



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

PAPEL DEL PET-TC EN CÁNCER DE PRÓSTATA

ROLE OF PET-CT IN PROSTATE CANCER

Autor/a:

Beatrix Borao Laguna

Director:

Dr. Enrique Prats Rivera

Facultad de Medicina
Curso 2020/2021

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco al Dr. Enrique Prats su amabilidad, profesionalidad y disponibilidad en todo momento, e incondicional dedicación y apoyo al trabajo a lo largo de todos estos meses.

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1. Generalidades	6
2.1.1. Epidemiología	
2.1.2. Factores de riesgo	
2.2. Clasificación	7
2.2.1 TNM	
2.2.2 Escala de Gleason	
2.2.3 Grupos de riesgo	
2.2.4 Índices pronóstico	
2.3 Diagnóstico	11
2.3.1 Screening cáncer de próstata	
2.3.2 Diagnóstico clínico	
2.3.3 Diagnóstico anatomopatológico	
2.3.4 Diagnóstico por imagen	
2.4 Tratamiento	13
2.4.1 Tratamiento conservador	
2.4.2 Tratamiento activo	
2.4.3 Tratamiento sistémico	
2.5 Pronóstico	15
2.6 PET-TC	15
3. OBJETIVOS.....	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
4.1. Diseño	16
4.2 Estrategia de búsqueda	16
4.3 Recogida de información	16
5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	18
5.1. PET-TC en cáncer de próstata	18
5.2. ¹⁸ F- FDG	18
5.3. ¹⁸ F- Colina	19
5.3.1 Características de la colina en el cáncer de próstata	
5.3.2. Papel de la colina en el cáncer de próstata	
5.3.3. Indicaciones de la colina en el cáncer de próstata	
5.3.4 Ventajas e inconvenientes de ¹⁸ F-colina PET-TC en cáncer de próstata	
5.4. PSMA	25
5.4.1. Introducción	
5.4.2. Características del PSMA	
5.4.3 Papel del PSMA en el cáncer de próstata	
5.4.4 Tipos de isótopos del PSMA en el cáncer de próstata	
6. CONCLUSIONES.....	33
7. BIBLIOGRAFÍA.....	34

1. RESUMEN

Objetivos

Revisar y analizar la bibliografía disponible sobre el papel del PET-TC en el diagnóstico del cáncer de próstata. Valorar y comparar los distintos radiotrazadores de los que disponemos en la actualidad, señalando sus principales indicaciones clínicas y sus limitaciones.

Material y métodos

Se realiza una revisión bibliográfica a través de la búsqueda de información con la ayuda de guías prácticas clínicas como la EAU (European Association of Urology), EANM (European Association of Nuclear Medicine), ISUP (International Society of Urological Pathology) y Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging. Además, se ha realizado una búsqueda en la base de datos PubMed, cuyo resultado ha sido la obtención de diferentes artículos de revisión bibliográfica, y para cuya selección se han utilizado diversos filtros, tales como "últimos 5 años", "texto completo", "inglés" y "español", entre otros. De esta manera se han seleccionado una serie de artículos, siendo un total de 41 los revisados, y 26 artículos los seleccionados.

Resultados

Revisamos los diferentes isótopos y radiotrazadores usados en el PET-TAC de los que disponemos para el estudio del cáncer de próstata, analizando cada uno de ellos de manera individual, exponiendo su sensibilidad y efectividad, así como su principal indicación en el estudio del cáncer de próstata. De la misma manera, realizamos una comparación entre los mismos.

Conclusiones

El PET-TC cuenta con diferentes radiotrazadores, como son ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-colina, ⁶⁸Ga-PSMA, ¹⁸F-PSMA y ¹⁷⁷Lu-PSMA, para el estudio del cáncer de próstata. En la actualidad, ¹⁸F-colina es el radiotrazador más utilizado en la práctica clínica, estando indicado en la estadificación y fundamentalmente en la detección de recidiva bioquímica. Los trazadores de PSMA, ⁶⁸Ga y ¹⁸F, presentan mejores resultados que la colina, incluso con niveles de PSA muy bajos, por lo que están llamados a sustituirla. La utilidad terapéutica del ¹⁷⁷Lu-PSMA está aún por definir.

Palabras clave

Cáncer de próstata, PET-TC, indicaciones, ¹⁸F-FDG PET-TC, ¹⁸F-colina PET-TC, ¹⁸F-PSMA PET-TC, ⁶⁸Ga-PSMA PET-TC y ¹⁷⁷Lu-PSMA PET-TC.

Objectives

To review and analyze the available bibliography on the role of PET-CT in the diagnosis of prostate cancer. Assess and compare the different radiotracers that we currently have, pointing out their main clinical indications and their limitations.

Material and methods

A bibliographic review is carried out by searching for information with the help of clinical practice guidelines such as the EAU (European Association of Urology), EANM (European Association of Nuclear Medicine), ISUP (International Society of Urological Pathology) and Clinicians 'Guides to Radionuclide Hybrid Imaging. In addition, a search has been carried out in the PubMed database, the result of which has been the obtaining of different bibliographic review articles, and for which selection various filters have been used, such as "latest 5 years", "full text", "English" and "Spanish", among others. In this way, a series of articles have been selected, a total of 41 being reviewed, and 26 articles being selected.

Results

We review the different isotopes and radiotracers used in PET-CT that we have for the study of prostate cancer, analyzing each one of them individually, exposing their sensitivity and effectiveness, as well as their main indication in the study of prostate cancer. In the same way, we make a comparison between them.

Conclusions

PET-CT has different radiotracers, such as ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-choline, ⁶⁸Ga-PSMA, ¹⁸F-PSMA and ¹⁷⁷Lu-PSMA, for the study of prostate cancer. At present, ¹⁸F-choline is the most widely used radiotracer in clinical practice, it was indicated in staging and mainly in the detection of biochemical recurrence. PSMA tracers, ⁶⁸Ga and ¹⁸F, show better results than choline, even at very low PSA levels, which is why they are called to replace it. The therapeutic utility of ¹⁷⁷Lu-PSMA is yet to be defined.

Key words

Prostate cancer, PET-CT, indications, ¹⁸F-FDG PET-CT, ¹⁸F-choline PET-CT, ¹⁸F-PSMA PET-CT, ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT and ¹⁷⁷Lu-PSMA PET-CT.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Generalidades

2.1.1 Epidemiología

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes en todo el mundo, siendo una de las principales causas de enfermedad y mortalidad entre los hombres a nivel poblacional global, llegando a diagnosticarse de cáncer de próstata un total de 1,6 millones de hombres al año, con una cifra de mortalidad de los mismos de 336.000. Asimismo, es la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial¹. En España, es el cáncer más frecuente en hombres y segundo en incidencia global, y en cuanto a mortalidad, es el tercero más frecuente en hombres. En países como Estados Unidos, es el cáncer más diagnosticado, sin contar las neoplasias de la piel¹.

La incidencia de esta neoplasia aumenta con la edad, sobre todo por encima de los 50 años. La frecuencia detectada en las biopsias todavía es mayor, con un 5% de prevalencia en menores de 30 años IC 95% (3-8%), incrementándose un 1.7 de Odds Ratio (OR) por década, hasta alcanzar una prevalencia del 59% IC 95% (48-71%) en mayores de 79 años².

Asimismo, la incidencia varía según las diferentes áreas geográficas, siendo mayor en los países occidentales, como Australia o Norteamérica y Europa, debido sobre todo a la edad más avanzada de la población y los sistemas de detección más ampliamente usados, como el antígeno específico prostático (PSA) y las diferentes pruebas de imagen usadas¹. En los países en vías de desarrollo, aunque con menor incidencia, se ha visto en los últimos años una tendencia a la alza².

En cuanto a la mortalidad, hay menos variaciones geográficas, aunque suele ser mayor en África y en población descendiente de éstos².

2.1.2 Factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de próstata

Además de la edad, otros factores de riesgo descritos para este tipo de cáncer es la historia familiar del mismo o la etnia, sugiriendo una predisposición genética a padecerlo. Sin embargo, sólo el 9% de los varones diagnosticados tiene un cáncer hereditario conocido. Éste se define como tres o más familiares afectos, o al menos dos si alguno de ellos ha sido diagnosticado con menos de cincuenta y cinco años. El cáncer de próstata hereditario está asociado a un inicio seis o siete años antes, sin embargo la evolución y la mortalidad no se ven incrementadas respecto al cáncer de próstata no hereditario. Asimismo, en hombres con cáncer de próstata no hereditario se ha visto que mutaciones en diferentes genes incrementan el riesgo de padecerlo. Los más comunes son mutaciones en el BRCA2, ATM, BRCA1, o mutaciones en genes reparadores del ADN. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que los portadores de estas mutaciones tienen una

peor evolución que los cánceres de próstata habituales, con una mayor incidencia de estas neoplasias y a una edad más temprana³.

En cuanto a la etnia, está aceptado que personas descendientes de África, tienen una incidencia mayor de este tipo de cáncer, con un curso habitualmente más agresivo ².

Los hábitos dietéticos y el género de vida se han relacionado tradicionalmente con la incidencia del cáncer de próstata. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar que ciertas dietas o fármacos prevengan su aparición. En cuanto a los hábitos de vida, diferentes estudios aseguraban que las personas con síndrome metabólico, es decir, aquellos que presentan dos o más de los siguientes: hipertensión arterial (HTA), perímetro abdominal > 102 cm, colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia y/o Diabetes mellitus tipo II (DM-II), tendrían mayor riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. Sin embargo, modificaciones en la forma de vida, como el uso de metformina (un antidiabético oral) o una estatina como hipolipemiantes mostraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia y desarrollo de este tipo de cáncer ².

Los factores hormonales sí han demostrado una clara asociación entre el cáncer de próstata. Por ejemplo, varones con hipogonadismo sometidos a bajas concentraciones de testosterona, tienen un OR de 0,77 para el desarrollo del cáncer de próstata con respecto a varones con niveles normales de esta hormona ⁴.

