

**EVALUCIÓN CON PET/CT 11C-COLINA DE RECIDIVAS BIOQUÍMICAS
OCULTAS DE CARCINOMA DE PRÓSTATA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA/ UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA.**

Junio 2010.

Autor: Pedro José Plaza López.

Director: Joan Castell i Conesa.

Professor del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i
Cap de Servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebrón,

ÍNDICE:

- 1- Introducción
- 2- Material y métodos:
 - 11C-Colina
 - Análisis de las imágenes
 - Análisis estadístico
- 3- Resultados:
 - Características de los pacientes
 - Relación de los niveles de PSA
 - Porcentajes de detección
 - Regiones anatómicas
- 4- Discusión
- 5- Conclusión
- 6- Bibliografía

EVALUACIÓN CON PET 11C-COLINA DE RECIDIVAS BIOQUÍMICAS OCULTAS DE CARCINOMA DE PRÓSTATA.

1-INTRODUCCIÓN:

El carcinoma de próstata es el cáncer masculino más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres (1). Su incidencia aumenta con la edad y es raro diagnosticarlo antes de los 40 años.

Habitualmente crece de la zona periférica de la glándula y es posible diagnosticarlo mediante un tacto rectal y confirmarlo histológicamente con biopsia múltiple, siendo común la afectación glandular multifocal.

El grado histológico del cáncer es importante para el pronóstico, siendo éste difícil de establecer por la heterogeneidad morfológica que habitualmente presenta. La escala de Gleason es de referencia actualmente para valorar el patrón histológico de adenocarcinoma de próstata.

Si en el momento del diagnóstico la enfermedad se encuentra confinada localmente es de elección un tratamiento primario con intención curativa con radioterapia externa o prostatectomía radical. A los 5-10 años tras este tratamiento inicial entre un 20 y 50% de los enfermos (2,3) presentan recidiva bioquímica en forma de un aumento de los niveles del antígeno prostático específico (PSA).

La definición de recidiva bioquímica según los valores de PSA ha sufrido variaciones en los últimos años. Actualmente se define en pacientes prostatectomizados como un valor de $PSA > 0.2 \text{ ng/ml}$ confirmado en dos análisis tras la cirugía y como un incremento mayor o igual a 2 ng/ml sobre el PSA nadir obtenido tras la radioterapia externa, tanto si está asociado o no a hormonoterapia. (4, 5, 6)

El incremento de PSA es muy sensible para la sospecha de recidiva, pero no permite la localización de la misma. Este es un problema todavía no resuelto.

La sensibilidad de las exploraciones de imagen (ecografía transrectal, tomografía axial computerizada (TC) con contraste y resonancia magnética (RM) endorectal) para la detección de recidiva local es baja. Así mismo para el estudio de lesiones ganglionares y de metástasis (M1) a distancia

(principalmente óseas), se realiza mediante TC, RM y gammagrafía ósea (GGO) con resultados también muy variables.

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

La tomografía por emisión de positrones asociado a un TC diagnóstico (PET/TC) es una técnica híbrida de diagnóstico por la imagen (metabólico/morfológica), no invasiva, que en la actualidad cuenta con una amplia experiencia de uso en el estudio de neoplasias sólidas, con la 18F-FDG como radiofármaco más habitual, si bien éste no ha demostrado buenos resultados en el estudio del carcinoma de próstata (7,8).

La colina es un aminoácido necesario para formar fosfatidilcolina, un elemento esencial para los fosfolípidos de la membrana celular. Algunos tumores malignos, como el carcinoma de próstata muestran una alta proliferación celular con incremento del metabolismo de la membrana celular, lo que aumenta la captación de colina. El 11C-Colina es un radiofármaco para el estudio de imagen PET de aparición reciente que no presenta eliminación urinaria lo que permite el estudio de las neoplasias de vejiga y próstata.

