



# ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS

www.elsevier.es/actasuro



## Editorial

### Respuesta al Comentario editorial al trabajo “Valor de la PET en la recurrencia de cáncer de próstata con PSA < 5 ng/ml”

### Replay to Editorial Comment on article “Usefulness of PET scans in diagnosing recurrent prostate cancer. Prostate with PSA level <5ng/ml

En el número de septiembre de Actas Urológicas se publicó un Editorial<sup>1</sup> como Comentario Editorial al trabajo original “Valor de la PET en la recurrencia de cáncer de próstata con PSA < 5 ng/ml”<sup>2</sup>.

El editorial, aparte de resaltar dos limitaciones previamente comentadas en el original y de precisar algunas de las virtudes de nuestro estudio (como los resultados de sensibilidad y especificidad), destaca otras limitaciones que en nuestra opinión requieren algunos comentarios aclaratorios.

1. La última edición de las guías clínicas de cáncer de próstata de la Asociación Europea de Urología (EAU), en la sección de diagnóstico de recurrencia de cáncer de próstata, resaltan que la tomografía por emisión de positrones (PET) puede ser una herramienta de utilidad, pero que no se puede aplicar a la práctica clínica, por lo que son necesarios estudios de este tipo para establecer su verdadero papel. Éste ha sido nuestro objetivo desde que en el año 1995 nuestro centro adquirió el equipo PET (pioneros a nivel nacional junto con Madrid)<sup>3</sup> y desde que en el año 2004 dispusiéramos de Colina<sup>4</sup>.
2. En referencia a la ausencia de confirmación anatómo-patológica y de un grupo control (sin evidencia de enfermedad), ya habían sido comentadas en el artículo y tienen su explicación. Al tratarse del primer centro nacional en disponer de Colina metilada marcada con <sup>11</sup>C, muchos pacientes, referidos desde otros centros, no disponían de dicha información. En los pacientes de nuestro Centro, en los que la PET sí evidenció una lesión accesible a biopsia, ésta se realizó con resultados positivos, aunque no se incluyeran posteriormente en el análisis. Y será objeto de publicación cuando la serie propia sea más amplia. En una revisión no estandarizada de la literatura sobre PET y cáncer de próstata, publicada en revistas indexadas de ambas especialidades, los criterios clínico-metabólicos, son aceptados como válidos ante la ausencia de confirmación anatómo-patológica<sup>5-13</sup>. Todas las series consultadas carecen de un grupo control, como ocurre con estudios simila-

res realizados con otros procedimientos de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN). En este estudio, la referencia de normalidad la dan los propios fundamentos clínicos de la indicación diagnóstica, y los fisiológicos del metabolismo fosfolípido de la Colina.

3. En cuanto a la técnica utilizada, el comentario editorial<sup>1</sup> resalta que los estudios híbridos aumentan la sensibilidad y especificidad del estudio, dado que las técnicas duales o híbridas combinan una técnica metabólica (PET) con una técnica morfológica (TC). Siendo cierto que las ventajas de combinar ambas técnicas son evidentes<sup>14-17</sup>, no lo es menos que la técnica PET por sí sola, desde su irrupción en el campo de la oncología, una década antes de la aparición de los equipos multimodales, ya demostró su aportación diagnóstica en una gran variedad de tumores malignos, superior en muchos casos a los procedimientos de imagen convencionales. El propio Ministerio, a través de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitarias del Instituto Carlos III, publicó unos resultados en noviembre de 2005 sobre el valor de la PET en el diagnóstico tumoral extraordinariamente favorables, basados en una evaluación sobre uso tutelado de la propia Agencia, con resultados obtenidos antes de la llegada de los equipos PET-TC<sup>18, 19</sup>. También hay que tener presente que no solo la <sup>11</sup>C-colina, sino otros radiofármacos como la <sup>18</sup>F-fluoro-2-desoxiglucosa (<sup>18</sup>FDG), <sup>11</sup>C-metionina, <sup>18</sup>F-DOPA, <sup>11</sup>C-Acetato, <sup>18</sup>F-, <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>, <sup>82</sup>Rb, H<sub>2</sub><sup>15</sup>O, etc., están siendo aplicados en medicina muchos años antes de la irrupción de los equipos multimodales PET-TC. Aunque el rendimiento diagnóstico de la PET-TC en la recidiva del cáncer de próstata tiene especial interés por la mejor localización topográfica de la lesión, no por ello los resultados de la PET en la primera serie de pacientes, antes de la llegada de los equipos multimodalidad, deben quedar invalidados. Así mismo, se consideró más importante iniciar el estudio en el momento en el que el equipo de Medicina Nuclear consiguió marcar Colina metilada con <sup>11</sup>C<sup>4</sup>, más que

cuando dispusimos en el centro de un equipo combinado PET-TC, razón por la que 24 pacientes fueron estudiados con PET y otros 68 con PET-TC, dada la novedad de la serie y la ausencia de información en la literatura.

