

Papel del PET/TAC con radiofármacos análogos de la colina en el diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata

CT2012/02

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Papel del PET/TAC con radiofármacos análogos de la colina en el diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata

CT2012/02

Santiago de Compostela, marzo de 2012

Dirección avalia-t

M^a Luisa López García

Autor

Gerardo Atienza Merino

Documentación

Teresa Mejuto Martí

Para citar este informe:

Atienza Merino G. Papel del PET/TAC con radiofármacos análogos de la colina en el diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2012. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2012/02.

REVISIÓN EXTERNA

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece a **D. Álvaro Ruibal Morell**, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), y a **D. Jorge Rioja Zuazu**, del Servicio de Urología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

El presente informe es propiedad de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Conflictos de interés: el autor declara la ausencia de conflictos de interés en la elaboración del presente documento.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública

C/ San Lázaro s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541 831 Fax: 881 542 854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es>

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

Depósito Legal: C 1363-2012

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS	7
RESUMEN	9
SUMMARY	11
1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 EL CÁNCER DE PRÓSTATA	13
1.2 LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.....	14
1.2.1 Descripción de la técnica.....	14
1.2.2 Metodología de exploración	15
1.2.3 Tipos de trazadores.....	15
1.2.4 Implantación y normativa de la tecnología PET en España.....	17
2 OBJETIVO	21
3 MÉTODOS	23
3.1 REVISIÓN DE LA LITERATURA	23
3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	24
3.3 EXTRACCIÓN DE DATOS, SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	24
4 RESULTADOS	25
4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	25
4.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS.....	25
4.3 PAPEL DEL PET CON RADIOTRAZADORES DE COLINA EN EL DIAGNÓSTICO PRIMARIO DE LA ENFERMEDAD	26
4.3.1 11C-colina	26
4.3.2 18F-colina	30
4.4 PAPEL DEL PET CON RADIOTRAZADORES DE COLINA EN LA ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	33
4.4.1 11C-colina	33
4.4.2 18F-colina	35
4.5 PAPEL DEL PET CON RADIOTRAZADORES DE COLINA EN LA RECURRENCIA DEL CÁNCER	37
4.5.1 11C-colina	37
4.5.2 18F-colina	43
4.6 PAPEL DEL PET EN EL DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS ÓSEAS	47
4.6.1 11C-colina	47
4.6.2 18F-colina	48
4.7 ESTUDIOS CLÍNICOS EN MARCHA.....	49
5 DISCUSIÓN	51
5.1 METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS.....	51
5.2 EFECTIVIDAD DEL PET/TAC CON ANÁLOGOS DE COLINA EN EL MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA	51
5.2.1 Diagnóstico y estadificación inicial del cáncer de próstata.....	52
5.2.2 Re-estadificación del cáncer de próstata	55
5.2.3 Diagnóstico de metástasis óseas	58
5.3 COSTE DE LA ADQUISICIÓN DE IMÁGENES CON SISTEMAS PET/TAC Y ANÁLOGOS DE COLINA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA.....	58
6 CONCLUSIONES	61
7 RECOMENDACIONES	63
8 BIBLIOGRAFÍA	65
9 ANEXOS	73
ANEXO 1. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	73
ANEXO 2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	77
ANEXO 3. CLASIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	79
ANEXO 4. ESTUDIOS EN MARCHA	81

LISTA DE ABREVIATURAS

- **11C-colina:** Colina marcada con carbono 11
- **18F-colina:** colina marcada con flúor 18
- **18F-FDG:** flúor de oxígeno marcada con 18Flúor
- **3D RMS:** espectroscopia de RMN 3D
- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- **ERMP:** espectroscopia de resonancia magnética de protones
- **FN:** falso negativo
- **FP:** falso positivo
- **HBP:** hiperplasia benigna de próstata
- **MBq:** megabecquerel
- **PET:** tomografía de emisión de positrones
- **PSA:** antígeno prostático específico
- **RMN:** resonancia magnética nuclear
- **RMND-AC:** RM dinámica potenciada con agentes de contraste
- **ROC:** característica operativa del receptor
- **SUVmax:** valor máximo estandarizado de captación
- **TAC:** tomografía axial computarizada
- **TRUS:** ultrasonografía transrectal de la próstata
- **VN:** verdadero negativo
- **VP:** verdadero positivo
- **VPN:** valor predictivo negativo
- **VPP:** valor predictivo positivo

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios	25
---	----

TABLAS

Tabla 1: Principales radiotrazadores utilizados en el cáncer de próstata	17
--	----

Tabla 2: Características de los estudios incluidos en la revisión.	26
---	----

Tabla 3: Principales estudios de utilización del PET o PET/TAC en el diagnóstico del cáncer de próstata	33
---	----

Tabla 4: Principales estudios de utilización del PET o PET/TAC en la estadificación del cáncer de próstata.	36
--	----

Tabla 5: Principales estudios de utilización del PET o PET/TAC en la re-estadificación del cáncer de próstata.	46
---	----

Tabla 6: Principales estudios de utilización del PET o PET/TAC en la detección de metástasis óseas.	49
--	----

Tabla 7: Costes de fabricación de ¹⁸ F-colina.	59
--	----

Tabla 8: Precio por dosis de presentaciones comerciales de ¹⁸ F-FDG.	59
--	----

RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata es el segundo más frecuentemente diagnosticado en el hombre y en su estadificación muchas veces es necesario realizar pruebas de diagnóstico por imagen como la tomografía de emisión de positrones (PET). Aunque en el cáncer de próstata el radiofármaco más comúnmente utilizado con esta técnica es la ^{18}F -FDG, su baja sensibilidad no lo hace recomendable.

Objetivos: Evaluar la eficacia diagnóstica de la técnica PET o PET/TAC con radiotrazadores análogos de la colina en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, así como en su estadificación y detección de metástasis.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura científica desde 1998 hasta enero de 2012, en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, HTA, DARE, NHSEED, Cochrane Library Plus, ISI *Web of science*, IME, *Clinical Trials Registry* y *Central Base de datos Cochrane*. De los artículos resultantes se seleccionaron únicamente aquellos que cumplieron los criterios de selección, procediéndose posteriormente a la extracción de datos y a una síntesis de la evidencia.

Resultados y discusión: La búsqueda bibliográfica aportó 693 artículos de los que cuarenta y ocho estudios cumplieron los criterios de inclusión. También se recuperaron ocho revisiones, sistemáticas o narrativas. Todos los estudios incluidos son de carácter observacional y algunos presentan limitaciones metodológicas. La comparación de los resultados es difícil debido a la heterogeneidad existente, lo que limita poder emitir conclusiones definitivas.

Conclusiones: En el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, la obtención de imágenes con PET o PET/TAC utilizando trazadores análogos de la colina no se considera una técnica de primera línea, debido a su baja precisión diagnóstica. Además, dada la resolución espacial, los sistemas PET únicamente podrían ser útiles para detectar lesiones mayores de 5 mm en la glándula prostática. Hasta el momento no hay resultados concordantes sobre el papel de la PET de colina en la estadificación ganglionar de pacientes con cáncer de próstata, aunque parecen ser una herramienta diagnóstica en la re-estadificación de pacientes con sospecha de recidiva tras un tratamiento radical previo. El PET de colina podría tener un papel en la detección precoz de metástasis óseas en pacientes con recaída bioquímica, en particular, aquellos con mayores valores de PSA y con aumento de su cinética.

Recomendaciones: No se recomienda la utilización del radiofármaco 18F-FDG en la adquisición de imágenes con sistemas PET o PET/TAC para la evaluación del cáncer de próstata. Cuando estos estudios estén indicados, deberán utilizarse análogos de la colina como el 11C o el 18F. Debido a su resolución espacial y a su baja precisión diagnóstica, no se recomienda la obtención de imágenes con PET o PET/TAC en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata ni en la estadificación ganglionar. Los sistemas PET sí parecen de utilidad en la re-estadificación de pacientes con sospecha de recidiva tras un tratamiento radical previo aunque no en aquellos con valores de PSA < 1ng/ml.

SUMMARY

Introduction: Prostate cancer is the second most frequently diagnosed tumour in men, and the performance of diagnostic imaging tests such as positron emission tomography (PET) is often necessary for staging purposes. The most widely used PET radiotracer in prostate cancer is ^{18}F -FDG, yet its low sensitivity means that it cannot be recommended.

Objectives: To assess the diagnostic efficacy of using the PET or PET/CT technique with choline analogue radioactive tracers for initial diagnosis, staging and detection of metastasis in prostate cancer.

Methods: A search of the scientific literature was made from 1998 until January 2012, covering the following databases: Medline; Embase; Health Technology Assessment (HTA); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); NHS Economic Evaluation Database (NHSEED); Cochrane Library Plus; ISI Web of Science; *Índice Médico Español (IME)*; Clinical Trials Registry; and Cochrane Central Database. From among the papers yielded by the bibliographic search, only those that met the selection criteria were selected; data were then extracted and the evidence summarised.

Results and Discussion: The bibliographic search yielded 693 studies. Of these, 48 met the inclusion criteria. Eight reviews, systematic or narrative, were also retrieved. All the studies included were of an observational nature and some displayed methodological limitations. Comparison of results was rendered difficult by the presence of heterogeneity, which limits the possibility of issuing final conclusions.

Conclusions: In initial diagnosis of prostate cancer, obtaining images with PET or PET/CT using choline analogue tracers is not considered a first-line technique, due to its low diagnostic accuracy. Furthermore, given their spatial resolution, PET scanning systems could only be useful for detecting lesions in the prostate gland which were larger than 5 mm. While there have been no results to date in support of the role of choline PET in lymph-node staging of patients with prostate cancer, it would nevertheless appear to be a diagnostic tool for the re-staging of patients with suspicion of relapse after previous radical treatment. Choline PET could have a role in early detection of osseous metastases in patients with biochemical relapse, particularly in those registering higher prostate-specific antigen (PSA) values and an increase in PSA kinetics.

Recommendations: The use of the radiotracer ^{18}F -FDG in PET or PET/CT screening for evaluation of prostate cancer is not recommended: in cases where such studies are indicated, a choline analogue such as ^{11}C or ^{18}F should be used instead. The technique's spatial resolution and low diagnostic accuracy mean that PET or PET/CT imaging is not to be recommended for initial diagnosis of prostate cancer or lymph-node staging. On the other hand, PET scans would seem to be useful for the re-staging of patients with suspicion of relapse after previous radical treatment, though not in the case of those having PSA values $<1\text{ng/ml}$.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 El cáncer de próstata

A nivel mundial, el cáncer de próstata es el segundo más frecuentemente diagnosticado en el hombre con 914 000 nuevos casos en 2008, el 13,8% del total. Su tasa de incidencia ajustada por edad en ese año fue de 28,5 por 100 000 habitantes/año y la mortalidad de 7,5 por 100 000. Casi las tres cuartas partes de los casos registrados ocurrieron en países desarrollados (659 000 casos). Las tasas de incidencia fueron muy variables, siendo las más elevadas en Australia/Nueva Zelanda (104,2 por 100 000), Europa (oeste, 94,2/100 000; norte, 86,4/100 000; sur, 50,2/100 000) y América del Norte (85,7 por 100 000), fundamentalmente por la práctica extendida de la determinación del antígeno prostático específico (PSA) y posterior biopsia en muchos casos. Las tasas más bajas ocurrieron en el sur de Asia (4,1 por 100 000). Con una estimación de 258 000 muertes en 2008, el cáncer de próstata es la sexta causa de muerte por cáncer en el hombre (6,1% del total). Debido a que la determinación del PSA tiene un mayor efecto sobre la incidencia que sobre la mortalidad, la variación mundial es menor con tasas de mortalidad similares entre países desarrollados o no (136 000 y 122 000, respectivamente) (1).

Habitualmente, el cáncer de próstata no produce síntomas en sus estadios iniciales y es detectado únicamente por una elevación del PSA o mediante un tacto rectal. Los síntomas suelen aparecer en fases más avanzadas y consisten en disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, pérdida de fuerza del chorro urinario y, en ocasiones, hematuria. La biopsia por punción con aguja hueca de los nódulos prostáticos sospechosos es la técnica estándar de diagnóstico del cáncer de próstata, habitualmente con ayuda de ecografía transrectal.

La estadificación del cáncer de próstata es un factor de especial relevancia 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 será necesario realizar pruebas diagnósticas como la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía de emisión de positrones (PET), gammagrafía ósea o biopsia de ganglios linfáticos.

La clasificación del cáncer de próstata se puede realizar de diferentes formas: según su extensión (TNM), grado histopatológico (Gleason), estadio clínico o riesgo (anexo 1).

1.2 La tomografía por emisión de positrones

1.2.1 Descripción de la técnica

La tomografía por emisión de positrones (PET o *Positron Emission Tomography*) 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, división celular,...).

La técnica emplea isótopos emisores de positrones que son generados en un ciclotrón al bombardear ciertos elementos estables con protones o deuterones 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 que viajan en direcciones opuestas y 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 (oxígeno-15, ^{15}O , carbono-11, ^{11}C o nitrógeno-13, ^{13}N), siendo uno de los más utilizados, la Flúorodeoxiglucosa marcada con ^{18}F (^{18}F -FDG). La ^{18}F -FDG 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 glucídico elevado, característica de los tejidos neoplásicos.

Para la medición de la captación del radiofármaco y con ello la actividad metabólica tumoral se utiliza el valor máximo estandarizado de captación (SUVmax, *Standardized Uptake Value*), que se define como el cociente entre la captación de 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 híbridos PET/TAC fusionan en una sola imagen los datos que sobre el metabolismo tumoral proporciona la PET y los de la anatomía del tumor, que facilita la tomografía. Desde el punto de vista técnico, la PET/TAC requiere un tiempo global de exploración más corto que el PET sólo, reduciendo la exploración a 20-30 minutos porque los datos de la TAC 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 TAC 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 la patología del paciente que se pueden producir en el intervalo de tiempo entre ambas pruebas (2).

1.2.2 Metodología de exploración

La Sociedad Española de Medicina Nuclear ha elaborado un protocolo de exploración mediante la técnica PET en la que se describe la preparación del paciente, la inyección de la FDG, la dosimetría, la adquisición de las imágenes, el procesado y los criterios de interpretación (3).

1.2.3 Tipos de trazadores

El trazador más comúnmente utilizado con la técnica PET es la ^{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 tiroides, mama, pulmón, cabeza y cuello, colorrectal o linfomas. Sin embargo, la ^{18}F -FDG no es un radiotrazador 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 sensibilidad de la PET sea baja (4).

Para minimizar estas limitaciones se han desarrollado y evaluado otros radiofármacos para la adquisición de imágenes con PET en el cáncer de próstata que utilizan otras vías metabólicas y que no son excretadas por la orina (Tabla 1).

Si bien estos marcadores no son específicos del cáncer de próstata, han exhibido ciertas ventajas sobre la ¹⁸F-FDG en varios escenarios clínicos o experimentales del mismo, como una excreción urinaria reducida, una mayor sensibilidad y precisión diagnóstica, así como mayor información sobre sus características histopatológicas.

- Colina marcada con carbono 11 (¹¹C-colina)

La colina marcada con ¹¹C se ha mostrado como una alternativa a la ¹⁸F-FDG en la obtención de imágenes mediante PET o PET/TAC en el cáncer de próstata, con prometedores resultados. La colina es un compuesto de amonio cuaternario necesario para la síntesis de fosfolípidos de las membranas celulares y que participa en los mecanismos de señalización transmembrana y en el transporte y metabolismo del colesterol (21). El carbono-11-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 que su excreción urinaria es baja, presenta importantes ventajas en las neoplasias urológicas. Sin embargo, su corta vida media de tan sólo 20 minutos, puede provocar problemas logísticos cuando sólo se dispone de un ciclotrón (22).

- Colina marcada con flúor 18 (¹⁸F-colina)

La ¹⁸F-colina (¹⁸F-fluoroetilcolina o FEC y ¹⁸F-fluorometil-dimetil-2-hidroxietilamonio o FCH) fue introducida por Coleman *et al.* (23) como un prometedor radiotrazador para la evaluación del cáncer de próstata y ha demostrado una mayor captación que el ¹⁸F-FDG, tanto en el tumor primitivo como en el metastásico (24). Su vida media 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.

Tabla 1: Principales radiotrazadores utilizados en el cáncer de próstata

Tipo de radiotrazador	Análogo biológico	Efecto medido	Indicación
18F-FDG (5)	Glucosa	Glucólisis aeróbica y anaeróbica, consumo de glucosa	Cáncer de próstata avanzado
11C-colina (6, 7)	Colina	Metabolismo de la membrana celular, proliferación tumoral	Estadificación, re-estadificación y evaluación de tratamiento de rescate
18F-colina (8-10)	Colina	Metabolismo de la membrana celular, proliferación tumoral	Estadificación, re-estadificación y evaluación de tratamiento de rescate
11C-acetato (11-14)	Acetato	Síntesis de ácidos grasos	Estadificación, re-estadificación y evaluación de tratamiento de rescate
18F-acetato (12, 13)	Acetato	Síntesis de ácidos grasos	Estadificación, re-estadificación y evaluación de tratamiento de rescate
11C-metionina (15)	Metionina	Síntesis proteica	Estadificación, re-estadificación y evaluación de tratamiento de rescate
18F-FDHT (16)	Testosterona	Receptor androgénico	Cáncer de próstata metastásico refractario a tratamiento hormonal
18F-FLT (17, 18)	Timidina	Actividad proliferativa	Cáncer de próstata metastásico
18F-NaF (19)	Fluoruro	Actividad osteoblástica	Cáncer de próstata metastásico, evaluación de afectación ósea

Fuente: adaptado de Rioja *et al.* (20)

DeGrado *et al.* (25) confirmaron que la 18F-colina reflejaba de un modo muy exacto la normal captación y almacenamiento de la colina en tejidos normales y en neoplasias prostáticas. Contrariamente a la 11C-colina, que tiene una excreción urinaria mínima, la 18F-colina presenta una ligera excreción tras 3-5 minutos de su administración lo que supone una desventaja importante en el estudio prostático (22) .

1.2.4 Implantación y normativa de la tecnología PET en España

La PET se implantó en España en 1995, si bien, antes de pasar a formar parte de la cartera básica de servicios, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud la incluyó en 1999 entre las técnicas y procedimientos sometidos al uso tutelado. De esta manera, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, previa publicación en 2001 de una revisión sobre la evidencia científica disponible (26), implantó al año siguiente el uso tutelado de la PET con fluorodesoxiglucosa en determinados centros. Las indicaciones clínicas para las que se autorizó esta prueba se concretaron por consenso entre representantes de diversas Sociedades Científicas, de los Servicios de Salud de varias Comunidades Autónomas y de técnicos de las diferentes Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Estado y su objetivo era el de generar información para ayudar a las distintas administraciones sanitarias del país en la toma de decisiones en la regulación de este nuevo procedimiento diagnóstico. Este Uso Tutelado comenzó en junio de 2002 y finalizó en julio del 2005 (27).

Posteriormente, el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, incluyó la tecnología PET en el ANEXO III de cartera de servicios comunes de asistencia especializada, concretamente en el epígrafe

5.2.5 “Medicina Nuclear diagnóstica y terapéutica, incluida la tomografía por emisión de positrones (PET), y combinada con el TAC (PET/TAC), en indicaciones oncológicas de acuerdo con las especificaciones de la ficha técnica autorizada del correspondiente radiofármaco”.

