

TEP/TC colina en la estadificación del cáncer de próstata de alto riesgo

PET/CT in Staging of the High Risk Prostate Cancer

Miguel Ángel Bergero¹⁺, Carlos David¹⁺, Valentín Popeneciu², Fernando Dipatto¹⁺, Luis Rios³⁺, Fernando Faccio³⁺.

¹ Departamento de Urología. Sanatorio San Gerónimo, Santa Fe, Argentina.

² Departamento de Urología. Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Alemania.

³ Departamento de Medicina Nuclear. Sanatorio San Gerónimo, Santa Fe, Argentina.

+ Instituto Oncológico Grupo San Gerónimo

Objetivos: En la última década el tratamiento multimodal (TM) del cáncer de próstata (CP) de alto riesgo (CPAR) es una opción terapéutica en pacientes seleccionados y la estadificación de los mismos se efectúa mediante métodos diagnósticos (MD) con una baja precisión diagnóstica para detectar metástasis (MTS). La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (TEP/TC) con colina tendría una mayor precisión diagnóstica y se presenta como un mejor MD para la estadificación del CP. El objetivo de este trabajo es presentar el caso de 2 pacientes en quienes la TEP/TC modificó la terapéutica y realizar una revisión bibliográfica de la TEP/TC en la estadificación del CP.

Materiales y métodos: Se describió el caso de 2 pacientes con CPAR en quienes la TEP/TC modificó la conducta terapéutica y se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura por medio de *PubMed*, *Embase*, *SciELO* y *Cochrane* respondiendo a la siguiente pregunta: ¿tiene indicación la TEP/TC colina en la estadificación del CPAR?

Resultados: La TEP/TC colina tuvo una sensibilidad y especificidad del 19% al 100% y del 67% al 98,5%, respectivamente, respecto de la valoración de compromiso ganglionar por CP del 84% al 96% y del 92,3% al 100%, respectivamente, respecto de la valoración del compromiso óseo por CP. Además, permitió modificar la conducta terapéutica del 20% al 40% de los pacientes con CP.

Conclusiones: La TEP/TC posee una buena especificidad y una moderada sensibilidad para detectar MTS en los ganglios linfáticos y una buena sensibilidad y especificidad para detectar MTS óseas. Además, la TEP/TC modificó la conducta terapéutica en 1/3 de los pacientes con CP de las series presentadas y permitió modificar la conducta terapéutica de los pacientes presentados en nuestra serie.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata, metástasis linfática, metástasis neoplásica, imágenes con radionucleidos, tomografía por emisión de positrones.

Objectives: In the last decade multimodal management of the high risk prostate cancer (HRPC) is a therapeutic option in selected patients and the staging of these patients depends on the current diagnostic methods (DM) which have low diagnostic accuracy for detecting metastasis (MTS). The positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) would have a greater diagnostic accuracy and it is presented as a better DM for staging prostate cancer (PC). The aim of this article is present 2 patients in whom PET/CT modified the therapeutic decision and conduct a literature review.

Materials and methods: 2 patients with HRPC who performed PET/CT and it modified the therapeutic behavior were described and a systematic review of the literature was conducted using *PubMed*, *Embase*, *SciELO* and *Cochrane* answering the question: has PET/CT a place in HRPC staging?

Results: TPET/CT has a sensitivity and specificity between 19% to 100% and 67% to 98,5 %, respectively, in assessing nodal involvement by PC and between 84% to 96% and 92.3% to 100%, respectively, in assessing bone involvement by PC. Besides PET/CT allowed to modify the therapeutic behavior between 20% to 40% of the patients with PC.

Conclusions: PET/CT has good specificity and moderate sensitivity for detecting lymph node MTS and good sensitivity and specificity for detecting bone MTS. Besides PET/CT modified the therapeutic behavior in 1/3 of cases and it allowed us to modify the therapeutic behavior in our series.

KEY WORDS: Prostatic neoplasms, lymphatic metastasis, neoplasm metastasis, radionuclide imaging, Positron-Emission Tomography.