4. Otra de las limitaciones comentadas en el editorial es la alta mediana de antígeno prostático específico (PSA) en pacientes con recidiva bioquímica (3,88 ng/ml en la serie global). Efectivamente este valor es alto para un grupo de pacientes procedente de tratamiento radical, ya que está influenciado por valores extremos atípicos (*outliers*). A pesar de que estos pacientes deben ser considerados propiamente en progresión clínica, fueron incluidos por tener negativos el resto de los procedimientos de diagnóstico por imagen. Para la evaluación del PET en la recidiva bioquímica, con el objetivo de dirigir un tratamiento de rescate, establecimos un punto de corte del PSA en 4,3 ng/ml por ser el que aportaba mejores valores de sensibilidad y especificidad para una prueba diagnóstica de estas características. Posteriormente, y en aras de una mayor utilidad clínica de la prueba, nos planteamos un punto de corte de PSA de 1 ng/ml, aceptado en la literatura como valor límite de rescate tras prostatectomía radical y por debajo de nuevas definiciones (definición de Phoenix<sup>14</sup> PSA Nadir +2ng/ml) de recurrencia tras radioterapia externa<sup>15</sup>. La lectura de este punto de corte, aun teniendo sus limitaciones, es muy significativa, pues la proporción de falsos negativos, es decir, las posibilidades de "fallar" con un PSA de 1 ng/ml son de un 24%. Estos valores mejoran lo publicado hasta ahora en la literatura<sup>9, 10, 16</sup>.
5. Respecto al rendimiento de los radiofármacos PET en el diagnóstico del cáncer de próstata, las limitaciones de la <sup>18</sup>F-DG ya han sido comentadas en la literatura<sup>17</sup>. Nuestro grupo ha demostrado una posición muy clara al respecto<sup>3, 20, 21</sup>. Precisamente de esta limitación y de las de otros procedimientos de imagen en el estudio de la recidiva precoz del cáncer de próstata han surgido otros radiofármacos como el acetato<sup>11</sup>, metionina<sup>13</sup>, testosterona<sup>22</sup>, anti <sup>18</sup>F-FACBC (*anti1-amino3-12-F-fluorocyclobutane-carboxylic acid*)<sup>23</sup>, además de la propia Colina<sup>2</sup>. En Medicina Nuclear existen dos tipos de radiotrazadores PET. Los que se basan en una vía metabólica (FDG, Colina, metionina, etc.), y los que se unen a un receptor específico (cG250, <sup>18</sup>F-FDHT (testosterona). Estos últimos, como el PSA de membrana (PSAM), son más específicos para la próstata, aunque de momento no están disponibles en la clínica.
6. La superioridad de la <sup>11</sup>C-colina sobre la <sup>18</sup>F-DG en el estudio de la recidiva del cáncer de próstata fue demostrada inicialmente por Picchio<sup>12</sup> y posteriormente validada por un gran número de autores<sup>2,7</sup>. En un futuro el marcaje de la Colina con <sup>18</sup>F, ya disponible en algún centro fuera de nuestro país, va a permitir una aplicación más extendida de este radiofármaco, aunque coincidiendo con el editorial, es previsible que otros más específicos en desarrollo puedan tener un papel predominante en el futuro<sup>24,25</sup>.

En línea con el editorial, el diagnóstico por la imagen de la recurrencia precoz del cáncer de próstata es un problema no resuelto de forma definitiva. Sin embargo, no es menos cierto que estudios de estas características, en los que se combinan

técnicas de imagen como la PET con perfiles moleculares<sup>26</sup>, y datos de la cinética del PSA (PSA *trigger*, PSA<sub>dt</sub> y PSA total)<sup>27</sup> han mejorado el rendimiento diagnóstico de estas pruebas. Coincidimos con los comentarios de que no puede ser costoso su uso generalizado. Pero la necesidad de realizar este tipo de estudios, bajo el método científico y con una apertura intelectual ante la investigación, puede permitir el proceso, que consideraciones precoces muy conclusivas, niegan antes del futuro.

Para terminar, hay que destacar que comentarios editoriales como el realizado por el Dr. Rubio Briones, mejoran el nivel científico de cualquier artículo, enriqueciéndolo en su discusión. Siendo el resultado final mucho más ilustrativo. No obstante lamentar que por cambios en la Editorial de la revista, no haya podido ir acompañado en su momento de la correspondiente respuesta de los autores del artículo.

