



# ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS

www.elsevier.es/actasuro



## Original – Cáncer de próstata

### Valor de la PET en la recurrencia del cáncer de próstata con PSA < 5 ng/ml

Jorge Rioja Zuazu<sup>a,\*</sup>, Macarena Rodríguez<sup>b</sup>, Aníbal Rincón Mayans<sup>a</sup>, Abel Saiz Sansi<sup>a</sup>, Juan Javier Zudaire Bergera<sup>a</sup>, Rafael Martínez-Monge<sup>c</sup>, José Ángel Richter<sup>b</sup> y José María Berián Polo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Urología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Nuclear, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>c</sup>Departamento de Oncología Radioterápica, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de noviembre de 2008

Aceptado el 4 de mayo de 2009

Palabras clave:

Tomografía por emisión de positrones

Cáncer de próstata

Recurrencia

<sup>18</sup>F-FDG

<sup>11</sup>C-colina

Prostatectomía radical

Radioterapia

#### R E S U M E N

**Introducción y objetivo:** Evaluamos la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico de la recurrencia del cáncer de próstata tras tratamiento con intención curativa.

**Material y métodos:** Se sometió a 92 pacientes consecutivos en progresión bioquímica tras cirugía radical (63) o radioterapia (29) a una PET. En todos los casos, se realizaron dos escáneres PET en el mismo día (<sup>11</sup>C-colina y <sup>18</sup>F-FDG). Se evalúa la eficacia de la PET de manera global (utilizando los resultados con <sup>11</sup>C-colina y <sup>18</sup>F-FDG) y de manera independiente para detectar recurrencia en pacientes con progresión bioquímica. Para ello, se utilizan la comparación de medias para k muestras independientes, tablas de contingencia 2 × 2 y 2 × X y curvas ROC.

**Resultados:** 1. PET global: hay evidencia de la alteración de la PET en función del antígeno prostático específico (PSA) (p = 0,003), estadio clínico (p = 0,01). No existe una alteración de la PET estadísticamente significativa en función de la afectación de la biopsia (unilateral o bilateral), los márgenes quirúrgicos, el estadio patológico y el tiempo a progresión. La curva ROC PET-PSA es significativa (p < 0,0001) y permite calcular distintos puntos de corte; PSA = 4,3 ng/ml el que presenta una mayor especificidad (91%). 2. PET <sup>18</sup>F-FDG: el área bajo la curva ROC es significativa (p < 0,0001), con una especificidad del 91% para un PSA = 6,51 ng/ml. 3. PET <sup>11</sup>C-colina: el área bajo la curva ROC es significativa (p < 0,0001), con una especificidad del 91% para un PSA = 5,15 ng/ml.

**Conclusiones:** La PET es una herramienta útil en el diagnóstico de la recurrencia de cáncer de próstata tras tratamiento radical con intención curativa.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jriojazu@gmail.com (J. Rioja Zuazu).

0210-4806/\$ - see front matter © 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Usefulness of PET scans in diagnosing recurrent prostate cancer. Prostate with PSA level < 5 ng/ml

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Positron emission tomography  
Prostate cancer  
Recurrence  
 $^{18}\text{F}$ -FDG  
 $^{11}\text{C}$ -choline  
Radical prostatectomy  
Radiation treatment

**Introduction and objectives:** We intend to evaluate the usefulness of PET scans in diagnosing recurrent prostate cancer after a curative attempt using radical treatment.

**Material and methods:** 92 consecutive prostate cancer patients in biochemical progression following radical surgery (63) or radiation treatment (29) were studied with positron emission tomography (PET). In all cases two scans were performed in the same day ( $^{11}\text{C}$ -choline and  $^{18}\text{F}$ -FDG). PET efficacy was evaluated both globally (by employing the results achieved with both  $^{11}\text{C}$ -choline and  $^{18}\text{F}$ -FDG) and using both radiotracers independently to detect recurrence in patients with biochemical progression. For this purpose, we used comparison of means for k-independent samples,  $2 \times 2$  and  $2 \times X$  contingency tables and ROC curves.

**Results:** 1. Global PET: there is evidence of PET alteration regarding the PSA level ( $P=.003$ ); the clinical stage ( $P=.01$ ). There are no statistically significant PET alterations regarding the affected biopsy (uni or bilateral), surgical margins, pathological stage and time to progression. ROC curve PET-PSA is statistically significant ( $P<.0001$ ) permitting calculation of different cut-off points, with a specificity of 91% (highest) for a PSA of 4.3 ng/ml. 2. PET  $^{18}\text{F}$ -FDG: the area under the ROC curve is statistically significant ( $P<.0001$ ) with a specificity of 91% for a PSA of 6.51 ng/ml. 3. PET  $^{11}\text{C}$ -choline: the area under the ROC curve is statistically significant ( $P<.0001$ ) with a specificity of 91% for a PSA of 5.15 ng/ml.

**Conclusions:** PET is a useful tool for diagnosing prostate cancer recurrence after a curative attempt using radical treatment.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Después de aplicar un tratamiento con intención curativa por cáncer de próstata clínicamente localizado, con cirugía o radioterapia, un 15-30% de los pacientes evidencia progresión bioquímica, es decir, en el caso de la cirugía una elevación de la cifra de antígeno prostático específico (PSA) por encima de 0,2-0,4 ng/ml y en caso de radioterapia tres elevaciones sucesivas, después de haber alcanzado el nadir.