INTRODUCCIÓN

Las modalidades actuales de diagnóstico para estadificar cáncer de próstata (CP) no son precisas. Las guías recomiendan el centellograma óseo (CO) y la tomografía computarizada (TC) para estadificar el CP principalmente en pacientes con una patología de alto riesgo¹. No obstante, en un metaanálisis, Abuzallouf y colaboradores² mostraron que la tasa de positividad del CO era de 16,2% y 39,2% para un PSA (*prostate-specific antigen* [antígeno prostático específico]) de 20 a 49,9 ng/ml y de 50 a 99,9 ng/ml, respectivamente, y que de 4.264 pacientes que realizaron TC previo a la prostatectomía radical, la linfadenectomía mostró que 624 (15%) pacientes tuvieron ganglios positivos y sólo 105 (2,5%) de éstos presentaban una TC positiva.

El cáncer de próstata de alto riesgo (CPAR) es una patología de difícil manejo y hasta la última década el tratamiento de estos pacientes era el bloqueo hormonal, pero este paradigma está cambiando y cada vez existe mayor evidencia de que el tratamiento multimodal (TM) mejora los resultados oncológicos en este grupo de pacientes³. No obstante, la selección del mejor candidato para esta terapéutica es difícil debido al sesgo de los métodos diagnósticos (MD) de rutina. Actualmente, los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de MD con una mejor precisión diagnóstica en la detección de metástasis (MTS) y la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (TEP/TC) colina (F18 o C-11) constituye uno de estos nuevos MD que ha mostrado buenos resultados en la valoración del CPAR⁴⁻²⁴.

El objetivo de este artículo es, en primer lugar, presentar el caso de 2 pacientes con CPAR en quienes la TEP/TC colina modificó la decisión terapéutica y, luego, realizar una revisión sistemática de la bibliografía respondiendo a la siguiente pregunta: ¿tiene indicación la TEP/TC colina en la estadificación del CPAR?

MATERIALES Y MÉTODOS

Se presentó y describió el caso de 2 pacientes con un CPAR en quienes la TEP/TC modificó la conducta terapéutica. Se escogieron publicaciones retrospectivas bien diseñadas, prospectivas randomizadas o no randomizadas y metaanálisis que evaluaban la utilización de la TEP/TC colina en la estadificación del CP después de realizar una revisión sistemática

de la literatura por medio de *PubMed*, *Embase*, *SciELO* y *Cochrane* de artículos en inglés o español de investigación en humanos publicados hasta enero de 2016. Se utilizaron las palabras clave “cáncer de próstata y TEP/TC próstata” (*prostate cancer AND PET/CT prostate*), “cáncer de próstata de alto riesgo y TEP/TC próstata” (*high risk prostate cancer AND PET/CT prostate*), “estadificación del cáncer de próstata” (*prostate cancer staging*), “centellograma óseo y cáncer de próstata” (*bone scintigraphy AND prostate cancer*), y “tomografía computarizada y cáncer de próstata” (*computer tomography AND prostate cancer*).

La selección de los estudios se llevó a cabo por tres revisores de forma independiente (BMA, DCI y PVI), con objeto de aumentar la fiabilidad y la seguridad del proceso. En caso de discrepancia, un tercer investigador experimentado (FF) fue quien tomó la decisión de qué artículo se debía incluir.

La selección de los artículos, así como la eliminación de los mismos y sus causas, se llevó a cabo empleando un cuestionario de selección, y los eventos señalados se reportaron correctamente en un diagrama de flujos (ver Diagrama de flujos, más adelante, en Anexo 2). No obstante, no se realizó una valoración de calidad de los estudios por medio de la valoración del sesgo de los mismos.

