

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Radiología y Medicina Física



TESIS DOCTORAL

**Utilidad de la PET-CT ^{18}F -Colina en los pacientes con
recidiva bioquímica de cáncer de próstata**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Amparo Cobo Rodríguez

Director

José Luis Carreras Delgado

Madrid

Ed. electrónica 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



**UTILIDAD DE LA PET-CT ^{18}F -COLINA EN LOS PACIENTES
CON RECIDIVA BIOQUÍMICA DE CÁNCER DE PRÓSTATA**

TESIS DOCTORAL PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTOR EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS, PRESENTADA POR:

AMPARO COBO RODRÍGUEZ

BAJO LA DIRECCIÓN DEL PROF. DR. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Madrid, Enero de 2019

AGRADECIMIENTOS

La primera persona a la que quiero dar las gracias es a mi director de tesis, el Prof. Dr. Carreras Delgado por aceptar desde el principio la propuesta de dirigirme este trabajo, y al Dr. Olmos García quién también quiso confiar en mí para llevar a cabo este proyecto. Gracias también por supuesto a la Dra. Pérez Castejón por su disponibilidad y buen hacer como tutora de este trabajo.

A mi Madre, Maribel, por su comprensión continua, por su apoyo incondicional y por su estímulo constante. Gracias Mamá por no rendirte nunca y por “contagiarme” ese entusiasmo y vitalidad.

A mis hermanos Isi, Mané, Pablo, Anita y Juan, por estar siempre ahí, cada uno a su manera y en su sitio, pero a la vez pendientes de “mis pequeños avances”.

A las personas que he “martirizado” durante estos años con la tesis y por las que he sacrificado tantos momentos, en especial a Juana Pastor. Gracias por tu paciencia en mis tiempos de enclaustramiento con la tesis.

Gracias también a las personas que, aún no estando ya físicamente conmigo, desde un lugar mejor me han ayudado e inspirado a realizar este trabajo, concretamente a mi Abuela Ana. De ella aprendí, entre otras muchas cosas, a trabajar en silencio, sin hacer ruido y a conseguir grandes objetivos a pasitos cortos. Gracias por los 28 años que te pude disfrutar, Abuela.

A Jesús Montanero Fernández, profesor titular de la Universidad de Extremadura del área de Estadística e Investigación operativa. Gracias por tu disponibilidad siempre plena y por desenredarme en los momentos de crisis; por guiarme y orientarme en el mundo de la estadística. Ha sido un verdadero placer trabajar contigo.

Gracias a Paloma, Marisa, Mariam y Aurora por adentrarme en el apasionante mundo de la Medicina Nuclear, y como no a mis “resis mayores”, Claudia y Juanga.

A los entonces residentes de Medicina Nuclear -ya especialistas- del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por todo el tiempo y esfuerzo dedicados, y lo más importante, siempre con una sonrisa y de buen humor. Durante el tiempo que pasamos juntos fuisteis para mí una auténtica familia. Gracias a Olatz, Luisa, Eric, Eddi y Marta. No puedo dejar de dar las gracias también a María Cabrera, por su ayuda y sus consejos en los comienzos de mi tesis, y sobre todo por su amistad.

Gracias a todas esas personas que aún sin ellas mismas saberlo me han motivado y han sido puntos clave en el proceso de elaboración de esta tesis. Cada uno habéis sido para mí un “Ángel de la Guarda”.

Gracias finalmente a mi Padre, Isidoro, mi Maestro. Para mí eres referencia y guía en el camino. Gracias por tu ejemplo, Papá, por tu honestidad y rectitud constantes, y por enseñarme que la verdadera grandeza de la vocación del médico es el servicio a los demás.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

1- INTRODUCCIÓN

1.1- CÁNCER DE PRÓSTATA.....	PÁG 1
1.1.1-EPIDEMIOLOGÍA.....	PÁG 1
1.1.2- ANATOMÍA E HISTOLOGÍA.....	PÁG 3
1.1.3- DIAGNÓSTICO.....	PÁG 4
1.1.4- ESTADIFICACIÓN	
1.4.1-SEGÚN SU EXTENSIÓN (TNM).....	PÁG 5
1.4.2-SEGÚN SU GRADO HISTOPATOLÓGICO (GLEASON).....	PÁG 6
1.4.3- SEGÚN SU ESTADIO CLÍNICO O RIESGO (CLASIFICACIÓN <i>D'AMICO</i>)	PÁG 7
1.1.5- TRATAMIENTO.....	PÁG 7
1.2- MARCADOR TUMORAL: PSA.....	PÁG 10
1.2.1- CINÉTICA DEL PSA.....	PÁG 11
1.2.1.1- TIEMPO DE DUPLICACIÓN DEL PSA (PSAdt).....	PÁG 11
1.2.1.2- VELOCIDAD DEL PSA (PSAv).....	PÁG 11
1.2.3- RECIDIVA BIOQUIMICA.....	PÁG 12
1.3- TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)	
1.3.1- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA PET.....	PÁG 13
1.3.2-TIPOS DE TRAZADORES	
1.3.2.1- 2-FLUORO-2-DESOXI-D-GLUCOSA (FDG).....	PÁG 15
1.3.2.2- ACETATO.....	PÁG 16
1.3.2.3- METIONINA.....	PÁG 16
1.3.2.4- FLÚORDIHIDROTESTOSTERONA (FDHT).....	PÁG 16
1.3.2.5- FLUORURO.....	PÁG 16

1.3.2.6- ANÁLOGOS DE LA COLINA.....	PÁG 17
1.3.2.6.1- ¹¹ C-COLINA.....	PÁG 17
1.3.2.6.2- ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 17
1.3.2.7- ANTÍGENO DE MEMBRANA PROSTÁTICO ESPECÍFICO.....	PÁG 19
1.3.3- PET-MR.....	PÁG 22
2- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	PÁG 23
3- MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1- DISEÑO DEL TRABAJO Y POBLACIÓN ESTUDIADA.....	PÁG 24
3.1.1-CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	PÁG 24
3.1.2-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	PÁG 24
3.2- CARACTERÍSTICAS DE LA ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 24
3.3- FÁRMACO DE USO INDIVIDUALIZADO.....	PÁG 26
3.4- PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA PET-CT ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 27
3.5- PROCESADO E INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES PET-CT ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 27
3.6- VALORACIÓN DE OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN	
3.6.1- Gammagrafía ósea.....	PÁG 28
3.6.2- Tomografía axial computarizada.....	PÁG 28
3.7- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	PÁG 29
3.8- SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	PÁG 30

4- RESULTADOS

4.1- POBLACIÓN ESTUDIADA

4.1.1- DISTRIBUCIÓN POR EDADES.....	PÁG 31
4.1.2- GRADO HISTOLÓGICO SEGÚN LA ESCALA GLEASON	
4.1.2.1- ABSOLUTO.....	PÁG 31
4.1.2.2- RELATIVO.....	PÁG 32
4.1.3- ESCALA DE RIESGO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN <i>D'AMICO</i>	PÁG 32
4.1.4- ESTADIFICACIÓN TNM.....	PÁG 32
4.1.5- TRATAMIENTO INICIAL.....	PÁG 33
4.1.6- CIFRAS DE PSA AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO RADICAL.....	PÁG 33

4.2- RECIDIVA BIOQUÍMICA

4.2.1- CIFRAS DE PSA RECIDIVA.....	PÁG 35
4.2.1.1- CINÉTICA DEL PSA: PSA _{dt} y PSA _{v'}	PÁG 36
4.2.2- TIEMPO ENTRE PSA FINAL Y PSA RECIDIVA.....	PÁG 39

4.3- ¹⁸F-COLINA PET-CT

4.3.1- DETECCIÓN HALLAZGOS: LOCAL, REGIONAL, A DISTANCIA.....	PÁG 39
4.3.2- PSA RECIDIVA Y RESULTADO DEL PET-CT.....	PÁG 42
4.3.3- SUV _{máx} Y TAMAÑO DE LAS LESIONES.....	PÁG 43
4.3.4- GAMMAGRAFÍA ÓSEA DUDOSA Y PET-CT ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 45
4.3.5- TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DUDOSA Y PET-CT ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 45

4.4.- TRATAMIENTO POSTERIOR Y SEGUIMIENTO

4.4.1- TIPO DE TRATAMIENTO FINAL.....	PÁG 46
4.4.2- CIFRAS DE PSA A LOS 12 MESES DE LA PET-CT.....	PÁG 46
4.4.3- CORRELACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA.....	PÁG 47

5- DISCUSIÓN

5. 1- PET-CT ¹⁸ F-COLINA EN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA CÁNCER DE PRÓSTATA.....	PÁG 49
---	--------

5.2.- TASA DE DETECCIÓN DE LA PET-CT ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 50
5.3- ELEVACIÓN DEL PSA Y TASA DE DETECCIÓN PET-CT ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 50
5.4- CINÉTICA DEL PSA Y TASA DE DETECCIÓN DE LA PET-CT ¹⁸ F-COLINA	PÁG 51
5.5- RELACIÓN ENTRE LA TASA DE DETECCIÓN DE LA PET-CT Y EL GLEASON SCORE.....	PÁG 53
5.6- RELACIÓN ENTRE TASA DE DETECCIÓN DE LA ¹⁸ F-COLINA Y TNM.....	PÁG 53
5.7- RELACIÓN ENTRE TIPO DE TRATAMIENTO RADICAL Y TASA DE DETECCIÓN.....	PÁG 53
5.8- COMPARACIÓN ENTRE GAMMAGRAFÍA ÓSEA Y PET-CT ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 54
5.9- RELACIÓN ENTRE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y PET-CT ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 55
5.10- PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LA PET-CT ¹⁸ F-COLINA.....	PÁG 56
5.11- ¹⁸ F-COLINA, FÁRMACO DE USO AUTORIZADO EN ESPAÑA.....	PÁG 56
6- CONCLUSIONES.....	PAG 58
7- BIBLIOGRAFÍA.....	PÁG 60
8- ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	PÁG 69
9- ANEXOS.....	PÁG 70
10- ÍNDICE DE TABLAS.....	PÁG 71
11- ÍNDICE DE FIGURAS.....	PÁG 74

RESUMEN

TÍTULO: UTILIDAD DE LA PET-CT ¹⁸F-COLINA EN LOS PACIENTES CON RECIDIVA BIOQUÍMICA DE CÁNCER DE PRÓSTATA.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es un tumor con elevada incidencia a nivel mundial, especialmente en los países desarrollados.

El Antígeno Prostático Específico (PSA) es un marcador útil en la detección precoz del CaP y también una herramienta fundamental en su seguimiento tras tratamiento radical. Se considera recidiva bioquímica (RB) a dos elevaciones consecutivas de PSA > 0,2ng/ml tras prostatectomía radical, o incrementos del PSA \geq 2ng/ml por encima del PSA nadir (definido como el valor de PSA más bajo alcanzado tras la radioterapia).

Para distinguir si la recidiva es local, regional o a distancia se realizan pruebas de imagen como la tomografía computarizada (CT), la resonancia magnética (RM) y la gammagrafía ósea (GGO), siendo con frecuencia negativas o no concluyentes en la localización de la recidiva.

La tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de un radiofármaco proporcionando información del flujo sanguíneo, del consumo de Oxígeno y de la actividad metabólica de los distintos tejidos. Para el estudio de la patología oncológica se ha empleado ampliamente la PET-CT con ¹⁸F-FDG. Sin embargo, en el CaP este radiotrazador presenta importantes limitaciones (elevada excreción urinaria y que los tumores prostáticos son en general de crecimiento lento y poco agresivos, por lo que presentan muy baja actividad glicolítica). Por ello se ha empleado en España la Colina, que posee significativa superioridad frente a aquel.

SÍNTESIS

Nuestra hipótesis es que la PET-CT ¹⁸F-Colina podría ser una excelente herramienta en el manejo de los pacientes con RB de CaP. Para ello nos planteamos los siguientes objetivos:

-Determinar un punto de corte del PSA a partir del cual los pacientes se beneficiarían de la PET-CT ¹⁸F-Colina.

-Valorar la tasa de detección de la PET-CT ¹⁸F-Colina en estos pacientes según la cifra del PSA.

-Re-estadificar a aquellos pacientes cuya positividad en la PET-CT puede hacer cambiar el tratamiento de la enfermedad.

-Valorar la relación entre el PSA al diagnóstico, el Gleason, el TNM, el PSA recidiva, el PSA_{dt} y la PSA_v' con los resultados de la PET-CT ¹⁸F-Colina.

-Analizar la aportación de la PET-CT ¹⁸F-Colina sobre los casos de GGO y/o CT dudosa o negativa.

Realizamos un estudio observacional incluyendo finalmente 73 pacientes, que acudieron en ayunas, y tras sondaje urinario se adquirieron las imágenes en dos fases: la primera inmediatamente tras la inyección del trazador, centrada en abdomen y pelvis, y la segunda - a los 15 minutos post-inyección- desde la región infraorbitaria a la raíz de los muslos.

Elaboramos una base de datos en una tabla de cálculo para realizar su posterior análisis estadístico con el programa SPSS versión 20.0.

El seguimiento de los pacientes se realizó durante al menos 12 meses desde la realización de la PET-CT ¹⁸F-Colina. Los resultados de la PET-CT se confrontaron con los datos histológicos en el caso de que existiesen, y las cifras posteriores de PSA.

CONCLUSIONES

1. La tasa de detección de la PET-CT ¹⁸F-Colina en nuestro estudio fue del 80,82% con valores de PSA > 2,0 ng/ml (S: 88,88% y E: 75,00%).

2. En todos los pacientes, fundamentalmente en aquellos con PSA levemente elevado (\leq 1,5ng/ml), habría que realizar un estudio de la cinética del PSA. Se propone un PSA_{dt} <6-7 meses como el mejor predictor de la positividad de la PET-CT ¹⁸F-Colina.

3. El valor del PSA_{dt} está además relacionado con la localización de los hallazgos en la PET-CT ¹⁸F-Colina, siendo éstos regionales o a distancia cuando el valor es \leq 6,3 meses y locales cuando es \geq 14,4 meses.

4. El PSA_{dt} se relaciona inversamente con la escala de Gleason y la estadificación TNM.

5. Los valores de SUV_{máx} en pacientes con recidiva bioquímica de CaP están relacionados significativamente con la distancia a la lesión prostática original: los mayores valores de SUV_{máx} se corresponden con metástasis más lejanas.

6. Comprobamos también que el SUV_{máx} es proporcional al tamaño del hallazgo tumoral, independientemente de su localización, por lo que el SUV_{máx} es un excelente marcador de la agresividad y progresión de las recidivas del CaP.

7. En los casos de GGO negativa o dudosa la PET-CT ¹⁸F-Colina permite la detección de lesiones metastásicas óseas incluso en pacientes con bajos valores de PSA, y ayuda a

descartarlas en caso de que no lo sean, con un alto valor predictivo positivo y especificidad.

8. La PET-CT ^{18}F -Colina (al ser una técnica multimodalidad y aportar información anatómica y funcional) es una técnica de gran utilidad para distinguir la naturaleza de las alteraciones morfológicas. Dicha cualidad sumada a que el CT para la fusión puede ser de características diagnósticas (si es de alta dosis y se realiza con contraste oral e intravenoso, además de hacerlo en condiciones de inspiración profunda para valorar el parénquima pulmonar) supone respecto al CT convencional una menor tasa de radiación y una disminución del tiempo de re-estadificación.

9. La PET-CT sirvió para decidir el tratamiento posterior a la recidiva: vigilancia activa, terapia dirigida o terapia sistémica, permitiendo así el ahorro de pruebas, con la disminución de riesgos para el paciente y costes al Sistema Nacional de Salud.

10. En los pacientes con recidiva bioquímica de CaP nos parece necesario incluir en el protocolo de adquisición de la PET-CT ^{18}F -Colina una fase precoz de la pelvis para la correcta valoración de las estructuras de dicha zona por la rápida y elevada eliminación urinaria de este trazador.

11. Nos parece muy conveniente y necesario la participación de los médicos nucleares en los comités hospitalarios multidisciplinares en el seguimiento de pacientes con CaP.

En definitiva, consideramos que la PET-CT ^{18}F -Colina debería ser la principal herramienta para re-estadificar a estos pacientes, ya que permite una localización precoz de la enfermedad y una valoración de la agresividad del tumor en base a la aportación funcional que hace esta técnica, posibilitando el mejor planteamiento terapéutico.

ABSTRACT

TITLE: CONTRIBUTION OF ^{18}F -CHOLINE PET-CT IN PATIENTS WITH BIOCHEMICAL RECURRENCE OF PROSTATE CANCER.

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is a tumor with high incidence worldwide, especially in developed countries.

Prostate Specific Antigen (PSA) is a useful marker in the early detection of PCa and also a fundamental tool in its follow-up after radical treatment. Biochemical recurrence (BR) is defined as two consecutive PSA elevations $> 0,2$ ng/ml after radical prostatectomy, or increases in PSA ≥ 2 ng/ml above nadir PSA (considered as the lowest PSA value after radiotherapy).

In order to distinguish whether the recurrence is local, regional or distant, imaging tests such as computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and bone scintigraphy (BS) are performed, being frequently negative or inconclusive in the location of the recurrence.

Positron emission tomography (PET) is based on obtaining tomographic images of 3D distribution of a radioisotope, providing information on blood flow, oxygen consumption and the metabolic activity of different tissues. PET-CT with ^{18}F -FDG has been widely used for the study of oncological processes. However, in PCa, this radiotracer presents important limitations (being the most remarkable the high urinary excretion and that prostate tumors are generally slow-growing and not very aggressive, so they have very low glycolytic activity). For this reason, Choline has been used in Spain, showing a significant superiority over ^{18}F -FDG.

SYNTHESIS

Our hypothesis is that ^{18}F -Choline PET-CT could be an excellent technique in the management of patients with BR of PCa. Our aim was to:

- Establish a PSA threshold from which patients would benefit from PET-CT ^{18}F -Choline.
- Assess the detection rate of PET-CT ^{18}F -Choline in these patients according to the PSA
- Re-stage those patients whose positivity in PET-CT can change the treatment.
- Assess the relationship between PSA at diagnosis, Gleason, TNM, PSA at recurrence, PSA_dt and PSA_v' with the results of PET-CT ^{18}F -Choline.
- Analyze the contribution of the PET-CT ^{18}F -Choline in case of doubtful or negative BS and / or CT.

We performed an observational study including 73 patients, who attended fasting, and after urinary catheterization images were acquired in two phases: the first immediately after the injection of the tracer, centered on the abdomen and pelvis, and the second - at 15 minutes post- injection - from the infraorbital region to the root of the thighs.

We create a database in a calculation table to perform its statistical analysis with the SPSS program version 20.0.

The follow-up of the patients was carried out for at least 12 months from the PET-CT ^{18}F -Choline. PET-CT results were compared with the histological data in the case that they existed, and the subsequent PSA values.

CONCLUSIONS

1. In our study the detection rate of ^{18}F -Choline PET-CT was 80.82% with PSA values > 2.0 ng/ml.
2. In all patients, mainly in those with slightly elevated PSA (≤ 1.5 ng / ml), a study of the PSA kinetics should be carried out. A PSA_{dt} $<6-7$ months is proposed, as the best predictor of the positivity of ^{18}F -Choline PET-CT.
3. PSA_{dt} is also related to the location of the findings in ^{18}F -Choline PET-CT, being regional or distant when the value is ≤ 6.3 months and local when it is ≥ 14.4 months.
4. PSA_{dt} is inversely correlated to the Gleason scale and the TNM staging
5. SUV_{max} values in patients with BR of PCa are significantly related to the distance to the original prostatic lesion: the higher the value of SUV_{max} the further you may find the metastases.
6. SUV_{max} is also proportional to the size of the tumoral finding, regardless of its location, so the SUV_{max} is an excellent marker of the aggressiveness and progression of PCa recurrences.
7. In cases of negative or doubtful BS, ^{18}F -Choline PET-CT allows the detection of metastatic bone lesions even in patients with low PSA values, and helps to rule them out if they are not, with a high positive predictive value and specificity.
8. ^{18}F -Choline PET-CT (as a multimodality tool that provides functional and anatomical information) is a very useful technique to distinguish the nature of morphological alterations. This, added to the fact that CT for fusion can be of diagnostic characteristics (high dose and with oral and intravenous contrast, besides doing it in conditions of deep

inspiration to assess the pulmonary parenchyma) supposes with respect to conventional CT a lower rate of radiation and a decrease in re-staging time.

9. PET-CT was used to decide the treatment after the relapse: active surveillance, directed therapy or systemic therapy, thus allowing the saving of tests, with the reduction of risks for the patient and costs to the national health system.

10. In patients with BR of PCa, it seems necessary to include in the protocol of acquisition of the ¹⁸F-Choline PET-CT an early phase of the pelvis for the correct assessment of the structures of that area due to the rapid and high urinary elimination of this tracer.

11. The participation of nuclear physicians in the multidisciplinary hospital committees in the follow-up of patients with PCa seems convenient and necessary.

In conclusion, we consider that ¹⁸F-Choline PET-CT should be the main tool for re-staging these patients, as it allows an early localization of the disease and an assessment of the aggressiveness of the tumor based on the functional contribution, enabling the best therapeutic approach.

1- INTRODUCCIÓN

1.1- CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1.1-EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata (CaP) es el 2º con más incidencia en España y el 4º en el mundo, con una tasa de incidencia en 2017 de 30.076 en España⁽¹⁾ y de 1.276.106 casos recogidos en todo el mundo en 2018⁽²⁾. Fue el responsable de la muerte de 358.989 personas en 2018 (la 8ª causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la 6ª entre los varones fallecidos por cáncer en 2018).

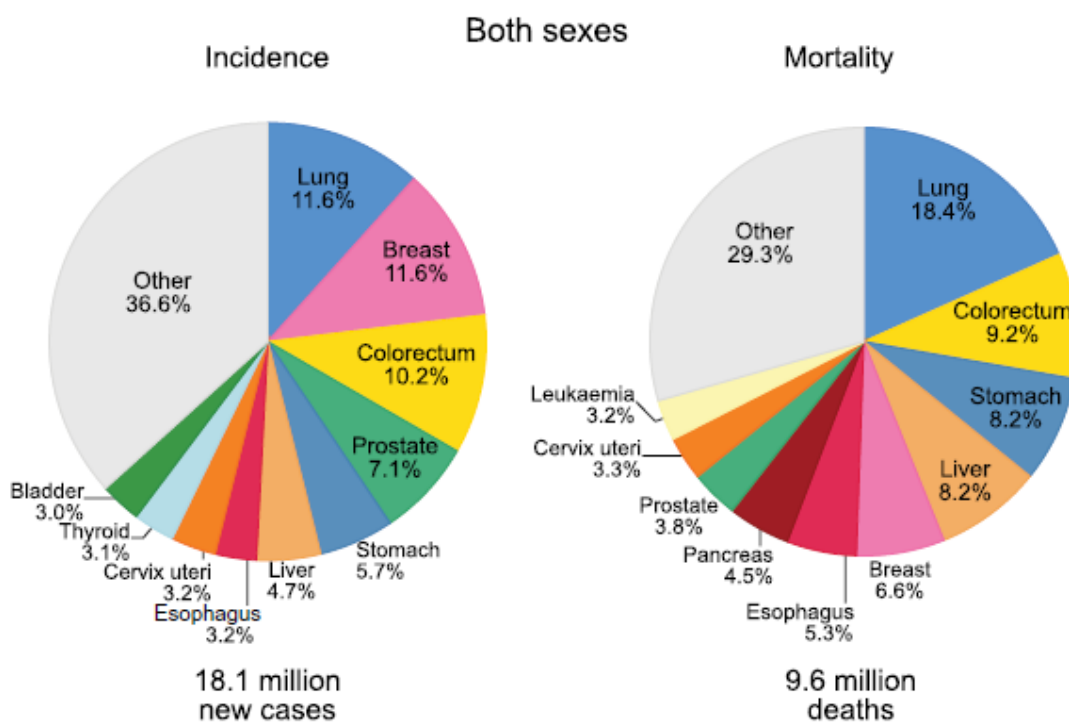


Figura 1- Tasas de incidencia y de mortalidad del CaP a nivel mundial en comparación con el resto de tumores en ambos sexos⁽²⁾.

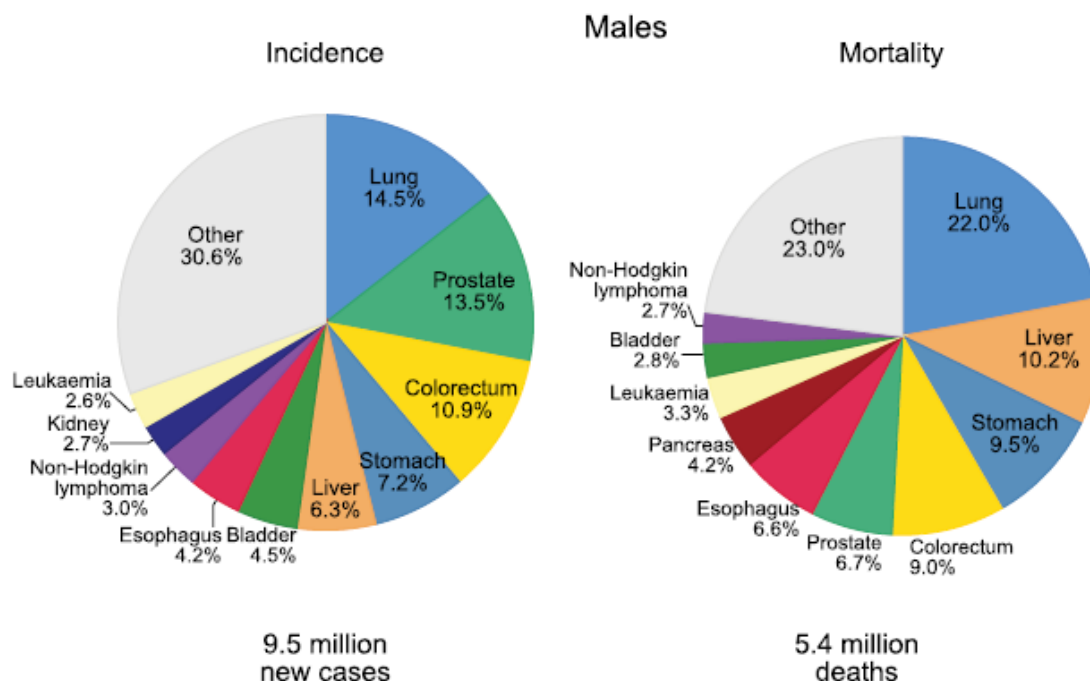


Figura 2- Tasas de incidencia y mortalidad del CaP mundial en comparación con el resto de tumores entre los varones⁽²⁾.