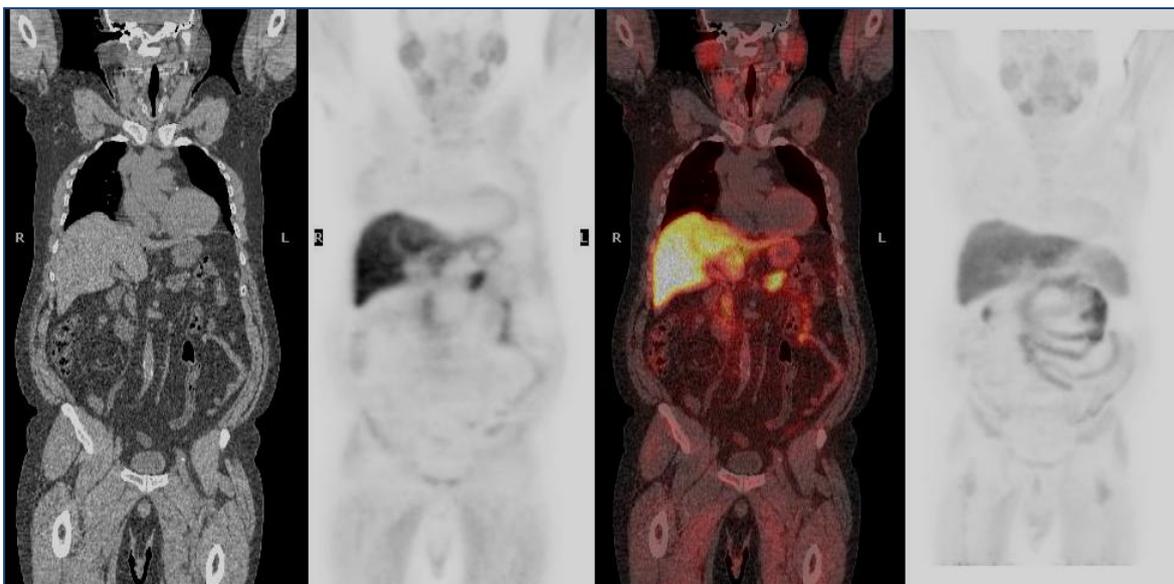
Se ha correlacionado de manera directamente proporcional la sensibilidad del estudio con PET/CT 11C-colina con los valores de PSA, pero está todavía en discusión la eficiencia de la prueba para cada uno de los valores de corte de PSA libre y no está establecido a partir de qué valor de PSA estaría indicado realizar un estudio PET colina.

El objetivo de este estudio es valorar la utilidad del PET/CT con 11C-Colina en el estudio de recidiva bioquímica oculta (detección y localización) de carcinoma de próstata tras terapia primaria con intención curativa (prostatectomía o radioterapia externa), y determinar el valor de PSA a partir del cual esa exploración presenta mayor utilidad.

Figura1.

Imágenes coronales de un estudio PET/CT 11C-Colina (por orden):

TC, PET no corregido, PET/CT de fusión, PET corregido



2- MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluyeron de manera retrospectiva un total de 58 pacientes, con estudio PET/CT 11C-colina realizado durante 2009 y enviados desde diferentes centros hospitalarios. Todos estaban diagnosticados de carcinoma de próstata, tratados con intención curativa (cirugía o radioterapia externa) en primera instancia y con sospecha bioquímica de recidiva tumoral. El seguimiento clínico mínimo fue de 6 meses tras la realización de la PET-TC con 11C-colina.

Se han excluido los pacientes con enfermedad local avanzada, adenopatías a distancia o metástasis conocidas y/o recidiva bioquímica previa tratada.

El tratamiento inicial fue prostatectomía radical con o sin linfadenectomía asociada en 33 pacientes o radioterapia externa en otros 25.

Se consideró recidiva bioquímica el aumento de los niveles del antígeno prostático específico (PSA), por encima de 0,2ng/ml repetido en 2 análisis obtenidos tras la cirugía en pacientes prostatectomizados y como un incremento de 2 ng/ml del valor de PSA respecto al nadir de los valores obtenidos tras radioterapia externa, asociados o no a hormonoterapia.

11C-Colina

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

Todos los estudios fueron adquiridos en un tomógrafo híbrido Discovery ST scanner de 4 coronas (General Electric Medial Systems).

Se requirió un mínimo de 6 horas de ayuno (pudiendo ingerir agua) antes de la inyección intravenosa en bolus a través de una vena periférica de 10Mbq/kg de peso de 11C-colina.

Para el estudio TC de cuerpo entero se utilizó un kilovoltaje de 120-130Kv y una corriente de tubo efectiva de 50-80mAs. El inicio del estudio PET se realizó a los 5 minutos de la administración del radiofármaco en dirección caudo-craneal, comenzando desde el tercio proximal de fémures hasta cráneo, con una duración por bed (sector anatómico) de 4 minutos, con una duración total de la exploración de 20-30 minutos.