PRESENTACIÓN DE CASOS

En la Tabla 1 (ver más adelante, en Anexo 1) se detalla a 2 pacientes (PSA, examen rectal, hallazgos de la biopsia prostática, imágenes y tratamiento) con CPAR (según la clasificación de D’Amico), a quienes se les realizó una TEP/TC (Diamond Select GEMINI TF 64, Philips) con 18F-fluorocolina antes de decidirse la conducta quirúrgica a seguir. El primer caso era un varón de 61 años de edad en el que el CO informó 5 lesiones óseas en parrilla costal, que fueron negativas con TEP/TC colina. El segundo caso era un varón de 59 años de edad en el que los estudios de estadificación no evidenciaron secundarismo, pero sí fue evidenciado en la TEP/TC colina. En los dos casos, y luego de la TEP/TC, hubo un cambio en la conducta terapéutica de los pacientes.

CONSIDERACIONES BÁSICAS DE LA TEP/TC

La TEP es una técnica de imágenes de medicina nuclear que se basa en la captación de radiaciones que emite

un elemento radioactivo administrado al paciente. El elemento radioactivo está formado por un radionúclido (un positrón que interactúa con un electrón y generan 2 fotones de 511 keV cada uno) y un trazador (molécula afín que permite transportar el elemento radioactivo) que participa de un proceso metabólico.

El radiofármaco más utilizado es fluordesoxiglucosa (FDG) marcada con F-18, que permite evaluar la tasa de consumo de glucosa celular y, así, la proliferación de ésta. En próstata actualmente se está utilizando la colina marcada con F-18 (vida media: 109,8 minutos) o C-11 (vida media: 20,4 minutos) que permiten evaluar la biosíntesis de membrana.

La TEP/TC es una técnica de imágenes híbrida en la que las imágenes de la TEP y la TC son adquiridas secuencialmente, aportando información anatómica al estudio metabólico. Las imágenes adquiridas en la TEP se visualizan como áreas de captación y la valoración de la captación se efectúa por medio del valor de captación estándar (*standardized uptake value*, SUV)²⁵.

ESTADIFICACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS PÉLVICOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA CON TEP/TC COLINA

El compromiso de los ganglios linfáticos por CP está presente aproximadamente en un 25% de los CPAR26 y actualmente su valoración, previo a un tratamiento quirúrgico o radiante, se realiza a través de nomogramas de riesgo^{27,28} y/o la TC^{2,29}, ambos imprecisos. La TEP/TC colina se presenta como un nuevo MD en la valoración del compromiso ganglionar por CP y ésta mostró resultados diversos con una sensibilidad del 19% al 100% y una especificidad del 67% al 98,5%, respectivamente⁴⁻¹⁵ (ver Tabla 2, más adelante, en Anexo 1).

En 2003 De Jong y colaboradores¹⁵ publican el primer trabajo prospectivo en el que se utilizaba TEP/TC colina para valorar ganglios linfáticos, y tuvieron resultados alentadores, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 96%. Los autores postularon que este nuevo método tenía una buena precisión diagnóstica para ser utilizado en la estadificación ganglionar preoperatoria del CP. Aunque Poulsen y colaboradores¹³ obtuvieron tan buenos resultados como De Jong y colaboradores, sucesivas publicaciones no acompañaron estas observaciones al mostrar una alta

especificidad y una baja a moderada sensibilidad en la detección de MTS ganglionares por CP para TEP/TC4-12,14. Budiharto y colaboradores¹⁰ encontraron que la sensibilidad y especificidad para TEP/TC era del 19% y el 95%, respectivamente, y subrayaron que el pobre desempeño de la TEP/TC puede haberse debido a que el 53,1% de los ganglios positivos obtenidos en la linfadenectomía contenían micrometástasis (>0,2 mm y <2 mm) o células tumorales aisladas (<0,2 mm). Beheshti y colaboradores¹² también atribuyeron la baja sensibilidad de la TEP/TC a la baja carga tumoral y observaron que cuando el compromiso ganglionar era >5 mm la sensibilidad aumentaba del 45% al 66%. Estos hallazgos también fueron evidenciados en otras series^{16,17}.