Casi las tres cuartas partes de los casos registrados ocurrieron en países desarrollados. Las tasas de incidencia fueron muy variables, siendo las más elevadas en Australia-Nueva Zelanda, Norte de Europa, Oeste de Europa y América del Norte (86,4, 85,7, 75,8 y 73,7/100.000 habitantes respectivamente) fundamentalmente por la práctica extendida de la determinación del antígeno prostático específico (PSA; *Prostate Specific Antigen*) y posterior biopsia en muchos casos. Las cifras de incidencia más bajas ocurrieron en el Sudeste Asiático y en el Sur de Asia Central (12,7 y 5,0/100.000 habitantes respectivamente), observándose tasas intermedias en América Central y en Europa del Este (42,2/100.000 en ambos casos)⁽²⁾.

Debido a que la determinación del PSA tiene un mayor efecto sobre la incidencia que sobre la mortalidad, la variación mundial de la mortalidad es menor, con tasas de mortalidad similares entre países desarrollados y no desarrollados. Las cifras más elevadas de mortalidad se dieron en el Sur de África y en el Caribe (26,8 y 25,1/100.000 casos respectivamente) y las más bajas se encontraron en el Sur de Asia Central y en el Este Asiático (3,3 y 4,7/ 100.000 casos respectivamente)⁽²⁾.

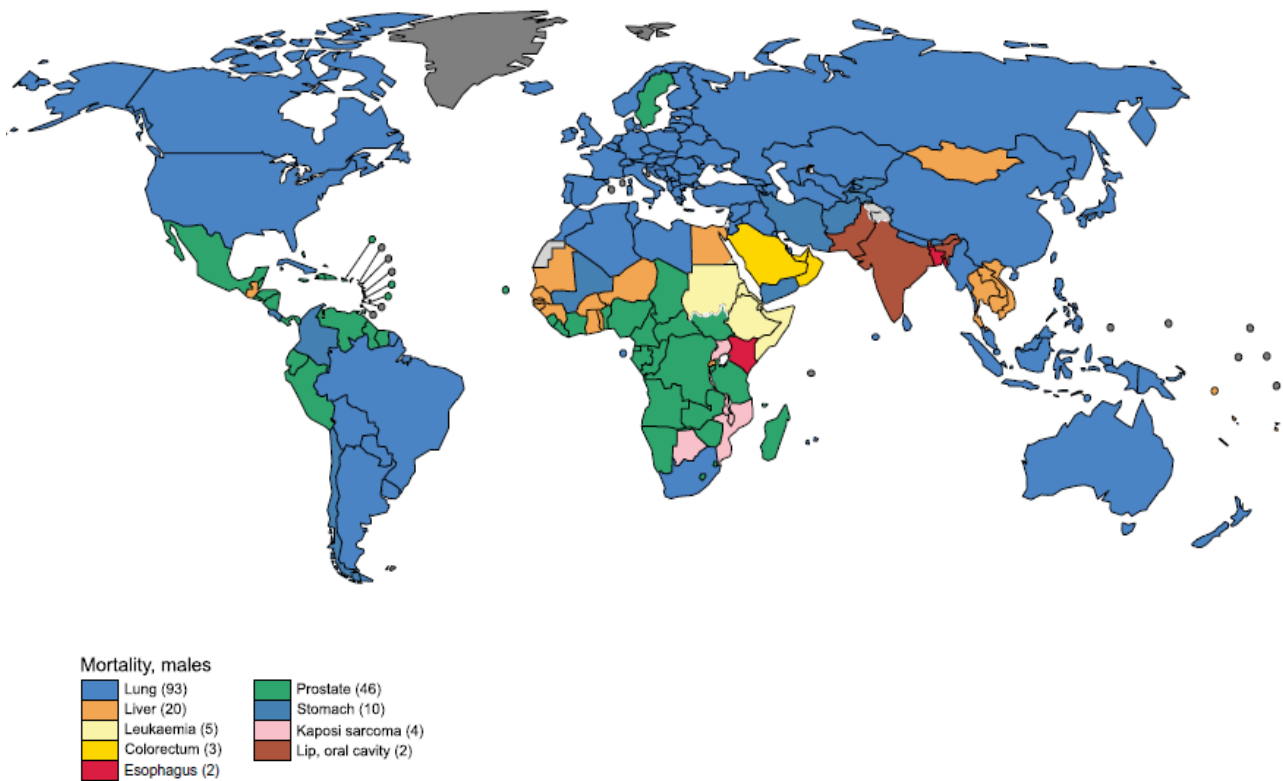


Figura 3- Tasa de mortalidad por CaP en 2018 a nivel mundial entre los varones⁽²⁾.

Según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)³ del 2016, el fallecimiento por CaP en España (5.752 varones) supuso la 5ª causa de muerte por cáncer en la población global (en ambos sexos) y la 3ª causa de muerte por cáncer entre los varones (el 8,6% de todas las muertes por cáncer entre varones en nuestro país).

En resumen, se trata como vemos de un tumor con elevada incidencia, especialmente en países desarrollados, pero con una mortalidad moderada.

1.1.2- ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

Desde 1978 se acepta en el mundo clínico la estructura anatómica de la próstata propuesta por McNeal⁽⁴⁾ que distingue 4 regiones: zona transicional (ZT), zona central (ZC), zona periférica (ZP) y zona fibromuscular anterior (ZFA).

-La ZT está formada por dos protuberancias, una a cada lado de la uretra (en situación antero-superior y lateral al *veru montanum*).

-La ZC se localiza por detrás de la zona transicional y la uretra proximal, y rodea a los conductos eyaculadores.

-La ZP rodea a la zona central y a la uretra prostática distal.

-La ZFA carece de glándulas, por lo que no va a ser lugar de asentamiento de los tumores prostáticos.

De los tumores prostáticos el 68% se originan en la ZP, el 24% en la ZT y el 8% en la ZC. Sin embargo, los tumores de la ZC presentan una mayor agresividad, con más probabilidad de extensión extracapsular e invasión de las vesículas seminales, un mayor Gleason y un mayor número de recidivas bioquímicas⁽⁵⁾.

Es conocido que más del 95% de los tumores prostáticos corresponden a adenocarcinomas (ADC). Los restantes son carcinomas de células escamosas o transicionales y sarcomas.

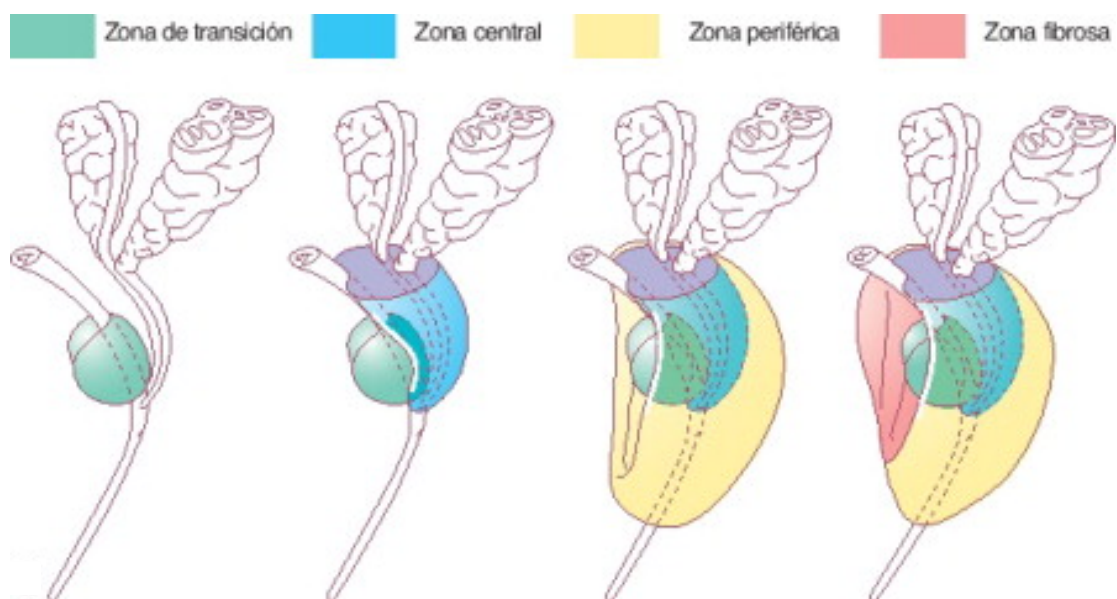


Figura 4- Anatomía de la próstata según McNeal⁽⁶⁾.

1.1.3- DIAGNÓSTICO

Habitualmente el CaP no produce síntomas en sus estadios iniciales y es detectado únicamente por una elevación del PSA o mediante un tacto rectal sospechoso. Los síntomas suelen aparecer en fases más avanzadas y consisten en disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, pérdida de fuerza del chorro miccional y, en ocasiones, hematuria. El diagnóstico definitivo según la *European Association of Urology (EAU)* se basa en la presencia de ADC en muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas^(7, 8). Cuando la sospecha clínica de CaP persiste a pesar de biopsias de próstata negativas, puede utilizarse la resonancia magnética (RM)⁽⁹⁾, la ecografía transrectal e incluso biopsias guiadas por RM o ecografía transrectal de la región sospechosa.

La estadificación del CaP es un factor fundamental a la hora de elegir la opción de tratamiento más adecuado y predecir el pronóstico del paciente.

Para conocer adecuadamente su extensión, además del nivel de PSA y de la puntuación de la escala de Gleason, muchas veces es necesario realizar pruebas de diagnóstico por imagen, como la tomografía computarizada (CT), RM, tomografía de emisión de positrones (PET) o la gammagrafía ósea (GGO).

1.1.4- ESTADIFICACIÓN

La clasificación del CaP se puede realizar de diferentes formas:

1.1.4.1- SEGÚN SU EXTENSIÓN (TNM)

El AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) diseñó un sistema de clasificación TNM para definir el CaP⁽¹⁰⁾.

Tumor primario (T)

- TX: No se puede evaluar el tumor primario.
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- T1: Tumor clínicamente indetectable, no se puede palpar ni observar mediante técnicas de imagen.
 - *T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión \leq al 5% del tejido resecado.
 - *T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión $>$ al 5% del tejido resecado.
 - *T1c: Tumor identificado mediante biopsia con aguja (por ejemplo, debido a un PSA elevado).
- T2: Tumor confinado a la próstata (el tumor que se descubre en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja pero que no se palpa o detecta mediante técnicas de imagen se clasifica como T1c).
 - *T2a: El tumor compromete menos de la mitad o hasta un lóbulo.
 - *T2b: El tumor invade más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos.
 - *T2c: El tumor compromete ambos lóbulos.
- T3: Tumor que se extiende más allá de la cápsula de la próstata (la invasión hacia el ápice prostático o hacia la cápsula prostática -pero no más allá- no se clasifica como T3, sino como T2).
 - *T3a: Diseminación extracapsular (unilateral o bilateral).
 - *T3b: Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.

-T4: Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

Ganglios linfáticos regionales (N)

-NX: No se evaluaron los ganglios linfáticos regionales (los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor fundamentalmente ganglios iliopélvicos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias iliacas comunes).

-N0: No hay metástasis en el/los ganglio/s linfático/s regional/es.

-N1: Hay metástasis en el/los ganglio/s linfático/s regional/es.

Metástasis a distancia (M)

-M0: No hay metástasis a distancia.

-M1: Hay metástasis a distancia.

-M1a: Ganglio/s linfático/s a distancia.

-M1b: Hueso/s.

-M1c: Otro/s sitio/s con enfermedad ósea o sin ésta (cuando hay presencia de metástasis en más de un sitio, se usa la categoría más avanzada).

Estadio anatómico/grupos pronósticos

GRUPO	T	N	M	PSA	GLEASON
I	T1a-c	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T1-2a	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IIa	T1a-c	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥ 10 ≤ 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA ≥ 10 ≤ 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IIB	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	Gleason ≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IV	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

1.1.4.2- SEGÚN SU GRADO HISTOPATOLÓGICO (GLEASON)

La puntuación de Gleason⁽¹¹⁾ es un sistema de gradación de la diferenciación o agresividad del CaP basado en el examen anatómico-patológico de dos muestras de tejido

prostático obtenidas por biopsia. El valor de la puntuación de Gleason corresponderá a la suma de las dos puntuaciones obtenidas, teniendo en cuenta que 1 corresponde a un tumor bien diferenciado y 5 a un tumor pobremente diferenciado (los valores comprendidos entre 2 y 4 se asignan a grados de diferenciación intermedia). Según este valor, el tejido se puede clasificar en:

- GX: no se puede evaluar el grado de diferenciación.
- G1: Gleason entre 2 y 4: CaP bien diferenciado (anaplasia débil).
- G2: Gleason entre 5 y 7: CaP moderadamente diferenciado (anaplasia moderada).
- G3-4: Gleason entre 8 y 10: CaP pobremente diferenciado o indiferenciado (marcada anaplasia).

1.1.4.3- SEGÚN SU ESTADIO CLÍNICO O RIESGO (CLASIFICACIÓN D'AMICO⁽¹²⁾)

En función de factores de riesgo conocidos, como el nivel de PSA o la puntuación alcanzada en la escala de Gleason, los pacientes diagnosticados de CaP localizado o localmente avanzado pueden encuadrarse en subgrupos pronósticos o de riesgo.

- Bajo riesgo: cT1c, PSA < 10, Gleason ≤ 6.
- Riesgo intermedio: cT2a, PSA 10-20, Gleason = 7.
- Alto riesgo: cT2b, PSA > 20, Gleason ≥ 8.

1.1.5- TRATAMIENTO

El CaP presenta una amplia variabilidad biológica con distintos cursos clínicos, desde tumores de bajo grado indolentes, restringidos a la próstata, a tumores agresivos con aparición de metástasis y elevadas tasas de mortalidad⁽¹³⁾. En general, 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.

a) Según la *EAU*⁽⁵⁾, las distintas opciones terapéuticas del cáncer de próstata localizado son:

a.1) Tratamientos expectantes: *Watchful waiting* ("espera vigilante") o *active surveillance/ monitoring* ("vigilancia activa/ monitorización").

En pacientes de edad avanzada (esperanza de vida < 10 años) el CaP puede evolucionar muy lentamente, con lo que se propone la vigilancia del tumor, evitando así los efectos secundarios de los distintos tratamientos.

-La *espera vigilante* hace referencia al manejo conservador, administrándose terapia con intención paliativa en el momento en que aparecen los síntomas locales o sistémicos.

-La *vigilancia activa* se realiza mediante la determinación del PSA y el tacto rectal (trimestralmente durante los 2 primeros años; semestralmente después), y mediante la biopsia prostática (al año, a los 4 años y a los 7 años).

Se indicará tratamiento cuando: la velocidad del PSA $> 1\text{ng/ml/año}$, cuando se objeive un mayor grado o extensión del tumor en las biopsias repetidas o cuando se evidencie enfermedad localmente avanzada en el tacto rectal.

a.2) Tratamientos con intención curativa: prostatectomía radical (PR), radioterapia externa (RT) y/o braquiterapia, así como tratamientos aún en fase experimental como son la crioterapia o el ultrasonido focalizado de alta intensidad (*High Intensity Focused Ultrasound*, HIFU).

La PR 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 PR, debe realizarse linfadenectomía. La PR puede realizarse por vía retropúbica o perineal y recientemente se realiza por vía laparoscópica.

La RT en el CaP supone dosis >70 Gy por la resistencia intrínseca del mismo a las dosis convencionales de 65 – 70 Gy. La RT de intensidad modulada (IMRT) permite aumentar la dosis sin aumentar la toxicidad. En general, las recomendaciones dependen del grupo de riesgo: en los de bajo riesgo, de 72-74 Gy; en los de riesgo intermedio, de 76-78 Gy; y > 78 Gy en los pacientes de alto riesgo⁽¹⁴⁾.

La *braquiterapia* con semillas de ¹²⁵Yodo se perfila como una alternativa terapéutica en aquellos pacientes de bajo riesgo, con tumores prostáticos menores a 50 cc, evitando así la PR o la RT, con resultados comparables y menos efectos secundarios. En pacientes de riesgo intermedio es necesario realizar una IMRT asociada a la braquiterapia con excelentes resultados, siendo también buenos en los pacientes de alto riesgo.

La *crioterapia* se ha empleado a veces en CaP en estadios iniciales o como tratamiento de rescate en los casos de recidiva.

El *HIFU* consiste en aplicar ondas de ultrasonido de alta densidad sobre la próstata a través de una sonda situada en el recto, produciendo calor intenso en una

determinada zona y provocando así la destrucción tisular. Esta técnica aún está en fase experimental.

b) En aquellos pacientes con CaP localmente avanzado o diseminado debe hacerse hormonoterapia (HT), aislada o combinada. Los andrógenos se producen en los testículos (90-95%) y en las glándulas suprarrenales (5-10%), y estimulan el crecimiento de las células de la próstata tanto sanas como cancerosas. El tratamiento hormonal se basa en la privación de la acción de los andrógenos, que puede ser quirúrgica o médica.

-Castración quirúrgica. La orquiectomía bilateral consiste en la extirpación de ambos testículos, con lo que se erradica la principal fuente de andrógenos del organismo.

-Castración médica:

*Análogos de la LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*). Tras una inicial elevación de LH (*luteinizing hormone*), se produce una regulación a la baja de los receptores hipofisarios, provocando así la castración química. 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, sobre todo en pacientes con obstrucción urinaria, metástasis óseas sintomáticas y/o compresión medular, se ha propuesto su uso combinado con antiandrógenos administrados en forma *depot*. Los análogos de la LHRH se administran por vía intramuscular cada mes, cada trimestre, cada cuatrimestre o anualmente. Los disponibles en España son Leuporelina, Leuprolina, Goserelina, Triptorelina y Buserelina.

*Antagonistas de la LHRH (Dietilestilbestrol, DES). Inhibe la liberación de LHRH por el hipotálamo, bloqueando así la síntesis testicular de testosterona. Disminuyen de forma rápida los niveles de testosterona y no producen el fenómeno *flare*, sin embargo hay que destacar que se ha descrito un aumento de la mortalidad cardiovascular asociado a esta terapia.

*Antiandrógenos. Ocupan los receptores androgénicos, desplazando así la dihidrotestosterona (DHT). Existen dos tipos:

Tipo I o esteroideos (Megestrol, Ciproterona): ejercen su efecto a través del *feed-back* hipotálamo-hipofisario, disminuyendo la LHRH y la LH, lo que resulta en una disminución de la DHT.

Tipo II o no esteroideos (Flutamida, Bicalutamida, Enzalutamida): estimulan secundariamente el hipotálamo, con lo que elevan la LH y la DHT.

Los efectos adversos más frecuentes de los antiandrógenos son la fatiga, la ginecomastia, la elevación de las transaminasas y las diarreas.

c) En aquellos pacientes con CaP andrógeno-independiente (resistente a la castración) y metastásico (CPRCm) está indicada la quimioterapia (QT). Existen ensayos clínicos recientes que demuestran la utilidad del Docetaxel como primera línea terapéutica. Otro fármaco sería el Cabazitaxel. En este tipo de pacientes con CPRCm también se pueden emplear los inhibidores sintéticos de andrógenos, como el Ketoconazol (que aunque primero se usó para tratar las infecciones fúngicas, bloquea la producción de hormonas como los andrógenos) y el Acetato de Abiraterona.

d) Radiofármacos. Hasta el año 2013 el ^{89}Sr y el ^{153}Sm eran los dos únicos radiofármacos indicados en pacientes con CaP andrógeno-independiente con metástasis óseas dolorosas sin respuesta a los analgésicos de tercer escalón. En el año 2013, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicine Agency* (EMA) aprobaron el ^{223}Ra para el tratamiento del CaP resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas. Se trata de un radioisótopo emisor de partículas *alpha* que es atrapado por los cristales de hidroxapatita del hueso de forma similar al calcio, con mayor captación por parte de las lesiones blásticas, con *turn-over* óseo aumentado. El ^{223}Ra ha demostrado ser efectivo para paliar la sintomatología dolorosa, así como en el descenso del PSA y en un aumento de la supervivencia en relación a un placebo (14,0 meses vs 11,2)⁽¹⁵⁾.

1.2- MARCADOR TUMORAL: PSA

El PSA es una proteína sintetizada exclusivamente por las células de la próstata. Su función es la disolución del coágulo seminal y con ello permitir la movilidad de los espermatozoides. Entre otros factores, su producción depende de los andrógenos así como del tamaño glandular y de la edad.

Bioquímicamente el PSA es una enzima serín proteasa cuyo gen está localizado en el cromosoma 19 (19q13). También es conocido como calicreína III, seminina, semenogelasa, γ -seminoproteína y antígeno P30. Como ya hemos comentado el PSA es producido con el fin de licuar el semen eyaculado y permitir que los espermatozoides se movilen libremente. También se piensa que es útil para disolver la capa mucosa cervical, permitiendo así la entrada de los espermatozoides.

En condiciones normales la cifra de PSA presenta valores sanguíneos inferiores a 4 ng/ml. La membrana basal de las células de la próstata, el estroma, la membrana basal capilar y las células endoteliales capilares actúan como barrera para prevenir el paso del PSA al torrente circulatorio. Tan solo una pequeñísima cantidad del PSA pasa a la circulación sanguínea en situaciones normales. Pero cuando esta barrera se ve alterada,

aumenta la concentración plasmática del PSA. Esto es lo que ocurre en patologías como el CaP, la hiperplasia benigna de próstata (HBP), las prostatitis, los infartos prostáticos,...

En general cuando se desarrolla un CaP los niveles de PSA aumentan por encima de 4 ng/ml. Si los niveles se encuentran entre 4 y 10 ng/ml la probabilidad de tener un CaP es de un 25%, y si fueran mayores a 10 ng/ml la probabilidad de padecerlo es de un 67%. De esta forma, parece que la elevación del PSA en plasma es proporcional a la masa tumoral y por tanto podríamos considerarla como la prueba *gold-standard* para el diagnóstico de CaP. Sin embargo, conviene destacar que el PSA es un marcador tumoral “imperfecto” para patología oncológica prostática por ser poco sensible (en torno a un 35% de falsos negativos –FN-) y poco específico (por verse influido por otros factores).

El PSA está presente en la sangre de dos formas: libre o unido a proteínas. La mayoría circula unido a proteínas plasmáticas y solo una pequeña cantidad circula libremente, y es lo que llamamos el “PSA libre”. El porcentaje de *PSA libre* indica la cantidad del PSA total que circula libre comparado con el que está unido a las proteínas. La relación PSA libre/PSA total es muy usada para diferenciar entre HBP y CaP, ayudando a estratificar el riesgo del CaP en los pacientes con cifras totales de PSA entre 4-10 ng/ml (considerando que por debajo de 4 ng/ml son casos normales y por encima de 10 ng/ml son patológicos). Según la *EAU* el riesgo de CaP aumenta si la relación PSA libre/ PSA total es menor al 20%. En esta situación los pacientes deberían someterse a una biopsia, incluso en los casos de tacto rectal negativo⁽⁸⁾.

1.2.1- CINÉTICA DEL PSA

1.2.1.1- TIEMPO DE DUPLICACIÓN DEL PSA (PSAdt)

El tiempo de duplicación del PSA (PSAdt) se define como el tiempo que tarda el PSA en doblar su valor. Es conocido que un PSAdt < 6 meses es el factor predictivo más significativo y el que mejor refleja el patrón de crecimiento natural de la enfermedad.

1.2.1.2- VELOCIDAD DEL PSA (PSAv)

La velocidad del PSA (PSAv) es el incremento del valor de PSA con el tiempo. La PSAv no es un parámetro específico para el CaP, pero tiene un elevado valor pronóstico en pacientes con dicho diagnóstico. Se considera un factor pronóstico independiente en el CaP una PSAv > 0,75 ng/ml/año⁽¹⁶⁾.

A pesar de que estos parámetros tienen un claro papel en el pronóstico de los pacientes con CaP tratados con intención radical⁽¹⁷⁾, su uso es muy limitado en el

diagnóstico⁽¹⁸⁾ habiéndose demostrado en estudios prospectivos que el PSA_{dt} y el PSA_v no proporcionan información adicional sobre el PSA en esta situación.

1.2.2- RECIDIVA BIOQUIMICA

El PSA no sólo se emplea como herramienta para la detección precoz del CaP, sino que puede ser monitorizado tras el tratamiento radical y así determinar si la terapia ha sido efectiva o no. Una elevación posterior del PSA puede significar que existen células del CaP que han sobrevivido y/o que el cáncer ha recidivado (recidiva bioquímica).