Respecto a los radiofármacos PET, la normativa vigente en España considera que (28):

- Son medicamentos elaborados industrialmente o en cuya fabricación interviene un proceso industrial, debiendo contar con la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), tras haber demostrado garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.
- No pueden utilizarse en humanos sin la evaluación y autorización previas de las autoridades sanitarias acogiéndose a la figura de fórmula magistral.
- No pueden acogerse a la figura de preparado oficial, aunque se administren a los pacientes en el mismo centro donde se fabrican, porque no aparecen en el Formulario Nacional.
- Están considerados como medicamentos especiales, concretamente cumplen la definición de radiofármaco lo que les obliga a contar con autorización previa de la AEMPS para su uso humano.
- Cuando se investiguen o utilicen como referencia en un ensayo clínico tendrán la consideración de medicamento en investigación y someterse al régimen de autorización previa por la AEMPS, conforme al procedimiento reglamentariamente establecido.

La ficha técnica de un radiofármaco PET es un documento aprobado por la AEMPS que refleja las condiciones de uso autorizadas y sintetiza la información científica esencial para los profesionales. Hasta ahora, el único radiofármaco PET autorizado en España es la 18F-Fluorodesoxiglucosa o 18F-FDG y en las indicaciones clínicas contempladas en su ficha técnica. Las prescripciones realizadas fuera de las indicaciones autorizadas por la AEMPS podrán realizarse acogiéndose a lo establecido en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y que en su artículo 13 establece que su utilización:

- Tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente.

- Respetará las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.
- El médico responsable deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y de los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

2 OBJETIVO

- Evaluar la eficacia diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y precisión diagnóstica) de la técnica PET o PET/TAC con radiotrazadores análogos de la colina (^{11}C y ^{18}F) en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, así como en su estadificación y detección de metástasis.

3 MÉTODOS

3.1 Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura científica desde 1998 hasta enero de 2012, en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
 - *Cochrane Library Plus*
 - Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
 - HTA (*Health Technology Assessment*)
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
 - NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*)
- Bases de datos generales:
 - MEDLINE (Pubmed)
 - EMBASE (Ovid)
 - *ISI Web of science (Web of Knowledge)*
 - IME (Índice Médico Español)
- Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso:
 - *Clinical Trials Registry (US. National Institutes of Health)*
 - *CENTRAL Base de datos Cochrane*

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 2. De modo adicional se recogió información general localizada a través del buscador Google Académico hasta marzo de 2012.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado y, posteriormente, una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

3.2 Criterios de selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó conforme a los siguientes criterios previamente establecidos:

- Diseño del estudio: se incluyeron todo tipo de estudios, excepto editoriales, artículos de opinión, cartas al director y comunicaciones a Congresos.
- Tamaño de la muestra: no se establecieron restricciones.
- Idioma: Se incluyeron todos aquellos estudios publicados en español, inglés, francés, portugués e italiano.
- Población de estudio: pacientes con cáncer de próstata.
- Intervención: adquisición de imágenes mediante sistemas PET o PET/TAC con utilización de radiotrazadores análogos de la colina (11C-colina o 18F-colina).
- Medidas de resultado: captación del trazador y datos de eficacia diagnóstica de la prueba (precisión diagnóstica, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos) en el diagnóstico, estadificación y re-estadificación del cáncer de próstata mediante tecnología PET o PET/TAC.

3.3 Extracción de datos, síntesis de la información y clasificación de los estudios

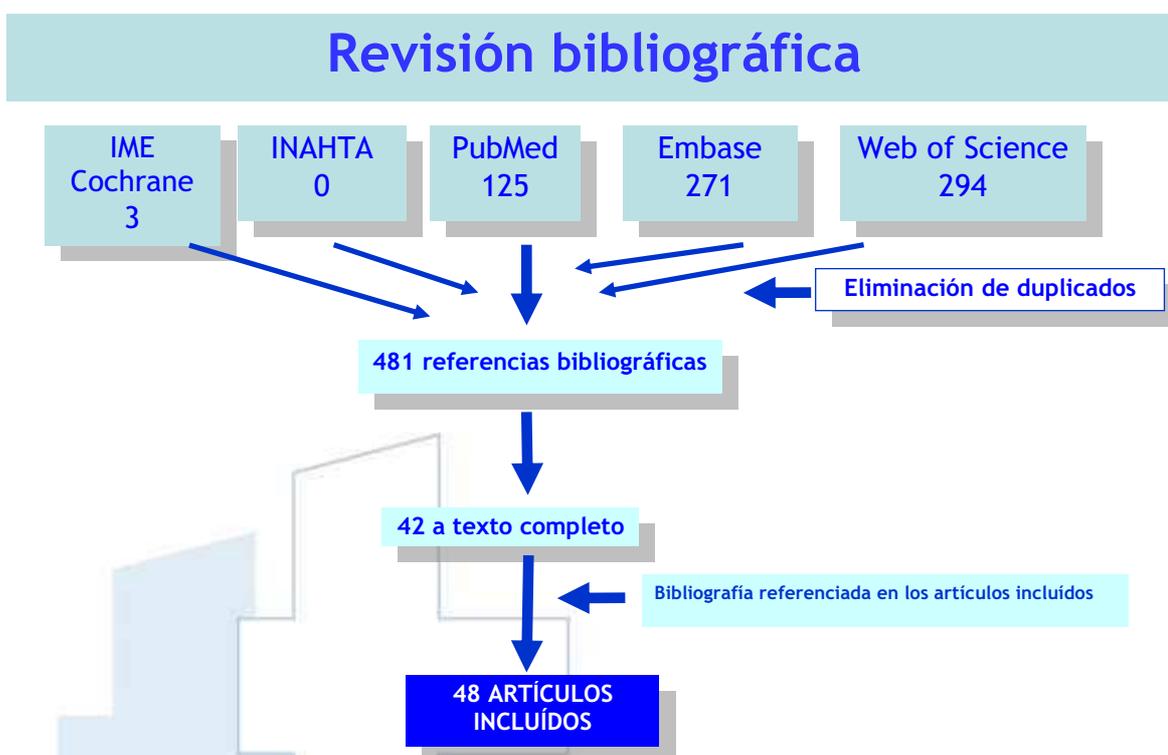
La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente. Los estudios se clasificaron según la calidad metodológica de los mismos y siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala de Jovell y Navarro-Rubio (29) (anexo 3).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda bibliográfica aportó 693 referencias. Tras eliminar 212 estudios duplicados y realizar una lectura de los resúmenes, se seleccionaron 42 estudios para su lectura a texto completo a los que se añadieron otros seis, obtenidos de la bibliografía referenciada en los artículos. En total, 48 estudios cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente y fueron incluidos en esta revisión (Figura 1). Posteriormente se procedió a la lectura crítica de los estudios, a la extracción y síntesis de los resultados y a su posterior evaluación.

Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios



4.2 Características generales de los estudios

Los 48 estudios incluidos en esta revisión son de tipo observacional, en concreto, series de casos, tanto de carácter prospectivo como retrospectivo. También se recuperaron ocho revisiones, sistemáticas o narrativas, sobre el papel de diferentes trazadores utilizados con PET o PET/TAC en el cáncer de próstata (17, 20, 22, 30-34).

Los estudios se clasificaron según abordasen el diagnóstico primario de la enfermedad (17 estudios), la estadificación (10 estudios), la recidiva de la enfermedad (21 estudios) o el diagnóstico de metástasis óseas (7 estudios) (varios estudios se incluyeron en dos apartados). Sus características se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Características de los estudios incluidos en la revisión.

Trazador	Escenario clínico	Nº estudios	Nº estudios por dispositivo		Nº pacientes	
			PET	PET/TAC		
11C	Diagnóstico primario	11	PET	4	72	
			PET/TAC	7	291	
	Estadificación	4	PET	1	67	
			PET/TAC	3	141	
	Re-estadificación	13	PET	3	216	
			PET/TAC	10	983	
	Detección de metástasis óseas	1	PET	0	0	Total pacientes
			PET/TAC	1	78	
18F	Diagnóstico primario	6	PET	3	58	
			PET/TAC	3	169	
	Estadificación	6	PET	0	0	
			PET/TAC	6	256	
	Re-estadificación	8	PET	0	0	
			PET/TAC	8	442	
	Detección de metástasis óseas	6	PET	0	0	Total pacientes
			PET/TAC	6	307	

Fuente: elaboración propia.

4.3 Papel del PET con radiotrazadores de colina en el diagnóstico primario de la enfermedad

Diferentes series de casos abordan el papel del PET o PET/TAC en el diagnóstico de lesiones primarias de cáncer de próstata (tabla 3).

4.3.1. 11C-colina

Hara *et al.* (35) realizaron un PET con 11C-colina a 10 pacientes con cáncer de próstata (370 MBq de 11C-colina y PET a los 5-15 min de su administración), comparando las imágenes con las obtenidas con 18F-FDG en el mismo paciente. La captación de 11C-colina fue elevada, tanto en los casos de cáncer de próstata como de metástasis, siendo los valores de SUVmax mayores de tres en la mayoría de los casos. Sin embargo, fue difícil obtener imágenes con el 18F-FDG debido a que la abundante radiactividad en orina (uréteres y vejiga) ocultó áreas de captación en próstata y otras localizaciones, siendo el SUV de la 18F-FDG considerablemente más baja que la 11C-colina.

Estos datos fueron confirmados por de Jong *et al.* (6), quienes realizaron un PET con 11C-colina a 25 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y a cinco con enfermedad prostática benigna. La próstata normal se visualizó con una SUV media de 2,3 (rango de 1,3-3,2), mientras que en el cáncer de próstata fue de 5,0 (rango de 2,4-

9,5). Se identificaron aquellas metástasis ganglionares mayores de 5 mm y se observó escasa radioactividad en la vejiga.

De forma contraria, Yoshida *et al.* (36) sugieren que el PET con 11C-colina podría no ser útil en la detección del cáncer de próstata debido a que la hiperplasia benigna también muestra una elevada captación del radiotrazador (SUV media de 4,21 en el cáncer y de 2,99 en la hiperplasia).

Los resultados de Sutinen *et al.* (37) fueron similares. Así, estos autores evaluaron catorce pacientes con cáncer de próstata confirmado y cinco con hiperplasia benigna mediante PET con 11C-colina (430 ± 31 MBq). En el primer grupo, la media de SUV fue de $5,6 \pm 3,2$ (rango 1,9-15,5), no pudiendo demostrarse correlación entre la captación de 11C-colina por el tumor y el grado histológico, puntuación de Gleason, volumen de la próstata o nivel de PSA. La media de SUV en la hiperplasia benigna fue de $3,5 \pm 1,0$ (rango 2,0-4,5).

Farsad *et al.* (7) realizaron un estudio con 41 pacientes (36 con cáncer de próstata y 5 con cáncer de vejiga) a los que se les realizó un PET/TAC con 11C-colina con posterior prostatectomía radical y disección linfática. La adquisición de imágenes se hizo 5-10 minutos después de la administración de 370-555 MBq de 11C-colina. En el análisis visual, el PET/TAC detectó un foco de captación de 11C-colina en 35/36 pacientes (97,2%). Mediante biopsia sextante, el examen histopatológico mostró cáncer en 143 de los 216 sextantes analizados, alto grado de neoplasia intraepitelial en 89 de 216 sextantes (en 59 sextantes en asociación con carcinoma y en 30 sextantes sola), prostatitis aguda en 7 de 216 sextantes (en 3 en asociación con carcinoma y en 4 sola) y 39 de 216 sextantes normales. El PET/TAC demostró captación focal de 11C-colina en 108 sextantes (94 de los cuales tenían cáncer) y 108 sextantes fueron normales (49 de los cuales fueron falsos negativos). La sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del PET/TAC fue del 66%, 81%, 71%, 87%, y 55%, respectivamente. No se observó correlación significativa entre la SUV y el grado del tumor, puntuación de Gleason o PSA. La alta tasa de resultados falsos negativos con 11C-colina podría explicarse por el pequeño tamaño de las lesiones neoplásicas y por la baja captación del radiotrazador. El cáncer de próstata se caracteriza por múltiples focos que a menudo son demasiado pequeños para ser detectados por un PET/TAC con pobre resolución espacial (de unos 5 mm).

Martorana y col. (38) evaluaron el rendimiento diagnóstico del PET/TAC con 11C-colina en la localización de nódulos de 5 o más mm en 43 pacientes con cáncer de próstata

conocido que se habían hecho un PET/TAC antes de la biopsia transrectal. Como estándar se utilizó el examen histopatológico de la prostatectomía radical. El PET mostró una sensibilidad del 83%, mostrándose en la regresión logística que sólo el tamaño del nódulo influyó en la sensibilidad. La evaluación por sextantes del PET/TAC tuvo una sensibilidad un poco mejor que la biopsia de próstata transrectal por ultrasonidos (66% vs 61%, $p = 0,434$) pero menos específica (84% vs 97%, $p = 0,008$). La sensibilidad del PET/TAC fue más baja que la de la RNM para la evaluación de la extensión extraprostática (22% vs 63%, respectivamente, $P < 0,001$). El grado del tumor no correlacionó con la SUV, sugiriendo que la captación de 11C-colina podría verse influida por factores metabólicos distintos de los de proliferación del tumor. En resumen, el PET/TAC con 11C-colina podría ser útil en la detección de cáncer de próstata primario (de 5 o más mm), aunque la sensibilidad puede depender de varios factores que deben ser definidos (por ejemplo, el grado del tumor, tamaño y la ubicación). La sensibilidad de la PET/TAC es similar a la de la biopsia transrectal guiada por ultrasonidos a la hora de localizar cualquier foco de cáncer y no parece tener ningún papel en la detección de extensión extraprostática.

Reske *et al.* (39) evaluaron 26 pacientes con cáncer de próstata de estadios T1, T2 o T3, a los que se realizó un PET/TAC con 11C-colina y posterior prostatectomía radical. Se determinó el SUVmax en 36 segmentos de próstata y los resultados del PET/TAC se correlacionaron con los hallazgos histopatológicos, PSA y puntuación de Gleason. La SUV de 11C-colina en el tejido con cáncer de próstata fue de $3,5 \pm 1,3$ y significativamente más alta que en el tejido prostático con lesiones benignas ($2,0 \pm 0,6$; $P < 0,001$). El análisis visual y cuantitativo de la captación de 11C-colina localizó 26/26 y 25/26 pacientes, respectivamente. El área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic* o Característica Operativa del Receptor) para la SUVmax como discriminador de los sextantes de próstata positivos fue de $0,89 \pm 0,01$. Para un umbral de SUVmax de 2,65, elegido para obtener la mayor precisión diagnóstica, se obtuvo una sensibilidad del 81% (363/449), una especificidad del 87% (426/487), un VPP del 86% (363/424), un VPN del 83% (426/512) y una precisión diagnóstica del 84% (789/936). La SUV no correlacionó significativamente con el PSA o la puntuación de Gleason, aunque sí con el estadio del tumor.

Rinnab *et al.* (40) compararon el PET/TAC con 11C-colina y la ultrasonografía transrectal en la estadificación preoperatorio de 55 pacientes con confirmación biopsica de cáncer de próstata. La precisión diagnóstica del PET a la hora de definir el estadio local del tumor (pT2 y pT3a-4) fue del 70% y la de la ultrasonografía transrectal de la

próstata (TRUS) del 26%. La sensibilidad y VPP en estadios pT3a-pT4 fue del 36% (rango del 17-59) y del 73% (rango del 39-89) para el PET y del 14% (rango del 3-35) y 100% (rango del 29-100) para el TRUS. Para los autores, el PET con 11C-colina y el TRUS podrían ayudar únicamente a la hora de decidir el manejo apropiado de cada paciente, pero no ser la base para la toma de decisiones acerca del tratamiento. De hecho, aunque la enfermedad macroscópica puede detectarse con precisión más allá de la cápsula prostática, ambos métodos de imagen pueden menospreciar la enfermedad microscópica.

Scher *et al.* (41) encontraron valores contrarios a los de Farsad *et al.* (7), en una muestra de 58 pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata a los que se les realizó un PET o PET/TAC con 11C-colina. La prevalencia de cáncer en esta muestra fue del 63,8% (37/58). La sensibilidad de la 11C-colina fue del 86,5% (32/37) y la especificidad del 61,9% (13/21) a la hora de detectar el tumor primario, con examen histopatológico de la muestra como referencia. Los autores concluyen que en la mayoría de los casos es posible diferenciar entre patología prostática benigna o maligna utilizando un análisis cualitativo de las imágenes. Utilizando un umbral de 3,3 de SUVmax, obtuvieron una sensibilidad y especificidad de 70,3% y 57,1%, respectivamente, valores muy pobres para usar en la diferenciación de lesiones benignas y malignas.

Li *et al.* (42) investigaron 49 pacientes con patología prostática para evaluar el potencial del PET/TAC con el trazador 11C-colina PET/TAC a la hora de diferenciar el cáncer de próstata de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). La adquisición de imágenes se realizó a los 5 minutos de la administración de 7,4 MBq/kg. Los datos fueron analizados visualmente y semicuantitativamente mediante la medición del SUVmax de lesiones de próstata y de músculo y calculando el cociente P/M. Tras la histología se observaron 21 pacientes con cáncer y 28 con HBP. No se observó una diferencia significativa entre el SUVmax de las lesiones malignas o benignas, ya que la media de SUVmax en las lesiones cancerígenas fue de $7,87 \pm 5,74$ y para las de hiperplasia de $4,95 \pm 5,14$ ($P > 0,05$). Sin embargo, sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en el cociente P/M entre el cáncer y las lesiones de HBP ($4,21 \pm 1,61$ y $1,87 \pm 0,98$, respectivamente; $P < 0,01$). Utilizando un cociente P/M de 2,3 como criterio, el PET/TAC con 11C-colina mostró una sensibilidad del 90,5%, una especificidad del 85,7% y un VPN del 92,3%. Para los autores, el cociente P/M podría diferenciar el cáncer de lesiones benignas mejor que el SUVmax.

Para Giovacchini *et al.* (43), el PET/TAC con 11C-colina no es adecuado para el diagnóstico inicial y estadificación del cáncer de próstata. Estos autores estudiaron prospectivamente 19 pacientes con cáncer de próstata (que recibieron posteriormente prostatectomía radical y biopsia sextante, grupo A) y seis con cáncer antes y después de recibir tratamiento hormonal con antiandrógenos durante cuatro meses (grupo B). En el grupo A y con un umbral de SUV de 2,5, el PET/TAC mostró una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica de 72, 43, 64, 51 y 60%, respectivamente. En el análisis paciente por paciente, no se observó correlación significativa entre la SUVmax y los niveles de PSA, puntuación de Gleason o el estado histopatológico. Sin embargo se observó una significativa correlación negativa ($P < 0,05$) entre la SUVmax y la terapia anti-androgénica. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica en los pacientes que no recibieron terapia hormonal fue del 93%, 25% y 63%, respectivamente, y para los que sí la recibieron, del 41%, 80% y 55%, respectivamente. Estos autores coinciden con Scher *et al.* (41) de que en el cáncer de próstata es más frecuente la captación focal, mientras que en las lesiones benignas y durante el tratamiento antiandrogénico, suele observarse una captación difusa.