Finalmente, cuando se comparó TEP/TC con TC o TEP se evidenció que la TEP/TC presentaba una mayor sensibilidad que las modalidades solas. De Jong y colaboradores¹⁵ observaron que la TC tenía una sensibilidad del 42% frente al 80% de la TEP/TC, y Contractor y colaboradores¹¹ observaron que la TEP tenía una sensibilidad del 40% frente al 52% de la TEP/TC. Aunque cuando fue comparada la TEP/TC con la resonancia magnética (RM), Budiharto y colaboradores¹⁰ observaron que la sensibilidad de la RM era mayor (43%) que la TEP/TC (19%).

ESTADIFICACIÓN DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA CON TEP/TC COLINA

En la práctica diaria el CO es el método diagnóstico de elección en la valoración de MTS óseas por CP previo a su tratamiento. Aunque este método presenta una buena sensibilidad en la detección de MTS óseas por CP2, no sucede lo mismo con la especificidad³⁰.

La TEP/TC colina se presenta como un nuevo método en la valoración del compromiso óseo por CP, mostrando una sensibilidad del 84% al 96% y una especificidad del 92,3% al 100% en la detección de MTS óseas por CP (ver Tabla 3, más adelante, en Anexo 1), especialmente cuando los pacientes fueron valorados por una recaída bioquímica luego de un tratamiento curativo¹⁸⁻²³.

En el CO el tecnecio-99m (99mTc) es absorbido en el hueso en formación y esto permite identificar a las MTS óseas, ya que la mayoría de ellas se acompañan de neoformación ósea. Esto hace que el CO carezca de

especificidad diagnóstica, porque no logra distinguir la neoformación benigna (fracturas, enfermedad de Paget, etc.) de la maligna. Además, los falsos negativos presentes en el CO pueden ser el resultado de la ausencia de actividad osteoblástica y de la presencia de actividad osteolítica pura²⁴.

La TEP/TC colina permite la detección directa de células malignas en hueso y, así, la detección tanto de lesiones osteoblásticas como de lesiones osteolíticas²⁴. Ceci y colaboradores³¹ de la Universidad de Bolonia mostraron en una serie de casos retrospectiva, que de 140 pacientes con MTS óseas detectadas por TEP/TC colina, el 69,3% (n=97) tenía lesiones blásticas y el 30,7% (n=43) lesiones líticas.

Otra ventaja de la TEP/TC es la detección de lesiones metastásicas sin traducción en la TC. Beheshti y colaboradores²⁴ hipotizaron que este patrón era debido a que las lesiones metastásicas óseas se inician en la médula ósea y esto permite su diagnóstico precoz, cuando la MTS presenta carácter medular o microescleroso.

Otra de las razones que explican la mayor sensibilidad de la TEP/TC colina es su mayor resolución espacial. Este hecho es importante para diferenciar lesiones en columna vertebral, área frecuentemente afectada por cambios degenerativos, y en la región pélvica debido a la superposición de imágenes por la eliminación fisiológica urinaria del trazador²⁵.

La ausencia de captación de la colina en los cambios degenerativos supone un aumento de la especificidad de esta técnica sobre el CO, que muestra captación en las localizaciones de remodelación ósea no específicas.

De las publicaciones citadas en la Tabla 3, Fuccio y colaboradores²³ presentaron un trabajo en 2012 en el que compararon la TEP/TC colina con el CO con biopsias óseas para confirmar el diagnóstico de MTS por CP. Los autores evidenciaron una especificidad para TEP/TC C-11 colina del 100% frente al 32% del CO, y constataron, además, que el 44% de los pacientes presentaba múltiples sitios afectados y que los mismos se evidenciaron con la TEP/TC colina.

TEP/TC COLINA EN LA ESTADIFICACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO Y SU INFLUENCIA EN LA DECISIÓN TERAPÉUTICA

Strandberg y colaboradores³² realizaron un trabajo retrospectivo en 50 pacientes con CP a quienes se les realizó una TEP/TC colina previa a radioterapia externa. Los autores observaron que aquellos pacientes con un alto riesgo de MTS ganglionar según el nomograma de Cagiannos presentaban mayor número de ganglios positivos (riesgo <45%, 33% 12/36 versus riesgo >45%, 69% 9/13, respectivamente) y esto modificó la decisión terapéutica en el 43% de los casos (radioterapia ampliada a los ganglios pélvicos). Schiavina y colaboradores¹⁴ también evidenciaron que la TEP/TC colina en el CP de riesgo intermedio y alto riesgo mostró mejor especificidad diagnóstica que los nomogramas de Kattan y Briganti en la detección de compromiso ganglionar.