Tras el tratamiento radical del CaP y a pesar de los avances de las técnicas quirúrgicas y radioterápicas, el riesgo de recurrencia sigue siendo significativo. Hasta el 20-30% de los pacientes sometidos a PR desarrollarán recidivas en los 10 años posteriores y el 53% de los que recibieron RT en los 5 años siguientes⁽¹⁹⁾.

La sospecha de recidiva de CaP aparece cuando se detecta un aumento en los valores de PSA incluso en ausencia de cualquier otro síntoma o signo clínico⁽²⁰⁾. La forma de descenso de los niveles de PSA sérico depende de la terapia empleada. Tras la PR, el PSA ha de bajar a niveles indetectables al cabo de 1-2 meses aproximadamente si se ha eliminado todo el tejido, por lo que según la *American Urologic Association (AUA)*, la recidiva bioquímica tras la PR se define como al menos dos elevaciones consecutivas del PSA superiores a 0,2 ng/ml^(21, 22). Si el tratamiento es con RT, los niveles disminuyen lentamente hasta estabilizarse en torno al PSA nadir, definido como el valor de PSA más bajo alcanzado tras la RT. Puede haber un incremento transitorio de los niveles de PSA durante la RT, que no es un signo de progresión de la enfermedad. En el caso de la RT el consenso de la *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)* recomienda un incremento del PSA ≥ 2 ng/ml por encima del valor nadir, en lugar de establecer un valor umbral específico⁽⁵⁾. El motivo de esta diferencia es que la RT con frecuencia produce fenómenos inflamatorios, con tejido residual viable⁽²³⁾, que podría ser responsable de una producción temporal de PSA.

En el resto de tratamientos como son la braquiterapia, la crioterapia y el HIFU, no existe hasta el momento actual un consenso en la definición de recidiva bioquímica.

Con el objetivo de distinguir si la recidiva es local o a distancia (principalmente a nivel ganglionar y óseo), se realizan pruebas de imagen convencionales, que no se ven exentas de limitaciones^(24, 25). La ecografía transrectal sólo detecta recurrencias en un 30% de los casos; la CT presenta limitaciones en el diagnóstico de recurrencias locales y metástasis ganglionares; la RM no muestra metástasis a distancia. Con frecuencia estos métodos de diagnóstico son negativos o no concluyentes en la localización de la recidiva, y es en este contexto donde la PET-CT podría jugar un papel fundamental.

1.3- TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

1.3.1- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA PET

La tomografía por emisión de positrones es una técnica de diagnóstico que se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional en el organismo de un radiofármaco de vida media corta. Proporciona información sobre el flujo sanguíneo, el consumo de oxígeno y la actividad metabólica de diversos órganos y tejidos (metabolismo de glucosa y proteínas, transporte de aminoácidos, proliferación celular,...).

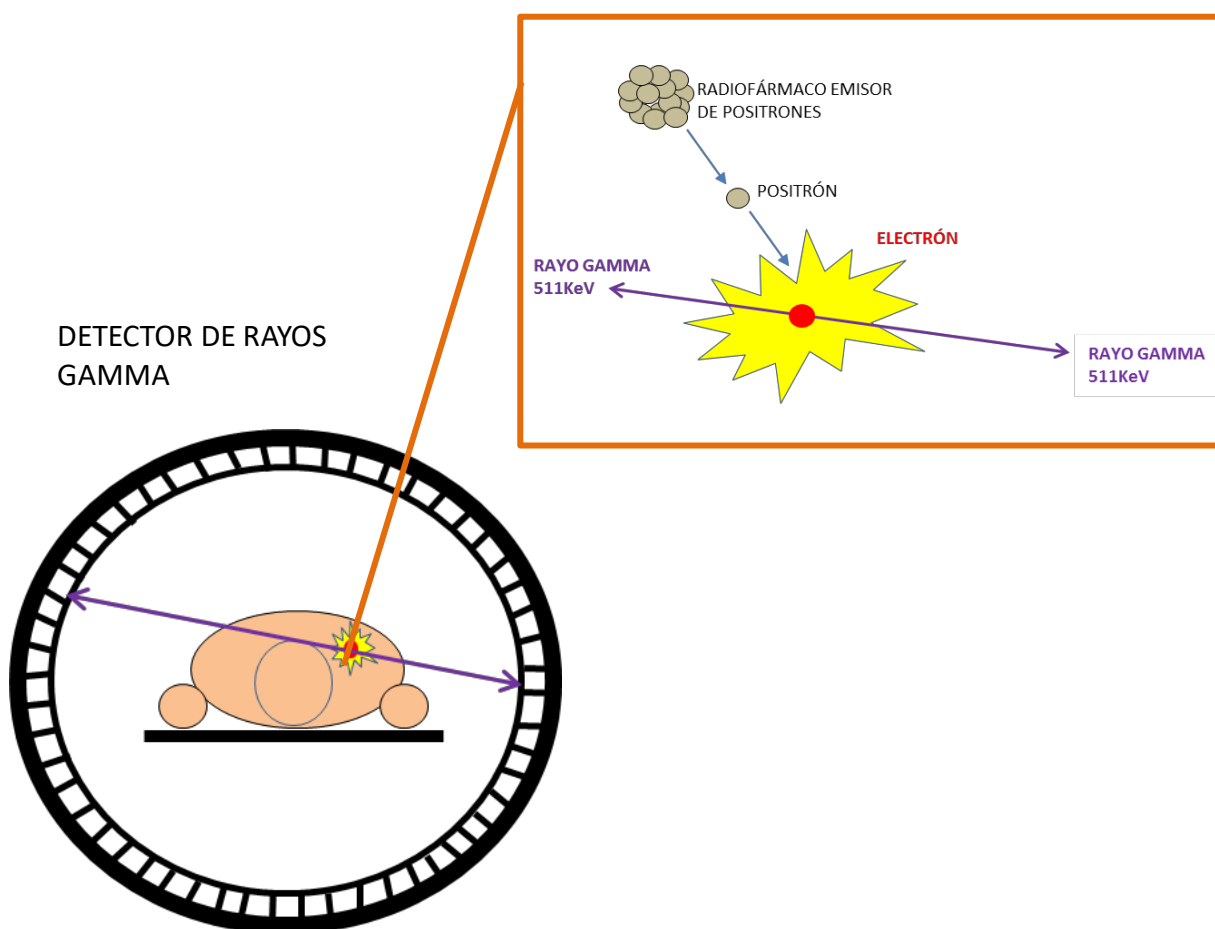


Figura 5- Emisión de positrones y reacción de aniquilación (Modificado de *The Basics of Positron Emission Tomography, PET*⁽²⁶⁾).

La técnica emplea isótopos emisores de positrones que son generados en un ciclotrón al bombardear ciertos elementos estables con protones o neutrones a velocidades muy altas. Estos isótopos se incorporan a moléculas biológicas más complejas generándose radiofármacos trazadores que, inyectados en el individuo por

vía intravenosa, se acumulan en distintos órganos en función de la afinidad del trazador. Los radiofármacos, al ser inestables, se desintegran dando lugar a la liberación de un positrón que se aniquila al combinarse con un electrón y provoca la emisión de dos fotones gamma de alta energía (511 KeV) que viajan en la misma dirección y sentidos opuestos a la velocidad de la luz. Los detectores de un tomógrafo PET se disponen en anillo alrededor del paciente y detectan de forma coincidente los fotones generados en cada aniquilación que son convertidos en señales eléctricas y, tras un proceso de filtrado y reconstrucción, dan lugar a la imagen.

Existen diferentes isótopos radioactivos emisores de positrones con distintas aplicaciones médicas, entre los que se encuentran el ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N o ^{18}F . Para el estudio de la patología oncológica principalmente se emplea la Flúordesoxiglucosa (FDG) que se marca con el ^{18}F obteniendo así la ^{18}F -FDG. Este radiotrazador se incorpora a las células y por acción de la glucosa-6-fosfatasa se fosforila a ^{18}F -FDG- 6-fosfato que no puede ser metabolizado por las vías de la glicolisis y queda atrapado dentro de las células, lo que permite identificar, localizar y cuantificar el consumo de glucosa y con ello áreas con un metabolismo glicídico elevado, característica de los tejidos neoplásicos.

Para la medición de la captación del radiofármaco y con ello de la actividad metabólica tumoral, se utiliza el valor máximo estandarizado de captación (*SUV_{máx}*, *Standardized Uptake Value*), definido como la relación de la concentración de la actividad del tejido (C) (en MBq/kg = kBq/g), y la actividad inyectada (en MBq) dividido por el peso corporal (en kg):

$$SUV_{máx} = \frac{C}{\text{actividad inyectada/peso corporal}}$$

Esto se podría traducir como el cociente entre la captación de ^{18}F -FDG en la lesión y la captación media en el resto del organismo. Los cambios bioquímicos tumorales preceden a los cambios anatómicos, por lo que la PET permite detectar las alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas por procesos tumorales cuando aún no se evidencian con otros métodos de diagnóstico convencional por imagen que ofrecen información anatómica.

En la actualidad, los sistemas multimodalidad PET-CT fusionan en una sola imagen los datos que sobre el metabolismo tumoral proporciona la PET y los de la anatomía que facilita la CT. La principal ventaja de esta técnica multimodal es la perfecta corrección de atenuación que facilita la CT a los estudios PET. Desde el punto de vista técnico, la PET-CT requiere un tiempo global de exploración más corto que la PET sola, reduciendo la exploración a 20- 30 minutos ya que los datos de la CT se utilizan para corregir la atenuación de las imágenes PET, con lo que se evita realizar el estudio PET de

transmisión. Esto supone una mayor comodidad para el paciente y una mayor eficiencia del centro PET por incrementar el número de estudios al día. Además, la adquisición de PET y CT simultáneamente reduce los problemas relacionados con la falta de alineación y el cambio de posición del paciente entre ambas exploraciones, evitando también la posibilidad de modificaciones en las diferentes imágenes obtenidas según el momento de adquisición de las mismas. Este hecho ha supuesto así mismo una mejora en la sensibilidad (S) y especificidad (E) de la técnica.

1.3.2-TIPOS DE TRAZADORES

1.3.2.1- 2-FLUORO-2-DESOXI-D-GLUCOSA (FDG)

El trazador más comúnmente utilizado para la PET como ya comentamos es la 18-Flúor-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG), un análogo de la glucosa que se elimina por vía renal, siendo su distribución un buen reflejo de la captación de glucosa por las células del organismo. La ^{18}F -FDG puede ser usada para el diagnóstico, estadificación y monitorización del tratamiento de cánceres de diversas localizaciones, como mama, pulmón, cabeza y cuello, colorrectal o linfomas.

Sin embargo, la ^{18}F -FDG no es un trazador ideal para su uso en urología debido a su eliminación urinaria, que dificulta la adecuada visualización de la vejiga y de las estructuras adyacentes. Además, existe una relativa baja captación de FDG por los tumores de próstata y una similitud en la dinámica del radiotrazador entre tumores e hipertrofias prostáticas benignas, lo que hace que la S de la PET sea baja.

Para minimizar estas limitaciones se han desarrollado y evaluado otros radiofármacos para la adquisición de imágenes con PET en el CaP que utilizan otras vías metabólicas y que no son excretadas por la orina.

Si bien estos marcadores no son específicos del CaP, poseen ciertas ventajas sobre la ^{18}F -FDG en varios escenarios clínicos o experimentales, como una excreción urinaria reducida, una mayor S y precisión diagnóstica, así como mayor información sobre sus características histopatológicas. Entre estos marcadores cabe destacar los análogos de la Colina. Como muestra von Eyben et al en su metaanálisis de 2013, la precisión diagnóstica de la PET-CT empleando estos análogos (^{18}F -Colina o ^{11}C -Colina) es mucho mayor que la que ofrece la PET-CT con ^{18}F -FDG⁽²⁷⁾. Otros trazadores empleados en el CaP son el Acetato, la Metionina, la Flúordihidrotestosterona, el Fluoruro y más recientemente el PSMA.

1.3.2.2- ACETATO

La captación de ^{11}C -Acetato está relacionada con la síntesis de los lípidos, reflejando el incremento de la síntesis lipídica durante el crecimiento de las células tumorales⁽²⁸⁾. En la células del CaP se ha demostrado que existe un aumento de la síntesis de ácidos grasos y una sobre-expresión de la enzima ácidos grasos sintetasa⁽²⁹⁾. El ^{11}C -Acetato ha mostrado una mayor S que la ^{18}F -FDG en la detección de recidiva bioquímica del CaP. Sin embargo, presenta baja E, mostrando también acúmulos en el tejido normal o en las HBP⁽³⁰⁾.

El Acetato también se ha marcado con ^{18}F para facilitar su distribución y aplicación clínica; sin embargo, hasta el momento no se han desarrollado métodos de producción eficientes. Por otra parte, todavía no existe evidencia de calidad que permita valorar el papel de la PET con ^{18}F -acetato en el CaP.

1.3.2.3- METIONINA

La captación de la ^{11}C -Metionina está relacionada con el incremento de los transportadores de los aminoácidos y la síntesis proteica por las células tumorales. Existen muy pocos estudios que evalúen las imágenes en CaP con ^{11}C -Metionina, pero sí que está demostrado que muestra una mayor tasa de detección en comparación con la ^{18}F -FDG⁽³¹⁾. Resultados preliminares sugieren un posible papel para la ^{11}C -Metionina en el CaP.

1.3.2.4- FLÚORDIHIDROTESTOSTERONA (FDHT)

La captación de la ^{18}F -FDHT se basa en el incremento de la expresión del receptor de andrógenos por las células del CaP. Sin embargo, la expresión del receptor de andrógenos es similar en los casos de CaP que en los casos de sujetos sanos, por lo que la ^{18}F -FDHT resulta mejor como herramienta de monitorización terapéutica que de diagnóstico primario del CaP. El papel de este radiofármaco sería identificar la resistencia a la terapia hormonal ablativa. Actualmente se están llevando a cabo estudios para determinar si puede ser utilizado en esta indicación.

1.3.2.5- FLUORURO

El papel del ^{18}F -fluoruro es el estudio del metabolismo óseo, y más concretamente de la actividad osteoblástica. El ^{18}F -fluoruro difunde desde los capilares del hueso al líquido extracelular y posteriormente se intercambia por los grupos hidroxilo en los cristales de hidroxiapatita para la formación de flúroapatita. A pesar de que permite obtener

estudios de alta calidad, el elevado coste de la PET con este radiotrazador impide su aplicación clínica en lugar de los rastreos óseos convencionales.

1.3.2.6- ANÁLOGOS DE LA COLINA

La Colina es un compuesto de amonio cuaternario necesario para la síntesis de fosfolípidos de las membranas celulares que participa en los mecanismos de señalización transmembrana y en el transporte y metabolismo del colesterol⁽³²⁾.

La Colina una vez que es inyectada por vía intravenosa, se integra rápidamente en la membrana celular como fosfatidilcolina, pasando a ser un marcador metabólico de la membrana. Las células del CaP, incluidos los tumores de bajo grado, tienen una actividad incrementada de la colina-quinasa y poseen afinidad por la Colina⁽³³⁾. En los tumores malignos existe un incremento en la proliferación celular, y por tanto, también en la síntesis de las membranas celulares.

1.3.2.6.1- ¹¹C-COLINA

La ¹¹C-Colina se incorpora en las células tumorales mediante su conversión en ¹¹C-fosforilcolina y posteriormente en ¹¹C-fosfatidilcolina, componente principal de las membranas celulares. Dado que la duplicación de las células tumorales es muy rápida, la biosíntesis de las membranas celulares también lo es y se asocia con un aumento de la captación de Colina y de la actividad de la colina quinasa. La ¹¹C-colina se elimina rápidamente de la sangre y debido a su baja excreción urinaria presenta importantes ventajas en las neoplasias urológicas. Sin embargo, su corto período de semidesintegración de tan sólo 20 minutos puede provocar problemas logísticos cuando sólo se dispone de un ciclotrón⁽²⁴⁾.

1.3.2.6.2- ¹⁸F-COLINA

La ¹⁸F-colina (18F-fluoroetilcolina o FEC y 18F-fluorometil-dimetil-2-hidroxietilamonio o FCH) fue introducida por Coleman *et al.*⁽³⁴⁾ como un prometedor radiotrazador para la evaluación del CaP y ha demostrado una mayor captación que la ¹⁸F-FDG, tanto en el tumor primario como en el metastásico⁽³⁵⁾. Su período de semidesintegración es de 109,8 minutos, pudiendo almacenarse y ser transportada a distancia, por lo que un único ciclotrón puede suministrar ¹⁸F-Colina a varios centros sanitarios.

No existen claras diferencias en cuanto a la biodistribución de ambos radiofármacos. Sin embargo, es preciso señalar que la ^{11}C -colina tiene una excreción urinaria mínima, mientras que la ^{18}F -Colina presenta una ligera excreción tras 3-5 minutos de su administración, lo que supone una cierta desventaja en el estudio prostático.

Fisiológicamente la ^{18}F -Colina posee una captación más intensa en hígado y páncreas, moderada/alta en bazo y glándulas salivales y lacrimales, y menos intensa en médula ósea e intestino, con gran variabilidad entre los pacientes⁽³⁶⁾. Además, la captación no es específica de células neoplásicas, ya que en algunos procesos inflamatorios prostáticos y extraprostáticos puede aumentar la captación de ^{18}F -Colina y constituir falsos positivos.

En el parénquima cerebral la captación es excepcional salvo en plexos coroideos y glándula pituitaria. También pueden verse captaciones en la ruta de administración (venas de miembros superiores) y en ganglios axilares debido a la extravasación del radiofármaco.

Algunas patologías benignas, como ganglios inflamatorios, muestran un incremento transitorio de ^{18}F -Colina, describiéndose el «fenómeno de lavado linfático» tanto en ganglios inguinales como cervicales, con disminución de la captación a los 20 minutos post-administración del trazador⁽³⁷⁾. Por tanto, pueden ser necesarias las imágenes tardías o dinámicas para resolver los incrementos transitorios de captación en tejidos benignos. Entre las patologías benignas que muestran captación por ^{18}F -Colina destacan la osteoartritis, tanto en fases avanzadas como precoces, especialmente en presencia de osteofitos.

Además, se han descrito incrementos de captación de ^{18}F -Colina en otros procesos benignos en relación con linfadenopatías, pleuritis, tiroiditis, esofagitis y otomastoiditis. Incluso con ^{11}C -colina se han descrito incrementos en casos de regeneración hepática posthepatectomía, sinovitis proliferativa y nódulos pulmonares inflamatorios^(38, 39). En definitiva, los fenómenos inflamatorios son las causas más frecuentes de resultados falsos positivos con ^{18}F -Colina y pueden afectar hasta el 15% de los pacientes.



Figura 6- Distribución fisiológica de la ^{18}F -Colina

Como hemos comentado anteriormente el principal inconveniente de la ^{11}C -Colina es el corto período de semidesintegración del ^{11}C (en torno a 20 minutos), que impide su uso en los centros PET que no disponen de ciclotrón. En estos casos, como ocurre en muchos de los centros sanitarios españoles, la ^{18}F -Colina supone una alternativa esperanzadora.



Figura 7- PET-CT ^{18}F -Colina en paciente con recidiva bioquímica de CaP. Incremento de la actividad fosfolipídica en ambos hilos pulmonares con resultado histopatológico de positividad para infiltrado inflamatorio.

1.3.2.7- ANTÍGENO DE MEMBRANA PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSMA)

El PSMA (*Prostatic-Specific Membrane Antigen*) es una proteína transmembrana que se expresa en el tejido prostático normal, en la HBP, en las neoplasias prostáticas intraepiteliales y en los carcinomas^(40, 41). Casi todos los adenocarcinomas de próstata muestran expresión de PSMA en la mayoría de las lesiones, tanto primarias como metastásicas⁽⁴²⁾. La principal ventaja de la PET-CT con ^{68}Ga -PSMA-11 (^{68}Ga -PSMA-HBED-CC) es la presentación de una elevada tasa de detección (74 al 89%) de las recidivas del CaP⁽⁴⁰⁾, incluso en casos con muy bajos niveles de PSA⁽⁴³⁾. Varios estudios comparativos han descrito una mayor tasa de detección de la recurrencia bioquímica con el ^{68}Ga -PSMA que con la ^{18}F -Colina⁽⁴³⁾. Es más, la PET-CT con ^{68}Ga -PSMA-11 es capaz de identificar recurrencia de la enfermedad hasta en el 43,8% de los pacientes con PET-CT ^{18}F -Colina negativa⁽⁴⁴⁾.

El inconveniente surge de la necesidad de un generador ^{68}Ge - ^{68}Ga para la síntesis del ^{68}Ga -PSMA-11, el cual provee de una actividad muy limitada por cada síntesis. Dependiendo de la edad del generador, se podrán producir de 1 a 4 dosis por elución (frente a 10 veces más de actividad de Colina que se puede obtener en una producción del ciclotrón)⁽⁴⁰⁾. Actualmente existen 4 generadores ^{68}Ge - ^{68}Ga , aunque en España sólo uno de ellos posee registro de comercialización. Aunque las indicaciones de la PET-CT

con ^{68}Ga -PSMA-11 no están aún del todo esclarecidas, un metaanálisis reciente demuestra la eficacia de esta técnica en la estadificación inicial y en la detección de recidiva del CaP⁽⁴⁵⁾. Por otro lado, el ^{177}Lu -PSMA-617 se plantea también como una alternativa terapéutica en los casos de CPRCm ⁽⁴⁶⁾.

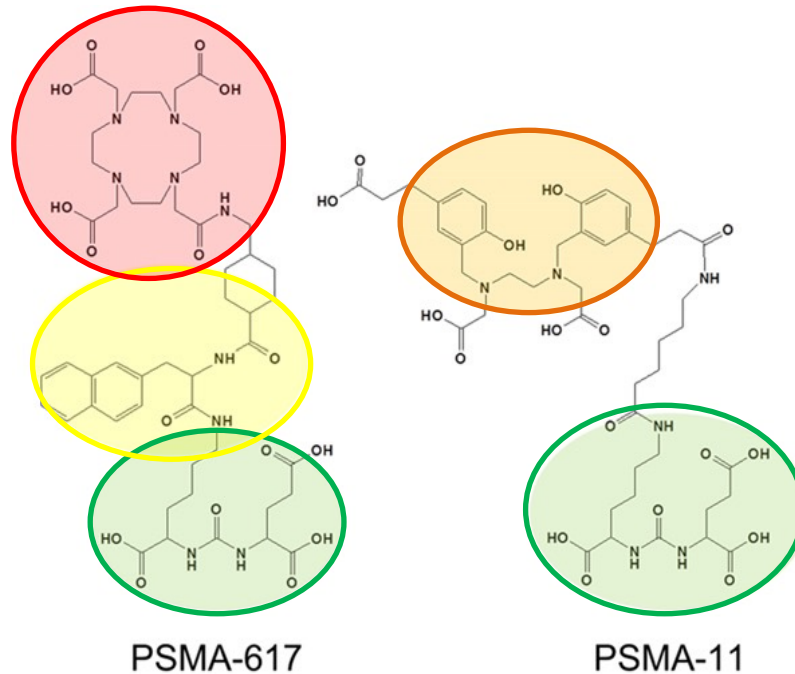


Figura 8- Imagen obtenida y parcialmente modificada del artículo publicado por el grupo de Kratochwil C⁽⁴⁶⁾ en la que se ilustra el transportador PSMA (verde) y distintos ligandos y dominios de membrana que lo hacen idóneo para su marcaje con ^{68}Ga (marcado en naranja, en el caso del PSMA-11) o con ^{177}Lu (marcado en amarillo y rojo, para el PSMA-617).

Figura 9.- Modificada de la revisión de M. M. Navarro -Pelayo⁽⁴⁷⁾ en la que se muestra el atrapamiento celular de los análogos radiomarcados de Colina. La Colina es introducida en la célula a través de transportadores específicos (CT, *Choline Transporters*) y una vez en su interior es fosforilada por la enzima colina-quinasa y da lugar a la fosforilcolina. Este es el primer paso de los 3 que componen la cascada enzimática conocida como vía de Kennedy, cuyo producto final es la fosfatidilcolina o lecitina.