Otros factores de riesgo menos explorados pueden ser el tabaco, las infecciones de transmisión sexual como la gonorrea o la exposición, sobre todo ocupacional, al cadmio.

2.2. Clasificación

El objetivo de los sistemas de clasificación de los tumores es realizar un correcto estadiaje, de cara a que sea de utilidad tanto en la práctica clínica habitual para una correcta decisión terapéutica e implementar el mejor tratamiento, así como para establecer un pronóstico según el estadiaje.

2.2.1 TNM

La clasificación más usada mundialmente para los tumores es el TNM, que agrupa a los pacientes según el tamaño tumoral (T), la invasión linfática (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).

Esta es una herramienta con la que cuentan los médicos para determinar el estadio del cáncer de cada paciente individualmente, compartido universalmente por todos. De esta manera, se obtiene un estadio con el que se ayudarán para enfocar la línea terapéutica a seguir. Ayudándose para ello de los resultados de pruebas diagnósticas y las exploraciones, para llegar a obtener las correspondientes apartados.

De manera que utilizamos la letra T más una letra o número (del 0 al 4), para describir el tamaño y la ubicación del tumor. La N para referirnos al apartado ganglios linfáticos. Y por último, la M para indicar si el cáncer se ha diseminado a otras partes del organismo, encontrándonos ante un cáncer metastásico². Obteniendo así el TNM del paciente (Figura 1).

T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] only)	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour that is not palpable
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA])
T2	Tumour that is palpable and confined within the prostate
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional (pelvic) Lymph Nodes¹	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant Metastasis²	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

¹ Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNmi.

² When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. (p)M1c is the most advanced category.

Figura 1. Clasificación TNM del cáncer de próstata. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. ²

2.2.2 ESCALA DE GLEASON

A parte de la clasificación TNM, usada para todos los tipos de tumores, también contamos en este caso con la Escala de Gleason, específica para cáncer de próstata. Esta escala puntúa dos áreas, en base a su patrón arquitectónico obtenido por medio de biopsia de próstata. La suma de la puntuaciones, nos da un valor total.

El patólogo observará con el microscopio cómo es el tejido prostático de cada una de las dos zonas biopsiadas y puntuará con un valor de 3 a 5 según el aspecto celular, las atipias, el crecimiento y el comportamiento celular que difiere del resto de la glándula sana. De tal manera, a cada una de las dos zonas le dará un valor de Gleason más bajo, cuanto más similitudes tenga con el tejido prostático sano. Asimismo, aportará una mayor puntuación cuánto más indiferenciado esté ese tejido biopsiado ⁵ (Figura 2).

Es importante señalar que el primer área biopsiada será aquella con un principal crecimiento celular, y por tanto, corresponde al área donde el crecimiento neoplásico es más evidente.

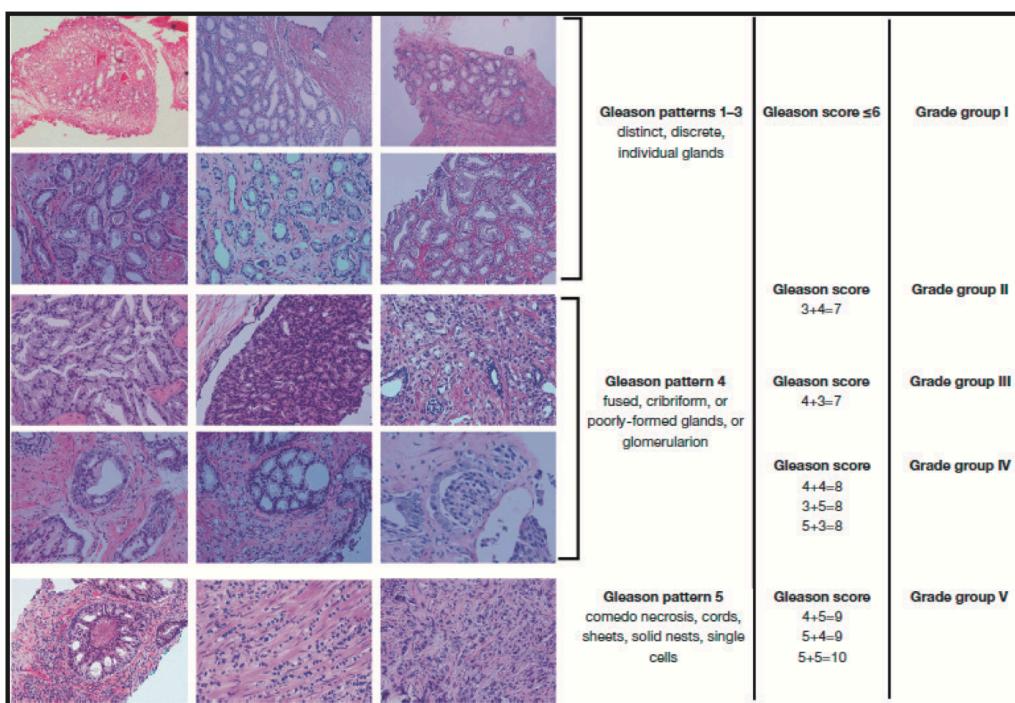


Figura 2. Escala patológica de Gleason. Chen N, Zhou Q. The evolving gleason grading system. Chinese J Cancer Res. 2016;28(1):58–64. ⁶

Una vez obtenidos ambos dos valores, cada uno de ellos entre 3 y 5, se sumarán y eso nos dará un único valor numérico comprendido entre 6 y 10. Este valor es un reflejo del grado tumoral (Tabla 1). Así, un Gleason 6 nos refleja un cáncer de próstata de bajo grado, con un crecimiento más lento y con menos probabilidad de diseminación. Una puntuación de 7 nos determinará un grado intermedio (ya sea 3+4 ó 4+3), y un valor de 8, 9 o 10, una neoplasia de alto grado ⁵.

Puntuación (suma de ambos)	Gleason	Características
No se puede determinar	X	Indeterminadas
3+3	6	Células bien diferenciadas Aspecto similar a las células sanas
3+4 o 4+3	7	Células moderadamente diferenciadas Aspecto similar a las células sanas
>3/4+ >3/4	8, 9 o 10	Células muy poco diferenciadas o indiferenciadas, con aspecto diferente al sano

Tabla 1. Escala de Gleasson y características anatomo-patológicas ⁵.

2.2.3 Grupos de riesgo

Por lo tanto, a diferencia de otros tumores, podemos clasificar el cáncer de próstata basándonos en dos gradaciones: la clasificación TNM y Gleason Score.

Además, disponemos de otras herramientas, basadas en las anteriores clasificaciones para establecer grupos de riesgo. Así, teniendo en cuenta el valor de la Escala de Gleason, en nivel de PSA y la cT de la clasificación TNM podemos graduar a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo (Tabla 2). Con esta gradación podemos considerar a los pacientes en riesgo tanto de recidiva bioquímica del cáncer de próstata localizado como localmente avanzado. Esta clasificación nos permite conocer de manera más adecuada el mejor tratamiento para cada grupo de riesgo. De esta manera, para el primero, el grupo de riesgo bajo, tomaríamos una actitud más conservadora, mientras que para los grupos de riesgo intermedio y alto, estaría indicado realizar un estudio de extensión y ofreceríamos tratamientos más agresivos⁵.

Características	Gleason <7 y PSA <10 ng/ml y cT1a-T2a	Gleason 7 o PSA 10-20 ng/ml o cT2b	Gleason >7 o PSA >20 ng/ml o cT2c	Cualquier Gleason Cualquier PSA cT3-T4 o cN1
Tumor	Localizado			Localmente avanzado
Riesgo	BAJO	INTERMEDIO		RIESGO ALTO
Tratamiento	Menos agresivo	Estudio de extensión + tto más agresivo		

Tabla 2. Grupos de riesgo en cáncer de próstata para recidiva bioquímica de cáncer localizado y localmente avanzado⁵.

2.2.4 Índices pronósticos

A su vez, también contamos con el Índice Pronóstico ISUP para valorar los diferentes grupos pronósticos. A menudo, las puntuaciones de la escala Gleason se agrupan en grupos de grados simplificados para una mayor facilidad en el manejo en la práctica clínica (Tabla 3). Es importante destacar que una puntuación Gleason 7 (3+4) es diferente de una puntuación 7 (4+3), y es en este punto dónde el Índice Pronóstico ISUP hace un importante hincapié^{5,7}.

Para este índice pronóstico nos apoyamos en la puntuación de la escala de Gleason, y clasifica a los pacientes en diferentes grados pronóstico entre el 1 y el 5, siendo el primero el de mejor pronóstico, y el último con un pronóstico más sombrío.

Puntuación de Gleason	Índice pronóstico de la ISUP
Gleason 6	Grado 1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
9 o 10	5

Tabla 3. Índice pronóstico de la ISUP según Escala de Gleason. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.²

2.3. Diagnóstico en cáncer de próstata

2.3.1. Screening en el cáncer de próstata.

El screening se realiza mediante la determinación de PSA (antígeno prostático específico), una proteína prostática específica de esta glándula, elevada en algunas patologías que afectan a dicha glándula, como la neoplasia de próstata, la prostatitis aguda o la hiperplasia benigna de próstata, no siendo sinónimo su elevación a malignidad.

El screening poblacional se realiza en personas asintomáticas comprendidas en un rango de edad y que tienen riesgo de desarrollar diferentes tipos de neoplasia. El screening del cáncer de próstata no está estipulado en nuestro medio, a diferencia de otras neoplasias como el colon y la mama. En el caso del cáncer de próstata el cribado poblacional no ha demostrado mejoría en la supervivencia libre de enfermedad en varones sometidos a cribado respecto a aquellos que no. Asimismo, estudios realizados han confirmado que en este tipo de cáncer, el screening poblacional puede conllevar un sobrediagnóstico y someter a pruebas invasivas a varones que nunca habrían desarrollado síntomas de la enfermedad, y por tanto, a un sobretratamiento, sin beneficio en la supervivencia.