Evangelista y colaboradores³³ demostraron en 2015, en un trabajo retrospectivo que evaluó a 48 pacientes con CP, que la sensibilidad de la TEP/TC había sido mayor en pacientes con un CP de alto riesgo (83,5%) que en aquellos con CP de riesgo intermedio (33,5%), y que la TEP/TC colina mostró mayor sensibilidad (46% versus 70%) e igual especificidad (92,5%) que la TC en la valoración de compromiso ganglionar y mayor sensibilidad (100% versus 90%) y especificidad (87% versus 7%) que el CO. En esta serie, con la TEP/TC colina se reestadió a los pacientes en el 33,5% de los casos y esto tuvo implicancias en la decisión terapéutica. Esto mismo fue evidenciado tanto por Tuncel y colaboradores³⁴ como por Beheshti y colaboradores¹². Los primeros evaluaron prospectivamente a 45 pacientes con CPAR y evidenciaron que la TEP/TC colina mejoró la localización y la caracterización de las lesiones metastásicas, principalmente cuando las lesiones eran óseas, y esto modificó la conducta terapéutica en el 24% (n=11) de los casos. Los segundos autores, en su serie de 130 pacientes, advirtieron que la TEP/TC llevó a un cambio en la conducta quirúrgica en el 15% de los pacientes con CP y en el 20% de los pacientes con CPAR. Al evaluar la sensibilidad y la especificidad acumulada de la TEP/TC (10 estudios con un n=637) Umbehr y colaboradores, en un metaanálisis publicado en 2013, observaron que la misma fue de un 84% y un 79%, respectivamente, para estadificar a los pacientes con

CP. Estos autores concluyeron que en la estadificación de los pacientes con CPAR probado, pero no tratado, tiene hoy evidencia limitada, pero prometedora que justifica la utilización de TEP/TC y la realización de nuevos estudios para evaluar el rol de este MD en la estadificación del CP³⁵.

LIMITACIONES DE LA REVISIÓN

Esta revisión presenta varias limitaciones. La primera es que los estudios valorados no eran randomizados. La segunda es la heterogeneidad de la población estudiada. La tercera es que los trabajos no son multicéntricos y la mayoría presenta un bajo número de pacientes. La cuarta

es que no se utilizó valoración de sesgo para evaluar la calidad de los estudios.

CONCLUSIONES

La TEP/TC posee una buena especificidad y una moderada sensibilidad para la detección de MTS en los ganglios linfáticos, y una buena sensibilidad y especificidad para la detección de MTS óseas. Además, la TEP/TC modificó la conducta terapéutica en 1/3 de los casos de las diferentes series presentadas y nos permitió modificar el tratamiento de los pacientes presentados en nuestra serie.

ANEXO I

Casos clínicos	1	2 (Figura 1)
PSA	25,7 ng/ml	23,1 ng/ml
Examen rectal	T2c (ápex derecho, lóbulo prostático derecho y lóbulo prostático izquierdo)	T2c (lóbulo derecho e izquierdo)
Biopsia prostática	Gleason 7 (4+3) 8/14 muestras	Gleason 10 (5+5) 11/12 muestras
TC-	Negativo	Negativo
CO+	5 lesiones óseas en parrilla costal	Negativo
TEP/TC	Negativo	Secundarismo óseo ^a
Tratamiento	Prostatectomía radical ^b	Hormonobloqueo ^c

^a Lesión hipercaptante en porción proximal del fémur izquierdo de 34 mm, SUV: 4,8. ^b T2b: Gleason 9 (4+5), N0 (21 ganglios negativos), PSA 3 meses posoperatorio: <0,001.

^c Ciproterona (100 mg/día) más acetato de leuprolida (7,5 mg/trimestral), PSA 3 meses: <0,001, testosterona: <20 ng/dl.