La progresión bioquímica indica evidencia de enfermedad, pero la capacidad para localizar la recurrencia con las técnicas de imagen convencionales (ecografía transrectal, resonancia magnética [RM], tomografía computarizada [TC] o gammagrafía ósea), o no tan convencionales (como la inmunogammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -capromab pendetida), es muy limitada, con unas sensibilidades y especificidades muy bajas<sup>1-6</sup>. Inevitablemente, la progresión bioquímica precede a una recurrencia clínicamente detectable a nivel pélvico o metastásico en un plazo de meses o años<sup>7-9</sup>. Actualmente, las técnicas más precisas y sensibles para diagnosticar una recurrencia son el tacto rectal, la ecografía transrectal y la biopsia transrectal del lecho prostático, pero rara vez son útiles, especialmente con PSA < 1 ng/ml<sup>10</sup>.

El papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la valoración del cáncer de próstata continúa en desarrollo. Los estudios preliminares utilizaban como radiotrazador la glucosa marcada con flúor, en forma de  $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-

glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG), radiotrazador que se emplea comúnmente para la evaluación metabólica de múltiples procesos neoplásicos. La limitación de su rendimiento, debido a la baja captación celular de  $^{18}\text{F}$ -FDG, ha sido ampliamente demostrada en el cáncer de próstata<sup>11-15</sup>; posiblemente pueda utilizarse para evaluar la agresividad y la resistencia androgénica<sup>16</sup>, quedando relegado a pacientes con PSA entre 2 y 10 ng/ml<sup>17</sup>.

Por el contrario, el desarrollo de nuevos radiofármacos, como el  $^{11}\text{C}$  o  $^{18}\text{F}$ -colina, o la  $^{11}\text{C}$ -acetato, parecen prometedores en la detección de células malignas del cáncer de próstata<sup>18-21</sup>.

Los trabajos publicados con  $^{11}\text{C}$ -colina han confirmado su corta vida media (20 min) y una captación preferente por el cáncer de próstata, los ganglios linfáticos afectados y las metástasis<sup>18-20,22-25</sup>. La colina marcada con  $^{11}\text{C}$  o  $^{18}\text{F}$  tiene una alta sensibilidad para localizar el tumor primario en el lóbulo prostático, e incluso en la biopsia sextante<sup>24,26</sup>; sin embargo, como desventaja, se ha evidenciado una gran afinidad de ambos radiofármacos por la hiperplasia benigna<sup>27</sup>.

El objetivo del presente estudio fue evaluar de manera prospectiva la capacidad de la PET/TC en el diagnóstico de la recurrencia del cáncer de próstata, con la utilización conjunta de dos radiotrazadores, la  $^{18}\text{F}$ -FDG y la  $^{11}\text{C}$ -colina. Se ha estudiado la eficacia global con los dos radiotrazadores y la eficacia de cada uno de ellos de forma independiente en una serie de 92 pacientes en progresión bioquímica tras tratamiento radical por cáncer de próstata.

## Material y métodos

### Pacientes

Este estudio prospectivo se realizó entre marzo de 2003 y noviembre de 2006. Los pacientes incluidos en el estudio fueron todos aquellos que presentaban una progresión bioquímica después de una prostatectomía radical (PSA > 0,2 ng/ml) (n = 63 pacientes) y aquellos con progresión bioquímica después de radioterapia (externa o braquiterapia), según criterios de ASTRO<sup>28</sup> (n = 29 pacientes).

Todos fueron sometidos a una exploración física (tacto rectal) y PET para realizar un reestadificación. Se realizaron dos estudios PET/TC en el mismo día, el primero de ellos con <sup>11</sup>C-colina y el segundo con <sup>18</sup>F-FDG.

Antes de la inclusión en el estudio, los pacientes dieron su consentimiento informado para su participación en él. Este estudio fue aprobado por el comité de ética y la dirección de la institución donde se ha realizado.

### Radiofármacos

El <sup>18</sup>F-FDG se sintetizó siguiendo los procedimientos previamente descritos<sup>29</sup>.

La <sup>11</sup>C-colina se sintetizó usando un módulo de metilación. El <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I obtenido de <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> se destiló a 90 °C a través de un cartucho de C18 Sep-Pack cargado con 40 µl del precursor (dimetilaminoetanol). El cartucho se lavó en agua y N-metil-[<sup>11</sup>C]-colina retenida en un cartucho CM Sep-pack y eludida con 0,9% ClNa a través de un filtro de 0,22 µm a un vial estéril.

### Adquisición de imágenes

Todos los pacientes guardaron ayuno al menos durante las 6 h previas al estudio. Siguiendo protocolos convencionales, en cada paciente se realizaron consecutivamente <sup>11</sup>C-colina y <sup>18</sup>F-FDG PET escáneres. Cinco minutos después de la inyección de 370 MBq de <sup>11</sup>C-colina, se inició el estudio PET. Con un intervalo de al menos 3 h, el segundo estudio con PET se inició tras la inyección de 370 MBq de <sup>18</sup>F-FDG.

Se estudió a 24 pacientes con un tomógrafo PET (ECAT Exact HR+, Siemens, Knoxville, Tennessee, Estados Unidos) y 68 en una máquina combinada de PET/TC (Biograph DUO, Siemens, Knoxville, Tennessee, Estados Unidos).

Cuando el estudio con <sup>11</sup>C-colina se realizó en el tomógrafo PET, sólo se examinaron el abdomen bajo y la pelvis, debido a la corta vida media del [<sup>11</sup>C]. Sin embargo, en el tomógrafo combinado PET/TC, se obtuvo un estudio corporal completo con [<sup>11</sup>C]. En los dos tomógrafos se obtuvieron estudios corporales completos con <sup>18</sup>F-FDG.