Cabe destacar la necesidad de realizar más estudios en este tema y definir si habría algún grupo de riesgo que se beneficiara de la implementación de este screening. Recientemente, desde el 2017, el cribado en varones asintomáticos entre 55 y 69 años ha pasado de tener un grado de recomendación D a C, por lo que es posible, que en años siguientes esto varíe⁸.

2.3.2 Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico del cáncer de próstata se realiza mediante el tacto rectal, el cual nos da información muy valiosa, de forma rápida, simple y sencilla. En un varón, con un tacto rectal sospechoso (nódulo, irregularidad en la superficie de la glándula, aumento de la consistencia o alteración en los bordes de la misma) tiene ponernos en alarma y ampliar estudio. De la misma forma, un varón con un tacto rectal normal pero síntomas sospechosos o PSA elevado, no excluye la presencia de una posible neoplasia.

Tanto el tacto rectal como el PSA son dos herramientas sencillas y de fácil disposición para el clínico, que suponen la primera herramienta diagnóstica en esta neoplasias.

Un varón con un tacto rectal sospechoso debe ser derivado a consultas especializadas de Urología de cara a ampliar estudio mediante biopsia prostática. Y ante un tacto rectal normal pero valores de PSA elevados hay que sopesar diferentes supuestos. Aquellos con un PSA mayor de 10, deberían ser derivados también a consultas especializadas de Urología de cara a ampliar estudio anatomicopatológico².

Ante un tacto rectal normal y un PSA entre 2 y 10, hay que calcular y valorar otros parámetros antes de realizar la biopsia, como pruebas de imagen (por ejemplo la resonancia magnética (RM) paramétrica, calcular el PSA libre/PSA total, calcular test urinarios entre otros, y así valorar qué varones son candidatos a biopsia de la glándula y en cuáles podemos esperar porque la probabilidad de presentar una neoplasia prostática es baja².

2.3.3 Diagnóstico anatomicopatológico

Una vez tenemos la sospecha de cáncer de próstata, y confirmamos la sospecha con diferentes pruebas, es necesario realizar la biopsia de próstata, de cara a confirmar el diagnóstico y tipificar el tumor. La biopsia se realiza dirigida con ecografía por vía transrectal normalmente².

Con el diagnóstico anatomicopatológico conseguimos graduar el tumor y caracterizarlo, mediante diferentes escalas, como por ejemplo la escala de Gleason.

2.3.4 Diagnóstico por imagen

En el diagnóstico por imagen tenemos diferentes pruebas que nos ayudan a realizar un estadiaje locorregional y a distancia, e incluso valorar en qué pacientes la sospecha clínica de cáncer de próstata es alta, y es necesario ampliar estudio.

La resonancia magnética (RM) paramétrica no está indicada como herramienta inicial en este tipo de cáncer. Las dos indicaciones principales son: varones con biopsia de próstata previa negativa o sin ella, pero en los que hay alta sospecha de tumor prostático.

La RM permite detectar el cáncer de próstata clínicamente relevante (ISUP mayor o igual a 2) y evitar el sobrediagnóstico del cáncer no relevante². Así, se puntuá del 1 al 5 según datos sugestivos de malignidad (PIRADS), siendo 1-2 cambios no sugestivos de malignidad, 4-5 muy sugestivos, y 3 en el límite entre uno y otro². Así conseguimos discriminar si es conveniente o no someter al paciente a la realización de una biopsia, en función de la puntuación PIRADS que obtenemos.

De esta manera, ante un paciente que bien o no tenga biopsia, o tenga una previa negativa, pero donde en ambos casos, la sospecha clínica es alta, realizaremos en ambos casos una RM previa a biopsia. Y según el PIRADS, si es positivo, es decir, igual o mayor

a 3, realizaremos biopsia de próstata, y si el PIRADS es igual o menor a 2, y además tenemos sospecha clínica baja, no realizaremos biopsia de la glándula².

Por otra parte, una vez hemos detectado y confirmado con las pruebas anteriores el cáncer de próstata, necesitamos realizar el estadiaje del mismo, tanto locorregional como a distancia para así decidir el tratamiento más adecuado a cada estadio. Para ello, nos ayudaremos de la RM y la tomografía computerizada (TC) abdominal que nos darán información a cerca de la afectación nodal y metastásica. Otro método para conocer la extensión de este tipo de cáncer es mediante la gammagrafía ósea, para la detección de metástasis óseas. Sin olvidarnos para el estudio a distancia de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computerizada (PET-TC) (Tabla 4).

Sin embargo, no a todos los pacientes se les realiza un estudio de extensión, de tal manera, que ante un riesgo bajo (ISUP menor o igual a 2) y enfermedad localizada, no sería necesario. Mientras que ante un mayor riesgo (ISUP 4 o superior) o enfermedad avanzada, sí sería necesario un estudio de extensión. Hay mayor controversia ante un riesgo intermedio (ISUP igual a 3), aunque las últimas guías abogan por realizarlo².

Screening	Diagnóstico clínico	Diagnóstico anatomo-patológico	Diagnóstico por imagen
Determinación de PSA	Tacto rectal	Biopsia de próstata (escala de Gleason)	Resonancia magnética
			Tomografía computerizada
			Gammagrafía ósea
			PET-TC

Tabla 4. Pruebas diagnósticas utilizadas en el cáncer de próstata.

2.4 Tratamiento

De forma general, para el cáncer de próstata, contamos con tres pilares de tratamiento, según las características del paciente y la neoplasia. Siendo estos tres pilares, como opciones de tratamiento ante un paciente con este tipo de cáncer, un tratamiento conservador, uno activo, o bien, un tratamiento sistémico.

2.4.1 Tratamiento conservador

De tal manera y en resumen, podemos optar por un tratamiento conservador para pacientes con tumores de bajo grado, localizados y muy buen pronóstico y sin capacidad de diseminación, siendo la vigilancia activa una de las opciones en estos casos⁹. En el seguimiento de estos pacientes, incluiría tacto rectal cada año, niveles de PSA cada tres

o seis meses, y en base a ello, se optaría por una biopsia o RM multiparamétrica en función de los resultados.

En pacientes asintomáticos con una esperanza de vida menor a 10 años, suele ser el tratamiento de elección, ya que el riesgo superaría al beneficio. En estos casos, el tratamiento se enfoca en paliar los síntomas que la enfermedad pueda derivar a lo largo del transcurso de su evolución.

2.4.2. Tratamiento activo

Por otra parte, estaría la posibilidad de un tratamiento activo local, con intención curativa. Los pacientes indicados para este enfoque terapéutico son aquellos con esperanza de vida mayor a 10 años y con un cáncer de próstata con bajo riesgo o riesgo intermedio.

Este tratamiento activo se basa en dos herramientas diferentes, por una parte la prostatectomía radical, y por otra parte la radioterapia. En el caso de pacientes de alto riesgo y supervivencia mayor a 10 años se procedería de la misma manera que los anteriores pero combinando ambos tratamientos, la prostatectomía radical más la radioterapia¹⁰.

En cuanto a la prostatectomía radical, se basa en la pertinente extracción de la próstata y las vesículas seminales ya sea mediante laparoscopia o cirugía abierta. La radioterapia se puede administrar tanto externa como interna, también denominada braquiterapia.

El seguimiento se realiza mediante los valores de PSA, cuyos aumentos puede poner de manifiesto una posible recidiva bioquímica. Se considera a un paciente libre de enfermedad en seguimiento, si presenta una prueba de PSA con niveles indetectables, es decir, una cifra menor de 0,01. La recidiva bioquímica la definimos en el caso de una prostatectomía radical con un nivel mayor a un nivel de PSA mayor de 2². Adicionalmente, otra manera de diagnosticar una recidiva, a parte de la bioquímica con PSA, es mediante una prueba de imagen, como por ejemplo con RM paramétrica o bien con el PET- PSMA o PET-colina. Es en este punto dónde va a cobrar gran importancia este trabajo, siendo la parte en la que nos vamos a centrar y desarrollar en profundidad más adelante.

En el tratamiento de las recidivas, el tratamiento se basa en tres supuestos: radioterapia externa de rescate, prostatectomía radical de rescate o castración.

2.4.3. Tratamiento sistémico

Y por último, un tratamiento sistémico con intención paliativa en el caso de los cánceres diseminados metastásicos, centrándose sobre todo en la castración. La castración consiste en inducir al paciente una deficiencia androgénica con una testosterona sérica inferior a 50 ng/dl⁹. La castración puede conseguirse mediante castración quirúrgica, o bien de manera farmacológica, con análogos de la LHRH.

Si a pesar de esto, el tumor fuera resistente a la castración, encontrándose progresión tanto bioquímica (con PSA mayor de 2 ng/dl), o bien progresión radiológica, podría optarse por diferentes tratamientos: como abiraterona (inhibidor de enzima para la síntesis de andrógenos) con prednisona, o bien otro antiandrogénico como enzalutamida o un quimioterápico como docetaxel. Todos ellos, estudiados mediante ensayos clínicos que revelan el aumento de supervivencia en unos meses, frente a un fármaco placebo⁹.

Destacar la importancia de la esperanza de vida en la implementación del tratamiento. Así, pacientes con esperanza de vida menor a 10 años posiblemente no se beneficien de un tratamiento activo local, aunque el tumor se halle en un estadio localizado.

2.5. Pronóstico

Aunque la mortalidad por cáncer no sólo viene derivada por el tipo de tumor y el estadío, depende en gran medida de la edad y comorbilidad del paciente.