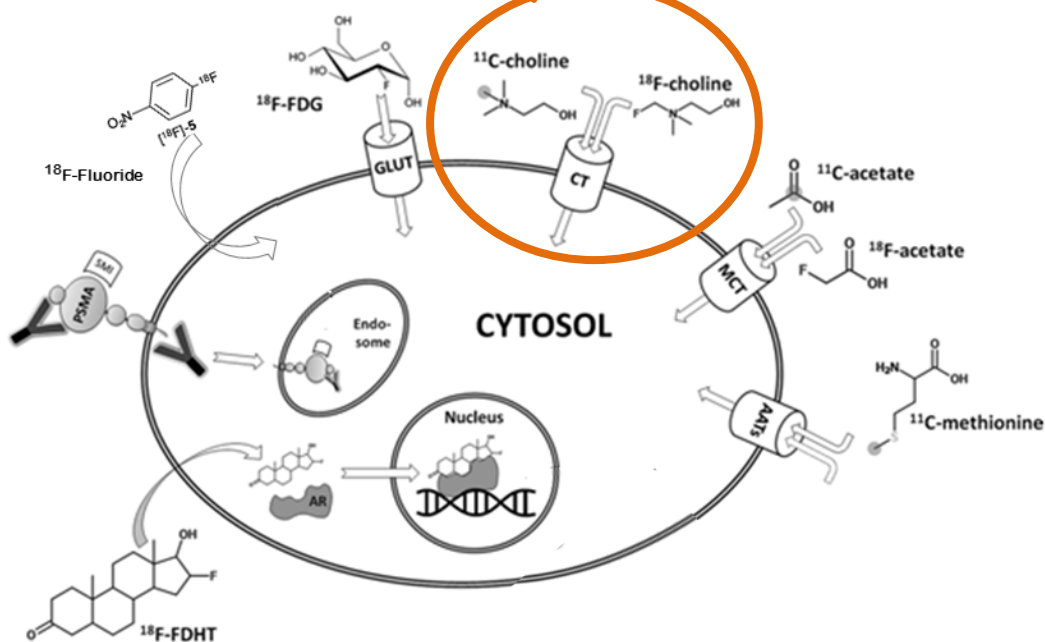
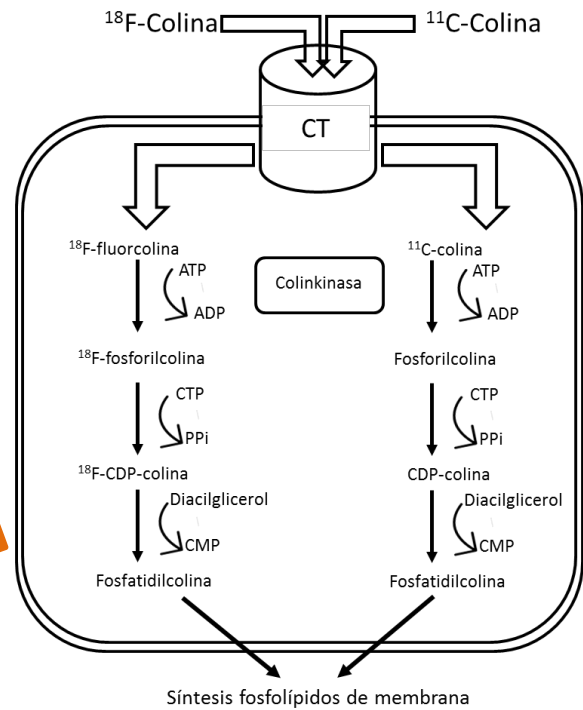


Figura 10- Este diagrama⁽⁴⁸⁾ (parcialmente modificado) representa los principales mecanismos de entrada celular de los radiofármacos empleados en el CaP. Las flechas curvas indican difusión libre transmembrana. AATs = transportador de aminoácidos, AR = receptor de andrógenos, CT = transportador de colina, GLUT = transportador de glucosa, MCT = transportador de monocarboxilato, SMI = inhibidor de molécula pequeña, Y = anticuerpo.

1.3.3- PET-MR

A pesar de que hasta la fecha hay pocos equipos de PET-MR en nuestro país, esta técnica multimodalidad se perfila como una importante herramienta en el CaP, pues integra las ventajas de la resolución de contraste en tejidos blandos de la RM y la información funcional de la PET. Por otro lado, al sustituir la CT por la RM se evitan las radiaciones ionizantes. En una revisión recientemente realizada por Riola-Parada y cols. se observó que la ^{11}C y ^{18}F -Colina PET-RM muestran una capacidad de detección de lesiones PET positivas equiparable a la de la PET-CT, aunque la correlación anatómica de las lesiones hipermetabólicas fue mejor con la PET-RM que con la PET-CT⁽⁴⁹⁾. Este mismo grupo español ha llevado a cabo otro estudio con la PET-RM simultánea con ^{18}F -Colina, y concluyen que esta técnica podría desempeñar un papel importante en los pacientes con recidiva bioquímica de CaP incluso con bajo niveles de PSA⁽⁵⁰⁾. De cualquier manera son necesarios estudios futuros para sacar el máximo rendimiento a esta nueva herramienta.

2- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Para el estudio de la patología oncológica se ha empleado ampliamente la PET-CT con ^{18}F -FDG. Sin embargo, en el CaP este radiofármaco presenta importantes limitaciones^(51, 52). Es por ello que se han desarrollado otros radiotrazadores entre ellos la Colina, muy usada en España⁽⁵³⁻⁵⁷⁾, que ha demostrado una significativa superioridad frente a la ^{18}F -FDG en los casos de CaP.

Nuestra hipótesis es que la PET-CT con ^{18}F -Colina podría ser una excelente técnica en el estudio de los pacientes con recidiva bioquímica de CaP, permitiéndonos detectar enfermedad tanto loco-regional como a distancia, con vistas a establecer el manejo terapéutico más adecuado para cada paciente.

OBJETIVO PRINCIPAL

-Evaluar la utilidad de la PET-CT con ^{18}F -Colina en pacientes con CaP tratados con intención curativa que presentan recidiva bioquímica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

-Determinar un punto de corte en el valor del PSA a partir del cual elevaciones progresivas supongan un riesgo importante de recidiva y por tanto se beneficiarían de realizar una PET-CT ^{18}F -Colina.

-Valorar la tasa de detección de la PET-CT ^{18}F -Colina en los pacientes con recidiva bioquímica de CaP según la cifra del PSA.

-Re-estadificar a aquellos pacientes con recidiva bioquímica tras tratamiento radical de su CaP, cuya positividad puede hacer cambiar el manejo terapéutico de la enfermedad.

-Valorar la relación entre el PSA al diagnóstico del CaP, la escala Gleason, el TNM, el PSA recidiva, el PSA_{dt} y la PSA_v con los resultados de la PET-CT ^{18}F -Col tras la recidiva bioquímica.

-Analizar la aportación de la PET-CT ^{18}F -Colina positiva sobre los casos de GGO y/o CT negativa o no concluyente.

3- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1- DISEÑO DEL TRABAJO Y POBLACIÓN ESTUDIADA

Hemos realizado un estudio descriptivo y observacional. La recogida de los datos se realizó de forma retrospectiva en algunos de los casos y prospectiva en otros, mediante la revisión de las historias clínicas de pacientes del Hospital Clínico San Carlos (42 pacientes), Hospital Gómez-Ulla (16 pacientes), Hospital Universitario La Princesa (14 pacientes) y Hospital de Henares (1 paciente).

3.1.1-CRITERIOS DE INCLUSIÓN

De los 93 pacientes iniciales con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata a los que se les realizó PET-CT ^{18}F - Colina, se incluyeron finalmente 73.

Criterios de inclusión:

-Presencia de recidiva bioquímica de CaP tras terapia radical con intención curativa: PSA $>2\text{ng/ml}$ en al menos 2 determinaciones analíticas consecutivas tras PR ^(19 y 20) y PSA $\geq 2\text{ng/ml}$ por encima del PSA nadir tras la RT⁽⁷⁾.

-Técnicas de imagen (gammagrafía ósea y CT toraco-abdomino-pélvico) previas a la realización de la PET-CT con resultado negativo o dudoso.

-Seguimiento del paciente (clínico y analítico) al menos 12 meses tras la realización de la PET-CT ^{18}F -colina.

3.1.2-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Pacientes derivados para estadificación con PET-CT ^{18}F -Colina por diagnóstico de CaP de riesgo intermedio/ elevado (10 casos).

-Pruebas de imagen previas a la PET-CT claramente positivas (8 casos).

-Falta de seguimiento del paciente: éxitus, cambio de hospital, abandono terapéutico,... (2 casos).

3.2- CARACTERÍSTICAS DE LA ^{18}F -COLINA⁽⁵⁶⁾

-Nombre: Fluorometilcolina (^{18}F) CIS bio international 225 MBq/ml solución inyectable.

-*Composición*: cada ml contiene 225 MBq de fluorometilcolina (^{18}F) en la fecha y hora de calibración. La actividad por vial varía entre 112,5 MBq y 2250 MBq en la fecha y hora de calibración.

-*Forma farmacéutica*: solución inyectable. Transparente e incolora, con un pH entre 4,5 y 7,5.

-*Posología*: la actividad recomendada generalmente para adultos es de 4 MBq/kg. Esta actividad debe ser adaptada de acuerdo a la cámara utilizada PET-CT. En los casos de insuficiencia hepática o renal no se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto.

-*Método de administración*: uso único en monodosis, por vía intravenosa. Antes de la inyección debe medirse la actividad de la ^{18}F -fluorometilcolina en un activímetro.

-*Propiedades farmacocinéticas*: la ^{18}F -Fluorometilcolina es un análogo de la Colina (un precursor de la biosíntesis de los fosfolípidos), en el que se ha sustituido un átomo de hidrógeno por un flúor (^{18}F). La colina es transportada a través de la membrana celular mediante un sistema de transporte y es fosforilada por la colina-kinasa (CK). Los pasos posteriores son la conversión de la fosforilcolina a citidindifosfato-colina (CDP-Colina) y más tarde a fosfatidilcolina, un componente de la membrana celular.

Se ha mostrado que el metabolismo de la ^{18}F -Fluorometilcolina es paralelo al de la Colina en los pasos arriba mencionados. Sin embargo, en un tiempo corto (< 1 hora) que es cuando se adquieren las imágenes PET-CT, el principal metabolito radiomarcado es la ^{18}F -Fluorometilcolina fosforilada.

Tras la inyección intravenosa, el perfil farmacocinético de la ^{18}F -Fluorometilcolina en el compartimento vascular es biexponencial. Las dos fases rápidas, que casi están completadas a los 3 minutos de la inyección, representan más del 93% del pico de concentración radioactiva. Por tanto, el radiotrazador es eliminado en gran parte del compartimento vascular en los primeros 5 minutos de la administración.

A los 30 minutos de la inyección, el 4-16% de la actividad inyectada permanece en el compartimento intravascular. En la orina se excreta menos del 9% de la actividad inyectada durante las primeras 3,5 horas tras la inyección. La actividad media en la vejiga es de un 1.9% de la dosis inyectada.

-*Dosimetría de la radiación*: la dosis efectiva tras la administración en reposo es de 0,02 mSv/MBq. Los datos siguientes se han obtenido a partir de la cuarta adenda de la publicación nº 53 de la ICRP (*International Commission on Radiological Protection Radiation*) de mayo de 2013.

ÓRGANOS	DOSIS ABSORBIDA POR UNIDAD DE ACTIVIDAD ADMINISTRADA (mGy/MBq)
Glándulas adrenales	0,02
Vejiga	0,059
Superficies óseas	0,012
Cerebro	0,0087
Mamas	0,0090
Vesícula biliar	0,021
Tubo digestivo	
Esófago	0,011
Estómago	0,013
Intestino delgado	0,013
Colon ascendente	0,014
Colon descendente	0,012
Corazón	0,020
Riñones	0,097
Hígado	0,061
Pulmones	0,017
Músculos	0,011
Ovarios	0,013
Páncreas	0,017
Médula roja	0,013
Piel	0,008
Bazo	0,036
Testículos	0,0098
Timo	0,011
Tiroides	0,011
Útero	0,015
Resto del organismo	0,011
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,02

3.3- FÁRMACO DE USO INDIVIDUALIZADO

En el momento de realizar nuestro estudio, en España no estaba autorizado el uso habitual de la ^{18}F -Colina en las exploraciones PET-CT (solo autorizada la ^{18}F -FDG), y su empleo estaba determinado por el Real Decreto 1015/2009 de 19 de Junio, *por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales*. Por ello, previo a la citación de los pacientes fue necesario solicitar para cada uno de ellos “el uso compasivo” de la ^{18}F -Colina a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Todos ellos firmaron el consentimiento informado.

3.4- PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA PET-CT ¹⁸F-COLINA

Se empleó un equipo multimodal *Siemens Biograph 6 True Point PET-CT* equipado con cristales de Ortosilicato de lutecio (LTO) y un CT helicoidal de 6 coronas.

Todos los pacientes vinieron en ayunas de al menos 6 horas, procediéndose a realizar una historia clínica por un médico del Servicio de Medicina Nuclear del HCSC de Madrid. Se les dio *Gastrografin oral*® (10-15 ml diluidos en 500 ml de agua), que el paciente ingirió antes de realizarse la exploración, siempre que no estuviese contraindicado.

Se colocó al paciente en la camilla del tomógrafo en decúbito supino previa canalización de vía periférica y sondaje urinario. Posteriormente, se inyectó la dosis de ¹⁸F-Colina por vía intravenosa, y se colocó al paciente con los brazos cruzados por encima de la cabeza para una correcta adquisición de las imágenes.

El protocolo de adquisición de la PET-CT constó de dos fases. La primera, inmediatamente después de la inyección del radiotrazador bajo cámara, en la que se realizaron imágenes PET-CT localizadas de abdomen y pelvis con CT de baja dosis (110kV, 70mAs, grosor del corte 5,0 mm y PITCH 1,5) y sin contraste intravenoso (CIV), de 2 BEDs a 3 min/BED. La segunda, a los 15 minutos post-inyección en la que se realizaron imágenes PET-CT desde la región infraorbitaria hasta la raíz de los muslos con CIV (*Omnipaque*® 300 mg I/ml) (110kV, 95mAs, grosor del corte 4,0 mm y PITCH 1,5) de 5 BEDs a 3min/BED, así como una CT de pulmón en inspiración (110 KV, 60 mAs, grosor del corte 2,5 mm y PITCH 1,2).

3.5- PROCESADO E INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES DE LA PET-CT ¹⁸F-COLINA

Las imágenes se procesaron en una estación de trabajo con un software específico *Syngo*TM *software system VH21B* y fueron analizadas por un médico nuclear.

Para la interpretación de las imágenes se emplearon los cortes axiales, sagitales y coronales de las imágenes de fusión y de las dos modalidades por separado, así como las imágenes PET no corregidas y la reconstrucción MIP (*maximum intensity projection*).

Cualquier depósito focal hipermetabólico no fisiológico o cuya actividad fuera superior a la del fondo, fue considerado como patológico.

Se consideró captación patológica en la glándula prostática la existencia de un foco hipermetabólico, varios o un patrón heterogéneo de captación.

En relación a la afectación ganglionar, se consideró sugestiva de malignidad la captación focal hipermetabólica, independientemente del tamaño de las lesiones en las imágenes de la CT.

En cuanto a las lesiones óseas, se consideraron como positivas aquellas con captación focal superior a la del hueso adyacente, independientemente de los hallazgos de la CT.

Así mismo, en los hallazgos sospechosos de malignidad de las imágenes precoces, se trazó una *Region of Interest (ROI)*, que posteriormente fue trasladada a los hallazgos de las imágenes tardías, extrayéndose el SUV máximo de ambas. De esta forma se consideró el comportamiento dinámico en tres categorías: estable, aumento (elevación $\geq 25\%$ sobre el SUV máximo precoz) o descenso (disminución $\geq 25\%$ sobre el SUV máximo precoz).

De esta manera, cada estudio con al menos un depósito patológico fue considerado como positivo: local, ganglionar regional y a distancia.

3.6- VALORACIÓN DE OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN

3.6.1- GAMMAGRAFÍA ÓSEA

Los hallazgos focales hipercaptantes de ^{99m}Tc -HMDP se han valorado de manera visual (según 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). Las imágenes con puntuación 1 y 2 fueron consideradas negativas; las imágenes con puntuación 3 como dudosas y las que tenían puntuación 4 como positivas para metástasis óseas.

Consideramos que las lesiones vertebrales eran lesiones benignas si se localizaban en zonas articulares o se correspondían con osteofitos, mientras que las consideramos malignas si se localizaban en la región posterior de los cuerpos vertebrales o en los pedículos (esto fue valorado con la adquisición de imágenes SPECT-CT). Las lesiones costales con carácter focal y/o disposición arrosariada fueron consideradas como benignas, mientras que se consideraron como malignas las que mostraban extensión lineal o alteración morfológica en el SPECT-CT.

3.6.2- TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA TORACO-ABDÓMINO-PÉLVICA

En cuanto a la CT toraco-abdomino-pélvica (TAP) nos basamos en los informes emitidos por los especialistas en Radiología para considerar la prueba positiva, negativa o dudosa.

Como ya se ha comentado, los pacientes con resultados positivos fueron excluidos de nuestro estudio.

3.7- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Hemos utilizado variables cualitativas y cuantitativas.

-Variables cualitativas nominales

- Tratamiento recibido: PR ±HT, RT±HT, PR+RT±HT, HT
- Resultado de las técnicas de imagen previas a la PET-CT: negativo o dudoso
- Resultado de la PET-CT: negativo o positivo (local, regional, a distancia)

-Variables cualitativas ordinales

- TNM
- Gleason
- Riesgo según clasificación de *D'Amico*

-Variables cuantitativas

- Edad de los pacientes
- Valores de PSA al diagnóstico del CaP
- Valores de PSA tras tratamiento radical (PSA nadir)
- Valores de PSA en el momento de realizar la PET-CT
- PSA_{dt}, PSA_v, calculados directamente con el software disponible en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre*
https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time
 - $PSA_{dt}^{(59)} = \ln 2 / \log PSA_v$ (expresado en meses)
 - $PSA_v = (PSA_{final} - PSA_{inicial}) / \text{Tiempo (años)}$. (Expresada en ng/ml/año)
- Características de los hallazgos de la PET-CT:
 - SUV máximo (SUV_{máx})
 - Tamaño (expresado en cm)

Elaboramos una base de datos para realizar un análisis posterior en una tabla de cálculo (Microsoft Excel). En ella incluimos los datos de cada paciente de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD), hospital de referencia, edad, Gleason, TNM, valor del PSA al diagnóstico, tratamiento recibido, valor del PSA tras el tratamiento, fecha final del tratamiento, valor del PSA al realizar la PET-CT, fecha de

realización de la PET-CT, PSA_{dt}, PSA_v, pruebas de imagen previas a la PET-CT (gammagrafía ósea y CT TAP), resultado de la PET-CT, SUV máximo de la lesión con mayor captación de Colina, tamaño máximo metabólico de la lesión, tratamiento posterior, PSA a los 12 meses de la realización de la PET-CT y evolución clínica.

Generamos una nueva variable cuantitativa a partir del PSA_v y la llamamos PSA_{v'}. Dado que el algoritmo $PSA_v = [(PSA_{final} - PSA_{inicial}) / \text{Tiempo}]$ redondea a 0 los valores inferiores a 0,01, un valor que sabemos que no se da realmente en estos pacientes, procedimos a sustituir esa cifra por 0,005, lo cual nos permite calcular los correspondientes logaritmos, ya que no se puede calcular el log de 0.

En las tablas I y II (recogidas en el Anexo) se describen respectivamente las variables cuantitativas y cualitativas.

Se llevó a cabo un estudio de correlación con el objeto de explicar las diferentes variables derivadas del PSA, así como de la PET-CT ¹⁸F-Colina. Concretamente, se realizó un estudio de correlación lineal o cuadrática en el caso de las variables explicativas numéricas y un estudio de comparación de medias mediante el test de *Student*, el ANOVA de una vía (seguido de los test de Tukey y Bonferroni) o el test de Kruskal-Wallis, en el caso de variables explicativas cualitativas. En todos los casos se transformó el PSA mediante la función logarítmica con el objeto de eliminar el sesgo positivo característico de esta variable, dado que obedece a un proceso multiplicativo con un crecimiento exponencial. Al aplicar el logaritmo (log), logramos que la distribución de los datos se aproxime a un modelo de campana de Gauss, lo cual facilita tanto un estudio de relación lineal como la aplicación del test de *Student* y el ANOVA de un factor. Por último se procedió a pronosticar el resultado del PET-CT a través del PSA recidiva mediante un árbol de decisión simple.

Los análisis fueron realizados con el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 22.0. Todos los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor $p < 0,05$.

3.8- SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Realizamos un seguimiento de los pacientes durante al menos 12 meses desde la realización de la PET-CT, revisando las historias clínicas (formato digital y/o papel).

Los hallazgos de la PET-CT se confrontaron con los datos histológicos en el caso de que existiesen (a partir de las biopsias o cirugías realizadas durante el seguimiento) y la evolución de los valores del PSA.

4- RESULTADOS

4.1- POBLACIÓN ESTUDIADA

4.1.1- DISTRIBUCIÓN POR EDADES

La media de edad en los pacientes fue de 70,27 años (DE \pm 7,06).

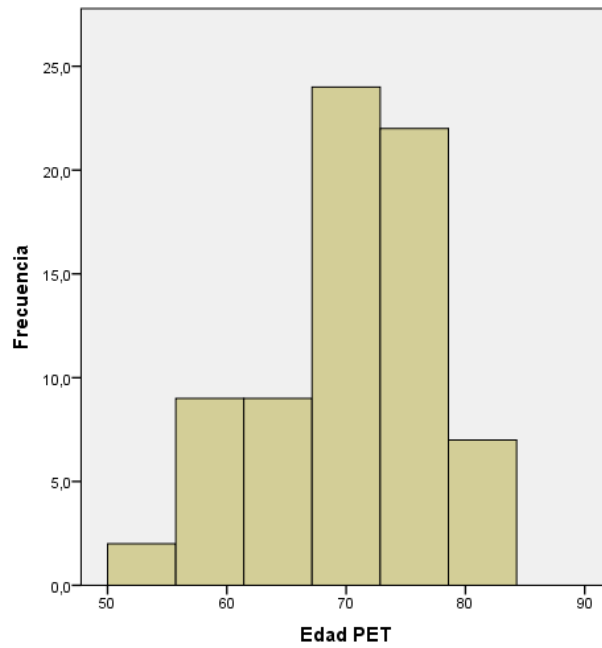


Figura 11- Distribución por edades

4.1.2- GRADO HISTOLÓGICO SEGÚN LA ESCALA GLEASON

4.1.2.1.- Absoluto.

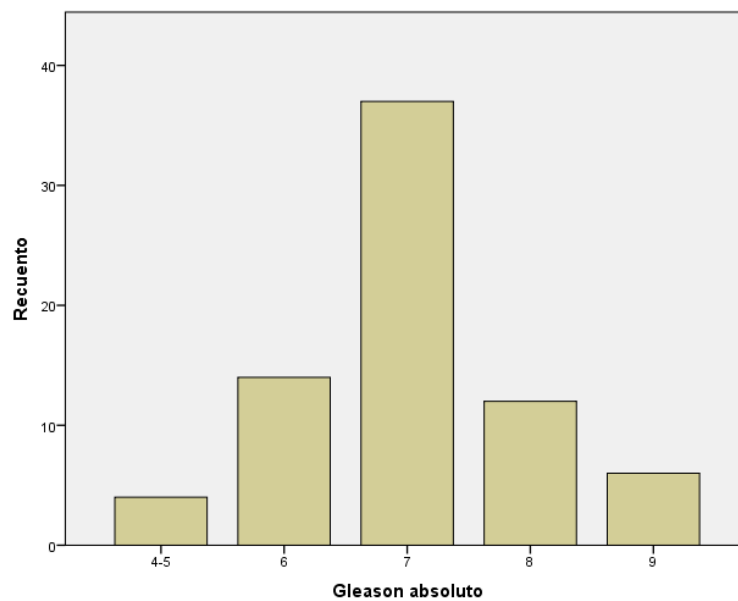


Figura 12- Distribución según el Gleason absoluto

De los 73 pacientes incluidos, 37 tenían un Gleason total de 7; 14 de 6; 12 de 8; 6 de 9; 3 pacientes de 5 y 1 paciente de 4.

4.1.2.2.- Relativo

GLEASON	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
4 (2+2)	1	1,4
5 (2+3)	3	4,1
6 (3+3)	14	19,2
7 (3+4)	19	26,0
7 (4+3)	18	24,7
8 (3+5)	3	4,1
8 (4+4)	9	12,3
9 (4+5)	4	5,5
9 (5+4)	2	2,7
TOTAL	73	100

Tabla 3- Grado histológico relativo de los pacientes

4.1.3- ESCALA DE RIESGO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN *D'AMICO*

Según la clasificación de *D'Amico*, 5 de nuestros pacientes presentaban un riesgo bajo, 14 riesgo intermedio y 54 riesgo elevado.

CLASIFICACIÓN <i>D'AMICO</i>	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
RIESGO BAJO	5	6,8
RIESGO INTERMEDIO	14	19,2
RIESGO ELEVADO	54	74
TOTAL	73	100

Tabla 4- Escala de riesgo según *D'Amico*

4.1.4- ESTADIFICACIÓN TNM

De acuerdo con la estadificación TNM, 6 de los pacientes presentaron estadio I al diagnóstico, 18 pacientes estadio IIa, 10 pacientes estadio IIb, 29 pacientes estadio III y 10 pacientes estadio IV.

ESTADIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
I	6	8,2
Ila	18	24,7
Ilb	10	13,7
III	29	39,7
IV	10	13,7
TOTAL	73	100

Tabla 5- Estadificación TNM

4.1.5- TRATAMIENTO INICIAL

Todos nuestros pacientes fueron inicialmente tratados con intención curativa, ya fuera mediante PR, RT, HT o combinación entre ellas (tabla 6).

- 18 pacientes fueron tratados con PR (24,7%), de los cuales 2 también recibieron HT.
- 29 pacientes fueron sometidos a RT con intención curativa (39,7%), y de éstos 17 recibieron también terapia hormonal. La dosis de radiación osciló entre 46 y 81 Gy (dosis media: 70,89 Gy por paciente).
- -En 19 casos los pacientes fueron tratados con PR + RT (26,0%); de ellos a 5 se les administró también HT.
- -La HT fue el tratamiento de elección en 7 casos (9,6%).

TERAPIA INICIAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
PR	16	21,9
PR+HT	2	2,7
RT	12	16,4
RT+HT	17	23,3
PR+RT	14	19,2
PR+RT+HT	5	6,8
HT	7	9,6

Tabla 6- Tratamiento inicial con intención radical

4.1.6- CIFRAS DE PSA AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO RADICAL

Salvo alguna excepción, al finalizar el tratamiento los pacientes presentaban una cifra de PSA muy baja o indetectable. La cifra media global del PSA final fue de 0,82ng/ml (DE

± 2,38). El tratamiento que mostró una cifra menor de PSA fue la combinación de la PR + RT + HT (0,04ng/ml), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de terapias.