Referencias: CO, centellograma óseo; PSA, *prostate-specific antigen* (antígeno prostático específico); SUV, *standardized uptake value* (valor de captación estándar); TC, tomografía computarizada; TEP/TC, tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

Tabla 1. Características de los pacientes con cáncer de próstata.

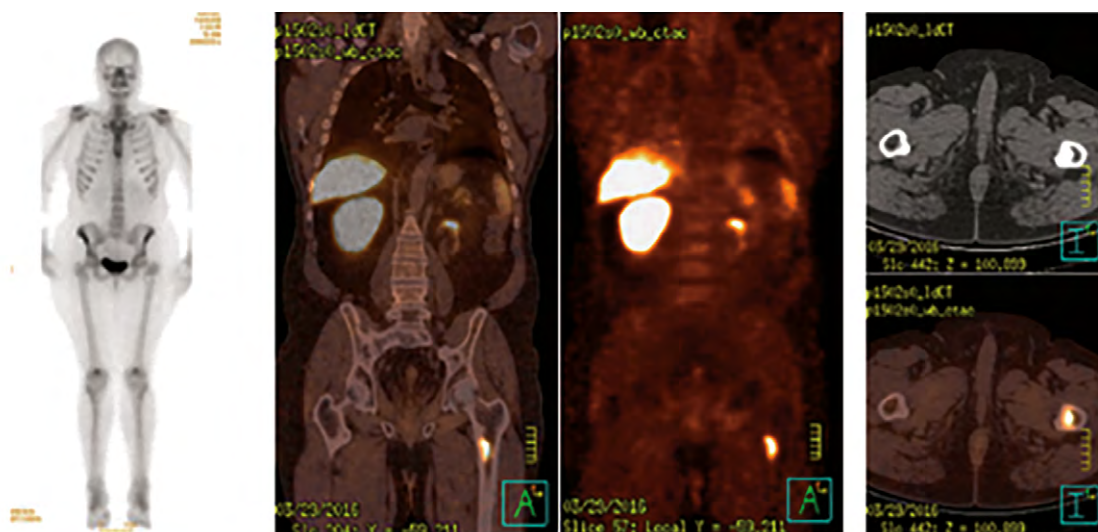


Figura 1. Centellograma óseo normal. TEP/TC (tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada) lesión captaante en tercio proximal del fémur.

Autor(es)	n	Diseño	Intervención quirúrgica	Sensibilidad	Especificidad	VPP α	VPN β
Daouacher G y cols. ⁴ (2016)	26	R	Sí. Laparoscópica.	38%	96%	68%	—
Schumacher MC y cols. ⁵ (2015)	19	PNR	Sí. Convencional.	90%	67%	75%	86%
Heck MM y cols. ⁶ (2014)	33	PNR	Sí. Convencional.	57%	96%	76%	—
Von Eyben FE y cols. ⁷ (2014)	609	M	Sí. Convencional.	62%	92%	—	—
Haseebuddin M y cols. ⁸ (2013)	107	PNR	Sí. Convencional.	68%	78%	49%	90%
Evangelista L y cols. ⁹ (2013)	441	M	Sí. Convencional.	49%	95%	—	—
Budiharto T y cols. ¹⁰ (2011)	36	PNR	Sí. Convencional.	19%	95%	75%	91%
Contractor K y cols. ¹¹ (2011)	26	PNR	Sí. Laparoscópica.	51%	98,5%	—	—
Beheshti M y cols. ¹² (2010)	130	PNR	Sí. Convencional.	45% (66%)	96% (=)	82% (=)	83% (92%)
Poulsen MH y cols. ¹³ (2010)	25	PNR	Sí. Convencional.	100%	95%	75%	100%
Schiavina R y cols. ¹⁴ (2008)	57	PNR	Sí. Convencional.	60%	97,5%	90%	87%
De Jong II y cols. ¹⁵ (2003)	67	PNR	Sí. Convencional.	80%	96%	93%	—

Referencias: M, metaanálisis; n, número de pacientes; PNR, prospectivo no randomizado; R, retrospectivo; TEP/TC, tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; VPN β , valor predictivo negativo; VPP α , valor predictivo positivo. () Metástasis ganglionar >5 mm.

