

## Original

# Utilidad diagnóstica e impacto terapéutico de la PET/TC con [<sup>18</sup>F]F-Fluorometilcolina en la recidiva bioquímica del cáncer de próstata



N. Sánchez<sup>a</sup>, I. Valduviero<sup>c</sup>, M.J. Ribal<sup>b</sup>, F. Campos<sup>a</sup>, F. Casas<sup>c</sup>, C. Nicolau<sup>d,f</sup>, R. Salvador<sup>d,f</sup>, B. Mellado<sup>e</sup>, S. Jorcano<sup>c</sup>, D. Fuster<sup>a,f</sup> y P. Paredes<sup>a,f,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Urología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, CDI. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Oncología Médica, ICMHO. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 1 de diciembre de 2019

Aceptado el 25 de marzo de 2020

On-line el 25 de mayo de 2020

### Palabras clave:

PET/TC [<sup>18</sup>F]F-Colina

Cáncer de próstata

Recidiva bioquímica

## R E S U M E N

**Objetivo:** Valorar la capacidad diagnóstica de la PET/TC con [<sup>18</sup>F]F-Fluorometilcolina en la recidiva bioquímica del cáncer de próstata (CP) y su impacto terapéutico.

**Material y métodos:** Se incluyeron 108 pacientes, diagnosticados de CP con criterios bioquímicos de recurrencia. Se realizó una PET/TC Colina mediante estudio dinámico de pelvis y estudio de cuerpo entero a los 60 min postinyección del trazador. Se ha analizado la relación entre los estudios positivos y el valor del PSA clasificando a los pacientes en tres grupos (<1.2/1.2-2/>2 ng/ml); se ha valorado la capacidad diagnóstica respecto a la RM pelviana y el impacto en la decisión terapéutica.

**Resultados:** Se identificó la localización de la recurrencia en 85 de 108 pacientes (78,7%): 34 local, 47 ganglionar pelviana y 58 lesiones a distancia, incluyendo ganglios retroperitoneales, mediastínicos y lesiones en órganos a distancia (hueso y pulmón). Se diagnosticaron segundos tumores en 4 pacientes. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de estudios positivos dependiendo del tratamiento primario.

Los pacientes con PSA > 2 ng/ml mostraron un porcentaje de detección de enfermedad más alto que los pacientes con un nivel de PSA inferior, con diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ).

La PET/TC [<sup>18</sup>F]F-Colina fue capaz de detectar enfermedad local, no conocida previamente por la RM, en el 29,41% de los pacientes. La PET/TC Colina tuvo impacto en el manejo terapéutico en 67 de 108 pacientes (62%).

**Conclusiones:** La PET/TC [<sup>18</sup>F]F-Fluorometilcolina es una herramienta útil en la detección de enfermedad locorregional y diseminada del CP tratado con sospecha de recurrencia, proporcionando un cambio de manejo terapéutico en un 62% de los pacientes.

© 2020 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Diagnostic utility and therapeutic impact of PET/CT [<sup>18</sup>F]F-Fluoromethylcholine -Choline in the biochemical recurrence of prostate cancer

### A B S T R A C T

**Objective:** To assess the diagnostic capability of PET/CT with [<sup>18</sup>F]F-Fluoromethylcholine in prostate cancer (PC) with biochemical recurrence and its therapeutic impact.

**Material and methods:** We included 108 patients, diagnosed with PC with biochemical criteria for recurrence. A PET/CT Choline scan was performed by dynamic pelvic and whole body study at 60 min post-tracer injection. The relationship between the positive studies and the PSA value was analysed by classifying patients into three groups (<1.2/1.2-2/>2 ng/ml), and the diagnostic capacity was assessed with respect to pelvic MRI and the impact on the therapeutic decision.

**Results:** The location of recurrence was identified in 85 of 108 patients (78.7%): 34 local, 47 pelvic lymph nodes and 58 distant lesions, including retroperitoneal, mediastinal lymph nodes and distant organ lesions (bone and lung). Second tumors were diagnosed in 4 patients. No significant differences were found in the percentage of positive studies depending on primary treatment. Patients with PSA > 2 ng/ml

### Keywords:

PET/CT [<sup>18</sup>F]F-Choline

Prostate cancer

Biochemical recurrence

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pparedes@clinic.cat](mailto:pparedes@clinic.cat) (P. Paredes).

