



## TESIS DE DOCTORADO

# “Evaluación de nuevos radiofármacos PET en pacientes con cáncer de próstata”

Unidad Académica de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular  
Hospital de Clínicas  
Facultad de Medicina–Universidad de la República (UdelaR)  
Escuela de Graduados. Pro.In.Bio.  
Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM)

Dr. Gerardo Gabriel dos Santos Loureiro  
Director Académico: Prof. Dr. Omar Alonso  
Montevideo, Uruguay.

### *Agradecimientos*

A todo el personal del Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Hospital de Clínicas y del Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular, compañeros médicos, técnicos, enfermeros, administrativos, y demás, por su colaboración sin la cual hubiera sido imposible la realización del presente trabajo.

A mi familia y amigos, por acompañarme en todos los momentos, por su comprensión y el tiempo por ellos brindado para la realización de este trabajo.

## Índice tematico

<b>1 RESÚMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>2 MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>7</b>
<b>3 CARCINOMA DE PRÓSTATA</b> .....	<b>9</b>
1 INTRODUCCION .....	9
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	9
1.2 ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA. ....	11
1.3 HISTOPATOLOGÍA .....	12
1.4 CLASIFICACIONES DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA.....	13
1.5 DIAGNÓSTICO .....	17
1.6 ESTUDIOS DE IMAGEN.....	20
1.7 TRATAMIENTO .....	24
1.8 SEGUIMIENTO .....	26
2 TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES (PET) .....	29
2.1 INTRODUCCIÓN.....	29
2.2 BASES FÍSICAS DEL PET .....	29
2.3 EQUIPOS PET/CT .....	30
2.4 PROTOCOLO ESTÁNDAR DE UN ESTUDIO PET/CT.....	34
2.5 INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES.....	35
3 RADIOFÁRMACOSUTILIZADOS EN ESTUDIOS PET/CT EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA. ....	36
3.1 <sup>18</sup> F-FDG.....	37
3.2 <sup>18</sup> F-Fluoruro o Na[ <sup>18</sup> F].....	40
3.3 <sup>11</sup> C- y <sup>18</sup> F-Acetato.....	40
3.4 <sup>18</sup> F-FLUCICLOVINE .....	41
3.5 <sup>11</sup> C- y <sup>18</sup> F-COLINA.....	41
3.6 Radiofármacos de <sup>68</sup> Ga .....	45
3.7 Radiofármacos basados en inhibidores del PSMA .....	47
<b>PACIENTES Y METODOS</b> .....	<b>52</b>
1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIAR INCLUYENDO MECANISMOS DE RECLUTAMIENTO .....	52
2 PREPARACIÓN DE LOS TRAZADORES .....	54
3 PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES PET/CT .....	55
4 ANÁLISIS DE IMÁGENES .....	56
5 ANÁLISIS ESTADISTICO.....	57
6 PATRÓN DE COMPARACIÓN UTILIZADO (“GOLD STANDARD”) Y SEGUIMIENTO. ....	57
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>59</b>
<b>7 DISCUSIÓN</b> .....	<b>75</b>
<b>8 CONCLUSIONES</b> .....	<b>93</b>
<b>9 TRABAJOS PRESENTADOS EN EVENTOS Y MEDIOS DE DIVULGACIÓN</b> .....	<b>94</b>
<b>10 LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>96</b>
<b>11 ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>97</b>
<b>12 BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>98</b>

## 1 RESÚMEN

### *Fundamentos:*

El cáncer de la próstata (CaP) es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo y constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer en el hombre en Uruguay.

A pesar de la alta incidencia de cáncer de la próstata, todavía existe controversia en cuanto al significado de los exámenes de detección y el tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad.

### *Objetivo:*

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es el de evaluar nuevas técnicas de imagenología molecular mediante el uso de distintos radiofármacos PET que impacten significativamente en el manejo clínico de pacientes con cáncer de próstata en etapa de recaída bioquímica y de estadificación inicial.

### *Pacientes y Métodos:*

Se estudiaron tres modelos clínicos.

Modelo clínico 1:  $^{11}\text{C}$ -Colina vs  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT, en etapa de recaída bioquímica.

Modelo clínico 2:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vs  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT vs resonancia magnética (RM) pélvica, en etapa de recaída bioquímica.

Modelo clínico 3:  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 vs  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT, en etapa de estadificación inicial.

En cada modelo clínico se realizaron los correspondientes estudios PET/CT, con un intervalo no mayor a 2 semanas entre ellos, con dosis individualizadas de acuerdo con el radiofármaco y el peso del paciente. Se utilizó un equipo equipado con tomógrafo de 16 o de 64 cortes y las imágenes fueron reconstruidas mediante método iterativo con corrección por tiempo de vuelo. Medimos el valor de captación estándar (SUV<sub>máx</sub>) y la relación lesión/fondo (SUV<sub>máx</sub> ratio - SR) en todas las lesiones coincidentes. Se consideraron como patrón de referencia a las imágenes correlativas, histopatología y/o seguimiento clínico.

### *Resultados*

#### **Modelo clínico 1 (n=64):**

La tasa de detección global por paciente fue del 48.43% para  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE y de 46.87% para  $^{11}\text{C}$ -Colina.

Los resultados fueron concordantes en 53 casos (82.81%).

El SUV máximo de la  $^{11}\text{C}$ -Colina fue significativamente mayor que el correspondiente al  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE para todas las lesiones concordantes (n=130): 6.17 (1.70-15.50) versus 4.38 (1.37-26.70), mediana (rango), para cada radiofármaco, respectivamente (P < 0.0001).

Los valores por paciente de sensibilidad y especificidad fueron los mismos para ambas técnicas: 0.82 (0.65 a 0.93) y 0.90 (0.73-0.98), respectivamente.

Aunque se observó una tendencia hacia una menor sensibilidad para pacientes con niveles de PSA inferiores, la diferencia no fue estadísticamente significativa: 0.63 vs. 0.89;  $p=0.13$ . Se encontró una correlación significativa entre el SUV<sub>máx</sub> de ambos trazadores ( $r = 0.41$ ,  $n = 130$ ,  $p < 0.0001$ ).

### **Modelo clínico 2 (n=36):**

Ambos estudios fueron positivos en 18 pacientes (50%) y negativos en 8 pacientes (22%). Nueve pacientes fueron positivos solo con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (25%) y uno solo positivo con  $^{11}\text{C}$ -Colina (3%).

La mediana del número de lesiones detectadas por paciente fue de 2 lesiones por paciente para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (rango 0-93) y de 1 lesión por paciente, para la  $^{11}\text{C}$ -Colina (rango 0-57).

El SR (Tumour to background ratio) en todas las lesiones concordantes ( $n=96$ ) fue mayor para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 que para la  $^{11}\text{C}$ -Colina ( $110.3 \pm 107.8$  y  $27.5 \pm 17.1$ , media  $\pm$  D.E, para cada radiofármaco, respectivamente  $P=0.0001$ ).

El número de lesiones detectadas por paciente fue significativamente menor para niveles de PSA  $< 3,3$  ng/ml solo en el estudio con  $^{11}\text{C}$ -Colina,  $P=0.03$ . El número de lesiones detectadas para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 fue independiente de los niveles de PSA.

Para la evaluación pélvica, se encontraron metástasis en 25 pacientes con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (69%), 21 pacientes con RM (58%) y 18 pacientes con  $^{11}\text{C}$ -Colina (50%).

La RM fue muy útil en pacientes con lesiones no concluyentes o indeterminadas por PET/CT.

### **Modelo clínico 3 (n=66):**

La tasa de detección general fue del 85% (56/66) tanto para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 como para el  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 PET/CT.

Se detectó al menos una lesión sospechosa de metástasis de cáncer de próstata en 20 (30%) y 21 (32%) de 66 pacientes para las imágenes de PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11, respectivamente.

Se detectaron un total de 145 lesiones extra-prostáticas por al menos un radiofármaco: 131 para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y 123 para  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11.

Se observaron focos hipercaptantes anormales en los siguientes sitios: próstata ( $n = 77$ ), hueso ( $n = 56$ ) ganglios linfáticos ( $n = 88$ ) y pulmón ( $n = 1$ ).

En las lesiones concordantes ( $n = 177$ ) se encontró una correlación significativa entre el SUV<sub>máx</sub> de ambos radiofármacos ( $r = 0.90$ ,  $P < 0.001$ ).

El SUV<sub>máx</sub> y el SR de  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 fueron mayores en los focos óseos ( $n = 39$ ) en comparación con el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (8,92 vs 7,2 y 13.0 vs 10.9 respectivamente,  $P = 0,02$ ).

Para la detección de metástasis sistémicas por paciente, los valores de sensibilidad con su IC del 95% fueron los mismos para ambas técnicas: 0,90 (IC 95%: 0,68-0,98). Calculamos una especificidad de 0,96 (IC del 95%: 0,85-0,99) y 0,94 (IC del 95%: 0,82-0,98) para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11, respectivamente.

### **Conclusiones:**

#### **$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE vs $^{11}\text{C}$ -Colina:**

La  $^{11}\text{C}$ -Colina y el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT parecen poseer alta capacidad de detección de lesiones patológicas en la evaluación de los pacientes con cáncer de próstata en recaída bioquímica.

Sin embargo, la sensibilidad con  $^{11}\text{C}$ -Colina depende del nivel de PSA y de su cinética, mientras que el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE depende de la expresión de receptores de la somatostatina.

Además, este estudio demuestra una ávida acumulación de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE y  $^{11}\text{C}$ -Colina en el tejido inflamatorio, lo que puede limitar la especificidad de estas técnicas para la detección de enfermedad metastásica oculta.

#### **$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vs $^{11}\text{C}$ -Colina:**

En pacientes con recaída bioquímica del cáncer de próstata, el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA detectó más lesiones por paciente que la  $^{11}\text{C}$ -Colina independientemente de los niveles de PSA.

Se concluye además que el sistema PET/CT-MRI (3.0T) es una modalidad de imagen factible que potencialmente agrega información relevante útil con mayor precisión de diagnóstico.

El  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 permite la potencial planificación de terapias mediante el concepto de "Theragnostics" con  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA.

#### **$^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11:**

El PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 PET / CT demostraron ser técnicas de imagen clínicamente equivalentes para la evaluación de cáncer de próstata (CaP) primario de riesgo medio a alto con un gran potencial para la detección de diseminación metastásica que afectaría el manejo del paciente.

Se necesitan más estudios prospectivos con cohortes más grandes para incluir completamente el PET/CT con PSMA en las guías de práctica clínica para la evaluación de pacientes con cáncer de próstata primario.

#### ***Palabras clave:***

Cáncer de próstata, Recaída Bioquímica, Estadificación inicial, PET/CT/RM,  $^{11}\text{C}$ -Colina,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11,  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11.

## 2 MARCO TEÓRICO

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo tumor maligno más frecuente en el hombre y una de las neoplasias más frecuentes del mundo (1-3).

Después de aplicar un tratamiento con intención curativa por cáncer de próstata clínicamente localizado con cirugía o radioterapia, 15-30% de los pacientes evidencia progresión bioquímica, que precede a una recurrencia clínicamente detectable a nivel pélvico o enfermedad metastásica en un plazo de meses o años (4).

La detección de lesiones vinculadas a una recurrencia de cáncer de próstata en el contexto de una recaída bioquímica (RBQ) constituye un reto importante para todas las modalidades de imágenes (5).

En consecuencia, la detección y el tratamiento oportuno del cáncer de próstata constituyen una de las prioridades sanitarias para nuestro país y en el campo de la Medicina Nuclear justifica la búsqueda de radiofármacos PET para este fin.

La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) con radiofármacos derivados de la colina ha encontrado un amplio uso para el diagnóstico de recidiva de cáncer de próstata en pacientes con RBQ (CPRBQ). Sin embargo, se han publicado numerosos estudios demostrando valores de sensibilidad y especificidad relativamente bajos, especialmente a niveles bajos de antígeno prostático específico (PSA) (6, 7). Como resultado, se requieren nuevos trazadores con mejor rendimiento diagnóstico (8).

Por otro lado, se ha demostrado que existen células neuroendocrinas en la próstata normal que expresan receptores de la somatostatina y que podrían ser identificados con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-péptidos como el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, el cual es un radiofármaco PET alternativo y atractivo para la evaluación de pacientes con cáncer de próstata hormono-resistentes.

El PET/CT dirigido al antígeno prostático específico de membrana (prostate-specific membrane antígeno PSMA) se ha utilizado en los últimos años para obtener imágenes de CaP y es una técnica no invasiva que ha demostrado ser muy útil para detectar lesiones con mayor precisión diagnóstica que la colina debido a su sobreexpresión en la superficie celular especialmente a niveles bajos de PSA (9, 10).

Además, la introducción del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11) ha demostrado ser muy sensible para la detección de CaP diseminado (11).

Sin embargo, la marcación de inhibidores de PSMA con  $^{68}\text{Ga}$  tiene limitaciones, que incluyen una vida media corta y energías subóptimas. Además, los compuestos marcados con  $^{68}\text{Ga}$  se producen con generadores que proporcionan una actividad limitada por síntesis (de uno a cuatro pacientes por lote).

En los últimos años se introdujeron varios análogos marcados con  $^{18}\text{F}$  en las imágenes clínicas de PET que presentan muchas ventajas sobre el  $^{68}\text{Ga}$ : producción a gran escala con costos razonables mediante un ciclotrón, menor energía positrónica lo que potencialmente ofrece una mayor calidad de imagen y también una vida media más práctica que permite la adquisición de imágenes tardías.

Los trazadores marcados con  $^{18}\text{F}$  más estudiados son el  $^{18}\text{F}$ -DCFBC, el  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL y más recientemente el  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007(12-16).

Incluso hoy en día la mayoría de los estudios con todos estos radiofármacos tienen un diseño retrospectivo con un número reducido de pacientes y poblaciones heterogéneas.

En nuestro Centro se produjo un trazador novedoso para imágenes PET, el  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-HBED-CC [ $^{18}\text{F}$ FAIF-PSMA-611, ABX], con una pureza radioquímica adecuada en una plataforma comercial y apropiada para fines clínicos (17).

La mayoría de las publicaciones que describen la utilidad de estas técnicas se encuentran en el contexto de la recurrencia bioquímica después de la terapia definitiva donde se ha confirmado una captación preferencial por el CaP y sus metástasis.

El estudio actual destaca además la creciente evidencia que respalda el uso del PET/CT con PSMA radiomarcado en el escenario clínico de estadificación primaria, en donde esta técnica, parece identificar preferentemente el cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto, lo que es relevante para el tratamiento.

El objetivo del presente trabajo es el de evaluar nuevas técnicas de Imagenología molecular mediante el uso de distintos radiofármacos PET ( $^{11}\text{C}$ -Colina,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATAE,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11) en distintos modelos clínicos (estadificación y recaída bioquímica) que impacten significativamente en el manejo clínico de pacientes con cáncer de próstata.

## 3 CARCINOMA DE PRÓSTATA

### 1 INTRODUCCION

#### 1.1 EPIDEMIOLOGIA

En Uruguay, el cáncer de próstata es el cáncer masculino más frecuente y constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer en el hombre, tras el cáncer de pulmón (18).

##### 1.1.1 INCIDENCIA

La incidencia anual de la enfermedad es muy variable según el país considerado, estimándose en Uruguay en 41,9 por 100.000 habitantes (19).

##### 1.1.2 MORTALIDAD

Actualmente en nuestro país la tasa de mortalidad anual es de 21,2/100.000 habitantes incrementándose un 70% durante el período 1953-1997 y un 8% entre los quinquenios 1988-1992 y 1993-1997 (20) (Figura 1).

Según datos de la Sociedad Uruguaya de Urología se diagnostican anualmente aproximadamente 1500 nuevos casos en nuestro país, con una mortalidad por encima de los 600 casos anuales.

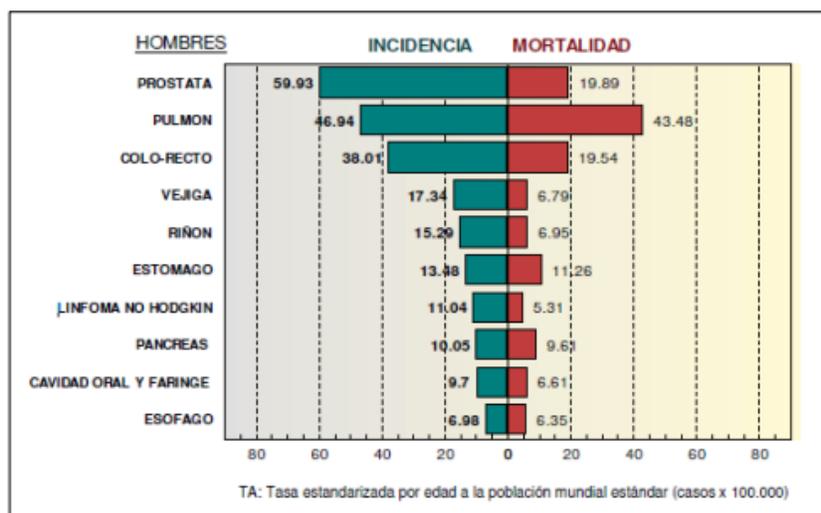


FIGURA 1: Epidemiología del cáncer en Uruguay.

Gráfico que muestra los principales sitios de cáncer en hombres en Uruguay 2009/2013. (Comisión honoraria de lucha contra el cáncer. Principales\_sitios\_Incidencia\_cancer\_con\_su\_Mort\_2016-2020.pdf).

### *1.1.3 SINTOMAS Y FACTORES DE RIESGO*

Varios factores están asociados con el riesgo de desarrollar la enfermedad.

#### - Edad:

La edad es el factor de riesgo más importante en la aparición del cáncer de próstata. Mientras el diagnóstico es muy infrecuente por debajo de los 40 años (1%), su incidencia se incrementa progresivamente a partir de esta edad, concentrándose más del 80% de los casos diagnosticados en mayores de 65 años (21).

#### -Raza:

Los varones de origen africano poseen la mayor incidencia de cáncer de próstata del mundo, además de ser diagnosticados a una edad más temprana y tratarse de tumores con un comportamiento más agresivo. En contraposición, las poblaciones de extremo oriente presentan las incidencias de cáncer de próstata más bajas (21).

#### -Factores genéticos:

Se han relacionado múltiples factores genéticos con el cáncer de próstata: un gran número de estudios indican la presencia de agregación familiar, estando el riesgo de desarrollarlo claramente aumentado en hombres con familiares de primer grado afectados (22).

#### - Factores hormonales:

Los andrógenos parecen tener un papel en el desarrollo del cáncer de próstata incrementando la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis siendo éste muy infrecuente en hombres con deprivación androgénica (23).

#### - Dieta/Obesidad

Diversos estudios han demostrado una clara asociación entre la obesidad y la dieta rica en grasas saturadas, más frecuentes en los países occidentales, y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (24). En contraposición el consumo de alimentos ricos en licopeno, selenio y vitamina E podrían tener un efecto protector (25).

#### - Vasectomía

Existen estudios con resultados discordantes. Giovannucci et al. (26) hallaron un aumento del riesgo relativo de cáncer de próstata en vasectomizados, pero otros no encuentran dicha asociación (27).

#### - Factores laborales/exposiciones

Se ha descrito un mayor riesgo de cáncer de próstata en agricultores en relación al contacto continuado con sustancias químicas presentes en fertilizantes, herbicidas, y pesticidas. También se ha descrito correlación con otros tóxicos como el cadmio (28).

-Inflamación/infección prostática

El riesgo de padecer CaP puede ser mayor en pacientes con historia de infecciones del tracto urinario (29). Hay evidencia del rol del *Trichomonas vaginalis* (30) y de las infecciones que causan inflamación crónica prostática en el desarrollo del CaP (31). No obstante se necesitan más estudios para determinar esta asociación.

- Hábitos sexuales.

Algunos autores habían relacionado la precocidad en el inicio de las relaciones sexuales, y la mayor actividad y número de parejas sexuales con un mayor riesgo, explicado por una mayor exposición a infecciones virales e incluso a niveles más altos de testosterona en sangre. Sin embargo, estudios más recientes parecen relacionar estos factores con un menor riesgo de cáncer de próstata, al aumentar la frecuencia de las eyaculaciones (32).

- Otros.

Muchos otros factores de riesgo (tabaco, diabetes, actividad física, hiperplasia prostática benigna, entre otros) han sido estudiados, sin que se haya mostrado una clara asociación (33).

## ***1.2 ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA.***

La próstata es una glándula exocrina, impar y media, exclusivamente masculina. Se sitúa caudalmente a la vejiga urinaria y en situación anterior al recto, siendo de un tamaño aproximado de 25cc. Mcneal la dividió en 4 regiones o zonas: (34) (Figura 2)

### 1- Zona central.

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

### 2- Zona periférica.

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

### 3- Zona de transición.

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

#### 4- Zona anterior de estroma fibromuscular.

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

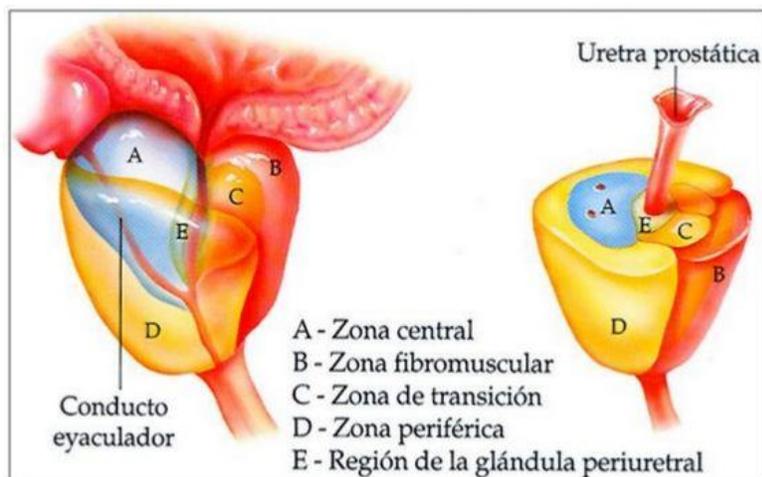


FIGURA 2: Anatomía prostática. (<https://mavink.com/explore/Partes-De-La-Prostata>).

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

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

### 1.3 HISTOPATOLOGÍA

En el epitelio prostático maduro normal pueden distinguirse 3 tipos celulares principales:

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

Las células basales están relativamente indiferenciadas y no presentan actividad secretora; también expresan receptores de estrógenos y dependen de estas hormonas para su proliferación.

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

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

## ***LESIONES PRECURSORAS DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA:***

### ***A NEOPLASIA PROSTÁTICA INTRAEPITELIAL (PIN)***

También denominada como proliferación intraductal de alto o bajo grado, está reconocida como la única lesión preinvasiva del cáncer de próstata (35).

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

### ***B ATÍPIA GLANDULAR FOCAL (AGF)***

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

### ***C ATROFIA INFLAMATORIA PROLIFERATIVA***

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

## ***1.4 CLASIFICACIONES DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA***

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

### ***1.4.1 ESCALA DE GLEASON***

La escala propuesta por Gleason (36) está reconocida internacionalmente como una de las variables más importantes en la valoración del pronóstico de los tumores prostáticos (Figura 3).

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 (37).

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).

La puntuación final de la escala de Gleason puede adoptar valores entre 2 y 10. Se consideran de mal pronóstico a partir de 7 y de buen pronóstico las menores.

Según los valores y las características de cada grado 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). Glándulas uniformes con escasa cantidad de estroma.
- G2: Gleason entre 5 y 7: cáncer de próstata moderadamente diferenciado (anaplasia moderada). Glándulas bien formadas, pero con mayor cantidad de estroma.
- G3-4: Gleason entre 8 y 10: cáncer de próstata pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia).
- G3: En el tejido todavía persisten glándulas identificables, pero se observa infiltración celular periférica.
- G4: Masas irregulares de células con escasas estructuras de aspecto glandular.
- G5. Sin evidencia de células glandulares.

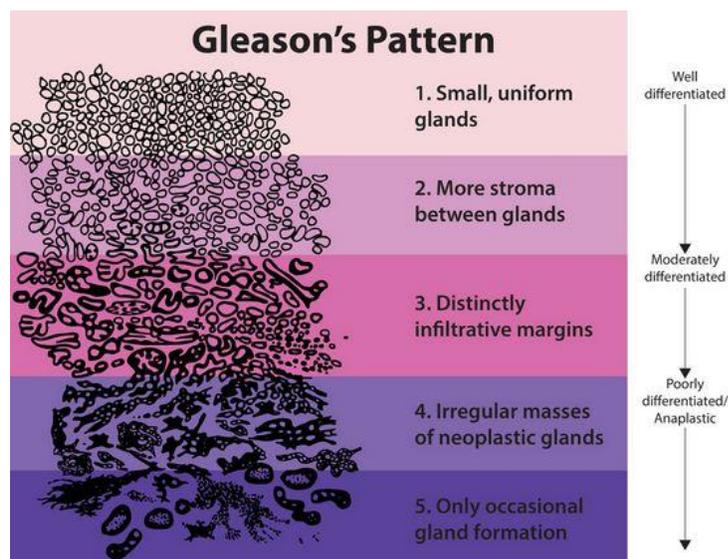


FIGURA 3: Escala de Gleason

Identifica 5 patrones o grados de crecimiento del adenocarcinoma prostático invasivo, representado en una escala progresivamente decreciente de diferenciación glandular de las muestras obtenidas por biopsia. (<https://www.thecalculator.co/health/Gleason-Score-for-Prostate-Cancer-Calculator-714.html>).

### 1.4.2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM

El AJCC (American Joint Committee on Cancer) diseñó un sistema de clasificación TNM para definir el cáncer de próstata (38) (Figura 4).

#### 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 reseado.
- 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 menos de la mitad de un lóbulo.

T2b: El tumor compromete más 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 menos de la mitad de un lado.
- pT2b: Unilateral, compromete más 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).

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

FIGURA 4: Estadios anatómicos/grupos pronósticos (AJCC, 7ª edición).

### 1.4.3 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.
- 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.

#### 1.4.4 CLASIFICACIÓN SEGÚN EL RIESGO

Se han desarrollado diferentes sistemas de estratificación del riesgo de recidiva en el cáncer de próstata, siendo todos ellos poco precisos. D'Amico distinguió tres niveles de riesgo en función del PSA, la escala de Gleason y el tamaño tumoral (39, 40) (Figura 5).

RIESGO	T	GLEASON	PSA PRE-IQ
BAJO	T1c – T2a	≤ 6	< 10 ng/ml
MODERADO	T2b	7	10 – 20 ng/ml
ALTO	T3	≥ 8	> 20 ng/ml

FIGURA 5: Grupos de riesgo según D'Amico (39, 40).

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 (39, 40):

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

#### 1.5 DIAGNÓSTICO

La sospecha de CaP se va a basar principalmente en los hallazgos del TR, la concentración sérica de PSA y la ecografía transrectal (ETR) (41).

El diagnóstico definitivo se basa en la presencia de adenocarcinoma en muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas. El examen histopatológico también permite la gradación y determinación de la extensión del tumor.

##### 1.5.1 SCREENING Y DETECCIÓN PRECOZ

Si bien el diagnóstico precoz aumenta los éxitos terapéuticos y reduce la morbi/mortalidad la detección del cáncer de próstata sigue siendo uno de los temas más inciertos y controvertidos en la literatura urológica (42).

Recientemente la **EAU** (Asociación Europea de Urología) ha sugerido una determinación del PSA a los 40 años para tener una base sobre la que valorar la evolución. Se recomienda un screening con intervalos de 8 años en pacientes con PSA ≤ a 1ng/mL y en pacientes mayores de 75 años con un PSA basal ≤ 3 ng/mL debido al muy bajo riesgo de morir por el CaP (43).

Se han realizado dos estudios a gran escala, el **ERSPC** (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) y **PLCO** (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian - International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group), en donde los varones fueron asignados aleatoriamente a un cribado periódico o a un grupo de control. En el estudio ERSPC se demostró una reducción de la mortalidad por cáncer de próstata en un 20% si bien se asoció a un riesgo

elevado de diagnóstico excesivo, mientras que en el PLCO no hubo diferencias significativas (44 y 45).

### 1.5.2 CLÍNICA

El cáncer de próstata en estadios iniciales es frecuentemente asintomático. Los síntomas suelen aparecer en fases más avanzadas. Cuando presenta sintomatología, en general, es referida a trastornos del tracto urinario, ya sean síntomas de vaciado (retraso en el inicio de la micción, disminución del calibre y chorro miccional, micción intermitente o prolongada, vaciado vesical incompleto, goteo terminal y tenesmo), o irritativos (polaquiuria, nicturia, incontinencia/urgencia miccional, dolor suprapúbico) (46).

Dichos síntomas también pueden ocurrir en la hipertrofia benigna de la próstata, no pudiendo diferenciarse clínicamente ambas entidades.

Sólo un 15% de los pacientes comenzarán con síntomas infrecuentes tales como hematuria, hematospermia, dolor óseo o síndrome tóxico, como posibles indicadores de enfermedad avanzada y/o metastásica (46).

### 1.5.3 TACTO RECTAL

La mayor parte de los tumores de la próstata se localizan en la zona periférica y son detectables por TR cuando su diámetro es mayor de 0.2cm (nódulo palpable o asimetría en la induración de la glándula) (Figura 6).

Un TR sospechoso es una indicación absoluta de biopsia de próstata.

En aproximadamente el 18 % de todos los pacientes se detecta un CaP a partir de un TR sospechoso aislado, con independencia de la concentración de PSA (47).

Un TR sospechoso en pacientes con un valor de PSA de hasta 2 ng/mL tiene un valor predictivo positivo del 5 %-30 % (48)

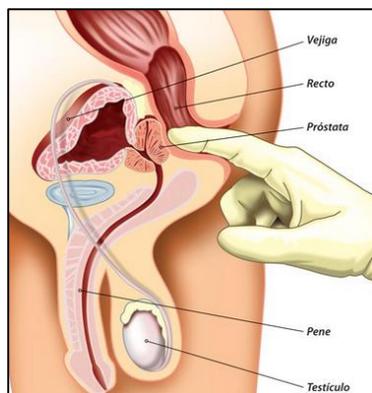


FIGURA 6: Tacto rectal. ([https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Digital\\_rectal\\_exam\\_-\\_spanish.jpg](https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Digital_rectal_exam_-_spanish.jpg)).

#### *1.5.4 PSA*

La determinación de la concentración del PSA ha revolucionado el diagnóstico del CaP.

El PSA es una serina proteasa afín a la calicreína que producen casi exclusivamente las células epiteliales de la próstata. Es la principal proteína del líquido seminal y sólo una pequeña porción pasa a sangre periférica.

#### *PSA COMO MARCADOR TUMORAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA*

El PSA intraductal está separado del drenaje venoso y linfático por la membrana basal y las células basales epiteliales. Cuando la integridad funcional de esta barrera natural está alterada, como pasa en el cáncer de próstata, el flujo de PSA a la circulación sanguínea se eleva significativamente (49).

A efectos prácticos tiene especificidad de órgano, pero no de cáncer. Por tanto, las concentraciones séricas pueden aumentar en presencia de HBP, prostatitis y otras enfermedades no malignas (50).

#### A-PSA total para la detección precoz del cáncer de próstata.

El PSA fue descubierto por R. Ablin en 1970 pero no fue hasta principios de los años 90 del siglo XX en que su determinación en sangre se empezó a utilizar para identificar pacientes con cáncer de próstata (51, 52).

La sensibilidad y especificidad del PSA para el diagnóstico del cáncer de próstata varía en función del valor de corte que se elija. El rango de normalidad de PSA comúnmente aceptado es de 0-4 ng/ml. Sin embargo, 20%-50% de pacientes con cáncer de próstata confinado en el órgano presentan valores de PSA en ese rango (53, 54).

Además, incluso con valores de PSA entre 4-10 ng/ml existe un importante solapamiento entre pacientes con HBP y cáncer de próstata.

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

#### Relación PSA libre – PSA total (PSA l/t).

Es el concepto más investigado en la práctica clínica para diferenciar entre HBP y CaP. Este cociente se utiliza para estratificar el riesgo de CaP en los varones con una concentración total de PSA entre 4 y 10 ng/mL y un TR negativo. En un estudio prospectivo multicéntrico se identificó CaP en la biopsia en el 56 % de los varones con un PSA l/t < 0,10 (55).