En general, la mortalidad por cáncer de próstata es mucho más baja que por otros cánceres, como páncreas o pulmón. En algunas series, el riesgo relativo de muerte a los 10 años del diagnóstico por este tipo de cáncer asciende hasta 3 a 18%, pudiendo llegar alcanzar cifras del 100% de supervivencia a los 5 años del diagnóstico².

2. 6. PET-TC

Para poder adentrarnos y entender el PET-TC y su relación con el cáncer de próstata, primero, hay que conocer en qué consiste esta prueba de imagen.

Se trata de una combinación de dos pruebas de imagen, por una parte el tomógrafo de emisión de positrones (PET), una prueba de medicina nuclear que nos da información funcional y metabólica de los tejidos y procesos que se están dando en ese organismo por medio de un radiotrazador, un fármaco combinado con un isótopo emisor de positrones que es detectado por detectores del PET. Y por otro lado el tomógrafo axial computerizado (TC), una prueba radiológica que nos aporta información anatómica por medio de las distintas densidades de los tejido a partir de un haz de fotones generados en un tubo de rayos x. Formando un sistema combinado sometiendo al paciente en un mismo proceso a ambas, y de esta manera, eliminando los sesgos de solapamiento incorrecto de ambas imágenes. Traduciéndose en una mayor sensibilidad y superioridad frente a cualquiera de ellas por separado ya que obtenemos la fusión de información metabólica del PET e información anatómica del TC.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son los recogidos a continuación:

1. Revisar y analizar la bibliografía existente sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata.
2. Revisar el papel del PET-TC en el cáncer de próstata.
2. Analizar los distintos radiotrazadores que podemos utilizar en el PET-TC: ^{18}F -FDG, ^{18}F -colina, ^{68}Ga -PSMA, ^{18}F -PSMA y ^{177}Lu -PSMA.
3. Comparar estos trazadores, analizando sus indicaciones, ventajas y limitaciones.
4. Valorar la posible utilidad de los fármacos PSMA en el tratamiento del cáncer de próstata.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño

Se ha realizado una revisión bibliográfica acerca del papel del PET-TC en el cáncer de próstata. Para ello, se ha necesitado de una amplia búsqueda de información en bases de datos como PubMed, al igual que en guías de práctica clínica de diferentes sociedades.

4.2 Estrategia de búsqueda.

En primer lugar se ha realizado una búsqueda de información general para adentrarse en el tema general de cáncer de próstata en libros especializados en el tema, al igual que con el PET-TC paralelamente. Posteriormente, se ha buscado más información en las guías actualizadas para así orientarnos en las indicaciones y uso del PET-TC en el cáncer de próstata. Por último, se han buscado artículos en bases de datos para recabar información más concreta y precisa, a la vez que más actualizada, de los diferentes radiotrazadores de los que disponemos, así como artículos y ensayos clínicos donde se comparaban y estudiaban las diferentes sensibilidades y especificidades de los mismos.

4.3. Recogida de información

En cuanto a la recogida de información, esta se ha realizado consultando en guías clínicas tales como:

- EAU (European Association of Urology)
- EANM (European Association of Nuclear Medicine)
- ISUP (International Society of Urological Pathology)
- Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging

Así mismo, una búsqueda de artículos en bases de datos como PubMed, con los filtros de últimos 5 años, en el idioma tanto inglés como español, y de los que se disponga

texto completo. En cuanto a las palabras claves a buscar, he utilizado “prostate cancer”, “epidemiology”, “treatment”, “diagnosis”, “PET-CT”, “18F-FDG PET-CT”, “18F-choline PET-CT”, “18F-PSMA PET-CT”, “68Ga-PSMA PET-CT” y por último “177Lu-PSMA PET-CT”. De esta manera se han seleccionado una serie de artículos, siendo un total de 41 los revisados, y 26 artículos los seleccionados. (Tabla 5).

Concepto	Base de datos	Palabras clave	Filtros (last five years, English and spanish, full text)	Artículos revisados	Artículos utilizados
Cáncer de próstata	PubMed	prostate cancer and epidemiology and treatment and diagnosis	3673	13	10
PET-TC	PubMed	PET-CT and prostate cancer	2197	4	1
FDG	PubMed	18F-FDG PET-CT and prostate cancer	152	4	2
Colina	PubMed	18F-choline PET-CT and prostate cancer	95	6	4
PSMA	PubMed	68Ga-PSMA PET-CT and prostate cancer	606	6	3
		18F-PSMA PET-CT and prostate cancer	40	4	3
		177Lu-PSMA PET-CT and prostate cancer	34	4	3

Tabla 5. Recogida de información bibliográfica en la base de datos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. PET-TC EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El PET-TC es una de las técnicas diagnósticas que mayor interés está despertando actualmente en la práctica clínica, y no es una tecnología recientemente introducida, sino que se realiza desde hace más de 40 años. Sin embargo, es en esta última década, con los cambios en la tecnología y el desarrollo de nuevos radiofármacos, así como el estudio de sus indicaciones, demostrando en qué situaciones es más sensible y específica, lo que ha propiciado su auge¹¹.

Esta prueba de imagen, junto a los nuevos radiofármacos emisores de positrones que necesita para su uso, está proporcionando información muy valiosa para el abordaje de patologías tumorales. Así, no solo nos permite una detección precoz de tumores, sino su estadiaje y seguimiento, además de valorar la respuesta al tratamiento, incluso en el curso de tratamiento como los linfomas en estadios muy avanzados. Su uso no se resume únicamente a la oncología, sino que también en otras especialidades se está abriendo camino, formando parte de algoritmos diagnósticos en enfermedades neurológicas, como las demencias o epilepsias, o patologías inflamatorias y/o infecciosas¹¹.

En los últimos años múltiples radiotrazadores han resultado ser de utilidad, tanto para estudio de extensión y estadiaje, así como en la detección de recidivas y respuesta al tratamiento del cáncer de próstata.

Ejemplos de estos radiotrazadores con los que contamos hoy en día son 18 fluoro dexosi-D-glucosa (¹⁸F-FDG), 18 Fluoro colina (¹⁸F-colina), , 68 galio glutamato carboxipeptidasa (⁶⁸Ga-PSMA), 18 Fluoro glutamato carboxipeptidasa (¹⁸F-PSMA), 177 Lutecio glutamato carboxipeptidasa (¹⁷⁷Lu-PSMA), entre otros. Este último particularmente para un uso terapéutico.

Podemos decir que es todavía un campo en investigación, con una gran evolución de la medicina nuclear en este tipo de cáncer, ya que actualmente están en desarrollo determinados radiotrazadores que parecen ser prometedores.

5.2. ¹⁸F-FDG

El primer trazador que vamos a tratar en relación con el cáncer de próstata es el fluoro dexosi-D-glucosa (¹⁸F-FDG), un biomarcador muy importante en los inicios del PET-TC pero que actualmente, debido al desarrollo de nuevos radiofármacos más específicos del cáncer de próstata, ha pasado a un segundo plano en la valoración de este tumor¹¹.

Este fármaco basa su uso en que los tumores son células con alta actividad metabólica que se dividen y multiplican a una velocidad mayor que las células normales en el proceso de la carcinogénesis, consumiendo más glucosa que el resto de las células normales

de dicho tejido. Es por eso, que cuando administramos por vía intravenosa en el organismo un análogo de la glucosa marcada con flúor, las células tumorales captan más glucosa unida al FDG, introduciéndola en su interior a través de receptores GLUT presentes en las membranas celulares. Intracelularmente, la convierten en FDG-6-monofosfato gracias a una enzima que es la hexoquinasa, la cual se encuentra en un número elevado en estas células neoplásicas. Este metabolito, el FDG-6-monofosfato, no sigue las vías normales de la glucólisis, de manera que se queda atrapado en el interior de la célula y se va acumulando. Es esto lo que detecta el PET-TC, hipercaptación por determinadas células que refleja el aumento de metabolismo celular. Y es en este punto dónde el PET muestra ventaja a otras pruebas de imagen, como la RM o la TC, los cuáles no aportan información del comportamiento metabólico¹¹.

Gracias a esta característica intrínseca de este radiotrazador, se ha podido observar como los niveles de PSA y el score de Gleason se relacionan con la captación de FDG. Así, ante tumores más agresivos (PSA más elevado o Gleason mayor) se reflejará con una captación del PET-TC mayor¹¹.

Sin embargo, existe una desventaja de este radiofármaco que limita su uso en el cáncer de próstata, y es la baja captación de glucosa por parte de las células tumorales prostáticas a diferencia de las de otros tumores de diferente localización, ya que las células prostáticas suelen tener menor actividad metabólica y más lenta¹¹. Además, la glucosa no es una molécula específica de próstata y presenta una alta excreción urinaria de ¹⁸F-FDG, lo cual puede oscurecer la vista de la próstata. Estas limitaciones son importantes y se prefiere utilizar otros trazadores como la colina, que presentan mayor avidez por las células tumorales prostáticas, al contrario que en el resto de tejidos, dónde existe una mayor avidez por la glucosa, ya sea en procesos benignos o malignos¹². Es por ello que éste ha pasado a un segundo plano, y actualmente no se utiliza.

5.3. ¹⁸F-COLINA PET-TC

La ¹⁸F-colina es el radiotrazador más utilizado actualmente en el cáncer de próstata, ya que ha demostrado su utilidad en el manejo de este tipo de neoplasia¹³.

5.3.1. Características de la colina en el cáncer de próstata

La colina es un componente esencial en la síntesis de los fosfolípidos de membrana. Las células tumorales tienen aumentados estos requerimientos de colina para la síntesis de las membranas celulares. Se ha demostrado asimismo, que las células tumorales prostáticas tienen aumentados los transportadores intracelulares de colina y el metabolismo de esta sustancia. De manera que la mayoría de las células tumorales prostáticas tienen una captación aumentada en el PET-colina¹⁴.

