Steuber T, Schlomm T, Heinzer H, et al. [F(18)]-fluoroethylcholine combined in-line PET-CT scan for detection of lymph-node metastasis in high risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy: Preliminary results from a prospective histology-based study. *Eur J Cancer* 2010; 46: 449-55.
- 104) Piert M, Park H, Khan A, et al. Detection of aggressive primary prostate cancer with 11C-choline PET/CT using multimodality fusion techniques. *J Nucl Med*. 2009;-50: 1585-93.
- 105) Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010; 254: 925–33.
- 106) Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, et al. Evaluation of 18F-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35 : 253-263.
- 107) Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single and multi-feld-of-view SPECT, 18F-Fluoride PET, and 18F-Fluoride PET/CT *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35:1766-74.
- 108) Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by F-18 fluorocholine and F-18 fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35:1766-74.
- 109) Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Santi I, Allegri V, Pettinato V. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2010; 24:485–92.
- 110) Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55: 448-57.
- 111) Pinkawa M, Attieh C, Piroth MD, Holy R, Nussen S, Klotz J. et al. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer—evaluation of the dose

distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiother Oncol.* 2009; 93:213–9.

- 112) Pinkawa M, Holy R, Piroth MD, Klotz J, Nussen S, Krohn T, et al. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer implementing molecular imaging with 18F-choline PET-CT to define a simultaneous integrated boost. *Strahlenther Onkol* 2010;186: 600–6.
- 113) Niyazi M, Bartenstein P, Belka C, Ganswindt U. Choline PET based dose-painting in prostate cancer—modelling of dose effects. *Radiat Oncol.* 2010;5:23.
- 114) Casamassima F, Masi L, Menichelli C, Bonucci I, Casamassima E, Lazzeri M et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011;97:49–55.
- 115) Würschmidt F, Petersen C, Wahl A, Dahle J, Kretschmer M. 18F-fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol* 2011; 6: 44.
- 116) Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak J et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy, initial experience. *Radiology* 2005; 236: 545-53.
- 117) Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, MRI and MR spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 2000; 164:400-4.
- 118) Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R, et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 936-943.
- 119) Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, Liao Y, Dorey F, DeKernion JB et al. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 2260-4.
- 120) Richter JA, Rodríguez M, Rioja J, Peñuelas I, Martí-Climent J, Garrastachu P, et al. Dual tracer 11C-choline and FDG-PET in the diagnosis of biochemical prostate cancer relapse after radical treatment. *Mol Imaging Biol.* 2010; 12: 210-217

- 121) Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Klotz J, Djukic V, Corral NE, et al. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer - evaluation of quality of life with and without (18)F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 14.
- 122) Albrecht S, Buchegger F, Soloviev D, Zaidi H, Veas H, Khan HG, et al. 11C-acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 185-196.
- 123) Wachter S, Tomek S, Kurtaran A, Wachter-Gerstner N, Djavan B, Becherer A et al. C11-acetate PET imaging and image fusion with computed tomography and MRI in patients with recurrent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2513-9.
- 124) Picchio M, Messa C, Landoni C et al. Value of 11C-Choline PET for re-staging prostate cancer: a comparison with 18F-FDG PET. *J Urol* 2003; 169: 1337-1340
- 125) Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1394-1400.
- 126) Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V, Garcia Parra R, Briganti A, Gianolli L, et al. PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 1106-1116.
- 127) Castellucci P, Fuccio C, Marzola MC, Al-Nahhas A, Rubello D, Fanti S. Prostate-specific antigen kinetics and choline PET/CT in patients with biochemical relapse after primary treatment for prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2011; 32: 475-478.
- 128) Fuccio C, Schiavina R, Castellucci P, Rubello D, Martorana G, Celli M, et al. 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.* 2011; 38: 1985-1889.
- 129) Ceci F, Castellucci P, Mamede M, Schiavina R, Rubello D, Fuccio C, et al. 11C-Choline PET/CT in patients with hormone-resistant prostate cancer showing biochemical relapse after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 14.