#### Valoración de la cinética del PSA.

Hay dos maneras de medir el PSA en el tiempo. La velocidad de aumento del PSA (V PSA) que es el incremento absoluto anual del PSA en suero (ng/mL/año) y el tiempo de duplicación (TD-

PSA) que mide el crecimiento exponencial del PSA en el tiempo, indicando un cambio relativo. Estos dos conceptos pueden tener un rol en el pronóstico de los pacientes con CaP tratado (56).

### ***1.5.5 BIOPSIA DE PRÓSTATA***

El diagnóstico final depende del análisis histológico de las muestras obtenidas por biopsia ecodirigida y sólo está indicada cuando pueda influir en el manejo clínico del paciente (57).

#### **– Biopsia basal**

La necesidad de realizar una biopsia debe estar determinada por un nivel de PSA y/o un TR sospechosos, teniendo en cuenta además la edad del paciente, factores de riesgo y comorbilidades.

Se deben obtener muestras de las regiones posteriores y laterales de la zona periférica de la próstata además de cilindros adicionales a partir de las áreas sospechosas el TR o ecografía (58).

#### **– Biopsias de repetición**

Tras una biopsia basal negativa se realizarán biopsias de repetición en pacientes con elevación persistente del PSA, con TR sospechosos, con proliferación microacinar atípica o PIN multifocal extensa (59).

## ***1.6 ESTUDIOS DE IMAGEN***

### ***PRUEBAS RADIOLOGICAS***

En el diagnóstico del CaP las principales herramientas utilizadas son la ETR y la Resonancia Magnética Multiparamétrica (RMm) (60).

#### ***1.6.1 ECOGRAFÍA TRANSRECTAL (ETR)***

La ETR es de uso habitual en el estudio de la estructura prostática y sirve como guía para la biopsia prostática (61).

Presenta una alta sensibilidad, pero una baja especificidad dado que el cáncer de próstata no presenta un patrón ecográfico bien definido (62).

La imagen típica es el área hipoecogénica localizada en la región periférica de la próstata. La incidencia del cáncer de próstata en estos nódulos es muy variable, entre el 11% y el 69%. Esta baja especificidad ecográfica obliga a introducir otros estudios diagnósticos en la valoración inicial del cáncer de próstata (63).

#### ***1.6.2 RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)***

Los avances técnicos de la RM en la última década hacen que se considere la técnica de elección en el manejo global del paciente con sospecha o diagnóstico de cáncer de próstata (Figura 7).

Tiene una excelente sensibilidad para detectar cánceres de próstata agresivos y es particularmente útil en la detección de tumores localizados en la región anterior de la próstata, dado que normalmente es una zona no biopsiada sistemáticamente (64).

La RM proporciona una imagen morfológica detallada de alta resolución, que sirve de mapa y guía para dirigir la biopsia mediante ecografía transrectal y de este modo incrementar de forma significativa la fiabilidad diagnóstica en la detección y localización del cáncer (65).

La RM permite combinar información funcional al mismo tiempo mediante la aplicación de secuencias como la espectroscopia, difusión y secuencias dinámicas con contraste endovenoso en el mismo estudio.

La RM con espectroscopia proporciona información metabólica de la glándula detectando metabolitos intracelulares metabólicos como la colina y el citrato, que se encuentran alterados en el tejido neoplásico (66).

La difusión proporciona información acerca del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua libre. En general, el tejido neoplásico presenta mayor restricción de la difusión (67).

La perfusión permite valorar la vascularización de los tumores prostáticos y por tanto la angiogénesis tumoral. Los tumores prostáticos suelen presentar captación precoz intensa y lavado rápido (68).

La información de la RM funcional unida a la imagen morfológica mejora la localización de las lesiones intraprostáticas, así como su afectación extracapsular y el estadiaje tumoral. También permite la detección de persistencia de actividad tumoral tras tratamiento con cirugía y radioterapia y el estudio de recidivas (69).

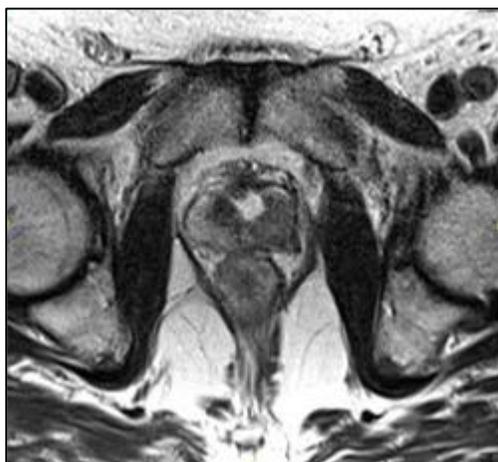


FIGURA 7: RM prostática.

Se muestra una lesión hipodensa en la zona periférica con extensión transcapsular (<https://www.philips.es/healthcare/product/HCNMRF449A/smartspeed-body-pelvis-hcnmrf449a-mr-clinical-applications>).

### **1.6.3 TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (CT)**

La sensibilidad del CT para la detección local del cáncer primario de próstata es baja. Tiene una exactitud global comunicada del 64% para detectar la invasión de la grasa periprostática (T3a) y sólo del 58% para detectar la invasión de las vesículas seminales (T3b) (70).

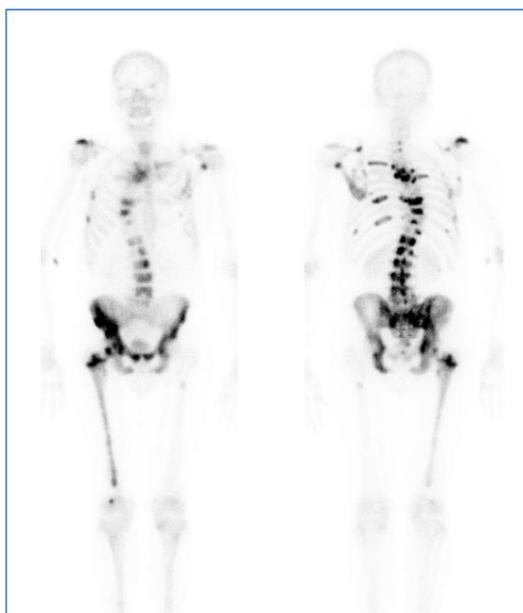
Su utilidad queda reservada al estudio de extensión en pacientes con enfermedad localmente avanzada, para valorar afectación adenopática regional o a distancia y para el estudio de metástasis (71).

Puede utilizarse para confirmar los hallazgos en el examen rectal digital y planificación de RT paliativa. En cuanto a la exactitud global para detectar metástasis ganglionares, ésta varía entre el 67-93% dependiendo de los estudios (72).

### **1.6.4 MEDICINA NUCLEAR**

#### **CENTELLOGRAMA ÓSEO (CO)**

El CO es en la actualidad el estudio estándar para la valoración de las metástasis óseas del cáncer de próstata (73) (Figura 8).



**FIGURA 8:** Centellograma óseo.

Evidencia centellográfica de secundarismo óseo diseminado. Imagen de archivo Hospital de Cínicas.

El CO puede definirse como una exploración funcional del tejido óseo consistente en la obtención de imágenes de todo el esqueleto tras la fijación en el mismo de un radiofármaco emisor gamma con tropismo óseo.

La captación del radiofármaco en condiciones de normalidad tiene lugar en los cristales de hidroxapatita recién formados y en las fibras de colágeno inmaduras, dependiendo del aporte sanguíneo, de la difusión extravascular y de la actividad osteoblástica. Da una información de la respuesta dinámica metabólica del tejido óseo reflejando procesos fisiológicos y patológicos.

Los cambios metabólicos conllevan un aumento del flujo sanguíneo a ese nivel, con el consiguiente aumento de la fijación del radiofármaco en el hueso en comparación con el hueso simétrico o con las zonas vecinas. En el CO van a verse principalmente lesiones formadoras de hueso (74).

Un CO es relativamente bien tolerado, fácilmente disponible y de bajo costo en comparación con las nuevas modalidades de imagen. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico está significativamente influenciado por el nivel de PSA, el estadio clínico y la puntuación de Gleason. Se encontró que estos tres factores eran los únicos predictores independientes de positividad de CO en un estudio de 853 pacientes (71).

Su realización se indica con niveles de PSA superiores a 10 o 20 ng/ml (75) o en estadios avanzados de la enfermedad (76). También se usa frecuentemente para valorar la respuesta a la quimio u hormonoterapia.

El CO es anatómicamente impreciso. Tiene una sensibilidad entre el 70-90% y una baja especificidad para la detección de metástasis óseas. Tanto la sensibilidad como la especificidad se ven aumentadas con el empleo de la SPECT y la SPECT-TC (74) (Figura 9).

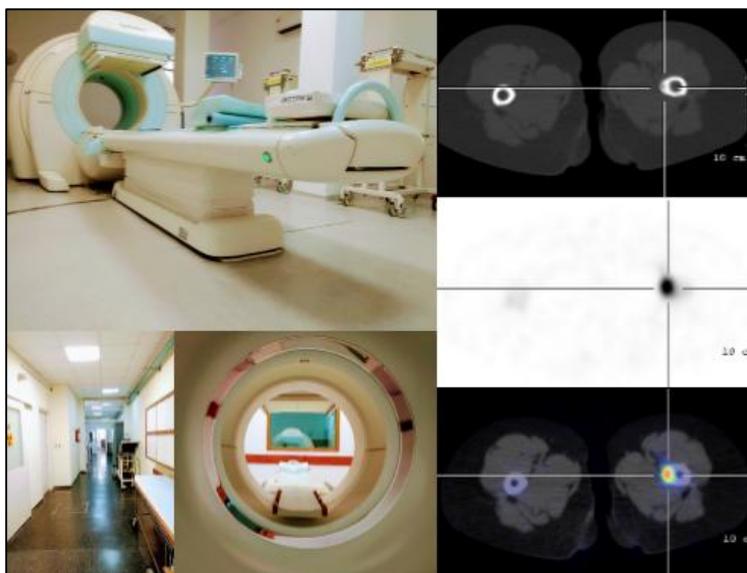


FIGURA 9: SPECT/CT.

Equipo del Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Hospital de Clínicas e imágenes.

## ***1.7 TRATAMIENTO***

El estado de salud general del paciente es el principal factor a tener en cuenta al tomar decisiones sobre el tratamiento. Factores como la función urinaria, sexual e intestinal son muy importantes y deben tenerse en cuenta al elegir una terapia. Cuanto antes se diagnostique el CaP, más precoz será el tratamiento y, por tanto, mejor será la supervivencia a largo plazo (49).

### ***1.7.1 TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA***

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

### ***1.7.2 TRATAMIENTO DIFERIDO***

La mayoría de los pacientes de bajo riesgo se tratan únicamente mediante seguimiento (actitud expectante y/o vigilancia activa). Los estudios han demostrado que estos pacientes tienen un riesgo bajo de progresión clínica dentro de los primeros 5 a 10 años después del diagnóstico inicial (77).

### ***1.7.3 PROSTATECTOMÍA RADICAL (PR)***

El tratamiento de elección del cáncer localizado de próstata es la PR. Esta intervención consiste en la extirpación completa de todo el tejido glandular prostático y ambas vesículas seminales con márgenes libres de enfermedad.

La decisión de realizar una prostatectomía depende de la edad del paciente, su actividad sexual y las características del tumor. El objetivo de la PR es erradicar la enfermedad preservando la continencia y la potencia sexual.

Los pacientes con cáncer de próstata localizado generalmente se benefician de la PR, pudiendo asociarse o no una linfadenectomía pélvica bilateral (78, 79).

Los resultados globales de la PR en enfermedad localizada son excelentes con supervivencias entre el 77% y el 94% a los 10 años según el grupo de riesgo (80).

### ***1.7.4 RADIOTERAPIA EXTERNA (RTE)***

La RTE para el tratamiento del cáncer de próstata ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, mejorando la especificidad de la irradiación, contribuyendo a la precisión de la dosis y reduciendo la radiación a las estructuras circundantes.

Tipos de radioterapia de haz externo:

- **Radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT).** Los datos anatómicos del paciente y la afectación tumoral se obtienen en la misma posición en la que luego se planificará el tratamiento. Se generan imágenes tridimensionales detalladas por TC o RM que luego se transfieren a un sistema de planificación 3D lo que permite planificar campos de irradiación pequeños, adaptándolos al volumen tumoral (58).

- **Radioterapia de intensidad modulada (IMRT).** La intensidad de la radiación varía en cada haz de IMRT, a diferencia de la 3D-CRT convencional que utiliza la misma intensidad en cada haz. Permite una distribución más compleja de la irradiación sobre la lesión a tratar y posibilita respetar estructuras sanas adyacentes al tumor (81) (Figura 10).

Para pacientes con una puntuación de Gleason superior a 7 o un nivel de PSA de más de 10 ng/ml, se recomienda la terapia hormonal posterior a la radiación, con seguimiento cada 6 meses durante 5 años (80).

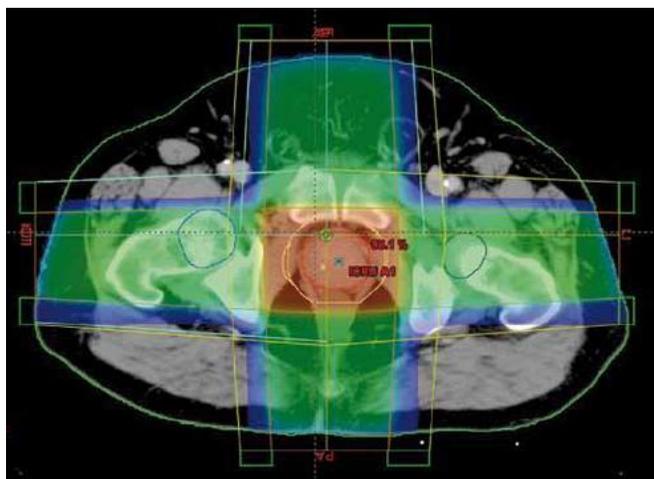


FIGURA 10: Planificación de radioterapia externa prostática (<https://images.app.goo.gl/3r1AxmiXUXgqokV16>).

### 1.7.5 BRAQUITERAPIA

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

Suele utilizarse paladio-103 o yodo-125, con dosimetría posoperatoria:

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

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

Previo al tratamiento se realiza una ETR para evaluar el tamaño de la próstata y determinar el número de agujas y semillas radiactivas, el isótopo y la fuerza isotópica requerida para el procedimiento (78, 79 y 83).

Este tratamiento se considera adecuado en pacientes de bajo riesgo y puede combinarse con RTE u hormonoterapia.

### ***1.7.6 TERAPIA HORMONAL***

La glándula prostática es fisiológicamente hormono-dependiente. Las hormonas masculinas o andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona principalmente) son necesarias para el crecimiento, función y proliferación tanto de la glándula prostática normal como de las células tumorales. La secreción de testosterona está regulada por la hormona LHRH hipotalámica, la cual, a su vez, estimula la secreción hipofisaria de LH y FSH. La LH actúa sobre las células de Leydig promoviendo la secreción de testosterona. La testosterona se transforma en dihidrotestosterona (DHT) en las células prostáticas.

La terapia de privación de andrógenos (ADT) es un tratamiento sistémico que generalmente se administra a pacientes con cáncer de próstata metastásico conocido.

El objetivo de la hormonoterapia es reducir los niveles de las hormonas masculinas mediante la supresión de la secreción de andrógenos testiculares o por inhibición de la acción de los andrógenos circulantes sobre los receptores de las células prostáticas.

La ADT convencional implica la castración quirúrgica o médica y la administración de agentes antiandrógenos, como bicalutamida, flutamida y nilutamida. Recientemente nuevos agentes antiandrógenos, como enzalutamida y abiraterona, se han aprobado para el cáncer de próstata resistente a la castración. Sin embargo, existen algunos efectos secundarios que se han asociado con toxicidad, como morbilidad cardíaca, disminución de la densidad mineral ósea y disfunción sexual (84).

El tratamiento hormonal es útil en el control de la sintomatología de la enfermedad avanzada, pero no hay pruebas concluyentes de que aumenten la supervivencia.

## ***1.8 SEGUIMIENTO***

### ***SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA***

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

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

#### ***1.8.1 SEGUIMIENTO DEL PSA***

A los 5-10 años tras el tratamiento inicial entre un 20 y 50% de los enfermos presentan RBQ en forma de un aumento de los niveles del PSA. Este incremento en los valores del PSA suele

preceder a la recidiva clínica y los hallazgos por imagen, y es por tanto una pieza fundamental en el seguimiento de estos pacientes (85).

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 (86).

### ***1.8.2 RECAIDA BIOQUÍMICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA***

La definición de RBQ según los valores de PSA ha variado en los últimos años y es diferente según el tratamiento realizado (87-89).

#### **Recidiva bioquímica luego de prostatectomía radical.**

Se define en pacientes prostatectomizados como un valor de PSA mayor a 0,2 ng/ml confirmado en dos análisis consecutivos luego de la cirugía. A las 6 semanas tras la prostatectomía radical con intención curativa es esperable que el valor del PSA sea indetectable. Si el PSA se mantiene elevado se presupone la persistencia de tejido prostático, ya sea en los bordes quirúrgicos o en micrometástasis no detectadas previamente a la cirugía. Las elevaciones lentas y progresivas son habitualmente secundarias a recidivas locales, mientras que las elevaciones rápidas en el tiempo son indicativas de enfermedad metastásica.

#### **Recidiva bioquímica tras RTE.**

Se define como un incremento mayor o igual a 2 ng/ml sobre el PSA nadir obtenido tras la radioterapia externa. La disminución del PSA tras RTE es mucho más lenta que tras PR y no suele alcanzar valores indetectables. Parece existir una clara relación entre un PSA nadir <0.5 ng/ml y la supervivencia libre de enfermedad y fallo bioquímico (90), pero ningún valor absoluto define el éxito o fracaso del tratamiento.

### ***1.8.3 DETECCIÓN DE RECIDIVAS***

La sensibilidad para la detección de recidiva local del CT con contraste y ETR es baja (aproximadamente 36% y 25-54%, respectivamente).

La RM ha mostrados buenos resultados en la búsqueda de recidivas locales y su aplicación como complemento del PET/CT sigue en investigación (91).

Asimismo, el estudio de metástasis a distancia se realiza mediante CT, RM y centellograma óseo con resultados también muy variables (92).

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

Consecuentemente se ha hecho necesario la utilización de nuevos métodos de diagnóstico por la imagen, centrados en las técnicas híbridas PET/CT y PET/CT-RM con radiofármacos específicos para el cáncer de próstata.

#### *1.8.4 TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DEL CANCER DE PRÓSTATA*

##### Tratamiento de la recidiva bioquímica tras la PR

En caso de recidiva local se recomienda RTE de rescate con 64-66 Gy. Ante la sospecha de recidiva sistémica se indicará una terapia de privación androgénica para reducir el número de metástasis clínicas.

##### Tratamiento de la recidiva del PSA tras la radioterapia

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

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

## **2 TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES (PET)**

La introducción de la tecnología PET, tomógrafos y radiofármacos, ha supuesto una revolución en el diagnóstico por la imagen de los tumores sólidos en la última década.

### **2.1 INTRODUCCIÓN**

La *tomografía por emisión de positrones* (PET o Positron Emisión Tomography) es una técnica no invasiva de diagnóstico por la imagen que utiliza las propiedades radioquímicas de diferentes radiofármacos emisores de positrones de vida media corta para la detección y cuantificación de procesos metabólicos intracelulares (93).

La tecnología PET actual ha sido posible tras el desarrollo tecnológico que en diferentes áreas se produjeron durante el siglo XX. La existencia y las propiedades de los positrones fueron descubiertas por Dirac en 1927. El ciclotrón fue inventado por Lawrence en 1930, lo que permitió la síntesis de isótopos emisores de positrones. Durante la segunda mitad del siglo XX se estudió la posibilidad de obtener imágenes de interés científico y médico utilizando dichos isótopos. Se valoró la utilidad de diferentes tipos de detectores que utilizaban la detección por coincidencia, pero no fue hasta 1974 que se desarrolló el primer tomógrafo PET (Phelps y Hoffman). El primer PET/CT fue diseñado por Townsend en la Universidad de Pittsburgh en el año 1998 (94).

El PET/CT es actualmente la herramienta diagnóstica no invasiva más exhaustiva de la Imagenología oncológica, con una incidencia creciente en cardiología y neurología (95).

Para ello se precisa de la síntesis de dichos radiofármacos en laboratorios radioquímicos equipados con un ciclotrón, y de tomógrafos híbridos PET/CT capaces de detectar los positrones emitidos por dichos radiofármacos. Estos tomógrafos permiten la reconstrucción de imágenes de los procesos metabólicos ocurridos en las diferentes células y tejidos (96, 97).

La técnica PET/CT se encuentra disponible en nuestro país desde el año 2010 y el número de estudios realizados ha crecido exponencialmente. La experiencia adquirida desde entonces y el desarrollo continuo de nuevos marcadores cada vez más específicos, han posicionado a nuestro país como un referente de la técnica a nivel internacional, tanto en diagnóstico como en investigación.

### **2.2 BASES FÍSICAS DEL PET**

Los radionucleidos emisores de positrones poseen exceso de protones en su núcleo, lo cual es desfavorable termodinámicamente. Por este motivo no existen en la naturaleza y deben ser obtenidos artificialmente en un ciclotrón.

Un *ciclotrón* es una cámara de alto vacío que mediante campos magnéticos y un sistema de radiofrecuencia genera un campo eléctrico alternante que permite acelerar a grandes velocidades partículas elementales producidas mediante una fuente de iones situada en el centro de la cámara. Posteriormente estas partículas aceleradas con alta energía son desviadas para colisionar sobre un

blanco, produciendo radionúclidos emisores de positrones, donde a partir de un protón se generará un neutrón y un positrón. Estos radionúclidos, en el laboratorio radioquímico, se unen a otras moléculas generando los diferentes radiofármacos.

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

## 2.3 EQUIPOS PET/CT

### 2.3.1 DETECTORES

Los equipos PET han de ser capaces de detectar fotones y distinguir aquellos que son producto de la aniquilación positrónica de los que no. La línea que une a los detectores de cada una de las aniquilaciones se denomina línea de respuesta LOR y la capacidad de identificación de esta línea es la colimación electrónica del equipo. Asimismo, los fotones alineados deben alcanzar el detector con un decalaje temporal determinado (nanosegundos) que se denomina ventana de coincidencia, y su energía debe ser mayor a un mínimo para garantizar que no es debido a un proceso de dispersión (Figura 11).

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

Existen diferentes tipos de cristales de centelleo, los más utilizados son: germanato de bismuto (GGO), ortosilicato de gadolinio (GSO) y ortosilicato de lutecio (LSO).

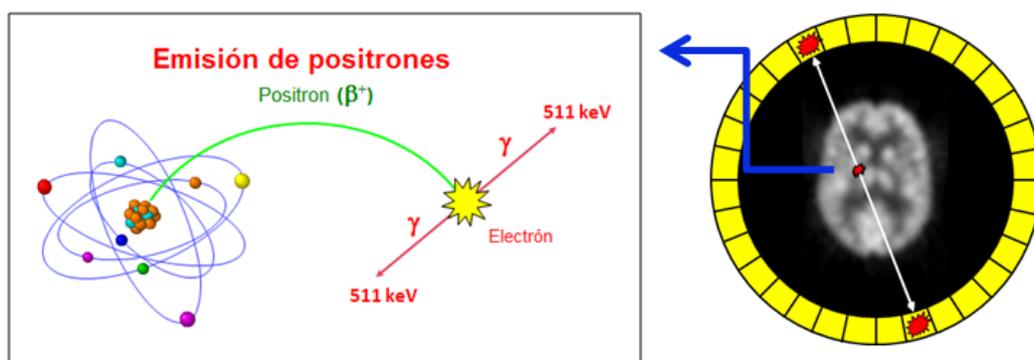


FIGURA 11: Aniquilación de positrones, línea LOR y detección PET.

Los cristales de centelleo están acoplados a un tubo fotomultiplicador que transforma la energía electromagnética en impulsos eléctricos y la amplificará. Los cristales y fotomultiplicadores se unen a su vez en bloques detectores independientes que cuentan con una electrónica propia. De esta manera en el periodo en que se detecta un fotón y se le asigna una posición en la matriz del

cristal, ese bloque detector queda inactivo, siendo el resto de los bloques detectores capaces de detectar nuevos eventos.

### **2.3.2 ANÁLISIS, CORRECCIÓN Y RECONSTRUCCIÓN DE DATOS**

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

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

#### a) Dispersión (scatter):

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

#### b) Coincidencias aleatorias (randoms):

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

#### c) Pérdidas por tiempos muertos (losses):

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

#### d) Atenuación:

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

Los tomógrafos PET realizan corrección de la atenuación mediante la adquisición de imágenes de transmisión. Dichas imágenes se obtenían tradicionalmente utilizando fuentes de  $^{68}\text{Ge}$  (Germanio-68). Actualmente en los equipos híbridos se utiliza la radiación X del componente CT.

## Tipos de adquisición

Se denomina adquisición 2D a la que utiliza anillos septales situados entre los diferentes detectores, limitando las LOR a las situadas en el plano de cada anillo y eliminando los fotones de otros planos, disminuyendo así la dispersión y las coincidencias aleatorias. En la adquisición en modo 3D se eliminan los anillos septales y se permite la coincidencia entre todos los cristales detectores, aumentándose así la sensibilidad a costa de aumentar la dispersión y los randoms. Ésta última reduce significativamente el tiempo de adquisición y el consumo de radiofármacos (Figura 12).

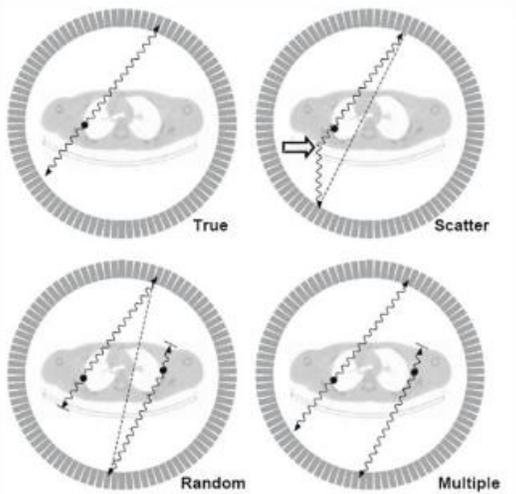


FIGURA 12: Fenómenos de dispersión y coincidencias aleatorias (<https://images.app.goo.gl/gQWv62Q42bEfcE9C7>).

En la actualidad la reconstrucción de las imágenes se realiza principalmente por técnicas iterativas: aproximaciones estadísticas que consisten en conjeturar una función objetivo y calcular la probabilidad de que la imagen resulte de las proyecciones medidas, siendo la más común la Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) (Figura 13).

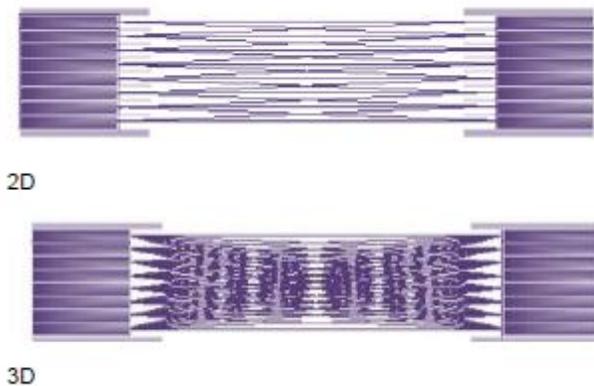


FIGURA 13: Tipos de adquisición PET.

### 2.3.3 EQUIPOS PET/CT

Los equipos híbridos PET/CT combinan en un solo tomógrafo dos técnicas diferentes de imagen, el PET y el CT (94).

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

Los equipos PET/CT permiten de una manera integrada obtener secuencialmente imágenes morfológicas por CT y metabólicas por PET y corregirlas. Las imágenes fusionadas aportan una mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica que las imágenes obtenidas de forma separada. Además, permite el uso de contrastes radiológicos orales o endovenosos que ayudan al estudio de estructuras intestinales, así como de estructuras vasculares y de perfusión tisular.

Así mismo la información obtenida en el estudio CT permite corregir la dispersión, la atenuación y los errores de volumen parcial de las imágenes PET.

Desde el punto de vista técnico, el PET/CT requiere un tiempo global de exploración más corto que el PET sólo, reduciendo la exploración a 20-30 minutos porque los datos de la CT se utilizan para corregir la atenuación de las imágenes PET, con lo que se evita realizar el estudio PET de transmisión. Esto supone una mayor comodidad para el paciente y una mayor eficiencia del centro PET por incrementar el número de estudios al día. Además, la adquisición de PET y CT simultáneamente reduce los problemas relacionados con la falta de alineación y el cambio de posición del paciente entre ambas exploraciones, evitando también la posibilidad de modificaciones en la patología del paciente que se pueden producir en el intervalo de tiempo entre ambas pruebas (98) (Figuras 14 y 15).



**FIGURA 14:** Uno de los equipos PET/CT del CUDIM en proceso de instalación. Visión externa.

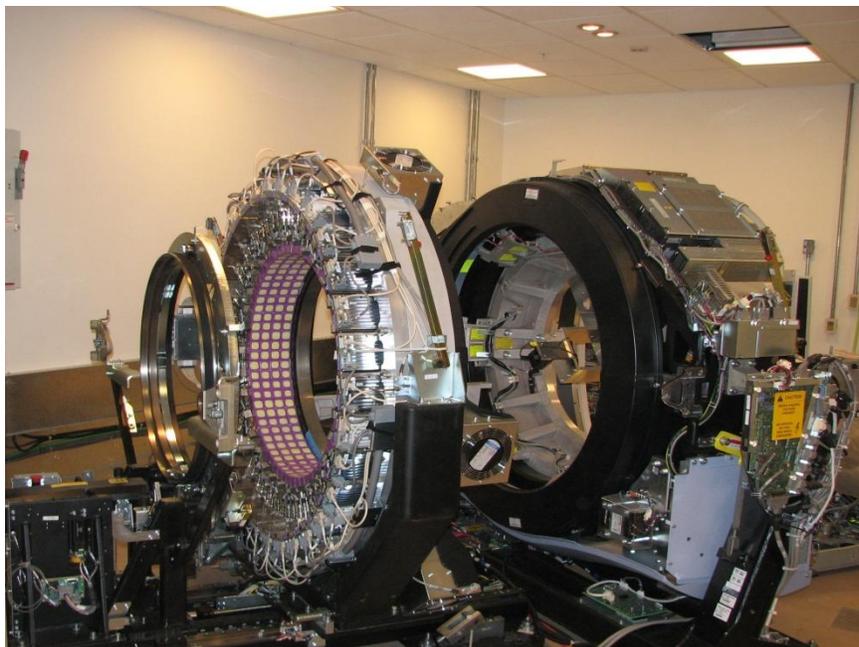


FIGURA 15: Anillos de detección. CUDIM.

## 2.4 PROTOCOLO ESTÁNDAR DE UN ESTUDIO PET/CT

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

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

- 1- Preparación del paciente. Dependerá del radiofármaco a utilizar. Se incluyen medidas dietéticas, por ejemplo, el ayuno de 6 horas en los estudios con  $^{18}\text{F}$ -FDG o eventualmente farmacológicas. Antes de inyectar el radiofármaco es preciso asegurar el cumplimiento de todos los criterios para la correcta realización del estudio.
- 2- Inyección del radiofármaco. Generalmente se realiza por un acceso venoso periférico en bolo. Posteriormente se espera el tiempo necesario para la metabolización del radiofármaco en cuestión.
- 3- Posicionamiento en el tomógrafo. Es necesario evitar todos los elementos metálicos que pudieran interferir en el estudio CT. En general los estudios cerebrales se realizan con los brazos situados a los lados del cuerpo y los estudios del tronco, en cambio, con los brazos por encima de la cabeza. Se ha de procurar que el paciente adopte una posición cómoda en la camilla del tomógrafo que le permita estar inmóvil durante la realización del estudio.
- 4- Realización de las imágenes:

a) Topograma: se obtiene con el tubo de rayos X. Permite definir la extensión axial de los estudios PET y CT.

b) Estudio CT: se calcula la tensión y la intensidad (KV, mAs) adecuada para la edad y el peso del paciente y la obtención de las imágenes morfológicas de la calidad necesaria para el estudio PET/CT. Se valora el uso de contrastes radiológicos.

c) Estudio PET: se realiza un estudio de emisión parcial o de cuerpo entero. Estos últimos se realizan sumando los datos de las diferentes proyecciones que se adquieren en diversas posiciones de la camilla (cama-“bed”) hasta que sumen el rango completo del CT. El tiempo de adquisición por cama varía en función de la sensibilidad del tomógrafo y del radiofármaco.