En el tomógrafo ECAT Exact HR+, el tiempo de emisión era de 7 min por posición de la cama en un modo 2D. Los datos se obtuvieron con corrección de atenuación de la transmisión utilizando una fuente de <sup>68</sup>Ge en forma de anillo extraíble.

Del tomógrafo PET/TC, las imágenes se adquirieron en modo 3D, con un tiempo de emisión de 3 min por posición de cama y utilizando un TC para la corrección de atenuación.

Los parámetros del TC helicoidal con detector dual eran: 130 kV, 80 mA, 0,8 s por cada rotación del TC con una anchura de corte de 5 mm y un punto de 1,5.

Las imágenes PET se reconstruyeron con un algoritmo iterativo de reconstrucción iterativa *ordered-subset expectation maximization* (OSEM) (2 iteraciones y 6 subconjuntos) y fueron reformadas en cortes transversales, coronales y sagitales.

### Análisis de imagen

Las imágenes de la PET se interpretaron por dos especialistas en medicina nuclear, sin conocimiento de otro procedimiento diagnóstico. Los resultados fueron analizados mediante una evaluación cuantitativa y cualitativa.

Los estudios con PET se consideraron positivos cuando presentaron acumulación patológica de cualquiera de los dos radiofármacos (PET global). En cada caso, se indicaba cada lugar de captación y el radiofármaco captado.

En las lesiones detectadas, la región de interés (*region of interest* [ROI]) se dibujó manualmente en la imagen para el cálculo del valor de captación estandarizado (*standardized uptake value* [SUV]), que se define como la medición de la concentración de actividad dividida por la cantidad del radiofármaco inyectado y normalizado con el peso del paciente.

### Análisis estadísticos

Se evaluó el valor de la PET de manera global (resultado con ambos radiotrazadores) y su eficacia ante las distintas situaciones terapéuticas (radioterapia y cirugía), y de manera independiente con cada radiotrazador (<sup>11</sup>C-colina y <sup>18</sup>F-FDG). Para ello, se utilizaron la comparación de medias para k muestras independientes, tablas de contingencia 2 × 2 y 2 × k y curvas ROC.

## Resultados

### Estudio descriptivo

Los resultados del estudio descriptivo se detallan en la tabla 1.

La media de tiempo hasta progresión bioquímica fue de 34,7 meses y la mediana, de 27 meses.

La media del PSA nadir fue 0,3 ng/ml (mediana, 0 ng/ml); el nadir de la cirugía en todos los casos fue 0 ng/ml.

En el momento del estudio con PET, la media de PSA fue de 12,9 ng/ml, con una mediana de 3,88 ng/ml.

Todos los pacientes fueron considerados en progresión bioquímica y tratados de acuerdo a las guías clínicas del EAU, en función de su situación, poscirugía y posradioterapia.

### PET global

Analizando los resultados de la PET global (se considera positivo si uno o ambos radiotrazadores indican afectación), la evidencia de recurrencia con PET se relaciona con la cantidad de PSA sérico (p = 0,003) y el estadio clínico (p = 0,01). La afectación de la biopsia pretratamiento (unilateral o bilateral), los márgenes quirúrgicos, el estadio patológico y el tiempo a

**Tabla 1 – Estudio descriptivo**

	Mediana	Rango
Edad (años)	63,4	42-79
PSA inicial grupo cirugía (ng/ml)	11,7	4,3-56
PSA inicial grupo radioterapia (ng/ml)	11,4	3,3-71
PSA PET grupo cirugía (ng/ml)	2,9	0,20-60
PSA PET grupo radioterapia (ng/ml)	4,1	0,48-96
Grado Gleason de la biopsia	Número	Porcentaje
2-6	43	46,7
7	25	27,2
8-10	22	23,9
Afectación (en biopsia)		
Unilateral	21	22,8%
Bilateral	22	23,9%
No disponible	49	53,3%
Estadio clínico		
T1c	27	30%
Resto	58	63%
No disponible	7	7%
Estadio patológico		
Serie prostatectomías		
pT2	25	42,4%
pT3	34	57,6%
Grado Gleason patológico		
2-6	24	37,5%
7	17	26,6%
8-10	23	35,9%
Margen quirúrgico		
Positivo	29	46%
Negativo	27	42%
No disponible	7	12%

PSA: antígeno prostático específico.

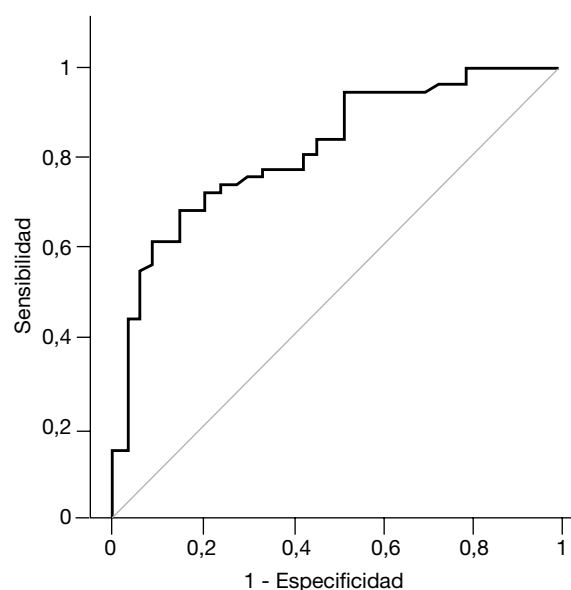
progresión no tienen relación con una PET positiva. La significación está en el límite en relación con el grado de Gleason de la biopsia ( $p = 0,09$ ).