Hace sospechar de un proceso patológico, el encontrarnos una imagen con un foco hipermetabólico en la próstata. De la misma manera, podemos sospechar de enfermedad

diseminada cuando observamos una zona hipermetabólica localizada en un ganglio, verificando que se trata de un foco a nivel ganglionar gracias al TC. Y ya no solo en un ganglio, sino en cualquier localización hipermetabólica que no sea el tejido prostático ni las áreas de captación fisiológicas¹³. Es decir, interpretaremos como patológico, cualquier foco hipermetabólico en el lecho prostático. A nivel ganglionar, interpretaremos como patológica aquella captación que se corresponda en el TC, a un ganglio. Y por último, interpretaremos como patológico en cuanto a diseminación a distancia, a toda aquella captación fuera de las áreas de captación fisiológicas¹³.



Figura 3. Imagen normal obtenida con el PET-TC junto al radiotrazador ¹⁸F-colina. Imagen cedida por la Unidad Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón (UMHMNA).

5.3.2. Papel de la colina en el cáncer de próstata

El diagnóstico del cáncer de próstata como he comentado previamente se realiza mediante tacto rectal, niveles de PSA y biopsia transrectal. Sin embargo, estos métodos no son suficientes, llegando únicamente al 69% de los diagnósticos con estas técnicas, y solo obteniendo el diagnóstico de la enfermedad localizada¹⁴.

Mediante el PET-TC podemos realizar el estudio de extensión, ya que las células tumorales prostáticas (ya sea a nivel local o a distancia) tienen una captación aumentada de esta sustancia. Aunque como diagnóstico inicial su papel es muy limitado y no se usa para tal indicación, reservada esta para la resonancia magnética.

Existen estudios que revelan valores de sensibilidad de hasta el 90% y una especificidad del 86% para la detección de tumores malignos de próstata localizados, siendo menor la precisión a menor tamaño tumoral¹⁴.

Sin embargo, el uso de esta técnica es limitado para el diagnóstico de la T tumoral, ya que la hipertrofia benigna de próstata puede tener también una captación aumentada

de esta sustancia. Diferentes autores han propuesto la posibilidad de mejorar el diagnóstico utilizando F-colina-PET asociado a RM en lugar de a TC, obteniendo así, una imagen morfológica, funcional y metabólica, con la ventaja de que exponemos al paciente a una menor cantidad de radiaciones ionizantes¹³. Sin embargo no se ha demostrado que esto mejore los resultados.

No obstante, es en el estadiaje a nivel locorregional y a distancia, y en la recurrencia bioquímica, dónde esta técnica alcanza los mejores resultados y se ha consolidado como una de las técnicas de elección en estos supuestos¹⁴.

5.3.3. Indicaciones de la ¹⁸F-colina PET-TC en el cáncer de próstata

5.3.3.1. Diagnóstico de la afectación linfoide o locorregional

El diagnóstico de la N tumoral tiene una significación clínica muy importante, pudiendo modificar el estadio y por tanto el abordaje terapéutico.

Hasta ahora, la evaluación locorregional está de la mano de la resonancia magnética, especialmente la RM multiparamétrica, la cual reflejaba datos fidedignos y beneficiosos para esa indicación¹⁴.

Sin embargo, en determinadas ocasiones, mediante las pruebas de imagen convencionales no se detecta enfermedad y es difícil precisar la afectación locorregional. Contracator et al. demostraron que el PET-TC colina era mucho más sensible para el estadiaje nodal que la RM convencional, pudiendo detectar más afectación nodal subcentimétrica. Así, ante la sospecha de afectación locorregional con pruebas iniciales negativas, es necesario recurrir a otras pruebas para su detección, siendo útil el PET-TC en estos casos para localizar dicha afectación no detectada hasta entonces¹³.

Según estudios realizados, la sensibilidad y especificidad para la detección de la afectación locorregional de la colina difiere según los valores de PSA. Según Jong y col. con un PSA superior a 100 ng/ml, la sensibilidad y especificidad del PET-TC con colina era de 80% y 96% respectivamente. Frente a los datos recogidos por Behestti et al. que demostraban una sensibilidad de solo 45% frente a una especificidad del 96% cuando se trataba de pacientes con PSA medio de 27 ng/mg (lo que sugiere una enfermedad más temprana y con una carga menor de enfermedad)¹⁴.

5.3.3.2 Estadificación a distancia

A parte de la utilización del ¹⁸F-colina PET-TC en invasión nodal, esta técnica puede ser utilizada en el estadiaje y diagnóstico de la diseminación a distancia¹³. La M tumoral tiene importantes implicaciones en el diagnóstico y tratamiento. La diseminación a distancia implica un estadio avanzado, y por tanto, un régimen de tratamiento paliativo en lugar de curativo. Por tanto, la estadificación es primordial para elegir el tratamiento más adecuado para cada caso en concreto.

La mayoría de las veces el cáncer de próstata metastatiza a hueso, formando lesiones típicamente escleróticas. La prueba más frecuentemente utilizada hasta la actualidad para el diagnóstico de las metástasis óseas es la gammagrafía ósea con tecnetio unido a bifosfonatos, el cual se incorpora a la matriz ósea de estas células tumorales por el exceso de actividad osteoblástica que presentan.

Diferentes estudios han comparado la gammagrafía ósea con el ¹⁸F-colina PET-TC. Picchio et al afirmaron que el PET-TC colina tenía una sensibilidad de hasta un 89% para el diagnóstico de metástasis óseas en el cáncer de próstata, mientras que la gammagrafía ósea alcanzaba una sensibilidad del 100%, pero con una mayor especificidad para la primera técnica (98% vs 75%)¹⁴. (Tabla 6). Asimismo, la sensibilidad de ambas técnicas se ve influenciada por el tamaño tumoral y el valor de PSA, sobre todo para la gammagrafía. De esta manera, la guía europea de urología², solo recomienda estas dos técnicas en el caso de presentar un PSA superior a 10 ng/ml o bien ante una cinética de PSA sugestiva de malignidad como una velocidad de PSA mayor a 0,5 ng/dl/mes o bien ante un tiempo de duplicación del PSA menor a 6 meses¹⁵. De igual forma, diversos estudios han observado que el 25% de los pacientes en los que se determinó un estadiaje por medio de gammagrafía ósea o TC, posteriormente con el PET-TC-colina se demostró que no habían sido correctamente clasificados. Así, con el PET-TC colina se detectó enfermedad a distancia no conocida anteriormente, y además se descartó diseminación en otros casos en los que la gammagrafía ósea o el TC lo determinaba, consiguiendo así no someter a los pacientes a más pruebas invasivas o tratamientos innecesarios¹³.

Diagnóstico de metástasis óseas en el cáncer de próstata		
	Gammagrafía ósea	Colina PET-TC
Sensibilidad	100 %	89 %
Especificidad	75 %	98 %

Tabla 6 . Comparación de los parámetros estadísticos para la detección de metástasis óseas obtenidos con gammagrafía ósea frente a los obtenidos con colina PET-TC¹⁴.

Actualmente, pese a todos los estudios realizados, la gammagrafía continúa siendo la prueba realizada en el diagnóstico inicial de metástasis óseas, pero el PET-TC colina sí tiene valor en casos dudosos, en los que las pruebas convencionales no las demuestran y tenemos alta sospecha, o en aquellas lesiones degenerativas crónicas en las que la gammagrafía presenta captación aumentada, al contrario que el PET-TC colina¹⁴.

5.3.3.3 Recidiva bioquímica

Es en la recidiva bioquímica dónde esta técnica alcanza y tiene mayor protagonismo y la evidencia científica así lo respalda. Asimismo, la recidiva bioquímica tiene mucha importancia en el seguimiento y pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata. Se define como recidiva bioquímica a un aumento objetivo de PSA a títulos superiores de 0,02 tras una prostatectomía radical con valores de PSA posteriores a la intervención quirúrgica menores de 0,01, o bien, un nivel de PSA mayor de 2 tras un tratamiento con radioterapia externa radical.

La biopsia transrectal guiada por ecografía únicamente detecta esta recurrencia en el 25 al 54% de los pacientes, siendo todavía menos sensible para pequeños aumentos de PSA. El TC abdominal es únicamente útil en estos casos si se trata de una enfermedad recurrente localizada. Un metaanálisis realizado en este ámbito afirma que la ¹⁸F-colina PET-TC tiene una sensibilidad del 85,6% y una especificidad del 92,6%, disminuyendo esta con valores de PSA bajos¹⁴ (Tabla 7).

Detección de enfermedad recurrente con ¹⁸ F-colina PET-TC	
Sensibilidad	85,6 %
Especificidad	92,6 %

Tabla 7 . Parámetros de la detección de la enfermedad recurrente con ¹⁸F-colina PET-TC¹⁴.

Por este motivo, desde el 2016 en la guía de manejo del cáncer de próstata de la European Association of Urology, el PET-TC colina ha cobrado un protagonismo muy elevado, pasando de una mención a una recomendación en el empleo de esta técnica de medicina nuclear como indicación en la recidiva bioquímica tras el tratamiento curativo. De diagnosticarse esta recaída bioquímica, los pacientes se beneficiarían de un tratamiento de rescate con radioterapia, que de otra forma, hubiera sido difícil de detectar e iniciar un tratamiento tan precozmente¹³ (Figura 4).

Otro derivado de la colina, la ¹¹C-colina, tiene buenos resultados en la reestadificación del cáncer de próstata en la sospecha de recidiva bioquímica ante la elevación del PSA. Con ambos radiotrazadores se aumenta la tasa de detección de recurrencia bioquímica cuánto más se incrementa el nivel de PSA, pudiendo incluso detectarse con niveles de PSA menores de 1 ng/dl. Este hecho mejoraría la tasa de éxito de la radioterapia de rescate por su detección más precoz¹⁶.

De la misma manera, en el caso contrario, ante una prueba PET-TC con ¹¹C colina con resultado normal, ha demostrado que la tasa de recurrencia es muy baja a los 30 meses, y nos permite descartar esa posible recidiva¹⁶.