## ***2.5 INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES***

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

### ***2.5.1 VALORACIÓN VISUAL O CUALITATIVA***

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

### ***2.5.2 VALORACIÓN SEMICUANTITATIVA***

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

El único índice de uso habitual en la práctica clínica actual es el llamado Standard Uptake Value (SUV). Fue descrito en 1991 por Haberkorn (99).

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

Su valor puede variar en función del peso corporal, pudiendo ser sobreestimado en obesos, los niveles de glucosa sanguínea, el tamaño de la lesión, y el tamaño y la situación de la región de interés (región of interest o ROI) sobre la que se efectúa el cálculo (100).

El uso del SUV es habitual en los estudios PET/CT con <sup>18</sup>F-FDG definiéndose un valor de corte arbitrario de SUV en 2.5 para diferenciar malignidad de benignidad, dado que los tejidos neoproliferativos presentan SUV superiores a los tejidos normales.

Sin embargo, cabe decir que existen lesiones tumorales con pobre captación de dicho radiofármaco (tumores bronquiolo alveolares, linfoma de Hodgkin indolente y tumores neuroendocrinos bien diferenciados, entre otros). Además las lesiones inflamatorias o sépticas muestran un elevado valor de SUV (101).

Con otros radiofármacos la utilidad de este parámetro no está completamente validada.

### **3 RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS EN ESTUDIOS PET/CT EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

Como se mencionó anteriormente, para la producción de la mayoría de los radiofármacos es necesario un ciclotrón y un laboratorio de radioquímica y radiofarmacia (102) (Figura 16).

En el ciclotrón se producen los diferentes radionucleidos PET mediante la aceleración de partículas cargadas y el bombardeo de un blanco específico (Figura 17).

Éstos posteriormente se unirán al precursor correspondiente, en los módulos de síntesis, para formar el radiofármaco PET (Figura 18).



FIGURA 16: Módulos de síntesis de radiofármacos (<https://images.app.goo.gl/9LYf5umZc98wgkT76>).

También se pueden producir radionucleidos en *generadores*, que son sistemas integrados donde un radionúclido primario (padre) de larga vida media, genera por desintegración el radionúclido emisor de positrones (hijo) de vida media corta, que se unirá al precursor para dar lugar al radiofármaco.

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

En contraposición, otros radionucleidos de vida media más larga como el  $^{18}\text{F}$  pueden comercializarse para su uso a distancia (aproximadamente 2 horas de puerta a puerta).



FIGURA 17: Ciclotrón. CUDIM.



FIGURA 18: Laboratorio radioquímico/radiofarmacéutico.

### 3.1 $^{18}\text{F}$ -FDG

El flúor 18 es el radionúclido de uso más extendido en la actualidad. El  $^{18}\text{F}$  es un isótopo altamente reactivo lo que permite conseguir multitud de sustancias fluoradas emisoras de positrones.

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

La 2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) es el fármaco PET más comúnmente utilizado. Se trata de un análogo de la glucosa en el que se ha substituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de  $^{18}\text{F}$ .

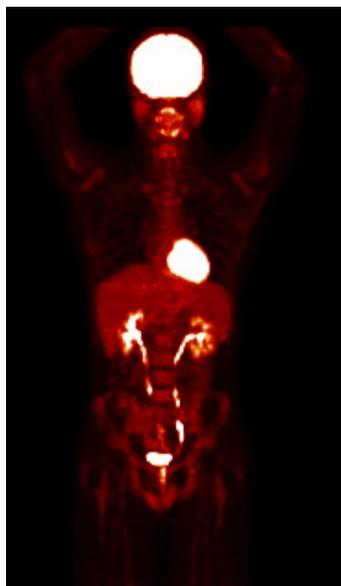
La fluordesoxiglucosa marcada con  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -FDG) es incorporada por las células por los mismos mecanismos que la glucosa no marcada.

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

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

Así pues, la  $^{18}\text{F}$ -FDG es en realidad un marcador de metabolismo glucídico, si bien el aumento de su captación en las células tumorales es secundario a la necesidad de aumentar el consumo de glucosa para mantener una elevada tasa de proliferación (103).

Además, las células tumorales pueden presentar un aumento de la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG por aumento de los transportadores de membrana para la glucosa, por aumento de las enzimas glicolíticas y por el uso del metabolismo anaeróbico, que pese a ser energéticamente menos rentable es más rápido (104) (Figura 19).



**FIGURA 19: Estudio PET  $^{18}\text{F}$ -FDG. Distribución fisiológica. Cudim.**

La distribución fisiológica de la  $^{18}\text{F}$ -FDG muestra una captación elevada en el córtex cerebral, anillo de Waldeyer, glándulas salivares, miocardio, intestino, hígado y bazo. Así mismo se observa una intensa actividad en riñón, uréteres y vejiga, debido a la eliminación urinaria del radiofármaco (105).

Aplicaciones clínicas del PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG:

El uso del PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG está ampliamente extendido y sus aplicaciones son múltiples dentro de los campos de la neurología y la cardiología, pero principalmente su uso está dirigido a los procesos oncológicos siendo sus principales indicaciones las siguientes:

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

La  $^{18}\text{F}$ -FDG ha demostrado utilidad en el estudio de la mayoría de las neoplasias sólidas, en algunos o todos los momentos del proceso oncológico.

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

En Uruguay, el Fondo nacional de Recursos avala la indicación de estudios PET/CT en indicaciones especialmente establecidas avaladas por evidencia científica. Las mismas son recogidas en una normativa correspondiente.

### **Utilidad del $^{18}\text{F}$ -FDG en el CaP.**

El CaP se ha definido como el “clásico” cáncer con baja afinidad por la  $^{18}\text{F}$ -FDG. Los primeros estudios de utilidad de la  $^{18}\text{F}$ -FDG en el CaP demostraron la baja afinidad del tumor por el radiofármaco (106), así como la interacción de la eliminación urinaria de la  $^{18}\text{F}$ -FDG y el aumento de la captación de procesos benignos como la hiperplasia o los procesos inflamatorios. Es más, en tumores en los que predominan las metástasis óseas de características osteoblásticas, la  $^{18}\text{F}$ -FDG es menos precisa para la detección de las mismas (107).

Ha sido ampliamente demostrado que la sensibilidad de este radiofármaco en la detección del cáncer de próstata es muy baja (108, 109).

Para minimizar estas limitaciones que tiene la  $^{18}\text{F}$ -FDG, 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 mayoritariamente por la orina, por ejemplo  $^{11}\text{C}$ -Colina,  $^{18}\text{F}$ -Colina,  $^{11}\text{C}$ -Acetato,  $^{18}\text{F}$ -Acetato,  $^{11}\text{C}$ -Metionina,  $^{18}\text{F}$ -FDHT,  $^{18}\text{F}$ -FLT y  $^{18}\text{F}$ -NaF, entre otros (110, 111).

Si bien estos marcadores no son específicos del cáncer de próstata, han exhibido ciertas ventajas sobre la  $^{18}\text{F}$ -FDG en varios escenarios clínicos y/o experimentales del mismo, como una

excreción urinaria reducida, una mayor sensibilidad y precisión diagnóstica, así como mayor información sobre sus características histopatológicas.

### **3.2 $^{18}\text{F}$ -Fluoruro o $\text{Na}[^{18}\text{F}]$ .**

El  $\text{Na}[^{18}\text{F}]$  es un radiofármaco prometedor, no tanto para el cáncer de próstata sino para la detección precoz de formación de hueso. Ha demostrado una mayor sensibilidad, valor predictivo negativo y precisión que el centellograma óseo para la detección de metástasis óseas (112, 113). Además, tiene una mejor especificidad que el CO gracias a la mejor resolución espacial del PET (114). Un meta-análisis de Tateishi et al (115) confirmó una sensibilidad y especificidad del 96,9% y el 98,5% respectivamente.

El mecanismo de captación del  $\text{Na}[^{18}\text{F}]$  es similar al del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonatos. Se basa en el intercambio del ion fluoruro por un grupo hidroxilo de la hidroxiapatita (que está presente en la superficie de los cristales del hueso, formando fluorapatita, predominantemente en aquellos lugares con una elevada tasa de remodelación ósea). Posteriormente el ion fluoruro migra hacia la matriz cristalina del hueso. El aumento de la captación del radiofármaco depende del aumento de vascularización regional y de la actividad de los osteoblastos (116). Las metástasis blásticas muestran mayor captación mientras que la actividad en las líticas es alrededor de la lesión, debido a la reacción osteoblástica reparadora circundante (117).

#### **Utilidad del $\text{Na}[^{18}\text{F}]$ en el CaP.**

Dada la mayor sensibilidad y especificidad del  $\text{Na}[^{18}\text{F}]$  frente al CO para detectar metástasis óseas -sin tener en cuenta la disponibilidad y/o el costo-, es una técnica que podría complementar al CO en la valoración de la existencia o no de metástasis óseas.

Ante discordancias entre el CO y PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina, el uso de  $\text{Na}[^{18}\text{F}]$  ha corroborado la existencia de metástasis óseas, por lo que puede ser una alternativa a la RM (118).

### **3.3 $^{11}\text{C}$ - y $^{18}\text{F}$ -Acetato**

Otro de los radiofármacos estudiados para cáncer de próstata ha sido el acetato, marcado tanto con  $^{11}\text{C}$  como con  $^{18}\text{F}$ . Se empezó a estudiar en cardiología nuclear y posteriormente fue introducido por Shreve et al. en patología oncológica, con utilidad en el estudio de tumores renales (119).

El acetato es un precursor natural de los ácidos grasos, que se convierte en acetilCoA, sustrato para el ciclo del ácido tricarbóxico. Basa su mecanismo de captación en su participación en la síntesis citoplasmática lipídica, que se halla aumentada en los procesos tumorales, en especial en los que muestran un metabolismo oxidativo bajo (120).

#### **Utilidad del $^{11}\text{C}$ - y $^{18}\text{F}$ -Acetato en el CaP.**

Algunos estudios han descrito una baja sensibilidad en pacientes operados, especialmente cuando los valores de la PSA son inferiores a 3 ng/mL (121). No obstante, estudios recientes indican que

podría tener una utilidad en la detección de las recurrencias y metástasis si se emplean equipos avanzados de PET/CT (122).

### 3.4 $^{18}\text{F}$ -FLUCICLOVINE

La  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina ha surgido recientemente como un radiofármaco PET prometedor para la detección del cáncer de próstata recurrente en pacientes con un nivel de PSA en aumento. Es un aminoácido sintético que se transporta a la membrana celular mediante transportadores de aminoácidos. Debido a que las células del cáncer de próstata están reguladas al alza, las células tumorales exhibirán una mayor acumulación del radiofármaco en comparación con los tejidos normales. La  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina puede ofrecer una alternativa a la colina radiomarcada, que requiere una proximidad cercana a un ciclotrón para obtener imágenes debido a la vida media física relativamente corta del  $^{11}\text{C}$ .

### 3.5 $^{11}\text{C}$ - y $^{18}\text{F}$ -COLINA

La colina es un compuesto amónico cuaternario utilizado en la síntesis de membrana y las señales transmembrana (123).

Es un precursor de la fosfatidilcolina, un fosfolípido necesario para la síntesis de la membrana celular.

Es incorporado en las células por un transportador dependiente de ATP y fosforilada en el interior de la célula (Figura 20).

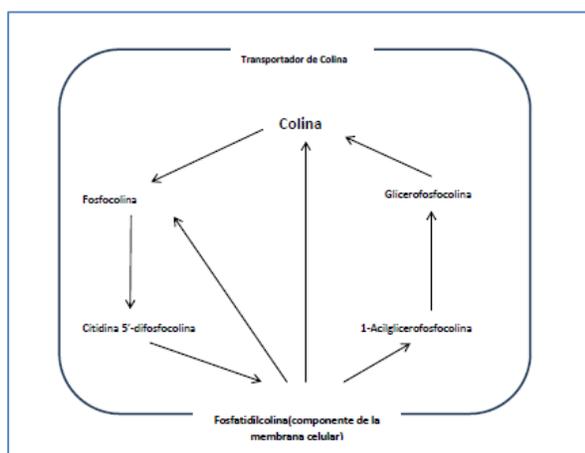


FIGURA 20: Metabolismo celular de la colina.

Los tumores malignos se caracterizan por presentar un incremento en la síntesis de membranas celulares, reflejando indirectamente la proliferación celular, mostrando elevada captación de colina en relación con los tejidos sanos, permitiendo la identificación y localización de las lesiones (124).

La distribución y concentración de este radiofármaco en los tejidos sanos y patológicos se produce de manera inmediata a la inyección, generando ventajas en el estudio de lesiones en relación con el sistema excretor (próstata, uroepitelio, etc.) ya que la captación es previa a la excreción urinaria del radiofármaco. Es necesario realizar el estudio con técnicas dinámicas, sólo posible en equipos de PET/CT de última generación.

Las células del CaP, incluidos los tumores de bajo grado, tienen una actividad incrementada de la colina-quinasa y poseen afinidad por la colina (125). Sin embargo, este radiofármaco no es útil en la diferenciación entre benignidad/malignidad prostática (126).

Dos son los isótopos más utilizados para la marcación de la Colina, el  $^{11}\text{C}$  y el  $^{18}\text{F}$ .

La principal desventaja del  $^{11}\text{C}$  es la corta vida media (20min) que limita su disponibilidad, ya que es necesaria la presencia de un ciclotrón en el propio centro. En cambio la  $^{18}\text{F}$  es más accesible, ya que la vida media (110 min) permite su producción y distribución a otros centros. No obstante, su mayor excreción urinaria puede artefactar la zona pélvica complicando la interpretación (127).

Fisiológicamente, la  $^{18}\text{F}$ -Colina (FCH) posee una captación más intensa en hígado y páncreas, moderada/alta en bazo y glándulas salivales y lacrimales, y menos intensa en médula ósea e intestino, con gran variabilidad entre los pacientes. Posee eliminación por riñón, vejiga y uréteres. A nivel cerebral la captación es excepcional excepto en plexos coroideos y glándula pituitaria. También pueden verse captaciones en la ruta de administración (venas de miembros superiores) y en ganglios axilares debido a la extravasación del radiofármaco (128).

La distribución normal de la  $^{11}\text{C}$ -Colina muestra una captación elevada en páncreas, hígado, riñones y glándulas salivares. La principal característica es que presenta poca excreción urinaria y captación variable en la vejiga (Figura 21).



**FIGURA 21:** Estudio PET  $^{11}\text{C}$ -Colina. Distribución fisiológica.

## Utilidad del $^{11}\text{C}$ - y $^{18}\text{F}$ -Colina en el CaP.

### *PAPEL DEL PET CON $^{11}\text{C}$ -COLINA EN LA DETECCIÓN DEL TUMOR PRIMARIO:*

Múltiples investigaciones han confirmado la baja utilidad del  $^{11}\text{C}$ -Colina para la detección del tumor primario por varias razones:

- Presenta una baja especificidad ya que su captación también está aumentada en la patología prostática benigna (prostatitis, hipertrofia prostática). Investigaciones realizadas muestran que la diferencia en la captación del RF entre el tejido maligno y el benigno es baja, lo que dificulta su interpretación (129).

- Su sensibilidad depende de la configuración del tumor y suele ser baja en tumores pequeños por debajo de la resolución espacial del equipo PET (129).

### *PAPEL DEL PET CON $^{11}\text{C}$ -COLINA EN LA ESTADIFICACION/EXTENSION DE LA ENFERMEDAD*

El PET/CT con derivados de la colina se ha valorado en la estadificación inicial para determinar la extensión del tumor en cuanto a afectación ganglionar y metastásica se refiere, proporcionando información esencial para la elección de la estrategia terapéutica más apropiada.

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 (130).

La capacidad de la  $^{11}\text{C}$ -Colina a la hora de detectar enfermedad ganglionar regional ha sido estudiada por varios autores con resultados contradictorios.

Schiavina et al (131) hablan de S y E del 60% y 98% respectivamente (teniendo la histología como Gold Estándar). Meta-análisis confirman estos resultados, indicando la realización de la colina en pacientes de alto riesgo (132).

Sin embargo, la mayoría de los trabajos están de acuerdo que la obtención de imágenes con PET/CT utilizando trazadores análogos de la colina en la estadificación inicial no se considera una técnica de primera línea, debido a su baja precisión diagnóstica y a que los valores de sensibilidad varían considerablemente (133, 134).

### *PAPEL DEL PET CON $^{11}\text{C}$ -COLINA EN LA RECIDIVA BIOQUIMICA*

El PET/CT con derivados de la colina ha demostrado una gran utilidad en el estudio de la elevación del PSA tras el tratamiento radical (135, 136) siendo su indicación más frecuente.

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 (137).

La reestadificación 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 ya que de esto depende el tratamiento que recibirá el paciente (138).

La detección de la recidiva local presenta además limitaciones según el tratamiento recibido. Luego de la prostatectomía radical la limitación son las recidivas de pequeño tamaño (por debajo de la resolución espacial del equipo) y luego de la RT son los cambios inflamatorios que provocan un aumento de la captación del  $^{11}\text{C}$ -Colina (falsos positivos).

Las investigaciones realizadas en el uso del  $^{11}\text{C}$ -Colina para el diagnóstico de recurrencia muestran resultados dispares, pero la conclusión general es que su sensibilidad está en relación directa con el valor del PSA y su cinética (la positividad se incrementa con valores de PSA altos y una velocidad de PSA más rápida).

En el caso de la recidiva local, la colina presenta una baja sensibilidad en pacientes con niveles bajos de PSA (139).

La sensibilidad de la PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina es baja con valores de PSA inferiores a 3 ng/ml y la probabilidad de localizar la recidiva aumenta luego de ese valor. Estos resultados muestran que se requieren radiofármacos con mejor sensibilidad en pacientes con sospecha de recaída bioquímica que presentan valores bajos de PSA. Uno de los RF desarrollados con este fin es el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 el cual será presentado en apartados siguientes.

Tanto la  $^{11}\text{C}$  como la  $^{18}\text{F}$  han mostrado similares tasas de detección para la recidiva bioquímica del CaP (140).

### ***PAPEL DEL PET CON $^{11}\text{C}$ -COLINA EN EL DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS ÓSEAS***

Varios autores estudiaron el rendimiento diagnóstico del PET/CT en la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata (141).

El PET/CT 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/CT del 89%, 96% y 95% (142) y del 89%, 100%, y 96%, respectivamente (143). Para Picchio et al. (144) el PET/CT 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 y la detección de lesiones líticas. Por último, se ha visto que la utilización del PET/CT podría cambiar la estrategia de tratamiento en un 15% de los pacientes (144). Igualmente, el menor costo económico y la mayor accesibilidad hacen que el CO sea el estudio de elección para evaluar metástasis óseas en pacientes portadores de cáncer de próstata.

### ***PAPEL DEL PET CON $^{11}\text{C}$ -COLINA EN EL DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS GANGLIONARES.***

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 (145).

Para la afectación ganglionar los resultados de diversas Investigaciones no son concluyentes y nuevamente la baja resolución espacial de la PET para detectar pequeños ganglios es la limitante más importante (143).

Sin embargo, cabe señalar que en este contexto otras modalidades de imagen son menos precisas, por lo que el PET/CT con este radiofármaco podría representar una opción válida no invasiva (71). Respecto a la recaída ganglionar el PET/CT por ejemplo muestra una mejor eficacia que la RM (92% vs 70%).

En conclusión, los múltiples trabajos publicados en la literatura coinciden en que el escenario clínico más favorable para los análogos de la Colina es en la reestadificación de pacientes con un aumento del valor del PSA tras un tratamiento radical de su cáncer de próstata.

También se concluye en forma globalizada que la sensibilidad del PET/CT con este trazador depende directamente del nivel sérico de PSA y que a mayores niveles de PSA, aumenta la probabilidad de localización de la lesión.

El valor de cohorte de PSA para recomendar la técnica sigue en discusión. Algunos autores demostraron su utilidad con valores de PSA mayores a 4 ng/ml, otros la recomiendan para valores de PSA menores a 2,5 ng/ml y los más optimistas, en pacientes con PSA menores a 1 ng/ml, en los que el diagnóstico precoz de la recaída tiene mayor repercusión terapéutica (Figura 22).

<b>PSA</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>
<i>&lt; 1 ng/ml</i>	<b>36%</b>
<i>Entre 1 y 2 ng/ml</i>	<b>43%</b>
<i>Entre 2 y 3 ng/ml</i>	<b>63%</b>
<i>&gt; 3 ng/ml</i>	<b>73%</b>

**FIGURA 22:** Relación entre PSA y sensibilidad de <sup>11</sup>C-Colina.

### **3.6 Radiofármacos de <sup>68</sup>Ga**

El Galio es un elemento semi-metálico del grupo 13 (IIIa) de la tabla periódica. El radionucleido Galio-68 (<sup>68</sup>Ga) es obtenido por decaimiento del Germanio-68 (<sup>68</sup>Ge) lo que permite producirlo a través de un sistema generador <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga (146) (Figura 23).

El radioisótopo padre <sup>68</sup>Ge tiene una vida media larga de 270,8 días, lo que permite que el generador tenga una vida útil de 7 – 8 meses (147).

Esto implica considerables ventajas al poder acceder a la preparación de radiofármacos (RF) PET independientemente de la disponibilidad de un ciclotrón.

El  $^{68}\text{Ga}$  decae un 98% por emisión de positrones ( $\beta^+$ ) y tiene una vida media corta (68 min).



FIGURA 23: Generador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  (<https://images.app.goo.gl/9E8H48iEeKmfae4j8>)

### 3.6.1 $^{68}\text{GA-DOTATATE}$

Existen células neuroendocrinas en la próstata normal que forman una red de comunicación vinculada con la regulación de la proliferación celular (148) y que son independientes de la estimulación androgénica (149) (Figura 24).

Estas células neuroendocrinas expresan receptores de la somatostatina (SSTR). Existen 5 subtipos de receptores (1-5) y ha sido reportada la sobreexpresión del receptor SSTR2 en pacientes con cáncer de próstata recurrente (150).

Estas células pueden ser identificadas con análogos de la somatostatina (AS) marcados con  $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga-DOTA-péptidos}$ ) que constituyen trazadores PET alternativos y atractivos para la evaluación de pacientes con cáncer de próstata hormono- resistentes (151).

Diferentes análogos de la somatostatina derivados del octreotida, lanreótida o vapreotida (DOTA-TOC, DOTA-TATE, DOTA-NOC) se han empleado en la clínica.

La diferencia más relevante entre los diversos compuestos es la afinidad de unión variable para los distintos subtipos de receptores.

Diversos trabajos han estudiado la sobreexpresión de los SSTR en diferentes tumores sobre todo neuroendocrinos (152) y también en pacientes con cáncer de próstata, mediante  $^{68}\text{Ga-DOTA-péptidos}$  (153, 154).

A este respecto se ha demostrado que algunas lesiones de cáncer de próstata pueden ser visibles con estos radiofármacos mediante PET/CT confirmando la expresión de estos receptores (155 y 156).

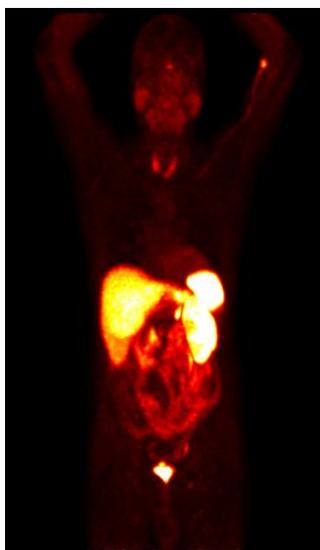


FIGURA 24: Estudio PET <sup>68</sup>Ga-DOTATATE. Distribución fisiológica.

Esto motivó la realización por parte de nuestro grupo de estudios preliminares usando el <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT en una serie de pacientes con cáncer de próstata avanzado en RBQ. Se pudo visualizar con esta técnica todas las lesiones previamente detectadas por centellograma óseo y, adicionalmente, lesiones prostáticas y ganglionares pélvicas (157).

### ***3.7 Radiofármacos basados en inhibidores del PSMA***

El antígeno prostático específico de membrana (PSMA) es una metaloenzima con función proteasa que se encuentra en la membrana de células prostáticas normales, pero con marcada sobreexpresión en carcinomas de próstata pobremente diferenciados, metastásicos y hormono refractarios.

Su expresión es mínima en otros tejidos, constituyendo un blanco específico promisorio para el diagnóstico imagenológico y la terapia. Esto es debido a su localización transmembrana y a su internalización después de la unión con el ligando. Además, se ha demostrado que los inhibidores del PSMA basados en estructuras tipo urea (Glu-NH-CO-NH-Lys), se unen en forma específica a esta molécula (Figura 25).



FIGURA 25: Biodistribución normal del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA

### 3.7.1 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11

El marcado de estas sustancias con radioisótopos emisores de positrones como el  $^{68}\text{Ga}$ , brinda la posibilidad de obtener imágenes PET/CT de tumores prostáticos que expresan PSMA (11) mediante un nuevo radiofármaco: el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (Figura 26).

Diversos autores estudiaron el elevado potencial de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 para la detección de lesiones recurrentes de cáncer prostático incluso en pacientes con bajos valores de PSA.

Demostraron que este radiofármaco permite detectar lesiones más precozmente y con un mejor contraste que la  $^{18}\text{F}$ -Colina (158, 159).

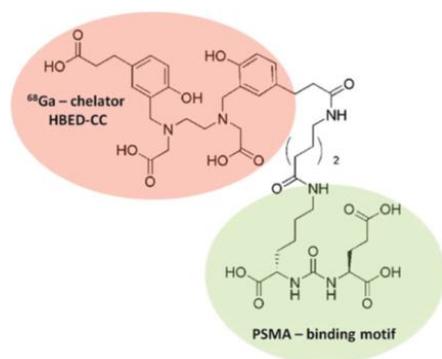


FIGURA 26:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Inhibidor del antígeno prostático de membrana basado en estructura derivada de urea radiomarcado con  $^{68}\text{Ga}$ . (11)

Diversos trabajos han demostrado la superioridad del valor diagnóstico del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en pacientes con cáncer de próstata en recaída bioquímica, realizando comparaciones intra-individuales con el gold estándar previo:  $^{11}\text{C}$ -Colina.

En tal sentido, se ha observado una mayor sensibilidad de la técnica, especialmente evidente en el grupo de pacientes con bajos niveles de PSA, sobre todo en aquellos con PSA  $<0,5$  ng/mL. Se destaca especialmente el impacto que esto trae en el manejo clínico de los pacientes (10).

Una revisión sistemática reciente de la literatura que involucró el análisis de 1309 pacientes demostró valores de sensibilidad de 80% y 97% de especificidad, los cuales fueron superiores a los reportados para el PET/CT con Colina. Esta diferencia fue aún más importante para pacientes con RBQ y niveles bajos de PSA. Asimismo, el aporte de la resonancia magnética en entornos híbridos (PET/RM y PET/CT-RM) tiene el potencial de aumentar la exactitud diagnóstica del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 de acuerdo con lo reportado por Afshar-Oriomieh et al. (160) y por nuestro grupo (161).

### Aplicaciones del $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en el cáncer de próstata

#### RECAÍDA BIOQUÍMICA.

Desde las primeras Investigaciones se ha demostrado el buen rendimiento del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 para la localización de la recidiva.

Un estudio realizado por Eiber et. al. en 248 pacientes con RBQ (valores de PSA entre 0,2 y 59,4 ng/ml) tras prostatectomía radical mostró buenos resultados. El PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 fue positivo en 222 pacientes y la tasa de detección en función del valor de PSA se resume en la figura 27 (162).

VALOR DE PSA (ng/ml)	TASA DE DETECCIÓN DE RECIDIVAS
0.2 – 0.5	57.9 %
0.5 – 1.0	72.7 %
1.0 – 2.0	93.0 %
> 2.0	96.8 %

FIGURA 27: Tasa de detección de recidivas en función del valor del PSA.

Un estudio realizado por Morigi et al. que comparó la utilidad de la PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y el  $^{18}\text{F}$ -Colina en la detección de la recidiva, mostró que para ambos RF el porcentaje de detección aumenta con el nivel de elevación del PSA (163) (Figura 28).

VALOR DE PSA (ng/ml)	Estudios Positivos con $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11	Estudios Positivos con $^{18}\text{F}$ -Colina
< 0.5	50%	12.5%
0.5 – 2.0	69%	31%
> 2.0	86%	57%

**FIGURA 28: Porcentaje de positividad en función del valor del PSA.**

En todos los grupos la detección de la recidiva con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ha sido superior, siendo estos resultados más significativos ante valores de PSA bajos. Además, en un 63% de los pacientes, el manejo terapéutico cambió tras la realización de los estudios, de los cuales en el 54% únicamente la PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 fue positiva (164).

**AFECTACIÓN GANGLIONAR.**

Es importante encontrar una modalidad de imagen fiable para evaluar la afectación ganglionar del CaP, ya que esto afecta directamente el manejo terapéutico del paciente. El PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ha mostrado ser de utilidad. Los resultados encontrados en la literatura comparan la sensibilidad y especificidad de la CT, RM, PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina y con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en la estadificación ganglionar. La sensibilidad y especificidad agrupada fueron respectivamente, 42 y 82 % para CT, 39 y 82% para RM, 49 y 95% para la PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina y 64 y 99 % para la PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

La baja sensibilidad nuevamente se debe a que los ganglios linfáticos metastásicos no siempre están aumentados de tamaño en el cáncer de próstata (162).

**METÁSTASIS ÓSEAS.**

Para la evaluación de secundarismo óseo, el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 también mostró altos valores de sensibilidad y especificidad, similares al CO, pero por los motivos anteriormente mencionados, éste sigue siendo el estudio de elección (162).

Luego de presentar las características más importantes de la  $^{11}\text{C}$ -Colina y del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y de analizar los resultados obtenidos de la literatura sobre la aplicación de la PET/CT con dichos RF en el cáncer de próstata, se puede concluir que:

-Para la evaluación de la lesión prostática primaria local, no hay estudios que comparen el rendimiento de ambos radiofármacos. Si se pudo demostrar el buen rendimiento del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en pacientes con tumores de próstata de alto riesgo en comparación con la RM. La combinación de ambas técnicas en la PET/RM aumenta significativamente el porcentaje de detección.

- Para la evaluación de la afectación ganglionar el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 muestra una elevada especificidad con moderada sensibilidad en comparación con la PET/CT con análogos de colina.

- Para las metástasis óseas el rendimiento de ambos RF es similar, mostrando el PET/CT una especificidad mayor a la del CO.

- En la evaluación de la RBQ es donde el impacto de la PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 es mayor. La conclusión general es que dicho RF tiene una mayor tasa de detección de la recidiva, sobre todo a valores más bajos de PSA.

En otra línea de investigación hemos estudiado el valor diagnóstico del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en pacientes con cáncer de próstata en RBQ realizando una comparación intraindividual con  $^{11}\text{C}$ -Colina, lo que se describirá más adelante. En el anexo se encuentran las publicaciones de estas Investigaciones, el cual se resume a continuación (161).

### 3.7.2 $^{18}\text{F}$ -PSMA

La marcación de PSMA con el  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -PSMA) resulta interesante ya que se puede producir a mayor escala lo que posibilitaría realizar un mayor número de pacientes, presenta una energía de positrones menor ( $E\beta^+$ ) que potencialmente ofrece una mayor calidad de imagen con mejor resolución, y un periodo de semidesintegración mayor ( $t_{1/2}=109$  min) lo que posibilita la adquisición de imágenes tardías, además de las ventajas económicas en comparación con el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ( $t_{1/2}=68\text{min}$ ) (165).