4.3.2. 18F-colina

Tres artículos de Kwee *et al.* evaluaron el uso del PET con 18F-colina a la hora de identificar focos intraprostáticos de enfermedad neoplásica y la existencia de patrones de correlación entre la captación de 18F-colina y la presencia de cáncer en biopsias sextantes de próstata o en la próstata completa, en pacientes sometidos a prostatectomía radical. El primer estudio (44) realizó un PET corporal con administración intravenosa de 3,3 a 4 MBq/kg de 18F-colina a 17 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata que aún no habían recibido tratamiento. Los hallazgos del PET se compararon con los resultados posteriores de la biopsia, observándose un valor máximo estandarizado de captación (SUVmax) significativamente más elevado en los sextantes de próstata con malignidad que en los negativos (media de 5,5 vs 3,3, $p < 0,001$). El área bajo la curva ROC para la SUVmax como discriminador de los sextantes de próstata positivos fue de 0,86. Utilizando un umbral de SUVmax de 3,3, la 18F-colina obtuvo una sensibilidad del 93% y una especificidad del 48% en la discriminación de sextantes positivos.

En el segundo estudio de Kwee *et al.* (45), 26 pacientes (15 con diagnóstico reciente de cáncer de próstata, 2 con cáncer de próstata recurrente, 6 sin evidencia de recurrencia de cáncer de próstata tras tratamiento y 3 sin antecedentes de cáncer de próstata) se sometieron a un PET de doble fase consistente en un PET inicial a los 7 minutos de la

inyección de 3,3-4 MBq/kg de 18F-colina y un segundo una hora después. La SUVmax media en las regiones malignas dominantes aumentó significativamente entre las exploraciones iniciales y tardías (de 7,6% a 8,6%; IC al 95%, 6-22%, $p = 0,002$), mientras que la SUVmax media en las regiones probablemente benignas disminuyó significativamente (de 4,8% a 3,9%; IC al 95%, -10% a -23%, $P < 0,001$). El área bajo la curva ROC para distinguir las regiones malignas dominantes de las probablemente benignas sobre la base de la SUVmax inicial, SUVmax tardía e índice de retención fue de 0,81, 0,92 y 0,93, respectivamente. El estudio muestra que la obtención de imágenes una hora después de la administración del trazador mejora la discriminación entre regiones benignas y malignas.

En el último estudio, Kwee *et al.* (46) realizaron un análisis histopatológico de sextantes de próstata de 15 pacientes a los que se les había realizado un PET con 18F-colina antes de la prostatectomía radical. Se observó malignidad en 61 de los 90 sextantes de próstata analizados, siendo la SUVmax en los sextantes malignos de $6,0 \pm 2$ y de $3,8 \pm 1,4$ en los benignos ($p < 0,0001$). El área bajo la curva ROC fue de 0,82 para la detección de sextantes con malignidad. Por otra parte, el diámetro del tumor se correlacionó directamente con la SUVmax en los sextantes malignos ($r=0,54$; $p < 0,05$). Los autores concluyen que el diámetro del tumor se correlaciona directamente con la SUVmax en los sextantes neoplásicos y que el PET con fluorocolina puede servir para localizar áreas de malignidad en pacientes con cáncer de próstata aunque puede fracasar a la hora de identificar volúmenes pequeños de malignidad, lo que podría reflejar la limitada resolución espacial de los sistemas PET/TAC (33).

En comparación, en nueve pacientes con valores de PSA ≥ 20 ng/ml y biopsia prostática positiva, Schmid *et al.* (47) sólo encontraron un paciente con captación focal de 18F-colina que correlacionase con la localización del cáncer de próstata identificado posteriormente en la muestra de prostatectomía radical. Los restantes ocho pacientes presentaron una captación heterogénea que tendía a correlacionarse con regiones de hipertrofia benigna de próstata. Sin embargo, en pacientes con recurrencia de cáncer de próstata, el PET/TAC mostró ser una prometedora modalidad de imagen para la detección de recidivas locales y de metástasis en ganglios linfáticos.

Igerc *et al.* (48) exploraron mediante PET/TAC con 18F-colina (protocolo de doble fase con adquisición de imágenes a los 3-5 y a los 30 minutos) 20 pacientes con niveles de PSA persistentemente elevados y repetidas biopsias de próstata negativas. El análisis cualitativo de las imágenes reveló captación focal de 18F-colina en 13 de los 20

pacientes, aunque sólo en cinco casos (5/20, 25%) se confirmó el cáncer tras biopsia. Los 7 pacientes restantes presentaron captación multifocal o heterogénea de 18F-colina asociada con hipertrofia de próstata o prostatitis crónica. La 18F-colina fue capaz de localizar el cáncer de próstata pero el análisis semicuantitativo llevado a cabo con la SUVmax no fue útil en la discriminación de malignidad ya que también hubo valores altos en pacientes con enfermedades benignas de próstata, así como en próstata normal. Los autores consideran que el protocolo de doble fase no ofrece un beneficio claro a la hora de discriminar las alteraciones benignas de las malignas, aunque podría contribuir a proporcionar información para la detección del tumor primario y ayudar en la biopsia guiada. Sin embargo, este estudio ha sido criticado debido a su pequeño tamaño muestral y a la falta de una tecnología adecuada que permitiese una biopsia precisa de las localizaciones con captación focal (30).

Por último, Beheshti *et al.* (49) estudiaron en 130 pacientes la potencial utilidad del PET/TAC con 18F-colina en hombres con tumor confinado a la próstata con riesgo intermedio (n=47, PSA >10 y <20 ng/ml y 7 puntos en la escala de Gleason) o elevado (n=83, PSA > 20 ng/ml y ≥ 8 puntos en la escala de Gleason) de extensión extracapsular antes de recibir prostatectomía radical y disección de ganglios pélvicos. Se encontró una correlación significativa entre las secciones con mayor captación de 18F-colina y los sextantes con máxima infiltración del tumor ($r=0,68$, $p=0,0001$).

Tabla 3: Principales estudios de utilización del PET o PET/TAC en el diagnóstico del cáncer de próstata

Autor	Trazador	Dispositivo	Nº pacientes	Porcentaje (%)				Comentarios
				S	E	VPP	VPN	
Hara, 1998 (35)	11C-colina	PET	10	-	-	-	-	Mayor captación de 11C-colina (SUV >3) que de 18F-FDG.
De Jong, 2002 (6)	11C-colina	PET	30	-	-	-	-	CaP (25 pac., SUV 5) y HBP (5 pac., SUV de 2,3).
Yoshida, 2005 (36)	11C-colina	PET	13	53	12	-	-	CaP (10 pac., SUV 4,2) y HBP (3 pac., SUV de 3,0).
Sutinen, 2004 (37)	11C-colina	PET	19	-	-	-	-	CaP (14 pac., SUV 5,6) y HBP (5 pac., SUV de 3,5).
Farsad, 2005 (7)	11C-colina	PET/TAC	41	66	81	87	55	216 biopsias por sextantes. Análisis basado en lesión. PD: 71%. En análisis visual y por paciente, S:97,2%.
Martorana, 2006 (38)	11C-colina	PET/TAC	43	66	84	-	-	Análisis basado en sextantes. ETR: 61% de sensibilidad y 97% de especificidad. Sensibilidad de extensión extraprostática: PET/TAC, 22%, RMN, 63%.
Reske, 2006, (39)	11C-colina	PET/TAC	26	81	87	86	83	Análisis por sextantes, comparándose con histología. Umbral de SUV de 2,65. PD: 84%. S:100% en análisis visual por paciente.
Rinnab, 2007 (40)	11C-colina	PET/TAC	55	36	-	73	-	Comparación PET/TAC y ETR. Precisión global de la estadificación: 70% para PET y 26% para ETR. S y PPV en estadios pT3a-pT4 para ETR: 14% y 100%.
Scher, 2007 (41)	11C-colina	PET/TAC	58	86	62	80	72	PET (25 pac.) y PET/TAC (33 pac.). Comparación con histología. Con SUV umbral de 3, S: 70%, E: 57%. PD: 78%.
Li, 2008 (42)	11C-colina	PET/TAC	49	90	86	83	92	CaP (n=21, SUV 7,8) y HBP (n=28, SUV de 4,9). Valores de S, E y VPP y VPN con umbral de SUV próstata/músculo de 2,3.
Giovacchini, 2008 (43)	11C-colina	PET/TAC	19	72	43	64	51	Análisis por sextantes. Umbral de SUV de 2,5. PD: 60%. En pacientes que no recibieron TH, S: 93%, E: 25% y PD: 63%. En los que sí recibieron, S: 41%, E: 80% y PD: 55%.
Kwee, 2005 (44)	18F-colina	PET	17	93	48	-	-	Mayor SUV en sextantes con malignidad (5,5) que en normales (3,3). Datos de S y E para SUV de 3,3.
Kwee, 2006 (45)	18F-colina	PET	26	60	90	-	-	PET de doble fase (inicial y 1 hora). Análisis por sextantes comparado con histología. Con PET tardío, S: 88% y E: 90%.
Kwee, 2008 (46)	18F-colina	PET	15	-	-	-	-	Análisis por sextantes comparado con histología. Mayor SUV en sextantes con malignidad (6,0) que en normales (3,8).
Schmid, 2005 (47)	18F-colina	PET/TAC	19	-	-	-	-	Pacientes con diagnóstico inicial de CAP (n=10) y con recidiva (n=9). Comparación con histología. No diferencias en la SUV entre HBP y CaP.
Igerc, 2008 (48)	18F-colina	PET/TAC	20	100	47	39	-	PET/TAC en pacientes con PSA elevado y biopsia negativa.
Beheshti, 2010a (49)	18F-colina	PET/TAC	130	-	-	-	-	Tumor confinado a la próstata con riesgo intermedio o elevado de extensión extracapsular. Correlación significativa entre las secciones con mayor captación de 18F-colina y los sextantes con máxima infiltración del tumor (r=0,68, p=0,0001).

Fuente: elaboración propia. S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PD: precisión diagnóstica ; CaP: cáncer de Próstata; ETR: ecografía transrectal; HBP: hipertrofia benigna de próstata; SUVmax: valor máximo estandarizado de captación TH: terapia hormonal;

4.4 Papel del PET con radiotrazadores de colina en la estadificación de la enfermedad

El cáncer de próstata es conocido por la dificultad de la estadificación preoperatoria de los ganglios linfáticos pélvicos mediante técnicas de imagen convencionales, siendo obligatorio un examen histopatológico de la linfadenectomía pélvica en los pacientes con riesgo de enfermedad metastásica.

La capacidad de la 11C-colina y la 18F-colina a la hora de detectar enfermedad ganglionar regional ha sido estudiada por varios autores con resultados contradictorios (tabla 4).

4.4.1. 11C-colina

De Jong *et al.* (50) evaluaron la utilidad del PET con 11C-colina en la estadificación ganglionar preoperatorio de 67 pacientes consecutivos con cáncer de próstata. Los resultados del PET, y los de TAC o RMN adicional, se compararon con los de la histología de los ganglios linfáticos pélvicos y con los datos del seguimiento. Quince pacientes

presentaron metástasis linfáticas, siendo el PET positivo en 12/15 pacientes y falso negativo en 3/15 pacientes. Cincuenta y dos pacientes no presentaron metástasis linfáticas y el PET fue verdadero negativo 50/52 pacientes y falso positivo en 2/52. La sensibilidad del PET con 11C-colina en la estadificación de enfermedad ganglionar metastásica fue del 80%, la especificidad del 96%, y la precisión diagnóstica del 93%. Sin embargo, debe hacerse notar que la media de PSA preoperatorio de los pacientes con metástasis ganglionares era muy elevada.

Scher *et al.* (41) realizaron un PET o PET/TAC con 11C-colina a 58 pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata. La prevalencia de cáncer en esta selecta población fue del 63,8% (37/58). La sensibilidad del PET o PET/TAC de 11C-colina fue del 86,5% (32/37) y la especificidad del 61,9% (13/21) en la detección de cáncer. Teniendo en cuenta la extensión metastásica de la enfermedad, el PET mostró una sensibilidad por paciente del 81,8% (9/11) y una especificidad del 100%.

Testa *et al.* (51) compararon el PET/TAC con 11C-colina con la RMN, espectroscopia de RMN 3D (3D RMS) y una combinación de estas dos últimas técnicas en 26 hombres con cáncer de próstata confirmado por biopsia sometidos a prostatectomía radical. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de los tres métodos de imagen fueron del 55%, 86% y 67%, respectivamente para el PET/TAC de 11C-colina, del 54%, 75% y 61%, respectivamente, para la RMN, y del 81% , 67% y 76%, respectivamente, para la 3D RMS.

Schiavina *et al.* (52) estudiaron 57 pacientes con cáncer de próstata (27 de riesgo intermedio y 30 de alto riesgo), a quienes se les realizó un PET/TAC con 11C-colina preoperatorio y posterior prostatectomía radical con disección extensa de ganglios linfáticos pélvicos. La precisión del PET/TAC para la detección de metástasis de ganglios linfáticos fue superior que la de nomogramas clínicos utilizando un análisis de curvas ROC. 15 pacientes (26%) tenían metástasis ganglionares, identificándose un total de 41 GL metastatizados. En un análisis por paciente, la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y número de casos verificados fue del 60%, 97,6%, 90%, 87% y 87,7%, mientras que en el caso de calcular por ganglios linfáticos, los porcentajes fueron: 41,4%, 99,8%, 94,4%, 97,2% y 97,1%. El PET/TAC mostró una baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares pero se comportó mejor que los nomogramas clínicos, con igual sensibilidad y mejor especificidad. La limitada resolución espacial de los sistemas híbridos PET/TAC (de unos 5 mm) dificulta el reconocimiento de las micrometástasis. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que 10 de 25 ganglios metastásicos > 5 mm no se

visualizaron mediante el PET, por lo que los autores consideran que un PET/TAC con 11C-colina negativo no es suficiente para descartar una linfadenectomía.

4.4.2. 18F-colina

Hacker *et al.* (53) investigaron 20 pacientes (media de edad de $63,9 \pm 6,7$ años) con cáncer de próstata clínicamente localizado y riesgo intermedio (PSA > 10 ng/ml, y/o una puntuación en la escala de Gleason de 7 o más y sin metástasis óseas). Antes de la intervención realizaron un estudio con 18F-colina con un sistema híbrido PET/TAC y posteriormente, detección y biopsia del ganglio centinela, prostatectomía radical mediante laparoscopia y disección amplia de los ganglios linfáticos pélvicos. Se detectaron metástasis linfáticas en 10 de los 20 pacientes (50%). La 18-fluorocolina obtuvo 1 caso de verdadero positivo (VP), 2 de falsos positivos (FP), 9 de falsos negativos (FN) y 8 de verdaderos negativos (VN) (sensibilidad del 10% y especificidad del 80%). Los dos pacientes falsos-positivos fueron debidos a la presencia de inflamación de los ganglios linfáticos. La detección y biopsia del ganglio centinela mostró metástasis en 8 de los 10 pacientes, siendo no concluyente en los otros dos casos. Los nueve casos falsos negativos con la 18F-colina, fueron identificados con la técnica de ganglio centinela. En un paciente con una invasión masiva de un ganglio centinela, la 18F-colina fue positiva mientras que la detección mediante el ganglio centinela fue negativa. Para los autores, el sistema híbrido PET/TAC con 18F-colina no es útil a la hora de localizar metástasis de ganglios linfáticos en el cáncer de próstata localizado. Por contra, la detección y biopsia del ganglio centinela permite la detección incluso de pequeñas metástasis ganglionares, siendo su precisión comparable con la disección linfática pélvica extendida.

En un estudio de Langsteger *et al.* (54), el PET/TAC con 18F-colina se mostró una efectiva herramienta en la estadificación preoperatorio del cáncer de próstata. De esta manera, un 12% (6/49) de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, la 18F-colina logró una mayor precisión en el estadio de la enfermedad, con cambios concomitantes en el manejo terapéutico (sustitución de la cirugía por radioterapia u hormonoterapia debido a metástasis óseas o ganglionares).

Husarik *et al.* (10) realizaron un PET/TAC con 200 MBq de 18F-colina en 43 pacientes con cáncer de próstata (media de edad de 63 años y PSA de 11,58 $\mu\text{g/l}$) para evaluar el estadio inicial. Se observó captación patológica de 18F-colina en 42/43 pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de próstata y en un análisis histopatológico de 115 ganglios linfáticos tomados de 25 de esos pacientes, se observó 1 VP y 4 FN (sensibilidad del

20%). Se realizó también un seguimiento postoperatorio con PSA de los 38 pacientes sometidos a prostatectomía radical. Ninguno de estos pacientes mostró una captación de 18F-colina sugestiva de enfermedad metastásica. A los 6 meses de seguimiento tras la cirugía, 36/38 pacientes no mostraron incremento del PSA, confirmado por niveles de PSA <0,1 µg/l, demostrando ausencia de restos de tejido de próstata y ausencia de enfermedad metastásica. Para los autores, la 18F-colina no parece ser adecuada para la estadificación inicial del cáncer de próstata debido a su baja sensibilidad en la detección de metástasis en ganglios linfáticos, especialmente las de pequeño tamaño.

En siete pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, Beauregard *et al.* (55) observaron mayor sensibilidad para el PET/TAC con 18F-colina (100%) en comparación con la 18F-FDG (75%) o el TAC diagnóstico (50%) a la hora de detectar metástasis ganglionares extra-pélvicas. La 18F-colina y la 18F-FDG tuvieron una sensibilidad similar (63%) en la detección de metástasis ganglionares pélvicas frente al 25% de la TAC diagnóstica.

Beheshti *et al.* (49) examinaron histopatológicamente 912 ganglios linfáticos y la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la 18F-colina en la detección de ganglios linfáticos malignos fue del 45%, 96%, 82% y 83%, respectivamente y del 66%, 96%, 82% y 92%, respectivamente, para los ganglios de diámetro igual o mayor de 5 mm de diámetro. El rendimiento diagnóstico mejoró cuando se excluyeron aquellos ganglios

Tabla 4: Principales estudios de utilización del PET o PET/TAC en la estadificación del cáncer de próstata.