Cifras medias del PSA tras la terapia radical:

- PR: 0,49 ng/ml
- PR + HT: 0,12ng/ml
- RT: 0,22ng/ml
- RT+HT: 0,14ng/ml
- PR+RT: 0,18ng/ml
- PR+RT+HT: 0,04ng/ml
- HT: 0,31ng/ml.

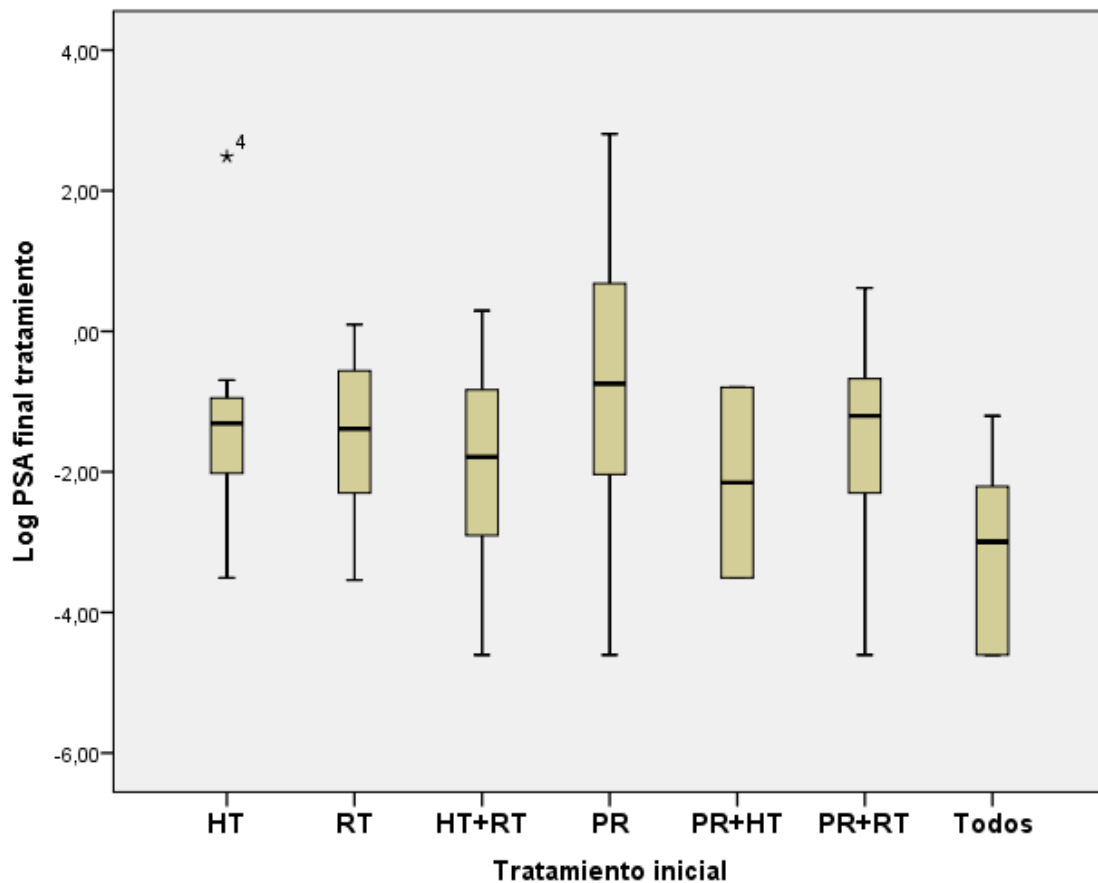


Figura 13- Distribución de los pacientes según el tratamiento inicial recibido y cifras de PSA final (Log_PSA_fin_tto) alcanzadas

4.2- RECIDIVA BIOQUÍMICA

4.2.1- CIFRAS DE PSA RECIDIVA

Globalmente la media del PSA recidiva fue de 5,64 ng/ml (\pm 8,25 DE). Según la terapia recibida, esta cifra media de PSA osciló entre 2,37 ng/ml en los pacientes tratados con PR + RT y 8,89 ng/ml en los que recibieron únicamente HT.

Valores medios del PSA recidiva según la terapia:

- PR: 3,15 ng/ml
- PR + HT: 2,63 ng/ml
- RT: 4,07 ng/ml
- RT+HT: 4,13 ng/ml
- PR+RT: 2,37 ng/ml
- PR+RT+HT: 3,11 ng/ml
- HT: 8,89 ng/ml.

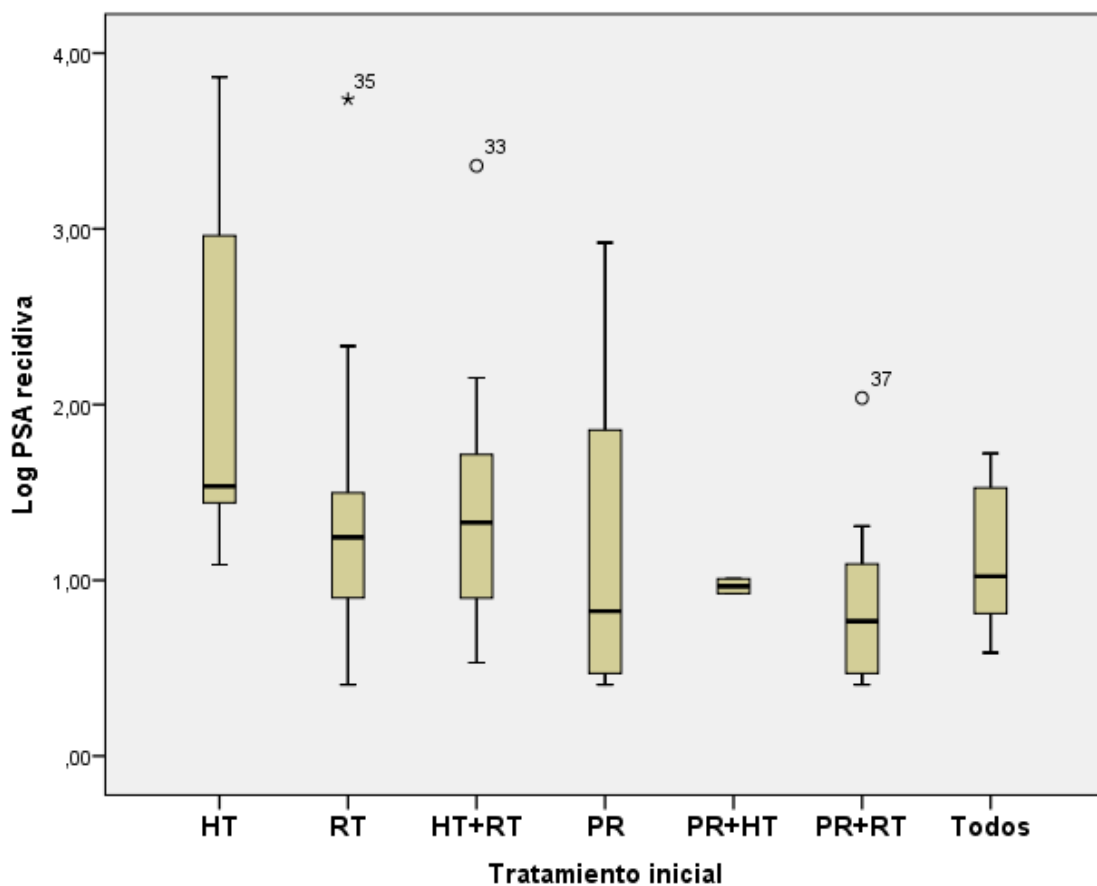


Figura 14- Distribución de los pacientes según el tratamiento inicial y las cifras de PSA recidiva (Log_PSA_reci) alcanzadas

Se empleó el test de ANOVA y el método de Bonferroni de comparaciones múltiples, y se encontró una influencia estadísticamente significativa del tratamiento en el PSA recidiva ($p=0,015$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los que fueron tratados con PR y los que no ($p=0,920$). Entre los que recibieron RT y los que no, se observó una tendencia a la significación estadística ($p=0,083$). Finalmente entre los que recibieron hormonoterapia como único tratamiento y los que no la recibieron tampoco se obtuvo significación estadística ($p=0,144$).

Analizamos también la relación entre el PSA inicial y el PSA recidiva, no encontrándose ninguna dependencia entre ellos.

4.2.1.1- CINÉTICA DEL PSA: PSA_{dt} Y PSA_v'

Para la valoración de la cinética del PSA estudiamos los parámetros PSA_{dt} y PSA_v', empleando las fórmulas referidas anteriormente.

»PSA_{dt}

Utilizamos el test de ANOVA y el método de Tukey de comparaciones múltiples para analizar la relación entre el PSA_{dt} y la localización de la recidiva. Observamos que con un PSA_{dt} $\leq 6,30$ meses los hallazgos en el PET-CT eran regionales o a distancia, sin poder distinguir entre estas dos situaciones. Cuando la cifra del PSA_{dt} era $\geq 14,43$ meses las alteraciones del PET-CT eran locales. Con cifras de PSA_{dt} entre 6,30 y 14,43 meses, no nos podemos anticipar a la localización de las lesiones.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Log_DT_PSA
HSD Tukey

LOCALIZACIÓN PET-CT	LOCALIZACIÓN PET-CT	Diferencia de medias	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
LOCAL	Regional	0,82685*	0,31768	0,031	0,0616	1,5921
	A distancia	1,18034*	0,37031	0,007	0,2884	2,0723
REGIONAL	Local	-0,82685*	0,31768	0,031	-1,5921	-0,0616
	A distancia	0,35349	0,33792	0,551	-,4605	1,1675
A DISTANCIA	Local	-1,18034*	0,37031	0,007	-2,0723	-0,2884
	Regional	-0,35349	0,33792	0,551	-1,1675	0,4605

* La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05

Tabla 7- Relación entre la localización de los hallazgos en el PET-CT y el PSA_{dt} (Log_DT_PSA) empleando el método de Tukey

»PSAv'

En cuanto a la correlación entre el PSAv' y los hallazgos del PET-CT observamos que las alteraciones locales presentaban una media de PSAv' de 0,067 ng/ml/año, las regionales de 0,169 ng/ml/año y las lesiones a distancia de 0,433 ng/ml/año, con una tendencia a valores cada vez mayores pero sin significación estadística (test de Kruskal-Wallis; p= 0,107).

Al analizar las relaciones entre el PSAdt (logPSAdt), el PSAv' (logPSAv'), el Gleason y el TNM mediante el coeficiente de correlación de Pearson se observaron correlaciones estadísticamente significativas (aunque inversas) entre el PSAdt y el Gleason (r= -0,263; p= 0,025), así como entre el PSAdt y el TNM (r=-0,247; p= 0,035). No se halló correlación significativa entre el PSAv' y el Gleason (p= 0,922). Sin embargo, se detectó una relación cuadrática entre el TNM y el PSAv' (R²= 0,089; p= 0,039).

		Log_PSA_reci	Log_Dt_PSA	Log_V'_PSA	Gleason	TNM
Log_PSA_reci	Correlación de Pearson Sig. (bilat)	1	-0,203	0,455**	0,084	0,203
			0,085	0,000	0,481	0,086
Log_Dt_PSA	Correlación de Pearson Sig. (bilat)	-0,203	1	-0,447**	-0,263	-0,247*
		0,085		0,000	0,025	0,035
Log_V'_PSA	Correlación de Pearson Sig. (bilat)	0,455**	-0,447**	1	0,012	0,246*
		0,000	0,000		0,922	0,036
Gleason	Correlación de Pearson Sig. (bilat)	0,084	-0,263*	,012	1	0,504**
		0,481	0,025	0,922		0,000
TNM	Correlación de Pearson Sig. (bilat)	0,203	-0,247*	0,246*	0,504**	1
		0,086	0,035	0,036	0,000	

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Tabla 8- Correlaciones entre el PSAdt (log_DT_PSA), PSAv' (log_PSA_V'), Gleason, TNM Y PSA recidiva (log_PSA_reci)

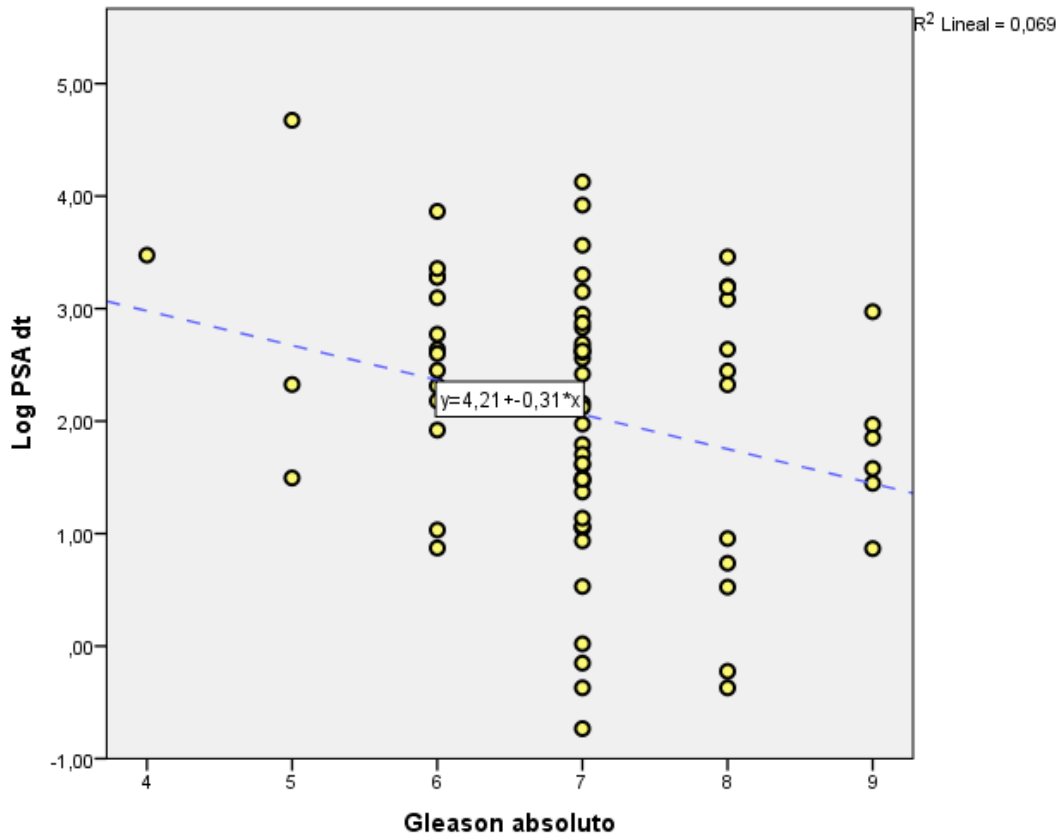


Figura 15- Correlación lineal inversa entre el PSAdt (Log_DT_PSA) y el Gleason

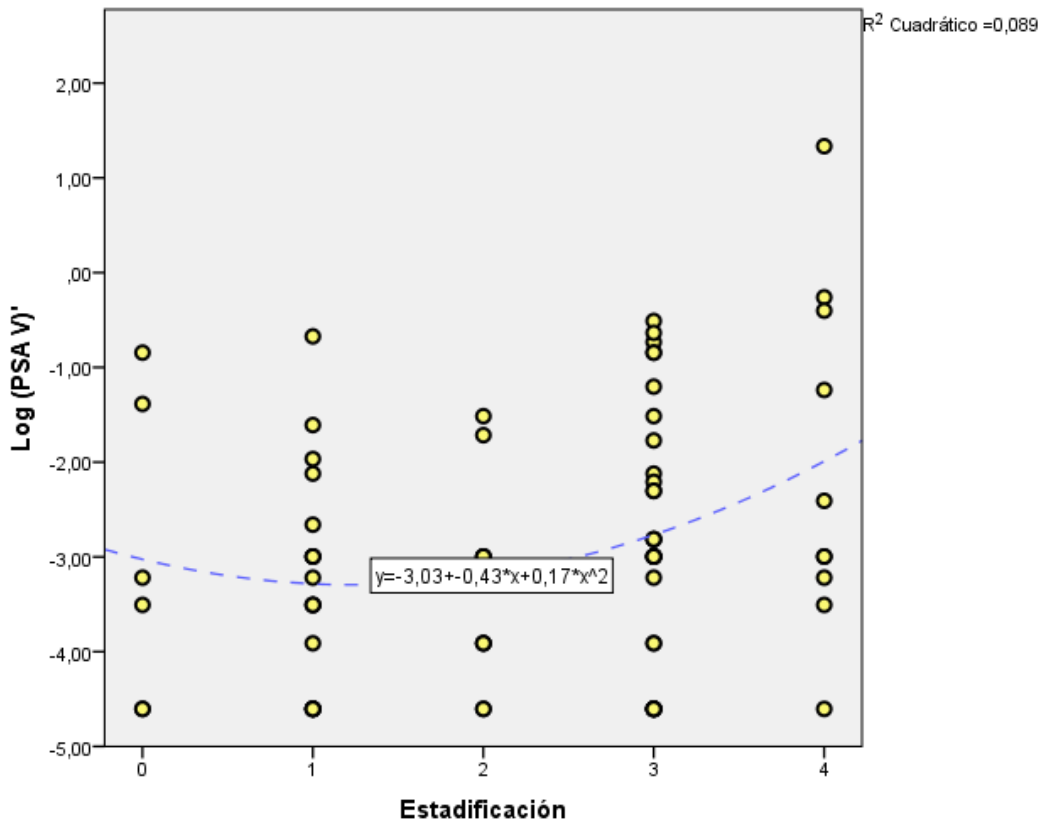


Figura 16- Correlación lineal inversa entre el PSAdt (Log_DT_PSA) y el TNM

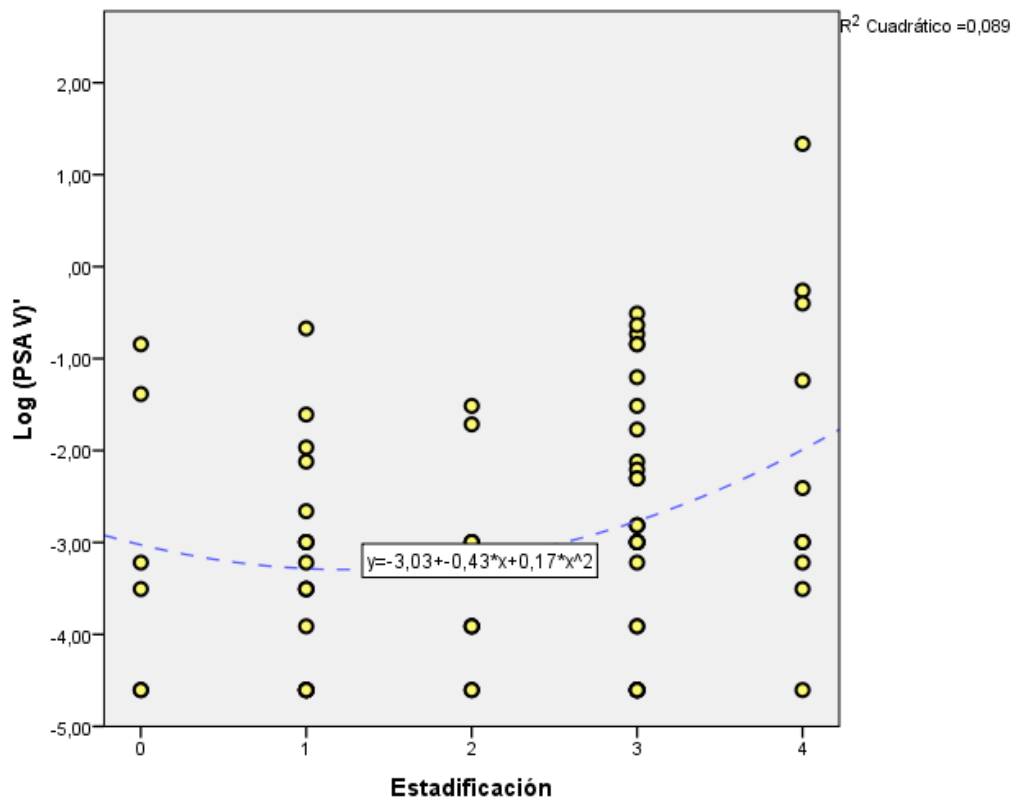


Figura 17- Correlación cuadrática entre la PSAv' (Log_V'_PSA) y el TNM

4.2.2- TIEMPO ENTRE PSA FINAL Y PSA RECIDIVA

La media de tiempo transcurrido entre el PSA al final del tratamiento radical y el PSA recidiva fue de 70,09 meses (DE: 49,39), y la mediana de 60 meses.

4.3- PET-CT ¹⁸F-COLINA

4.3.1- DETECCIÓN DE LOS HALLAZGOS: LOCAL, REGIONAL O A DISTANCIA

De los 73 estudios incluidos, 59 obtuvieron un resultado PET-CT positivo (tasa de detección: 80,82%) y los 14 restantes fueron negativos. De estos 59 pacientes, 17 mostraron captación focal de ¹⁸F-Colina en la región prostática sugestiva de recidiva local (23,28%), 27 pacientes presentaban captación en cadenas ganglionares ilíacas, inguinales o vesículas seminales compatibles con recidiva regional (36,98%) y en los 15 casos restantes se observaron uno o varios depósitos de ¹⁸F-Colina a distancia (20,54%), ya fuera en el esqueleto (9 pacientes), en ganglios toraco-abdominales (3 pacientes) o afectación orgánica (6 pacientes).

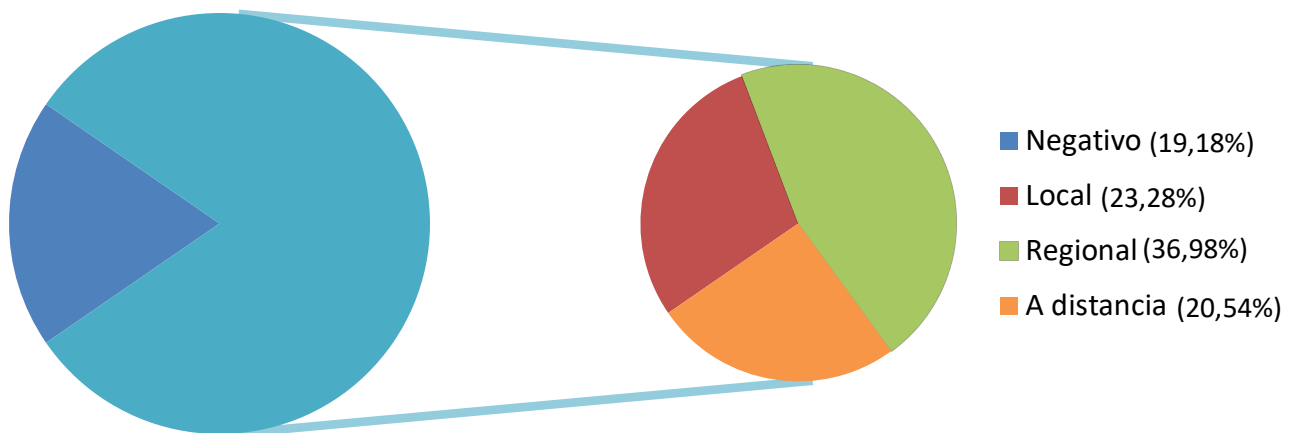


Figura 18- Localización de los hallazgos de la PET-CT ¹⁸F-Colina

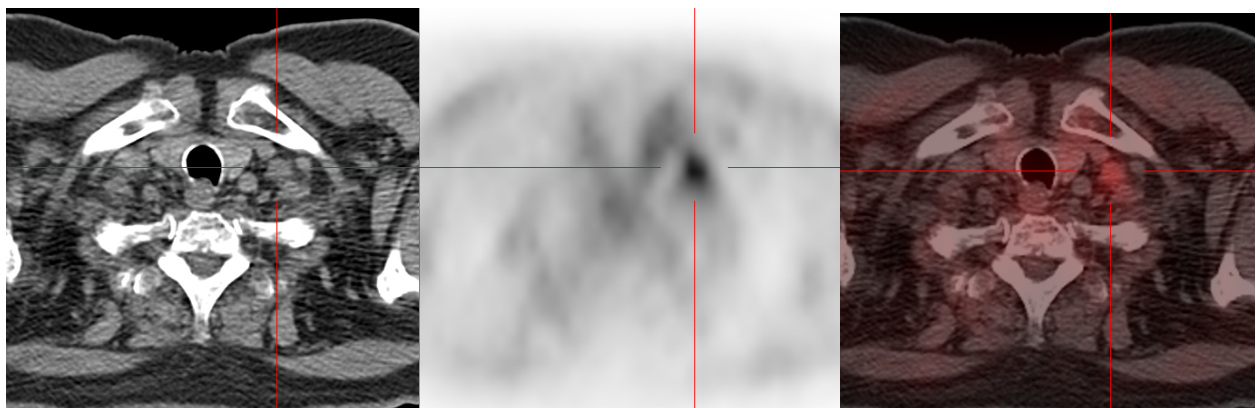


Figura 19- PET-CT ¹⁸F-Colina que muestra adenopatía supraclavicular izquierda, de 1,5cm y SUV_{máx} 7,0. El estudio histológico (PAAF) fue compatible con metástasis de adenocarcinoma.