<https://doi.org/10.1016/j.rem.2020.03.010>

2253-654X/© 2020 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

showed a higher percentage of disease detection than patients with a lower PSA level, with significant differences ( $p < 0.0001$ ). PET/CT [ $^{18}\text{F}$ ]-Choline was able to detect local disease, not previously known from MRI, in 29.41% of patients. PET/CT Choline had an impact on therapeutic management in 67 of 108 patients (62%).

**Conclusions:** PET/CT with [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoromethylcholine is a useful tool in the detection of locoregional and disseminated disease of PC treated with suspicion of recurrence, providing a change in therapeutic management in 62% of patients.

© 2020 Sociedad

Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El tratamiento primario del cáncer de próstata, ante una enfermedad localizada, puede ser la radioterapia o la prostatectomía radical. A pesar del tratamiento, aproximadamente entre el 27 y 53% de estos varones desarrollan una recidiva del tumor con elevación del antígeno prostático específico (PSA)<sup>1</sup>.

Tras la prostatectomía radical el PSA debe descender en 3–4 semanas a niveles indetectables, siendo un potente predictor de la recidiva del cáncer prostático. La EAU (*European Association of Urology*) define como recurrencia bioquímica el aumento del valor de PSA a partir de 0,2 ng/ml en pacientes prostatectomizados con tres elevaciones consecutivas y  $> 2$  ng/ml del PSA nadir en pacientes tratados con radioterapia en dos determinaciones consecutivas<sup>2</sup>.

La PET/TC con Colina, basada en estudiar el metabolismo fosfolipídico de la síntesis de membrana<sup>3</sup>, ha demostrado resultados prometedores para la detección de metástasis ante una recurrencia bioquímica del cáncer de próstata; en concreto la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorometilcolina ha mostrado una tasa de detección del 60%<sup>4</sup>. Esta tasa de detección puede variar según el valor del PSA. La EAU sugiere el uso de PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]-Colina en pacientes con recurrencia bioquímica y valores de PSA de 1–2 ng/ml<sup>2</sup>.

La PET/TC Colina, como prueba de imagen funcional, ha demostrado un impacto en el manejo terapéutico de entre el 41 y 55%<sup>5</sup> y también un importante cambio en el pronóstico de la enfermedad debido a la capacidad de detección de lesiones a distancia en el contexto de la recurrencia bioquímica, especialmente en pacientes con oligometástasis, es decir, aquellos con infiltración tumoral en ganglios linfáticos pelvianos y metástasis distantes limitadas. En estos casos, ha habido un cambio de paradigma al realizar tratamientos agresivos dirigidos tanto al tumor primario como a las lesiones metastásicas con intención curativa y con el objetivo de evitar y retrasar tratamientos paliativos, logrando beneficios en supervivencia<sup>6</sup>.

Varios estudios han publicado buenos resultados en la detección de recidivas locales mediante RM, en particular la RM dinámica con contraste, con una sensibilidad y especificidad del 84–88% y 89–100%, respectivamente<sup>7–9</sup>. Sin embargo, el valor medio de PSA en estos estudios fue de 0,8–1,9 ng/ml, que es superior al nivel de 0,5 ng/ml que es el que proporciona los mejores resultados de supervivencia en la terapia de rescate y con el inconveniente de que este estudio de imagen, al estar limitado a la pelvis, no llega a mostrar enfermedad a distancia.

En la fase temprana de la recidiva bioquímica, el lugar de la recurrencia puede ser desconocido y difícil de localizar. Identificar si la recaída es local o a distancia es fundamental para el manejo de esta patología, puesto que la estrategia terapéutica a seguir y el pronóstico de los pacientes varían sustancialmente en cada caso.