La curva ROC PET-PSA es significativa ( $p < 0,0001$ ) (intervalo de confianza [IC] del 95%, 73,2-90,8%) y nos permite calcular distintos puntos de corte; el PSA = 4,3 ng/ml es el que presenta una mayor especificidad (91%) (fig. 1). A partir de este resultado, decidimos tomar varios puntos de corte significativos desde el punto de vista clínico para valorar su utilidad (PSA = 1 ng/ml y 3 ng/ml) y calculamos los riesgos de fallar (proporción de falsos negativos [PFN]). De este modo, la PFN para PSA > 1 ng/ml, > 3 ng/ml y > 4,3 ng/ml es del 24, el 16 y el 8%, respectivamente (tabla 2).

#### PET y radioterapia frente a cirugía

Analizando los resultados en función del tratamiento realizado, y a pesar de que son grupos homogéneos en cuanto al PSA, observamos que existen diferencias significativas en cuanto a la capacidad diagnóstica de la PET con doble contraste en función del tratamiento. Los pacientes radiados presentan una PET positiva significativamente mayor que los de cirugía radical:

- Radioterapia: riesgo de fallar del 21,4% (IC del 95%, 10,2-39,5%).
- Cirugía: riesgo de fallar del 45,2% (IC del 95%, 42,5%-66,6%).

**Curva ROC**

**Figura 1 – Curva ROC de antígeno prostático específico con tomografía por emisión de positrones (PET). Resultado PET global.**

**Tabla 2 – Proporción de falsos negativos para la PET global en función de tres puntos de corte de PSA**

PSA	PFN PET	IC del 95%
1 ng/ml	24%	15,5-35%
3 ng/ml	16%	8,3-28,5%
4,3 ng/ml	8%	2,7-20,8%

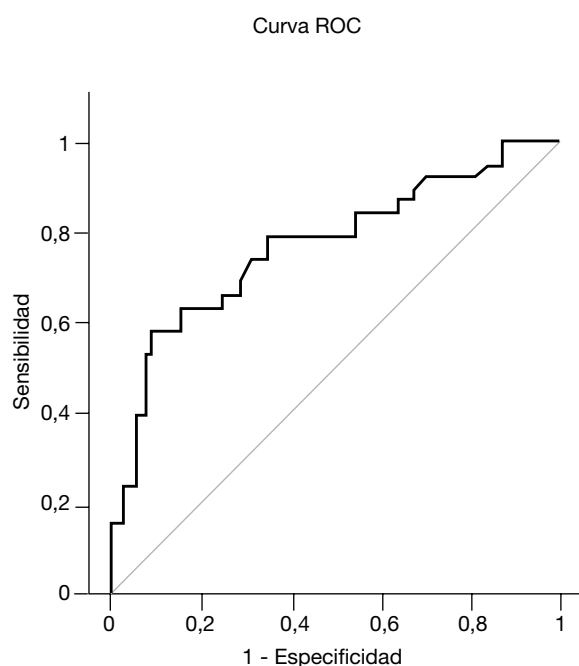
IC: intervalo de confianza.  
 PET: tomografía por emisión de positrones.  
 PFN: proporción de falsos negativos.  
 PSA: antígeno prostático específico.

#### PET con $^{18}\text{F}$ FDG

El área bajo la curva ROC fue significativa ( $p < 0,0001$ ); el punto de corte para una especificidad del 91% es un PSA = 6,51 ng/ml (fig. 2). Utilizando los mismos puntos de corte que en la evaluación global, calculamos los riesgos de fallar (PFN) para los tres valores de PSA anteriormente descritos, > 1 ng/ml, > 3 ng/ml y > 4,3 ng/ml. Se obtuvieron como resultados unas PFN del 50,7, el 40 y el 34,2%, respectivamente. Se obtuvieron unas sensibilidades y unas especificidades en función de los puntos de corte establecidos anteriormente. Los resultados se reflejan en las tablas 3 y 4.

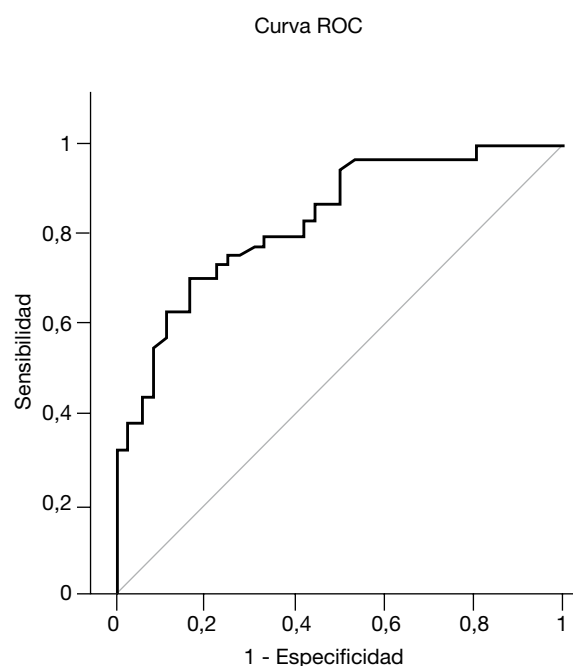
#### 4-PET con $^{11}\text{C}$ colina

El área bajo la curva ROC fue significativa ( $p < 0,0001$ ); el punto de corte para una especificidad del 91% es un PSA = 5,15 ng/ml (fig. 3). Utilizando los mismos puntos de corte