- 130) Scher HI, Jia X, Chi K, de Wit R, Berry WR, Albers P, et al. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2191-2198.
- 131) Yamaguchi T, Lee J, Uemura H, Sasaki T, Takahashi N, Oka T, et al. Prostate cancer: a comparative study of ¹¹C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 742-748.
- 132) Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, Kurhanewicz J, Manferrari F, Brunocilla E, Tonon C, Monetti N, Castellucci P, Fanti S, Coe M, Grigioni WF, Martorana G, Canini R, Barbiroli B. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and ¹¹C-choline PET/CT. *Radiology*. 2007 Sep; 244 (3): 797-806.
- 133) Park H, Wood D, Hussain H, Meyer CR, Shah RB, Johnson TD, et al. Introducing parametric fusion PET/MRI of primary prostate cancer. *J Nucl Med* 2012; 53: 546-551.
- 134) Contractor K, Challapalli A, Barwick T, Winkler M, Hellowell G, Hazell S, Tomasi G. Use of [¹¹C]choline PET-CT as a noninvasive method for detecting pelvic lymph node status from prostate cancer and relationship with choline kinase expression. *Clin Cancer Res*. 2011 17: 7673-838.
- 135) Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, et al. Prostate cancer: ¹H MRS DCEMR at 3T versus [¹⁸F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol*. 2012; 81: 700-708.
- 136) Hara T, Kosaka N, Kishi H. Development of ¹⁸F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J Nucl Med*. 2002; 43: 187-199.
- 137) Piccardo A, Paparo F, Picazzo R, Naseri M, Ricci P, Marziano A, et al. Value of fused ¹⁸F-Choline-PET/MRI to evaluate prostate cancer relapse in patients showing biochemical recurrence after EBRT: preliminary results. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 103718.

- 138) Luboldt W, Küfer R, Blumstein N, Toussaint TL, Kluge A, Seemann MD, et al. Prostate carcinoma: diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and 11C choline PET/CT for detection of bone metastases. *Radiology* 2008; 249: 1017-1025.
- 139) Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-cholinePET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med.* 2014; 55: 223-232.
- 140) Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, Holzapfel K, Ganter C, Weirich G, et al. Restricted water diffusibility as measured by diffusion-weighted MR imaging and choline uptake in 11C-choline PET/CT are correlated in pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *Mol Imaging Biol.* 2011; 13: 352-361.
- 141) Van den Bergh L, KooleM, Isebaert S, Joniau S, Deroose CM, Oyen R, et al. Is there an additional value of (11)C-choline PET-CT to T2- weighted MRI images in the localization of intraprostatic tumor nodules? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83: 1486-92.
- 142) Park H, Meyer CR, Wood D, Khan A, Shah R, Hussain H., et al. Validation of automatic target volume definition as demonstrated for 11C-choline PET/CT of human prostate cancer using multi-modality fusion techniques. *Acad Radiol.* 2010; 17: 614-623.
- 143) Antoch G, Bockisch A. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36: S113-S120.
- 144) Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1807-1812.
- 145) Lee JW, Lee SM, Lee HS, et al. Comparison of diagnostic ability between (99m)Tc-MDP bone scan and (18)F-FDG PET/CT for bone metastasis in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med* 2012; 26: 627-633.
- 146) Behesti et al. Vali R, Waldenberger P, et al. The use of F-18 Choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Imaging Biol* 2009; 11: 446-454.

- 147) Goya M, Ishii G, Miyamoto S et al. Prostate-specific antigen induces apoptosis of osteoclast precursors: potential role in osteoblastic bone metastases of prostate cancer. *The Prostate* 2006; 66:1573-1584.
- 148) Beheshti M, Langsteger W. Choline PET/CT compared with bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 910-911.
- 149) Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *ClinOrthopRelat Res* 1995; 312:4-9.
- 150) Dodds PR, Caride VJ, Lytton B. The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *J Urol*. 1981; 126: 753-755.
- 151) Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18)F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001;42: 1800-1804.
- 152) Luboldt W, Küfer R, Blumstein N, Toussaint TL, Kluge A, Seemann MD, et al. Prostate carcinoma: diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases. *Radiology*. 2008; 249: 1017-1025.
- 153) Chondrogiannis S, Marzola MC, Ferretti A, Maffione AM, Rampin L, Grassetto G, et al. Role of 18F-choline PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Eur J Nuc Med Mol Imag* 2013; 40: 1356-1364.
- 154) van Waarde A, Jager PL, Ishiwata K, Dierckx RA, Elsinga PH. Comparison of Sigma ligands and metabolic PET tracers for differentiating tumor from inflammation. *J Nucl Med* 2006; 47: 150-4.