La tendencia actual es realizar tratamiento local en las recidivas locales, mientras que en pacientes con metástasis a distancia, el tratamiento sistémico con terapia hormonal o quimioterapia sería lo más apropiado. Además se están valorando nuevos tratamientos de rescate a nivel local, como los ultrasonidos de alta

**Tabla 1**

Características de los pacientes reclutados (n = 108) y tratamiento primario recibido por los pacientes a estudio

Características	Media $\pm$ DE
Edad (años)	69 $\pm$ 6,7
PSA trigger (ng/ml)	4,9 $\pm$ 5,2
Gleason	n
5	2
6	19
7	70
8	5
9	9
-	3
Tratamiento primario	n (frecuencia relativa)
Prostatectomía	71 (65,7%)
Prostatectomía + LDN	4 (3,7%)
Crioterapia	12 (11,1%)
RT	9 (8,3%)
BQT + crioterapia	4 (3,7%)
HT	3 (2,7%)
RT + HT	3 (2,7%)
RT + crioterapia	2 (1,8%)

BQT: braquiterapia; HT: hormonoterapia; LDN: linfadenectomía; RT: radioterapia.

intensidad (HIFU), que junto a la crioterapia, la radioterapia y la cirugía requieren una precisa localización de la recurrencia<sup>1</sup>. Por ello, es de vital importancia detectar esta recaída precozmente, pero si bien la detección de la elevación de los niveles de PSA es un marcador muy sensible y específico para el diagnóstico precoz de recurrencia, tiene como inconveniente que no permite determinar la localización de la enfermedad recurrente y por tanto, no podemos discriminar si se trata de una recaída local o diseminada<sup>10</sup>.

El objetivo de este estudio fue valorar la capacidad diagnóstica de la PET/TC con [ $^{18}\text{F}$ ]-Colina en la recidiva bioquímica del cáncer de próstata según el valor de PSA y determinar su impacto en el manejo terapéutico de los pacientes procedentes de un único centro.

## Material y métodos

Se han incluido prospectivamente, 108 pacientes con una edad media de 69  $\pm$  6,7 años (rango 52–85) entre enero de 2014 y enero de 2019, con diagnóstico de cáncer de próstata, con una puntuación de Gleason entre 5 y 9, siendo 7 la más frecuente. El valor medio de PSA de los 108 pacientes fue de 4,9  $\pm$  5,2 ng/ml. A todos los pacientes se les realizó una PET/TC con [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorometilcolina (PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]-Colina) por recurrencia bioquímica para intentar determinar el origen de la misma.

Los datos biométricos, las características histológicas y tratamientos previos de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

Los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la realización de la exploración.

A todos los pacientes se les realizó RM de pelvis (excepto en los casos en los que estaba contraindicada), previas a la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]-Colina.

El estudio PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina se realizó en un tomógrafo híbrido PET/TC (Biograph mCT TrueV (Siemens, EE.UU.), tras la inyección de 370 MBq de [ $^{18}\text{F}$ ]F-Fluorometilcolina por vía intravenosa. Se realizó una adquisición dinámica de la pelvis durante 10 min, con reconstrucción de los primeros 2 min y de los 10 min totales. A los 60 min postinyección del trazador se adquirió un estudio de cuerpo entero, desde la calota hasta medio muslo. Las imágenes de PET/TC se evaluaron utilizando una estación de trabajo syngo.PET & CT Oncology (Siemens, EE.UU.).

Se clasificaron los estudios como positivos o negativos, de forma global y según localizaciones (local, ganglionar o a distancia).

El examen positivo se definió por captaciones de [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina superiores a la actividad de fondo y que no fuesen explicables por ningún proceso fisiológico.

La tasa de detección de la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina para la detección de la enfermedad tumoral se valoró tomando como referencia el diagnóstico histológico de las lesiones extirpadas (linfadenectomías o biopsias) o mediante la respuesta al tratamiento evaluada con valores del PSA o en las pruebas de imagen de seguimiento.

En los casos negativos se realizó seguimiento con pruebas de imagen y/o valores analíticos de PSA en todos los pacientes durante una media de  $36,7 \pm 13$  meses (rango de 16–60 meses).

Se valoró la tasa de detección de la técnica clasificando a los pacientes en tres grupos en función de su valor de PSA en el momento del estudio, por decisión del comité oncológico multidisciplinar: el primer grupo, por debajo de 1,2 ng/ml; el segundo, con valores entre 1,2 y 2 ng/ml; y el tercero, con PSA por encima de 2 ng/ml.