**Figura 2 – Curva ROC de antígeno prostático específico con tomografía por emisión de positrones (PET). Resultado PET con  $^{18}\text{F}$ FDG.**

que en la evaluación global, calculamos los riesgos de fallar (proporción de falsos negativos) para los tres niveles de PSA anteriormente descritos,  $> 1$  ng/ml,  $> 3$  ng/ml y  $> 4,3$  ng/ml, respectivamente. Se obtuvieron como resultados unas PFN del 27,1, el 18,4 y el 10,8% respectivamente, que comparadas con los resultados obtenidos con la FDG son sensiblemente mejores (tabla 4). Se obtuvieron unas sensibilidades y unas



**Figura 3 – Curva ROC de antígeno prostático específico con tomografía por emisión de positrones (PET). Resultado del PET con  $^{11}\text{C}$ -colina.**

especificidades, en función de los puntos de corte establecidos anteriormente, mejores que para la FDG. Los resultados se reflejan en la tabla 5.

## Discusión

Actualmente, no existe ninguna prueba capaz de detectar la recurrencia de cáncer de próstata en los pacientes con progresión bioquímica tras un tratamiento de intención curativa y que presentan unos valores de PSA bajos. Harisinghani et al<sup>30</sup> comunicaron que el empleo de contraste con nanopartículas marcadas con hierro, en la resonancia magnética de alta resolución, permite la detección de pequeñas metástasis ganglionares no detectables de otra manera en la estadificación prequirúrgica de pacientes con cáncer de próstata, lo que evidencia la detección de infiltración metastásica en lesiones entre 5 y 10 mm. Sin embargo, estos excelentes resultados nunca se han confirmado en pacientes con recurrencia tras un tratamiento radical.

**Tabla 3 – Resultados de sensibilidad y especificidad para la PET con  $^{18}\text{F}$ FDG en función de los distintos puntos de corte**

PSA	Sensibilidad	Especificidad
$> 1$ ng/ml	92,1%	28,8%
$> 3$ ng/ml	78,9%	61,5%
$> 4,3$ ng/ml	65,7%	75%
PET: tomografía por emisión de positrones. PSA: antígeno prostático específico.		

**Tabla 4 – Comparación de PFN entre PET con  $^{18}\text{F}$ FDG y PET con  $^{11}\text{C}$ -colina para los mismos puntos de corte**

PSA	PFN $^{18}\text{F}$ FDG	IC del 95%	PFN $^{11}\text{C}$ -colina	IC del 95%
1 ng/ml	50,7%	39,3-62%	27,1%	18,1-38,5%
3 ng/ml	40%	39,3-62%	18,4%	10-31,4%
4,3 ng/ml	34,2%	21,2-50,1%	10,8%	4,3-24,3 %
IC: intervalo de confianza. PFN: proporción de falsos negativos. PSA: antígeno prostático específico.				

**Tabla 5 – Resultados de sensibilidad y especificidad para la PET con  $^{11}\text{C}$ -colina en función de los distintos puntos de corte**

PSA	Sensibilidad	Especificidad
> 1 ng/ml	96,2%	44,4%
> 3 ng/ml	75,4%	75%
> 4,3 ng/ml	62,2%	88,8%

PET: tomografía por emisión de positrones.  
PSA: antígeno prostático específico.

A diferencia de las técnicas de imagen morfológicas, que tienen una baja sensibilidad en la detección de metástasis linfáticas y en el diagnóstico de la recurrencia, la PET parece detectar con mayor precisión la presencia de tumor viable después de un tratamiento radical, bien a nivel local o loco-regional<sup>31,32</sup>.

Hasta el año 1999, y utilizando como radiotrazador  $^{18}\text{F}$ FDG, se demostró que su capacidad para evidenciar afectación ganglionar en tumores órgano-confinados era baja<sup>14</sup>, lo que descartaba su utilización rutinaria en la práctica clínica<sup>33</sup>. Sin embargo, era ligeramente superior a la TC en el diagnóstico de recidiva en partes blandas<sup>34</sup> y, por ello, más útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento<sup>35</sup>.

Algunos autores intentaron valorar la existencia de una correlación entre el grado histológico de Gleason del tumor o el estadio, y la captación de FDG, con resultados discordantes. Algunos no encontraron ningún tipo de correlación<sup>36,37</sup>, mientras que otros, por el contrario, sí lo demostraban. Se encontró, además, una débil correlación con el PSA, pero que era insuficiente para su aplicación clínica<sup>33</sup>.

Se ha sugerido que la PET puede detectar de forma temprana las metástasis óseas cuando sólo está afectada la médula<sup>17</sup>. Sin embargo, y a pesar de presentar un valor predictivo positivo (VPP) del 98% para la detección de éstas, los resultados son más pobres que la gammagrafía ósea, con unas sensibilidades del 20-65%, y el diagnóstico de varias lesiones vistas con la gammagrafía ósea<sup>38</sup> falló. En nuestro caso, la proporción de falsos positivos, para el diagnóstico de la recurrencia con PSA por encima de 1 ng/ml, es del 50,7% (IC del 95%, 39-62%), con una sensibilidad del 92%, pero con una especificidad del 28%.