Aplicando nuevamente el test de ANOVA se observó una influencia significativa entre la clasificación TNM y la localización de los hallazgos en la PET-CT ($p= 0,035$), que según el método de Tukey se debe a un incremento significativo en el grupo de los hallazgos a distancia (estadificación media de 2,87) respecto al de los hallazgos locales

(estadificación media de 1,76). Esto no ocurría cuando se intentaba correlacionar la localización de la PET-CT con el Gleason ($p=0,106$).

En la tabla cruzada que mostramos a continuación representamos el tratamiento recibido con intención radical y la localización de las lesiones en la PET-CT.

TRATAMIENTO	PET-CT POSITIVO				PET-CT NEGATIVO
	LOCAL	REGIONAL	A DISTANCIA	TOTAL	
PR	2	6	2	12	6
PR+HT	1	0	1	(66,6%)	0
RT	5	2	5	27	1
RT+HT	4	7	4	(93,10%)	1
HT	2	3	2	7 (100%)	0
PR+RT	2	7	0	13	5
PR+RT+HT	1	2	1	(68,42%)	1
TOTAL	17	27	15	59	14

Tabla 9- Resultado de la PET-CT ¹⁸F-Colina según el tratamiento inicial recibido

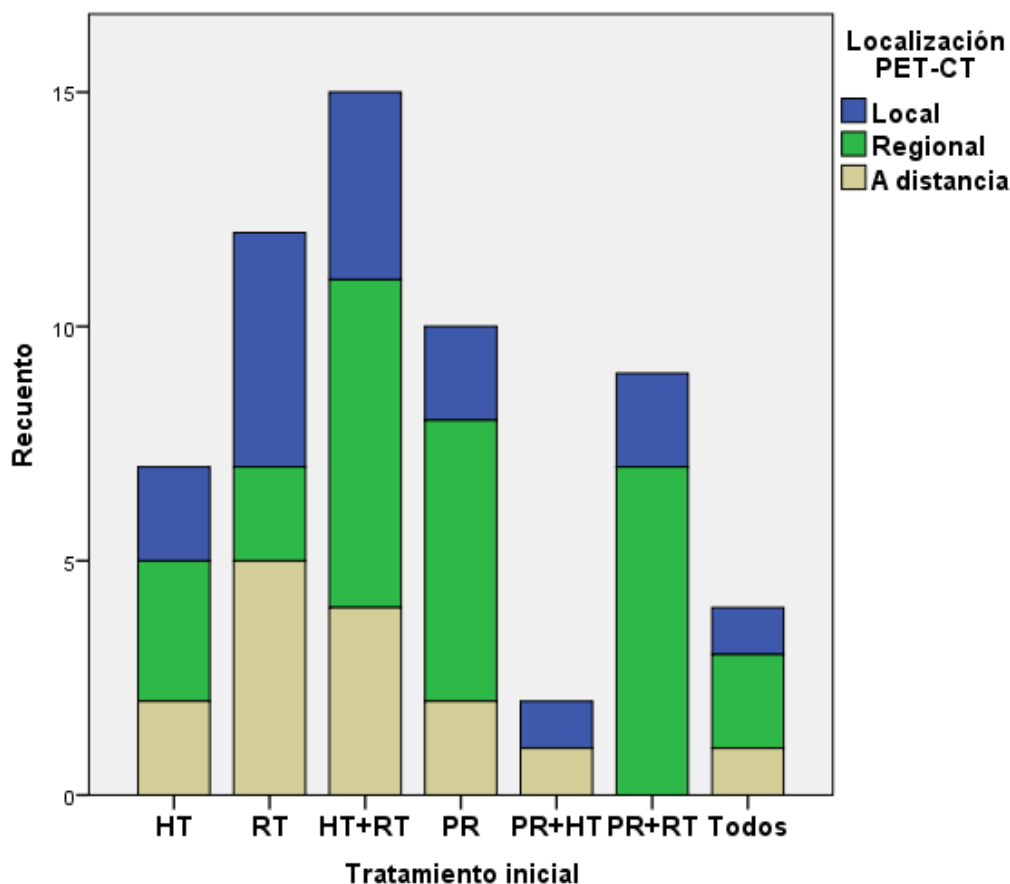


Figura 20- Resultado de la PET-CT ¹⁸F-Colina según el tratamiento inicial recibido

4.3.2- PSA RECIDIVA Y RESULTADO DE LA PET-CT

Establecimos dos grupos según el resultado de la PET-CT (positivo o negativo) y lo analizamos conjuntamente con los valores del PSA en el momento de la recidiva. 59 casos arrojaron resultados de PET-CT positivo (media del PSA: 6,59 ng/ml; DE \pm 8,93) y en los 14 restantes el resultado del PET-CT fue negativo (media del PSA: 1,62 ng/ml; \pm 0,13 DE). Se observó que en los casos con PET-CT negativo la cifra de PSA era inferior o igual a 2 ng/ml, mientras que en los resultados positivos esta cifra siempre superaba el umbral de 2ng/ml.

Mediante un árbol de decisión aplicado a la mitad de la muestra se clasificó como negativos aquellos con PSA recidiva \leq 2,0 ng/ml y positivo el caso contrario. Tras aplicar este procedimiento a una muestra de validación compuesta por la otra mitad se obtuvo un porcentaje de clasificación correcta del 96,9%.

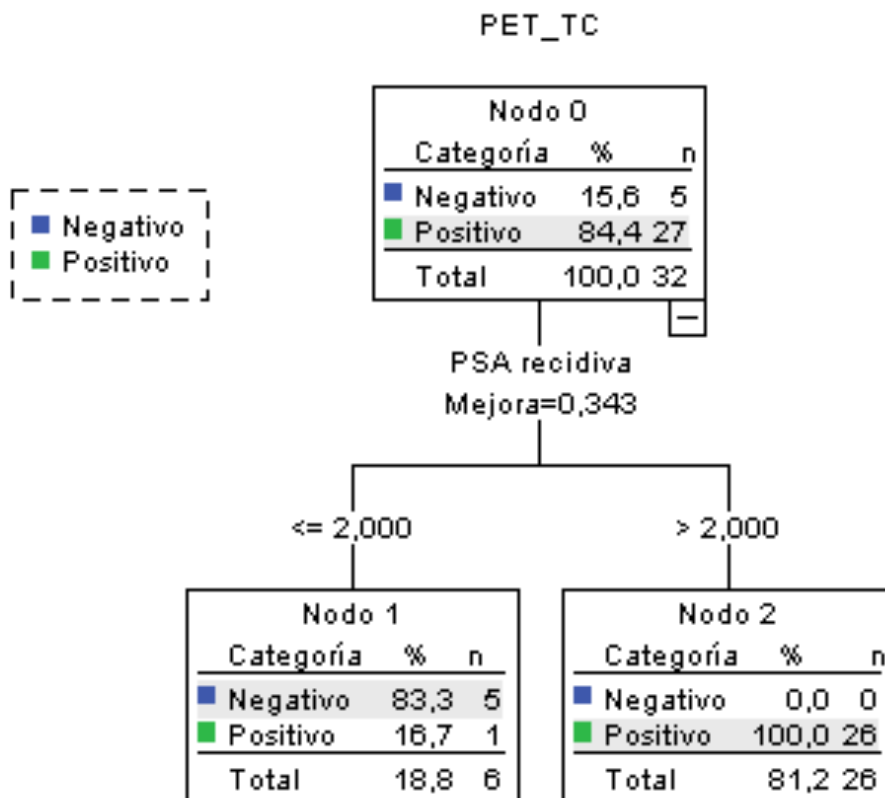


Figura 21- Árbol de decisión que muestra el resultado de la PET-CT positivo o negativo en función del nivel del PSA

En cuanto a la relación entre la localización de la recidiva y el valor del PSA se observó que las PET-CT ¹⁸F-Colina negativas presentaban un valor medio de PSA de 1,62ng/ml, las recidivas locales de 3,69ng/ml, las regionales de 4,90ng/ml y las recidivas a distancia de 12,92ng/ml. Podemos decir que existía una relación directa entre el valor del PSA y la localización de la recidiva, observándose una tendencia a cifras más elevadas de PSA “cuanto más a distancia eran los hallazgos” si bien existe una gran variabilidad en cada grupo. El test de ANOVA y el método de comparaciones múltiples de Tukey ofrecieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de recidiva local (media de PSA: 9,13 ng/ml) y el grupo con hallazgos a distancia (media de PSA: 10,25 ng/ml); (p= 0,014).

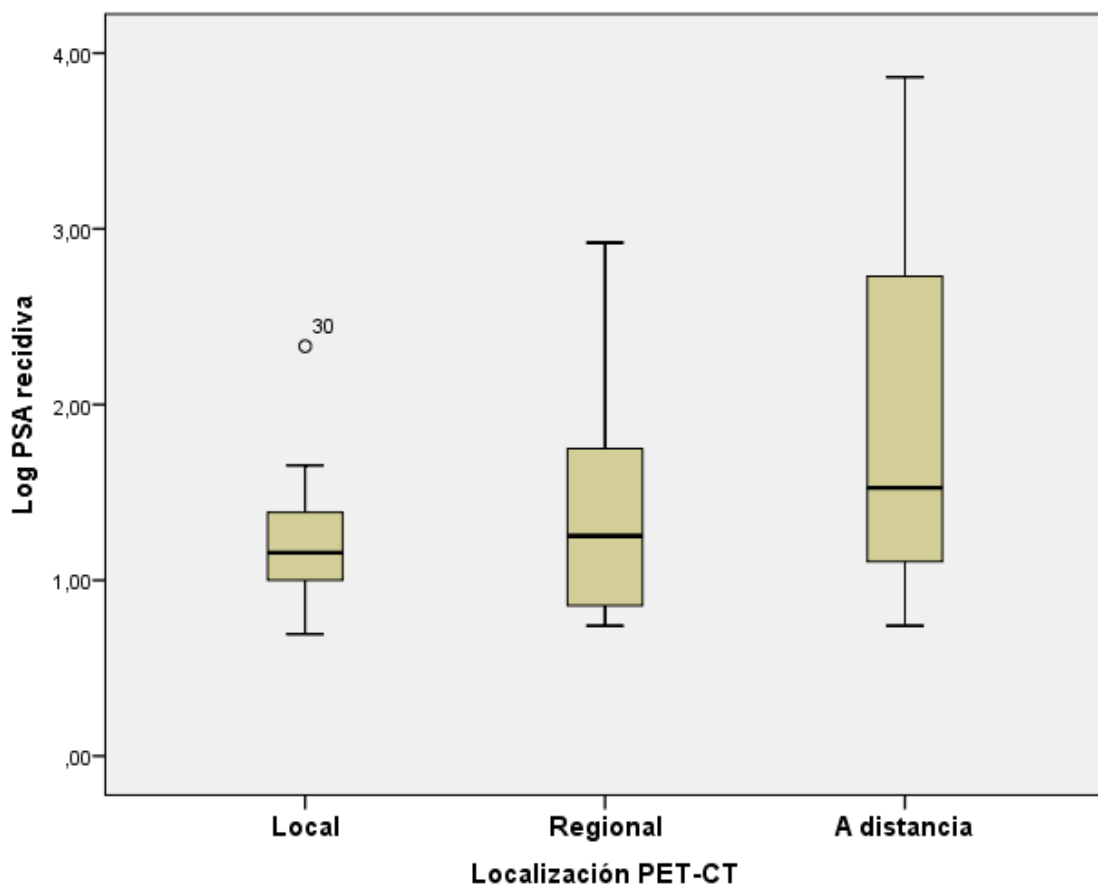


Figura 22- Localización hallazgos PET-CT en función del PSA recidiva (log PSA recidiva)

4.3.3- ANÁLISIS DEL SUVmáx Y DEL TAMAÑO DE LAS LESIONES

La media del SUVmáx global fue de 8,43. La localización con mayor SUVmáx fue en una adenopatía paraaórtica izquierda que mostraba un valor de 16,9, seguida de una adenopatía ilíaca externa izquierda con SUVmáx 16,8. En nuestro estudio se observó que las lesiones a distancias presentaban un SUVmáx mayor (media del SUVmáx 11,59) que

los hallazgos regionales (media del SUVmáx 8,10), y éstos a su vez mayor que los hallazgos locales (SUVmáx 6,14), ofreciendo este parámetro diferencias estadísticamente significativas (test de ANOVA; $p=0,013$).

Se empleó el Coeficiente de correlación de Pearson para estudiar la relación entre el SUVmáx de las lesiones y el PSA recidiva, no encontrándose significación estadística ($p=0,257$).

En cuanto al tamaño de los hallazgos descritos, la media fue de 1,62 cm. La localización del hallazgo de mayor tamaño fue en la rama isquiopubiana derecha, siendo de 4,8 cm. El tamaño medio de las lesiones locales era de 1,60 cm, el de los loco-regionales de 1,53 cm y el de los hallazgos a distancia 2,02 cm, no observándose significación estadística ($p= 0,166$) entre el tamaño de los hallazgos y su localización.

Al analizar la relación entre estos dos parámetros (SUVmáx y tamaño de los hallazgos) aplicando la correlación de Pearson, se observó que guardaban significación estadística (0,006), presentando mayor tamaño los que presentaban mayor SUVmáx.

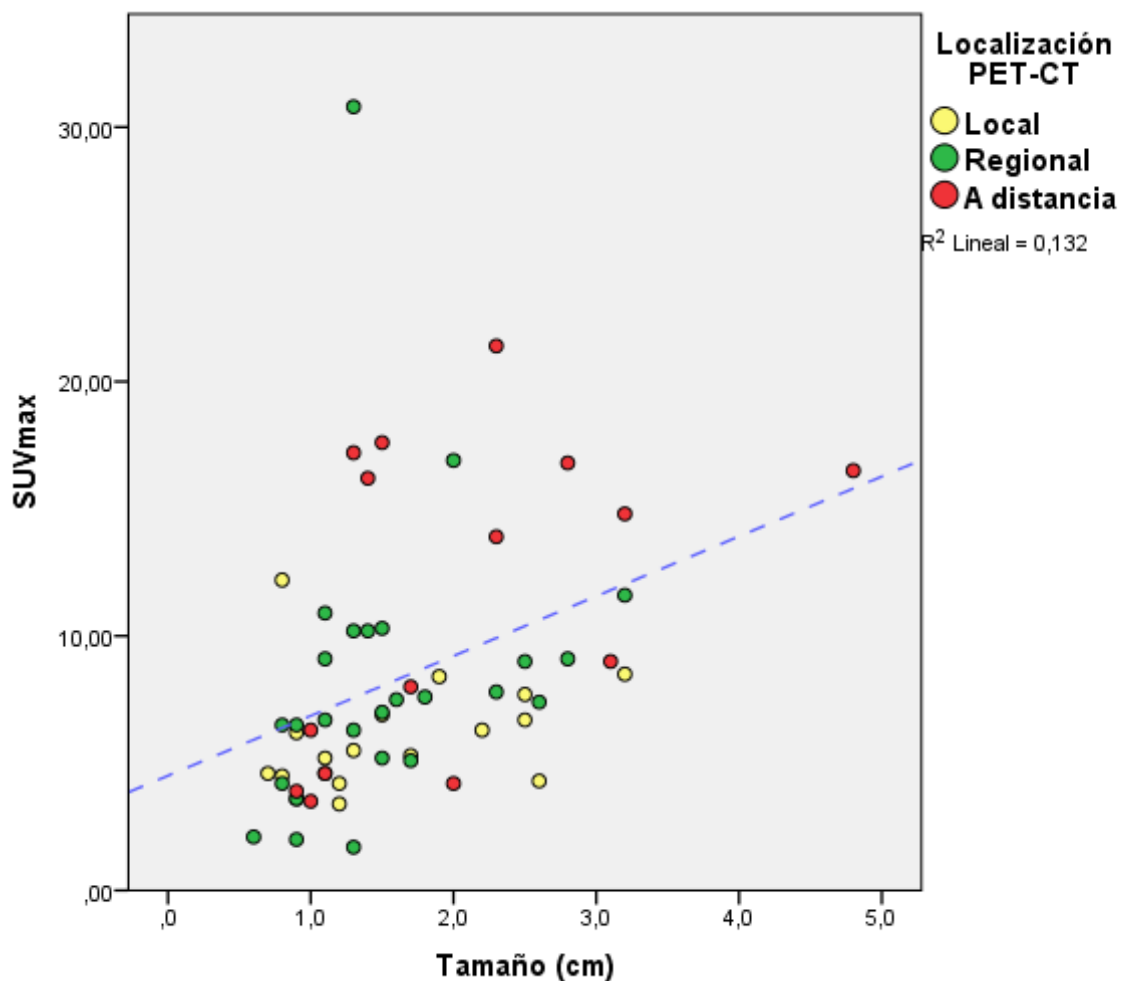


Figura 23- Representación gráfica del SUVmáx frente al tamaño de los hallazgos

4.3.4- COMPARACIÓN ENTRE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA DUDOSA Y EL PET-CT

La GGO fue negativa en 69 pacientes (94,5%) y dudosa en 4 (5,5%). En estos últimos, los resultados se analizaron conjuntamente con los de la PET-CT ^{18}F -Colina. En 3 de ellos la PET-CT confirmó que se trataba de metástasis óseas localizadas en: manubrio esternal, cuerpo y articulación costo-vertebral izquierda de D12 e isquion derecho. En el caso restante, la PET-CT no mostró depósitos patológicos ni lesiones que impresionaran de malignidad, quedando también descartada la malignidad posteriormente por RM.

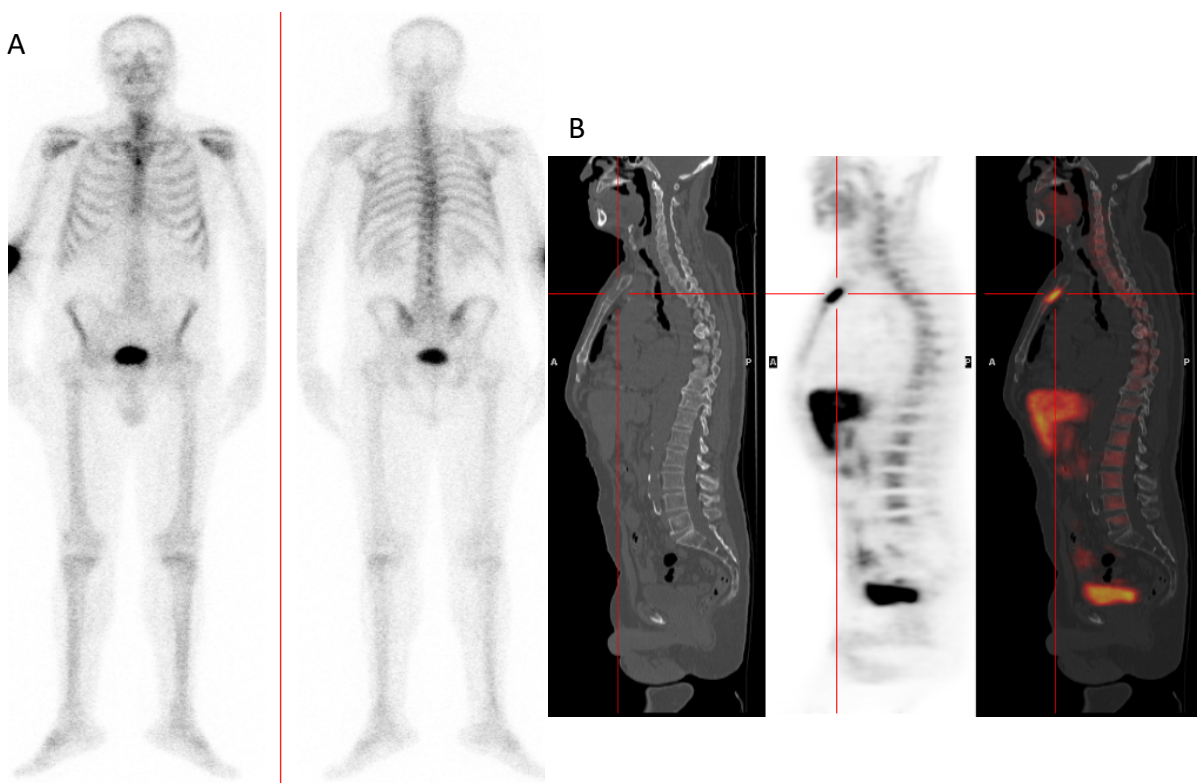


Figura 24- A) Gammagrafía ósea con depósito hiperactivo en manubrio-cuerpo esternal. B) En la PET-CT ^{18}F -Colina se observó una lesión lítica con incremento focal del metabolismo fosfolipídico sugestiva de metástasis ósea.

4.3.5- COMPARACIÓN ENTRE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DUDOSA Y LA PET-CT

En cuanto a la CT y basándonos como ya hemos comentado anteriormente en los informes emitidos por los radiólogos, fue negativa en 60 casos (82,2%) y dudosa en 13 (17,8%). De estos 13 pacientes con hallazgos dudosos, la PET-CT consideró positivos 10 casos (76,9%) y negativos los 3 restantes (23,1%).

4.4- TRATAMIENTO POSTERIOR Y SEGUIMIENTO

4.4.1- TIPO DE TRATAMIENTO

Como se muestra en la tabla 10, el tratamiento final de los pacientes fue:

- Vigilancia activa: 2 casos.
- Terapia dirigida, incluyendo: cirugía (prostatectomía, linfadenectomía, o cualquier intervención quirúrgica realizada con vistas a extirpar lesiones sospechosas de malignidad) o radioterapia de rescate: 16 pacientes.
- Terapia sistémica, ya fuera terapia hormonal o quimioterapia: 55 pacientes.

TRATAMIENTO FINAL	PET-CT POSITIVO	PET-CT NEGATIVO
VIGILANCIA ACTIVA	0	2
TRATAMIENTO DIRIGIDO	13	3
TRATAMIENTO SISTÉMICO	46	9
TOTAL	59	14

Tabla 10- Tratamiento de rescate según PET-CT positivo o negativo

También estudiamos el tratamiento recibido de acuerdo con los hallazgos observados en la PET-CT, y fue de la siguiente manera:

- Hallazgos locales: 0 terapia observacional, 9 terapia dirigida, 8 terapia sistémica.
- Hallazgos regionales: 0 observación, 4 terapia dirigida, 23 terapia sistémica.
- Hallazgos a distancia: 0 observación, 0 dirigido, 15 terapia sistémica.

4.4.2- PSA A LOS 12 MESES DE LA PET-CT

La media del PSA a los 12 meses fue de 3,17ng/ml, no encontrándose significación estadística al aplicar el Coeficiente de correlaciones entre el Log_PSA_12m y el Gleason ($p=0,766$), la clasificación TNM ($p= 0,239$), el PSA recidiva ($p=0,705$), el PSA_{dt} ($p= 0,527$) ni el PSA_{v'} ($p= 0,754$). Tampoco el PSA_12m mostró relación significativa con la localización de los hallazgos del PET-CT (ANOVA, $p= 0,755$).

		Log_Dt_PSA	Log_V'_PSA	Log_PSA_12m_postPET
Log_Dt_PSA	Correlación de Pearson Sig. (bilat)	1	-0,447** 0,000	-0,076 0,527
Log_V'_PSA	Correlación de Pearson Sig. (bilat)	-0,447** 0,000	1	0,038 0,754
Log_PSA_12m_postPET	Correlación de Pearson Sig. (bilat)	-0,076 0,527	0,038 0,754	1

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 11- Correlación entre el PSA a los 12 meses de la PET-CT (Log_PSA_12m_postPET) con el PSA_{dt} y PSA_{v'} (log_Dt_PSA y log_V'_PSA)

4.4.3- CORRELACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA

De los 73 pacientes a los que se les realizó la PET-CT con ¹⁸F-Colina, tan solo en 13 de ellos (17,80%) contamos con correlación histológica de los hallazgos, ya fuera con biopsia (5 casos), prostatectomía de rescate y/o linfadenectomía (7 casos) y lobectomía pulmonar (1 caso). 12 de los 13 pacientes presentaban en la PET-CT depósito patológico de la Colina en el *área a estudio*. En un caso, a pesar de ser la PET-CT negativa, dada la alta sospecha clínica y analítica de enfermedad prostática, se decidió cirugía como tratamiento dirigido, con resultado histopatológico positivo para malignidad. De acuerdo con los resultados que mostramos a continuación, la S de la PET-CT ¹⁸F-Colina en nuestra muestra fue del 88,88% y la E del 75%.

PACIENTE	PET-CT (Localización de la captación de Colina)	PRUEBA HISTOLÓGICA	RESULTADO
4	Próstata	PR	ADC próstata con infiltración perineural
22	Próstata y vesículas seminales	PR	ADC próstata con afectación perineural y linfovascular
42	LM	Lobectomía parcial LM	ADC de origen prostático
54	Próstata	PRLR	Ganglios: negativos Próstata: ADC Gleason 9 (5+4); previo 7 (3+4)
56	NPS	Lavado bronquial Biopsia transbronquial	Negativo Negativo

61	ADP ilíaca externa izqda.	LFD	Negativo
65	ADP supraclavicular izqda.	PAAF	Metástasis de ADC
68	Lóbulo prostático izquierdo y vesículas seminales	Biopsia prostática	ADC próstata Gleason 7 (4+3); previo de 5 (2+3)
69	Ganglios retroperitoneales, ilíaca común bilat y externa derecha	LFD ilio-obturatriz bilateral	Negativo
73	Lóbulo prostático izquierdo	Biopsia prostática	Negativa
74	-	PRLR	ADC próstata Gleason 9 (5+4); previo 6 (3+3)
75	Lóbulo prostático izquierdo	PRLR	ADC próstata Gleason 9 (5+4) + 2 metástasis ganglionares; previo 7 (4+3)
79	Lóbulo prostático izquierdo	Biopsia prostática	ADC próstata Gleason 8 (4+4); previo ídem.