Autor	Trazador	Dispositivo	Nº pacientes	Porcentaje (%)				Comentarios
				S	E	VPP	VPN	
DeJong, 2003 (50)	11C-colina	PET	67	80	96	-	-	Estadificación ganglionar. PD: 93%; S y E de técnica de imagen convencionales: 47% y 98%.
Scher, 2007 (41)	11C-colina	PET/TAC	58	86	62	80	72	PET (25 pac.) y PET/TAC (33 pac.). Comparación con histología. Con SUV umbral de 3, 3: S: 70%, E: 57%. PD: 78%. En análisis basado en el paciente, S:82% para estadificación de enfermedad metastásica.
Testa, 2007 (51)	11C-colina	PET/TAC	26	55	86	67	-	Comparación de PET/TAC con RMN y 3D RMS: RMN, S: 54%, E: 75% y PD: 61%; 3D RMS: S: 81%, E: 67% y PD: 76%.
Schiavina, 2008 (52)	11C-colina	PET/TAC	57	60	98	90	87	Estadificación ganglionar. Análisis por paciente; PD: 88%. En análisis por lesión (ganglios linfáticos), S: 41%, E: 100%, VPP: 94%, VPN: 97% y PD: 97%. El PET/TAC se comportó mejor que los nomogramas clínicos.
Hacker, 2006 (53)	18F-colina	PET/TAC	20	10	80	-	-	Estadificación ganglionar. PET/TAC antes de detección y biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía extendida. PET/TAC no útil para metástasis de ganglios linfáticos.
Langsteger, 2006 (54)	18F-colina	PET/TAC	49	-	-	-	-	El PET/TAC con 18F-colina modificó el manejo terapéutico del 12% de pacientes por presentar metástasis óseas o ganglionares.
Husarik, 2008 (10)	18F-colina	PET/TAC	25	20	-	-	-	La 18F-colina no parece ser adecuada para la estadificación inicial del CaP debido a su baja sensibilidad en la detección de metástasis en ganglios linfáticos, especialmente las de pequeño tamaño.
Beauregard, 2010 (55)	18F-colina	PET/TAC	7	100	-	-	-	Sensibilidad para metástasis ganglionares extrapélvicas, PET/TAC con 18F-colina: 100%, con 18F-FDG: 75%, con TAC diagnóstico: 50%. Sensibilidad para metástasis ganglionares pélvicas: 18F-colina: 63%, 18F-FDG: 63% y TAC diagnóstico, 25%.
Beheshti, 2010a (49)	18F-colina	PET/TAC	130	66	96	82	92	Examen histopatológico de 912 ganglios linfáticos de 130 pacientes con riesgo intermedio o elevado de extensión extracapsular. Los resultados son para ganglios de diámetro ≥ 5 mm. La PET/TAC llevó a un cambio en el tratamiento en el 15% de todos los pacientes y en el 20% de los pacientes de alto riesgo.
Poulsen, 2010 (56)	18F-colina	PET/TAC	25	100	95	75	100	Estudio de doble fase (15 y 60 min.). Las imágenes se compararon con la histología de los ganglios linfáticos y con la SUVmax.

Fuente: elaboración propia. S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PD: precisión diagnóstica ; CaP: cáncer de Próstata; SUVmax: valor máximo estandarizado de captación; 3D RMS: RMN tridimensional.

más pequeños que la resolución espacial del PET. La PET/TAC llevó a un cambio en el tratamiento en el 15% de todos los pacientes y en el 20% de los pacientes de alto riesgo.

Asimismo, Poulsen *et al.* (56) evaluaron 25 pacientes consecutivos diagnosticados de cáncer de próstata y con riesgo intermedio-alto (Gleason > 6, y/o PSA >10 ng/ml, y/o estadio T3) mediante PET/TAC con 18F-colina antes de la realización de linfadenectomía. Cada paciente fue evaluado dos veces (a los 15 y a los 60 minutos de la administración de 18F-colina). Las imágenes se compararon con los resultados del examen histopatológico de los ganglios linfáticos y con el valor máximo estandarizado de captación (SUVmax). La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del PET/TAC con 18F-colina para la estadificación en base a los ganglios linfáticos fue del 100%, 95%, 75% y 100%, respectivamente.

Tanto Beheshti como Poulsen se centraron en hombres con cáncer de próstata y riesgo intermedio-alto de recurrencia, lo que justifica los buenos resultados de la 18F-colina en la evaluación de la afectación ganglionar. Para ganglios linfáticos de pequeño tamaño, la detección y biopsia del ganglio centinela ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad (53). El papel del PET/TAC en la estadificación ganglionar precisa de evaluación por estudios clínicos con un apropiado tamaño muestral.

4.5 Papel del PET con radiotrazadores de colina en la recurrencia del cáncer

Uno de los más difíciles problemas clínicos es evaluar la recaída bioquímica tras una prostatectomía radical y decidir si se debe tratar mediante una intervención de rescate o con tratamientos sistémico. Un resumen de los estudios incluidos en este apartado se muestra en la tabla 5.

4.5.1 11C-colina

Varios estudios en los que se realizó un PET utilizando como radiotrazador el 11C-colina mostraron buenos resultados a la hora de identificar recidivas del cáncer de próstata.

En un estudio realizado por De Jong *et al.* (57) se investigó la factibilidad de utilizar el PET con 11C-colina para la evaluación de pacientes con cáncer de próstata que habían recibido tratamiento radical de su enfermedad. Para ello, 36 pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados con prostatectomía radical (n=20) o radioterapia externa (n=16), fueron estudiados mediante PET con 11C-colina, comparándose los resultados con la histología y el seguimiento clínico. Catorce pacientes no presentaron recaída bioquímica tras el tratamiento, obteniendo el PET un 100% de verdaderos negativos. De

los 22 pacientes restantes con recaída bioquímica, el lugar de la recidiva fue localizado correctamente en el 38% (5/13) de los pacientes que habían recibido prostatectomía radical y en el 78% (7/9) de los que habían sido tratados con radioterapia externa. La razón de estas diferencias basadas en el tipo de tratamiento primario no está clara. Los falsos negativos podrían ser debidos al pequeño volumen de la recidiva y no se hallaron hallazgos en el PET en aquellos pacientes con PSA < 5 ng/ml. La recurrencia del tumor fue confirmada por biopsia o gammagrafía ósea en 11/12 VP casos y en 10 casos con 11C-colina negativa no se encontró recurrencia del tumor por ningún método.

Picchio *et al.* (58) compararon los resultados obtenidos por el PET realizado con 11C-colina o con 18F-FDG en el re-estadificación de 100 pacientes intervenidos por cáncer de próstata y media de PSA de 6,57 ng./ml. Los estudios de PET fueron realizados con una cámara multianillo tras 5 minutos (11C-colina) o 60 minutos (18F-FDG) de la administración intravenosa de 370 MBq del radiotrazador. Los hallazgos del PET se compararon con los obtenidos por diferentes técnicas convencionales de imagen y con el nivel de PSA en el momento del PET y un año más tarde. Se encontraron áreas focales de captación en el 47% (11C-colina) o en el 27% (18F-FDG) de los pacientes. De los 100 pacientes, 49 tenían imágenes positivas con las técnicas de imagen convencionales. Excepto catorce, todos los hallazgos con la 11C-colina fueron concordantes con los obtenidos con las imágenes convencionales. Excepto un caso, todos los PET con 11C-colina negativos tuvieron también imágenes convencionales negativas al cabo de un año. El PSA a un año permaneció estable o disminuyó en el 80% de los casos con PET de 11C-colina negativos o en el 62% de los positivos. Los autores consideran útil el PET con 11C-colina en el re-estadificación de casos de prostatectomía con incremento de los niveles de PSA, siendo superior al realizado con 18F-FDG y complementario con las técnicas de imágenes convencionales. El PET/TAC con 11C-colina podría ser propuesto como el examen de primera línea para la re-estadificación de los casos de prostatectomía con evidencia de aumento de PSA. Un resultado positivo llevaría al paciente al tratamiento más apropiado, mientras que en el caso de un resultado negativo se debería realizar una RMN o una ecografía transrectal para completar el diagnóstico y evitar falsos negativos, excluyendo recidivas locales (22).

En 50 pacientes que habían recibido tratamiento radical de su cáncer de próstata (prostatectomía radical en 40, radioterapia externa en 3 y braquiterapia intersticial en 7) y que presentaban un nivel de PSA elevado, Rinnab *et al.* (59) realizaron un PET/TAC con 11C-colina para detectar recidiva local o metástasis a distancia. Los resultados globales de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron del 95%, 40%, 86% y 67%,

respectivamente. El PET/TAC fue positivo en 7/13 pacientes (54%) con PSA <1.5 ng/ml, siendo la histología positiva en 9 casos (69%). En 17 pacientes con PSA entre 1,5-2,5 ng/ml el PET/TAC fue positivo en el 100% de los casos y la histología en 13/17 casos (76%). En 11 hombres con niveles de PSA entre 2,5-5 ng/ml el PET/TAC fue positivo en el 100% y la histología el 10/11 (91%). En 9 hombres con PSA >5 ng/ml el PET/TAC identificó el 100% como positivos y la histología fue positiva en 8/9 casos (89%). Estos resultados muestran que el PET/TAC con 11C-colina es una herramienta útil en la re-estadificación del cáncer de próstata tras recibir un tratamiento curativo y presentar un incremento del nivel de PSA. Debido a que la sensibilidad del PET para detectar recurrencia con un PSA <2,5 ng/ml (30 pacientes) fue del 91% y la especificidad del 50%, los autores recomiendan esta técnica incluso para pacientes con niveles de PSA <2,5 ng/ml.

Scattoni *et al.* (60) realizaron un estudio que fue el primero en el que se compararon sistemáticamente los hallazgos del PET/TAC con 11C-colina con la histología de los ganglios linfáticos derivados de linfadenectomía. Los autores evaluaron 25 pacientes con recurrencia bioquímica (media de PSA de 1,98 ng/ml) y evidencia de metástasis ganglionares detectadas con un PET/TAC con 11C-colina (21 casos) o RMN (4 casos). Los pacientes recibieron disección pélvica bilateral (12 casos) o pélvica y retroperitoneal (13 pacientes). Se evaluaron histológicamente 63 ganglios linfáticos. De los cuatro pacientes con 11C-colina negativa y RMN positiva, ninguno tenía metástasis ganglionares. De 21 pacientes, 19 (90%) con 11C-colina positiva tenían afectación ganglionar. La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica del PET/TAC con 11C-colina fue del 100%, 66%, 90%, 100% y 92%, respectivamente, en un análisis por paciente y del 64%, 90%, 86%, 72%, y 77%, respectivamente, en un análisis por lesión. Para estos autores, el PET/TAC con 11C-colina puede ser utilizado como herramienta diagnóstica en la detección de metástasis ganglionares en el cáncer recurrente de próstata.

Krause *et al.* (61) estudiaron 63 pacientes (media de edad de 68,8±6,9 años) con recurrencia bioquímica tras tratamiento primario de su cáncer de próstata (media de PSA de 5,9 ± 9,7 ng/ml). A los pacientes se les realizó un PET/TAC con 11C-colina tras administración de 656±119 MBq. Treinta y cinco de 63 pacientes (56%) mostraron una captación patológica de 11C-colina y la tasa de detección mostró una correlación con el nivel de PSA: 36% para PSA <1 ng/ml, 43% para PSA entre 1-2 ng/ml, 62% para PSA entre 2-3 ng/ml y 73% para PSA ≥ 3 ng/ml. Este estudio muestra la relación directa existente entre la tasa de detección del PET/TAC con 11C-colina y el valor del PSA en

pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía radical, no estando influida por el tratamiento hormonal antiandrogénico.

La utilidad potencial de la 11C-colina también fue demostrada por Reske *et al.* (62). Estos autores estudiaron treinta y seis pacientes con cáncer de próstata que habían recibido prostatectomía radical y que habían sido evaluados con PET/TAC con 11C-colina debido a presentar evidencia histológica y bioquímica de recurrencia. Los resultados se compararon con 13 pacientes con PSA < 0,3 ng/ml y no evidencia de enfermedad activa tras un año de seguimiento. El PET/TAC con 11C-colina fue verdadero positivo en 23/33 pacientes (en tres, la histología fue negativa) y verdadero negativo en 12/13 controles. El área bajo la curva ROC para detectar recurrencia fue de $0,90 \pm 0,05$ y $0,83 \pm 0,06$ para la evaluación visual y para la SUV(max), respectivamente. La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica de la 11C-colina fue del 73%, 88%, 92%, 61% y 78%, respectivamente. La 11C-colina identificó 12/17 pacientes (71%) con una favorable respuesta bioquímica a la radioterapia local a los dos años de seguimiento.

Tuncel *et al.* (63) confirmaron que el PET/TAC, comparado con el PET solo, mejora la evaluación de recidivas locales y regionales, así como enfermedad metastásica, incluyendo lesiones óseas. Los autores estudiaron 45 pacientes con cáncer de próstata avanzado. En total se detectaron 295 lesiones: con PET, 178; con TAC diagnóstico, 221; con PET/TAC (TAC de baja dosis), 272; y con PET/TAC (TAC diagnóstico), 295 lesiones. La realización del PET/TAC con 11C-colina cambió el manejo de la enfermedad en 11 de 45 pacientes (24%) con cáncer avanzado de próstata.

Rioja *et al.* (64) sometieron a 92 pacientes en progresión bioquímica tras cirugía radical (n=63) o radioterapia (n=29) a un doble PET el mismo día (11C-colina y 18F-FDG), evaluándose la eficacia de la PET global y de manera independiente. Con la PET global se observó evidencia de una alteración de la PET en función del PSA (p=0,003) y del estadio clínico (p=0,01). La curva ROC PET-PSA tuvo una especificidad del 91% para un PSA de 4,3 ng/ml. Con el PET con 18-FDG, la especificidad fue del 91% para un PSA de 6,51 ng/ml y con el PET de 11colina, la especificidad fue del 91% para un PSA de 5,15 ng/ml.

También se ha investigado la posible correlación existente entre la tasa de detección del PET/TAC con 11C-colina y el nivel de PSA. Castellucci *et al.* (65), evaluaron la efectividad del PET/TAC con 11C-colina a la hora de detectar recurrencia en 190 hombres con historia de prostatectomía radical por cáncer de próstata y elevación del

PSA (definida como $PSA > 0,2$ ng/ml). Los pacientes se dividieron en los siguientes grupos: 1) $PSA \leq 1$ ng/ml (51 pacientes); 2) $PSA \leq 2$ ng/ml (39 pacientes); 3) $PSA \leq 5$ ng/ml (51 pacientes); y 4) $PSA > 5$ ng/ml (49 pacientes)). La 11C-colina detectó recaída en 74 de 190 pacientes (38,9%), siendo las tasas de detección para los grupos 1 a 4 del 19%, 25%, 41%, y 67%, respectivamente. Para un PSA de 2,43 ng/ml la sensibilidad y especificidad del PET/TAC con 11C-colina fue del 73% y 69%, respectivamente. Los autores encontraron que la probabilidad de detección de lesiones con PET/TAC se incrementa con niveles de PSA superiores a 2,4 ng/ml.

García et al. (66) incluyeron 38 pacientes con elevación de PSA (0,8-9,5 ng/ml) tras tratamiento radical de su cáncer de próstata (cirugía, 20; radioterapia, 18), de los que 10 estaban con tratamiento antiandrogénico. A todos los pacientes se les realizó PET/TAC con 11C-colina y 18F-FDG y los hallazgos se compararon con histología (n = 10), monitorización del PSA (n = 21) y/u otras técnicas (n = 7). Se observó captación de colina en 26 pacientes (68%) de los que en 14 (54%) fue sugestiva de recidiva local. Con la 18F-FDG se observó captación de glucosa en 13 pacientes (34%) y sólo en 6 (48%) fue sugestiva de recidiva. En el grupo que había recibido prostatectomía radical, 16 de 20 pacientes (80%) tuvieron un PET/TAC con 11C-colina positivo, mientras que sólo lo fue en 10 de 18 pacientes (55,5%) tras radioterapia. No hubo diferencias entre los pacientes con o sin terapia antiandrogénica. La sensibilidad de detección de recurrencia aumentó paralelamente con la elevación del PSA. Así, en el grupo de pacientes con $PSA < 1$ ng/ml la 11C-colina detectó el 40% de recidivas, con PSA entre 1-4 ng/ml, el 50% y con $PSA > 4$ ng/ml, el 87%. En resumen, la PET/TAC con 11C-colina podría ser útil en la detección de recidivas en pacientes con PSA elevado tras tratamiento radical del cáncer de próstata, siendo superior en rendimiento diagnóstico a la PET/TAC con 18F-FDG. La sensibilidad de la PET/TAC con 11C-colina se relacionó directamente con la cifra de PSA, siendo mayor en los pacientes tratados con prostatectomía quirúrgica que en los pacientes tratados con radioterapia radical y no pareció modificarse con la terapia antiandrogénica. Los autores creen recomendable la práctica de PET/TAC con 11C-colina incluso en aquellos pacientes con $PSA < 1$ ng/ml, ya que en ellos el diagnóstico precoz de la recaída tiene mayor repercusión terapéutica.

Breeuwsma et al. (67) estudiaron 70 pacientes con cáncer de próstata que presentaban recurrencia bioquímica tras ser tratado con radioterapia externa y 10 pacientes sin recurrencia. A todos ellos se le realizó un PET utilizando 400 MBq de 11C-colina. Ninguno de los 10 pacientes sin recurrencia bioquímica tuvieron un PET positivo. De los que presentaron incremento del PSA (media de PSA 9,1 ng/ml), 57/70 mostraron una

anormal captación del trazador (sensibilidad del 81%). El lugar de la recidiva fue únicamente local en 41 de los 57 pacientes y locorregional y/o a distancia en 16 de 57. El VPP y el VPN fue del 100% y del 44%, respectivamente y la precisión diagnóstica del 84%.

Giovacchini *et al.* (68) evaluaron retrospectivamente 358 pacientes con cáncer de próstata a los que se les realizó un PET/TAC con 11C-colina para re-estadificación de su enfermedad debido a presentar recidiva bioquímica (al menos dos determinaciones consecutivas de PSA>0,2 ng/ml) tras realización de prostatectomía radical. La media de PSA fue de 3,77±6,94 ng/ml. El PET/TAC fue positivo en 161/358 pacientes (45%). Se observó captación patológica de 11C-colina en ganglios linfáticos (107/161 pacientes, 66%), lecho prostático (55/161 pacientes, 34%) y en esqueleto (46/161 pacientes, 29%). La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica fueron, respectivamente del 85%, 93%, 91%, 87% y 89%. En un análisis multivariante, altos niveles de PSA, estadio avanzado de la enfermedad, recidiva bioquímica previa y edad avanzada se asociaron significativamente ($P<0,05$) con un PET/TAC positivo. El porcentaje de PET/TAC positivos fue del 19% en aquellos con PSA entre 0,2 y 1 ng/ml, del 46% en aquellos con PSA entre 1y 3 ng/ml, y del 82% en aquellos con PSA > 3 ng/ml. El análisis ROC mostró que un valor de PSA de 1,4 ng/ml podría diferenciar aquellos pacientes con PET/TAC positivo o negativo.

Por último, Richter *et al.* (69) evaluaron el PET con 11C-colina y con 18F-FDG en la detección de metástasis en 73 hombres con recidiva de PSA tras prostatectomía radical (67,1% de los pacientes), radioterapia (32,9%) u hormonoterapia (20,5%). La mediana de PSA fue de 2,4 ng/ml para el grupo de prostatectomía radical y de 3,5 para el grupo de radioterapia. La puntuación en la escala de Gleason del tumor primario osciló entre 2 y 7 (bien-moderadamente diferenciado) en el 70% de los pacientes y entre 8 y 10 (pobremente diferenciado) en el 27,4% de los pacientes. Los autores observaron una sensibilidad del 60,6% para la 11C-colina y del 31% para la 18F-FDG para cualquier nivel de PSA. Señalaron además que la 18F-FDG correlacionó mejor con la escala de Gleason que la 11C-colina, por lo que llegaron a la conclusión de que a pesar que la 11C-colina parece ser más sensible que la 18F-FDG en la detección de enfermedad en la recaída bioquímica, la 18F-FDG fue mejor a la hora de discriminar el carácter de proliferación de la enfermedad.