Estos malos resultados indujeron la utilización de radiotrazadores más eficientes, como la colina o el acetato, que, incluidos en otras vías metabólicas, pudieran tener una captación más específica de las células tumorales del cáncer de próstata.

La colina se transporta al interior de las células de manera fosforilada y es atrapada en el interior y empleada para la síntesis de fosfolípidos; se puede demostrar que las células malignas presentan unos valores elevados de colina y una sobreexpresión de la colininasasa<sup>39</sup>. Estos hallazgos llevaron al desarrollo de análogos de la colina marcada con positrones para el diagnóstico oncológico por imagen. Los resultados de la PET utilizando  $^{11}\text{C}$ -colina fueron muy prometedores, tanto en la estadificación preoperatoria como en la reestadificación por recurrencia del cáncer de próstata<sup>23,25,40</sup>.

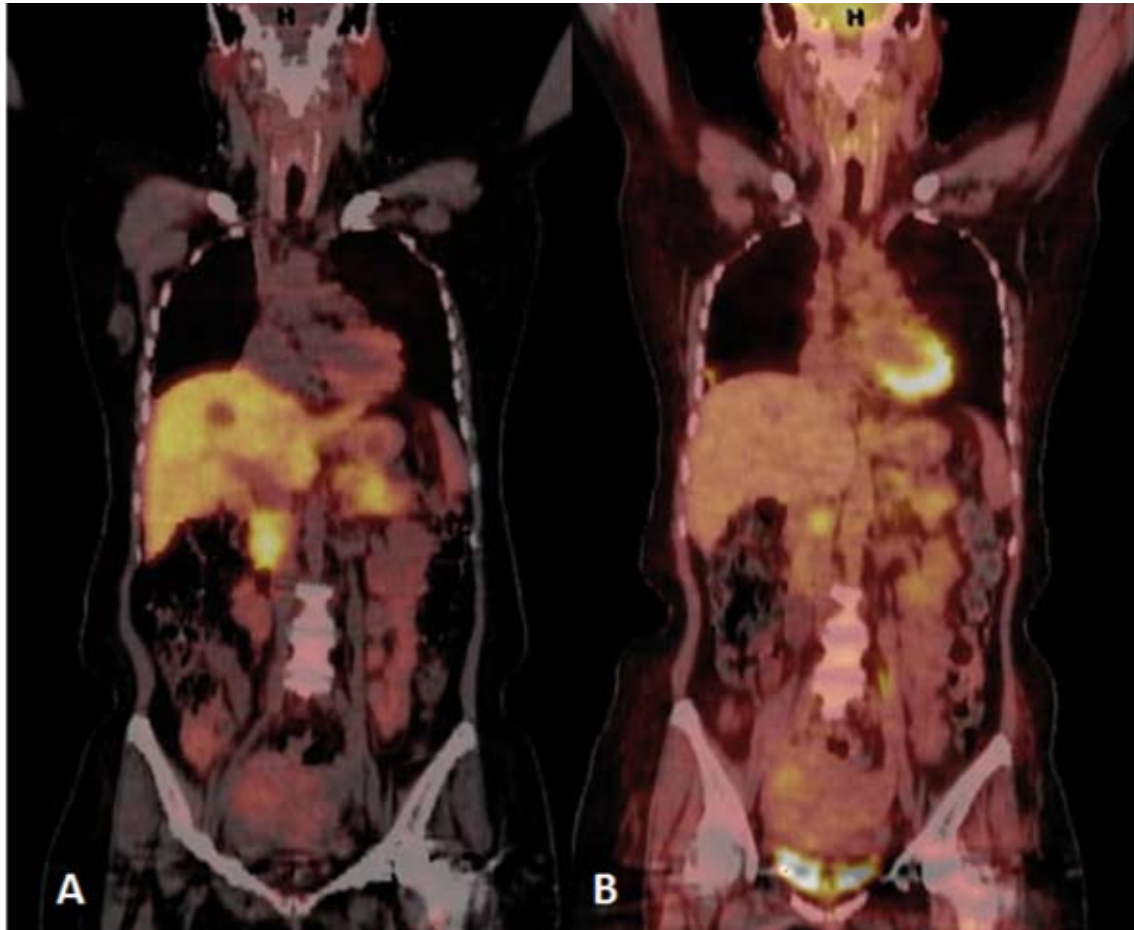
Recientemente se ha valorado la eficacia de la PET/TC con  $^{11}\text{C}$ -colina en la evaluación de metástasis ganglionar en el cáncer de próstata, corroborándola con estudio anatomopatológico de los ganglios linfáticos obtenidos tras linfadenectomía pélvica y/o retroperitoneal; presentó unos resultados de sensibilidad, especificidad, VPP, valor predictivo negativo y una precisión del 64, el 90, el 86, el 72 y el 77%, respectivamente. El diámetro máximo de las verdaderas lesiones era mayor que los falsos negativos (15,0 frente a 6,3 mm;  $p = 0,0004$ )<sup>41</sup>.

Uno de los mayores inconvenientes que presenta la  $^{11}\text{C}$ -colina es su corta vida media, lo que hace necesario la disponibilidad de un ciclotrón en el centro, suponiendo el mayor obstáculo para su aplicación clínica rutinaria. Sin embargo, este inconveniente se ha intentado solventar con la utilización de otros marcadores para la colina, como por ejemplo la  $^{18}\text{F}$ -colina<sup>42,44</sup>.