Análisis de las imágenes

Todas las imágenes obtenidas fueron procesadas y analizadas con el software PET/CT dedicado de GE Healthcare (Xeleris), que proporcionaron imágenes PET, CT y fusionadas en los tres ejes del espacio.

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

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

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

En todos los pacientes se calculó el SUV (estándar uptake value) máximo y medio de cada lesión. No se utilizó un punto de corte absoluto para el diagnóstico de malignidad. En la actualidad no existe evidencia científica de un valor de SUV que permita distinguir entre lesiones malignas por adenocarcinoma de próstata y tejidos no tumorales.

Valoración de los resultados de la PET-CT:

Todos los hallazgos descritos fueron validados mediante análisis histológico de las lesiones o seguimiento clínico del paciente, ya sea a través de otras pruebas de diagnóstico por la imagen (RM, GGO), o el aumento de PSA y el número de tamaño e intensidad de captación o el incremento del número de lesiones en PET/CT colina de control.

Los hallazgos PET/CT se consideraron verdaderos positivos si se dieron las siguientes circunstancias:

- 1) biopsia positiva (en recidivas locales o ganglionares),
- 2) resultados concordantes junto con otra técnica de imagen (RM, CT, ecografía transuretral, GGO),
- 3) confirmación de la lesión en estudios posteriores con aumento de tamaño/captación de colina y/o aparición de nuevas lesiones, o
- 4) normalización (descenso mayor del 50%) de los valores de PSA tras tratamiento sistémico y/o disminución de la captación y del número de lesiones en PET/CT ¹¹C-Colina en el seguimiento.

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

En la presentación de los resultados se dividió a los pacientes en 4 grupos en función del valor de PSA previo a la realización del estudio PET/CT con el fin de analizar la importancia del valor absoluto de PSA y el punto de corte eficiente para la realización de los estudio PET/CT colina.

Análisis Estadístico.

La finalidad del análisis fue evaluar si los resultados del PET/TC 11-Colina bioquímica/elevación del PSA, histológica y/o otras pruebas de imagen), es decir, si el PET/TC 11-Colina efectivamente categoriza a los sujetos con recidiva como positivos, y como negativos a aquellos que no la presentan. Para ello, se determinaron los parámetros de exactitud diagnóstica (sensibilidad y especificidad) totales y para 4 puntos de corte del PSA (< 1 ng/ml, 1-2.9 ng/ml, 3-5 ng/ml, > 5ng/ml). *Los resultados de sensibilidad correspondientes a cada punto de corte se han expresado en porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (tabla 2). Los resultados de especificidad se reflejan en el texto, dado que el test mostró una especificidad del 100% en todos los grupos evaluados.*

Para el análisis estadístico se emplearon el software SPSS 11.0.

3-RESULTADOS:

De los 58 pacientes estudiados (edad media: 68, rango: 55-80) con sospecha bioquímica de recidiva (PSA medio: 9.43, rango 0.24-66) el tratamiento radical inicial con intención curativa fue prostatectomía radical con o sin linfadenectomía asociada en 33 pacientes y radioterapia externa en los otros 25.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se presentan en la tabla 1.

TABLA 1. CARÁCTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

Nº de pacientes:	58
Edad (años)	
Media y rango:	68 (55-80)
Escala de Gleason:	
Media y rango:	7 (6-9)
PSA (ng/ml) en la sospecha de recidiva	
Media y rango:	9,43 (0,24-66)
Tratamiento primario	
Prostatectomía:	33
Radioterapia externa:	25

El PET/CT con 11C-Colina no mostró captación patológica en 19 pacientes (33%) (PSA medio: 4.8, rango: 0.24-13.03).

El estudio fue positivo en 39 pacientes (67%) (PSA medio: 11.7, rango: 0.4-66).

Las captaciones patológicas se hallaron en el lecho de prostatectomía (13), adenopatías regionales (13), en pulmón (1) y en hueso (11), siendo la afectación múltiple en 9 pacientes (23%).

Relación con los niveles de PSA

TABLA 2. Resultados en función de los valores de PSA.