Trabajos como el de Markus Dietlein et al. demuestran la ventaja de la marcación de este tipo de péptidos con  $^{18}\text{F}$  con la ventaja adicional del transporte desde el ciclotrón in situ a centros de PET distantes (15).

Se han reportado diversos radiofármacos marcados con  $^{18}\text{F}$ .

Mease et al. por ejemplo describieron el  $^{18}\text{F}$ -DCFBC, una primera generación de ligandos de PSMA marcados con  $^{18}\text{F}$  con el potencial para la detección del cáncer de próstata metastásico (12, 13).

El grupo de Chen y cols. (14) han introducido el  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL perteneciente a la segunda generación y sugieren un alto potencial para la obtención de imágenes PET en estos pacientes. Además, Dietlein y su equipo han realizado una comparación intraindividual entre este trazador y el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 que demuestra una mejor relación tumor/background y mayor cantidad de lesiones detectadas cuando se utilizó  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL (15).

Recientemente, se ha demostrado que  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 presenta un comportamiento similar al  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y otros trazadores de PET marcados con  $^{18}\text{F}$ , con un aclaramiento urinario reducido que permite una excelente evaluación de la próstata (16, 166)

Además han surgido trabajos recientes que emplean la marcación con  $\text{Al}^{18}\text{F}$  en pacientes como el trabajo de Chunjing Yu, et al (167), en el que realizan la evaluación de integrinas marcadas con  $\text{Al}^{18}\text{F}$  en voluntarios sanos.

Finalmente, si bien se han publicado muchos trabajos sobre el papel del PET/CT con PSMA radiomarcado en el escenario clínico de recurrencia bioquímica del CaP, solo un pequeño número de estudios exploraron su uso en la estadificación primaria de pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto antes de la terapia (168).

#### 4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

##### *Objetivo general:*

- Evaluar nuevas técnicas de imagenología molecular mediante el uso de radiofármacos PET en distintos modelos clínicos que impacten significativamente en el manejo clínico de pacientes con cáncer de próstata.

##### *Objetivos específicos:*

Se estudiaron tres modelos clínicos:

- A) Modelo clínico 1:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE versus  $^{11}\text{C}$ -Colina: Comparar retrospectivamente la captación y el rendimiento diagnóstico entre  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE y  $^{11}\text{C}$ -Colina en una muestra de pacientes con cáncer de próstata en recaída bioquímica.
- B) Modelo clínico 2:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 versus  $^{11}\text{C}$ -Colina: Comparar prospectivamente la tasa de detección de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 versus  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT en una muestra de pacientes con cáncer de próstata en recaída bioquímica y demostrar el valor agregado de un sistema trimodal de PET/CT-MR.
- C) Modelo clínico 3:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vs  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11: Comparar el valor diagnóstico del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 en la estadificación inicial local, regional y a distancia de pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.

## **PACIENTES Y METODOS**

### **1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIAR INCLUYENDO MECANISMOS DE RECLUTAMIENTO**

Se tuvo una entrevista personalizada con los pacientes, los cuales fueron invitados a participar en algún modelo clínico de esta investigación, explicando en qué consistía el mismo.

Además, nos comunicamos por vía telefónica con el médico tratante explicando en cada caso el protocolo a usar, sus beneficios y posibles riesgos.

#### **Consideraciones Éticas**

El presente proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del CUDIM y se realizó bajo los principios bioéticos de la investigación en seres humanos emitidos en la declaración de Helsinki, con sus respectivas enmiendas posteriores y de acuerdo con la Declaración Universal de bioética y Derechos Humanos. Asimismo, se tuvo en cuenta el Decreto Nacional N° 379/008 de 2008, que regula la experimentación en humanos. Además, se obtuvieron los consentimientos informados y el consentimiento para publicar de todos los participantes individuales incluidos en el estudio.

Los pacientes no recibieron ninguna compensación económica por la participación en la investigación.

La participación del paciente fue voluntaria y tuvieron la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento. En caso de no participar este hecho no alteraría la atención que recibiría, lo cual fue especificado en el consentimiento informado.

## **DESCRIPCIÓN DE ADMISION Y DE SUSPENSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Los criterios de inclusión y de exclusión fueron los siguientes:

### Criterios de inclusión

En el caso de recaída bioquímica:

- Pacientes con cáncer de próstata confirmados por anatomía patológica del tumor primario, ya tratados con intención curativa, con criterios diagnósticos de recaída bioquímica y dosificación reciente de PSA con valores superiores 0.2 ng/ml.

En el caso de estadificación inicial:

- Pacientes con cáncer de próstata documentado con anatomía patológica confirmada del tumor primario;
- En etapa de estadificación inicial (previo al tratamiento);
- De riesgo intermedio y alto según D'Amico (39):  
-Riesgo intermedio: cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml).  
-Alto riesgo: cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7.

### Criterios de exclusión

- Expectativa de vida < 6 meses.
- Presencia de otras enfermedades neoplásicas concomitantes, que pudieran ser causa de falsos positivo.
- Intervalo > 2 semanas entre dos estudios PET/CT.
- Intervalo > 30 días entre la dosificación de PSA y los estudios PET/CT.
- Pacientes portadores de hepatopatía con bilirrubinas aumentadas y transaminasas mayores a 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal.
- Pacientes con insuficiencia renal.
- Pacientes que no brinden su consentimiento informado.
- Presentar otras patologías oncológicas que puedan ser causa de falsos positivos.
- En el caso de Estadificación Inicial, pacientes que no pueden ser sometidos a cirugía.

A los pacientes se les realizó una valoración clínica y paraclínica completa incluyendo PSA, punción biopsia prostática (PBP), centellograma óseo, tomografía computada y/o resonancia magnética.

En el caso del modelo clínico 3 (estadificación inicial) fueron excluidos de este análisis los pacientes con metástasis confirmadas tanto en el centellograma óseo o en las imágenes

convencionales, con otros cánceres concomitantes o con patologías benignas como la enfermedad de Paget.

En todos los casos se registraron las variables demográficas, clínico-evolutivas y aquellas provenientes de los estudios PET/CT. La información de las distintas variables a estudiar fue documentada en archivos electrónicos, y manejada anónimamente.

## **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

### **2 PREPARACIÓN DE LOS TRAZADORES**

#### ***<sup>11</sup>C-Colina***

En un módulo automático se desarrolló la síntesis de [N-metil-<sup>11</sup>C] colina a partir de <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> y dimetilaminoetanol (DMAE).

La reacción y purificación se efectuó en un Sep-PakAccell Plus CM (Millipore).

La pureza radioquímica de la <sup>11</sup>C-Colina fue mayor al 95%.

#### ***<sup>68</sup>Ga-DOTATATE***

Se obtuvo la elución de un generador de <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga (ITG, Alemania).

Se efectuó un calentamiento durante 10 minutos a 100 °C, pH 3.5-4.2, siendo la cantidad de péptido de 20 nmoles o menos. Se purificó el marcado por SPEC (SepPak C 18 light) eluyendo con ETOH 30% y formulando con NaCl 0.9%, determinando posteriormente la pureza radionucleídica y radioquímica del <sup>68</sup>Ga-DOTATATE.

#### ***<sup>68</sup>Ga-PSMA-11***

El radiofármaco se produce empleando <sup>68</sup>GaCl<sub>3</sub> eluido de un generador ITG, obteniéndose un producto final formulado en etanol 6%, conteniendo 2,6 nmol de HBEDCC-Ahx-(Lys-OH)-CO-(Glu-OH), estéril y libre de pirógenos y a pH: 4,0 – 8,0. La pureza radioquímica deberá ser superior al 90%, al igual que la mayoría de los radiofármacos de diagnóstico. La actividad específica será mayor de 100 GBq/umol.

El contenido de <sup>68</sup>Ge en el producto final es menor a 0,001% y la pureza radionucleídica (espectro) mayor a 99,5 % de emisión gamma a 511 keV y/o 1077 keV.

#### ***<sup>18</sup>F-AIF-PSMA-11***

El complejo [<sup>18</sup>F] AIF-PSMA se obtuvo de una plataforma automatizada Tracerlab FxFN® (GE). El control de calidad se realiza mediante radio-HPLC para la evaluación de la pureza radioquímica, mediante GC para la determinación de etanol y se le realizan todos los controles generales requeridos por las farmacopeas oficiales para un radiofármaco de uso clínico.

El radiofármaco se logró con una pureza radioquímica superior al 90% y con una pureza radioquímica del 95 ± 3% (n = 7). El producto verificó la estabilidad en el vial de formulación final durante 4 hs y en plasma humano hasta 1 h (17).

### **3 PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES PET/CT**

En un plazo comprendido entre 1 a 2 semanas todos los pacientes se realizaron dos estudios PET/CT, siendo indistinto el orden de ejecución de los mismos:

**Modelo clínico 1:** Se realizó un PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina y otro con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, con una dosis aproximada de 420 MBq (6 MBq/Kg para un adulto de 70Kg) y de 140 MBq (2 MBq/Kg para un adulto de 70Kg), respectivamente.

**Modelo clínico 2:** Un PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y otro con  $^{11}\text{C}$ -Colina, 60 min y 20 min luego de la inyección de 2.0 MBq/Kg y de 6 MBq/Kg, respectivamente.

**Modelo clínico 3:** Un PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 y otro con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, 30-60 minutos después de la inyección de 4.0 MBq/kg y 2.0 MBq/Kg respectivamente.

Las dosis radiactivas utilizadas fueron minimizadas, con los ajustes correspondientes al peso del paciente, al igual que la dosis entregada por el componente tomográfico del estudio.

Las imágenes se adquirieron desde el cráneo hasta la mitad del muslo.

Los estudios fueron adquiridos en cámaras PET/CT con protocolos específicos para cada radiofármaco PET.

La preparación previa del paciente incluyó ayuno de 4 horas (pudiendo beber agua) y colocación de un catéter intravenoso. El paciente debió tomar 250-500 ml de agua durante la entrevista con el médico investigador y se le solicitó vaciar la vejiga antes de pasar a la cámara.

Los estudios fueron adquiridos en un equipo General Electric Discovery 690 VCT con tomógrafo de 16 o de 64 cortes con tubo de RX de 100KW pico y PET con detectores LYSO 9x6, con sistema de posicionamiento laser para marcaciones anatómicas (Figura 29).



**FIGURA 29:** Equipo General Electric Discovery 690.

Se realizó la tomografía computarizada de cuerpo entero sin contraste intravenoso con el paciente en decúbito supino y brazos levantados, utilizando los siguientes parámetros: Kilovoltaje de 120kV, corriente de tubo efectiva de 30 – 210 mAs; índice de ruido de 20; tiempo de rotación de 0,8 segundos; anchura de corte de 3,75 mm; Pitch 1,75:1; velocidad 17,50 (mm/rot); Scout plane: Frontal y lateral (180, 90°) 120Kv y 10 mA.

Inmediatamente después del CT, se adquirió un PET en modo 3D, en dirección cráneo-caudal, desde la cabeza hasta la mitad del muslo, tamaño de la matriz de 128 × 128 píxeles, con tiempo de adquisición de 240 segundos por cada posición de cama, con superposición de corte de 11 mm, utilizando el CT para la corrección de atenuación, y con una duración total de exploración de aproximadamente 30 minutos.

Se realizó corrección de imágenes PET por “tiempo de vuelo” (28 subconjuntos/2 iteraciones).

Se obtuvieron imágenes PET, CT y PET/CT fusionadas y reformadas en cortes transversales, coronales y sagitales.

Además, en el caso del modelo clínico 2 se complementó EL PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 con RM 3T, utilizando el sistema trimodal PET/CT-MRI.

#### **4 ANÁLISIS DE IMÁGENES**

Los estudios fueron revisados en forma aleatoria por dos médicos nucleares y un médico radiólogo en forma independiente, y cualquier desacuerdo se resolvió mediante consenso.

Los resultados fueron analizados mediante una evaluación cualitativa y cuantitativa.

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

Se contaron y numeraron todas aquellas lesiones consideradas visualmente como patológicas y se analizaron con respecto a su localización (captación en glándula prostática, ganglios linfáticos, lesiones óseas y lesiones en otros órganos o tejidos).

Posteriormente se analizó la presencia de alteraciones morfológicas en la CT, coincidentes o no, con las alteraciones halladas en el PET.

Medimos el valor de captación estándar (SUV<sub>máx</sub>) y la relación entre la lesión y el fondo (SUV<sub>máx</sub> ratio - SR) en todas las lesiones coincidentes para evaluar el impacto en la interpretación de la imagen. La musculatura glútea fue seleccionada como background.

En el caso del modelo clínico 3, los pacientes en etapa de estadificación inicial sin metástasis fueron sometidos a prostatectomía radical con linfoadenectomía y se analizaron los resultados de anatomía patológica definitiva, comparándolos con la estadificación inicial de los estudios PET/CT.

El análisis de imágenes se realizó a través de una estación de trabajo General Electric AW 4.6 (plataforma HP Workstation y software LINUX).

## **5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó una comparación sistemática entre los resultados obtenidos con cada par de radiofármacos en cada modelo clínico, en cuanto al número de lesiones PET/CT positivas detectadas, el valor de SUV<sub>máx</sub>, la SR, el PSA y el Gleason.

Se evaluó la normalidad de cada par de marcadores mediante un test de normalidad (Test de Shapiro-Wilk).

Utilizamos el test no paramétrico de Rho de Spearman y el coeficiente de correlación r de Pearson para medir la fuerza de asociación entre SUV<sub>máx</sub> y SR en todas las lesiones concordantes.

Los valores de SUV<sub>máx</sub> y SR de las mismas lesiones detectadas con cada par de marcadores se analizaron estadísticamente utilizando un análisis de Wilcoxon para datos apareados (Wilcoxon-Signed test) y el t de Student.

Se utilizó la prueba de McNemar para analizar si el PET/CT con <sup>18</sup>F-AIF-PSMA-11 detecta significativamente más lesiones características de la CaP en comparación con el <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (modelo clínico 3).

Se analizó la sensibilidad y la especificidad para describir el rendimiento diagnóstico de la PET/CT en la detección de metástasis (modelo clínico 3).

En todos los análisis se consideró un nivel de significación  $\alpha=0.05$ .

Para el análisis estadístico se utilizó el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 23.

## **6 PATRÓN DE COMPARACIÓN UTILIZADO (“GOLD STANDARD”) Y SEGUIMIENTO.**

Se consideraron como patrón de referencia las imágenes correlativas, histopatología y/o seguimiento clínico y bioquímico, siendo específicamente el patrón de comparación a considerar alguno de los siguientes:

- Confirmación histológica.
- Apariencia típica de enfermedad metastásica multifocal.
- Aspecto típico de una lesión metastásica en una modalidad de imagen diferente a la realizada como PET/CT basal, ya sea en la reevaluación de estudios previos o en exámenes posteriores.
- Aumento del número o tamaño de las lesiones óseas o de tejidos blandos desde el PET/CT basal durante el seguimiento.
- Disminución del número o tamaño de las lesiones óseas o de tejidos blandos después del tratamiento específico de la enfermedad.
- Presencia de una lesión en las exploraciones basales en un paciente con síntomas que sugieran malignidad.
- Aumento o disminución de los niveles de PSA de acuerdo con un escenario clínico de progresión / respuesta.

- Hallazgos dudosos/inequívocos en el PET/CT basal que persistieron durante el seguimiento en un entorno de PSA > 0,2 ng / ml, al menos tres semanas después del tratamiento.

## 6 RESULTADOS

### *Resultados generales*

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

Ninguno de los pacientes presentó efectos adversos farmacológicos clínicamente detectables, inmediatos ni tardíos, después de la inyección del radiofármaco.

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

No se excluyó ningún paciente por motivos técnicos relacionados con la calidad del estudio PET.

Se observó un adecuado contraste entre los depósitos patológicos del trazador y la captación fisiológica normal de las estructuras estudiadas, lo que permitió un correcto análisis visual de los estudios.

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

La fusión de las imágenes del PET con las imágenes del CT fue correcta en todos los casos.

La distribución de los radiofármacos mostró una captación fisiológica en glándulas salivares, tiroides, hígado, bazo, riñones, intestino y próstata con respecto al resto de estructuras, y la excreción fue fundamentalmente por vía renal.

El PSMA radiomarcado mostró captación fisiológica en glándulas lacrimales y no se observaron casos en que la eliminación urinaria dificultara de manera significativa la valoración de las diferentes estructuras pélvicas.

### *Resultados de Modelo clínico 1: <sup>68</sup>Ga-DOTATATE vs <sup>11</sup>C-Colina.*

Analizamos prospectivamente 64 pacientes con RBQ según los criterios internacionales aceptados, remitidos a nuestro servicio entre marzo de 2012 y enero de 2014. Cuarenta y dos pacientes (65%) fueron sometidos a prostatectomía radical y 22 pacientes fueron tratados con radioterapia (asociada o no a terapia de deprivación hormonal). La edad promedio fue de  $64.98 \pm 7.03$  años. La mediana del nivel de PSA fue de 4,25 ng/mL, oscilando entre 0,22 y 291 ng/mL.

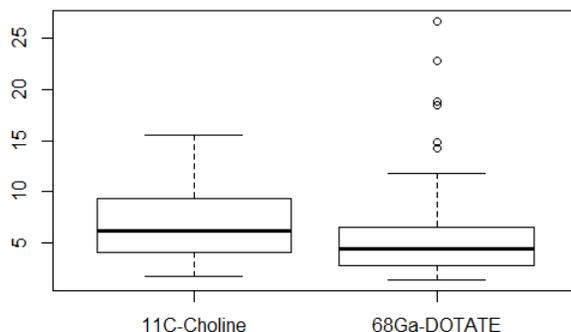


FIGURA 30: Boxplot -SUVmáx - Lesiones concordantes.

La tasa de detección global por paciente fue del 48.43% (31/64) para  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE y de 46.87% (30/64) para  $^{11}\text{C}$ -Colina.

Ambas técnicas fueron positivas en 25 pacientes (39%) y negativas en 28 pacientes (43,70%). Seis pacientes fueron positivos únicamente con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (9.4%) y 5 únicamente con  $^{11}\text{C}$ -Colina (7.8%). Los resultados fueron concordantes en 53 casos (82.81%) (Figuras 31 y 32).

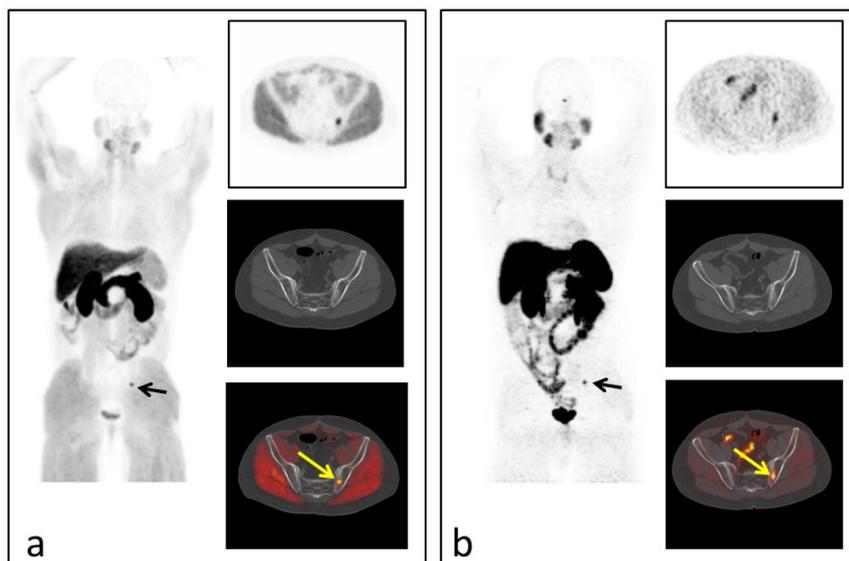


FIGURA 31: PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina y con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Lesión concordante.

Paciente número 28. Paciente de 57 años tratado con Prostatectomía radical, Radioterapia y Hormonoterapia con elementos de recaída bioquímica (PSA 4.00 ng/mL).  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT (a) y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT (b) que muestran un resultado concordante positivo en una lesión ósea en el íliaco izquierdo (flechas).

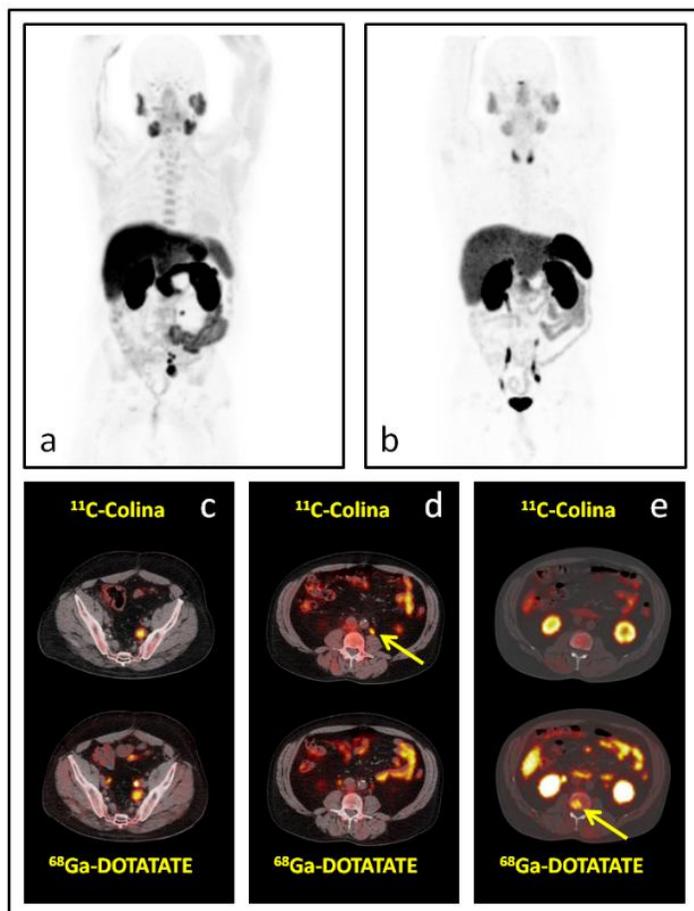


FIGURA 32: PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina y con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Lesiones discordantes.

Paciente número 62. Paciente de 69 años tratado con cirugía, hormonoterapia, radioterapia y quimioterapia. Recaída bioquímica con valor de PSA de 5,26 ng/mL. Imágenes de máxima ponderación (MIP) con  $^{11}\text{C}$ -Colina (a) y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (b). Adenopatía metastásica iliaca interna demostrada con ambos radiofármacos (c). Adenopatía iliaca primitiva izquierda secundaria demostrada únicamente con el  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT (d) y lesión ósea en hemisfero vertebral derecho de L2 demostrado únicamente con el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT (e) (flechas amarillas)

Un total de 215 lesiones fueron detectadas con al menos un radiofármaco: 149 para  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE y 197 para  $^{11}\text{C}$ -Colina.

	$^{11}\text{C}$ -Colina	$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE
Media	6.82	5.32
Mediana	6.17	4.38
Mínimo	15.50	26.70
Máximo	1.70	1.37

FIGURA 33: Descriptivo SUV<sub>máx</sub>  $^{11}\text{C}$ -Colina y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-Lesiones concordantes.

Se evaluó la normalidad de ambos marcadores por separado, gráficamente y mediante un test de normalidad. Ninguna de las dos medidas tiene distribución normal (Test de Shapiro-Wilk, valor- $p < 0.0001$ ).

Se valoró además la capacidad de detección del PET/CT (positividad de la prueba) en función de distintos valores del PSA: 1 ng/mL, 4.25 ng/mL y 5 ng/mL (4.25 ng/mL corresponde a la mediana de la distribución de PSA observada en la muestra de pacientes y los otros dos valores corresponden a valores de interés clínico obtenidos de bibliografía).

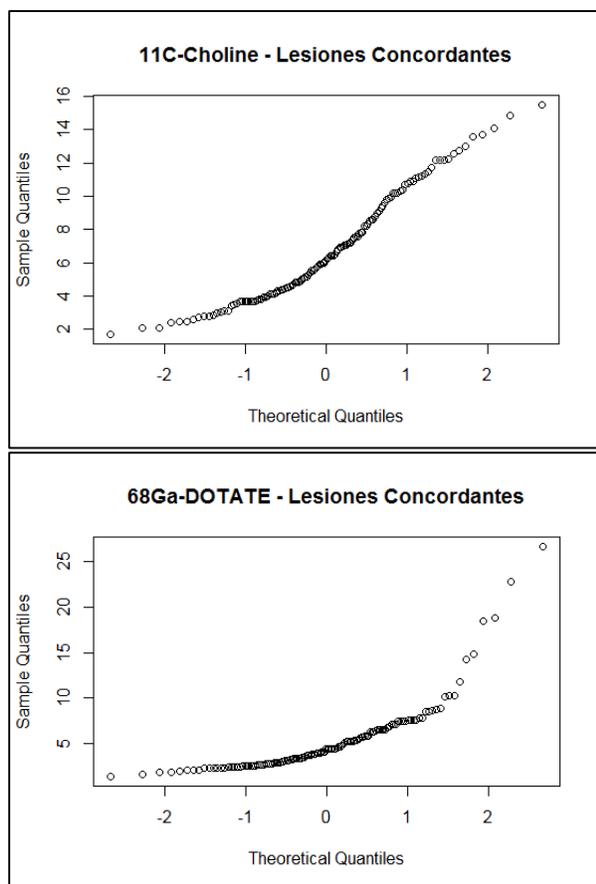
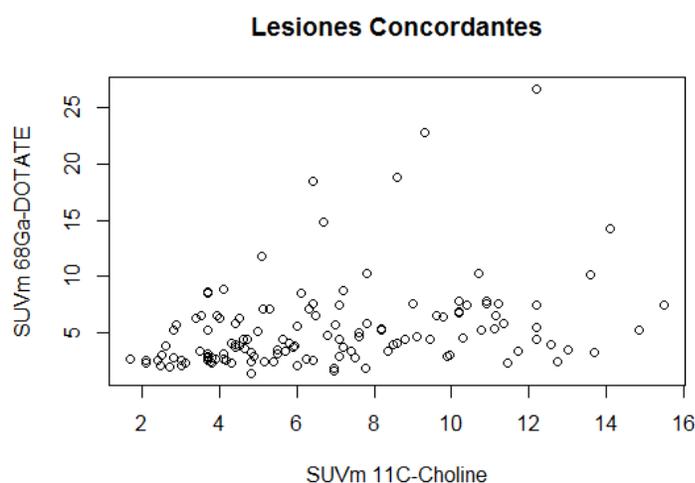


FIGURA 34: Gráfico de cuantiles- $^{11}\text{C}$ -Colina y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE - Lesiones concordantes.

Así, con un PSA menor a 1 ng/mL se detectan captaciones patológicas en un 6% de los pacientes con Colina y en un 12% de los pacientes con Galio. Con valores entre 1 y 5 ng/mL los porcentajes de detección se elevaban hasta el 54% y 36% respectivamente. Finalmente, se alcanzaron porcentajes del 72% y 80% (colina y galio respectivamente) con valores de PSA igual o superiores a 5 ng/mL.



**FIGURA 35: Scatter Gráfico.**

Se muestra una correlación lineal positiva, aunque débil, entre los SUV<sub>máx</sub> de GALPET y CHOLPET.

Para la <sup>11</sup>C-Colina PET/CT, con valores de PSA menores o iguales a 4.25 ng/mL (mediana muestral) se identificó al menos una lesión característica para cáncer de próstata en 25% de los pacientes, mientras que 65.75 % de los pacientes presentaron lesiones patológicas con valores de PSA superiores a 4.25 ng/mL.

		<sup>68</sup> Ga-DOTATATE		Total
		+	-	
<sup>11</sup> C-Colina	+	25	5	30
	-	6	28	34
Total		31	33	64

**FIGURA 36: Pacientes detectados con <sup>11</sup>C-Colina y <sup>68</sup>Ga-DOTATATE.**

Usando el mismo umbral para el <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT, el 21.8 % de los pacientes se presentó con al menos una lesión con un nivel de PSA de 4.25 ng/mL y menos. Además, el 75% de los pacientes presentaron lesiones patológicas con valores de PSA superiores a 4.25 ng/mL.

El SUV máximo de la <sup>11</sup>C-Colina fue significativamente mayor que el correspondiente al <sup>68</sup>Ga-DOTATATE para todas las lesiones concordantes (n=130): 6.17 (1.70-15.50) versus 4.38 (1.37-26.70), mediana (rango), para cada radiofármaco, respectivamente (P < 0.0001).

	PSA < 1	PSA 1 – 5	PSA > 5
<sup>11</sup> C-Colina	6%	54.4%	72%
<sup>68</sup> Ga-DOTATATE	12%	36%	80%

**FIGURA 37: Capacidad de detección de la enfermedad en función del radiofármaco.**

Se encontró una correlación significativa entre el SUV<sub>máx</sub> de ambos trazadores ( $r = 0.41$ ,  $n = 130$ ,  $p < 0.0001$ ).

Los valores por paciente de sensibilidad y especificidad, con sus intervalos de confianza del 95% fueron los mismos para ambas técnicas: 0.82 (0.65 a 0.93) y 0.90 (0.73-0.98), respectivamente.

En el grupo de pacientes con PSA  $< 4.25$  la sensibilidad calculada fue de 0.63, mientras que los pacientes con PSA  $> 4.25$  presentaron una sensibilidad de 0.89, mismos valores para ambas técnicas.

No se encontró relación entre el SUV<sub>máx</sub> de ambos radiofármacos, con el tipo de lesión detectada ni con el nivel de PSA.

Del total de la población únicamente cuatro pacientes con resultados positivos fueron operados y la anatomía patológica de los mismos reveló alteraciones inflamatorias.

La comparación de la captación de  $^{11}\text{C}$ -Colina con la correspondiente al  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE permitiría identificar lesiones malignas con expresión de receptores de la somatostatina que podrían constituir un blanco específico promisorio para la terapia mediante  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Si bien existe alta coincidencia entre ambas técnicas, parece existir superioridad en el nivel de captación y número de lesiones detectadas con  $^{11}\text{C}$ -Colina

### ***Resultados de Modelo clínico 2: $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vs $^{11}\text{C}$ -Colina***

Entre agosto 2015 y marzo 2016 se estudiaron 36 pacientes con RBQ referido a nuestro departamento luego del tratamiento radical. 24 pacientes (67%) se realizaron prostatectomía y el resto fueron tratados con radioterapia, asociado o no a terapia de deprivación de andrógenos. La edad promedio fue de  $64.7 \pm 7.4$  años. El valor medio de PSA fue de 3.3 ng/ml (0.2-138 ng/ml).

El índice de detección fue de 53% (19/36) para el  $^{11}\text{C}$ -Colina y 75% (27/36) para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

Ambos estudios fueron positivos en 18 pacientes (50%) y negativos en 8 pacientes (22%). Nueve pacientes fueron positivos solo con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (25%) y uno solo positivo con  $^{11}\text{C}$ -Colina (3%) (Figs. 38 y 39).

Un total de 185 lesiones fueron detectadas por al menos un radiofármaco: 183 para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y 98 para la  $^{11}\text{C}$ -Colina (Figura 38).