Sin embargo, este radiotrazador es de muy poca utilidad clínica porque presenta la limitación de una vida media muy corta, de 20 minutos, lo que dificulta su uso.

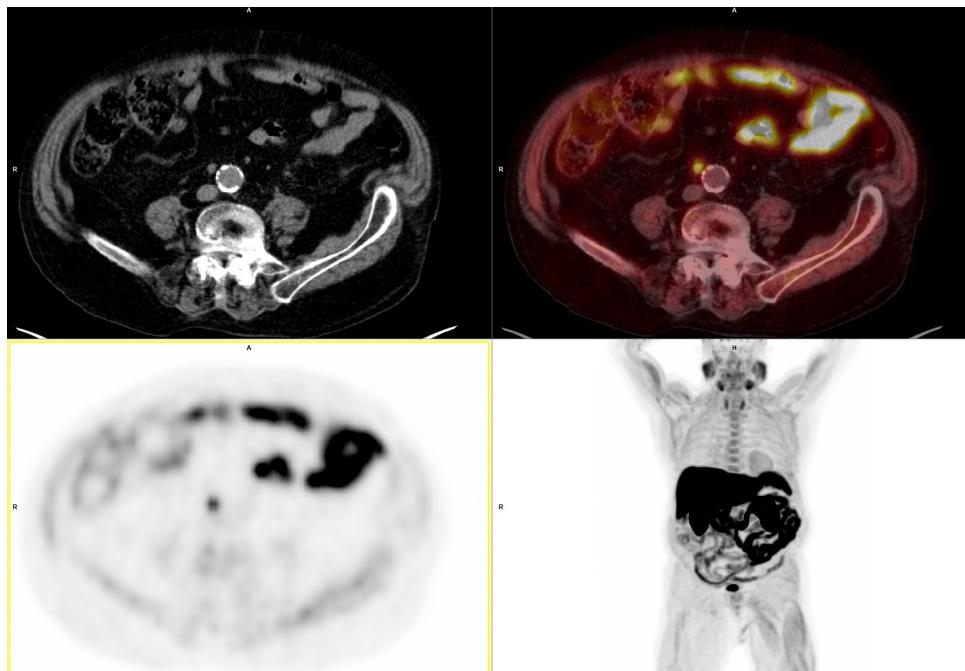


Figura 4. Paciente con carcinoma de próstata y adenopatía paraórtica. Imagen obtenida con ^{18}F -colina PET-TC. Imagen cedida por la UMHMNA.

5.3.3.4. Otros usos de la colina PET-TC en el cáncer de próstata

No se ha demostrado superioridad de esta técnica respecto a las pruebas convencionales en valorar la respuesta a tratamiento, aunque podría tener algunas ventajas, como la detección más precoz.

Asimismo, se ha valorado su valor pronóstico. Así, un resultado negativo de ^{11}C -colina PET-TC en la recurrencia bioquímica, se correlaciona con una mayor supervivencia libre de enfermedad y una menor necesidad de tratamiento posterior¹⁴.

Por último, ha aumentado el interés en el uso de esta técnica y otras pruebas funcionales para calcular los volúmenes prostáticos y definir la estrategia de tratamiento con radioterapia, sobre todo en casos dónde hay invasión nodal o quedan dudas¹⁴.

5.3.4. Ventajas e inconvenientes de ^{18}F -colina PET-TC en cáncer de próstata

Como conclusión, podemos decir que el PET-TC ^{18}F -colina es una herramienta valiosa en el cáncer de próstata para la estadificación del mismo, pudiendo definir la N o la M de cada paciente, así como la detección de enfermedad a distancia que con otras pruebas haya podido pasar desapercibida y no se haya detectado. Asimismo, es de especial valor la detección de recidiva bioquímica tras un tratamiento con intención curativa, tanto prostatectomía radical como radioterapia externa. Esta última indicación, la detección

de recidiva bioquímica, es la principal indicación del PET-TC colina, tal y como recomienda la guía European Association of Urology de 2016¹³.

Como inconvenientes podemos recalcar su dependencia del tamaño tumoral, valores de PSA y Score de Gleason, disminuyendo su sensibilidad para tumores pequeños, con valor del PSA al diagnóstico bajo o un Score de Gleason bajo. Asimismo, su escasa utilidad para determinar la T tumoral, pudiendo ser difícil su diagnóstico diferencial con la hipertrofia benigna de próstata¹⁴. Por último mencionar, como limitación de esta técnica que se ha observado, es que en las lesiones óseas con esclerosis bajo tratamiento hormonal, pueden no presentar captación de colina en el PET-TC colina, lo que puede limitar el uso de esta técnica¹³.

5.4. PSMA

5.4.1. Introducción

El PET-TC colina ha sido tradicionalmente el más utilizado en el cáncer de próstata. En este nuevo ámbito, se han ido desarrollando nuevas técnicas y nuevos radiotrazadores para mejorar la sensibilidad y la especificidad de esta técnica, y la capacidad diagnóstica. Uno de ellos, el antígeno de membrana específico prostático (PSMA) pretende revolucionar en este campo el mundo de la medicina nuclear.

5.4.2. Características del PSMA

El PSMA es una proteína de membrana con actividad glutamato carboxipeptidasa y folato hidrolasa, sobreexpresada en células cancerígenas prostáticas, incluyendo los estadios avanzados, y con baja expresión en tejidos normales¹⁴. Gracias a diferentes estudios inmunohistoquímicos, se ha podido demostrar que la expresión de PSMA está aumentada en la mayoría de las lesiones de tipo adenocarcinoma, llegando a sobreexpresarse en el 90-95% de los cánceres de próstata, debido a los cambios displásicos y neoplásicos que se producen, resultando en un aumento de sobreexpresión de PSMA en la superficie luminal de los conductos prostáticos. De igual manera, dicha sobreexpresión aumenta más cuanto mayor es el grado y estadio de la neoplasia¹⁷, así como en los casos de enfermedad desdiferenciada, metastásica u hormonorrefractaria¹⁸. Asimismo, esta proteína puede expresarse también en el borde en cepillo del yeyuno del intestino delgado, los túbulos proximales del riñón, y por último, los ganglios del sistema nervioso¹⁹. El gen que la codifica está localizado en el brazo corto del cromosoma 11¹⁷.

El PSMA se une a un isótopo, el complejo PSMA-isótopo, internalizándose en el interior de la célula prostática, y acumulándose el complejo en el interior de las células tumorales (Figura 5). Así, podemos utilizar este complejo con fines diagnósticos y terapéuticos.

Únicamente el 5% de los cánceres de próstata no expresan el PSMA. Asimismo, las metástasis hepáticas de cáncer de próstata pueden perder la sobreexpresión de esta proteína en alguna ocasión¹⁸.

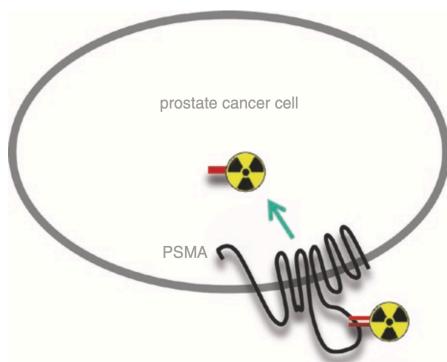


Figura 5. Unión del complejo PSMA-isótopo e internalización en la célula¹⁴.

5.4.3 Papel del PSMA en el cáncer de próstata

5.4.3.1. PSMA en el diagnóstico del cáncer de próstata

Al igual que lo desarrollado anteriormente con el PET-TC colina, el PSMA PET-TC muestra una clara utilidad tanto en la estadificación de pacientes con adenocarcinoma de próstata, y en el diagnóstico precoz en la recurrencia bioquímica, incluso con valores de PSA inferiores a 1 ng/ml. No solo eso, sino que ha demostrado superioridad respecto al PET-TC colina en este último ámbito²⁰ (Figura 6).

Sin embargo, no es la técnica más utilizada actualmente por tener un mayor coste y una menor disponibilidad, siendo todavía el PET-TC colina el más usado¹⁹. Así, el PSMA solo se está utilizando hoy en día dentro de un ensayo clínico o mediante un procedimiento de uso compasivo²¹. Por este motivo, todavía no ha sido incluida su indicación en la guía clínica Europea y Americana de Medicina Nuclear ni de Urología, quedando pendiente de más estudios a este respecto.

Más adelante se tratarán los principales isótopos que se utilizan con uso diagnóstico con el fármaco PSMA, en concreto, el galio y flúor.



Figura 6. ¹⁸F-PSMA PET-TC. Estudio normal. Imagen cedida por la UMHMNA.

5.4.3.2. PSMA: papel terapéutico en el cáncer de próstata

Es importante mencionar que se abre una nueva ventana de investigación con la utilización del PSMA en el cáncer de próstata en la terapia dirigida. Más concretamente con el Lutecio 177. De manera que obtenemos primero una imagen diagnóstica de la mano del PSMA marcado con galio o flúor, y luego con ese mismo PSMA, marcándolo con lutecio, conseguimos el uso terapéutico que buscamos, integrando así en el mismo procedimiento la parte diagnóstica y la parte terapéutica, conocida como teragnosis, con un mismo trazador y dos isótopos diferentes²¹.

5.4.4. Tipos de isótopos del PSMA en el cáncer de próstata

5.4.4.1. ⁶⁸Ga-PSMA

La utilización del ⁶⁸Ga en el cáncer de próstata es muy reciente y el ⁶⁸Ga-PSMA, se ha convertido en uno de los isótopos del PSMA más utilizados en el cáncer de próstata. Los usos del PET-TC han sido avalados tanto en diagnóstico de enfermedad metastásica diseminada como en recurrencia bioquímica.