PSA Puntos de Corte	Nº de CASOS	PET/CT Colina positivo	Verdaderos positivos	PET/CT Colina negativo	Verdaderos negativos	Sensibilidad % (95%IC)
<1 ng/ml	5	1	1	4	3	50 %(0-100)
1-2.9 ng/ml	11	3	3	8	6	60 %(17-100)
3-5 ng/ml	10	6	6	4	3	86 %(35-100)
> 5ng/ml	32	29	29	3	0	91 %(81-100)
TODOS	58	39	39	19	12	85 %(79-90)

Se dividieron los pacientes en 4 grupos según el valor del PSA previo a la realización del PET/CT 11C-colina:

- Cuando PSA era < a 1ng/ml (5 pacientes), 4 de los estudios fueron negativos y 1 (20%) positivo en lecho de prostatectomía. De los 4 negativos 1 de ellos mostró aumento de PSA y evidencia de recidiva local en un nuevo control 8 meses después del estudio PET/CT colina.
- Para valores de PSA entre 1ng/ml y 2.9ng/ml, 8 estudios fueron negativos y 3 (27%) positivos. Las captaciones patológicas de los estudios positivos se hallaron a nivel local. Dos de los 8 pacientes con estudio negativos mostraron recidiva ganglionar en los controles realizados posteriormente. Los otros 6 pacientes sin captación significativa de 11C-Colina siguen controles bioquímicos seriados sin evidencia de recidiva (entre 6 meses y un año de seguimiento).
- Con PSA entre 3ng/ml y 5ng/ml, 4 estudios no mostraron captación patológica de 11C-colina, y 6 fueron positivos (60%), existiendo en uno de ellos afectación local y afectación metastásica ósea simultánea. Uno de los pacientes negativos presentaba una imagen dudosa ganglionar por RM, que fue tratada con radioterapia local con buena respuesta bioquímica (descenso significativo de PSA).

- Cuando el valor de PSA era superior a 5ng/ml se encontró captación patológica de 11-Colina en 29 pacientes (90.6%), siendo todos ellos verdaderos positivos confirmados por otras pruebas de imagen o por una respuesta clínica y bioquímica al tratamiento instaurado (braquiterapia, radioterapia externa o hormonoterapia). Sin embargo los 3 pacientes que no mostraban captación, se demostró durante el seguimiento clínico que eran falsos negativos ya que en controles posteriores aumentaba el PSA, y en dos de ellos aparecieron imágenes compatibles con recidiva (adenopatías regionales), uno por RM y en otro por un nuevo PET/CT de control.

No se produjo ningún falso positivo en la serie, por la que especificidad en todos los grupos fue del 100%.

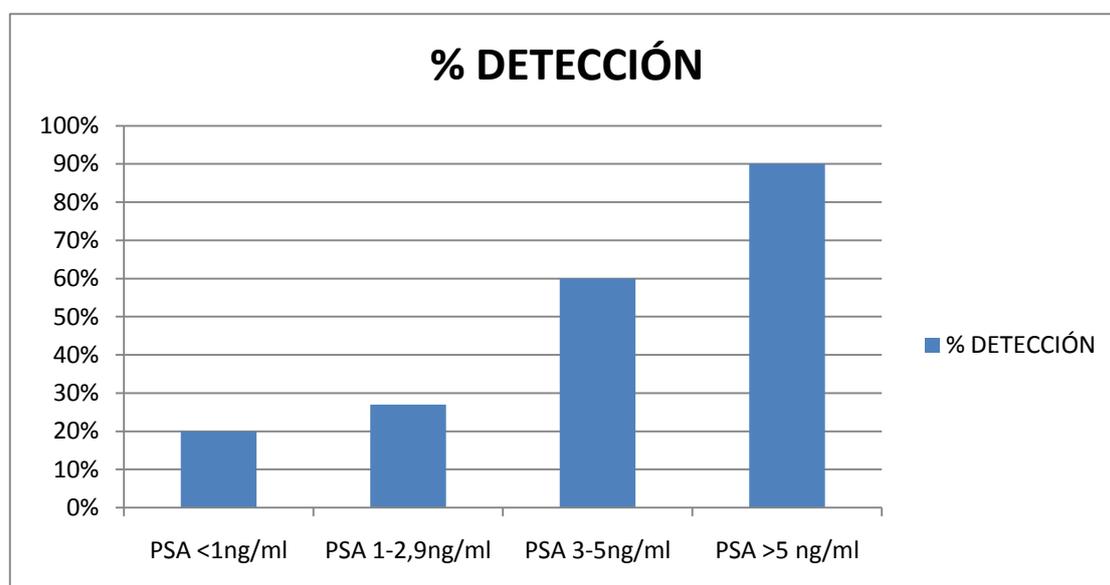


Tabla3. Porcentaje de detección para lo diferentes valores de PSA.