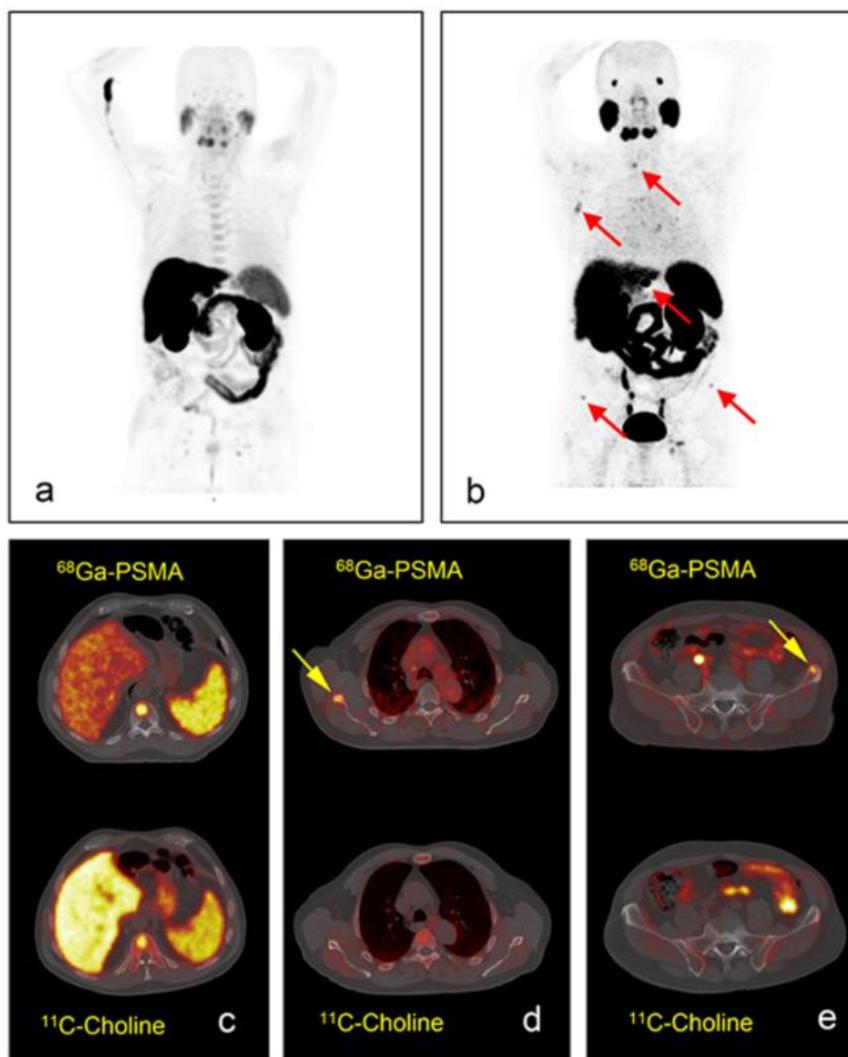


FIGURA 38: PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina y con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

Paciente 1. Paciente de 67 años tratado con radioterapia y hormonoterapia con recaída de PSA (nivel de PSA 8,7 ng/ml). Imágenes MIP con metástasis óseas (flechas rojas), escaneadas con  $^{11}\text{C}$ -Colina (a) y con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (b). Se demostró metástasis en T11 con ambos trazadores (c). Lesiones focales de escápula derecha (d) y cresta iliaca izquierda (e) demostradas únicamente con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (flechas amarillas).

Encontramos un valor de SUV máx *significativamente mayor* para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en comparación con  $^{11}\text{C}$ -Colina: 7.0 (1.5-46) vs 4.3 (1-17),  $P = 0.023$ .

El  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 detectó más lesiones por paciente en comparación con  $^{11}\text{C}$ -Colina: 2.0 lesiones (rango 0-93) vs 1.0 lesión (rango 0-57); la diferencia fue estadísticamente significativa ( $P=0.013$ ) (Figura 39).

El SR (Tumour to background ratio) en todas las lesiones concordantes ( $n=96$ ) fue mayor para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 que para la  $^{11}\text{C}$ -Colina ( $110.3 \pm 107.8$  y  $27.5 \pm 17.1$ , media  $\pm$  D.E, para cada radiofármaco, respectivamente  $P=0.0001$ ).

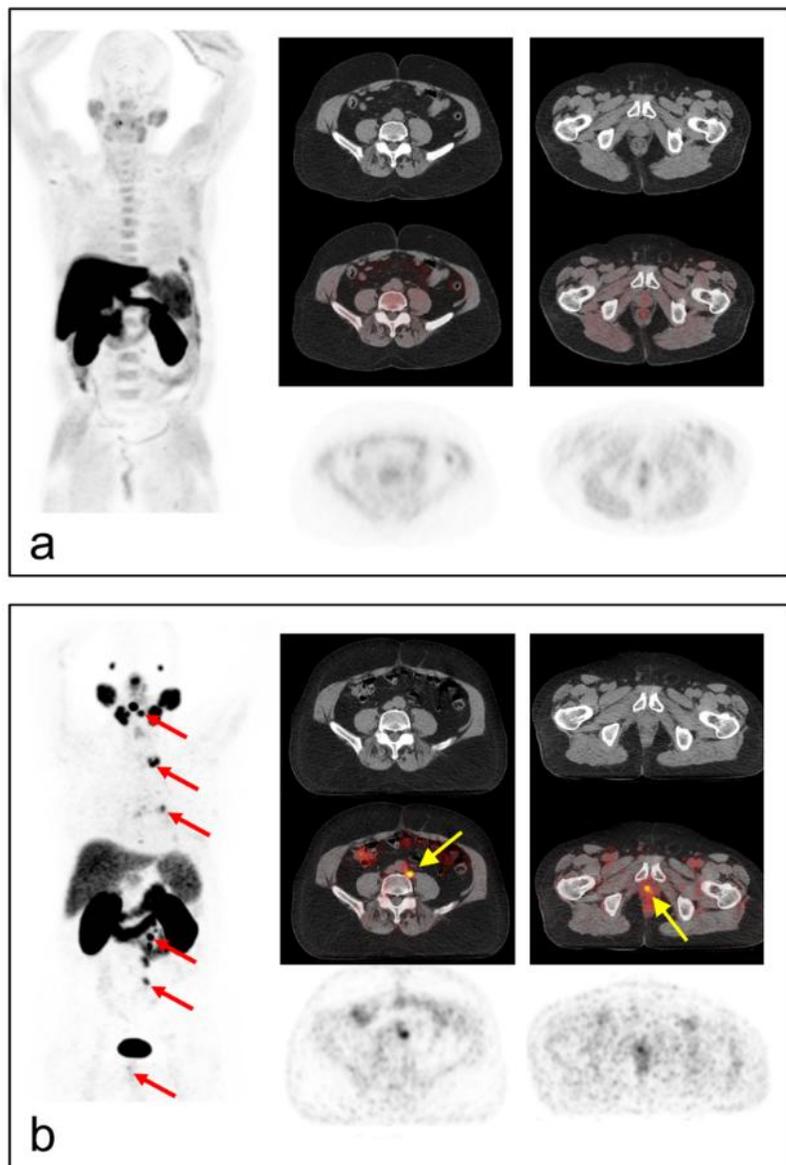


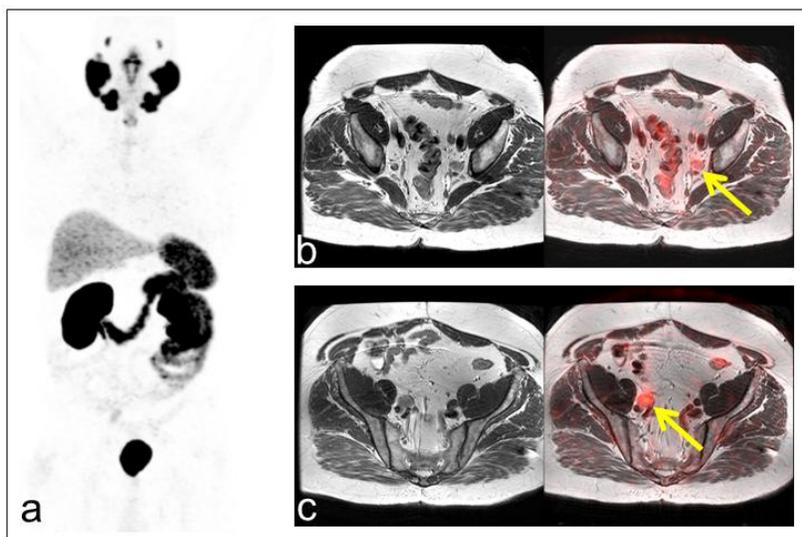
FIGURA 39: PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Lesiones discordantes.

**Paciente 5.** Paciente de 68 años con CaP tratado con radioterapia y bloqueo androgénico completo con elementos actuales de recaída bioquímica (nivel de PSA 2,33 ng/ml), escaneado con  $^{11}\text{C}$ -Colina (a) y con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (b). Varias metástasis se demuestran únicamente mediante  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT (flechas rojas). Las flechas amarillas muestran un ganglio linfático retroperitoneal metastásico y una recidiva local en el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, mientras que el PET / TC con  $^{11}\text{C}$ -Colina no mostró ninguna lesión sospechosa en estas áreas.

Cuando se comparó la tasa de detección para cada trazador de acuerdo con los niveles de PSA, encontramos que el número de lesiones detectadas por paciente fue mayor para la  $^{11}\text{C}$ -Colina en aquellos con PSA  $\geq 3,3$  ng / ml (valor mediano de nuestra muestra de pacientes): 0,5 (0 -3) versus 2 (0 -57), mediana (rango), respectivamente, (P = 0.03). Por otro lado, el número de lesiones detectadas fue independiente de los niveles de PSA para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 utilizando el

mismo valor de corte de PSA: 1 lesión por paciente si  $PSA \geq 3,3$  (rango 0-12) versus 3 lesiones por paciente si  $PSA < 3,3$  (rango 1-93), ( $P = 0.05$ ).

En cuanto a la evaluación pélvica, se encontraron lesiones metastásicas en 25 pacientes (69%) con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, 18 (50%) con  $^{11}\text{C}$ -Colina y 21 (58%) con RM (3,0 T). La resonancia magnética pélvica detectó 31 lesiones: 20 en el lecho prostático (recidiva local), 8 ganglios linfáticos y 3 lesiones óseas. Las figuras 40 y 41 muestran imágenes de MIP y PET / MRI de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en donde se observan linfáticos pélvicos metastásicos coincidentes y una recaída local, respectivamente (imágenes de  $^{11}\text{C}$ -Colina no mostradas).



**FIGURA 40: MIP, MR y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/MR.**

**Paciente 8. Paciente de 58 años con recaída de PSA (nivel de PSA 4,44 ng/ml) tras prostatectomía radical. Imágenes de MIP (a), MR y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/MR (b-c) que muestran metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos (flechas amarillas).**

Además, la RM fue muy útil para detectar recidivas en los casos clasificados como indeterminados mediante PET / TC solo en la próstata como se muestra en la figura 42. Nueve pacientes en total fueron clasificados como indeterminados o equívocos (pacientes 5, 11, 14, 27, 28, 30, 31, 35 y 36), con al menos uno de los trazadores: seis pacientes con  $^{11}\text{C}$ -Colina (pacientes 5, 11, 14, 30, 31 y 35), un paciente con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (paciente 28) y dos pacientes con ambos trazadores (pacientes 27 y 36). Cuando la PET / TC no pudo detectar una recaída local debido a la actividad fisiológica del trazador en la vejiga, el componente de RM fue claramente patológico.

De estos nueve pacientes, cuatro tenían metástasis óseas o ganglionares detectadas con al menos uno de los trazadores (pacientes 5, 11, 14 y 27), lo que hace que el valor añadido de la RM en esos casos sea menos importante. Es bien sabido que tener una recidiva local en el lecho prostático es de menor importancia si hay metástasis presentes al mismo tiempo. No se encontraron resultados indeterminados o equívocos en los ganglios linfáticos o lesiones óseas.

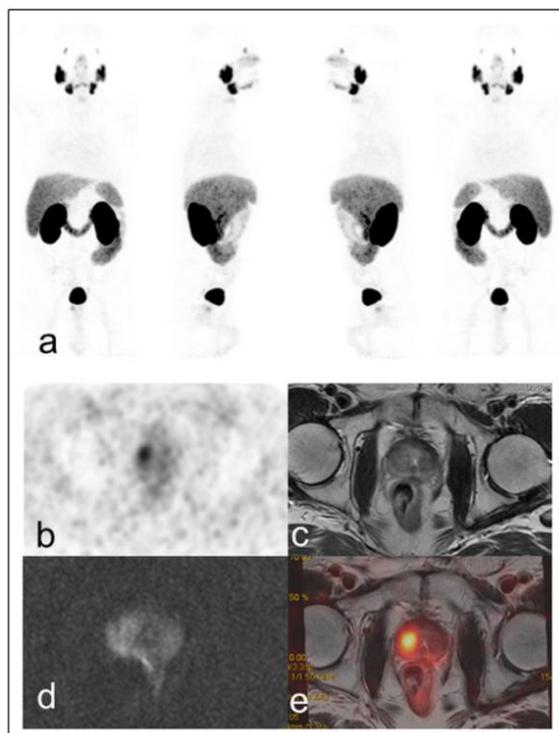
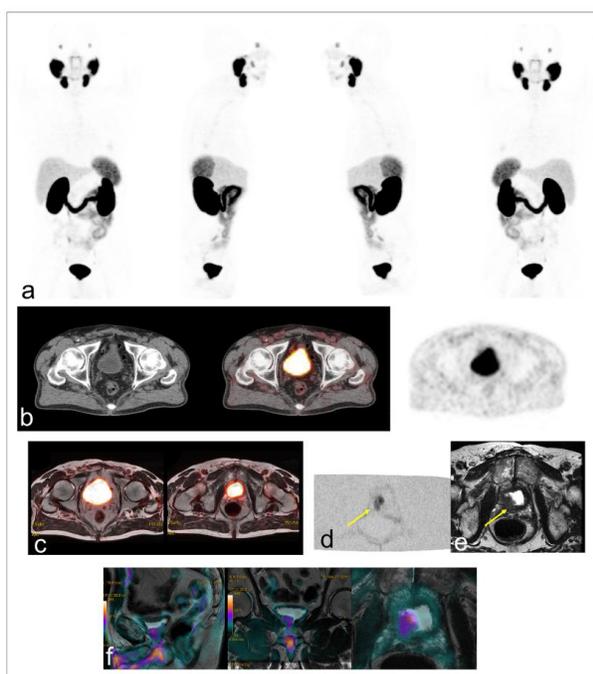


FIGURA 41: MIP, PET  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 axial y PET/MR de alta resolución.

Paciente 2. Paciente de 61 años tratado con radioterapia y hormonoterapia con recidiva de PSA (nivel de PSA 10 ng/ml). MIP y PET  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 axial (a-b), imágenes T2 (c), DWI (d) y PET / MR de alta resolución (e) que demuestran una recaída local coincidente. DWI muestra una restricción de la difusión periférica que se superpone parcialmente a la lesión observada en T2 y coincide perfectamente con la captación de PSMA.



**FIGURA 42:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT e imágenes PET/RM.**

Paciente 36. Imágenes MIP de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (a) de un paciente de 68 años con CaP tratado con cirugía con elementos actuales de recaída bioquímica (nivel de PSA 0,2 ng/ml).  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT (b) e imágenes PET / RM de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (c) sin hallazgos pélvicos anormales. Las exploraciones por RM DWI (d) y T2 (e) de alta resolución muestran una lesión de recidiva local con restricción (flechas) que estaba oculta por la actividad fisiológica vesical. La lesión hipointensa compromete el infundíbulo en la región prostática posterolateral derecha. Las imágenes de fusión MR-DWI se muestran en (f).

### ***Resultados de Modelo clínico 3: $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vs $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 -11ALF***

Se trató de un estudio prospectivo, descriptivo y observacional, en donde se analizaron 66 pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto comprobado por biopsia según la clasificación D'Amico (41) y previo a prostatectomía radical (Gleason  $\geq 6$ ) remitidos a nuestro servicio entre septiembre de 2017 y marzo de 2019.

El rango de edades estuvo comprendido entre 52 y 78 años, con una edad promedio de 63 años.

La mediana de PSA fue de 26.5 ng/mL (rango: 1.7 a 152 ng/mL).

Tanto el PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 como con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 demostraron hallazgos anormales en 56 pacientes (tasa de positividad: 85%) y fueron negativos en 10 pacientes (15%) (Figs. 1 y 2).

Se detectó al menos una lesión sospechosa de metástasis de cáncer de próstata en 20 (30%) y 21 (32%) de 66 pacientes para las imágenes de PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11, respectivamente.

Se observó captación del radiofármaco de grado moderado a intenso en la glándula prostática (valor de SUV  $>2,5$ ) en 53/66 pacientes (80,3%) en el PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 y en 54/66 pacientes (81,8%) en el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. En el resto de los pacientes, el tumor primario mostró leve o ninguna acumulación del radiofármaco.

Se detectaron un total de 145 lesiones extra-prostáticas por al menos un radiofármaco: 131 para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y 123 para  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11.

Se observaron focos hipercaptantes anormales en los siguientes sitios: próstata (77), hueso (n = 56) ganglios linfáticos (n = 88) y pulmón (n = 1).

Discriminando por radiofármaco en la población total, el PET/CT con para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y 123 para  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 identificaron 42 y 53 focos óseos, y 88 y 69 adenopatías, respectivamente.

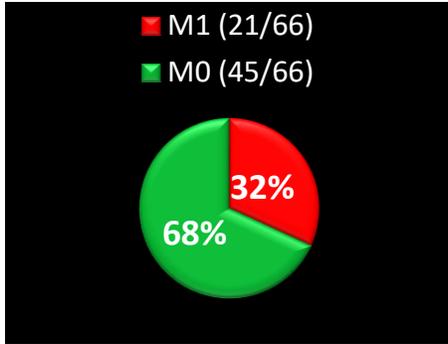


FIGURA 43: Porcentaje de detección de metástasis.

La prueba de Shapiro indica que se rechaza la hipótesis de normalidad ( $P = 0,000$  para ambas distribuciones).

Los gráficos de densidad mostraron que todas las distribuciones de SUVmáx y SR de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 estaban sesgadas hacia la derecha.

En las lesiones concordantes ( $n = 177$ ) se encontró una correlación significativa entre el SUVmáx de ambos radiofármacos ( $r$  de Pearson = 0,90, IC del 95% = [0,87; 0,93,  $P < 0,001$ ]). La  $r$  de Pearson entre la relación lesión-fondo (SUVmáx ratio - SR) es 0,91: IC del 95% = (0,89; 0,94)  $P = 0,000$ .

Además, la asociación entre SUVmáx-galio y SUVmáx-Flúor produce una rho de Spearman de 0,83, que es significativa ( $P = 0,0001$ ).

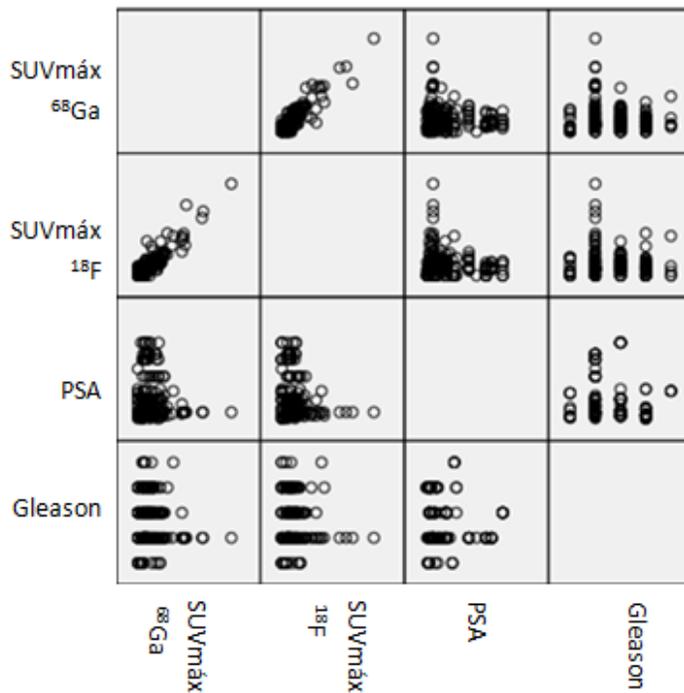


FIGURA 44: Asociaciones entre las variables.

Tanto la mediana como la media global del SUV<sub>máx</sub> muestran valores más altos para <sup>68</sup>Ga-PSMA (mediana: 9,1 vs 7,4; media: 11,9 vs 10,5). Además, tanto la mediana como la media son más altas para la el <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 con respecto a la relación lesión-fondo (SUV<sub>máx</sub> ratio - SR) (mediana: 13,3 vs 12,0; media: 20,4 vs 16,4). La prueba de Wilcoxon y la prueba t para muestras pareadas son significativas (P = 0,000 para ambas pruebas, n = 177 lesiones).

Encontramos un SUV<sub>máx</sub> significativamente más alto para <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 en comparación con <sup>18</sup>F-AIF-PSMA-11 en los focos de los ganglios linfáticos (n = 69) y de la próstata (n = 69): 10,2 (3,00-74,12) versus 7,07 (2,91-72,92) y 7,86 (2,79-34,93) versus 7,4 (2,00-34,93), mediana (rango), para cada trazador, respectivamente (P = 0,000).

El SUV<sub>máx</sub> de <sup>18</sup>F-AIF-PSMA-11 fue mayor en los focos óseos (n = 39) en comparación con el <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (8,92 frente a 7,2 respectivamente, P = 0,02).

Encontramos una relación lesión-fondo (SUV<sub>máx</sub> ratio - SR) significativamente mayor para Al<sup>18</sup>F-PSMA-11 en lesiones óseas concordantes: Mediana: 14,4 vs 13,1; Media: 13,0 frente a 10,9; P = 0,02.

El aumento de los valores de SUV<sub>máx</sub> no se asoció con el aumento de las categorías de Gleason tanto en el PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 CT (R 0,01, p = 0,88) como con <sup>18</sup>F-AIF-PSMA-11 (R 0,02, P = 0,753).

No se observaron asociaciones significativas entre el PSA y el SUV<sub>máx</sub>-Galio (rho de Spearman = 0,001 y valor de p 0,986) o flúor (rho de Spearman = 0,089, P = 0,188).

No se encontró relación entre el SUV<sub>máx</sub> y el tipo de lesión detectada (lesión ósea, ganglionar o prostática).

Existe una fuerte correlación entre el número de lesiones detectadas por galio y por flúor (r = 0,96; rho de Spearman = 0,95, valor de p = 0,000).

Las correlaciones entre el Score de Gleason y el número de lesiones detectadas tanto por flúor como por galio son débilmente positivas: r = 0,214 y r = 0,215; Rho de Spearman = 0,31 para cada trazador; P = 0,01.

Las correlaciones entre el PSA y el número de lesiones detectadas son débilmente positivas (r = 0,355 con galio y r = 0,25 con flúor; rho de Spearman = 0,24 y 0,25, P = 0,06 y 0,04 respectivamente).

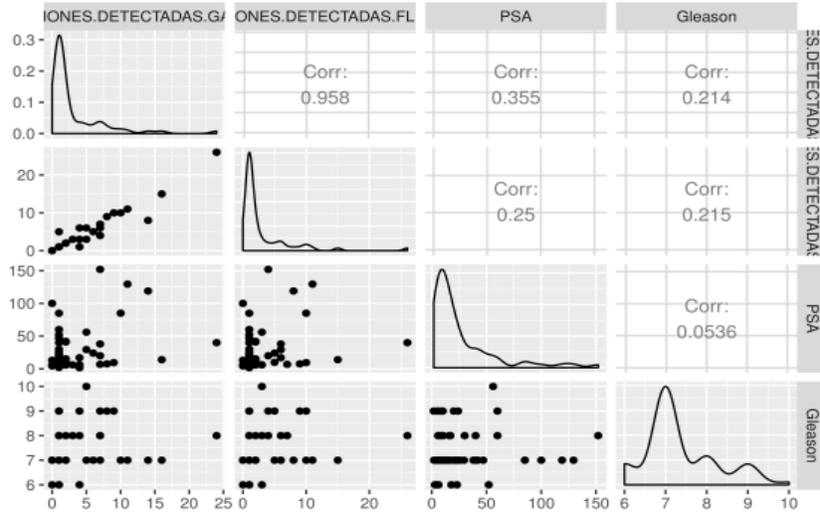


FIGURA 45: Pruebas de significación para coeficiente de Spearman.

La correlación entre el PSA y la puntuación de Gleason mostró una rho de Spearman de 0.09,  $P = 0.44$

También estudiamos la precisión diagnóstica de ambas técnicas identificando metástasis regionales y distantes en toda la población ( $n = 66$ ).

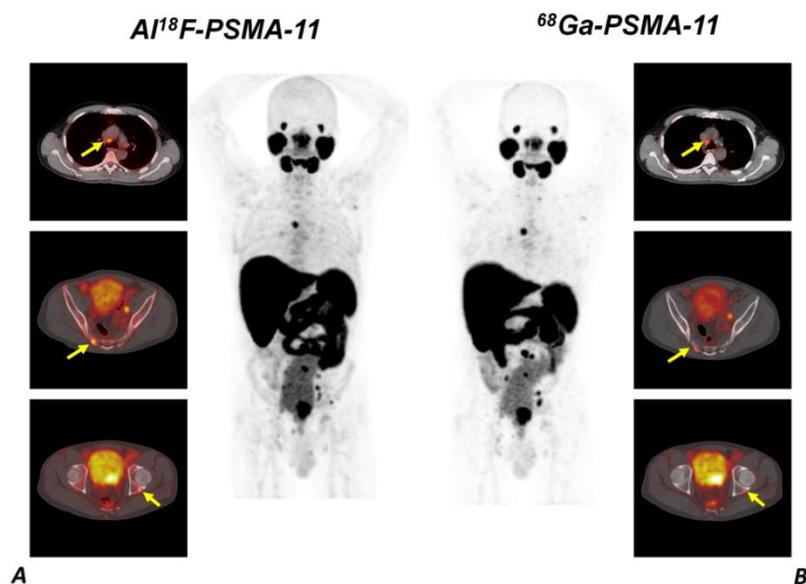
A pesar de algunas diferencias entre el número de lesiones detectadas por los trazadores, todos los pacientes se clasificaron según la presencia general de un hallazgo sospechoso positivo para PSMA (afectación extraprostática: sí / no).

Además, cada lesión se delimitó como resultado verdadero o falso positivo / negativo (VP, FP, VN, FN), según el seguimiento, la imagenología, la biopsia y los niveles de PSA de seguimiento después del tratamiento.

Del total de pacientes sin evidencia de metástasis sistémicas, veintiocho de ellos fueron sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica extendida y se analizaron los resultados de la patología definitiva, comparándolos con la estadificación inicial de los estudios PET/CT. El resto de los pacientes fueron tratados con RT (38/66, 57,6%) asociada o no a HT.

Para la detección de metástasis sistémicas por paciente, los valores de sensibilidad con su IC del 95% fueron los mismos para ambas técnicas: 0,90 (IC 95%: 0,68-0,98). Calculamos una especificidad de 0,96 (IC del 95%: 0,85-0,99) y 0,94 (IC del 95%: 0,82-0,98) para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11, respectivamente.

En un análisis por lesión, el número total de lesiones estudiadas fue de 225, de las cuales 219 fueron positivas según el Gold estándar, ya que seis lesiones óseas resultaron falsos positivos. La composición del resto de lesiones fue la siguiente: 91 ganglios linfáticos, 50 óseas, 77 próstata, 1 pulmón.



**FIGURA 46: Lesiones coincidentes.**

**MIP y cortes axiales PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA11 (A y B respectivamente) que demuestran lesiones metastásicas coincidentes en ganglios linfáticos y lesiones óseas (flechas amarillas).**

De las 219 lesiones positivas por Gold estándar, el galio detectó 201 (Sensibilidad = 0,92) y el flúor 187 (Sensibilidad = 0,85).

Si estudiamos la sensibilidad del galio por zona, tenemos:

LN: 88 en 91. Sensibilidad = 0,97  
 Pulmón: 1 en 1. Sensibilidad = 1,00  
 Óseo: 40 en 50. Sensibilidad = 0,80  
 Próstata: 72 en 77. Sensibilidad = 0,94

Si estudiamos la sensibilidad del flúor por región, tenemos:

LN: 69 en 91. Sensibilidad = 0,76  
 Pulmón: 1 en 1. Sensibilidad = 1,00  
 Óseo: 47 en 50. Sensibilidad = 0,94  
 Próstata: 70 en 77. Sensibilidad = 0,91

La prueba de Mc Nemar no es significativa ( $P = 0,14$ ): no hay evidencia estadísticamente significativa de que una técnica detecte más lesiones que la otra.

Cuando se comparó la tasa de detección para cada trazador de acuerdo con los niveles de PSA, encontramos que por debajo de PSA 21,75 ng/ml (valor medio de nuestra muestra de pacientes) el galio detecta 99 lesiones y el flúor detecta 99 lesiones y McNemar no muestra significación.

Por encima del nivel medio de PSA de 21,75 ng / ml, el galio detecta 104 lesiones y el flúor detecta 94 lesiones. Para valores altos de PSA, superiores a 21,75, casi se alcanzó la prueba de McNemar ( $P = 0,0052$ ).

En la mayoría de los casos,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AlF-PSMA-11 PET/CT resultaron en la acumulación de evidencia que modifica la conducta terapéutica.

El PET/CT cambió el manejo terapéutico en 45/66 pacientes (68%) debido a la detección de lesiones óseas o ganglios linfáticos extrapélvicos que eran indetectables por otras modalidades (gammagrafía ósea, TC o MR). Por tanto, el tratamiento pasó de la cirugía o la radiación local a la terapia sistémica en esos pacientes.

## 7 DISCUSIÓN

### *Discusión Modelo Clínico 1: $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE vs $^{11}\text{C}$ -Colina*

El cáncer de próstata es la segunda causa de mortalidad por cáncer en el hombre y tiene alta prevalencia e incidencia (20).

El uso cada vez más difundido de la dosificación del PSA, así como también el envejecimiento de la población, ha determinado un aumento progresivo en la incidencia de la enfermedad y una migración en cuanto al estadio clínico al momento del diagnóstico.

En consecuencia, la detección y el tratamiento oportuno del cáncer de próstata constituyen una importante prioridad sanitaria. A pesar de la alta incidencia de cáncer de próstata, todavía existe controversia en cuanto al significado de los exámenes de detección y el tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad sobre todo en la estadificación y reestadificación (169).

La detección de lesiones vinculadas a una recurrencia de cáncer de próstata en el contexto de una recaída bioquímica constituye un reto importante para todas las modalidades de imágenes (5).

Después de aplicar un tratamiento con intención curativa por cáncer de próstata clínicamente localizado con cirugía o radioterapia, 15-30% de los pacientes evidencia progresión bioquímica, que precede a una recurrencia clínicamente detectable a nivel pélvico o enfermedad metastásica en un plazo de meses o años (4).

Hasta no hace mucho, el FNR en nuestro país realizaba la cobertura financiera de estudios PET/CT exclusivamente en el escenario clínico de la RBQ, siendo la indicación la siguiente:

#### Reestadificación

Paciente con cáncer de próstata tratado con prostatectomía radical o radioterapia con fines curativos, que en la evolución presenta criterios de recaída bioquímica, definida por aumento de PSA, con un tiempo de duplicación menor a 6 meses o que la velocidad de ascenso sea mayor a 2 ng/ml/año.

EL PET/CT con radiofármacos derivados de la colina ha encontrado un amplio uso para el diagnóstico de recidiva de cáncer de próstata en pacientes con RBQ. Sin embargo, se han publicado numerosos estudios demostrando valores de sensibilidad y especificidad relativamente bajos, especialmente a niveles bajos de PSA (6, 7).

La utilidad del PET/CT con colina radiomarcada en la evaluación de estos pacientes ha sido ampliamente demostrada en varios estudios clínicos (136) que han confirmado una captación preferencial por el cáncer de próstata, los ganglios linfáticos y sus metástasis (170).

Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la colina no es específica para el cáncer de próstata, tanto en la enfermedad intra como extraprostática, y además una alta afinidad del radiofármaco se ha evidenciado por la hiperplasia prostática benigna. Como consecuencia, la

discriminación entre tejido intraprostático benigno y maligno se ve obstaculizada por una baja especificidad (152). Además, la sensibilidad de la PET/CT con colina en la detección del cáncer de próstata localmente recurrente es baja, especialmente en el caso de valores bajos de PSA (134, 139).

En pacientes con cáncer de próstata avanzado, a pesar del éxito terapéutico de las estrategias iniciales, la mayoría se hacen independientes a los andrógenos y progresan con niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) bajo terapéuticas de supresión hormonal. El cáncer de próstata hormono-resistente (CPHR) se define por la progresión de la enfermedad a pesar de la terapia de privación de andrógenos (TPA). Este evento es un desafío clínico, ya que el poder del tratamiento para pacientes con CPHR con metástasis a distancia es muy limitado. Son necesarias urgentemente nuevas estrategias terapéuticas capaces de controlar la evolución de la enfermedad en este estadio de la enfermedad (171).