Considerando los límites de detección inherente en varias técnicas de imagen, no es sorprendente que con frecuencia no se encuentre un correlato entre una alteración morfológicamente detectable con unos valores bajos de un determinado marcador. Con el objetivo de utilizar las pruebas diagnósticas de la manera más eficiente posible, ya que algunas de ellas son muy caras, se han realizado varios trabajos para determinar cuál es el nivel de un marcador determinado para el empleo eficiente de esa técnica<sup>45,46</sup>. En el caso de la recurrencia de cáncer de próstata, De Jong et al<sup>40</sup> no encontraron resultados positivos en la reestadificación de pacientes con cáncer de próstata utilizando  $^{11}\text{C}$ -colina, con valores de PSA < 5 ng/ml; sin embargo, Picchio et al<sup>23</sup> publicaron unos resultados positivos con su utilización por debajo de esos niveles. Heinisch et al<sup>47</sup>, con el empleo de  $^{18}\text{F}$ -colina, encontraron un caso positivo con PSA < 5 ng/ml de 8 pacientes estudiados con PSA < 5 ng/ml, resultados que se encontraban sesgados por la utilización de hormonoterapia previa a la realización del estudio, sin estar del todo aclarada la asociación entre la hormonoterapia y el resultado de la PET. En nuestro caso, la colina mejora los resultados de la FDG (fig. 4), disminuyendo la proporción de falsos negativos con PSA > 1 ng/ml de un 50,7% (IC del 95%, 39-62%) hasta un 27% (IC del 95%, 18-38%) y mejorando, a su vez, la sensibilidad y la especificidad hasta un 96 y un 44%, respectivamente, para un PSA > 1 ng/ml. Pero los mejores resultados los obtenemos cuando utilizamos la PET con doble contraste (FDG y colina), disminuyendo la proporción de falsos negativos para PSA > 1 ng/ml hasta un 24% (IC del 95%, 15,5-35%) y presentando una especificidad del 91% para un PSA = 4,3 ng/ml.

Otro de los radiotrazadores estudiados han sido el  $^{11}\text{C}$ -acetato, que se empezó a estudiar en cardiología nuclear y fue introducido por Shreve et al<sup>48</sup> para el estudio de la patología oncológica, con gran utilidad en el estudio de tumores renales. Su acumulación en las células malignas se debe a su metabolismo lipídico en la membrana celular, asociado con el crecimiento tumoral. Un grupo japonés<sup>49</sup> y el grupo de Kotzerke et al<sup>50</sup> demostraron sus altas sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la recurrencia del cáncer de próstata, incluso con valores de PSA bajos, resultados que impulsaron otros estudios, como el de Wachter et al<sup>51</sup>, que demostraron que la PET con  $^{11}\text{C}$ -acetato, junto con imágenes morfológicas fusionadas, bien por resonancia magnética o TC, ayuda a localizar con precisión las captaciones patológicas en 37 (73%)





**Figura 4 – Imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) con doble contraste en la que se observa la superioridad de la PET  $^{11}\text{C}$ -colina frente a la PET  $^{18}\text{F}$ -FDG. Se trata de un paciente con cáncer de próstata tratado mediante prostatectomía radical con progresión bioquímica (PSA = 0,8 ng/ml). A: PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG en la que no se visualiza la recidiva. B: PET con  $^{11}\text{C}$ -colina en la que se visualiza la recidiva en la fosa prostática.**

de 51 de los casos, destacando que el resultado de la PET con  $^{11}\text{C}$ -acetato modificó la actitud de los especialistas en 14 de 50 pacientes (28%).

Sin embargo, los resultados obtenidos en este trabajo con el empleo de doble contraste son superiores a los obtenidos con otros radiotrazadores.

La comparación de la utilidad de la PET en función de los distintos tratamientos empleados no se ha estudiado, y aunque se han realizado estudios con pacientes tratados con ambas modalidades terapéuticas (cirugía y radioterapia)<sup>47</sup>, las diferencias entre ellas no ha sido estudiadas. En nuestro grupo, la PET tiene mayor utilidad en pacientes radiados frente a los pacientes operados con una proporción de falsos negativos del 21,4% (IC del 95%, 10,2-39,5%) frente al 45,2% (IC del 95%, 42,5%-66,6%) de la cirugía, posiblemente por la persistencia de la próstata, puesto que se trata de grupos homogéneos en cuanto a PSA y estadios clínicos.

Sin embargo, el estudio tiene dos limitaciones. No tenemos confirmación anatomopatológica (limitación inevitable porque es imposible de realizar) y, sobre todo, no se incluye el estudio de pacientes control sin recidiva tumoral en ambos

grupos (cirugía y radioterapia), aunque en nuestra experiencia personal a nivel local no hay falsos positivos en pacientes operados y muy ocasionalmente en pacientes radiados.

## Conclusiones

Podemos concluir que la PET con doble contraste mejora significativamente los resultados de la PET con FDG y  $^{11}\text{C}$ -colina. La  $^{11}\text{C}$ -colina ha supuesto la mayor mejoría de este trabajo en comparación con la FDG. La PET con  $^{11}\text{C}$ -colina tiene una utilidad clínica en pacientes con PSA < 5 ng/ml.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith PH, Bono A, Calais da Silva F, Debruyne F, Denis L, Robinson P, et al. Some limitations of the radioisotope bone scan in patients with metastatic prostatic cancer. A subanalysis of EORTC trial 30853. The EORTC Urological Group. Cancer. 1990;66:1009-16.