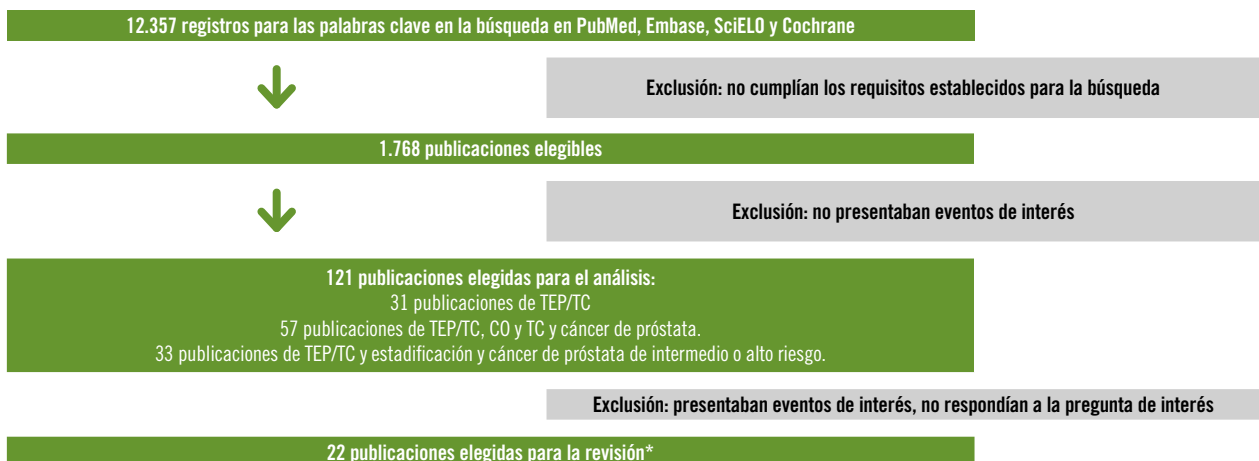
Tabla 2. Resumen de publicaciones. Estadificación de los ganglios linfáticos en cáncer de próstata con TEP/TC colina.

Autor(es)	n	Diseño	Sensibilidad	Especificidad	VPP α	VPN β
García JR y cols. ¹⁸ (2015)	169	PNR	96%	92,3%	—	—
Shen G y cols. ¹⁹ (2014)	1.102	M	91%	99%	—	—
Picchio M y cols. ²⁰ (2012)	78	R	89%	99%	98%	95%
Takesh M y cols. ²¹ (2012)	37	PNR	84%	95%	—	—
McCarthy M y cols. ²² (2011)	26	PNR	96%	96%	99%	81%
Fuccio C y cols. ²³ (2010)	25	R	86%	100%	—	—

Referencias: M, metaanálisis; n, número de pacientes; PNR, prospectivo no randomizado; R, retrospectivo; TEP/TC, tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; VPN β , valor predictivo negativo; VPP α , valor predictivo positivo.

Tabla 2. Resumen de publicaciones. Estadificación de los ganglios linfáticos en cáncer de próstata con TEP/TC colina.