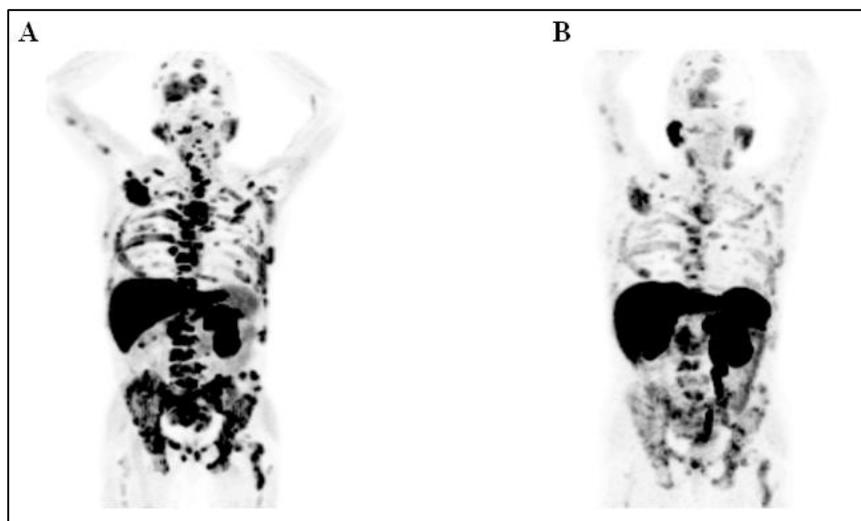
Una serie de investigaciones evaluaron la posible diferenciación neuroendocrina (DNE) de las células de cáncer de próstata en la fase de resistencia a la castración (151, 172). La DNE ha recibido especial atención en los últimos años por las implicaciones pronósticas y terapéuticas, dada la progresión de la enfermedad a pesar de los tratamientos convencionales (173).

La DNE se caracteriza por grupos dispersos de células neuroendocrinas diferenciadas entre una población predominante de células de adenocarcinoma y tiene potencial pronóstico y terapéutico en el cáncer de próstata (148). La DNE ha sido asociada con hasta el 85% de pacientes con CPHR (149). La hiperactivación celular neuroendocrina puede jugar un papel clave en la patogénesis del cáncer de próstata resistente a la castración a través de la producción y secreción de neuropéptidos bioactivos (174).

Recientemente, las terapias de combinación con análogos de la somatostatina han surgido como posibles opciones terapéuticas para los pacientes con cáncer de próstata avanzado andrógeno independiente mediante el uso de radiofármacos emisores de partículas  $\beta^-$  como  $^{90}\text{Y}$  o  $^{177}\text{Lu}$  para radioterapia (172).

Es de relevancia clínica la cuidadosa determinación de la presencia de células neuroendocrinas en el cáncer de próstata, con la identificación de subgrupos de potenciales respondedores a estas terapias (149).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue el de comparar prospectivamente la tasa de detección del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT versus la  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT en pacientes con cáncer de próstata en recaída bioquímica y el de evaluar in vivo la expresión de receptores de la somatostatina con el fin de planificar eventuales terapias dirigida contra estos blancos moleculares.



**FIGURA 47: Imágenes MIP.**

**Paciente con metástasis óseas, en quien se realizó un PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina (A) y con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (B).**

EL valor clínico de la confirmación de un número suficiente de SSTR tendría el fin de planificar una terapia dirigida contra estos blancos moleculares mediante el marcado con isótopos emisores de partículas  $\beta^-$  como  $^{90}\text{Y}$  o  $^{177}\text{Lu}$  logrando un procedimiento combinado con potencial de permitir un abordaje terapéutico basado en las imágenes moleculares (“Theragnostics”) (150, 157, 172).

En este modelo clínico se estudiaron prospectivamente 64 pacientes. En un 48.43% de los pacientes se encontraron hallazgos patológicos en el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Esto coincide con los datos de la literatura, en donde se demuestra captación de trazadores análogos de la somatostatina en diversos tipos de tumores que expresan estos receptores (154, 157, 175).

Por otro lado, en un 46.87% de los pacientes se detectó al menos una lesión característica de cáncer de próstata en el PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina, similar también a lo reportado en la literatura (7, 171).

En la actualidad persiste controversia sobre la eficiencia de la  $^{11}\text{C}$ -Colina en diferentes puntos de corte de PSA y diversos autores establecen valores de entre 1 y 5 ng/mL como discriminador de estudios PET positivos o negativos (134, 139, 176, 177).

En nuestro estudio se valoró la capacidad de detección de enfermedad del PET/CT (positividad de la prueba) en función de los valores del PSA, observando una relación entre ambos parámetros. Así, con un PSA menor a 1 ng/mL se detectan captaciones patológicas en un 6% de los pacientes con Colina y en un 12% de los pacientes con Galio. Con valores entre 1 y 5 ng/mL los porcentajes de detección se elevaban hasta el 54% y 36% respectivamente. Finalmente, se alcanzaron porcentajes del 72% y 80 % (Colina y Galio respectivamente) con valores de PSA igual o superiores a 5 ng/mL.

Para la  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT, con valores de PSA menores o iguales a 4.25 ng/mL (mediana muestral) se identificó al menos una lesión característica para cáncer de próstata en 25% de los pacientes, mientras que 65.75 % de los pacientes presentaron lesiones patológicas con valores de PSA superiores a 4.25 ng/mL. Nuestros resultados fueron similares a los informados en la literatura (7, 134, 136, 139, 171).

Usando el mismo umbral para el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT, el 21.8 % de los pacientes se presentó con al menos una lesión con un nivel de PSA de 4.25 ng/mL y menos. Además, el 75% de los pacientes presentaron lesiones patológicas con valores de PSA superiores a 4.25 ng/mL. Si bien hay trabajos en la literatura que estudian los valores de  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  de los  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-péptidos en pacientes con tumores neuroendocrinos (178), no existen trabajos que lo relacionen con el nivel de PSA en pacientes con cáncer de próstata.

Nuestro estudio demuestra que la tasa de detección del cáncer de próstata recurrente y sus metástasis mejora conforme la elevación del marcador tumoral. Esto coincide ampliamente con los datos reportados en la literatura (134, 176, 177).

Además, se realizó una correlación entre valores de  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  de  $^{11}\text{C}$ -Colina y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE utilizando un coeficiente de correlación no paramétrico (rho de Spearman) y se demostró una correlación estadísticamente significativa, aunque débil entre ambas ( $r = 0.41$ ,  $n = 130$ ,  $p < 0.0001$ ).

Sin embargo, se demostró que la  $^{11}\text{C}$ -Colina detectó mayor cantidad de lesiones con respecto al  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.

El  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  de la  $^{11}\text{C}$ -Colina fue significativamente mayor que el correspondiente al  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE para todas las lesiones concordantes ( $n=130$ ): 6.17 (1.70-15.50) y 4.38 (1.37-26.70),  $p < 0.0001$ ; mediana (rango), respectivamente.

Nuestros resultados fueron similares a los informados en la literatura (174, 154, 155, 156, 178, 150).

Los valores por paciente de sensibilidad y especificidad, con sus intervalos de confianza del 95% fueron los mismos para ambas técnicas: 0.82 (0.65 a 0.93) y 0.90 (0.73-0.98), respectivamente.

Aunque se observó una tendencia hacia una menor sensibilidad para pacientes con niveles de PSA inferiores, la diferencia no fue estadísticamente significativa: 0.63 vs. 0.89;  $p=0.13$ ; mismos valores para ambos trazadores, para pacientes con  $\text{PSA} < 4.25$  y  $\geq 4.25$  ng/mL, respectivamente. Esto puede estar influenciado por el tamaño de la muestra y en el hecho de que la mayoría de los pacientes presentaban valores de PSA elevados, lo que constituyó una limitación en el estudio. Desafortunadamente, nuestro estudio no incluyó suficientes pacientes con valores de PSA más bajos.

Se han documentado algunos resultados discordantes (Figura 30). La diferente captación entre los radiofármacos puede ser debido a diversidad de factores, como por ejemplo terapias previas, la influencia del tratamiento antiandrogénico, diferentes variables histológicas del cáncer de

próstata, características biológicas diferentes como la expresión de receptores de la somatostatina o los transportadores de colina o tumoral entre otros.

Cuatro pacientes con resultados PET/CT positivos fueron operados (a los pacientes número 7, 32 y 46 se les informó ganglios positivos, y al paciente número 19 se le informó captación en lecho prostático) y la anatomía patológica de los mismos reveló alteraciones inflamatorias (Figuras 48 y 49).

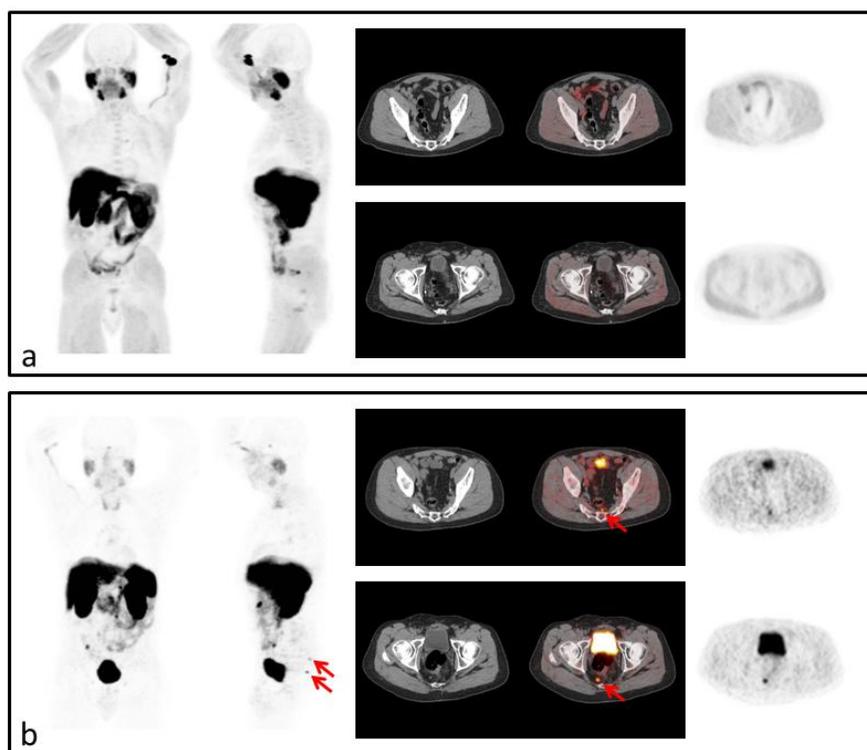
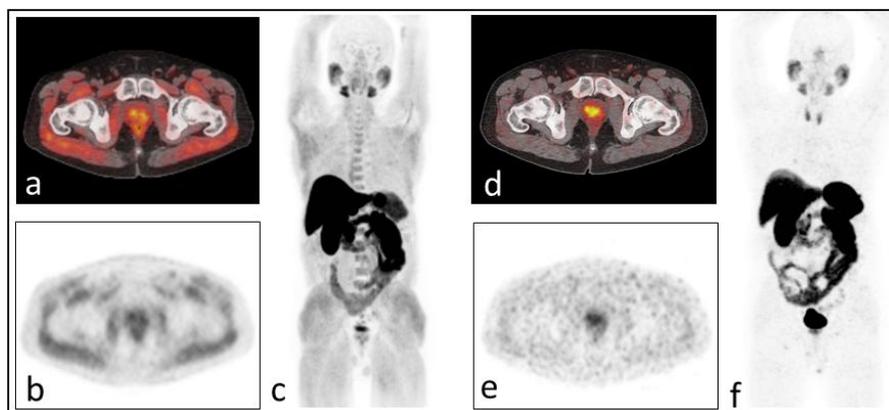


FIGURA 48: PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina y con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Lesión ganglionar inflamatoria.

Paciente número 32. Paciente tratado con prostatectomía radical sin tratamiento adyuvante y recaída bioquímica con PSA de 4.59 ng/mL. Las imágenes con  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT (a) no muestran áreas focales de hipercaptación anormal del radiofármaco sugestivas de actividad tumoral. En (b) se muestra hipercaptación de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE en un linfonodo perirrectal derecho y en una adenopatía presacra (flechas rojas) que fueron histológicamente confirmados como un resultado falso positivo para metástasis (inflamación)



**FIGURA 49:** PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina y con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Captación en glándula prostática.

**Paciente número 19.** Hombre de 59 años con cáncer de próstata irradiado en 2014. Actualmente recaída bioquímica. PSA en ascenso con valores de 1,38 ng/mL. Hiper captación asimétrica de ambos radiofármacos,  $^{11}\text{C}$ -Colina (a-c) y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (d-f), en la glándula prostática cuya biopsia posterior revela tejido inflamatorio (falso positivo)

Se ha visto que los receptores de la somatostatina se expresan también en los macrófagos que juegan un rol en los procesos inflamatorios y que además se puede encontrar un aumento en la actividad colinquinasa de estas células cuando son activadas.

La captación de  $^{11}\text{C}$ -Colina y  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE en procesos inflamatorios o infecciosos, puede limitar la especificidad de estas técnicas para la detección de enfermedad metastásica oculta y debe ser tomada en cuenta a la hora de decidir maniobras invasivas (170). Esto motivó una publicación por parte de nuestro grupo informando de los posibles falsos positivos de estas técnicas (180).

En esta serie de pacientes se demuestra que tanto el PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina como con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, mediante diferentes mecanismos, poseen capacidad de detección de lesiones patológicas en el estudio de recidivas bioquímicas ocultas del carcinoma de próstata, y esto parece ser dependiente del nivel del PSA, lo que coincide ampliamente con los datos reportados en la literatura (175, 176, 177).

El  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE como aplicación diagnóstica busca identificar receptores de la somatostatina en el cáncer de próstata. Como aplicación terapéutica sería posible la marcación de los mismos análogos de la somatostatina con radioisótopos beta negativos ( $^{177}\text{Lu}$ ) con la finalidad de irradiar en forma específica estas células tumorales (149). La terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE puede ser efectiva en aquellos pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente que no poseen otras opciones terapéuticas y se demuestra una captación suficiente de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE en las lesiones tumorales observadas en el PET/CT.

A pesar de que existe alta coincidencia entre ambas técnicas, lamentablemente los bajos valores de  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE condicionan la elección del trazador (dado que existe superioridad en el nivel de captación y número de lesiones detectadas con  $^{11}\text{C}$ -Colina), y contraindican una posible terapia radioguiada con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

En este trabajo la adquisición de las imágenes se realizaron 30 minutos post inyección del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Diversos trabajos adquieren las imágenes 45 a 60 minutos post inyección. Sería de interés valorar si el tiempo de adquisición influye en los resultados.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Hubiera sido deseable correlacionar el valor de Gleason con los resultados ya que está descrito que la diferenciación neuroendocrina parece relacionarse con la agresividad (148). Tampoco disponemos de datos de marcadores tumores específicos de tumores neuroendocrinos como la cromogranina A en nuestros pacientes. Finalmente, hubiéramos deseado haber podido realizar estudios dirigidos histológicos de las lesiones para conocer el verdadero significado de la captación del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.

Como conclusiones, si bien el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT y la  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT parecen tener valor complementario en la evaluación de los pacientes con cáncer de próstata en recaída bioquímica, es preferible la  $^{11}\text{C}$ -Colina.

Los resultados de este modelo clínico fueron publicados (161).

Sin embargo, con la  $^{11}\text{C}$ -Colina persiste el problema de baja sensibilidad a niveles bajos de PSA (139).

Se necesitan por lo tanto nuevos trazadores con una mejor precisión de diagnóstico. Esto motiva la búsqueda de nuevos radiofármacos con mejores valores diagnósticos.

### ***Discusión Modelo Clínico 2: $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vs $^{11}\text{C}$ -Colina***

Como se mencionó previamente, el PSMA o antígeno prostático específico de membrana (una glutamato carboxipeptidasa de tipo 2) es una metaloenzima con función proteasa que se encuentra en la membrana de células prostáticas normales. Se sabe además que el PSMA se sobreexpresa en la superficie celular de las células CaP (de 100 a 1.000 veces) en comparación con tejidos normales como el intestino delgado, las células tubulares renales y las glándulas salivales (9). Además, su sobreexpresión aumenta en carcinomas de próstata pobremente diferenciados, metastásicos y hormono refractarios (181 y 182).

Se ha demostrado que los inhibidores del PSMA basados en estructuras tipo urea (Glu-NH-CO-NH-Lys), se unen en forma específica a esta molécula. La unión de dicho farmacóforo a un quelante acíclico (HBED-CC, DOTA u otros), mediante un espaciador adecuado y su posterior marcado con  $^{68}\text{Ga}$ , constituye una alternativa atractiva para la obtención de un radiofármaco PET para diagnóstico de cáncer de próstata:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC o  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (11 y 166).

Adicionalmente, cabe destacar que el PSMA constituye un blanco específico promisorio para la terapia debido a su localización transmembrana y a su internalización después de la unión con el ligando. Es así como el PSMA puede ser marcado con  $^{177}\text{Lu}$  (radioisótopo emisor de electrones usado en radioterapia metabólica). De esta manera, se puede lograr un procedimiento combinado con potencial de permitir un abordaje terapéutico basado en las imágenes moleculares. Esta estrategia que emplea compuestos similares en diagnóstico y terapia capaces de reconocer el mismo blanco molecular se denomina “Theranostics”.

Diversos autores estudiaron la toxicidad y eficacia del tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA en una serie de pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente. Se demostró una importante dosis absorbida tanto en las metástasis óseas como en las ganglionares, descenso de severidad del dolor y del PSA. No se registraron casos de toxicidad hematológica o renal significativas (183).

Varios estudios han demostrado la superioridad diagnóstica de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT para detectar recaídas y metástasis en pacientes con cáncer de próstata en comparación con el Gold estándar previo, la colina radiomarcada (10, 160, 161, 181, 184): un alto contraste de imagen debido a una señal de fondo baja, mejor sensibilidad en la detección de lesiones pequeñas debido a una alta captación de radiofármaco y mejores tasas de detección de cáncer de próstata recurrente y sus metástasis, especialmente a niveles bajos de PSA. Sin embargo, el PSMA marcado tampoco es específico para el cáncer de próstata y cada vez hay más pruebas que sugieren que el PSMA se puede expresar en otros tumores sólidos. Este hecho puede limitar la especificidad de la técnica (9).

En un total de 36 pacientes, en el 75% de los casos se detectó al menos una lesión sospechosa de CaP en el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 mientras que solo el 53% de los pacientes presentó hallazgos patológicos EN PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina. Nuestros resultados fueron similares a los reportados en la literatura (6, 138, 185, 186, 187, 188, 189). El PET/CT con  $^{11}\text{C}$ -Colina no reveló lesiones sospechosas en 17 pacientes, mientras que solo 9 pacientes se presentaron sin ningún hallazgo patológico en el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

El PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 detectó significativamente más lesiones de CaP en comparación con la colina. Estos datos también son similares a nuestro informe anterior sobre este ligando de PSMA (181). Además, las tasas de detección de colina concuerdan con los datos reportados en la literatura (6, 138, 185, 186, 187, 188, 189). También demostramos una relación tumor/fondo - SR significativamente mayor con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 que con  $^{11}\text{C}$ -Colina. Se han informado resultados similares en la literatura (10, 163). Por lo tanto, el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 demostró ser claramente superior en la detección de lesiones de CaP en comparación con la  $^{11}\text{C}$ -Colina PET/CT, especialmente a niveles bajos de PSA.

Aunque la literatura establece que la positividad del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT depende del valor de PSA (PSA <0,5), en este estudio solo 6 pacientes tienen valores de PSA <0,5 ng / ml y 27 pacientes tienen PSA > 1 ng/mL.

Como resultado, el criterio del punto de corte estadístico se estableció de acuerdo con los valores de PSA de la muestra, es decir (PSA medio = 3,3 ng/ml). Desafortunadamente, nuestro estudio no incluyó suficientes pacientes con valores de PSA más bajos que puedan beneficiarse potencialmente del tratamiento de rescate.

A pesar del pequeño número de pacientes inscritos, este estudio refuerza la alta tasa de detección de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 a niveles bajos de PSA, en comparación con la  $^{11}\text{C}$ -Colina en un diseño de ensayo prospectivo.

En los últimos años, el advenimiento de nuevos métodos de imagenología molecular, como la resonancia magnética, puede proporcionar a los médicos información útil que puede tener un impacto en el tratamiento de los pacientes con CaP. La RM multiparamétrica ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para la detección de recidivas locales y regionales después del

tratamiento en pacientes con CaP (190). Recientemente se ha introducido el PET/MRI con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA con resultados prometedores. Esta combinación permite un excelente detalle morfológico, información funcional de múltiples parámetros y datos de información molecular. En este contexto, el sistema trimodal de PET/CT-MRI incluye la transferencia del paciente en un transbordador dedicado de una modalidad a otra sin cambiar la posición del paciente (191). Esta novedosa técnica de imágenes secuenciales podría conducir a una mejora significativa en la detección de CaP.

Afshar-Oromiehet al. (160) y Eiber et al. (192) evaluaron la viabilidad del sistema híbrido PET/MRI con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. En sus estudios, demostraron que el cáncer de próstata se detecta con mayor facilidad y precisión con el sistema híbrido  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/MRI, que con el PET/CT, y con menos exposición a la radiación. En consecuencia, esta nueva técnica podría aclarar los resultados no concluyentes del PET/CT.

En cuanto a la evaluación pélvica, se encontraron lesiones metastásicas en 25 pacientes (69%) con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, 18 (50%) con  $^{11}\text{C}$ -Colina y 21 (58%) con RM (3,0T). La tasa de detección del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 fue mayor que la de la RM en la detección de los ganglios linfáticos pélvicos, como ha descrito la bibliografía (193, 194). Las ventajas del sistema trimodality PET/CT-MRI incluyen una corrección de atenuación más precisa, una cuantificación de PET confiable, un contraste superior de tejidos blandos y una mayor flexibilidad de imagen que mejora la precisión del diagnóstico del CaP (190, 191). La adquisición secuencial de las técnicas reduce los problemas relacionados con la falta de alineación y el cambio de posición del paciente. Un hallazgo importante en nuestro estudio es que la RM fue muy útil para detectar recidivas en casos clasificados como indeterminados en el lecho prostático mediante el PET/CT, especialmente en pacientes con recidivas locales detectadas cerca de la vejiga como se describe en la literatura (160, 192) y se muestra en la Figura 42. En estos pacientes, el PET/CT no pudo detectar una recidiva local debido a la actividad fisiológica del trazador en la vejiga, mientras que la RM fue claramente patológica.

En los casos en que el PET/CT no muestre elementos patológicos y persista una alta sospecha de recidiva local, sería recomendable completar el estudio con una RM de la región, dado el mayor rendimiento de este método en este escenario.

Como resultado de estas Investigaciones, desde el año 2015 en adelante el radiofármaco de elección en Uruguay para la reestadificación de pacientes con cáncer de próstata en RBQ es el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

Los resultados de esta investigación fueron publicados (161).

### ***Discusión Modelo Clínico 3: $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vs $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11***

Después del diagnóstico de CaP realizado por biopsia histológica, los pacientes se estratifican en distintos grupos de riesgo según los niveles de PSA y la puntuación de Gleason (195, 196).

El tratamiento óptimo en los tumores de alto grado incluye la prostatectomía y/o radioterapia con intención pretendidamente curativas, y más del 80% de los pacientes permanecen libres de enfermedad durante aproximadamente 7 años (197, 198).

Sin embargo en la etapa inicial de la enfermedad al menos el 12% de los pacientes tienen afectación metastásica y en consecuencia un tiempo de supervivencia más corto (199).

Se ha demostrado una mejoría en la supervivencia a largo plazo si se realiza la prostatectomía radical combinada linfadenectomía en pacientes con compromiso de los ganglios linfáticos (200, 201, 202, 203, 204).

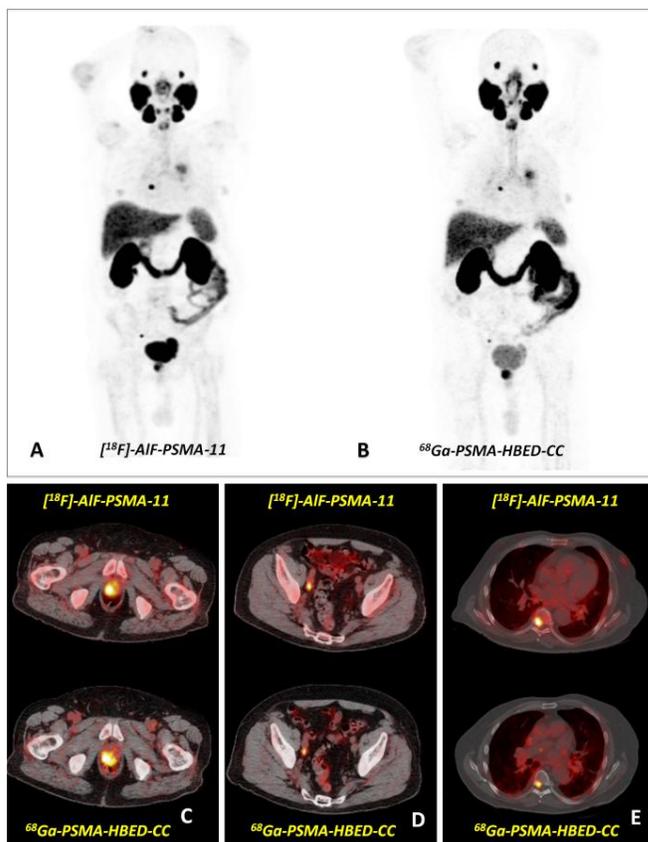
Como en toda patología oncológica la estadificación clínica y el TNM son de capital importancia para definir tratamientos y establecer pronósticos. En el cáncer de próstata se manejan porcentajes nada despreciables de sub y sobre-estadificación que pueden llegar a un 30%. Esto se debe a las limitaciones de los diferentes estudios para definir el estadio local y la presencia de metástasis ganglionares y a distancia, entre los que contamos con el tacto rectal, la punción biópsica prostática, la resonancia nuclear multiparamétrica, la tomografía computada y el centellograma óseo.

Aunque la TC, la RM de la parte inferior del abdomen o el CO se recomiendan en las pautas de la Asociación Europea de Urología y la Red Nacional Integral del Cáncer, estas técnicas de imagen convencionales tienen baja sensibilidad para la estadificación de los ganglios linfáticos en pacientes con CaP primario de riesgo intermedio a alto riesgo (205, 206).

Es por lo tanto importante disponer de técnicas que permitan detectar lesiones metastásicas en forma precoz para ofrecer a estos pacientes opciones terapéuticas efectivas.

La introducción de la tecnología PET/CT y PET/MR basada en información molecular ha llevado a una revolución en el diagnóstico por imágenes en el cáncer de próstata mejorando la detección de enfermedad metastásica en comparación con CT o MRI (207, 208).

Este modelo clínico busca ampliar la indicación del estudio PET/CT a la estadificación inicial donde es imperativo descartar la presencia de metástasis a distancia lo que condicionan el tratamiento.



**FIGURA 50:** MIP e imágenes de fusión PET/CT.

*Paciente con cáncer de próstata en estadificación inicial estadificado con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 (A) y  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (B) PET/CT. Lesión prostática (C), metástasis en ganglio linfático ilíaco externo derecho (D) y lesión ósea en T7 demostradas con ambos trazadores.*

Entre la multiplicidad de radiofármacos estudiados para la estadificación inicial, los derivados de colina radiomarcada mostraron un rendimiento inicial alentador que demostraba una alta especificidad (95%) pero una sensibilidad moderada (33-50%) para la detección de propagación metastásica linfática (131, 132, 209, 210, 211, 212). También se valoró el potencial de los trazadores basados en colina para la detección de la diseminación metastásica a distancia (6, 188). Como se dijo previamente, la colina no es específica para el carcinoma prostático y es dependiente de los niveles de PSA.

En el contexto de la estadificación inicial, el PSMA radiomarcado parece identificar de forma preferencial el cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.

En tal sentido el presente proyecto propone realizar aportes significativos y originales, empleando dos radiofármacos PET capaces de evaluar aspectos moleculares de la enfermedad:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 con un gran potencial de traslación a la rutina clínica asistencial en un área de alta relevancia sanitaria como lo es la estadificación inicial en el cáncer de próstata.

Tiene como objetivo el poder utilizar la técnica PET/CT en un nuevo escenario clínico y además utilizar un nuevo radiofármaco,  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 con diversas ventajas sobre el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, como por ejemplo realizar un mayor número de pacientes, la adquisición de imágenes tardías, mejores valores diagnósticos e imágenes de mejor resolución al presentar una  $E\beta_{\text{max}}$  menor y un periodo de semidesintegración mayor.

A nivel internacional se han realizado múltiples Investigaciones para demostrar la utilidad del  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en la estadificación inicial del cáncer de próstata. Eiber et. al. estudiaron 53 pacientes con cáncer de próstata con diferentes técnicas diagnósticas y obtuvieron los siguientes resultados: tasa de detección del cáncer de próstata del 66% para la RM, 92% para la PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y 96% con la fusión PET/RM con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (162).

Una investigación preliminar realizada en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo confirmados por biopsia, obtuvo buenos resultados en la localización del tumor intraprostático con una sensibilidad y especificidad del 92% para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 Un trabajo prospectivo posterior que comparó la PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y la RM mostró resultados variables: sensibilidad y especificidad de la PET/CT del 49 y 95% respectivamente en comparación con la RM que mostró una sensibilidad del 44% y una especificidad del 94%. Estos hallazgos muestran una baja sensibilidad para ambas técnicas, pero alta especificidad (164).

En los últimos años ha surgido la posibilidad de marcar las mismas moléculas que se emplean en la marcación de  $^{68}\text{Ga}$  con  $^{18}\text{F}$  empleando el complejo AIF+. El complejo AIF+ simula el tamaño y carga del  $^{68}\text{Ga}$  permitiendo emplear en la marcación los mismos precursores desarrollados para las marcaciones con  $^{68}\text{Ga}$  sin la necesidad de introducir modificaciones químicas para la marcación en forma covalente.

Unos de los primeros trabajos en marcar el PSMA-11 con AIF, fue publicado por Stefano Boschi et al. (213), en el cual realizó la marcación manual y la evaluación preclínica del  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11. Este tipo de marcación funciona muy bien en forma manual con volúmenes reducidos. Para poder aplicar este tipo de compuestos a la rutina clínica, es necesario poder contar con altas actividades del radiofármaco, por lo cual no es viable realizar la misma en forma manual.

Para poder transferir la síntesis hacia una plataforma automática de síntesis como las que cuenta el CUDIM es necesario la optimización de la marcación directamente en los módulos automáticos de síntesis.

Tomando como base el trabajo de L. Allot, et al. (214), se optimizó la marcación y la purificación de  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 en el módulo de síntesis Tracer lab FN (GE) disponible en CUDIM.

Nuestro grupo fue el primero en optimizar la síntesis de un ligando de PSMA GLU-UREA-LYS (AHX) -HBED-CC radiofluorado  $\text{Al}^{18}\text{F}$  en una plataforma de síntesis automatizada. El método propuesto permitió la producción de  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 con una pureza radioquímica adecuada, presentando la incorporación de este tipo de marcaje a una plataforma sintética comercial. Se lograron altas actividades, con una metodología simple y robusta apropiada para fines clínicos (17).

Se espera que  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 tenga un rendimiento comparable al de otros trazadores dirigidos a PSMA marcados con  $^{18}\text{F}$ .

Es de notar que el PET/CT con PSMA radiomarcado en combinación con la RM multiparamétrica (mpMRI) podría permitir una valoración más completa de los ganglios linfáticos, estructuras óseas y estadificación local del tumor, con mayor precisión e información molecular adicional (215, 216).

En este estudio prospectivo, descriptivo y observacional, comparamos el valor diagnóstico del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 en comparación con el  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11, en la detección de enfermedad metastásica en una muestra de pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto en etapa de estadificación inicial previo a la prostatectomía radical y su impacto general en el manejo terapéutico de los pacientes.

Entre septiembre de 2017 y marzo de 2019, un total de 66 pacientes con estas características se realizaron un PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y otro con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11.

Se excluyeron los pacientes con otros tumores además del prostático, enfermedad benigna como PAGET o metástasis confirmadas.