Regiones anatómicas

Dentro de los pacientes con captación patológica de 11C-Colina, cuando la enfermedad correspondía a recidiva local el valor medio de PSA era 7,68ng/ml (rango 0,4- 14).

Si la enfermedad afectaba a ganglios linfáticos (con o sin afectación local) el PSA medio era de 8,8ng/ml (rango 1,56-23), mientras que si ya existían lesiones metastásicas los valores de PSA eran significativamente mayores, PSA medio: 19.6 (rango 4,2 -66).

Figura 2. PET/CT 11C-Colina. Recidiva en lecho protático.

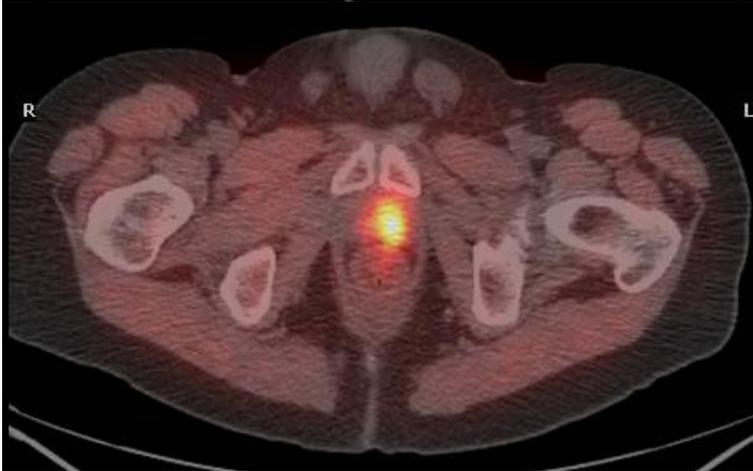
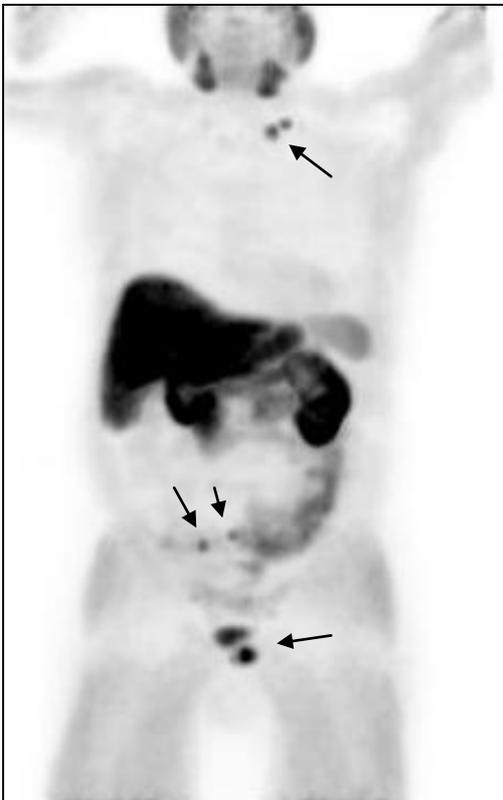


Figura 3. PET/CT 11C-Colina. Recidiva con afectación local, ganglionar regional y metastásica.



4-DISCUSIÓN:

El PET/CT es una técnica morfometabólica de diagnóstico por la imagen de neoplasias sólidas. La 18F-FDG es el radiofármaco más utilizado en la actualidad, sin embargo éste presenta resultados poco alentadores en el estudio de la neoplasia de próstata (8, 9), tanto a nivel local como de lesiones a distancia, y una pobre correlación con los valores de PSA (10). Además, la eliminación urinaria fisiológica de este RDF dificulta por si misma la valoración de lesiones del aparato génito-urinario.

Al igual que en otras técnicas de imagen, en los estudios PET/CT se ha tener en cuenta la dificultad en la detección de micrometástasis debida a los límites de resolución de los tomógrafos, alrededor de 7mm.