ANEXO II



*No se encontró ningún trabajo prospectivo randomizado en la búsqueda. Referencias: CO, centellograma óseo; TEP/TC, tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, y cols. European Association of Urology Guidelines. 35-6. 2014 Edition. 2014.
2. 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.
3. Jaunarena JH, Villamil W, Martínez PF, Gueglio G, Giudice CR. The role of radical prostatectomy as an initial approach for the treatment of high-risk prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2016 Jul-Aug; 40 (6): 353-60.
4. Daouacher G, von Below C, Gestblom C, y cols. Laparoscopic extended pelvic lymph node (LN) dissection as validation of the performance of [(11)C]-acetate positron emission tomography/computer tomography in the detection of LN metastasis in intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2016 Jul; 118 (1): 77-83.
5. Schumacher MC, Radecka E, Hellström M, Jacobsson H, Sundin A. [(11)C]Acetate positron emission tomography-computed tomography imaging of prostate cancer lymph-node metastases correlated with histopathological findings after extended lymphadenectomy. *Scand J Urol*. 2015 Feb; 49 (1): 35-42.
6. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, y cols. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [(11)C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Apr; 41 (4): 694-701.
7. Von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2014 Mar; 35 (3): 221-30.
8. Haseebuddin M, Dehdashti F, Siegel BA, y cols. 11C-acetate PET/CT before radical prostatectomy: nodal staging and treatment failure prediction *J Nucl Med*. 2013 May; 54 (5): 699-706.
9. 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.
10. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, y cols. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/ computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol*. 2011 Jul; 60 (1): 125-30.
11. Contractor K, Challapalli A, Barwick T, y cols. Use of [(11)C]choline PET-CT as a noninvasive method for detecting pelvic lymph node status from prostate cancer and relationship with choline kinase expression. *Clin Cancer Res*. 2011 Dec 15; 17 (24): 7673-83.
12. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, y cols. 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.
13. Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, y cols. [(18)F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *BJU Int*. 2010 Sep; 106 (5): 639-43; discussion 644.
14. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, y cols. 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.
15. De Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med*. 2003 Mar; 44 (3): 331-5.
16. Steuber T, Schlomm T, Heinzer H, y cols. 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.
17. Häcker A, Jeschke S, Leeb K, y cols. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [(18)F]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.

18. Garcia JR, Moreno C, Valls E, y cols. Rendimiento diagnóstico de la gammagrafía ósea y la PET/TAC con 11C-colina en la detección de metástasis óseas en pacientes con recidiva bioquímica de cáncer de próstata. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015; 34 (3): 155-61.
19. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014 Nov; 43 (11): 1503-13.
20. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, y cols. [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.
21. Takesh M, Odat Allh K, Adams S, Zechmann C. Diagnostic role of (18)F-FECH-PET/CT compared with Bone scan in evaluating the prostate cancer patients referring with biochemical recurrence. *ISRN Oncol.* 2012; 2012: 815234.
22. McCarthy M, Siew T, Campbell A, y cols. (18) F-Fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Jan; 38 (1): 14-22.
23. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, y cols. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 2010 Jul; 24 (6): 485-92.
24. Beheshti M, Pirich C, Langsteger W. Conventional 99mTc-based bone scan versus fluoride positron emission tomography combined with computed tomography in the assessment of bone metastases in prostate cancer patients. *Imaging Decisions MRI.* 2009; 13: 88-96.
25. Colmener R, Luis F. PET/CT Fundamentos. 15-45. AMOLCA. Venezuela. 2007. ISBN: 9789806574700.
26. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002 Apr; 167 (4): 1681-6.
27. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, y cols. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 2007 Jun; 69 (6): 1095-101.
28. Briganti A, Chun FK, Salonia A, y cols. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2006 Jun; 49 (6): 1019-26; discussion 1026-7.
29. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, y cols. 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.
30. 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.
31. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, y cols. 11C-choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2015 May; 40 (5): e265-70.
32. Strandberg S, Karlsson CT, Sundström T, y cols. (11)C-acetate PET/CT in pre-therapeutic lymph node staging in high-risk prostate cancer patients and its influence on disease management - a retrospective study. *EJNMMI Res.* 2014 Dec; 4 (1): 55.
33. Evangelista L, Cimitan M, Zattoni F, Guttilla A, Zattoni F, Saladini G. Comparison between conventional imaging (abdominal-pelvic computed tomography and bone scan) and [(18)F]choline positron emission tomography/computed tomography imaging for the initial staging of patients with intermediate- to high-risk prostate cancer: A retrospective analysis. *Scand J Urol.* 2015; 49 (5): 345-53.
34. Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, y cols. [(11)C]Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol.* 2008 Aug; 35 (6): 689-95.
35. Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013 Jul; 64 (1): 106-17.