Se realizó una comparación sistemática entre los resultados obtenidos con ambos trazadores con respecto al número de lesiones PSMA-positivas detectadas, el SUV<sub>máx</sub> y la relación lesión/fondo, tipo de lesión (ganglio, óseo, próstata, otros), el valor PSA y el Score de Gleason.

Además, cada lesión fue catalogada como resultado verdadero o falso positivo/negativo (VP, VN, FP, FN) en base al seguimiento, imagenología, biopsia y seguimiento de los niveles de PSA después del tratamiento (217).

La captación en las lesiones intraprostáticas y las metástasis en los ganglios linfáticos regionales se correlacionó con la histopatología final, cuando fue posible.

Se detectaron lesiones indicativas de CaP en PET/CT en el 85% (de los pacientes 56 de 66) con ambos radiofármacos.

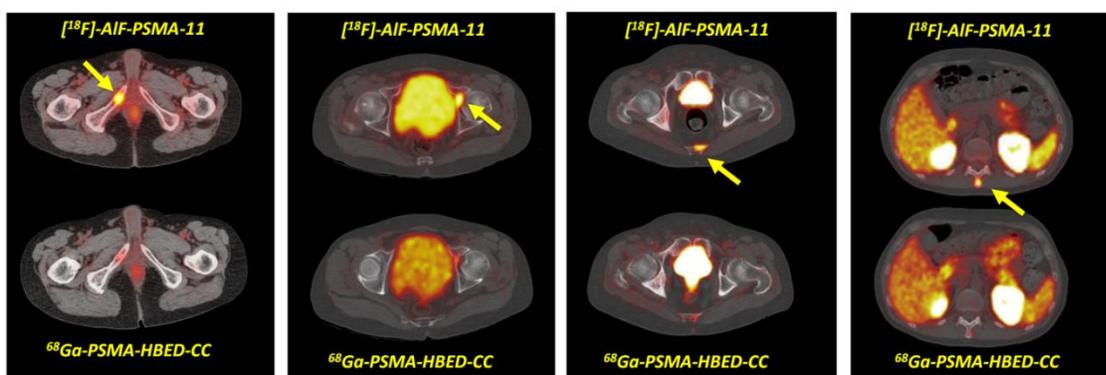
A nivel prostático se observaron claramente 54 focos anormales con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (81,8%) y 53 con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 (80,3%), mientras que el resto de los pacientes presentaron captación nula, difusa o irregular.

Estos datos también son similares a informes anteriores sobre estos ligandos de PSMA en los que se reveló que más del 90% de los cánceres de próstata primarios muestran niveles de expresión de PSMA de moderados a altos mediante el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (218).

Se sabe que menos del 10% de los tumores de cáncer primario pueden no sobreexpresar PSMA (192) y que pueden ocurrir escaneos falsos negativos si un cáncer de próstata está poco diferenciado o muestra aberraciones neuroendocrinas (181, 219). Además, la baja expresión de PSMA causada por heterogeneidad tumoral podría ser responsable de resultados PET/CT falsos negativos en algunos pacientes (220, 221).

Se supone que el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 revela el mayor contraste en las metástasis de los ganglios linfáticos, seguido de las metástasis óseas, las recaídas locales y las metástasis de los tejidos blandos (184). Además, debido a su baja señal de fondo permite la detección de metástasis óseas y viscerales que pueden conducir a una terapia sistémica (160), pero si se excluyen pueden determinar a una terapia curativa (43).

Se detectaron un total de 131 lesiones características de CaP en 20 pacientes usando el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT y 123 lesiones fueron detectadas en 21 pacientes con el  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11, lo que hace un total de 145 lesiones vistas por uno o el otro radiofármaco. Cada radiofármaco detectó 42 y 53 lesiones óseas, respectivamente. Todas las lesiones sospechosas de LN identificadas por  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 (68) también se detectaron con GALIO, que identificó 19 lesiones LN adicionales.



**FIGURA 51:** Lesiones óseas visualizadas con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 y con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11

Nuestros resultados fueron como los reportados en la literatura (218).

En las lesiones concordantes ( $n = 177$ ), existe una fuerte correlación entre los valores de SUV<sub>máx</sub> de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA y de  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 (correlación  $r$  de Pearson = 0,9,  $P < 0,001$ ).

El SUV<sub>máx</sub> medio en las lesiones concordantes positivas para PSMA fue de 11,9 para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA y de 10,5 para  $^{18}\text{F}$ -PSMA-11 ( $p = 0,000$ ,  $n = 177$  lesiones).

También encontramos una SR significativamente diferente para ambos trazadores: 13,3 (0,95-176) y 12,0 (2,67-132), mediana (rango), para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11, respectivamente.

La prueba de Wilcoxon y la prueba  $t$  para muestras pareadas dan valores de  $p = 0,000$ .

El  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 demostró por lo tanto un SUV<sub>máx</sub> significativamente más alto en lesiones concordantes en comparación con  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11, y también una mejor relación de tumor a fondo, en términos de valores de media y de mediana.

Estos datos también son similares a los informes anteriores sobre estos ligandos de PSMA.

Dietlein y col. en su trabajo no encontraron diferencias significativas en SUV<sub>máx</sub> y en las proporciones de tumor/fondo entre <sup>18</sup>F-DCFPyL y <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC utilizando el hígado o el mediastino como órgano de referencia, pero demostraron valores significativamente más altos cuando el riñón, el bazo o la parótida se utilizaron como órgano de referencia (M. Dietlein et al). Sin embargo, se observaron metástasis esqueléticas adicionales para [<sup>18</sup>F] DCFPyL en comparación con [<sup>68</sup>Ga] Ga-PSMA-HBED-CC (15).

A pesar de estas diferencias en general se observó una buena correspondencia entre los hallazgos de [<sup>18</sup>F] DCFPyL y [<sup>68</sup>Ga] Ga-PSMA-HBED-CC. Estos hallazgos apoyan la idea de que el <sup>18</sup>F-DCFPyL proporciona al menos un contraste de tumor/fondo comparable con el del <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC (15).

Estos resultados son consistentes con esta investigación en la que el SUV<sub>máx</sub> y SR de <sup>18</sup>F-AIF-PSMA-11 fueron más altos en focos concordantes óseos en comparación con el <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (7,2 0 vs 8,92 y 14,4 vs 13,1, respectivamente).

Se encontró una fuerte correlación entre el SUV<sub>máx</sub> del galio y del flúor (rho de Spearman de 0,83, P = 0,001) y entre el número de lesiones detectadas por ambos radiofármacos (r = 0,96).

El aumento de los valores de SUV<sub>máx</sub> no se asoció con el aumento de las categorías de Gleason, los niveles de PSA o el tipo de lesión detectada.

Hoffman et al descubrieron en su investigación que había una tendencia a aumentar el SUV<sub>máx</sub> con el aumento de PSA (222).

Afshar-Oromieh et al describieron una fuerte asociación entre el nivel de PSA y las exploraciones PET/CT <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 positivas (184).

Koerber y col. observaron un SUV<sub>máx</sub> medio significativamente más alto en tumores con clasificación de riesgo d'Amico más alta y GS de biopsia (p <0,001 para análisis agrupados) (223).

Con respecto a las metástasis a distancia y la afectación de los ganglios linfáticos regionales, la bibliografía es un poco confusa y contradictoria.

Varios autores han estudiado la estadificación ganglionar previo al tratamiento utilizando derivados radiomarcados de colina (<sup>11</sup>C o <sup>18</sup>F) con resultados principalmente decepcionantes, con diferentes valores de sensibilidad que van desde el 10% (188) al 60% (131), lo que seguramente estuvo influenciado por el pequeño tamaño de la muestra o el diseño retrospectivo.

Una revisión sistemática y un meta-análisis de Evangelista et al. en la estadificación inicial de LN reveló una sensibilidad promedio del 49,2% (95% -CI: 39,9 - 58,4%) y una especificidad combinada del 95% (95% -CI: 92,0 - 97,1%) (132).

Aunque se logró una alta especificidad en la mayoría de ellos, se puede concluir que los estudios basados en histología sobre la estadificación de LN con  $^{11}\text{C}$ -Colina antes del tratamiento son limitados y demuestran resultados contradictorios (6, 188).

Según los resultados de la investigación de Steuber que confirmó la experiencia de estudios previos, la exploración por FEC PET/CT no demostró ser útil para la estadificación de LN en el CaP localizado antes del tratamiento y, por lo tanto, no debe aplicarse si se sospecha una enfermedad metastásica clínicamente oculta (224).

El desarrollo de nuevos radiofármacos con una afinidad considerablemente mayor por las células tumorales representa desafíos para las futuras actividades de investigación en la estadificación del CaP basada en el PET/CT.

Debido al hecho de que el tejido graso linfático o retroperitoneal normal no exhibe expresión de PSMA, el LN metastásico puede detectarse con una relación favorable entre lesión y fondo (218).

Los estudios iniciales en el escenario de CaP recurrente con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 describieron resultados primarios prometedores (158).

Algunos autores habían alcanzado una sensibilidad del 88,1% para la detección de LN metastásicos mediante el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT en la estadificación inicial, aunque la mayoría de las lesiones no fueron verificadas por histopatología (184).

Maurer et al, sugieren que la estadificación preoperatoria de LN con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET demostró ser superior a las imágenes de rutina estándar y tiene el potencial de reemplazar las imágenes estándar actuales para esta indicación si se confirma mediante estudios prospectivos (218). Fueron los primeros en estudiar una gran cohorte de 130 pacientes con CaP de riesgo intermedio a alto y en un análisis basado en pacientes y basado en plantillas observaron para el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET una sensibilidad del 65,9% y 68,3% con una especificidad de 98,9% y 99,1% para estadificación de LN.

Giesel y su equipo demostraron una excelente sensibilidad del 94,7% con  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET / CT en la detección de metástasis de ganglios linfáticos en la pelvis, incluidos ganglios tan pequeños como 1 mm (16), aunque en otras series la sensibilidad para estos ganglios tan pequeños eran limitada.

Por otro lado, un análisis reciente que evaluó el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET para la estadificación de LN en 30 pacientes con CaP de alto riesgo (12 de ellos con metástasis de LN en histopatología) reportó una baja sensibilidad del 33% y una especificidad del 100% (225).

Muchos datos publicados no recomiendan el uso clínico rutinario de la tecnología PET/CT para detectar metástasis de LN ocultas antes del tratamiento inicial porque sugieren que la detección de metástasis tumorales microscópicas podría perderse, lo que conduce a una sensibilidad deficiente de la técnica (158 y 184).

En nuestro trabajo, para la detección de metástasis sistémicas por paciente los valores de sensibilidad con su IC del 95% fueron los mismos para ambas técnicas: 0,90 (IC 95%: 0,68-0,98). Calculamos una especificidad de 0,96 (IC del 95%: 0,85-0,99) y 0,94 (IC del 95%: 0,82-0,98) para  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11, respectivamente.

Lars y sus colegas sugieren que el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT es igualmente susceptible a la mayor debilidad del tamaño micrometastásico de los depósitos tumorales (131) y en su experiencia inicial revelaron que al igual que otras modalidades de estadificación, el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 también es limitado en la detección de todos los LN antes de la PR cuando se utiliza la histología como estándar de referencia (225).

Tres ganglios linfáticos en dos pacientes diferentes fueron histológicamente positivos para metástasis, lo que significa un resultado de PET/CT falso negativo.

Esto está en consonancia con los hallazgos de Van Leeuwen et al. y Budäus, et al. (225), quienes concluyeron que el rendimiento del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 puede ser susceptible al micro tamaño de los depósitos tumorales (<5 mm). Hirmas Nader concluyó en su trabajo que casi todas las metástasis de ganglios linfáticos falsos negativos tenían menos de 5 mm de diámetro

En nuestra selección inicial se excluyeron 5 pacientes porque tenían segundos tumores distintos al de la próstata, y este fue un criterio de exclusión. Se sabe que la expresión de PSMA ha sido reportada en la neovasculatura de algunos tumores sólidos como cáncer de colon, mama, vejiga y riñón, lo que puede limitar la especificidad de la técnica (226, 227).

Solo un paciente de nuestra serie presentó una lesión correspondiente a un nódulo pulmonar. En este caso no se disponía de confirmación histopatológica, pero como tenía otras metástasis óseas y de LN se le consideró y se trató como cáncer de próstata metastásico. Hay que tener en cuenta que algunas lesiones pulmonares con captación de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 pueden corresponder a un cáncer de pulmón primario lo que implicaría un manejo y tratamiento clínico diferente (228).

Tuvimos 3 resultados óseos falsos positivos en tres pacientes (pacientes 4, 7 y 65), correspondientes a lesiones con dudosa y/o escasa captación. Uno de ellos correspondió a un pitfall costal y los otros fueron verificados retrospectivamente por CT como trauma/fractura. En todos los casos, los pacientes se sometieron a un tratamiento primario de próstata intencionalmente curativo y el PSA se volvió indetectable, lo que confirma el resultado del falso positivo.

Estudios recientes informan ocasionalmente de un aumento de la captación de PSMA radiomarcado en las fracturas de costillas (229), así como en enfermedades óseas benignas como la displasia fibrosa (230) y la enfermedad de Paget (231 y 232). Como tales hallazgos deben tenerse en cuenta al informar los hallazgos del PET/CT, la presencia de enfermedad benigna fue un criterio de exclusión en nuestro trabajo.

Aunque los datos de la literatura refieren hallazgos falsos positivos en relación con la captación en ganglios celíacos retroperitoneales (233), en este análisis se identificaron fácilmente y no se tuvieron en cuenta.

Algunas limitaciones de nuestro estudio merecen ser mencionadas.

Debido a limitaciones éticas y como muchos trabajos reportados en la literatura, los hallazgos extrapélvicos PET/CT positivos no fueron validados histopatológicamente en la mayoría de los pacientes (215, 216, 217). Por lo antedicho, no es posible evaluar todas las lesiones en pacientes multimetastásicos y, por otro lado las lesiones pequeñas son difíciles de alcanzar anatómicamente, especialmente aquellas sin claro correlato en el CT.

La alta sensibilidad en esta investigación puede ser producto de un promedio en el tiempo de seguimiento relativamente bajo, lo que determinó que las metástasis distantes no se hicieron clínicamente evidentes en nuestra ventana de tiempo. Lógicamente e aporta que estamos hablando de valores diagnósticos basados en pacientes y no en lesiones.

Finalmente, aunque esta investigación tiene más pacientes que otros datos publicados, destacamos la necesidad de estudios prospectivos con un número adecuado de pacientes para lograr la significación estadística.

El  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 PET/CT en consecuencia cambiaron la conducta clínica en 20/66 pacientes (30%) desde opciones de terapia supuestamente curativas (RT o PR) a una terapia sistemática en casos de metástasis a distancia. Destacamos que un trabajo recientemente publicado realiza una comparación intraindividual entre ambos radiofármacos (234)

Los resultados de este modelo clínico fueron publicados bajo el título: "Evaluación prospectiva de pacientes con cáncer de próstata de riesgo medio y alto en la estadificación inicial con ( $^{18}\text{F}$ ) AIF-PSMA-HBED-CC: Comparación intraindividual con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC", como se detalla mas adelante.

## 8 CONCLUSIONES

### **$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE vs $^{11}\text{C}$ -Colina:**

La  $^{11}\text{C}$ -Colina y el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT parecen poseer buena capacidad de detección de lesiones patológicas en la evaluación de los pacientes con cáncer de próstata en recaída bioquímica.

Sin embargo, la sensibilidad con  $^{11}\text{C}$ -Colina depende del nivel de PSA y de su cinética, mientras que el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE depende de la expresión de receptores de la somatostatina.

Además, este estudio demuestra una ávida acumulación de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE y  $^{11}\text{C}$ -Colina en el tejido inflamatorio, lo que puede limitar la especificidad de estas técnicas para la detección de enfermedad metastásica oculta.

### **$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vs $^{11}\text{C}$ -Colina:**

En pacientes con recaída bioquímica del cáncer de próstata, el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 detectó más lesiones por paciente que la  $^{11}\text{C}$ -Colina independientemente de los niveles de PSA.

Se concluye además que el sistema PET/CT-MRI (3.0T) es una modalidad de imagen factible que potencialmente agrega información relevante útil con mayor precisión de diagnóstico.

El  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 permite la potencial planificación de terapias mediante el concepto de "Theranostics" con  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA.

### **$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 vs $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11:**

El PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-11 PET / CT parecen ser técnicas de imagen clínicamente equivalentes para la evaluación de CaP primario de riesgo medio a alto con un gran potencial para la detección de diseminación metastásica que afectaría el manejo del paciente.

## 9 TRABAJOS PRESENTADOS EN EVENTOS Y MEDIOS DE DIVULGACIÓN

**El desarrollo de los presentes trabajos de investigación dio lugar a las siguientes publicaciones a texto completo:**

1. Dos Santos G, García Fontes M, Engler H, Alonso O. Intraindividual comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET / CT vs  $^{11}\text{C}$ -Choline PET / CT in patients with prostate cancer in biochemical relapse: in vivo evaluation of the expression of somatostatin receptors. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2019 Jan-Feb;38(1):29-37.
2. Alonso O, Dos Santos G, García Fontes M, Balter H, Engler H.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA and  $^{11}\text{C}$ -Choline comparison using a tri-modality PET/CT-MRI (3.0 T) system with a dedicated shuttle. *Eur J Hybrid Imaging*. 2018;2(1):9.
3. Comparative Evaluation of ( $^{18}\text{F}$ )AlF-PSMA-HBED-CC and  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC in Staging Intermediate-/High-Risk Prostate Cancer: A Prospective Study. Dos Santos G, Duarto P, Gambini JP, Alono O. **Publicado en World J Nuclear Medicine. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0045-1801842>. ISSN 1450-1147.**

Además, se realizaron las siguientes **presentaciones a congresos:**

Somatostatin Analogs as Possible Theragnostic Molecules for Advanced Prostate Cancer. Gerardo Dos Santos; Richard Castro; Eduardo Savio; Andrea Paolino Bordo; Adriana Quagliata; Henia Balter; Victoria Trindade; Javier Giglio; Juan Pablo Gambini Gonzalez; Henry Engler; Omar Alonso Nuñez. Marzo 2012. *World Journal of Nuclear Medicine*, v.: 1;3, 2012, 1023 – 1023.

Intraindividual comparison of Ga-68 DOTATATE and C-11 Choline uptake in patients with recurrent prostate cancer lesions. Omar Alonso Nuñez; Gerardo Dos Santos; Eduardo Savio; Richard Castro; Andrea Paolino Bordo; Adriana Quagliata; Henia Balter; Victoria Trindade; Javier Giglio; Juan Pablo Gambini Gonzalez; Henry Engler. 01/10/2012. *Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v.: 39, 2012, 1556 – 1556.

$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT in patients with hormone-resistant prostate cancer showing biochemical relapse: intraindividual comparison with  $^{11}\text{C}$ -Choline. Authors: Alonso, Omar; Dos Santos, Gerardo; Castro, Richard; Paolino, Andrea; Quagliata, Adriana; Balter, Henia; Trindade, Victoria; Giglio, Javier; Savio, Eduardo; Engler, Henry. *Uruguayan Center of Molecular Imaging (CUDIM), Montevideo, Uruguay. J Nucl Med*. 2013; 54 (Supplement 2):347.

False-Positive Results of  $^{68}\text{Ga}$ -Dotatate and  $^{11}\text{C}$ -Choline PET/CT in Patients with Hormone-Resistant Prostate Cancer at Biochemical Recurrence are Related to Inflamed Lesions. Omar, Alonso, Dos Santos Gerardo, Savio Eduardo, Engler Henry. 2015. *Molecular imaging and radionuclide therapy* 24 (1): 37.

PET/CT evaluation of prostate cancer patients with A118F-PSMA-HBED-CC: a head-to-head comparison with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC. Omar Alonso, Gerardo dos Santos, Javier Giglio, Eduardo Savio and Henry Engler. Journal of Nuclear Medicine May 2018, 59 (supplement 1) 1499

Unexpected findings of  $^{68}\text{Ga}$ Galio PET CT in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. M. Garcia Fontes, V. V. Gigirey, M. Rodriguez Parodi, L. Servente, G. dos santos, L. Valuntas, E. Otero, B. Escudero, O. Alonso. DOI: 10.26044/ecr2019/C-1730.

A118F-PSMA-HBED-CC as a novel tracer for the evaluation of prostate cancer patients with biochemical relapse: Intraindividual comparison with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC Gerardo dos Santos, Monica Rodriguez Taroco, Javier Giglio, Eduardo Savio and Omar Alonso Journal of Nuclear Medicine May 2020, 61 (supplement 1) 1268;

National Uruguayan Experience with PSMA PET/CT in Initial Staging in High-risk prostate cancer Gerardo dos Santos, Agustina Banchemo, Adriana Quagliata, Nicolás Niell, Ismael Cordero, Javier Giglio, Victoria Trindade, Juan Leiva, Sergio Rodriguez, Aldo Sanchez, Eduardo Savio, Pablo Duarte, Juan Gambini and Omar Alonso. Journal of Nuclear Medicine June 2024, 65 (supplement 2) 241286.

## **10 LISTA DE ABREVIATURAS**

### **ABREVIATURAS**

ADT: Terapia de privación de andrógenos  
AGF: Atipia glandular focal  
AJCC: American Joint Committee on Cancer  
AS: Análogos de la somatostatina  
CaP: Cáncer de Próstata  
CO: Centellograma óseo  
CPRBQ: Cáncer de próstata en recaída bioquímica  
CT: Tomografía computarizada  
DHT: dihidrotestosterona  
EAU: Asociación Europea de Urología  
ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)  
ETR: ecografía transrectal  
FN: Falso negativo  
FP: Falso positivo  
Gleason: Escala histológica de Gleason  
HBP: Hiperplasia benigna de próstata  
PBP: Punción Biopsia Prostática  
PET/CT: Tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada  
PIN: Neoplasia prostática intraepitelial  
PLCO: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian - International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group  
PR: Prostatectomía radical  
PSA: Antígeno prostático específico  
PSMA: antígeno de membrana específico de la próstata  
RBQ: Recidiva o Recaída Bioquímica.  
RMm: Resonancia Magnética Multiparamétrica.  
RF: Radiofármacos.  
RTE: radioterapia externa  
ROI: Región de interés  
SSTR: Receptores de la somatostatina  
SUV: Standardized uptake value  
TR: Tacto rectal.  
VN: Verdadero negativo  
VP: Verdadero positivo

## 11 ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Epidemiología del cáncer en Uruguay.....	9
FIGURA 2: Anatomía prostática. ( <a href="https://mavink.com/explore/Partes-De-La-Prostata">https://mavink.com/explore/Partes-De-La-Prostata</a> ).....	12
FIGURA 3: Escala de Gleason.....	14
FIGURA 4: Estadios anatómicos/grupos pronósticos (AJCC, 7ª edición).....	16
FIGURA 5: Grupos de riesgo según D'Amico (39, 40).....	17
FIGURA 6: Tacto rectal. ( <a href="https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Digital_rectal_exam_-_spanish.jpg">https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Digital_rectal_exam_-_spanish.jpg</a> ).....	18
FIGURA 7: RM prostática.....	21
FIGURA 8: Centellograma óseo.....	22
FIGURA 9: SPECT/CT.....	23
FIGURA 10: Planificación de radioterapia externa prostática ( <a href="https://images.app.goo.gl/3r1AxmiXUXgqokV16">https://images.app.goo.gl/3r1AxmiXUXgqokV16</a> ).....	25
FIGURA 11: Aniquilación de positrones, línea LOR y detección PET.....	30
FIGURA 12: Fenómenos de dispersión y coincidencias aleatorias.....	32
FIGURA 13: Tipos de adquisición PET.....	32
FIGURA 14: Uno de los equipos PET/CT del CUDIM en proceso de instalación. Visión externa.....	33
FIGURA 15: Anillos de detección. CUDIM.....	34
FIGURA 16: Módulos de síntesis de radiofármacos ( <a href="https://images.app.goo.gl/9LYf5umZc98wgkT76">https://images.app.goo.gl/9LYf5umZc98wgkT76</a> ).....	36
FIGURA 17: Ciclotrón. CUDIM.....	37
FIGURA 18: Laboratorio radioquímico/radiofarmacéutico.....	37
FIGURA 19: Estudio PET <sup>18</sup> F-FDG. Distribución fisiológica. Cudim.....	38
FIGURA 20: Metabolismo celular de la colina.....	41
FIGURA 21: Estudio PET <sup>11</sup> C-Colina. Distribución fisiológica.....	42
FIGURA 22: Relación entre PSA y sensibilidad de <sup>11</sup> C-Colina.....	45
FIGURA 23: Generador de <sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga ( <a href="https://images.app.goo.gl/9E8H48iEeKmfae4j8">https://images.app.goo.gl/9E8H48iEeKmfae4j8</a> ).....	46
FIGURA 24: Estudio PET <sup>68</sup> Ga-DOTATATE. Distribución fisiológica.....	47
FIGURA 25: Biodistribución normal del <sup>68</sup> Ga-PSMA.....	48
FIGURA 26: <sup>68</sup> Ga-PSMA.....	48
FIGURA 27: Tasa de detección de recidivas en función del valor del PSA.....	49
FIGURA 28: Porcentaje de positividad en función del valor del PSA.....	50
FIGURA 29: Equipo General Electric Discovery 690.....	55
FIGURA 30: Boxplot -SUVmáx - Lesiones concordantes.....	60
FIGURA 31: PET/CT con <sup>11</sup> C-Colina y con <sup>68</sup> Ga-DOTATATE. Lesión concordante.....	60
FIGURA 32: PET/CT con <sup>11</sup> C-Colina y con <sup>68</sup> Ga-DOTATATE. Lesiones discordantes.....	61
FIGURA 33: Descriptivo SUVmáx <sup>11</sup> C-Colina y <sup>68</sup> Ga-DOTATATE-Lesiones concordantes.....	61
FIGURA 34: Gráfico de cuantiles- <sup>11</sup> C-Colina y <sup>68</sup> Ga-DOTATATE - Lesiones concordantes.....	62
FIGURA 35: Scatter Gráfico.....	63
FIGURA 36: Pacientes detectados con <sup>11</sup> C-Colina y <sup>68</sup> Ga-DOTATATE.....	63
FIGURA 37: Capacidad de detección de la enfermedad.....	63
FIGURA 38: PET/CT con <sup>11</sup> C-Colina y con <sup>68</sup> Ga-PSMA.....	65
FIGURA 39: PET/CT con <sup>11</sup> C-Colina PET/CT y <sup>68</sup> Ga-PSMA. Lesiones discordantes.....	66
FIGURA 40: MIP, MR y <sup>68</sup> Ga-PSMA PET/MR.....	67
FIGURA 41: MIP, PET <sup>68</sup> Ga-PSMA axial y PET/MR de alta resolución.....	68
FIGURA 42: <sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT e imágenes PET/RM.....	69
FIGURA 43: Porcentaje de detección de metástasis.....	70
FIGURA 44: Asociaciones entre las variables.....	70
FIGURA 45: Pruebas de significación para coeficiente de Spearman.....	72
FIGURA 46: Lesiones coincidentes.....	73
FIGURA 47: Imágenes MIP.....	77
FIGURA 48: PET/CT con <sup>11</sup> C-Colina y con <sup>68</sup> Ga-DOTATATE. Lesión ganglionar inflamatoria.....	79
FIGURA 49: PET/CT con <sup>11</sup> C-Colina y con <sup>68</sup> Ga-DOTATATE. Captación en glándula prostática.....	80
FIGURA 50: MIP e imágenes de fusión PET/CT.....	85
FIGURA 51: Lesiones óseas visualizadas con <sup>18</sup> F-AIF-PSMA-11 y con <sup>68</sup> Ga-PSMA-11.....	88

## 12 BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
4. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 2001 Jun;76(6):576-81.
5. Kosuri S, Akhtar NH, Smith M, Osborne JR, Tagawa ST. Review of salvage therapy for biochemically recurrent prostate cancer: the role of imaging and rationale for systemic salvage targeted anti-prostate-specific membrane antigen radioimmunotherapy. *Adv Urol*. 2012;2012:921674.
6. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyák T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Feb;35(2):253-63.
7. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, Langsteger W. 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 Jan-Feb;8(1):43-8.
8. Steiner Ch, Veas H, Zaidi H, Wissmeyer M, Berrebi O, Kossovsky MP, Khan HG, Miralbell R, Ratib O, Buchegger F. Three-phase 18F-fluorocholine PET/CT in the evaluation of prostate cancer recurrence. *Nuklearmedizin*. 2009;48(1):1-9; quiz N2-3.
9. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997 Jan;3(1):81-5.
10. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):11-20.
11. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconj Chem*. 2012 Apr 18;23(4):688-97.

12. Mease RC, Dusich CL, Foss CA, Ravert HT, Dannals RF, Seidel J, Prideaux A, Fox JJ, Sgouros G, Kozikowski AP, Pomper MG. N-[N-[(S)-1,3-Dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-[<sup>18</sup>F]fluorobenzyl-L-cysteine, [<sup>18</sup>F]DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2008 May 15;14(10):3036-43.
13. Cho SY, Gage KL, Mease RC, Senthamizchelvan S, Holt DP, Jeffrey-Kwanisai A, Endres CJ, Dannals RF, Sgouros G, Lodge M, Eisenberger MA, Rodriguez R, Carducci MA, Rojas C, Slusher BS, Kozikowski AP, Pomper MG. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of <sup>18</sup>F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2012 Dec;53(12):1883-91.
14. Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, Byun Y, Nimmagadda S, Senthamizchelvan S, Sgouros G, Mease RC, Pomper MG. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[<sup>18</sup>F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [<sup>18</sup>F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2011 Dec 15;17(24):7645-53.
15. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomäcker K, Schmidt M, Dietlein F, Zlatopolskiy BD, Krapf P, Richarz R, Neubauer S, Drzezga A, Neumaier B. Comparison of [<sup>18</sup>F]DCFPyL and [ (<sup>68</sup>Ga)Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2015 Aug;17(4):575-84.
16. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, Kesch C, Tolstov Y, Singer S, Grabe N, Duensing S, Schäfer M, Neels OC, Mier W, Haberkorn U, Kopka K, Kratochwil C. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Apr;44(4):678-688.
17. Giglio J, Zeni M, Savio E, Engler H. Synthesis of an Al<sup>18</sup>F radiofluorinated GLU-UREA-LYS(AHX)-HBED-CC PSMA ligand in an automated synthesis platform. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2018;3(1):4.
18. DeVita, Hellman, and Rosenberg's008. *Cancer. Principles & Practice of Oncology.* 2008, Wolters Kluwer.
19. Vassallo JA, Barrios E et al. Atlas de incidencia del cáncer en Uruguay-período 1996-1997. dd : dd, 2000, Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.
20. Barrios E, Musetti C et al. V Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay 2009- 2013. Cáncer de próstata en Uruguay. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.
21. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci.* 2006 May 1;11:1388-413.
22. Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):19-23.

23. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, Thoresen S, Hakulinen T, Luostarinen T, Lehtinen M, Dillner J, Stenman UH, Hakama M. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer*. 2004 Jan 20;108(3):418-24.
24. Hubbard JS, Rohrmann S, Landis PK, Metter EJ, Muller DC, Andres R, Carter HB, Platz EA. Association of prostate cancer risk with insulin, glucose, and anthropometry in the Baltimore longitudinal study of aging. *Urology*. 2004 Feb;63(2):253-8.
25. Pak RW, Lanteri VJ, Scheuch JR, Sawczuk IS. Review of vitamin E and selenium in the prevention of prostate cancer: implications of the selenium and vitamin E chemoprevention trial. *Integr Cancer Ther*. 2002 Dec;1(4):338-44.
26. Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, Ascherio A, Vessey MP, Colditz GA. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA*. 1993 Feb 17;269(7):878-82.
27. Hayes RB, Pottern LM, Greenberg R, Schoenberg J, Swanson GM, Liff J, Schwartz AG, Brown LM, Hoover RN. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and whites. *Am J Epidemiol*. 1993 Feb 1;137(3):263-9.
28. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair A. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol*. 2003 May 1;157(9):800-14.
29. Sutcliffe S, Platz EA. Inflammation and prostate cancer: a focus on infections. *Curr Urol Rep*. 2008 May;9(3):243-9.
30. Sutcliffe S, Neace C, Magnuson NS, Reeves R, Alderete JF. Trichomonosis, a common curable STI, and prostate carcinogenesis--a proposed molecular mechanism. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002801.
31. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Apr;7(4):256-69.
32. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA*. 2004 Apr 7;291(13):1578-86.
33. Giovannucci E. Medical history and etiology of prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):159-62.
34. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968 Mar;49(3):347-57.
35. Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2003 May;30(2):181-207.

36. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol.* 1992 Mar;23(3):273-9.
37. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974 Jan;111(1):58-64.
38. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Prostate. En: *AJCC Cáncer Staging Manual.* s.l. : New York: Springer, 2010, 7th ed., pp. 457-68.
39. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998 Sep 16;280(11):969-74.
40. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1995 Jul;154(1):131-8.
41. Nordström T, Aly M, Clements MS, Weibull CE, Adolfsson J, Grönberg H. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, Despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003-2011. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):419-25.
42. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, Bjartell A, van der Schoot DK, Cornel EB, Conti GN, Boevé ER, Staerman F, Vis-Maters JJ, Vergunst H, Jaspars JJ, Strölin P, van Muilekom E, Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):597-603.
43. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):124-37.
44. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
45. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, Gohagan JK, Hakama M, Hugosson J, Kranse R, Nelen V, Prorok PC, Schröder FH; European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Trial; International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer.* 2002 Jan 10;97(2):237-44.

46. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, Drake CG, de Bono JS. Prostate cancer. *Lancet*. 2016 Jan 2;387(10013):70-82.
47. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct;42(4):365-74.
48. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):835-9.
49. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Mänttinen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2027-35.
50. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Reding D, Church TR, Grubb RL, Izmirlan G, Ragard LR, Clapp JD, Prorok PC, Gohagan JK; PLCO Project Team. Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):433-8.
51. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Copley DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991 Apr 25;324(17):1156-61.
52. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 1993 Aug 25;270(8):948-54.
53. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet*. 1994 Dec 10;344(8937):1594-8.
54. Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):806-12.
55. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998 May 20;279(19):1542-7. doi: 10.1001/jama.279.19.1542.

56. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, Gulley JL, Kantoff PW, Kattan MW, Lee A, Regan MM, Sartor O; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 2185-6.
57. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. *Actas Urol Esp*. 2011 Oct;35(9):501-14. Spanish.
58. Plaza López PJ, Castell i Conesa J (dir). 11C-colina PET/CT en la recidiva bioquímica oculta del carcinoma de próstata [Tesis doctoral en internet]. [Barcelona]: Universidad autónoma de Barcelona; 2013. Disponible en: <http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/120549/pjp11de1.pdf?sequence=1>.
59. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2001 Jan;87(1):66-9.
60. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ, Sala E, Fanti S, Vargas HA, Petralia G, Schlemmer HP, Tombal B, de Bono J. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2017 Apr;3(2-3):223-239.
61. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, Frauscher F, Kovacs G, Matin SF, Mischl M, Pinto P, Rastinehad A, Rouviere O, Salomon G, Polascik T, Walz J, Wijkstra H, Marberger M. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):942-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x. Epub 2012 Mar 30.
62. Sedelaar JP, van Roermund JG, van Leenders GL, Hulsbergen-van de Kaa CA, Wijkstra H, de la Rosette JJ. Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001 May;57(5):914-20.
63. Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Martínez Salamanca JI. Cancer de próstata y ecografía transrectal [Prostate cancer and transrectal ultrasound]. *Arch Esp Urol*. 2006 May;59(4):361-75.
64. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, Khurana K, Ravizzini GC, Albert PS, Merino MJ, Choyke PL. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology*. 2010 Apr;255(1):89-99.
65. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):28-53. doi: 10.1148/radiol.2431030580. Erratum in: *Radiology*. 2007 Oct;245(1):302.

66. Vilanova JC, Barceló J. Prostate cancer detection: magnetic resonance (MR) spectroscopic imaging. *Abdom Imaging*. 2007 Mar-Apr;32(2):253-61.
67. Somford DM, Fütterer JJ, Hambroek T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2008 Nov;16(4):685-95, ix.
68. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol*. 2007 Sep;63(3):335-50.
69. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2002 Sep;12(9):2294-302.
70. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology*. 1992 Oct;40(4):346-50.
71. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7.
72. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):315-8.
73. Z, Gonzalez JA, Diokno AC, Jafri SZ, Steinert BW. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Br J Urol*. 1995 Jun;75(6):778-81.
74. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med*. 2006 Feb;47(2):287-97.
75. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol*. 1991 Feb;145(2):313-8.
76. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Dec 1;48(5):1443-6.
77. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424.

78. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. Epub 2016 Aug 25.
79. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):630-642.
80. Gerber GS, Thisted RA, Scardino PT, Frohmuller HG, Schroeder FH, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Schellhammer PF, Ohori M, Chodak GW. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1996 Aug 28;276(8):615-9.
81. Hatano K, Tohyama N, Kodama T, Okabe N, Sakai M, Konoeda K. Current status of intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: History, clinical results and future directions. *Int J Urol.* 2019 Aug;26(8):775-784. doi: 10.1111/iju.14011. Epub 2019 May 21. PMID: 31115116.
82. Ceci F, Castellucci P, Fanti S. Current application and future perspectives of prostate specific membrane antigen PET imaging in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Mar;63(1):7-18. doi: 10.23736/S1824-4785.18.03059-5. Epub 2018 Mar 8.
83. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA.* 2017 Jun 27;317(24):2532-2542.
84. Fujimura T, Takayama K, Takahashi S, Inoue S. Estrogen and Androgen Blockade for Advanced Prostate Cancer in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel).* 2018 Jan 23;10(2):29.
85. Freedland SJ, Presti JC Jr, Amling CL, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, Terris MK; SEARCH Database Study Group. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology.* 2003 Apr;61(4):736-41.
86. Chism DB, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Pollack A. A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jun 1;59(2):380-5.
87. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 15;37(5):1035-41.
88. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men

with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):965-74.

89. Fichtner J. Das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie [PSA recurrence following radical prostatectomy and radiotherapy]. *Urologe A.* 2006 Oct;45(10):1255-6, 1258-9. German.

90. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 15;64(4):1140-50.

91. García JR, Soler M, Blanch MA, Ramírez I, Riera E, Lozano P, Pérez X, Delgado E, Carrio I, Lomeña F. PET/TAC con (11)C-colina y (18)F-FDG en pacientes con elevación de PSA tras tratamiento radical de un cáncer de próstata [PET/CT with (11)C-choline and (18)F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer]. *Rev Esp Med Nucl.* 2009 May-Jun;28(3):95-100.

92. Choueiri TK, Dreicer R, Paciorek A, Carroll PR, Konety B. A model that predicts the probability of positive imaging in prostate cancer cases with biochemical failure after initial definitive local therapy. *J Urol.* 2008 Mar;179(3):906-10; discussion 910.

93. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, Olsen BB, Inglev S, Høilund-Carlsen PF. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clin.* 2014 Oct;9(4):355-70, v. doi: 10.1016/j.cpet.2014.07.006. Epub 2014 Aug 5. PMID: 26050942.

94. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol.* 2002 Nov;75 Spec No:S24-30.

95. Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP. Value of iterative reconstruction, attenuation correction, and image fusion in the interpretation of FDG PET images with an integrated dual-head coincidence camera and X-ray-based attenuation maps. *Radiology.* 2001 Jan;218(1):163-71.

96. Elsinga PH. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. *Methods.* 2002 Jul;27(3):208-17. doi: 10.1016/s1046-2023(02)00076-2. PMID: 12183108.

97. RDelbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med.* 1999 Apr;40(4):591-603. PMID: 10210218.

98. Alonso O. Impacto clínico de la tomografía de emisión por positrones (PET) en pacientes oncológicos y su potencial aplicación en el contexto sanitario y académico nacional. 2006, *Rev Med Urug*, pp. 22: 169-178.

99. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H, Romahn J, van Kaick G. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med.* 1991 Aug;32(8):1485-90.

100. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993 Dec;189(3):847-50.
101. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med*. 1994 Jan;35(1):164-7.
102. K, Farwell MD, Ichise M. Positron Emission Tomography. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:209-227. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00011-8. PMID: 27432667.
103. WARBURG O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956 Feb 24;123(3191):309-14. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
104. Minn H, Clavo AC, Wahl RL. Influence of hypoxia on tracer accumulation in squamous-cell carcinoma: in vitro evaluation for PET imaging. *Nucl Med Biol*. 1996 Nov;23(8):941-6.
105. Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP. History of PET. *Practical FDG Imaging: A Teaching File*. 2002, First ed. New York: Springer-Verlag, pp. 1–17
106. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Büll U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol*. 1996 Mar;155(3):994-8.
107. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*. 1998 Oct;16(10):3375-9.
108. 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 Jul 15;58(14):3009-14.
109. Sánchez-Salmón A, Ruibal A. Valor actual de la tomografía por emisión de positrones durante el seguimiento del cáncer de próstata [Current value of positron emission tomography for prostate cancer follow-up]. *Arch Esp Urol*. 2006 Dec;59(10):1021-9.
110. Bouchelouche K, Capala J, Oehr P. Positron emission tomography/computed tomography and radioimmunotherapy of prostate cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009 Sep;21(5):469-74.
111. Rioja J, Rodríguez-Fraile M, Lima-Favaretto R, Rincón-Mayans A, Peñuelas-Sánchez I, Zudaire-Bergera JJ, Parra RO. Role of positron emission tomography in urological oncology. *BJU Int*. 2010 Dec;106(11):1578-93.

112. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, Steffansen SI, Walter S. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU Int.* 2014 Dec;114(6):818-23.
113. Withofs N, Grayet B, Tancredi T, Rorive A, Mella C, Giacomelli F, Mievis F, Aerts J, Waltregny D, Jerusalem G, Hustinx R. <sup>18</sup>F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers. *Nucl Med Commun.* 2011 Mar;32(3):168-76.
114. Caldarella C, Treglia G, Giordano A, Giovanella L. When to perform positron emission tomography/computed tomography or radionuclide bone scan in patients with recently diagnosed prostate cancer. *Cancer Manag Res.* 2013 Jun 25;5:123-31.
115. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, Murano T, Terauchi T, Inoue T, Kim EE. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med.* 2010 Aug;24(7):523-31.
116. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Hoh CK, Dahlbom M, Schiepers C, Satyamurthy N, Barrio JR, Phelps ME. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. *J Nucl Med.* 1992 May;33(5):633-42.
117. de Arcocha M, Portilla-Quattrociocchi H, Medina-Quiroz P, Carril JM. Current status of the use of 18F-sodium fluoride in bone disease. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012 Jan-Feb;31(1):51-7. English, Spanish.
118. Mosavi F, Johansson S, Sandberg DT, Turesson I, Sörensen J, Ahlström H. Whole-body diffusion-weighted MRI compared with (18)F-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with high-risk prostate carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Nov;199(5):1114-20.
119. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics.* 1999 Jan-Feb;19(1):61-77; quiz 150-1.
120. Mena E, Turkbey B, Mani H, Adler S, Valera VA, Bernardo M, Shah V, Pohida T, McKinney Y, Kwarteng G, Daar D, Lindenberg ML, Eclarinal P, Wade R, Linehan WM, Merino MJ, Pinto PA, Choyke PL, Kurdziel KA. 11C-Acetate PET/CT in localized prostate cancer: a study with MRI and histopathologic correlation. *J Nucl Med.* 2012 Apr;53(4):538-45.
121. Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Fischer KC, Michalski JM, Kibel AS, Andriole GL, Picus J, Welch MJ. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med.* 2003 Apr;44(4):549-55.
122. Albrecht S, Buchegger F, Soloviev D, Zaidi H, Vees H, Khan HG, Keller A, Bischof Delaloye A, Ratib O, Miralbell R. (11)C-acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Feb;34(2):185-96.

123. Roivainen A, Forsback S, Grönroos T, Lehikoinen P, Kähkönen M, Sutinen E, Minn H. Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 2000 Jan;27(1):25-32.
124. DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, Orr MD, Liao RP, Friedman HS, Reiman R, Price DT, Coleman RE. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med*. 2001 Dec;42(12):1805-14.
125. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, Hautmann RE, Küfer R, Hohl K, Reske SN. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1421-6.
126. Scher B, Seitz M, Albinger W, Tiling R, Scherr M, Becker HC, Souvatzoglou M, Gildehaus FJ, Wester HJ, Dresel S. Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Jan;34(1):45-53.
127. Nanni C, Fantini L, Nicolini S, Fanti S. Non FDG PET. *Clin Radiol*. 2010 Jul;65(7):536-48.
128. Kwee SA, DeGrado TR, Talbot JN, Gutman F, Coel MN. Cancer imaging with fluorine-18-labeled choline derivatives. *Semin Nucl Med*. 2007 Nov;37(6):420-8.
129. Cano Á, Carril J (dir). PET/CT con 11C-Colina en el manejo del cáncer de próstata. Revisión clínica de la experiencia en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en los dos últimos años [Trabajo fin de grado en internet]. [Cantabria]: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2015. <http://hdl.handle.net/10902/7062>
130. Gutman F, Aflalo-Hazan V, Kerrou K, Montravers F, Grahek D, Talbot JN. 18F-choline PET/CT for initial staging of advanced prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Dec;187(6):W618-21.
131. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, Franceschelli A, Sanguedolce F, Bertaccini A, Farsad M, Giovacchini G, Fanti S, Grigioni WF, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P, Martorana G. 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 Aug;54(2):392-401.
132. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013 Jun;63(6):1040-8.
133. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, Nader M, Gruy B, Janetschek G, Langsteger W. 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 Mar;254(3):925-33.

134. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M. 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 Jan;35(1):18-23.
135. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, Franceschelli A, Martorana G, Manferrari F, Fanti S. 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 Sep;50(9):1394-400.
136. Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, Matarrese M, Matei DV, De Cobelli F, Del Maschio A, Rocco F, Rigatti P, Fazio F. Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1337-40.
137. Bott SR. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004;7(3):211-6.
138. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, Mancini M. 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 Sep;113(6):895-904. English, Italian.
139. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, Allegri V, Montini GC, Ambrosini V, Boschi S, Martorana G, Marzola MC, Fanti S. Is there a role for <sup>11</sup>C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jan;38(1):55-63.
140. Marzola MC, Chondrogiannis S, Ferretti A, Grassetto G, Rampin L, Massaro A, Castellucci P, Picchio M, Al-Nahhas A, Colletti PM, Marcolongo A, Rubello D. Role of 18F-choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution. *Clin Nucl Med*. 2013 Jan;38(1):e26-32.
141. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C, Janetschek G, Loidl W, Nataf V, Kerrou K, Pascal O, Cussenot O, Talbot JN. 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 Aug;55(4):448-57.
142. 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 Jan;36(1):73-92.
143. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary

treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan;39(1):13-26.

144. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, Loidl W, Pirich C, Fogelman I, Langsteger W. 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 Jan-Feb;12(1):98-107. doi: 10.1007/s11307-009-0239-7. Epub 2009 Jul 9. Erratum in: *Mol Imaging Biol*. 2010 Jun;12(3):360.

145. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2006 Nov;50(5):1006-13.

146. Hnatowich DJ. A review of radiopharmaceutical development with short-lived generator-produced radionuclides other than <sup>99m</sup>Tc. *Int J Appl Radiat Isot*. 1977 Jan-Feb;28(1-2):169-81. doi: 10.1016/0020-708x(77)90171-5.

147. Maecke HR, André JP. <sup>68</sup>Ga-PET radiopharmacy: A generator-based alternative to <sup>18</sup>F-radiopharmacy. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2007;(62):215-42.

148. Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, Kamiya N, Nihei N, Naya Y, Ichikawa T, Fuse H. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol*. 2009 Jan;16(1):37-44.

149. Matei DV, Renne G, Pimentel M, Sandri MT, Zorzino L, Botteri E, De Cicco C, Musi G, Brescia A, Mazzoleni F, Tringali V, Detti S, de Cobelli O. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt. *Clin Genitourin Cancer*. 2012 Sep;10(3):164-73.

150. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sanger J, Prasad V, Kulkarni H, Haugvik SP, Hommann M, Baum RP. Molecular imaging with <sup>68</sup>Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Sep;38(9):1659-68.

151. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Grassetto G, Rubello D, Fanti S. PET/CT with <sup>68</sup>Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview. *Eur J Radiol*. 2011 Nov;80(2):e116-9.

152. Souvatzoglou M, Weirich G, Schwarzenboeck S, Maurer T, Schuster T, Bundschuh RA, Eiber M, Herrmann K, Kuebler H, Wester HJ, Hoefler H, Gschwend J, Schwaiger M, Treiber U, Krause BJ. The sensitivity of [<sup>11</sup>C]choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. *Clin Cancer Res*. 2011 Jun 1;17(11):3751-9.

153. Sollini M, Erba PA, Fraternali A, Casali M, Di Paolo ML, Froio A, Frasoldati A, Versari A. PET and PET/CT with <sup>68</sup>gallium-labeled somatostatin analogues in Non GEP-NETs Tumors. *ScientificWorldJournal*. 2014 Feb 13;2014:194123.

154. Luboldt W, Zöphel K, Wunderlich G, Abramyuk A, Luboldt HJ, Kotzerke J. Visualization of somatostatin receptors in prostate cancer and its bone metastases with Ga-68-DOTATOC PET/CT. *Mol Imaging Biol.* 2010 Jan-Feb;12(1):78-84. doi: 10.1007/s11307-009-0230-3. Epub 2009 May 7.
155. Savelli G, Muni A, Falchi R, Zaniboni A, Barbieri R, Valmadre G, Minari C, Casi C, Rossini P. Somatostatin receptors over-expression in castration resistant prostate cancer detected by PET/CT: preliminary report of in six patients. *Ann Transl Med.* 2015 Jun;3(10):145.
156. Todorović-Tirnanić MV, Gajić MM, Obradović VB, Baum RP. Gallium-68 DOTATOC PET/CT in vivo characterization of somatostatin receptor expression in the prostate. *Cancer Biother Radiopharm.* 2014 Apr;29(3):108-15.
157. Alonso O, Gambini J, Lago G, Gaudio J, Paolino A, Gonzalez M, et al. Advanced prostate cancer evaluation by means of Ga-68-DOTATATE PET-CT. *J Nucl Med* 2011;52(1):39.
158. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kübler H, Haberkorn U, Eisenhut M, Wester HJ, Gschwend JE, Schwaiger M. Evaluation of Hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015 May;56(5):668-74.
159. Yu CY, Desai B, Ji L, Groshen S, Jadvar H. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis of literature. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Sep 6;4(6):580-601.
160. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, Hadaschik BA, Kopp-Schneider A, Röthke M. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 May;41(5):887-97.
161. Alonso O, Dos Santos G, García Fontes M, Balter H, Engler H. <sup>68</sup>Ga-PSMA and <sup>11</sup>C-Choline comparison using a tri-modality PET/CT-MRI (3.0 T) system with a dedicated shuttle. *Eur J Hybrid Imaging.* 2018;2(1):9.
162. Michaud, L. & Touijer, K.A.. (2016). Toma de imágenes molecular del cáncer de próstata: análisis de rendimiento de <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/TC frente a PET/TC colina. *Actas Urológicas Españolas.* 41. 10.1016/j.acuro.2016.09.015.
163. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. Prospective Comparison of <sup>18</sup>F-Fluoromethylcholine Versus <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med.* 2015 Aug;56(8):1185-90.

164. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez Ruiz S, Orcajo Rincón J, Caresia Aróztegui AP, García Velloso MJ, García Vicente AM; Oncology Task Force of Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2018 Mar-Apr;37(2):130-138.
165. Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, Calais J, Hofman MS, Maurer T, Schwarzenboeck SM, Kratochwil C, Herrmann K, Giesel FL. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med*. 2017 Sep;58(Suppl 2):67S-76S.
166. Giesel FL, Will L, Lawal I, Lengana T, Kratochwil C, Vorster M, Neels O, Reyneke F, Haberkorn U, Kopka K, Sathekge M. Intraindividual Comparison of  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 and  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2018 Jul;59(7):1076-1080.
167. Yu C, Pan D, Mi B, Xu Y, Lang L, Niu G, Yang M, Wan W, Chen X.  $(^{18}\text{F})$ -Alfatide II PET/CT in healthy human volunteers and patients with brain metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Dec;42(13):2021-8.
168. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, Fanti S, Uprimny C. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45(3):471-495.
169. Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med*. 1993 May 15;118(10):804-18.
170. Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP. Prostate cancer localization with  $^{18}\text{F}$  fluorocholine positron emission tomography. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):252-5.
171. Kratochwil C, Afshar-Oromieh A, Kopka K, Haberkorn U, Giesel FL. Current Status of Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting in Nuclear Medicine: Clinical Translation of Chelator Containing Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands Into Diagnostics and Therapy for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2016 Sep;46(5):405-18.
- 172.. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S.  $^{68}\text{Ga}$ -labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Feb;39 Suppl 1:S52-60.
173. Arenas Reyes N, Manuel Moreno L, Carrillo Rodríguez A, Fonseca Buitrago C y Daza Almendrales F. Diferenciación neuroendocrina en cáncer de próstata. *Urol Colomb* 2014;23(1):39-43
174. Souvatzoglou M, Maurer T, Treiber U, Weirich G, Krause BJ, Essler M.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT detects neuroendocrine differentiation of prostate cancer metastases. *Nuklearmedizin*. 2009;48(5):N52-4
175. Nilsson S, Reubi JC, Kalkner KM, Laissue JA, Horisberger U, Olerud C, Westlin JE. Metastatic hormone-refractory prostatic adenocarcinoma expresses somatostatin receptors and is

visualized in vivo by [<sup>111</sup>In]-labeled DTPA-D-[Phe<sup>1</sup>]-octreotide scintigraphy. *Cancer Res.* 1995 Dec 1;55(23 Suppl):5805s-5810s.

176. Rinnab L, Simon J, Hautmann RE, Cronauer MV, Hohl K, Buck AK, Reske SN, Mottaghy FM. [(11)C]choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2009 Oct;27(5):619-25.

177. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C, Freschi M, Fazio F, Messa C. [(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 Jun;35(6):1065-73.

178. Miederer M, Seidl S, Buck A, Scheidhauer K, Wester HJ, Schwaiger M, Perren A. Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Jan;36(1):48-52.

179. Koopmans KP, Glaudemans AW. Rationale for the use of radiolabelled peptides in diagnosis and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Feb;39 Suppl 1:S4-10.

180. Alonso O, dos Santos G, Savio E, Engler H. False-Positive results of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>11</sup>C-Choline PET/CT in patients with hormone-resistant prostate cancer at biochemical recurrence are related to inflamed lesions. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* 2015;24(1):37-46

181. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM. PET imaging with a [<sup>68</sup>Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Apr;40(4):486-95. doi: 10.1007/s00259-012-2298-2. Epub 2012 Nov 24. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 May;40(5):797-8.

182. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1995 Jan-Feb;1(1):18-28.

183. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, Mier W, Eder M, Kopka K, Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>177</sup>Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016 Aug;57(8):1170-6.

184. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik BA, Kratochwil C, Weichert W, Kopka K, Debus J, Haberkorn U. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (<sup>68</sup>Ga)-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Feb;42(2):197-209.

185. Schmid DT, John H, Zweifel R, Cservenyak T, Westera G, Goerres GW, von Schulthess GK, Hany TF. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology*. 2005 May;235(2):623-8.
186. Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, Lind P. 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 May;35(5):976-83.
187. Kwee SA, DeGrado T. Prostate biopsy guided by 18F-fluorocholine PET in men with persistently elevated PSA levels. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Aug;35(8):1567-9; author reply 1570.
188. Häcker A, Jeschke S, Leeb K, Prammer K, Ziegerhofer J, Segal W, Langsteger W, Janetschek G. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol*. 2006 Nov;176(5):2014-8; discussion 2018-9.
189. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T, Borsatti E, Drigo A, Trovò MG. [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 Dec;33(12):1387-98.
190. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Feb;202(2):343-51.
191. Veit-Haibach P, Kuhn FP, Wiesinger F, Delso G, von Schulthess G. PET-MR imaging using a tri-modality PET/CT-MR system with a dedicated shuttle in clinical routine. *MAGMA*. 2013 Feb;26(1):25-35.
192. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, Beer AJ, Wester HJ, Gschwend J, Schwaiger M, Maurer T. Simultaneous <sup>68</sup>Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):829-836.
193. Gupta M, Choudhury PS, Hazarika D, Rawal S. A Comparative Study of <sup>68</sup>Gallium-Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Lymph Node Staging in High Risk Prostate Cancer Patients: An Initial Experience. *World J Nucl Med*. 2017 Jul-Sep;16(3):186-191.
194. Tulsyan S, Das CJ, Tripathi M, Seth A, Kumar R, Bal C. Comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer <sup>68</sup>Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2017 Dec;38(12):1094-1102.

195. McKay R, Feng F, Wang A, et al. Recent Advances in the Management of High-Risk Localized Prostate Cancer: Local Therapy, Systemic Therapy, and Biomarkers to Guide Treatment Decisions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 May;40:1-12.
196. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015 Jul;1(4):505-27.
197. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52.
198. Epstein JI, Montironi R. Grading of prostate cancer in the 21st century. *Urologia*. 2016 Jan-Mar;83(1):1-3.
199. Prostate Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2020 Aug 12]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost>.
200. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, Gallina A, Bianchi M, Fantini GV, Bolognesi A, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol*. 2009 May;55(5):1003-11.
201. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ, Frank I, Blute ML. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):864-70; discussion 870-1.
202. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):472-9.
203. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228-42.
204. Graefen M, Walz J, Huland H. Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2006 Jan;49(1):38-48.
205. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. [cited 2020 Aug 12]. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/prostate-patient.pdf>
206. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387-95.

207. Souvatzoglou M, Eiber M, Takei T, Fürst S, Maurer T, Gaertner F, Geinitz H, Drzezga A, Ziegler S, Nekolla SG, Rummeny EJ, Schwaiger M, Beer AJ. Comparison of integrated whole-body [ $^{11}\text{C}$ ]choline PET/MR with PET/CT in patients with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Oct;40(10):1486-99.
208. Souvatzoglou M, Eiber M, Martinez-Moeller A, Fürst S, Holzapfel K, Maurer T, Ziegler S, Nekolla S, Schwaiger M, Beer AJ. PET/MR in prostate cancer: technical aspects and potential diagnostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul;40 Suppl 1:S79-88.
209. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J.  $^{18}\text{F}$ -Choline,  $^{11}\text{C}$ -choline and  $^{11}\text{C}$ -acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul;40 Suppl 1:S18-27.
210. Fricke E, Machtens S, Hofmann M, van den Hoff J, Bergh S, Brunkhorst T, Meyer GJ, Karstens JH, Knapp WH, Boerner AR. Positron emission tomography with  $^{11}\text{C}$ -acetate and  $^{18}\text{F}$ -FDG in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Apr;30(4):607-11.
211. Hara T, Kosaka N, Kishi H. Development of ( $^{18}\text{F}$ )-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J Nucl Med*. 2002 Feb;43(2):187-99.
212. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by  $^{11}\text{C}$ -choline PET. *J Nucl Med*. 2003 Mar;44(3):331-5.
213. Boschi S, Lee JT, Beykan S, Slavik R, Wei L, Spick C, Eberlein U, Buck AK, Lodi F, Cicoria G, Czernin J, Lassmann M, Fanti S, Herrmann K. Synthesis and preclinical evaluation of an  $\text{Al}^{18}\text{F}$  radiofluorinated GLU-UREA-LYS(AHX)-HBED-CC PSMA ligand. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Nov;43(12):2122-2130.
214. Allott L, Da Pieve C, Turton DR, Smith G. A general [ $^{18}\text{F}$ ]AIF radiochemistry procedure on two automated synthesis platforms. *React Chem Eng*. 2017 Feb 1;2(1):68–74.
215. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*. 2016 Apr;13(4):226-35.
216. Maurer T, Beer AJ, Wester HJ, Kübler H, Schwaiger M, Eiber M. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging with  $^{68}\text{Ga}$ -labeled ligand of prostate-specific membrane antigen: promising novel option in prostate cancer imaging? *Int J Urol*. 2014 Dec;21(12):1286-8.
217. Hirmas N, Al-Ibraheem A, Herrmann K, Alsharif A, Muhsin H, Khader J, Al-Daghmin A, Salah S. [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA PET/CT Improves Initial Staging and Management Plan of Patients with High-Risk Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2019 Jun;21(3):574-581.
218. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester HJ, Heck

M, Kübler H, Beer AJ, Schwaiger M, Eiber M. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 May;195(5):1436-1443.

219. Chakraborty PS, Tripathi M, Agarwal KK, Kumar R, Vijay MK, Bal C. Metastatic poorly differentiated prostatic carcinoma with neuroendocrine differentiation: negative on <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015 Feb;40(2):e163-6.

220. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2009 Jun;15(2):167-72.

221. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2256-61.

222. Hoffmann MA, Miederer M, Wieler HJ, Ruf C, Jakobs FM, Schreckenberger M. Diagnostic performance of <sup>68</sup>Gallium-PSMA-11 PET/CT to detect significant prostate cancer and comparison with <sup>18</sup>FEC PET/CT. *Oncotarget*. 2017 Nov 14;8(67):111073-111083.

223. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner MF, Katayama S, Mier W, Jagaru AH, Herfarth K, Haberkorn U, Debus J, Giesel FL. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters. *J Nucl Med*. 2017 Dec;58(12):1943-1948.

224. Steuber T, Schlomm T, Heinzer H, Zacharias M, Ahyai S, Chun KF, Haese A, Klutmann S, Köllermann J, Sauter G, Mester J, Mikecz P, Fisch M, Huland H, Graefen M, Salomon G. [F(18)]-fluoroethylcholine combined in-line PET-CT scan for detection of lymph-node metastasis in high risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy: Preliminary results from a prospective histology-based study. *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(2):449-55.

225. Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, Graefen M, Steuber T, Rosenbaum C. Initial Experience of (<sup>68</sup>Ga)PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):393-6.

226. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*. 1999 Jul 1;59(13):3192-8.

227. Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, Sheehan CE, Zitt M, Mühlmann G, Ofner D, Zelger B, Ensinger C, Yang XJ, Geley S, Margreiter R, Bander NH. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol*. 2009 Dec;40(12):1754-61.

228. Samplaski MK, Heston W, Elson P, Magi-Galluzzi C, Hansel DE. Folate hydrolase (prostate-

specific membrane [corrected] antigen) 1 expression in bladder cancer subtypes and associated tumor neovasculature. *Mod Pathol.* 2011 Nov;24(11):1521-9.

229. Jochumsen MR, Dias AH, Bouchelouche K. Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on <sup>68</sup>Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.* 2018 Jan;43(1):38-40.

230. De Coster L, Sciot R, Everaerts W, Gheysens O, Verscuren R, Deroose CM, Pans S, Van Laere K, Goffin KE. Fibrous dysplasia mimicking bone metastasis on <sup>68</sup>GA-PSMA PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Aug;44(9):1607-1608.

231. Artigas C, Alexiou J, Garcia C, Wimana Z, Otte FX, Gil T, Van Velthoven R, Flamen P. Paget bone disease demonstrated on (<sup>68</sup>Ga)PSMA ligand PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Jan;43(1):195-196.

232. Bourgeois S, Gykiere P, Goethals L, Everaert H, De Geeter FW. Aspecific Uptake of <sup>68</sup>GA-PSMA in Paget Disease of the Bone. *Clin Nucl Med.* 2016 Nov;41(11):877-878.

233. Krohn T, Verburg FA, Pufe T, Neuhuber W, Vogg A, Heinzl A, Mottaghy FM, Behrendt FF. [(<sup>68</sup>Ga)PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Feb;42(2):210-4.

234. Li X, Yu M, Yang J, Li D, Li R, Mao J, Zuo C, Liang Z, Li Q, Cheng C. [<sup>18</sup>F]AIF-PSMA-11 PET in diagnosing prostate cancer: a head-to-head comparison with [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET and an exploration of dual-phase scanning. *EJNMMI Rep.* 2024 Sep 9;8(1):28.