Algunos tumores malignos, como el carcinoma de próstata muestran una alta proliferación celular con incremento del metabolismo de la membrana celular, siendo esencial la captación de colina para la formación de fosfatidilcolina. La 11C-Colina es un radiofármaco para imagen PET de aparición reciente que muestra dicha avidéz de las células tumorales prostáticas y, al contrario que otros radiofármacos de uso más extendido, no presenta eliminación urinaria. Por tanto el estudio PET/CT 11C-Colina permite localizar áreas con tejido viable de carcinoma de próstata y diferenciarlas de los tejidos benignos adyacentes (11).

En el diagnóstico inicial del carcinoma de próstata, la C11-Colina PET/CT no ha demostrado una precisión suficiente para indicarse como una técnica diagnóstica de primera línea, no habiéndose demostrado una correlación significativa entre el SUVmax, los valores de PSA, la escala de Gleason ni el estadio de la enfermedad (12)

Sin embargo la 11C-Colina podría ser útil en la estadificación preoperatorio de los ganglios linfáticos, pudiéndose reducir el número de linfadenectomías en pacientes de bajo riesgo, si bien todavía se precisa de más experiencia en este campo que confirme estos datos (13).

El SUV (standard uptake value) es una valoración semicuantitativa de la captación del radiofármaco en una región de interés. Si bien en los estudios con 18F-FDG está bien establecido el valor de corte que ayuda a discriminar lesiones malignas, en el estudio con 11C-colina no se ha hallado un valor que permita diferenciar captaciones patológicas en tejidos tumorales de la captación fisiológica en otros tejidos o captaciones secundarias a procesos inflamatorios. La interpretación de los hallazgos se ha de realizar de manera visual, mediante personal entrenado y experimentado en este tipo de estudios.

También está en estudio la influencia del tratamiento antiandrogénico en los resultados de la PET/CT con C11-colina. Existen autores que niegan dicha influencia (14) sin embargo otros (15) afirman que el bloqueo androgénico reduce la captación de colina en células andrógeno dependientes pero no en las independientes.

La recurrencia del carcinoma de próstata tras el tratamiento primario con intención curativa, ya sea con prostatectomía radical o radioterapia externa es un hecho común. Durante el seguimiento clínico, el PSA es el marcador bioquímico de recidiva más sensible y específico para la sospecha de recidiva, pero una elevación del mismo no permite la localización de las lesiones ni discriminar si éstas son únicas o múltiples, dato crucial para la elección del tratamiento (local o sistémico). La sensibilidad limitada del resto de pruebas de imagen para la detección de recidiva (ecografía transrectal, TC, RM endorectal y GGO), con resultados muy variables hacen, por tanto, que ésta sea una situación clínica todavía no resuelta.

Nuestro estudio muestra la utilidad de la PET/CT 11C-colina en la valoración de la recidiva bioquímica oculta del carcinoma de próstata, con unos resultados alentadores, localizándose captación patológica en 29 de 58 pacientes, con una sensibilidad global de la prueba del 84% y sin que se hallan identificado falsos positivos.

Actualmente, diferentes grupos están investigando la utilidad de la 11C-Colina PET/CT en el estudio de la recidiva bioquímica del carcinoma de próstata. Reske (16) mostró la correcta detección de recidiva en el lecho prostático después de prostatectomía radical, identificando un 71% de los pacientes con recidiva oculta, y observándose en el seguimiento una favorable respuesta bioquímica a la radioterapia local, lo que avala los resultados del estudio PET/CT. Sin embargo este autor no establece un límite de PSA a partir del cual recomendar esta exploración. En la actualidad existe controversia sobre la eficiencia de la prueba para cada uno de los valores de corte de PSA libre, y no está plenamente establecido a partir de qué valor de PSA estaría indicado realizar un estudio PET colina.

En nuestros resultados, observamos una relación directamente proporcional entre el valor del PSA y la capacidad de detección/sensibilidad de la prueba. Así, con un PSA por encima de 5ng/ml se detectan captaciones patológicas en 29 de 32 pacientes (90,6%) con una sensibilidad del 91% y un valor predictivo positivo del 100%. Sin embargo, el porcentaje de detección y la sensibilidad de la prueba disminuye significativamente cuando desciende el valor PSA, siendo sólo del 20% de detección y 50% de sensibilidad cuando el valor es inferior a 1ng/ml.