En resumen, a pesar de algunos resultados contradictorios, la sensibilidad de la PET parece depender directamente del nivel sérico de PSA y que a mayores niveles de PSA, aumenta la probabilidad de localización de la lesión.

4.5.2 18F-colina

Varios autores investigaron el papel del PET con 18F-colina en pacientes con recidiva bioquímica después del tratamiento radical del cáncer de próstata.

Schmid *et al.* (47) mostraron que en los 9 pacientes incluidos en el estudio, todos ellos con recidiva bioquímica de cáncer de próstata, los hallazgos del PET/TAC con 18F-colina fueron altamente sugestivos de recidiva local, a nivel ganglionar y óseo.

En un estudio de Cimitan *et al.* (70), estudiaron 100 pacientes consecutivos con incremento persistente del PSA ($>0,1$ ng/ml) tras prostatectomía radical (58 casos), radioterapia (21 casos) o tratamiento hormonal (21 casos). Tras administración de 3,7-4,07 MBq/kg de 18F-colina se realizaron PET/TAC de forma temprana (<15 min) y tardía (>60 min) en 43 pacientes, PET/TAC tardío en 53 pacientes y temprano en 4 pacientes. De los 100 pacientes, 54 mostraron un PET/TAC positivo (PSA 0,22-511,79 ng/ml) y en 53/54 (98%) pacientes se confirmó enfermedad recidivante local o a distancia en el seguimiento. Cuarenta y seis pacientes tuvieron un PET/TAC negativo (PSA 0,12-14,3 ng/ml) y de ellos, en el 89% de los casos fue en pacientes con PSA <4 ng/ml y en el 87%, en pacientes con una puntuación de Gleason <8 . Los autores observaron que los PET/TAC con 18F-colina fueron raramente positivos (3/38) entre pacientes con PSA <4 ng/ml y una puntuación de Gleason inicial ≤ 7 , mientras que todos los pacientes con PSA >4 ng/ml y puntuación de Gleason inicial >7 tuvieron PET/TAC positivos. En pacientes con PSA <4 ng/ml y puntuación de Gleason >7 , el PET/TAC fue positivo en el 54% de los pacientes. Estos datos sugieren que no es probable que el PET/TAC con 18F-colina tenga un impacto significativo en la atención de pacientes con cáncer de próstata con recaída bioquímica hasta que el aumento del PSA sea superior a 4 ng/ml, especialmente en pacientes con tumores primarios bien o moderadamente diferenciados (puntuación de Gleason ≤ 7). Sin embargo, en pacientes seleccionados con niveles elevados de PSA y/o cáncer de próstata pobremente diferenciado (puntuación de Gleason >7), el PET/TAC de 18F-colina ha mostrado ser útil a la hora de excluir metástasis a distancia, cuando se pretende un tratamiento local de rescate. A diferencia de la 11C-colina, la 18F-colina de imágenes permite un protocolo de adquisición de imágenes de doble fase, que puede mejorar la detección de metástasis óseas.

En otro estudio, Heinisch *et al.* (71) evaluaron 34 pacientes con cáncer de próstata que habían recibido tratamiento inicial con prostatectomía radical (n = 31) o radioterapia (n = 3) y a los que se les realizó un PET/TAC con 18F-colina durante el seguimiento. La mediana de PSA en los pacientes con PET positivo fue de 6,1 ng/ml y en los de PET negativo de 2,3 ng/ml ($p < 0,05$). Cuando el umbral del PSA se puso en 5 ng/ml la tasa de VP del PET/TAC fue del 41%. Sin embargo, para los autores, el PET/TAC con 18F-colina no debería restringirse a pacientes con niveles de PSA > 5 ng / ml.

Vess y col. (72) evaluaron el PET/TAC con 18F-colina (grupo A) y con 11C-acetato (grupo B) en 20 pacientes con recidiva después de recibir una prostatectomía radical. La media de PSA antes de la realización del PET fue de 0,33 ng/ml (0,08-0,76). Se observó una captación anormal del trazador en cinco y seis pacientes de cada grupo radiotrazador. De esta manera, el PET/TAC fue capaz de detectar enfermedad residual o recurrente en casi la mitad de los pacientes con un nivel de PSA < 1 ng / ml. Por lo tanto, la decisión de utilizar 18F-colina o 11C-colina en un paciente con recaída bioquímica debe ser adaptada al correspondiente nivel de PSA (73).

Husarik *et al.* (10) realizaron un estudio para conocer la precisión diagnóstica del PET/TAC con 18F-colina en la re-estadificación de 68 pacientes (media de edad de 66,4 años y PSA de 10,81 $\mu\text{g/l}$) con recidiva bioquímica tras tratamiento inicial de su cáncer de próstata. Se observó captación patológica de 18F-colina en 57/68 pacientes con recurrencia de Ca de próstata, aunque no se observó en 11 pacientes con recurrencia bioquímica. La recurrencia local fue positiva en 36 pacientes. Se observó acumulación patológica de 18F-colina en ganglios linfáticos de 23 pacientes. En siete de ellos se encontraron 20 ganglios linfáticos metastásicos, de los que en 18 se observó un aumento de captación de 18F-colina (2 FN). Sin embargo, estos ganglios estaban claramente aumentados de tamaño y cumplían criterios de malignidad en el TAC. En resumen, el PET/TAC con 18F-colina en pacientes con recurrencia y PSA > 2 ng/ml muestra una sensibilidad del 83-87%, mientras que para PSA < 2 ng/ml, la sensibilidad fue del 70-75%. La sensibilidad para detectar recidivas de la enfermedad en pacientes con cualquier cifra de PSA fue del 86%. Para los autores, la 18F-colina es útil en enfermedad recurrente ya que puede ser localizada de forma fiable en los pacientes con niveles de PSA > 2 ng/ml.

Al igual que con la 11C-colina, Pelosi *et al.* (74) observaron una correlación entre la tasa de detección del PET/TAC con 18F-colina y el nivel de PSA. Estos autores evaluaron 56 pacientes con elevación de PSA tras prostatectomía radical, a los que se les realizó un

PET/TAC con 18F-colina. El PET detectó recidiva de la enfermedad en el 43% de los casos (24/56), relacionándose la sensibilidad con el nivel de PSA: 20% con PSA \leq 1 ng/ml, 44% para PSA >1 y \leq 5 ng/ml y 82% para PSA > 5 ng/ml.

En una serie de 71 pacientes con recurrencia bioquímica tras tratamiento primario de su cáncer de próstata (prostatectomía=28, radioterapia=15 o ambos=28), Casamassima *et al.* (75) detectaron recidivas con PET/TAC y 18F-colina en 39 de 71 pacientes (55%). La mediana de la velocidad del PSA fue de 0,40 ng/ml/año en los pacientes con PET/TAC negativo y de 2,88 ng/ml/año en los pacientes con PET/TAC positivo ($P < 0,05$). Aunque la sensibilidad global para detectar cualquier recurrencia con 18F-colina con niveles de PSA $\geq 2,5$ ng / ml parece ser aceptable ($\geq 80\%$), la sensibilidad para la detección de recurrencias en el lecho prostático y en pequeños ganglios linfáticos con niveles de PSA $<2-5$ ng / ml es más baja ($\approx 50\%$). Esto puede reflejar el hecho de que la recurrencia local aislada sea más probable con niveles bajos de PSA y que estas recurrencias pueden ser más difíciles de detectar debido a las dificultades para distinguir entre la captación en el lecho prostático y la acumulación del trazador en la vejiga, en particular para recurrencias de pequeño volumen.

Tabla 5: Principales estudios de utilización del PET o PET/TAC en la re-estadificación del cáncer de próstata.

Autor	Trazador	Dispositivo	Nº Pac.	Porcentaje (%)				Comentarios
				S	E	VPP	VPN	
DeJong, 2003 (57)	11C-colina	PET	36	38/78	-	-	-	PET después de PR (n=20) o RTE (n=16). S: 38% con PR o 78% con RTE. No hallazgos en PET en pacientes con PSA <5 ng/ml.
Picchio, 2003 (58)	11C-colina	PET	100	-	-	-	-	Pacientes intervenidos por CaP y PSA de 6,57 ng./ml. Áreas de captación en 47% (11C-colina) o 27% (18F-FDG). 49% imágenes positivas con técnicas de imagen convencionales.
Rinnab, 2007 (59)	11C-colina	PET/TAC	50	95	40	86	67	PD: 84%. S y E con PSA<2.5 ng/ml: 91% y 50%.
Scattoni, 2007 (60)	11C-colina	PET/TAC	25	100	66	90	100	Resultados en análisis por paciente; PD: 92%. En análisis por lesión, S: 64%, E: 90%, VPP: 86%; VPN: 72%; PD: 77%. Histología como referencia.
Krause, 2008 (61)	11C-colina	PET/TAC	63	-	-	-	-	Tasa de detección: 36% para PSA <1 ng/ml, 43% para PSA ≤2 ng/ml, 62% para PSA 2≤3 ng/ml y 73% para PSA ≥3.
Reske, 2008 (62)	11C-colina	PET/TAC	49	73	88	92	61	36 pacientes con sospecha de recurrencia y 13 sin enfermedad activa. PD: 78%. El PET/TAC identificó 71% pacientes con una favorable respuesta bioquímica a la radioterapia local.
Tuncel, 2008 (63)	11C-colina	PET/TAC	45	-	-	-	-	Lesiones detectadas, 295; con PET, 178; con TAC diagnóstico, 221; con PET/TAC (TAC de baja dosis), 272 y con PET/TAC (TAC diagnóstico), 295 lesiones. La realización del PET/TAC con 11C-colina cambió el manejo de la enfermedad en el 24% de pacientes con cáncer avanzado de próstata.
Castellucci, 2009 (65)	11C-colina	PET/TAC	190	73	69	-	-	S: 19% con PSA ≤ 1 ng/ml, 25% para PSA entre 1-2 ng/ml, 41% para PSA entre 2-5 ng/ml y 67% para PSA > 5 ng/ml. La probabilidad de detección de lesiones con PET/TAC se incrementa con niveles de PSA superiores a 2,4 ng/ml.
García, 2009 (66)	11C-colina	PET/TAC	38	80	-	-	-	PET/TAC con 11C-colina y 18F-FDG después de PR (n=20) o RTE (n=18). S: 80% con PR o 55% con RTE. S: 68% con 11C-colina o 34% con 18F-FDG. Sensibilidad 11C-colina: con PSA < 1 ng/ml, 40%, con PSA entre 1-4 ng/ml, 50% y con PSA > 4 ng/ml, 87%.
Rioja, 2009 (64)	11C-colina	PET/TAC	92	-	91	-	-	Pacientes en progresión bioquímica tras PR (n=63) o RTE (n=29). PET (n=24) o PET/TAC (n=68). Con 18-FDG, E: 91% para PSA de 6,51 ng/ml y con PET de 11C-colina, E: 91% para PSA de 5,15.
Breeuwsma, 2010 (67)	11C-colina	PET	80	81	-	100	44	70 pacientes con recurrencia bioquímica (media de PSA 9,1 ng/ml) tras RTE de los que 57/70 mostraron una anormal captación del trazador. 10 pacientes sin recurrencia, todos sin captación. Lugar de la recidiva: local en 41/57 pacientes y locorregional y/o a distancia en 16/57. PD: 84%.
Giovachini, 2010 (68)	11C-colina	PET/TAC	358	85	93	91	87	PD: 89%. S: 19% con PSA ≤ 1 ng/ml, 46% para PSA >1 y ≤ 3 ng/ml y 82% para PSA > 3 ng/ml. Asociación de PET/TAC positivo con altos niveles de PSA, estadio avanzado, recidiva bioquímica previa y edad avanzada (P<0,05). Un PSA de 1,4 ng/ml podría diferenciar aquellos pacientes con PET/TAC positivo o negativo.
Richter, 2010 (69)	11C-colina	PET/TAC	73	61	-	-	-	Recidiva bioquímica tras PR (67,1%), RTE (32,9%) u HT (20,5%). S: 31% para 18F-FDG para cualquier nivel de PSA.
Schmid, 2005 (47)	18F-colina	PET/TAC	9	-	-	-	-	Hallazgos altamente sugestivos de recidiva local, a nivel ganglionar y óseo.
Cimitan, 2006 (70)	18F-colina	PET/TAC	100	98	100	-	-	PET/TAC de doble fase (15 y 60 min) tras PR (43), RTE (21 u HT (21). PSA en PET positivos: 48,28 ng/ml pos y en negativos, 1,98. No impacto significativo del PET si PSA<4 ng/ml, especialmente con puntuación de Gleason ≤7.
Heinisch, 2006 (71)	18F-colina	PET/TAC	34	-	-	-	-	PSA en pacientes con PET positivo de 6,1 y de 2,3 en negativos. Con PSA <5 ng/ml, VP del 41%.
Vees, 2007 (72)	18F-colina	PET/TAC	20	60	-	-	-	PET/TAC con colina es capaz de detectar enfermedad residual o recurrente en aproximadamente la mitad de los pacientes con PSA <1 ng/ml tras PR.
Husarik, 2008 (10)	18F-colina	PET/TAC	68	86	-	-	-	68/111 pacientes para la re-estadificación. S: 86% para cualquier PSA; con PSA <2, S: 71%; con PSA >2, S: 87%; con cualquier PSA en pacientes con HT: 84%.
Pelosi, 2008 (74)	18F-colina	PET/TAC	56	43	-	-	-	El PET detectó recidiva de la enfermedad en el 43% de los casos (24/56), relacionándose la sensibilidad con el nivel de PSA: 20% con PSA ≤ 1 ng/ml, 44% para PSA >1 y ≤ 5 ng/ml y 82% para PSA > 5 ng/ml.
Casamassima, 2011 (75)	18F-colina	PET/TAC	71	-	-	-	-	Recurrencia bioquímica tras PR (28), RTE (15) o ambos (28). Mediana de la velocidad de PSA: 0,40 ng/ml/año en pacientes con PET/TAC negativo y de 2,88 ng/ml/año en PET/TAC positivo (P < 0,05).
Panebianco, 2011 (76)	18F-colina	PET/TAC	28/56	62/92	50/33	88/98	-	Grupo A (28 pacientes; lesión media: 6 mm; PSA: 1,1 ng/ml). ERMP + RMND-AC: S: 92%, E:75%; VPP: 96%. PET/TAC: S: 62%, E:50% y VPP: 88%. Grupo B (56 pacientes; lesión media: 13,3 mm; PSA: 1,9 ng/ml). ERMP + RMND-AC: S: 94%, E: 100%; VPP: 88%. PET/TAC: S: 92%, E:33%, VPP: 88% y PD: 91%.

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PD: precisión diagnóstica ; PR: prostatectomía radical; RTE: radioterapia externa; ERMP: espectroscopia de resonancia magnética de protones; RMND-AC: RM dinámica potenciada con agentes de contraste.

Por último, Panebianco *et al.* (76) realizaron un estudio en el que compararon la combinación de la espectroscopia de resonancia magnética de protones (ERMP) y la resonancia magnética dinámica potenciada con agentes de contraste (RMND-AC) con magnetos de 3 teslas con el PET/TAC con 18F-colina en la detección de la recurrencia del cáncer de próstata en 84 pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía radical. Los pacientes se dividieron en grupo A (28 pacientes con un tamaño medio de lesión de 6 mm y media de PSA de 1,1 ng/ml) y grupo B (56 pacientes con un tamaño medio de lesión de 13,3 mm y media de PSA de 1,9 ng/ml). En el grupo A, la combinación de ERMP y de RMND-AC mostró una sensibilidad del 92%, una especificidad del 75% (VPP del 96%) mientras que el PET/TAC obtuvo una sensibilidad del 62% y una especificidad del 50% (VPP del 88%) a la hora de identificar la recidiva local. En el grupo B, los datos de sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica fueron del 94%, 100% (VPP del 88%) y 94%, respectivamente para la combinación de ERMP y de RMND-AC y del 92%, 33% (VPP del 98%) y 91% para el PET/TAC. Además, el PET/TAC con 18F-colina PET/CT detectó también metástasis óseas y ganglionares en el 18% (5/28) y en el 45% (25/56) de los casos de cáncer de próstata con media de PSA de 1,1 ng/ml y 1,9 ng/ml, respectivamente.

4.6 Papel del PET en el diagnóstico de metástasis óseas

Varios autores estudiaron el rendimiento diagnóstico del PET/TAC en la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata (tabla 6).

4.6.1 11C-colina

Un reciente estudio de Picchio *et al.* (77) evaluó la utilidad clínica del PET/TAC con 11C-colina en comparación con la gammagrafía ósea en la detección de metástasis óseas. Los autores estudiaron 78 pacientes con progresión bioquímica tras tratamiento radical de su cáncer de próstata (media de PSA, 21,1 ng/ml, rango entre 0,2-500 ng/ml). El análisis se realizó por paciente y se observó un caso (1%) equívoco o dudoso con la 11C-colina y 21 de 78 casos (27%) con la gammagrafía. Los casos equívocos se analizaron dos veces: una como positivo (CE+ = VP; CE- = FP) y otra como negativo (CE+ = FN; CE- = VN). Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica para la 11C-colina fueron del 89-89%, 98-100%, 96-100%, 94-96% y 95-96%, respectivamente. Para la gammagrafía ósea fueron del 100-70%, 75-100%, 68-100%, 100-86% y 83-90%, respectivamente. Hubo concordancia de resultados entre el PET y la gammagrafía en 55 de 78 casos (71%). La precisión diagnóstica no se vio afectada por el tratamiento hormonal. Para los autores, y debido a su menor sensibilidad, el PET/TAC

con 11C-colina no reemplazaría a la gammagrafía ósea. Sin embargo, debido a su alta especificidad, los hallazgos positivos con el PET podrían diagnosticar con precisión la presencia de metástasis óseas.

4.6.2 18F-colina

Hacker *et al.* (53) observaron que la PET/TAC con 18F-colina es capaz de mostrar metástasis óseas. Aunque la acumulación del radiotrazador en el hueso fue mayor en la fase tardía de adquisición de imágenes que en la temprana, el tiempo de adquisición no tuvo influencia en la acumulación de 18F-colina en los ganglios linfáticos metastásicos.

Beheshti *et al.* (49) observaron metástasis óseas en 13 de 130 pacientes con cáncer de próstata. En dos casos, las técnicas de imagen convencionales no detectaron dichas metástasis. Los autores estimaron que la utilización de PET/TAC con 18F-colina podría cambiar la estrategia de tratamiento del 15% de los pacientes.

En una pequeña serie de siete pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, Beauregard *et al.* (55) observaron una sensibilidad del PET/TAC con 18F-colina del 100% para detectar metástasis óseas, en comparación con el 67% para el TAC diagnóstico.

En 32 de 70 hombres diagnosticados de cáncer de próstata y a los que se les realizó un PET/TAC con 18F-colina para estadificación inicial, Beheshti *et al.* (78) observaron una sensibilidad, especificidad, y precisión diagnóstica del 79%, 97% y 84%, respectivamente, a la hora de detectar metástasis óseas en comparación con técnicas de imagen convencionales y seguimiento clínico.