2. Parivar F, Hricak H, Shinohara K, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, et al. Detection of locally recurrent prostate cancer after cryosurgery: evaluation by transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging, and three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. *Urology*. 1996;48:594-9.
3. Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:59-85.
4. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, Swanson MG, Yu KK, Hricak H. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:115-38.
5. Nudell DM, Wefer AE, Hricak H, Carroll PR. Imaging for recurrent prostate cancer. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:213-29.
6. Sánchez D, Sanz G, Zudaire JJ, Rioja J, Regojo JM, Fernández JM, et al. Utilidad de la PET en urología. *Rev Urol*. 2002;3:155-60.
7. Cher ML, Bianco FJ Jr., Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol*. 1998;160:1387-91.
8. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol*. 2000;163:1632-42.
9. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:576-81.
10. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Guazzoni G, et al. Multiple vesico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and the pathological stage. *Eur Urol*. 2003;44:407-14.
11. Rioja Zuazu J, Saiz Sansi A, Rosell Costa D. PET en Urología. En: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz LA, editors. *Tratado de Urología*. Barcelona: J.R. Prous; 2007. vol. I.
12. Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, DeKernion JB, Phelps ME, Beldegrun A. Positron emission tomography in urological oncology. *J Urol*. 1998;159:347-56.
13. Sanz G, Rioja J, Zudaire JJ, Berian JM, Richter JA. PET and prostate cancer. *World J Urol*. 2004;22:351-2.
14. Sanz G, Robles JE, Gimenez M, Arocena J, Sanchez D, Rodríguez-Rubio F, et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int*. 1999;84:1028-31.
15. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 1999;36:31-5.
16. Jana S, Blafox MD. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med*. 2006;36:51-72.
17. López Ferrandis J, Boán García J, Rioja Zuazu J, Regojo Balboa JM, Fernández Montero JM, Sánchez Zalabardo D, et al. Metástasis pulmonar solitaria tras prostatectomía radical. *Actas Urol Esp*. 2003;27:637-9.
18. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med*. 1998;39:990-5.
19. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, Volkmer B, Guhlmann A, Kleinschmidt K, et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1415-9.
20. De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Visualization of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography. *Eur Urol*. 2002;42:18-23.
21. Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med*. 2004;34:274-92.
22. Roivainen A, Forsback S, Gronroos T, Lehtikainen P, Kahkonen M, Sutinen E, et al. Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:25-32.
23. Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, et al. Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol*. 2003;169:1337-40.
24. Yamaguchi T, Lee J, Uemura H, Sasaki T, Takahashi N, Oka T, et al. Prostate cancer: a comparative study of 11C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:742-8.
25. De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med*. 2003;44:331-5.
26. Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholine positron emission tomography. *J Urol*. 2005;173:252-5.
27. Schmid DT, John H, Zweifel R, Cservenyak T, Westera G, Goerres GW, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology*. 2005;235:623-8.
28. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol*. 1999;17:1155.
29. Peñuelas I, Martí JM, Catalán R, Chalezquer A, Ciordia MA, Richter JA. Síntesis y control de calidad de 2-[18F]-fluoro-2-deoxi-D-glucosa: consideraciones prácticas. *Rev Esp Med Nucl*. 1997;16:18-25.
30. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:2491-9.
31. Hricak H, Schoder H, Pucar D, Lis E, Eberhardt SC, Onyebuchi CN, Scher HI. Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol*. 2003;30:616-34.
32. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med*. 2006;354:496-507.
33. Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Muller-Gartner H, et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18F)-2-deoxy-D-glucose. *Eur Urol*. 1999;36:582-7.
34. Ahlstrom H, Malmstrom PU, Letocha H, Andersson J, Langstrom B, Nilsson S. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of urinary bladder cancer. *Acta Radiol*. 1996;37:180-5.
35. Shvarts O, Han KR, Seltzer M, Pantuck AJ, Beldegrun AS. Positron emission tomography in urologic oncology. *Cancer Control*. 2002;9:335-42.
36. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol*. 1996;155:994-8.
37. Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology*. 2001;57:108-11.



38. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose. *Radiology*. 1996;199:751-6.
39. Macara IG. Elevated phosphocholine concentration in ras-transformed NIH 3T3 cells arises from increased choline kinase activity, not from phosphatidylcholine breakdown. *Mol Cell Biol*. 1989;9:325-8.
40. De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. [Discussion 38-9.] *Eur Urol*. 2003;44:32-8.
41. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol*. 2007;52:423-9.
42. DeGrado TR, Reiman RE, Price DT, Wang S, Coleman RE. Pharmacokinetics and radiation dosimetry of 18F-fluorocholine. *J Nucl Med*. 2002;43:92-6.
43. DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, Orr MD, Liao RP, Friedman HS, et al. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med*. 2001;42:1805-14.
44. Hara T, Kosaka N, Kishi H. Development of (18)F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J Nucl Med*. 2002;43:187-99.
45. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int*. 2004;94:299-302.
46. Menzel C, Dobert N, Hamscho N, Zaplatnikov K, Vasvatekis S, Matic V, et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. *Strahlenther Onkol*. 2004;180:497-501.
47. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, Langsteger W. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol*. 2006;8:43-8.
48. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics*. 1999;19:61-77.
49. Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Fischer KC, Michalski JM, et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med*. 2003;44:549-55.
50. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1380-4.
51. Wachter S, Tomek S, Kurtaran A, Wachter-Gerstner N, Djavan B, Becherer A, et al. 11C-acetate positron emission tomography imaging and image fusion with computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with recurrent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2513-9.