Por ejemplo, dos estudios retrospectivos, el primero de ellos de 319 pacientes y el segundo con 248 pacientes. Las tasas de detección de cáncer de próstata metástasis del 82,8% en primero, y de 89,5% en el segundo, aumentando esta tasa con mayores valores de PSA. Sin embargo, esta tasa de detección no se veía modificada por el Score de Gleason en ninguno de los dos estudios. Asimismo, en el primer estudio, alcanzaba valores de 76,6% de sensibilidad, 100% de especificidad, 91,4% de valor predictivo negativo (VPN) y 100% de valor predictivo positivo (VPP)¹⁴. (Tabla 8)

Tasa de detección de cáncer de próstata metastásico	82,8% en el primer estudio (319 pacientes) 89,5% en el segundo estudio (248 pacientes)
¿Modificación de las tasas de detección con el aumento del valor de PSA?	Sí (aumenta la tasa de detección)
¿Modificación de las tasas de detección con el cambio en el Score de Gleason?	No
Sensibilidad	76,6 %
Especificidad	100 %
Valor predictivo negativo (VPN)	91,4 %
Valor predictivo positivo (VPP)	100 %

Tabla 8 . Tabla de los parámetros estadísticos estudiados en dos estudios en los que se ha utilizado el ⁶⁸Ga-PSMA para la detección del cáncer de próstata¹⁴.

En un estudio realizado con 37 pacientes con recidiva bioquímica, se comparó el uso de PET-TC colina con el ⁶⁸Ga-PSMA para la detección de lesión sospechosa de malignidad. De los 37 pacientes, en 26 de ellos (70%) se detectó lesión sospechosa con PET-TC colina, frente a la detección en 32 de los 37 de los mismos (86%) con ⁶⁸Ga-PSMA, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$). En este estudio, todos los pacientes detectados con la colina también fueron detectados con el ⁶⁸Ga-PSMA, con una mayor calidad de imagen (sobre todo en aquellos con valores de PSA bajos) y su SUV máx fue un 10% mayor con ⁶⁸Ga-PSMA ¹⁴.

Una de las indicaciones más destacadas de la utilización del ⁶⁸Ga-PSMA PET-TC en el cáncer de próstata es para el seguimiento y detección de recidiva bioquímica tras un tratamiento con intención curativa. Hasta ahora, esta indicación estaba aceptada para el PET-TC con análogos de colina, siendo una buena herramienta para detectar recidivas bioquímicas. En este contexto, se realizó un estudio de 38 pacientes en el que se comparó la colina con el ⁶⁸Ga-PSMA en detección de recurrencia bioquímica. En este estudio se halló una tasa de detección para valores de PSA < 0,5 de 50% para ⁶⁸Ga-PSMA y 12,5% para colina. Para valores de PSA entre 0,5 y 2, la tasa de detección fue de 69% para ⁶⁸Ga-PSMA y 31% para colina. En tumores con PSA elevado, >2, la tasa de detección fue de 86% para ⁶⁸Ga-PSMA y 57% para colina. En el 63% de los pacientes (24/38), el PET-TC produjo un impacto favorable en el manejo, atribuyéndose en 21 de esos 24 al ⁶⁸Ga-PSMA. De esta manera, al detectar esta recidiva más precozmente, conseguimos una repercusión directa positiva en el paciente, sometiéndolo de manera más precoz a un tratamiento de rescate ^{14, 21} (Tabla 9). Estos valores de detección de recurrencia, principalmente de ¹⁸F-colina, son menores a los obtenidos en otros estudios, esto puede deberse al valor del PSA, ya que ante valores más altos de PSA con los que se trabaja en los otros estudios, mayor es la detección de recidiva.

Tasa de detección de recurrencia bioquímica	¹⁸ F-colina	⁶⁸ Ga-PSMA
Con valor PSA < 0,5	12,5 %	50 %
Con valor PSA entre 0,5-2	31 %	69 %
Con valor PSA >2	57 %	86 %

Tabla 9 . Tabla comparativa del ¹⁸F-colina y ⁶⁸Ga-PSMA para la detección de recidiva bioquímica del cáncer de próstata en un estudio con 38 pacientes ^{14, 21} .

En cuanto a la estadificación de afectación locorregional del cáncer de próstata actualmente reside en la RM. Se ha observado que la técnica de ⁶⁸Ga-PSMA PET-TC ha obtenido resultados beneficiosos para la misma labor, consiguiendo una seguridad diagnóstica del 86% en la detección de la invasión de vesículas seminales y del 71% en la invasión capsular ²¹.

Otro escenario donde parece también tener beneficios esta técnica es en el seguimiento del tratamiento sistémico en cáncer de próstata metastásico. Una de las técnicas más utilizadas y recomendadas en las guías es la del uso de la gammagrafía ósea por ser el hueso la localización principal de las metástasis en este tipo de cáncer. Se está valorando el ⁶⁸Ga-PSMA PET-TC para ser una alternativa con muy buenos resultados. En este respecto presenta algunas limitaciones como el hecho de que hay ciertas terapias que pueden alterar la captación de PSMA por parte de las células tumorales ¹⁸. Sin olvidar también de que su coste sería muy elevado.

Otra de las indicaciones dónde parece ser prometedora la ⁶⁸Ga-PSMA PET según la guía EANM, es para complementar y guiar a la biopsia, pudiendo ser valiosa para contribuir a la localización de un tumor primario, como también para dirigir la biopsia en un paciente con sospecha de cáncer de próstata alta pero con una biopsia anterior negativa. Su uso pasa a tener aún mayor significación cuando se combina con la RM multiparamétrica en lugar de con TC. De esta forma se aumenta potencialmente la confianza diagnóstica, ya que la RM es superior en la definición anatómica de la zona de manera que incrementa la precisión diagnóstica por añadir información funcional²¹. Sin embargo, hay una limitación, y es que hay veces que no es posible biopsiar numerosos ganglios en algunos pacientes, y por consiguiente, se desconoce la precisión del PET con ⁶⁸Ga-PSMA fuera de las lesiones biopsiadas ²².

Como limitación comentar que el ⁶⁸Ga-PSMA también puede ser detectado en la neovasculatura de neoplasias no prostáticas como el cáncer de colon, esófago, tiroides, pulmón, cerebral y carcinoma de células renales, así como en la enfermedad de Paget.

Podemos concluir que el uso de esta técnica es superior al PET-TC colina en el diagnóstico de la recurrencia bioquímica con valores de PSA más bajos.

Falta por ver si el ⁶⁸Ga-PSMA PET-TC detecta tan bien los tumores bien diferenciados mejor que el PET-TC colina y los tumores indeferenciados como lo hace la F-FDG. Todo esto implica la necesidad de más estudios prospectivos en este campo. No obstante, los resultados hasta ahora obtenidos son prometedores en el ámbito de la oncología ¹⁷.

5.4.4.2. ¹⁸F-PSMA

El ¹⁸F es otro de los isótopos con los que cuenta el PSMA. El ¹⁸F-PSMA PET-TC obtiene según estudios, una tasa de detección de recurrencia bioquímica más alta que el ⁶⁸Ga-PSMA en aquellos pacientes con niveles muy bajos de PSA, es decir, aquellos con valores entre 0,2 y 0,5 ng/dl, llegando a una diferencia de detección con esos niveles de PSA del 62% con el ¹⁸F-PSMA frente a 46-58% con el ⁶⁸Ga-PSMA como se ha podido ver en algún estudio realizado. En cambio, se ha podido observar, que ante cifras de PSA mayores a las anteriores mencionadas, las tasas de detección de recurrencia de enfermedad suelen ser similares con ambos isótopos. Obteniendo tasas de detección en torno a 73% para el galio y 74% para el flúor ²⁰. (Tabla 10). (Figura 7).

	⁶⁸ Ga-PSMA	¹⁸ F-PSMA
Tasa detección de recaída con PSA entre 0,2 y 0,5 ng/dl	46-58%	62 %
Tasa detección de recaída con niveles de PSA superiores	73 %	74 %

Tabla 10. Tabla comparando el ⁶⁸Ga-PSMA y ¹⁸F-PSMA según los niveles de PSA a partir de los cuales se detecta recidiva bioquímica ²⁰.

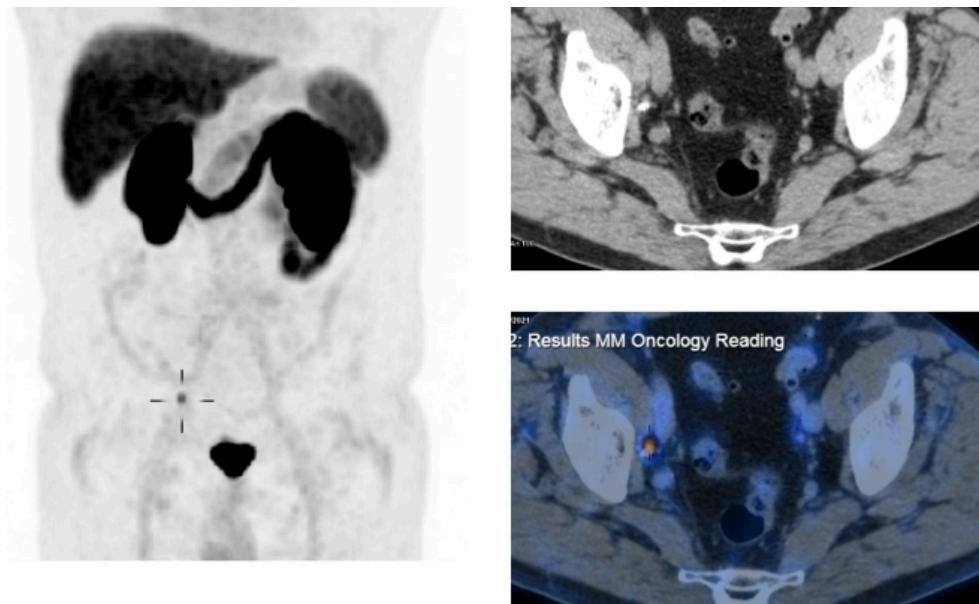


Figura 7. ¹⁸F-PSMA PET-TC. Detección adenopatía metastásica obturatrix izquierda en paciente con recidiva bioquímica. Imagen previa con ¹⁸F-colina era normal. Imagen cedida por UMHMNA.