Beheshti *et al.* (19) compararon la 18F-colina con el 18F-fluoruro de sodio (18F-FNa) en la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata (17 pacientes fueron evaluados preoperatoriamente y en 21 se sospechaba recidiva). En total se evaluaron 321 lesiones. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del PET/TAC fue del 81%, 93% y 86%, respectivamente, para el 18F-FNa y del 74%, 99% y 85%, respectivamente, para la 18F-colina. Aunque el primer trazador mostró una mayor sensibilidad que la 18F-colina, la diferencia no fue significativa.

Tabla 6: Principales estudios de utilización del PET o PET/TAC en la detección de metástasis óseas.

Autor	Trazador	Dispositivo	Nº Pac.	Porcentaje (%)				Comentarios
				S	E	VPP	VPN	
Picchio, 2012 (77)	11C-colina	PET/TAC	78	89%	98-100%	96-100%	94-96%	Media de PSA, 21,1 ng/ml. Análisis por paciente. Los casos equívocos se analizaron dos veces: una como positivo y otra como negativo. Para la gammagrafía ósea, S: 100-70%, E: 75-100%, VPP: 68-100%, VPN: 100-86% y PD: 83-90%. Concordancia de resultados entre PET y gammagrafía en 71%.
Hacker, 2006 (53)	18F-colina	PET/TAC	20	-	-	-	-	La acumulación del radiotrazador en el hueso fue mayor en la fase tardía de adquisición de imágenes que en la temprana.
Beheshti, 2010a (49)	18F-colina	PET/TAC	130	-	-	-	-	Observaron metástasis óseas en 13 de 130 pacientes con cáncer de próstata y en dos casos, las técnicas de imagen convencionales no las detectaron. El PET/TAC con 18F-colina podría cambiar la estrategia de tratamiento del 15% de los pacientes.
Beauregard, 2010 (55)	18F-colina	PET/TAC	7	100	-	-	-	Sensibilidad del TAC diagnóstico para detectar metástasis óseas del 67%.
Beheshti, 2010b (78)	18F-colina	PET/TAC	70	79	97			En 32 de 70 hombres diagnosticados de cáncer de próstata. PD: 84% a la hora de detectar metástasis óseas en comparación con técnicas de imagen convencionales y seguimiento clínico.
Beheshti, 2008 (19)	18F-colina	PET/TAC	38	81	93			Se evaluaron 321 lesiones. PD del PET/TAC con 18F-colina: 86%. Para el 18F-Fna, S: 74%, E: 99% y PD: 85%.
Langsteger, 2011 (79)	18F-colina	PET/TAC	42	89%	96%	-	-	PD de la 18F-colina: 95%. Para 18F-fluoruro, S: 89%, E: 91% y PD: 90%. La mediana del PSA antes del PET/TAC fue de 11,6 ng/ml en los casos de 18F-colina negativo y de 43,8 ng/ml en los positivos.

Fuente: elaboración propia. S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PD: precisión diagnóstica .

Por último, Langsteger *et al.* (79) estudiaron el rendimiento diagnóstico del PET/TAC con 18F-colina o con 18F-fluoruro de sodio para la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata y dolor óseo. Para ello evaluaron 42 pacientes a los que se les realizó ambos PET/TAC, siendo seguidos durante 6 meses. La especificidad fue mayor para la 18F-colina que para el 18F-fluoruro (96% vs 91%, P=0.02), con una mayor precisión diagnóstica (95% vs 90%, P=0.08), mientras que la sensibilidad fue la misma (89%). La mediana del PSA antes del PET/TAC fue de 11,6 ng/ml en los casos de 18F-colina negativo y de 43,8 ng/ml en los positivos.

4.7 Estudios clínicos en marcha

En la actualidad se están realizando al menos siete estudios, cuyas principales características se detallan en el anexo 4

5 DISCUSIÓN

5.1 Metodología de los estudios

Todos los estudios incluidos en esta revisión son de carácter observacional y en ellos se describe la experiencia obtenida con pacientes con cáncer de próstata a los que se les aplicó la técnica diagnóstica de PET/TAC con trazadores análogos de la colina. Las series de casos son de carácter tanto prospectivo como retrospectivo, clasificándose en el nivel VIII de la escala de calidad de Jovell y Navarro-Rubio (29) (anexo 3). La principal limitación de este tipo de estudios es la ausencia de un grupo de comparación apropiado y aunque permiten formular hipótesis, no informan sobre la asociación real entre las variables observadas.

Algunos de los estudios incluidos presentan limitaciones metodológicas, como carecer de una adecuada descripción de los criterios de selección de pacientes, tener un escaso tamaño muestral, no describir adecuadamente los resultados o las pérdidas producidas o no estratificar a los pacientes por la gravedad de la patología. La comparación de los resultados entre estudios es también difícil debido a la heterogeneidad existente, lo que limita poder emitir conclusiones definitivas acerca de los diferentes aspectos evaluados en esta revisión.

Destacar la existencia de estudios en marcha, cuyos resultados serán sin duda esclarecedores y ayudaran a profundizar en el conocimiento de la efectividad y seguridad de esta técnica.

5.2 Efectividad del PET/TAC con análogos de colina en el manejo clínico de pacientes con cáncer de próstata

Los sistemas de imagen PET o PET/TAC podrían ser útiles en diferentes fases del diagnóstico del cáncer de próstata: 1) para proporcionar una correcta estadificación inicial, seleccionar el tratamiento más adecuado y definir el pronóstico; 2) para evaluar de forma precoz posibles recidivas de la enfermedad tras el tratamiento primario; y 3) para monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, en particular en aquellos pacientes que presentan un aumento de los valores del PSA (22).

Como ya se ha comentado, el uso de la ^{18}F -FDG en el cáncer de próstata es muy limitado debido a su elevada excreción urinaria y al bajo consumo de glucosa por las células tumorales, siendo su captación similar a la realizada por tejido prostático no

tumoral. Por ello, la sensibilidad de este radiotrazador en la detección del cáncer de próstata es muy baja (80-83).

De los diferentes radiofármacos investigados hasta el momento, los análogos de la colina parecen ser las modalidades más prometedoras (17, 20, 22, 30, 31, 33). Esta revisión pretende resumir el papel de la obtención de imágenes mediante PET o PET/TAC con trazadores análogos de la colina (11C y 18F) en los diferentes pasos del diagnóstico del cáncer de próstata, centrándose específicamente en las implicaciones de esta técnica en el manejo terapéutico de los pacientes.

5.2.1 Diagnóstico y estadificación inicial del cáncer de próstata

Diagnóstico del cáncer de próstata

El protocolo diagnóstico habitual del cáncer de próstata consiste en la combinación de examen rectal, determinación del nivel sérico de PSA y ecografía transrectal, si bien el diagnóstico final vendrá siempre definido por el análisis histológico de la muestra obtenida por biopsia ecodirigida (84).

La utilización de un umbral de PSA que indique la necesidad de realización de una biopsia prostática está sujeto a discusión y en los últimos años se han hecho esfuerzos dirigidos a perfeccionar esta indicación por medio de índices como el cociente PSA libre/total, la densidad de PSA, el tiempo de duplicación o el PSA en relación con la edad (84). A este respecto, un reciente trabajo de Giovacchini *et al.* (85) propone utilizar la velocidad del PSA como predictor de positividad del PET/TAC con colina, sugiriéndose su realización en aquellos pacientes con una velocidad del PSA >1 ng/ml/año.

En la actualidad, el método estándar de obtención de material prostático para exámenes histopatológicos es la biopsia transperineal dirigida lateralmente con aguja gruesa. La necesidad de una biopsia de próstata se debería determinar basándose en el nivel de PSA y en un tacto rectal sospechoso. Con un volumen glandular de 30-40 ml deberían tomarse al menos 8 muestras, sin que más de 12 resulte en un mayor porcentaje de detección (84).

El papel del PET/TAC en el diagnóstico inicial y estadificación del cáncer de próstata consistiría en proporcionar una clasificación precisa de la enfermedad con el objetivo de una adecuada selección de los pacientes que realmente se pueden beneficiar de un tratamiento radical. Varios estudios han evaluado el papel de la obtención de imágenes

con PET mediante diferentes trazadores en la localización y detección del cáncer de próstata, con resultados a veces contradictorios (6, 7, 35-49). Así, algunos autores obtuvieron un solapamiento significativo de la captación de ¹¹C-colina en pacientes con cáncer o con hiperplasia benigna de próstata (7, 36, 37, 43), mientras que otros demostraron la efectividad de este radiotrazador (35, 39, 41). Varias causas podrían explicar la heterogeneidad de los resultados: diferencias en los pacientes, en la metodología del estudio o en la utilización de PET en vez de los nuevos sistemas híbridos PET/TAC. Así, se ha visto que la obtención de imágenes con estudios de doble fase podrían mejorar la discriminación entre regiones benignas y malignas (45). Para Farsad *et al.* (7) el cáncer de próstata se caracteriza por la presencia de múltiples focos de pequeño tamaño (en su estudio, 143 focos en 36 pacientes), no detectables en muchos casos debido a la limitada resolución espacial de la PET/TAC para lesiones menores de 5 mm. Además, el amplio rango de SUVmax medida en los focos de cáncer refleja la heterogeneidad del mismo, siendo estas dos condiciones (el pequeño tamaño de algunos focos y la baja captación) lo que explicaría el alto porcentaje de resultados falsos negativos.

En la estadificación preoperatoria de pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio-alto, Beheshti *et al.* (49) observaron una buena correlación (81%) entre regiones con máxima captación de ¹⁸F-colina y sextantes con afectación tumoral en el análisis histopatológico. Sin embargo, y al igual que otros autores (47, 48), no fue posible la diferenciación entre cáncer de próstata y prostatitis, ya que también se observó una intensa acumulación del trazador en dos pacientes con prostatitis.

En resumen, y debido a su baja precisión diagnóstica, la obtención de imágenes con PET o PET/TAC utilizando trazadores análogos de la colina no se considera una técnica de primera línea en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata. Además, dada la resolución espacial de los sistemas PET (alrededor de 4,8 mm), el PET con colina podría ser útil únicamente para detectar lesiones mayores de 5 mm en la glándula prostática, sobre todo cuando la adquisición es dinámica o de doble fase. Una potencial aplicación de esta técnica podría ser su utilización en aquellos pacientes con alto riesgo de cáncer de próstata a pesar de repetidas biopsias negativas guiadas mediante ultrasonografía.

Estadificación ganglionar

En la evaluación de un paciente con cáncer de próstata es fundamental determinar también la presencia de enfermedad locorregional (extensión extra-capsular, invasión de vesículas seminales o afectación ganglionar). Este hecho, además de tener

implicaciones pronósticas, afecta directamente a la selección del tratamiento, siendo los procedimientos curativos radicales, como la prostatectomía radical y la radioterapia, opciones terapéuticas bien establecidas en el manejo del cáncer de próstata localizado (84, 86).

La prevalencia de metástasis ganglionares en el cáncer de próstata se correlaciona directamente con el estadio T, el nivel de PSA y el grado histológico. Desde la introducción del PSA en el manejo clínico de estos pacientes, la presencia de afectación linfática ha disminuido drásticamente, aunque oscila entre el 1% y el 26% debido a la heterogeneidad de las series de pacientes y de las técnicas utilizadas (87).

A pesar de su morbilidad y coste, la linfadenectomía sigue siendo la referencia en la estadificación ganglionar del cáncer de próstata, aunque persiste la incertidumbre sobre a qué pacientes se debe realizar y qué tipo de linfadenectomía debe efectuarse (88). La posibilidad de que una técnica de imagen sea capaz de ofrecer la suficiente garantía diagnóstica para evitar la disección ganglionar pélvica ha sido siempre un motivo de estudio. Sin embargo, las técnicas de imagen convencionales obtienen una baja sensibilidad en la detección de ganglios linfáticos (89). Respecto al PET con colina, su utilidad en la evaluación de metástasis ganglionares es variable y sus resultados contradictorios (10, 41, 49-56). Así, utilizando 11C-colina como trazador, De Jong *et al.* (50) obtuvieron una sensibilidad del 80% en la estadificación preoperatoria de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, si bien hay que tener en cuenta el elevado nivel medio de PSA de los pacientes, lo que podría considerarse un sesgo de selección. Scher *et al.* (41) obtuvieron también buenos resultados de sensibilidad y especificidad, mientras que Schiavina *et al.* (52) observaron una baja sensibilidad del PET/TAC en la detección de metástasis ganglionares.

Hacker *et al.* (53) observaron una menor sensibilidad del PET/TAC con 18F-colina (10%) que la disección del ganglio centinela (80%) en pacientes con riesgo intermedio-alto de enfermedad extraglandular, concluyendo que la técnica no es útil en la detección de metástasis ganglionares. Al respecto hay que tener en cuenta que el diámetro medio de los ganglios metastásicos en su estudio fue de 3,8 mm, menor que la resolución espacial del PET. Para Husarik *et al.* (10), la 18F-colina tampoco parece ser adecuada para la estadificación inicial del cáncer de próstata debido a su baja sensibilidad en la detección de metástasis en ganglios linfáticos, especialmente las de pequeño tamaño.

Beheshti *et al.* (49) también observaron un limitado valor del PET/TAC en la detección de pequeñas metástasis debido a la limitada resolución espacial del PET (10, 90). Sin

embargo, el rendimiento diagnóstico mejoró cuando se excluyeron aquellos ganglios más pequeños. Aunque estos datos no parecen satisfactorios, los autores hacen mención a que otras modalidades diagnósticas (TAC, RMN, ultrasonidos), así como los nomogramas, tienen también un limitado rendimiento en la estadificación ganglionar (52, 91-95). Sin embargo, la detección y biopsia del ganglio centinela ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad en ganglios linfáticos de pequeño tamaño (53). Poulsen *et al.* (56) obtuvieron altos valores de sensibilidad y especificidad con 18F-colina en la estadificación de ganglios linfáticos, aunque es preciso tener en cuenta el estudio se centró en hombres con riesgo intermedio-alto de recurrencia, lo que justificaría los buenos resultados de la 18F-colina.

En resumen, hasta el momento no hay resultados concordantes sobre el papel de la PET de colina en la estadificación ganglionar de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y la baja resolución espacial de PET podría ser el límite más relevante. Sin embargo, cabe señalar que en este contexto otras modalidades de imagen son menos precisas, por lo que la PET podría representar la mejor elección no invasiva (49, 52). El papel del PET/TAC en la estadificación ganglionar precisa una mayor evaluación por estudios clínicos de un apropiado tamaño muestral.

5.2.2 Re-estadificación del cáncer de próstata

A pesar de los avances de las técnicas quirúrgicas y radioterápicas en el cáncer de próstata, el riesgo de recurrencia tras un tratamiento radical sigue siendo significativo. Así, hasta el 27-53% de los pacientes sometidos a radioterapia o prostatectomía radical desarrollarán recidivas locales o a distancia en los 10 años posteriores (96).

La re-estadificación del cáncer recurrente de próstata requiere una compleja evaluación con el fin de dilucidar si la recidiva es local o metastásica, principalmente a nivel ganglionar u óseo (22, 74). En este contexto el PET podría jugar un importante papel, fundamentalmente cuando los métodos de diagnóstico por imagen convencionales son negativos o no concluyentes en la localización de la recidiva. La utilidad del PET en este escenario ha sido evaluada en varios estudios (10, 47, 57-65, 67-72, 74-76) (tabla 4), siendo sus resultados heterogéneos y con una sensibilidad que oscila entre el 38% (57) y el 100% (60). Estas grandes discrepancias podrían ser debidas, fundamentalmente, a la heterogeneidad existente en la población a estudio en relación al valor del PSA, a la modalidad del tratamiento previo, a la existencia o no de tratamiento hormonal y de criterios de validación confirmatorios de los hallazgos del PET.

La sospecha de recidiva del cáncer de próstata aparece cuando se detecta un aumento de los valores de PSA, incluso en ausencia de cualquier otro síntoma o signo clínico (97). Después de una prostatectomía radical, un nivel de PSA superior a 0,2 ng/ml podría asociarse con la presencia de enfermedad residual o recurrente, mientras que tras radioterapia es preferible considerar un incremento de PSA de 2 ng/ml por encima del valor nadir, en lugar de un valor umbral específico (84). Esto es debido a que los pacientes tratados mediante radioterapia, a diferencia de los que recibieron prostatectomía, tienen tejido prostático residual viable (67) que podría ser responsable de una captación elevada del trazador. Por ello, y debido a que tanto el tejido prostático benigno como maligno presentan una captación fisiológica de colina (43) no parece razonable utilizar la PET/TAC con colina para la detección de recidivas locales tras radioterapia externa.

El tratamiento hormonal es otro aspecto que puede influir en la precisión del PET con colina debido a que los pacientes con cáncer de próstata que siguen tratamiento con antiandrógenos no esteroideos suelen presentar una disminución significativa de la captación de colina por parte de la próstata (43).

Los criterios de validación de los estudios PET son también muy importantes. Sin embargo, es raro encontrar una confirmación histológica debido principalmente a que: (1) la biopsia de la anastomosis vesicouretral presenta una baja tasa de detección de positivos, especialmente con PSA <1 ng/ml; (2) la disección linfática pélvica de rescate no se realiza rutinariamente en pacientes con recidiva bioquímica y evidencia de afectación ganglionar; y (3) las biopsias óseas no suelen realizarse con frecuencia (34).

En los pacientes que han recibido un tratamiento radical, la determinación de PSA sigue siendo el primer paso en el seguimiento, y sólo teniendo en cuenta ello debe solicitarse la realización de un PET de colina (98). Debido a que el PSA se correlaciona con el volumen del tumor prostático, probablemente será necesario tener un cierto volumen de tumor o nivel de PSA para obtener una imagen positiva en el PET (60). Así, en los estudios descritos en el apartado anterior hemos visto como, en general, los valores de sensibilidad más elevados se observaron en aquellos en donde el porcentaje de pacientes con PSA sérico >2 ng/ml era particularmente elevado [4,27].

Pocos estudios han evaluado la precisión del PET en pacientes con bajos valores de PSA tras prostatectomía radical. Husarik et al. (10) obtuvo con 18F-colina una sensibilidad global del 86% en la detección de enfermedad recurrente, siendo del 71% en aquellos pacientes con PSA <2 ng/ml, recomendándola en aquellos pacientes con niveles de PSA

superiores a esta cifra. Otros autores recomiendan usar PET con PSA <2,5 ng/ml (59) e incluso con niveles menores de 1 ng/ml (66), ya que en ellos el diagnóstico precoz de la recaída tendría mayor repercusión terapéutica. Por último, Veas et al. (72) no recomiendan PET de colina como herramienta estándar de diagnóstico si el PSA es <1 ng/ml.

Aunque no se ha establecido un punto de corte a la hora de indicar la realización de un estudio PET, un estudio llevado a cabo en una amplia muestra de población establece un punto de corte de 1,4 ng/ml como discriminador de estudios PET positivos o negativos (68). Teniendo en cuenta este estudio, podría recomendarse la no realización de PET/TAC de rutina en aquellos pacientes con valores de PSA <1 ng/ml.

Sin embargo, el valor del PSA no es el único factor que influye en el resultado del PET/TAC, viéndose que el tiempo de duplicación del PSA o su velocidad son factores que pueden actuar como predictores. Así, se ha observado un 81% de PET/TAC positivos cuando el tiempo de duplicación del PSA es menor de 3 meses (99) y del 60% cuando es menor de dos meses (65). Por su parte, Giovacchini *et al.* (85) sugieren la realización de un PET/TAC en aquellos pacientes con una velocidad de PSA >1 ng/ml/año.