Tabla 12- Prueba histológica y resultado anatómico-patológico de los pacientes con confirmación de los hallazgos de la PET-CT.

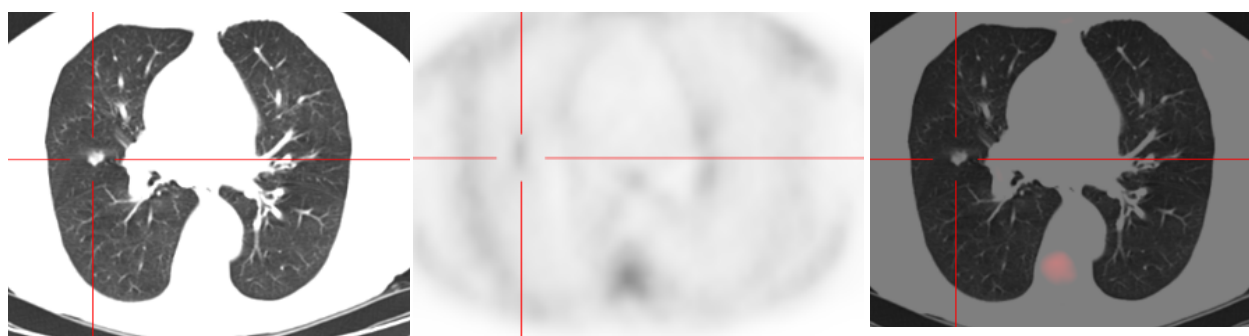


Figura 25- Paciente con recidiva bioquímica de CaP que presentaba un nódulo pulmonar en el segmento lateral del LM de 0,9 cm, con dudas de malignidad por sus características en el CT. La PET-CT ¹⁸F-Colina mostró un aumento de la actividad metabólica fosfolipídica en dicho nódulo, siendo el resultado de la lobectomía parcial compatible con metástasis de adenocarcinoma de origen prostático.

5- DISCUSIÓN

5. 1- PET-CT ¹⁸F-COLINA EN LA RECIDIVA BIOQUÍMICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

En los pacientes con recidiva bioquímica de CaP es fundamental la localización de la recurrencia, sin embargo el PSA a pesar de ser un parámetro muy sensible no la detecta⁽⁴⁸⁾. Por otro lado las técnicas más ampliamente empleadas hasta la fecha no están exentas de limitaciones, y en esta situación las guías de práctica clínica actuales no ofrecen pautas ni sugerencias concluyentes.

En la valoración del lecho prostático la ecografía transrectal y la RM solo detectan recurrencias en un 30% de los casos y sus resultados deben confirmarse mediante estudio histológico. A diferencia de lo que ocurre en la estadificación inicial del CaP, la utilidad de la RM en la recidiva local tras tratamiento radical es limitada: tras la PR existen cambios en la señal en secuencias T2, con heterogeneidad de actividad; tras la RT la imagen no es útil y es necesario la espectroscopia⁽⁶⁰⁾. La biopsia prostática muestra también tasas de detección variables según distintos grupos (28-50%)⁽⁶¹⁾.

La RM también presenta limitaciones en el diagnóstico de metástasis ganglionares, ya que el criterio del tamaño no es satisfactorio por los bajos niveles que presentan de S y E⁽²⁵⁾. La RM con contraste dinámico de 3 teslas presenta, como muestran en su trabajo Panebianco et al, mejores valores de S y E en la tasa de detección de recidiva loco-regional que la ¹⁸F-Colina⁽⁶²⁾, sin embargo es una técnica insuficiente al no permitir detectar la infiltración ganglionar supradiaphragmática⁽⁶³⁾.

Para descartar metástasis óseas puede realizarse una RM de cuerpo completo, técnica poco disponible en la mayoría de los centros debido a su elevada demanda en otras muchas patologías. Por su parte la CT y la GGO presentan también (como veremos con detalle más adelante) limitaciones importantes que hacen que para verificar los hallazgos sean necesarias con frecuencia otras pruebas complementarias que ayuden al diagnóstico.

Por todo lo expuesto hasta ahora y teniendo en cuenta que los cambios metabólicos/ funcionales preceden con frecuencia a las alteraciones anatómicas, consideramos que la PET-CT ¹⁸F-Colina, al proporcionarnos información completa, facilitaría el manejo clínico de estos pacientes, reduciendo el tiempo en la detección de la recidiva, su re-estadificación y la decisión terapéutica final⁽⁶⁴⁾.

5.2- TASA DE DETECCIÓN DE LA PET-CT ¹⁸F-COLINA

En nuestro estudio la PET-CT ¹⁸F-Colina detectó recidiva del CaP tras tratamiento radical y elevación del PSA en 59 de 73 pacientes (tasa de detección: 80,82%). Aunque no se obtuvo confirmación histológica de todos los hallazgos (sólo en 13 de 73 pacientes, siendo positiva en 9 de ellos), la respuesta de la mayoría de los pacientes a la terapia posterior, así como su evolución analítica (PSA seguimiento) sugiere que no se trataron de falsos positivos, si bien no pudimos establecerlo con certeza.

Los 14 casos restantes mostraron resultados PET-CT negativos (19,17%). Es difícil determinar cuántos falsos negativos hubo realmente en nuestra serie, ya que todos los pacientes presentaban cifras elevadas del PSA. Esto probablemente esté en relación con el tamaño de la lesión. Cuando se trata de infiltraciones microscópicas o con un volumen inferior a 5mm, el rendimiento de la PET-CT es muy bajo. Otros motivos que pudieron causarlo fueron las cifras bajas de PSA recidiva y una cinética lenta del PSA como veremos más adelante.

De cualquier manera, la PET-CT con ¹⁸F-Colina nos permitió distinguir entre recidiva local, regional y a distancia, lo que tuvo una consecuencia directa en el planteamiento terapéutico posterior. En el caso de los pacientes con hallazgos a distancia el tratamiento fue sistémico en todos ellos (15/15 pacientes), y más de la mitad de los casos con alteraciones locales (10/17= 58,8%) pudo beneficiarse de terapia dirigida, ya fuera cirugía o radioterapia.

5.3- ELEVACIÓN DEL PSA Y TASA DE DETECCIÓN DE LA PET-CT ¹⁸F-COLINA

Analizando los trabajos publicados hasta la fecha comprobamos que no existe consenso sobre el valor de PSA a partir del cual habría que realizar la PET-CT con ¹⁸F-Colina en los pacientes con recidiva bioquímica del CaP.

En nuestro estudio la tasa de detección de recidiva fue del 80,82%, si bien todos estos pacientes presentaban cifras de PSA > 2ng/ml (media del PSA: 6,59ng/ml; ± 8,93 DE). Esto coincide con los resultados de Schillaci et al⁽³⁶⁾, que determinaron que el mayor rendimiento de la técnica se obtiene con valores ≥2 ng/ml, y con los del grupo de Graute⁽⁶⁵⁾, que sostiene que el punto óptimo para la realización del PET-CT ¹⁸F-Colina es a partir de 1,74 ng/ml. No obstante, el grupo de Kjölhede et al⁽⁶⁶⁾ y el de Husarik et al⁽⁶⁵⁾ han demostrado que la PET-CT ¹⁸F-Colina es de gran utilidad en pacientes con cifras de PSA <2 ng/ml, presentando el grupo de Husarik una S global en la detección de recurrencias del 86% y del 71% en aquellos con PSA <2 ng/ml.

En los estudios realizados hasta ahora, los valores más elevados de S se observaron en aquellos en los que la mayoría de los pacientes presentaba cifras de PSA

sérico $\geq 2\text{ng/ml}$ ^(68, 69). Pocos estudios han evaluado la precisión de la PET-CT en pacientes con bajos valores de PSA tras PR. Pelosi y cols.⁽²⁵⁾ hallaron estudios PET con ^{18}F -Colina positivos en un 44% de pacientes con niveles de PSA entre 1,1 y 5 ng/ml, con una tasa de detección del 20% para cifras de PSA $< 1\text{ng/ml}$. Veas y cols.⁽⁷⁰⁾ han demostrado en estudios PET con ^{18}F -Colina y ^{11}C -Acetato la detección de tumor residual o recurrencias en casi el 50% de los pacientes con niveles de PSA $< 1\text{ng/ml}$ después de una PR.

La S para la detección de recurrencias en el lecho prostático y en ganglios linfáticos con PSA $< 2,5\text{ng/ml}$ es según varios grupos del 50%^(71, 72). Esto podría explicar el hecho de que las recurrencias locales aisladas son más comunes con niveles más bajos de PSA y que éstas pueden ser más difíciles de detectar por la dificultad para distinguir entre captación en el lecho prostático y acúmulo del radiotrazador en la vejiga, en concreto para aquellas recurrencias de pequeño volumen⁽⁷³⁾.

En cualquier caso, ninguno de los factores de riesgo de recurrencia conocidos (edad del paciente > 65 años, tiempo transcurrido entre el tratamiento radical y la recaída, fracaso bioquímico previo, Gleason score, estadios iniciales de T y N) parece influir tanto en la S de la PET-CT como el valor del PSA. La mayoría de los autores asume que cuanto más alto sea el valor del PSA, mayor será el metabolismo tisular y por tanto mayor será la avidéz por la Colina, aumentando así la capacidad de detectar recurrencias⁽⁷⁴⁾.

En nuestro estudio, observamos que con cifras de PSA entre 1,5-2 ng/ml, la tasa de detección de la PET-CT ^{18}F -Colina disminuía a 16,7% (1 de 6 pacientes), siendo del 100% en los que presentaron cifras de PSA $> 2\text{ng/ml}$ (26 pacientes de 26). Como veremos a continuación esto podría estar en relación con la cinética del PSA: los pacientes con niveles de PSA recidiva $> 2\text{ng/ml}$ presentaron un PSAdt 7,17m y una PSAv 0,065 ng/ml/a, mientras que en aquellos con niveles inferiores o iguales a dicha cifra encontramos un PSAdt 11,25m y una PSAv 0,030 ng/ml/a.

5.4- CINÉTICA DEL PSA Y TASA DE DETECCIÓN DE LA PET-CT ^{18}F -COLINA

Como ya ha sido comentado las cifras elevadas de PSA por sí solas no permiten diferenciar entre recurrencias locales, regionales y a distancia, resultado consistente con lo referido por Marzola⁽⁷⁵⁾, de manera que, como refiere Rybalov⁽⁷⁶⁾, el análisis de la cinética del PSA, utilizando como parámetros la velocidad de ascenso y el tiempo de duplicación, puede mejorar la selección de pacientes candidatos a la PET-CT ^{18}F -Colina.

La cinética del PSA permite estratificar de forma fidedigna la probabilidad de detección de la PET-CT Colina, siendo según varios trabajos publicados⁽⁷⁷⁾ el PSAdt < 6 meses el factor predictivo más significativo y el que mejor refleja el patrón de crecimiento natural de la enfermedad recurrente. En un estudio multicéntrico

español⁽¹⁹⁾ se recalcan como puntos óptimos el valor del PSA de 3ng/ml y el PSAdt inferior a 6 meses. Esta hipótesis viene refrendada por estudios como el de Marzola⁽⁷⁵⁾ que muestran que los pacientes con PET-CT positiva tienen una cinética rápida (PSAdt medio de 6 meses; PSAv media: 9,3 ng/ml/año), siendo lenta en las exploraciones negativas (PSAdt medio: 15,4 meses; PSAv media: 0,9 ng/ml/año). Schillaci et al.⁽³⁶⁾ en línea con estas conclusiones ratificaron la estrecha relación entre la cinética del PSA y la detección de la¹⁸F-Colina, recomendando la técnica en los pacientes con un PSAdt \leq 6 meses y PSAv >2 ng/ml/año. Otros grupos como el de Castelucci⁽⁷⁴⁾ han elevado el umbral de PSAdt a 7,25 meses cuando las cifras de PSA son < 1 ng/ml.

En nuestro estudio los pacientes con PET-CT positiva presentaron un PSAdt medio de 7,17 meses y una PSAv' media de 0,065 ng/ml/año; en el caso de los pacientes con exploraciones negativas, el PSAdt medio fue de 11,25 meses y la PSAv' media de 0,030 ng/ml/año. Nuestros resultados del PSAdt son consistentes con lo expuesto anteriormente, y podríamos considerar a los pacientes con PSAdt bajo ($<6-7$ meses) como buenos candidatos para la realización de la PET-CT ¹⁸F-Colina.

Encontramos también que la puntuación en la escala Gleason y el TNM se relacionaron inversamente con el PSAdt. Esto concuerda con la evolución natural de la enfermedad, en la que los casos que desde el momento inicial eran más avanzados (por cifras elevadas de Gleason o por TNM), progresaron más rápidamente (menor PSAdt) que aquellos en situaciones más iniciales o intermedias.

Por otro lado, a pesar de que la PSAv es según algunos estudios un buen factor pronóstico de la enfermedad⁽³⁶⁾, en nuestra serie no sirvió como indicador de progresión neoplásica, si bien se observaron cifras mayores de PSAv' entre los pacientes con resultado PET-CT positivo que entre aquellos con resultado negativo (media de PSAv' 0,065ng/ml/a y 0,030 respectivamente.)

La PSAv' tampoco mostró relación con el Gleason. Sin embargo encontramos una relación tipo parabólica entre la PSAv' y el TNM, de forma que los pacientes con estadios más bajos y aquellos con estadios más avanzados presentaban las mayores cifras de PSAv', siendo ésta menor en los estadios intermedios.

En cuanto a la localización de los hallazgos de la PET-CT y su relación con la cinética del PSA, observamos que el PSAdt fue capaz de distinguir recidivas localizadas en la próstata (PSAdt $\geq 14,43$ meses) del resto de localizaciones (enfermedad ganglionar y ósea), con menor tiempo de duplicación en estos casos (PSAdt $\leq 6,30$ meses). Esto concuerda con lo publicado por el grupo de Rodado-Marina⁽¹⁹⁾ y por el grupo de Evangelista⁽⁷⁸⁾. En la correlación entre el PSAv' y los hallazgos de la PET-CT empleamos el test de Kruskal-Wallis para muestras independientes (se empleó este test no paramétrico dado que había datos extremos y la variable no tenía una distribución

normal). Observamos que los hallazgos locales presentaban una media de PSA_v inferior a la de los hallazgos regionales y a distancia (0,067ng/ml/, 0,169 y 0,433, respectivamente).

5.5- RELACIÓN ENTRE LA TASA DE DETECCIÓN DE LA PET-CT Y EL GLEASON SCORE

El Gleason podría ser también considerado como un factor predictivo de la PET-CT ¹⁸F-Colina según el grupo de Cimitan⁽⁷⁹⁾ incluso con niveles de PSA <1 ng/ml. En su estudio, la mayoría de los PET-CT negativos (87%) se observaron en pacientes con Gleason ≤7. El pequeño tamaño de los hallazgos, así como la diferenciación primaria del tumor pudieron influir en la baja/ nula captación de la ¹⁸F-Colina. También demostraron que los pacientes con carcinomas pobremente diferenciados (Gleason >7) se asociaban con resultados PET-CT positivos, independientemente de los valores del PSA en el momento de la exploración.

Entre nuestros pacientes la mayoría de los que mostraron un PET-CT positivo presentaban un Gleason superior a 7 (7,03 ± 1,06) frente a aquellos con resultado negativo, que mostraron en general un Gleason ≤7 (6,93 ± 0,61). Estos hallazgos aunque están en el límite muestran una tendencia a la significación teniendo como punto de corte el Gleason de 7.

Por otro lado, no se observó correlación entre la puntuación en la escala de Gleason y la localización de los hallazgos en la PET-CT.

5.6- RELACIÓN ENTRE LA TASA DE DETECCIÓN DE LA ¹⁸F-COLINA Y EL TNM

En cuanto a la estadificación TNM no se pudo determinar en qué estadios la PET-CT ofrecía resultados positivos y en cuáles negativos.

Por otra parte, observamos que en los casos con PET-CT positivo, el TNM se relacionaba con la localización de los hallazgos, siendo locales en los estadios inferiores a IIa y a distancia en los mayores o iguales a IIb.

5.7- RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE TRATAMIENTO RADICAL Y LA TASA DE DETECCIÓN

En el 66,7% (12 de 18 casos) de los pacientes tratados con PR (±HT) la detección de la ¹⁸F-Colina fue positiva, así como en el 93,1% (27 de 29 casos) de los tratados con RT (±HT). En los primeros la cifra media de PSA recidiva fue de 3,15 ng/ml, mientras que en los segundos el valor medio fue de 4,07ng/ml. Quizá por este motivo, la tasa de detección fue mayor entre los tratados con RT que en los que se les practicó PR. Esto

coincide con los resultados del estudio español⁽¹⁹⁾ en el que únicamente la PR mostró una relación estadísticamente significativa en los resultados de la PET-CT, con mayor número de resultados positivos en los pacientes sin PR.

5.8- COMPARACIÓN ENTRE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA Y LA PET-CT ¹⁸F-COLINA

En nuestro estudio la GGO fue negativa en 69 de 73 pacientes (94,5%) y dudosa en los 4 restantes (5,5%). No hubo pacientes con GGO positiva según el diseño inicial de selección propuesto. En estos 4 casos, el carácter único de las lesiones desde el punto de vista de la GGO planteó dudas sobre su impresión diagnóstica, ya que si hubieran estado en el contexto de pacientes con otras metástasis óseas (o incluso ganglionares) podrían haberse considerado como una más. La PET-CT mostró que se trataba de lesiones metastásicas en 3 casos (e incluso se observaron nuevas metástasis no sospechadas con la GGO) y la descartó en 1. Entre las ventajas e inconvenientes de la GGO recordamos su elevada S así como su falta de E, ya que existe también un aumento de la captación del radiotrazador en procesos benignos como los cambios osteodegenerativos, la artritis, los traumatismos,...

Por otro lado hay que tener en cuenta que estamos comparando un estudio planar (GGO) con un estudio tomográfico (PET-CT) con las diferencias técnicas y de resolución que ello supone.

La diferencia de estos hallazgos también puede deberse al distinto mecanismo de captación entre el ^{99m}Tc-HMDP y la ¹⁸F-Colina. Los bifosfonatos detectan la respuesta osteoblástica en las metástasis, mientras que la ¹⁸F-Colina identifica las células malignas en la médula ósea y en el hueso. Por eso, y a pesar de que la mayoría de las metástasis del CaP son de carácter osteoblástico, la PET-CT pudo detectar también aquellas mixtas e incluso líticas⁽⁸⁰⁾.

En un trabajo publicado por Behesti et al⁽⁸¹⁾ se demostró que las metástasis óseas del CaP comienzan en la médula ósea, siendo la PET-CT capaz de detectar lesiones medulares y/o microesclerosas cuando no es capaz de hacerlo la GGO.

La E y el VPP de la PET-CT Colina es mayor que la E y el VPP de la GGO, por lo que un resultado positivo óseo con la PET-CT es considerado fehacientemente como una lesión maligna, incluso en ausencia de pruebas confirmatorias⁽⁸²⁾.

En aquellos pacientes con cifras de PSA entre 1,4 y 20 ng/ml, la PET-CT Colina podría detectar mayor número de lesiones que la GGO, aumentando así la probabilidad de identificar lesiones metastásicas óseas de forma precoz. Sin embargo, la GGO no debería ser reemplazada por esta técnica de manera rutinaria, dada su alta S, así como su bajo coste y su mayor disponibilidad.

5.9- RELACIÓN ENTRE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y LA PET-CT ^{18}F -COLINA

Entre nuestros pacientes la CT fue negativa en 60 de 73 casos (82,2%) y dudosa en los 13 restantes (17,8%). También por criterios de selección y de diseño no incluimos pacientes con CT positiva. Los hallazgos dudosos se estudiaron conjuntamente con los resultados de la PET-CT. La mayoría de ellos se correspondían en la CT con imágenes ganglionares subcentimétricas, que la PET-CT confirmó como adenopatías patológicas en 8 casos. Otras de las alteraciones de la CT que planteaban dudas fueron en un caso nódulos pulmonares y en otro un nódulo suprarrenal izquierdo, ambos sugestivos de malignidad según la PET-CT. En 3 pacientes la PET-CT descartó patología maligna: en un caso se trataba de dudosa afectación prostática, en otro de posible afectación del suelo vesical y el último se correspondía con una lesión en la cola del páncreas, que fue también confirmada como benigna tras su estudio histológico.

Como es sabido, habitualmente las alteraciones fisiológicas preceden a las morfológicas, con lo que en aquellos casos de CT dudosas por lesiones estructurales no claramente patológicas la PET-CT es de utilidad para distinguir la naturaleza de estos hallazgos. En este sentido la CT ósea raramente demuestra metástasis hasta cifras de PSA cercanas a 30 ng/ml⁽⁸³⁾, ya que éstas no son visibles hasta que existan alteraciones en la trabeculación (y esto ocurre en estados más avanzados de la enfermedad).

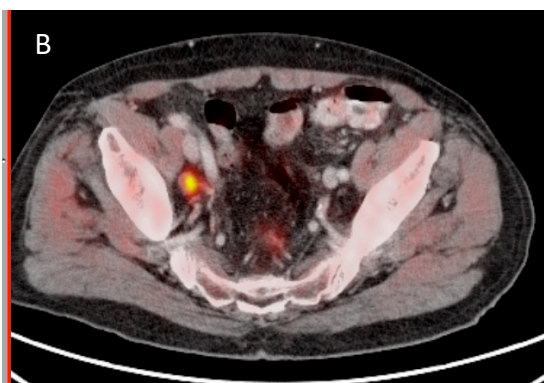


Figura 26- Paciente con recidiva bioquímica de CaP. La imagen de CT (A) muestra un ganglio en cadena ilíaca interna derecha de 9 mm, indeterminado. La PET-CT ^{18}F -Colina (B), muestra captación focal del trazador en la cadena ilíaca derecha, sugestiva de enfermedad. La AP confirmó infiltración maligna en la

5.10- PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LA PET-CT ¹⁸F-COLINA

A pesar de los resultados prometedores recogidos en la literatura, no existen aún unas guías definitivas sobre la utilización de la PET-CT Colina, tanto en relación con aspectos técnicos como clínicos.

La PET-CT ¹⁸F-Colina presenta una limitación fundamental: la variable excreción urinaria del trazador que puede interferir con el estudio de la región pélvica, especialmente de la fosa prostática. Esta limitación puede ser superada mediante una adquisición precoz de la pelvis, antes de la llegada del trazador a las vías urinarias. Por esta razón, en nuestro protocolo de adquisición de la PET-CT incluimos una fase precoz de la pelvis (inmediatamente tras la inyección del trazador), seguida de una exploración del cuerpo entero. Con la adquisición de imágenes del cuerpo entero evaluamos los depósitos patológicos tanto locales como a distancia, mientras que las adquisiciones precoces de la pelvis nos permitieron una clara visualización de dicha zona, especialmente del lecho prostático, sin interferencia de radioactividad urinaria, coincidiendo con lo referido por Chondrogiannis⁽⁸³⁾. La importancia de esta fase precoz está recogida también entre las pocas indicaciones de la actual ficha técnica de la ¹⁸F-Colina⁽⁸⁵⁾.

A este respecto cabe destacar también que el CT realizado en nuestro protocolo es un estudio tomográfico diagnóstico, es decir, que no lo empleamos sólo para la corrección de atenuación de los fotones durante la adquisición de las imágenes de la PET, sino que al ser de alta dosis y con contraste oral e intravenoso (siempre que no estuviera contraindicado), sirvió también para el estudio anatómico de los pacientes. Con esto, además podría ahorrarse tanto a los pacientes como a los servicios implicados, la realización de pruebas de imagen por duplicado.

5.11- ¹⁸F-COLINA, FÁRMACO DE USO AUTORIZADO

En el año 2018 se aprobó en España el empleo de la ¹⁸F-Colina (*Cholscan*®) para su uso diagnóstico en el CaP⁽⁸⁵⁾. Esto supone un gran paso en el mundo de la imagen para el diagnóstico, ya que como vemos es un radiofármaco con muchísimas ventajas, aprobado en otros países de la Unión Europea desde hace años, y con el que hasta ahora solo podíamos contar en España mediante su uso compasivo.

Hay países que llevan beneficiándose desde hace años del empleo de este isótopo en su cartera de servicios y de otros entre los que se encuentra el PSMA, hasta ahora marcado con ⁶⁸Ga, pero recientemente también con ¹⁸F, presentando tasas de detección mucho mayores que la ¹⁸F-Colina incluso con niveles muy bajos de PSA.

Este radiofármaco está aprobado por la EANM y la SNMMI⁽⁸⁶⁾ en pacientes con recidiva bioquímica de CaP y PSA entre 0,2 y 10 ng/ml para identificar el lugar de la recidiva y la potencial terapia de rescate. También el Grupo de Trabajo de Oncología de la SEMNIM⁽⁴²⁾ apoya el empleo de este nuevo trazador en este tipo de pacientes. La expresión del PSMA es de 100 a 1000 veces mayor en el tejido tumoral prostático que en el parénquima sano, por la mayor proliferación celular existente. Simplificando mucho, esto permitirá tasas de detección de hasta el 57,9% para pacientes con PSA entre 0,2 y 0,5ng/ml, lo que resultaría de enorme contribución en este tipo de pacientes⁽⁸⁷⁾.