Otras ventajas de este isótopo con respecto al ⁶⁸Ga-PSMA, es su vida media, de 110 minutos, más larga que la del ⁶⁸Ga-PSMA, de 68 minutos ²³. Asimismo, los isótopos de flúor, son mejores en la producción y distribución centralizada, además de presentar menor energía de positrones, lo que se traduce en mejor resolución espacial y una menor radiación para el paciente ²⁰.

Otra ventaja es su eliminación hepatobiliar predominantemente, que lo diferencia de la ⁶⁸Galio e incluso la colina, que se eliminan por orina. Esto puede suponer una ventaja para el diagnóstico de este tipo de tumor, pudiendo utilizarse para la detección de recidiva local o diseminación locoregional ²⁰.

Aunque el ^{18}F -PSMA presenta limitaciones en comparación con el ^{68}Ga -PSMA como por ejemplo que el flúor presenta una alta actividad de acumulación en sangre, una protección de patente regional y una cinética de excreción más lenta²³ (Tabla 11).

En un estudio realizado, esta técnica alcanzaba un valor de sensibilidad del 94,7%²⁰.

Por tanto, podemos concluir que este ligando de aparición más reciente, ^{18}F , presenta un grado de captación significativamente superior en comparación con el ^{68}Ga -PSMA en recurrencia bioquímica para valores de PSA bajos. (Tabla 12).

	^{68}Ga -PSMA	^{18}F -PSMA
Resolución espacial de la imagen	Menor	Mayor
Vida media (minutos)	68	110
Energía de positrones	1,90 MeV	0,65 MeV
Absorción de radiación	Mayor	Menor
Excreción	Urinaria	Hepatobiliar
Costes	Mayores	Menores
Nivel de PSA a partir del cual puede detectarse recaída bioquímica	>0,5 ng/dl	>0,2 ng/dl (detección más precoz de recaída)
Radiotrazador PSMA más utilizado hasta el momento	x	
Radiotrazador PSMA más prometedor para el futuro		x

Tabla 11. Tabla comparativa de las características del ^{68}Ga -PSMA y ^{18}F -PSMA²⁰.

	^{18}F -Colina	^{68}Ga -PSMA	^{18}F -PSMA
Tasa detección de recaída a partir de nivel de PSA:	>1 ng/dl	>0,5 ng/dl	>0,2 ng/dl

Tabla 12. Tabla comparando el ^{18}F -Colina, ^{68}Ga -PSMA y ^{18}F -PSMA según los niveles de PSA a partir de los cuales se detecta recidiva bioquímica.

5.4.4.3. ^{177}Lu PSMA

Por último de todo, cabe mencionar otro isótopo utilizado como ligando del PSMA. Se trata del Lutecio 177. Este isótopo se está desarrollando con fin terapéutico en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en el que el resto de tratamientos han fracasado. Pudiendo combinar la imagen diagnóstica que nos da el PSMA con un isótopo como el galio o el flúor, con el tratamiento por medio de ese mismo PSMA pero marcado con otro isótopo, el lutecio. Integrando así en el mismo procedimiento, la parte diagnóstica con la parte terapéutica, conocido como teragnosis. Pudiendo además obtener tras el tratamiento con lutecio, una imagen con la gammagrafía por emisión de radiación beta.

Su mecanismo de acción se basa en un anticuerpo monoclonal humanizado macromolecular radiomarcado que se dirige a la parte extracelular del PSMA²⁴.

Así, se ha podido ver en estudios experimentales, que en pacientes con cáncer metastásico, el PSA se redujo más que en aquellos en los que se utilizó la radioterapia de rescate o fármacos como la abiraterona²⁵, pero sin llegar en ninguno a una remisión completa de la enfermedad.

Una ventaja de esta técnica, es un menor número de efectos adversos en comparación con otros tratamientos como por ejemplo el cabazitaxel, un quimioterápico de la familia de los tálanos, usado frecuentemente en el cáncer de próstata avanzado.

Un reciente metaanálisis concluye que el ^{177}Lu -PSMA emerge como una herramienta terapéutica viable y efectiva en pacientes con cáncer de próstata metastásico en progresión, donde una mayoría de pacientes responden a la terapia. Como efectos secundarios más importantes señala las citopenias, generalmente transitorias²⁶.

Como conclusión podemos decir, que el ^{177}Lu -PSMA puede ser útil en pacientes con cáncer de próstata metastásico en los que han fracasado las líneas de tratamiento habituales, aunque serán precisos estudios más amplios para determinar su utilidad.

6. CONCLUSIONES

1. En la actualidad, las pruebas de imagen utilizadas en el cáncer de próstata son la RM como técnica de elección en el diagnóstico inicial y estudio locorregional, y la TC, gammagrafía ósea o recientemente el PET-TC para el estudio de diseminación a distancia.
2. El ¹⁸F-FDG PET-TC actualmente es de poca utilidad por su baja sensibilidad en el cáncer de próstata.
3. En la actualidad, ¹⁸F-colina es el radiotrazador más utilizado en la práctica clínica.
4. La indicación fundamental de ¹⁸F-colina PET-TC es la detección de recidiva bioquímica.
5. Los trazadores de PSMA, ⁶⁸Ga y ¹⁸F, presentan mejores resultados que la colina, incluso con niveles de PSA muy bajos, por lo que están llamados a sustituir a la ¹⁸F-colina.
6. La utilidad terapéutica del ¹⁷⁷Lu-PSMA está aún por definir.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12):1–18.
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
3. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer.* 2016;138(11):2579–91.
4. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol.* 2018;74(5):585–94.
5. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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;40(2):244–52.
6. Chen N, Zhou Q. The evolving gleason grading system. *Chinese J Cancer Res.* 2016;28(1):58–64.
7. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol [Internet].* 2016; 69(3):428–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euro.2015.06.046>
8. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer USPreventive servicestaskforcerecommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(18):1901–13.
9. Morote J, Maldonado X, Morales-Bárrera R. Cáncer de próstata. *Med Clin (Barc).* 2016;146(3):121–7.
10. Ospina JC. Cáncer de próstata. GPC. 2019; Volumen 10, Número 1. Available from: <https://www.revistamedicacountry.com/app/default/files-module/local/documents/Art-Cancer-de-Prostata-GPC>.
11. Vercher-Conejero JL, Gámez Cenzano C. Tomografía por emisión de positrones con 18F-FDG en oncología: principales indicaciones. *Radiología.* 2016 Jul 1;58(4):303–19.
12. Pietrzak AK, Czepczynski R, Wierzchoslawska E, Cholewinski W. UROLOGICAL ONCOLOGY Detection of the Prostate Cancer Bone Metastases: Is It Feasible to Compare 18F-fluorocholine PET/CT, 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT and 99mTc-methyl Diphosphonate Bone Scintigraphy? *Urol J.* 2018 Sep 26;15(5):242-247. doi: 10.22037
13. Cardona Arboniés J, Rodríguez Alfonso B, Muentes Rasilla J, Martínez Ballesteros C, Zapata Paz I, Prieto Soriano A, et al. La PET/TC con 18F-Colina en la estadificación y recidiva bioquímica de pacientes con cáncer de próstata: cambios en la clasificación y planificación de radioterapia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017 Sep 1;36(5):292–7.

14. Editors S, Bomanji JB, Gnanasegaran G, Fanti S, Macapinlac HA. PET / CT in Prostate Cancer. Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging. British Nuclear Medicine Society. 2017. ISBN: 978-3-319-57624-4.
15. Riola-Parada C, Carreras-Delgado JL, Pérez-Dueñas V, Garcerant-Tafur M, García-Cañamaque L. 18F-choline PET/MRI in suspected recurrence of prostate carcinoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2018 Sep 1;37(5):296–301.
16. Gómez-de la Fuente FJ, Martínez-Rodríguez I, de Arcocha-Torres M, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, Martínez-Amador N, et al. Contribution of 11C-Choline PET/CT in prostate carcinoma biochemical relapse with serum PSA level below 1 ng/ml. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2018 May 1;37(3):156–62.
17. García Velloso MJ, Rodríguez Fraile M. Evolution of Nuclear Medicine in the diagnosis and treatment of prostate cancer. Vol. 37, *Revista Espanola de Medicina Nuclear eImagen Molecular*. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 71–2.
18. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Jun 1;44(6):1014–24.
19. Pianou NK, Stavrou P, Vlontzou E, Rondogianni P, Datseris I. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using 18F-PSMA PET/CT [Internet]. Vol. 106, *Hell J Nucl Med.* 2019. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate->
20. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection efficacy of 18 F-PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2019;60(3):362–8.
21. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez Ruiz S, Orcajo Rincón J, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2018 Mar 1;37(2):130–8.
22. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, Calais J, Fendler WP, Carroll PR. Metaanalysis of ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology. *J Nucl Med [Internet].* 2019 Jun 1;60(6):786–93. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.118.219501>
23. Piron S, De Man K, Van Laeken N, D'Asseler Y, Bacher K, Kersemans K, et al. Radiation dosimetry and biodistribution of 18F-PSMA-11 for PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(12):1736–42.
24. Von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, et al. Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Vol. 45, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 496–508.
25. Von Eyben FE, Kiljunen T, Joensuu T, Kairemo K, Uprimny C, Virgolini I. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy for a patient with lymph node metastatic prostate cancer. *Oncotarget.* 2017;8(39):66112–6.
26. Sun M, Niaz MO, Nelson A, Skafida M, Niaz MJ. Review of 177Lu-PSMA-617 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cureus.* 2020;12(6):10–7.