Además del PSA, su velocidad o el tiempo de duplicación, existen otras variables, como la aparición de recidiva bioquímica en pacientes ya tratados con radioterapia de rescate debido a una recidiva previa, la existencia de tumor local de grado avanzado o de enfermedad ganglionar, coexistencia de tratamiento hormonal o la puntuación en la escala de Gleason, que han sido investigadas como predictores independientes de resultados positivos en el PET/TAC (34).

Finalmente, ha sido desarrollado un nomograma predictor de la probabilidad de un resultado positivo del PET/TAC con colina basado en factores de riesgo individuales como la edad, datos de la cinética del PSA (PSA total, tiempo de duplicación, *trigger* PSA), puntuación de Gleason, estadio patológico y tratamiento antiandrogénico, que ha demostrado una precisión predictiva del 81% (99).

Como conclusión, aunque existen resultados heterogéneos, la adquisición de imágenes con sistemas PET parece ser una herramienta diagnóstica en la re-estadificación de pacientes con un aumento del valor del PSA tras un tratamiento radical de su cáncer de próstata. Por su parte, el uso de dispositivos integrados PET/TAC, combinando modalidades morfológicas y funcionales, proporciona no sólo la detección, sino también la localización de la recidiva con importantes consecuencias para el manejo del

paciente (tratamiento local vs sistémico). La tasa de detección de recurrencias con sistemas PET/TAC se eleva de forma paralela con el aumento del valor del PSA. De acuerdo a los datos disponibles, el uso rutinario del PET/TAC con colina no debería ser recomendado en pacientes con valores de PSA < 1ng/ml. Sin embargo, el tiempo de duplicación del PSA y otras variables, como una anterior recidiva bioquímica, un tumor de grado avanzado o afectación linfática en la estadificación inicial, se han mostrado como predictores independientes de PET/TAC positivos.

5.2.3 Diagnóstico de metástasis óseas

La PET/TAC parece ser útil en la detección de metástasis óseas, debido especialmente a su capacidad para distinguir entre lesiones líticas o escleróticas. Así, se ha visto una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica del PET/TAC del 89%, 96% y 95% (79), del 79%, 97% y 84% (78), o del 89%, 100%, y 96%, respectivamente (77). También se ha observado una sensibilidad del 100%, en comparación con el 67% para el TAC diagnóstico (55). Sin embargo, para Picchio *et al.* (77) el PET/TAC no reemplazaría a la gammagrafía ósea debido a su menor sensibilidad, aunque debido a su alta especificidad, los hallazgos positivos con el PET podrían diagnosticar con precisión la presencia de metástasis óseas. Por último, se ha visto que la utilización del PET/TAC podría cambiar la estrategia de tratamiento en un 15% de los pacientes (49).

Teniendo en cuenta la utilidad de la detección precoz de metástasis óseas, el PET de colina podría tener un papel estratégico en los pacientes con recaída bioquímica, en particular de aquellos con mayores valores de PSA y con aumento de su cinética. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios bien diseñados y con confirmación histopatológica para determinar el valor real del PET en estos pacientes.

5.3 Coste de la adquisición de imágenes con sistemas PET/TAC y análogos de colina en pacientes con cáncer de próstata

Para valorar el coste de la adquisición de imágenes mediante sistemas PET/TAC es preciso diferenciar el del dispositivo en sí y el del radiofármaco. Respecto al primero se deberá tener en cuenta el coste del equipo, la instalación, el mantenimiento y el coste de funcionamiento (equipamiento necesario, mantenimiento, personal y coste del radiofármaco). Además, habrá también que considerar el rendimiento del aparato, lo que influirá de forma decisiva en el coste por exploración.

En la actualidad, y según el Decreto 209/2011 (DOG 213, de 8 de noviembre de 2011) por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros

dependientes del Servicio Gallego de Salud, la tomografía con emisión de positrones tendría una tarifa de 1 284,47 € y la de la tomografía computarizada, de 366,32 €.

Respecto al coste del radiofármaco variará si se compra a un proveedor externo o si se produce en el propio centro, en cuyo caso habrá que tener en cuenta el coste del ciclotrón, las instalaciones necesarias, su mantenimiento y el coste de funcionamiento de la unidad de procesado radiofarmacéutico.

Según datos facilitados por la Empresa Pública de Servicios Sanitarios Galaria, el coste de la compra del radiofármaco 18F-colina a un proveedor externo ascendería a 1570 € por dosis. El coste de la producción del 18F-colina en el laboratorio de radiofármacos del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago variaría según el turno que lo produjese (noche o mañana) y del número de dosis finales producidas (una o dos). En el caso de producción de una sola dosis, el precio oscilaría entre 1456 y 1524 € y en caso de producir dos dosis, entre 728 y 762 € (tabla 7).

Tabla 7: Costes de fabricación de 18F-colina.

Costes	Coste Turno de mañana	Coste Turno de noche
Coste de personal	526,57	595,17
Consumibles	451,00	451,00
Amortización	282,55	282,55
Otros costes	195,78	195,78
Total	1455,90	1524,50
Coste/dosis 1 dosis producida	1455,90	1524,50
Coste/dosis 2 dosis producidas	727,95	762,25

Fuente: datos facilitados por la Empresa Pública de Servicios Sanitarios Galaria.

Estos costes son mucho más elevados que cuando se utiliza la 18F-FDG, en la que el coste de una dosis de 300 MBq oscila entre 5,6 y 82 € (tabla 8).

Tabla 8: Precio por dosis de presentaciones comerciales de 18F-FDG.

Nombre comercial	Dosis MBq/ml	ml	Precio	Precio dosis 300 MBq (€)	Precio dosis 400 MBq (€)	Precio dosis 500 MBq (€)	Precio dosis 600 MBq (€)
FARNA-FDG	3000	10	562.55	5.62	7.50	9.37	11.25
FLUORSCAN	3000	10	562.55	5.62	7.50	9.37	11.25
METABOLIMAX	3000	10	562.55	5.62	7.50	9.37	11.25
BARNASCAN	3000	10	570.97	5.71	7.61	9.52	11.42
FLUOTRACER	1110	25	741.62	8.02	10.69	13.36	16.03
FLUORSCAN	1700	10	741.25	13.08	17.44	21.80	26.16
FARNA-FDG	1700	10	771.19	13.61	18.14	22.68	27.22
FDGCADPET	1194	10	722.71	18.16	24.21	30.26	36.32
FLUODOS	1110	11	770.57	18.93	25.24	31.55	37.86
STERIPET	250	10	682.11	81.85	109.14	136.42	163.71

Fuente: elaboración propia.

6 CONCLUSIONES

- La evidencia científica disponible acerca de la eficacia diagnóstica de la técnica PET o PET/TAC con radiofármacos análogos de la colina (11C y 18F) en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, así como en su estadificación y detección de metástasis, se basa en estudios de carácter observacional.
- Algunos de los estudios incluidos presentan limitaciones metodológicas, lo que unido a la heterogeneidad existente entre ellos, limita poder emitir conclusiones definitivas acerca de los diferentes aspectos evaluados en esta revisión.
- El uso de la 18F-FDG en el cáncer de próstata es muy limitado debido a su elevada excreción urinaria que dificulta la adecuada visualización de la vejiga y de las estructuras adyacentes. Además, la relativamente baja captación de FDG por los tumores de próstata y la similar dinámica del radiotrazador entre tumores e hipertrofias prostáticas benignas, hace que la sensibilidad de la PET sea baja.
- En la actualidad, los análogos de la colina presentan una mayor sensibilidad y precisión diagnóstica en la adquisición de imágenes con PET que la 18F-FDG y proporcionan mayor información sobre las características histopatológicas del tumor. De ellos, la colina marcada con 11C se elimina rápidamente de la sangre y su excreción urinaria es muy baja, aunque tiene una corta vida media de tan sólo 20 minutos. Por contra, la colina marcada con flúor 18 (18F-colina) tiene una vida media de 109,8 minutos, aunque con una ligera excreción urinaria tras 3-5 minutos de su administración lo que supone una desventaja en el estudio prostático.
- En el diagnóstico inicial del cáncer de próstata, la obtención de imágenes con PET o PET/TAC utilizando trazadores análogos de la colina no se considera una técnica de primera línea debido a su baja precisión diagnóstica. Además, dada la resolución espacial, los sistemas PET únicamente podrían ser útiles para detectar lesiones mayores de 5 mm en la glándula prostática, sobre todo si la adquisición es dinámica o de doble fase. Aunque en pacientes de riesgo intermedio-alto se ha observado una buena correlación entre captación del trazador y afectación tumoral, la diferenciación entre cáncer de próstata y prostatitis sigue siendo difícil.
- Hasta el momento no hay resultados concordantes sobre el papel de la PET de colina en la estadificación ganglionar de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y la baja resolución espacial de PET podría ser el límite más relevante.

- Los sistemas PET o los dispositivos integrados PET/TAC parecen ser una herramienta diagnóstica en la re-estadificación de pacientes con sospecha de recidiva tras un tratamiento radical de su cáncer de próstata y su positividad puede hacer cambiar el manejo de la enfermedad en un porcentaje significativo.
- Factores que se han mostrado predictores independientes de PET/TAC positivos son el valor del PSA, el tiempo de duplicación, un tumor de grado avanzado o afectación ganglionar, la coexistencia de tratamiento hormonal y la puntuación en la escala de Gleason.
- El valor de PSA para sospechar recidiva del cáncer de próstata debe ser superior a 0,2 ng/ml en caso de prostatectomía radical previa y de 2 ng/ml por encima del valor nadir, en caso de radioterapia previa. Parece existir una correlación entre el valor de PSA y la tasa de detección del PET. Aunque no se ha establecido un punto de corte a la hora de indicar la realización de un estudio PET, un valor de 1,4 ng/ml podría discriminar los estudios PET positivos de los negativos.
- El PET de colina podría tener un papel en la detección precoz de metástasis óseas en pacientes con recaída bioquímica, en particular, aquellos con mayores valores de PSA y con aumento de su cinética.
- El coste del radiofármaco variará si se compra a un proveedor externo o si se produce en el propio centro, en cuyo caso habrá que tener en cuenta el turno de trabajo y del número de dosis finales producidas.

7 RECOMENDACIONES

- No se recomienda la utilización del radiofármaco 18F-FDG en la adquisición de imágenes con sistemas PET o PET/TAC para la evaluación del cáncer de próstata.
- Cuando estos estudios estén indicados deberán utilizarse análogos de la colina marcados con 11C o 18F. De ellos, se recomienda la utilización de 18F-colina, ya que su vida media es cinco veces superior a la de la 11C-colina. Ello permite su almacenamiento y su transporte a distancia, por lo que un único ciclotrón puede suministrar 18F-colina a varios centros sanitarios.
- Debido a su resolución espacial y a su baja precisión diagnóstica, no se recomienda la obtención de imágenes con PET o PET/TAC y análogos de la colina en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata. Una potencial aplicación de esta técnica, aunque sin suficiente evidencia para sustentarla, podría ser su utilización en aquellos pacientes con alto riesgo de cáncer de próstata a pesar de repetidas biopsias negativas guiadas mediante ultrasonografía.
- Tampoco se recomienda la adquisición de imágenes con PET o PET/TAC y análogos de colina en la estadificación ganglionar de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. Se recomienda una mayor evaluación del papel del PET mediante estudios clínicos de un apropiado tamaño muestral.
- Se recomienda la realización de PET o PET/TAC con análogos de la colina ante la sospecha de recidiva de un cáncer de próstata. Se deberá tener en cuenta, además del valor del PSA, parámetros cinéticos (tiempo de duplicación y velocidad), si el tumor es de grado avanzado o existe afectación ganglionar, la coexistencia de tratamiento hormonal y la puntuación en la escala de Gleason.
- No se recomienda el uso rutinario del PET/TAC con colina en pacientes con sospecha de recidiva bioquímica y valores de PSA < 1ng/ml.
- Si bien el PET/TAC con análogos de la colina no parece reemplazar a la gammagrafía ósea, podría recomendarse en aquellos pacientes con mayores valores de PSA y con aumento de su cinética. Se recomienda la realización de estudios bien diseñados y con confirmación histopatológica para determinar el valor real de la PET en estos pacientes.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. «PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis». Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Junio de 2004.
3. Garcia Garzon JR, Rodriguez A, Cabrera A. [Positron emission tomography/computed tomography with 18F-FDG. PET Working Group. Procedures Committee of the Spanish Society of Nuclear Medicine]. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;28(2):85-9.
4. Sanchez-Salmon A, Ruibal A. [Current value of positron emission tomography for prostate cancer follow-up]. *Arch Esp Urol*. 2006;59(10):1021-9.
5. Emonds KM, Swinnen JV, Mortelmans L, Mottaghy FM. Molecular imaging of prostate cancer. *Methods*. 2009;48(2):193-9.
6. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Visualization of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography. *Eur Urol*. 2002;42(1):18-23.
7. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med*. 2005;46(10):1642-9.
8. DeGrado TR, Kwee SA, Coel MN, Coleman RE. The impact of urinary excretion of F-18-labeled choline analogs. *J Nucl Med*. 2007;48(7):1225.
9. Hara T, Kosaka N, Kishi H. Development of (18)F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J Nucl Med*. 2002;43(2):187-99.
10. 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.
11. Albrecht S, Buchegger F, Soloviev D, Zaidi H, Veas H, Khan HG, et al. C-11-acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(2):185-96.
12. Nanni C, Castellucci P, Farsad M, Rubello D, Fanti S. 11C/ 18F-choline PET or 11C/18F-acetate PET in prostate cancer: may a choice be recommended? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1704-5.
13. Ponde DE, Dence CS, Oyama N, Kim J, Tai YC, Laforest R, et al. 18F-fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging--in vivo evaluation of 18F-fluoroacetate versus 11C-acetate. *J Nucl Med*. 2007;48(3):420-8.
14. Vavere AL, Kridel SJ, Wheeler FB, Lewis JS. 1-11C-acetate as a PET radiopharmaceutical for imaging fatty acid synthase expression in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2008;49(2):327-34.
15. Nunez 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(1):46-55.

16. Dehdashti F, Picus J, Michalski JM, Dence CS, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, et al. Positron tomographic assessment of androgen receptors in prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(3):344-50.
17. Bouchelouche K, Capala J, Oehr P. Positron emission tomography/computed tomography and radioimmunotherapy of prostate cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(5):469-74.
18. Oyama N, Ponde DE, Dence C, Kim J, Tai YC, Welch MJ. Monitoring of therapy in androgen-dependent prostate tumor model by measuring tumor proliferation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(3):519-25.
19. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. 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(10):1766-74.
20. Rioja J, Rodriguez-Fraile M, Lima-Favaretto R, Rincon-Mayans A, Penuelas-Sanchez I, Zudaire-Bergera JJ, et al. Role of positron emission tomography in urological oncology. *BJU Int*. 2010;106(11):1578-93.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Price DT, Coleman RE, Liao RP, Robertson CN, Polascik TJ, DeGrado TR. Comparison of [18 F]fluorocholine and [18 F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(1):273-80.
25. 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(12):1805-14.
26. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18FDG en Oncología Clínica (Revisión Sistemática). Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 2001.
27. 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.
28. Cortés-Blanco A. Radiofármacos PET de uso humano en España: pasado y presente. *Seguridad Nuclear* 2007;42:28-35.
29. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:740-3.
30. Bauman G, Belhocine T, Kovacs M, Ward A, Beheshti M, Rachinsky I. (18)F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;1-11.
31. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. *J Nucl Med*. 2011;52(1):81-9.

32. Martino P, Scattoni V, Galosi AB, Consonni P, Trombetta C, Palazzo S, et al. Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). *World J Urol.* 2011;29(5):595-605.
33. Mertens K, Slaets D, Lambert B, Acou M, De Vos F, Goethals I. PET with (18)F-labelled choline-based tracers for tumour imaging: a review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(11):2188-93.
34. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59(1):51-60.
35. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med.* 1998;39(6):990-5.
36. Yoshida S, Nakagomi K, Goto S, Futatsubashi M, Torizuka T. 11C-choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging. *Urol Int.* 2005;74(3):214-20.
37. Sutinen E, Nurmi M, Roivainen A, Varpula M, Tolvanen T, Lehtikainen P, et al. Kinetics of [(11)C]choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(3):317-24.
38. Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol.* 2006;176(3):954-60.
39. 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(8):1249-54.
40. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, Hautmann RE, Kufer R, Hohl K, et al. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int.* 2007;99(6):1421-6.
41. Scher B, Seitz M, Albinger W, Tiling R, Scherr M, Becker HC, et al. Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(1):45-53.
42. Li X, Liu Q, Wang M, Jin X, Yao S, Liu S, et al. C-11 choline PET/CT imaging for differentiating malignant from benign prostate lesions. *Clin Nucl Med.* 2008;33(10):671-6.
43. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C, 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;35(6):1065-73.
44. Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholeline positron emission tomography. *J Urol.* 2005;173(1):252-5.
45. Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN. Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-fluorocholeline PET. *J Nucl Med.* 2006;47(2):262-9.
46. Kwee SA, Thibault GP, Stack RS, Coel MN, Furusato B, Sesterhenn IA. Use of step-section histopathology to evaluate 18F-fluorocholeline PET sextant localization of prostate cancer. *Mol Imaging.* 2008;7(1):12-20.

47. Schmid DT, John H, Zweifel R, Cservenyak T, Westera G, Goerres GW, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology*. 2005;235(2):623-8.
48. Igerc I, Kohlfurst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, et al. The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(5):976-83.
49. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010;254(3):925-33.
50. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med*. 2003;44(3):331-5.
51. Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, et al. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. *Radiology*. 2007;244(3):797-806.
52. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol*. 2008;54(2):392-401.
53. Hacker A, Jeschke S, Leeb K, Prammer K, Ziegerhofer J, Segal W, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: Comparison of F-18 fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol*. 2006;176(5):2014-8.
54. Langsteger W, Heinisch M, Fogelman I. The role of fluorodeoxyglucose, 18F-dihydroxyphenylalanine, 18F-choline, and 18F-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med*. 2006;36(1):73-92.
55. 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 Imaging Radiat Oncol*. 2010;54(4):325-32.
56. Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, Petersen H, Svolgaard B, Marcussen N, et al. [18F]-fluorocholine positron-emission-computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: Preliminary results of a prospective study. *BJU Int*. 2010;106(5):639-43.
57. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;44(1):32-8.
58. Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, 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;169(4):1337-40.
59. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, Reske SN, Hautmann RE, Hohl K, et al. Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU Int*. 2007;100(4):786-93.

60. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol*. 2007;52(2):423-9.
61. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, et al. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(1):18-23.
62. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(1):9-17.
63. Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrman K, Stollfuss J, Schuster T, Weirich G, et al. C-11 Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol*. 2008;35(6):689-95.
64. Rioja Zuazu J, Rodriguez M, Rincon Mayans A, Sansi AS, Zudaire Bergera JJ, Martinez-Monge R, et al. [Usefulness of PET scans in diagnosing recurrent prostate cancer. Prostate with PSA level < 5 ng/ml]. *Actas Urol Esp*. 2009;33(8):844-52.
65. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2009;50(9):1394-400.
66. Garcia JR, Soler M, Blanch MA, Ramirez I, Riera E, Lozano P, et al. PET/CT with (11)C-choline and (18)F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;28(3):95-100.
67. 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.
68. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(2):301-9.
69. Richter JA, Rodriguez M, Rioja J, Penuelas I, Marti-Climent J, Garrastachu P, et al. Dual Tracer (11)C-Choline and FDG-PET in the Diagnosis of Biochemical Prostate Cancer Relapse After Radical Treatment. *Mol Imaging Biol*. 2010;12(2):210-7.
70. 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 Imaging*. 2006;33(12):1387-98.
71. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, et al. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol*. 2006;8(1):43-8.
72. 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(6):1415-20.
73. Apolo AB, Pandit-Taskar N, Morris MJ. Novel Tracers and Their Development for the Imaging of Metastatic Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2008;49(12):2031-41.

74. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, et al. Role of whole-body 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.
75. Casamassima F, Masi L, Menichelli C, Bonucci I, Casamassima E, Lazzeri M, et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori*. 2011;97(1):49-55.
76. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol*. 2011:Epub ahead of print.
77. 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;39(1):13-26.
78. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol*. 2010;12(1):98-107.
79. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(4):448-57.
80. Agus DB, Golde DW, Sgouros G, Ballangrud A, Cordon-Cardo C, Scher HI. Positron emission tomography of a human prostate cancer xenograft: association of changes in deoxyglucose accumulation with other measures of outcome following androgen withdrawal. *Cancer Res*. 1998;58(14):3009-14.
81. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol*. 1996;155(3):994-8.
82. Oyama N, Akino H, Kanamaru H, Suzuki Y, Muramoto S, Yonekura Y, et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2002;43(2):181-6.
83. Seltzer MA, Barbaric Z, Belldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, et al. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol*. 1999;162(4):1322-8.
84. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. *Actas Urol Esp*. 2011;35(9):501-14.
85. Giovacchini G, Picchio M, Parra RG, Briganti A, Gianolli L, Montorsi F, et al. Prostate-Specific Antigen Velocity Versus Prostate-Specific Antigen Doubling Time for Prediction of 11C Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients With Biochemical Failure After Radical Prostatectomy. *Clin Nucl Med*. 2012;37(4):325-31.
86. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer]. *Actas Urol Esp*. 2011;35(10):565-79.
87. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*. 1994;43(5):649-59.

88. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2006;50(5):1006-13.
89. Rincon Mayans A, Zudaire Bergera JJ, Rioja Zuazu J, Zudaire Diaz-Tejeiro B, Barba Abad J, Brugarolas Rossello X, et al. [Pelvic lymph node dissection (extended vs standard) and prostate cancer]. *Actas Urol Esp.* 2008;32(9):879-87.
90. Conti M. State of the art and challenges of time-of-flight PET. *Phys Med.* 2009;25(1):1-11.
91. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
92. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Shulman Y. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology.* 1981;18(3):305-8.
93. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007;243(1):28-53.
94. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):315-8.
95. Rorvik J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, Haukaas S. Lymphangiography combined with biopsy and computer tomography to detect lymph node metastases in localized prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 1998;32(2):116-9.
96. Bott SR. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7(3):211-6.
97. Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med.* 2004;34(4):274-92.
98. Skanjeti A, Pelosi E. Lymph Node Staging with Choline PET/CT in Patients with Prostate Cancer: A Review. *ISRN Oncol.* 2011;2011:219064.
99. Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V, Garcia Parra R, Briganti A, Gianolli L, et al. PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(6):1106-16.
100. Prostate. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-68.
101. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of urology.* 1974 Jan;111(1):58-64.
102. 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.

9 ANEXOS

Anexo 1. Estadificación del cáncer de próstata

El cáncer de próstata se puede clasificar de diferentes formas, según su extensión (TNM), grado histopatológico (Gleason), estadio clínico o riesgo.

1. Clasificación TNM

El AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) diseñó un sistema de clasificación TNM para definir el cáncer de próstata (100).

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 menor o igual al 5% del tejido resecado.
 - T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.
 - T1c: Tumor identificado mediante biopsia con aguja (por ejemplo, debido a una PSA elevada).
- 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 \leq de la mitad de un lóbulo.
 - T2b: El tumor compromete $>$ de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
 - 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.

Cuadro patológico (pT)

- pT2: Confinado en el órgano (*no hay clasificación patológica T1*).
 - pT2a: Unilateral, compromete \leq de la mitad de un lado.
 - pT2b: Unilateral, compromete $>$ de la mitad de un lado, pero no ambos lados.
 - pT2c: Enfermedad bilateral.
- pT3: Diseminación extraprostática.
 - pT3a: Diseminación extraprostática o invasión microscópica del cuello de la vejiga (*Los márgenes quirúrgicos positivos se deben indicar mediante un descriptor R1 (enfermedad residual microscópica)*).
 - pT3b: Invasión de la vesícula seminal.
- pT4: Invasión del recto, los músculos elevadores o la pared pélvica.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Clasificación clínica

- 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 ilíacas primitivas)*).
- 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).

Clasificación patológica

- pNX: No se tomaron muestras de los nódulos regionales.
- pN0: No hay ganglios regionales positivos.
- pN1: 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) regional(es)
 - 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
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤ 6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
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
IIB	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Cualquier Gleason
III	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	Gleason ≥ 8
	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

PSA = antígeno prostático específico. *Cuando la PSA o la puntuación de Gleason no están disponibles, los grupos se determinan mediante el estadio T y la PSA o puntuación de Gleason, según su disponibilidad.

2. Grado histopatológico

La puntuación de **Gleason** (101) es un sistema de gradación de la diferenciación o agresividad del cáncer de próstata basado en el examen anatomopatológico de dos muestras de tejido prostático obtenidas por biopsia. El valor de la puntuación de Gleason corresponderá a la media 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: Cáncer de próstata bien diferenciado (anaplasia débil).
- G2: Gleason entre 5 y 7: Cáncer de próstata moderadamente diferenciado (anaplasia moderada)
- G3-4: Gleason entre 8 y 10: Cáncer de próstata pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia)

Clasificación según el estadio clínico

- **Cáncer de próstata localizado:** el cáncer de próstata no se extiende fuera de la cápsula prostática (pT1-pT2), ni tiene invasión linfática (N0) o metástasis (M0). El paciente se correspondería con un estadio cT1-cT2, N0-Nx, M0-Mx.
- **Cáncer de próstata localmente avanzado:** se comprueba la presencia de un carcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b), sin invasión linfática (N0) ni metástasis (M0). El paciente se correspondería con un estadio cT3, N0-Nx, M0-Mx.
- **Cáncer de próstata en progresión bioquímica:** el paciente, tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa, presenta un aumento del PSA (antígeno específico prostático).
- **Cáncer de próstata diseminado:** es aquel en el que se comprueba la presencia de un carcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o con metástasis (M1) y/o un tumor primario fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales (pT4). El paciente se correspondería con un estadio N1 o M1 o cT4.

3. Clasificación según el riesgo

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 cáncer de próstata localizado o localmente avanzado pueden encuadrarse en subgrupos pronóstico o de riesgo (102).

- **Bajo riesgo:** cT1-cT2a y Gleason <7 y PSA \leq 10 ng/ml.
- **Riesgo intermedio:** cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y \leq 20 ng/ml).
- **Alto riesgo:** cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7.

Anexo 2. Estrategias de búsqueda bibliográfica

INAHTA

- (prostate) AND (choline) IN DARE, NHSEED, HTA
- 11C OR (11C) OR "(11) C" AND choline AND Prostate

Base de datos Cochrane

- 18 OR (18F) AND choline AND Prostate
- 11C OR (11C) OR "(11) C" AND choline AND Prostate

Pubmed

- (18F OR (18F) AND choline OR fluorocholine OR fluoroethylcholine OR FCH OR FECH) AND Prostate
- 11C OR (11C) OR "(11) C" AND choline AND Prostate

Embase

- (18F OR (18F) AND choline OR fluorocholine OR fluoroethylcholine OR FCH OR FECH) AND Prostate
- 11C OR (11C) OR "(11) C" AND choline AND Prostate

ISI Web of knowledge

- (18F OR (18F) AND choline OR fluorocholine OR fluoroethylcholine OR FCH OR FECH) AND Prostate
- 11C OR (11C) OR "(11) C" AND choline AND Prostate

IME

- 18F OR (18F) AND choline OR fluorocholine OR fluoroethylcholine OR FCH OR FECH
- 11C OR (11C) OR "(11) C" AND coline AND Prostata

Anexo 3. Clasificación de la calidad de la evidencia científica

Calidad	Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad	Magnitud de la recomendación
Buena	I	Metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad, calidad de los estudios	Existe adecuada evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico, multicéntrico, calidad del estudio	
Buena-Regular	III	Ensayo controlado, aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico, calidad del estudio	Existe cierta evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo, multicéntrico, calidad del estudio	
Regular	V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos, calidad del estudio	
	VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico, apareamiento, calidad del estudio	
	VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico, calidad del estudio	
Mala	VIII	Series clínicas no controladas	Multicéntrico	
		Estudios descriptivos Comités de expertos		
	IX	Anécdotas o casos únicos		

Fuente: Jovell y Navarro-Rubio, 1995 (29).

Anexo 4. Estudios en marcha

Título	Impacto del PET/TAC con 18F-colina y de la espectroscopia de RMN 3D en el manejo del cáncer de próstata primario y recurrente
Registro y fecha	NCT00963755; 20 agosto 2009
Estado actual	Reclutando pacientes
Objetivos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar la utilidad del PET/TAC con 18F-colina y de la espectroscopia de RMN 3D en la detección, localización y estimación del volumen inicial del cáncer de próstata y comparándolo con el estándar actual usando biopsia guiada por ecografía. Todos los hallazgos de imagen se correlacionarán con exman histopatológico. 2. Evaluar el PET/TAC en la re-estadificación del cáncer de próstata tras recidiva bioquímica en una gran cohorte de pacientes.
Tipo de estudio	Observacional
Tamaño muestral	60
Fin recogida de datos	Julio 2013
Criterios de selección	<p>CÁNCER PRIMARIO DE PRÓSTATA Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad \leq 80 años • Índice de Karnofsky \geq 80 • Primera biopsia prostática • Presencia de al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ PSA total 10 ng/ml ○ PSA total 2,5-10 ng/ml con PSA libre <20% y/o velocidad de PSA 0,75 ng/ml/año ○ Lesión hipoecoica sospechosa en la ecografía y/o hallazgo sospechoso en el examen rectal • Firma de consentimiento informado <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incapacidad para dar el consentimiento • Coexistencia de cáncer de próstata confirmado • Tratamiento hormonal neoadyuvante (incluyendo inhibidores de la 5-α reductasa) • Contraindicación para la cirugía • Contraindicación para la RMN <p>RECURRENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad \leq 90 años • Índice de Karnofsky \geq 80 • Tratamiento previo por cáncer de próstata • No recurrencia basada en TAC abdominal/pélvico, RMN y gammagrafía ósea • Recidiva bioquímica de cáncer de próstata (PSA > 0,2 ng/ml después de prostatectomía, PSA nadir + 2 ng/ml o \leq 3 incrementos sucesivos de niveles de PSA tras radioterapia curativa) • Firma de consentimiento informado <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coexistencia de otro cáncer confirmado • Contraindicación para cirugía o radioterapia
Contacto	John O Prior, PhD MD; Jean-Yves Meuwly, MD; País: Suiza

Título	PET/TAC con 18F-colina en la detección de metástasis ganglionares de cáncer de próstata (PROPET)
Registro y fecha	NCT00670527; 29 abril 2008
Estado actual	Reclutando pacientes
Objetivos	El objetivo de este estudio es evaluar el PET/TAC con 18F-colina en la detección de metástasis ganglionares de cáncer de próstata. Además, los investigadores quieren conocer si el PET/TAC con 18F-colina puede reemplazar a la linfadenectomía en el estadiaje del cáncer de próstata.
Tipo de estudio	De intervención
Intervención	Procedimiento: PET/TAC con 18F-colina Ayuno de 6 horas antes del PET/TAC con 18F-colina que se realizará 15 y 60 minutos después de la administración del trazador.
Tamaño muestral	205
Fin recogida de datos	Octubre 2011
Criterios de selección	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes con biopsia confirmatoria de cáncer de próstata susceptible de tratamiento curativo y que tengan <ul style="list-style-type: none"> ○ PSA total 10 ng/ml y/o puntuación de Gleason >6 y/o T3 <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que rechacen dar el consentimiento informado ● Presencia de metástasis óseas ● Estadio T4
Contacto	Mads Hvid Poulsen, MD; Dinamarca

Título	Medida de la respuesta anti-androgénica mediante PET/TAC con 18F-colina en cáncer de próstata resistente a andrógenos
Registro y fecha	NCT00928174; 24 junio 2009
Estado actual	En reclutamiento de pacientes
Objetivos	El objetivo de este estudio es determinar si la adquisición de imágenes con PET/TAC de 18F-colina puede caracterizar respuestas regionales al tratamiento anti-androgénico y ofrecer información de ayuda en el futuro manejo clínico de pacientes con cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal.
Tipo de estudio	De intervención
Intervención	Administración IV de 18F-colina seguida de PET/TAC, antes del tratamiento y tras 30-75 de cambio en el tratamiento anti-androgénico.
Tamaño muestral	21
Fin recogida de datos	Junio 2012
Criterios de selección	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsia confirmada de cáncer de próstata y edad superior a 18 años • Consentimiento informado • Tratamiento previo por más de tres meses con anti-andrógenos • Testosterona sérica < 50 ng/ml. • Dos mediciones consecutivas con PSA elevada, siendo el de la última >5 ng/ml <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otros cánceres diagnosticados • Enfermedades graves concomitantes • Peso superior a 160 kilos (debido al límite del PET/TAC) • Esperanza de vida menor de 12 semanas
Contacto	Sandi Kwee, MD; USA

Título	Monitorización de la respuesta a la quimioterapia con PET/TAC de 18F-colina en cáncer de próstata refractario a tratamiento hormonal
Registro y fecha	NCT00928252; 24 junio 2009
Estado actual	En reclutamiento de pacientes
Objetivos	El objetivo de este estudio es determinar si la adquisición de imágenes con PET/TAC de 18F-colina puede ofrecer información de ayuda en el manejo clínico del cáncer de próstata metastásico y avanzado (refractario a tratamiento hormonal)
Tipo de estudio	De intervención
Intervención	Administración IV de 18F-colina seguida de PET/TAC, antes del tratamiento y tras uno y tres ciclos de un régimen de docetaxel.
Tamaño muestral	25
Fin recogida de datos	Junio 2012
Criterios de selección	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsia confirmada de cáncer de próstata y edad superior a 18 años • Consentimiento informado • Tratamiento previo por más de tres meses con anti-andrógenos • Testosterona sérica < 50 ng/ml. • Dos mediciones consecutivas con PSA elevada, siendo el de la última >5 ng/ml <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otros cánceres diagnosticados • Enfermedades graves concomitantes • Peso superior a 160 kilos (debido al límite del PET/TAC) • Esperanza de vida menor de 12 semanas
Contacto	Sandi Kwee, MD; USA

Título	Efectividad del PET con 18F-colina en la detección, estadificación y seguimiento del cáncer de próstata
Registro y fecha	NCT01089881; 17 marzo 2010
Estado actual	Desconocido
Objetivos	El objetivo de este estudio es determinar la efectividad del PET con 18F-colina en: 1) diferenciar la hiperplasia benigna de próstata del cáncer de próstata; 2) estadificación del cáncer de próstata; 3) seguimiento de pacientes tras tratamiento curativo.
Tipo de estudio	Observacional
Población de estudio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grupo 1: 50 pacientes con HBP 2. Grupo 2: 50 pacientes con cáncer de próstata diagnosticado recientemente 3. Grupo 3: 50 pacientes que han recibido tratamiento curativo y tienen sospecha de recidiva/metástasis debido a un incremento persistente de la PSA.
Tamaño muestral	150
Fin recogida de datos	Diciembre 2010
Criterios de selección	<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Grupo 1: 50 pacientes con HBP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad superior a 35 años • Confirmación histológica de HBP • Consentimiento informado <p>Grupo 2: 50 pacientes con cáncer de próstata</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad superior a 35 años • Confirmación histológica de cáncer de próstata • Consentimiento informado <p>Grupo 3: 50 pacientes con enfermedad recurrente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad superior a 35 años • Confirmación histológica de cáncer de próstata y que hayan recibido tratamiento curativo previamente • Sospecha de recidiva/metástasis debido a un incremento persistente de la PSA • Consentimiento informado <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con otros cánceres conocidos
Contacto	Yu-Hong Jeng, M.D; Taiwan.

Título	Detección de metástasis óseas en el cáncer de próstata mediante PET/TAC (KNOPEP)
Registro y fecha	NCT00956163; 7 agosto 2009
Estado actual	En reclutamiento de pacientes
Objetivos	El propósito del estudio es comparar la precisión diagnóstica de la gammagrafía ósea planar con ^{99m} Tc-MDP, PET/TAC con ¹⁸ F-colina (FCH) y ¹⁸ F-fluoruro (FLU) basándose en la RMN y la biopsia de hueso como evaluación estándar para la detección de metástasis óseas en el cáncer de próstata. Los pacientes con una gammagrafía ósea positiva fueron invitados a participar en el estudio. Los pacientes fueron examinados con PET/TAC con FCH, FLU y RMN. En caso de discrepancias se realizaría una biopsia de hueso.
Tipo de estudio	De intervención
Intervención	Procedimiento: PET/TAC, RMN, biopsia de hueso.
Tamaño muestral	50
Fin recogida de datos	Diciembre 2011
Criterios de selección	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsia confirmada de cáncer de próstata y • Gammagrafía ósea positiva para metástasis óseas y • Consentimiento informado y • Elevación de PSA >10 ng/ml y/o • Puntuación de Gleason > 6. <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechazo a participar • Tratamiento hormonal para el cáncer de próstata • Castración quirúrgica • Sospecha de compresión medular • Dolor relacionado con las metástasis óseas • Más de 20 focos óseos metastásicos • Contraindicación para RMN
Contacto	Mads H Poulsen, MD; Dinamarca

Título	Localización del cáncer de próstata con PET de 18F-colina
Registro y fecha	NCT01310192; 24 junio 2009
Estado actual	Completado
Objetivos	El propósito de este proyecto es desarrollar el PET con 18F-colina como una técnica de imagen que pueda ser utilizada para delimitar tumores malignos de la glándula prostática. El alcance del proyecto abarca un estudio clínico para reclutar hombres con cáncer de próstata y que han elegido tratamiento mediante prostatectomía radical. Los pacientes se someterán a un PET preoperatorio para medir la captación de 18F-colina en sextantes anatómicos de la glándula prostática. Los resultados de las imágenes serán comparados con los análisis histopatológicos para determinar la precisión del PET.
Tipo de estudio	De intervención
Intervención	Dispositivo: PET/TAC con 18F-colina
Tamaño muestral	20
Fin recogida de datos	Julio 2008
Criterios de selección	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none">• Cáncer de próstata susceptible de prostatectomía radical Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none">• Peso superior a 160 kilos
Contacto	Sandi Kwee, MD; USA.