La baja detección de captaciones patológicas con valores de PSA inferiores a 1ng/ml es explicable porque expresen la presencia de poco volumen de tejido viable, tratándose, por tanto, de lesiones de pequeño tamaño por debajo del nivel de resolución espacial de los tomógrafos PET (5-7mm). Para intentar reducir el número de estudios negativos o no concluyentes Castellucci (19) propone el uso de la cinética del PSA PSA_{dt} (doble tiempo) y PSA vel (velocidad) cuando los valores de PSA total son bajos.

Varios autores describen sensibilidades altas del PET/CT 11C-Colina (similares, e incluso superiores a las halladas en nuestro estudio), para valores de PSA >2ng/ml, siendo ésta baja en valores de PSA menores de 1ng/ml. Rinnab (17) afirma que existe una alta sensibilidad para la detección de recidiva local o a distancia e incluso lo recomienda en valores inferiores a 1,5ng/ml. Krause (14) establece una relación positiva entre los valores de PSA en suero y 11C-Colina, siendo la detección para valores >3ng/ml del 75% e incluso lo recomienda en valores <1ng/ml pese a sólo obtener un 36% de detección.,

Giovaccini (15) por su parte propone un valor de corte de 1,4ng/ml con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 72%.

Por tanto, pese a los valores bajos de detección por debajo de 1ng/ml, varios autores defienden su utilidad por el valor que aportan los estudios positivos en las decisiones terapéuticas y el pronóstico del paciente.

5-CONCLUSIÓN:

Nuestros resultados muestran la utilidad de la PET/CT con 11C-Colina en el estudio de recidiva bioquímica oculta del carcinoma de próstata (detección y localización) tras terapia primaria con intención curativa, siendo alta la capacidad de detección en valores de PSA superiores a 5ng/ml y presentando utilidad en valores superiores a 1ng/ml. Por debajo de dicha cifra los resultados obtenidos no son óptimos, en probable relación al escaso volumen de tejido tumoral viable, por lo que debería plantearse su indicación de forma individualizada según el contexto clínico y el beneficio esperable de la prueba.

6- BIBLIOGRAFÍA:

- 1-DeVita, Hellman, and Rosenberg's.Cancer. Principles & Practice of Oncology.Wolters Kluwer. 2008. Capítulo 40. 1385-1452
- 2-Freedland SJ, Presti JC Jr, Amling CL, et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology*.2003; 61: 736-741
- 3-ChismDB, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. A comparison of the single and double high-risk assignment of prostate cancer treated with ·D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:380-385
- 4- Anonymous. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1997; 37 (5):1035-41
- 5-Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.
- 6-Fichtner J (2006) PSA recurrence following radical prostatectomy and radiotherapy *Urologe A*. 2006 Oct; 45(10):1255-6, 1258-9
- 7-Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with 18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol*. 2003 Apr; 169 (4):1337-40.
- 8-García JR, Soler M, Blanch MA,et al [PET/CT with (11)C-choline and (18)F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer] *Rev Esp Med Nucl*. 2009 May-Jun; 28(3):95-100.
- 9-Hofer et al. 18F-FDG PET is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1999 ; 36: 31-5.
- 10-Rioja Zuazu J, Rodríguez M, Rincón Mayans A, Usefulness of PET scans in diagnosing recurrent prostate cancer. Prostate with PSA level < 5ng/ml] *Actas Urol Esp*. 2009 Sep; 33(8):841.
- 11- Reske et al. Imaging Prostate cancer with 11C-Choline PET/CT. *J Nucl Med*. Vol 47, No. 8. August 2006.
- 12-Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. [(11)C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* . 2008 Sep; 35 (9):1740-1.
- 13-Igle J. de Jong et al.Preoperative Staging of Pelvic Lymph Node in Protata Cancer by 11C-Choline PET . *J Nucl Med* 2003;43:331-335
- 14-B..J.Krause et al. The detection rate of 11C-Choline –PET/CT depends on the serum PSA-Value in patients with biochemical recurrence of protate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2008) 35:18-23
- 15-Giovacchini et al. Predictive factors of 11C-choline PET/CT in patients with biochemical failure afeter radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009)
- 16-Reske et al. 11C-Choline PET/CT imaging in occult local relapse of protate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2008) 35:9-17
- 17-Rinnab et al.11C-Choline PET/CT in protate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol* (2009) 27:616-625
- 18-Castellucci et al. Influence of Trigger PSA and PSA Kinetics on 11C-Choline PET/CT Detection Rate in Patients with Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* , Vol 50. No9. September 2009 (1394-1400)