#### B I B L I O G R A F Í A

1. Rubio Briones J. Comentario editorial al trabajo "Valor de la PET en la recurrencia de cáncer de próstata con PSA <5 ng/ml". Actas Urol Esp. 2009;33:841.
2. Rioja Zuazu J, Rodríguez M, Rincón Mayans A, Sainz Sansi A, Zudaire Bergera JJ, Martínez-Monge R, et al. Valor de la PET en la recurrencia del cáncer de próstata con PSA < 5 ng/ml. Actas Urol Esp. 2009. 33:844-52.
3. Sanz G, Robles JE, Giménez M, Arocena J, Sánchez 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.
4. Quincoces G, Penuelas I, Valero M, Serra P, Collantes M, Marti-Climent J, et al. Simple automated system for simultaneous production of 11C-labeled tracers by solid supported methylation. Appl Radiat Isot. 2006;64:808-11.
5. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. En prensa 2009.
6. Breeuwsma AJ, Pruim J, van den Bergh AC, Leliveld AM, Nijman RJ, Dierckx RA, et al. Detection of Local, Regional, and Distant Recurrence in Patients With PSA Relapse After External-Beam Radiotherapy Using (11)C-Choline Positron Emission Tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys. En prensa 2009.
7. Larson S, Schöder H. Advances in positron emission tomography applications for urologic cancers. Curr Opin Urol. 2008;18:65-70.
8. de Jong JJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJA. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. Eur Urol. 2003;44:32-8.
9. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, et al. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:18-23.
10. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, et al. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? Mol Imaging Biol. 2006;8:43-8.

11. Albrecht S, Buchegger F, Soloviev D, Zaidi H, Veas H, Khan H, et al. (11)C-acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:185-96.
12. 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.
13. Nuñez R, Macapinlac H, Yeung HW, Akhurst T, Cai S, Osman I, et al. Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J Nucl Medicine*. 2002;43:46-55.
14. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley W, Sokol G, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:965-74.
15. Antón Torres A, Borque Fernando A, Calderero Aragón V, Escó Barón R, García Álvarez EE, Gil Sanz MJ, et al. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guías de práctica clínica en el SNS. Ed. M.d.S.y. Consumo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS); 2008.
16. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, et al. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2007;99:1415-20.
17. Delgado Bolton RC, Rasilla J, Pérez Castejón MJ, Carreras Delgado JL. la tomografía por emisión de positrones (PET y PET-TAC en riñón, vías urinarias y próstata: actualización. *Actas Urol*. 2009;33:11-23.
18. Rodríguez M, Asensio C, Maldonado A, Suárez JP, Pozo MA. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y metaanálisis. Ed. AETS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III: 2004.
19. Rodríguez-Garrido M, Asensio-del-Barrio C. Multicentre assessment and monitored use of [(18)F]FDG-PET in oncology: the Spanish experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:296-304.
20. Rioja Zuazu J, Rodríguez Fraile M, Brugarolas Roselló X, Saiz Sansi A, Regojo Balboa JM, Fernández-Montero JM, et al. Valor del PET 18 FDG y 11C colina en el diagnóstico de la recurrencia del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*. 2005 (Libro de Abstracts LXX Congreso Nacional de Urología.): C-168.
21. Rioja Zuazu J, Zudaire Bergera JJ, Rodríguez Fraile M, Saiz Sansi A, Rincón Mayans A, Tolosa Eizaguirre E, et al. Comparación de la eficacia del PET-18FDG y PET 11C-Colina en el diagnóstico de la recurrencia del cáncer de próstata tratado con terapia radical y progresión bioquímica. *Actas Urol Esp*. 2007 (Libro de Abstracts LXXI Congreso Nacional de Urología): P-135.
22. Larson S, Morris M, Gunther I, Beattie B, Humm J, Akhurst T, et al. Tumor localization of 16beta-18F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus 18F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2004;45:366-73.
23. Schuster D, Votaw J, Nieh P, Yu W, Nye J, Master V, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. *J Nucl Med*. 2007;48:56-63.
24. Emonds KM, Swinnen JV, Mortelmans L, Mottaghy FM. Molecular imaging of prostate cancer. *Methods*. 2009;48:193-9.
25. Lapi SE, Wahnische H, Pham D, Wu LY, Nedrow-Byers JR, Liu T, et al. Assessment of an 18F-labeled phosphoramidate peptidomimetic as a new prostate-specific membrane antigen-targeted imaging agent for prostate cancer. *J Nucl Med*. 2009;50:2042-8.
26. Shukla-Dave A, Hricak H, Ishill N, Moskowitz C, Drobnjak M, Reuter V, et al. Prediction of prostate cancer recurrence using magnetic resonance imaging and molecular profiles. *Clin Cancer Res*. 2009;15:3842-9.
27. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2009;50:1394-400.

J. Rioja Zuazu<sup>a,\*</sup>, J. J. Zudaire Bergera<sup>a</sup>,  
J. Á. Richter<sup>b</sup> y J. M. 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.

Correo electrónico: jrjoiazu@gmail.com (Jorge Rioja Zuazu)