Por otro lado, resulta de gran interés el PSMA marcado con ¹⁸F, que nos facilitaría su empleo en lugares en los que no disponemos de generadores ⁶⁸Ge-⁶⁸Ga, habiéndose alcanzado según el estudio de Giesel et cols.⁽⁸⁸⁾ tasas de detección de hasta 61,5% con niveles de PSA de 0,2-0,5ng/ml (es decir, tasas similares e incluso mayores a las del ⁶⁸Ga-PSMA). Otra de las ventajas del ¹⁸F-PSMA, y quizá una de las causas de elevadas tasas de detección, es que al no visualizarse la vejiga urinaria permite la evaluación de lesiones cercanas al tracto urinario, incluyendo recurrencias locales y afectación ganglionar pélvica, lo que ocurre con bastante frecuencia en los casos de recidiva bioquímica con bajos niveles de PSA.

6- CONCLUSIONES

Respecto a los pacientes con recidiva bioquímica de adenocarcinoma de próstata tratados previamente con intención radical, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1. Aunque no existe consenso definitivo sobre el umbral del PSA a partir del cual los pacientes se beneficiarían de la PET-CT ^{18}F -Colina, nuestros resultados arrojan valores de PSA $> 2,0\text{ng/ml}$, con una tasa de detección del 80,82% (S: 88,88% y E: 75%). Por ello debería realizarse una PET-CT ^{18}F -Colina a todos los pacientes que estuvieran en esta situación.

2. En todos los pacientes, fundamentalmente en aquellos con PSA levemente elevado ($\leq 1,5\text{ng/ml}$), habría que realizar un estudio de la cinética del PSA previo a la selección de los candidatos a la exploración. Se propone un PSA_{dt} $< 6\text{-}7$ meses, como el mejor predictor de la positividad de la PET-CT.

3. El valor del PSA_{dt} está además relacionado con la localización de los hallazgos en la PET-CT ^{18}F -Colina, siendo éstos regionales o a distancia cuando el valor es $\leq 6,3$ meses y locales cuando es $\geq 14,4$ meses. En los casos de PSA_{dt} entre 6,3 y 14,4 meses no podemos discriminar si las lesiones que producen la recidiva están a nivel local, regional o a distancia.

4. El PSA_{dt} se relaciona inversamente con la escala de Gleason y la estadificación TNM, por lo que se podría decir que en los casos de recidiva bioquímica de CaP con puntuaciones de Gleason o estadificación más avanzadas, el tiempo de duplicación del PSA será menor.

5. Los valores de SUV_{máx} en pacientes con recidiva bioquímica de CaP están relacionados significativamente con la distancia a la lesión prostática original: los mayores valores de SUV_{máx} se corresponden con la existencia de metástasis más lejanas (6,14 para los hallazgos locales, 11,9 para los regionales y 16,8 para las alteraciones a distancia).

6. En esta misma línea hemos comprobado que el SUV_{máx} es proporcional al tamaño del hallazgo tumoral, independientemente de su localización. Por ello el SUV_{máx} puede ser un excelente marcador de la agresividad y progresión de las recidivas del CaP.

7. En los casos de GGO negativa o dudosa la PET-CT ^{18}F -Colina permite la detección de lesiones metastásicas óseas incluso en pacientes con bajos valores de PSA y ayuda a descartarlas en caso de que no lo sean, con un alto VPP y E. Las metástasis óseas del CaP comienzan en la médula ósea, siendo la PET-CT capaz de detectar lesiones medulares y/o microesclerosas cuando no es capaz de hacerlo la GGO. Sin embargo, dado que la S de la GGO es muy alta y mayor que la de la PET-CT ^{18}F -Colina, consideramos que no debe

ser sustituida de manera rutinaria por la PET-CT ^{18}F -Colina, teniendo en cuenta también su bajo coste y mayor disponibilidad.

8. Frente a la CT, la PET-CT ^{18}F -Colina al ser una técnica multimodalidad y aportar información funcional, es un técnica de gran utilidad para distinguir la naturaleza de las alteraciones morfológicas. Dicha característica sumada a que el CT para la fusión puede ser de características diagnósticas (de alta dosis y con contraste oral e intravenoso, además de hacerlo en condiciones de inspiración profunda para valorar el parénquima pulmonar) supone una menor tasa de radiación al paciente y una disminución del tiempo de re-estadificación con vistas a plantear la mejor estrategia terapéutica.

9. La PET-CT sirvió para decidir el tratamiento posterior a la recidiva: vigilancia activa, terapia dirigida con cirugía o radioterapia de rescate, o terapia sistémica, permitiendo así el ahorro de pruebas, con la disminución de riesgos para el paciente y costes al Sistema Nacional de Salud.

10. En los pacientes con recidiva bioquímica de CaP nos parece necesario incluir en el protocolo de adquisición de la PET-CT ^{18}F -Colina una fase precoz de la pelvis para la correcta valoración de las estructuras de dicha zona por la rápida y elevada eliminación urinaria de este trazador.

11. A la vista de las conclusiones anteriormente citadas, parece muy conveniente y necesario la participación de los médicos nucleares en los comités multidisciplinares, dado que pueden conocer simultáneamente otros datos clínicos y de imagen lo que permitirá un mejor seguimiento y tratamiento de los pacientes.

En definitiva, consideramos que la PET-CT ^{18}F -Colina debería ser la principal herramienta para re-estadificar a estos pacientes, ya que nos permite una localización precoz de la enfermedad y una valoración de la agresividad del tumor en base a la aportación funcional que hace esta técnica, posibilitando el mejor planteamiento terapéutico.

7- BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2018. SEOM. <https://seom.org/ultimas-noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424.
3. https://www.ine.es/infografias/infografia_fallecidos_cancer.pdf
4. McNeal JE: *Origin and evolution of benign prostatic enlargement*. Invest.Urol 1978; 15:340.
5. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. *Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features*. J Urol 2008;179:1762–1767.
6. Bastien L, Fourcade RO, Makhoul B, Meria P, Desgrandchamps F. *Hiperplasia benigna de próstata*. EMC-Urología. Volume E – 18-550-A-10 2012.
7. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. *EAU guidelines on prostate cancer. part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013*. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):124-37.
8. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. *EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer*. Eur Urol. 2014 Feb;65(2):467-79.
9. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhang W et al. *Usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer*. Acad Radiol 2012;19:1215-24.
10. Edge SB, Compton CC. *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. Ann Surg Oncol. 2010 Jun;17(6):1471-4.
11. Gleason DF, Mellinger GT. *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. J Urol 1974 Jan;111(1):58-64.
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy,*

- or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280(11):969-74.*
13. Kessler B, Albertsen P. *The natural history of prostate cancer. Urol Clin North Am. 2003 May; 30(2): 219-26.*
 14. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E 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.*
 15. 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.*
 16. Bjork 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.*
 17. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. *Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol. 2008 Jun; 179(6):2181–5; discussion 2185–6.*
 18. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. *Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol 2009 Jan 20; 27(3):398–403.*
 19. Rodado-Marina S, Coronado-Poggio M, García-Vicente AM, García-Garzón JR, de la Jara AC, Maldonado-Suárez A et al. *Clinical utility of ^{18}F -fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. BJU Int. 2015 Jun;115(6):874-83.*
 20. Schoder H, Larson SM. *Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. Semin Nucl Med. 2004; 34(4):274-92.*
 21. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR 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.*

22. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. *Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen.* Urology 2003; 61: 365-369.
23. Breeuwsma AJ, Pruim J, van den Bergh AC, Leliveld AM, Nijman RJ, Dierckx RA et al. *Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with PSA relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(1):160-4
24. Picchio M, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. *PET-CT for treatment planning in prostate cancer.* Q J Nucl Med Mol Imag. 2009; 53(2):245-68.
25. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A et al. *Role of wholebody 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer.* Radiol Med. 2008;113(6):895-904.
26. <https://www.physicsforums.com/insights/basics-positron-emission-tomography-pet/>
27. von Eyben FE, Kairemo K. *Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer.* Nucl Med Commun. 2014 Mar;35(3):221-30.
28. Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y, Sadato N, Murata T, Omata N et al. *Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells.* Nucl Med Biol 2001;28:117-22.
29. Swinnen JV, Van Veldhoven PP, Timmermans L, De Schrijver E, Brusselmans K, Vanderhoydonc F et al. *Fatty acid synthase drives the synthesis of phospholipids partitioning into detergent-resistant membrane microdomains.* Biochem Biophys Res Commun 2003;302:898-903.
30. Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Takei T, Shiga T, Shinohara N et al. *Accumulation of [11C]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29:1492-5.
31. Nuñez R, Macapinlac HA, Yeung HW, Akhurst T, Cai S, Osman I et al. *Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer.* J Nucl Med 2002;43:46-55.
32. Lawrentschuk N, Davis ID, Bolton DM, Scott AM. *Positron emission tomography and molecular imaging of the prostate: an update.* BJU Int. 2006;97(5):923-31.

33. Nanni C, Fantini L, Nicolini S, Fanti S. *Non FDG PET*. Clin Radiol. 2010;65:536–48.
34. Coleman R, DeGrado T, Wang S, Baldwin S, Orr M, Reiman R et al. *Preliminary Evaluation of F-18 Fluorocholine (FCH) as a PET Tumor Imaging Agent*. Clin Positron Imaging. 2000;3(4):147.
35. Price DT, Coleman RE, Liao RP, Robertson CN, Polascik TJ, DeGrado TR. *Comparison of [18 F]fluorocholine and [18F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer*. J Urol. 2002;168(1):273-80.
36. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Ciccio C, Carlani M, Caracciolo CR et al. *18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer*. Nucl Med Commun. 2010;31:39–45.
37. Kwee SA, DeGrado TR, Talbot JN, Gutman F, Coel MN. *Cancer imaging with fluorine-18-labeled choline derivatives*. Semin Nucl Med. 2007;37:420–8.
38. Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, Lehtikainen P, Viljanen T, Möttönen T et al. *Use of positron emission tomography with methyl-11C-choline and 2-18F-fluoro-2-deoxy-Dglucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium*. Arthritis Rheum. 2003; 48:3077–84.
39. Sasaki T. *[11 C] choline uptake in regenerating liver after partial hepatectomy or CCl4-administration*. Nucl Med Biol. 2004; 31:269–75.
40. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. *Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues*. Clin Cancer Res. 1997;3:81–85.
41. Murphy GP, Elgamal AA, Su SL, Bostwick DG, Holmes EH. *Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen*. Cancer. 1998;83:2259–2269.
42. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez Ruiz S, Orcajo Rincón J et al. *⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2018;37:130-8.
43. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q. *Prospective comparison of ¹⁸F-Fluoromethylcholine versus ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy*. J Nucl Med 2015; 56:1185-1190.

44. Bluemel C, Krebs M, Polat B, Linke F, Eiber M, Samnick S et al. *⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative ¹⁸F-Choline-PET/CT*. Clin Nucl Med 2016;41: 515–521.
45. M. Perera, N. Papa, D. Christidis, D. Wetherell, M.S. Hofman, D.G. Murphy. *Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68a-Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis*. Eur Urol 2016;70:926-937.
46. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benesová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. *PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA-617*. J Nucl Med. 2016 Aug;57(8):1170-6.
47. M. M. Navarro-Pelayo Linez, A. Rodríguez-Fernández, M. Gómez-Río, F. Vázquez-Alonso, J.M. Cózar-Olmo, J.M. Llamas-Elvira. *The role of positron emission tomography/computed tomography imaging with radiolabeled choline analogues in prostate cancer*. Actas Urológicas Españolas 2014;38(9):613-621.
48. Wibmer AG, Burger IA, Sala E, Hricak H, Weber WA, Vargas HA. *Molecular Imaging of Prostate Cancer*. RadioGraphics 2016; 36:142–161.
49. Riola-Parada C, García-Cañamaque L, Pérez-Dueñas V, Garcerant-Tafur M, Carreras-Delgado JL. *PET/RM simultánea vs. PET/TC en oncología*. Una revisión sistemática. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35(5):306–312.
50. Riola-Parada C, Carreras Delgado JL, Pérez-Dueñas V, Garcerant-Tafur M, García-Cañamaque L. *¹⁸F-choline PET/MRI in suspected recurrence of prostate carcinoma*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2018 Sep - Oct;37(5):296-301.
51. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M. *Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy*. Eur Urol 1999;36:31-5.
52. Sanz G, Robles JE, Giménez M, Arocena J, Sánchez D, Rodríguez-Rubio F et al. *Positron emission tomography with ¹⁸fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer*. BJU Int 1999;84:1028-31.
53. Fanti S, Nanni C, Ambrosini V, Gross MD, Rubello D, Farsad M. *PET in genitourinary tract cancers*. Q J Nucl Med Mol Imaging 2007;51:260-71.
54. 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; 47:1249-54.

55. DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, Orr MD, Liao RP, Friedman HS et al. *Synthesis and evaluation of ^{18}F labeled choline analogs as oncologic PET tracers.* J Nucl Med 2001; 42: 1805-14.
56. Hara T. *^{18}F - Fluorocholine: a new oncologic PET tracer.* J Nucl Med 2001;42:1815-7.
57. Sanz G, Riola J, Zudaire JJ, Berián JM, Richter JA. *PET and prostate cancer.* World J Urol 2004; 22: 351-2.
58. Ficha técnica del medicamento. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, 2014).
59. Daskivich TJ, Regan MM, Oh WK. Prostate specific antigen doubling time calculation: not as easy as 1, 2, 4. J Urol. 2006;176:1927-37.
60. García JR. *Update on the use of radiopharmaceuticals for positron emission tomography imaging of prostate cancer.* Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2013;32(3):177-186.
61. Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, Coakley FV, Lu Y, Wefer J 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.
62. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C et al. *Prostate cancer: HMRS-DCEMR at 3T versus $[(^{18}\text{F})\text{choline PET/CT}$ in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP).* Eur J Radiol 2012 Apr;81(4):700-8
63. Núñez Miller R, Viera JC, Jover Díaz R, Rojo Sebastián A, Pozo MA, Alfonso Alfonso JM. *Supraclavicular metastasis in prostate cancer detected with ^{18}F - fluorocholine PET/CT.* Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31:44–6.
64. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R et al. *Clinical impact of ^{18}F -choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:936-943.
65. Graute V, Jansen N, Ubleis C, Seitz M, Hartenbach M, Scherr MK et al. *Relationship between PSA kinetics and $[(^{18}\text{F})\text{fluorocholine PET/CT}$ detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy.* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:271-282.

66. Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T et al. *(18)F-choline PET/CT for early detection of metastases in biochemical recurrence following radical prostatectomy*. World J Urol. 2015 Nov;33(11):1749-52.
67. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A et al. *Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(2):253-63.
68. Sanchez-Salmon A, Ruibal A. *Current value of positron emission tomography for prostate cancer follow-up*. Arch Esp Urol. 2006;59(10):1021-9.
69. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. *Uso Tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nº 46. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III. Noviembre de 2005. ISBN: 84-95463-30-X*
70. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H et al. *¹⁸F-choline and/or ¹¹C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy*. BJU Int 2007;99:1415-20.
71. Beauregard JM, Williams SG, Degrado TR, Roselt P, Hicks RJ. *Pilot comparison of F-fluorocholine and F-fluorodeoxyglucose PET/CT with conventional imaging in prostate cancer*. J Med Imag Radiat Oncol 2010; 54: 325–332.
72. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T et al. *[18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients*. Eur J Nucl Med Mol Imag 2006;33:1387–1398.
73. Bauman G, Belhocine T, Kovacs M, Ward A, Beheshti M, Rachinsky I. *¹⁸F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature*. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2012;15:45–55.
74. 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; 32:475-8.
75. Marzola MC, Chondrogiannis S, Ferretti A, Grassetto G, Rampin L, Massaro A et al. *Role of ¹⁸F-Choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical*

- prostatectomy: Correlation with trigger PSA, PSA, velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution.* Clin Nucl Med. 2013;38:26-32.
76. Rybalov M, Breeuwsma AJ, Leliveld AM, Pruim J, Dierckx RA, deJong IJ. *Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of 11C-choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer.* World J Urol. 2013;31:319-23.
77. Giovacchini G, Picchio M, Garcia-Parra R, Mapelli P, Briganti A, Montorsi F et al. *[11 C]choline positron emission tomo-graphy/computerized tomography for early detection of prostate cancer recurrence in patients with low increasing prostate specific antigen.* J Urol. 2013;189:105-10.
78. 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. 2013 Jun;63(6):1040-8
79. Cimitan M, Evangelista L, Hodolič M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V et al. *Gleason Score at diagnosis predicts the rate of detection of ¹⁸F-Choline PET/CT performed when biochemical evidence indicates recurrence of prostate cancer: experience with 1000 patients.* J Nucl Med 2015; Feb 56(2):209–215.
80. Behesti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, Loidl W 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.
81. Behesti 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
82. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L et al. *[11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy.* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Jan;39(1):13-26.
83. Cher ML, Bianco FJJ, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA et al. *Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy.* J Urol 1998;160:1387–91.

84. Chondrogiannis S, Marzola MC, Grassetto G, Maffione AM, Rampin L, Veronese E et al. *New Acquisition Protocol of ¹⁸F-Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients: Review of the Literature about Methodology and Proposal of Standardization*. Biomed Res Int. 2014;2014.
85. Ficha técnica del medicamento. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, 2018).
86. Wolfgang P. Fendler, Matthias Eiber, Mohsen Beheshti, Jamshed Bomanji, Francesco Ceci, Steven Cho et al. *⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017 Jun;44(6):1014-102
87. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B et al. *Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy*. J Nucl Med 2015;56:668–674.
88. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P et al. *Detection efficacy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy*. J Nucl Med. 2018 Jul 24.

8- ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ¹⁸F-FDG: 18-Flúor-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa
- ADC: adenocarcinoma
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AJCC: *American Joint Committee on Cancer*
- ASTRO: *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*
- AUA: *American Urologic Association*
- CaP: cáncer de próstata
- CIV : contraste intravenoso
- CPRCm: carcinoma de próstata resistente a la castración metastásico
- CT: *computerized tomography* (tomografía computarizada)
- DHT: dihidrotestosterona
- E: especificidad
- EANM: *European Association of Nuclear Medicine*
- EAU: *European Association of Urology*
- EMA: *European Medicines Agency*
- FDA: *Food and Drugs Administration*
- FDG: 2-Fluoro-2-Desoxi-D-Glucosa, Flúordesoxiglucosa
- FDHT: flúordihidrotestosterona
- FN: falsos negativos
- GGO: gammagrafía ósea
- HBP: hiperplasia benigna de próstata
- HIFU: *High Intensity Focused Ultrasound*
- HT: hormonoterapia
- IMRT: *intensity-modulated radiation therapy* (radioterapia de intensidad modulada)
- KeV: kiloelectrónVoltio
- LFD: linfadenectomía
- Log: logaritmo
- LH: *luteinizing hormone*
- LHRH: *luteinizing hormone-releasing hormone*
- PET-CT: *positron emission tomography- computerized tomography* (tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada)
- PET-MR: *positron emission tomography- magnetic resonance* (tomografía por emisión de positrones-resonancia magnética)
- PR: prostatectomía radical
- PSA: *prostate specific antigen* (antígeno prostático específico)
- PSAdt: tiempo de duplicación del PSA
- PSAv: velocidad del PSA
- PSMA: *prostatic specific membrane antigen*

QT: quimioterapia

RM: resonancia magnética

RT: radioterapia

S: sensibilidad

SEMNUM: Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

SUVmáx: *standardized uptake value* (valor máximo estandarizado)

ZC: zona central

ZFA: zona fibromuscular anterior

ZP: zona periférica

ZT: zona transicional

9.- ANEXOS

Tabla 1- Variables cuantitativas

	Media	Desviación estándar	Percentil 25	Mediana	Percentil 75
Edad PET	70,27	7,07	67,00	70,00	76
PSA al diagnóstico	18,25	16,95	7,44	11,44	21,00
Log_PSA_0	2,58	0,78	2,01	2,44	3,04
PSA fin tto	0,82	2,38	0,06	0,25	0,54
PSA recidiva	5,64	8,25	2,19	2,96	4,90
Log_PSA_reci	1,29	0,79	0,78	1,09	1,59
PSAdt	13,90	16,57	3,94	8,85	17,70
Log_Dt_PSA	2,05	1,16	1,37	2,18	2,87
Velocidad PSA	0,17	0,46	0,02	0,05	0,14
Log_V_PSA	-2,87	1,39	-3,91	-3,00	-1,97
SUV_máx	8,43	5,37	4,60	6,90	10,20
Tamaño (cm)	1,67	0,83	1,10	1,40	2,3
PSA-12m-postPET	3,17	14,20	0,08	0,34	1,10
Log_PSA_12m_postPET	-1,07	2,10	-2,40	-1,00	0,10
PSA_dif	-2,74	16,47	-4,31	-2,48	-1,73

Tabla 2- Variables cualitativas

		Recuento	PORCENTAJE (%)
Gleason	4	1	1,37%
	5	3	4,11%
	6	14	19,18%
	7	37	50,68%
	8	12	16,44%
	9	6	8,22%
Estadificación	0	6	8,22%
	1	18	24,66%
	2	10	13,70%
	3	29	39,73%
	4	10	13,70%
Riesgo D'Amico	1	5	6,85%
	2	14	19,18%
	3	54	73,97%
Tratamiento inicial	Ninguno	0	0,00%
	HT	7	9,59%
	RT	13	17,81%
	HT+RT	16	21,92%
	PR	16	21,92%
	PR+HT	2	2,74%
	PR+RT	14	19,18%
	Todos	5	6,85%
Prostatectomía radical	No	36	49,32%
	Sí	37	50,68%
Radioterapia	No	25	34,25%
	Sí	48	65,75%
Hormonoterapia	No	43	58,90%
	Sí	30	41,10%
CT TAP	Negativo	60	82,19%
	Dudoso	13	17,81%
PET_CT	Negativo	14	19,18%
	Positivo	59	80,82%
Localización PET-TC	Local	17	28,81%
	Regional	27	45,76%
	A distancia	15	25,42%
Tratamiento post-recidiva	Vigilancia activa	2	2,74%
	Tto. local	16	21,92%
	Tto. sistémico	55	75,34%

10- ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1- Variables cuantitativas

Tabla 2- Variables cualitativas

Tabla 3- Grado histológico relativo de los pacientes

Tabla 4- Escala de riesgo según *D'Amico*

Tabla 5- Estadificación TNM

Tabla 6- Tratamiento inicial con intención radical

Tabla 7- Relación de la localización de los hallazgos en el PET-CT y el PSA_{dt} empleando el método de Tukey.

Tabla 8- Correlaciones entre el PSA_{dt}, PSA_{v'}, Gleason, TNM, y PSA recidiva.

Tabla 9- Resultado de la PET-CT ¹⁸F-Colina según el tratamiento inicial recibido.

Tabla 10- Tratamiento de rescate según PET-CT positivo o negativo

Tabla 11- Correlación entre el PSA a los 12 meses de la PET-CT con el PSA_{dt} y PSA_{v'}.

Tabla 12- Prueba histológica y resultado anatomo-patológico de los pacientes con confirmación de los hallazgos de la PET-CT.

11- ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Tasas de incidencia y de mortalidad del CaP a nivel mundial en comparación con el resto de tumores en ambos sexos.

Figura 2- Tasas de incidencia y mortalidad del CaP mundial en comparación con el resto de tumores entre los varones.

Figura 3- Tasa de mortalidad por CaP en 2018 a nivel mundial entre los varones.

Figura 4- Anatomía de la próstata según *McNeal*.

Figura 5- Emisión de positrones y reacción de aniquilación.

Figura 6- Distribución fisiológica de la ^{18}F -Colina

Figura 7- Incremento de la actividad fosfolipídica en ambos hilios pulmonares con resultado histopatológico de positividad para infiltrado inflamatorio.

Figura 8- Transportador PSMA y ligandos para su marcaje con ^{68}Ga y ^{177}Lu .

Figura 9- Atrapamiento celular de los análogos radiomarcados de Colina.

Figura 10- Mecanismos de entrada celular de los radiofármacos empleados en el CaP.

Figura 11- Distribución de los pacientes por edades.

Figura 12- Distribución de los pacientes según el Gleason absoluto.

Figura 13- Distribución de los pacientes según el tratamiento inicial recibido y cifras de PSA final alcanzadas.

Figura 14- Distribución de los pacientes según el tratamiento inicial y las cifras de PSA recidiva alcanzadas.

Figura 15- Correlación entre el PSA_{dt} y el Gleason

Figura 16- Correlación entre el PSA_{dt} y el TNM

Figura 17- Correlación entre la PSA_{v'} y el TNM

Figura 18- Resultado de la PET-CT ^{18}F -Colina

Figura 19- Paciente con PET-CT ^{18}F -Colina que muestra adenopatía supraclavicular izquierda hipermetabólica con posterior PAAF positiva para metástasis de ADC.

Figura 20- Resultado de la PET-CT ^{18}F -Colina según el tratamiento inicial recibido.

Figura 21- Árbol de decisión que muestra el resultado de la PET-CT positivo o negativo en función del nivel del PSA.

Figura 22- Localización de hallazgos en la PET-CT en función del PSA recidiva.

Figura 23- Representación gráfica del SUVmáx frente al tamaño de los hallazgos.

Figura 24- Paciente con gammagrafía ósea dudosa de malignidad y PET-CT ^{18}F -Colina con imagen en manubrio esternal hipermetabólica sugestiva de metástasis.

Figura 25- Paciente con nódulo pulmonar hipermetabólico, con lobectomía posterior compatible con ADC de origen prostático.

Figura 26- Paciente que en CT presenta imagen ganglionar en cadena ilíaca interna izquierda indeterminada, con PET-CT ^{18}F -Colina positiva en dicha localización.