Se determinó un umbral de 1,2 ng/ml en lugar de 1 ng/ml<sup>11</sup>, porque se consideró que era más fácil valorar la cinética del PSA para seleccionar mejor a los pacientes, y obtener el mayor rendimiento de la prueba.

También se analizó la tasa de detección en función del tratamiento primario que recibieron los pacientes (prostatectomía radical o resección transuretral/radioterapia/hormonoterapia/crioterapia) y según si el motivo de indicación era la elevación de PSA únicamente o se acompañaba de una prueba de imagen sospechosa.

Para la valoración del impacto terapéutico se compararon las estrategias terapéuticas teóricas previas a la realización de la PET/TC, diseñadas por los especialistas del comité multidisciplinar sin la información aportada por la imagen funcional, con las realizadas tras los hallazgos de la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico StatCrunch, 5.0.

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Las variables cualitativas se presentan como número absoluto y porcentaje. Para la comparación de grupos se utilizó un test de diferencias de proporciones y un test de ANOVA para múltiples categorías.

## Resultados

De los 108 pacientes, se encontró enfermedad en el estudio PET en 85 casos (78,7%) (IC95: 70,98–86,42%) y 23 estudios fueron interpretados como negativos (21,29%).

Se obtuvieron 60 estudios PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina positivos (80%; 60/70) en los pacientes en los que se les realizó prostatectomía radical, proporción similar a la de los pacientes que fueron tratados con otras terapias (resección transuretral, radioterapia, hormonoterapia, crioterapia), que fue de un 75,75% (25/33).

Si tenemos en cuenta el tipo de tratamiento, la media del valor de PSA en pacientes prostatectomizados fue de  $4,46 \pm 5,71$  ng/ml, y en los no operados, el valor medio de PSA fue de  $6,4 \pm 4,91$  ng/ml.

**Tabla 2**

Número de lesiones positivas según su localización en la PET/TC Colina

Localización	N.º lesiones (positivas + sospechosas)
Locorregional	Local Ganglionar pelviana
A distancia	Extrapelviana Otros órganos Pulmón Hueso Otros
Otros tumores	Hepatocarcinoma Timoma Displasia colónica Meningioma
	32 + 2 46 + 1 18 + 4 34 + 2 5 12 + 1 17 + 1 1 1 1 1

### Análisis de la localización de las lesiones

De los 85 pacientes en los que se identificó la recurrencia, las lesiones se ubicaron en 34 (40%) casos en el lecho prostático (fig. 1), en 47 en ganglios pelvianos (fig. 2) y en 58 existían lesiones a distancia, incluyendo ganglios retroperitoneales, mediastínicos y lesiones en órganos a distancia (hueso y pulmón) (fig. 3A y B), como muestra la tabla 2.

La recidiva de la enfermedad se confirmó mediante histología en 29/85 (34,1%). Cuando no se obtuvo diagnóstico histológico, se confirmaron los hallazgos con RM en 4/85 (4,7%), TC en 1/85 (1,2%), gammagrafía ósea en 3/85 (3,5%) o con la normalización de los niveles del PSA tras radioterapia/hormonoterapia en 70/85 (82,5%).

Los falsos positivos (FP) de este estudio fueron 12 lesiones falsas positivas en 8 pacientes en las siguientes localizaciones: 4 ganglios pelvianos, 3 ganglios a distancia, 2 lesiones en próstata, 1 lesión pulmonar y 2 lesiones en otras localizaciones (nódulo quístico hepático y nódulo en fondo de saco recto-vesical).

De estos 8 pacientes, no se encontró recidiva en 5 de ellos, puesto que la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina únicamente mostró lesiones FP en estos pacientes, no localizando por tanto la recidiva de la enfermedad. Sin embargo, en los otros 3 pacientes restantes, aunque existían lesiones FP se pudo diagnosticar otras lesiones VP en otras localizaciones y, por lo tanto, la PET/TC sí que localizó el origen de la recidiva y se pudo actuar en consecuencia. Por ello, consideramos como pacientes FP reales, a 5 pacientes.

De los PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina interpretados como negativos en nuestra serie (23 estudios) se consideran falsos negativos 13 estudios, en los que en el seguimiento se pudo observar progresión del PSA.

### Hallazgo de otros tumores

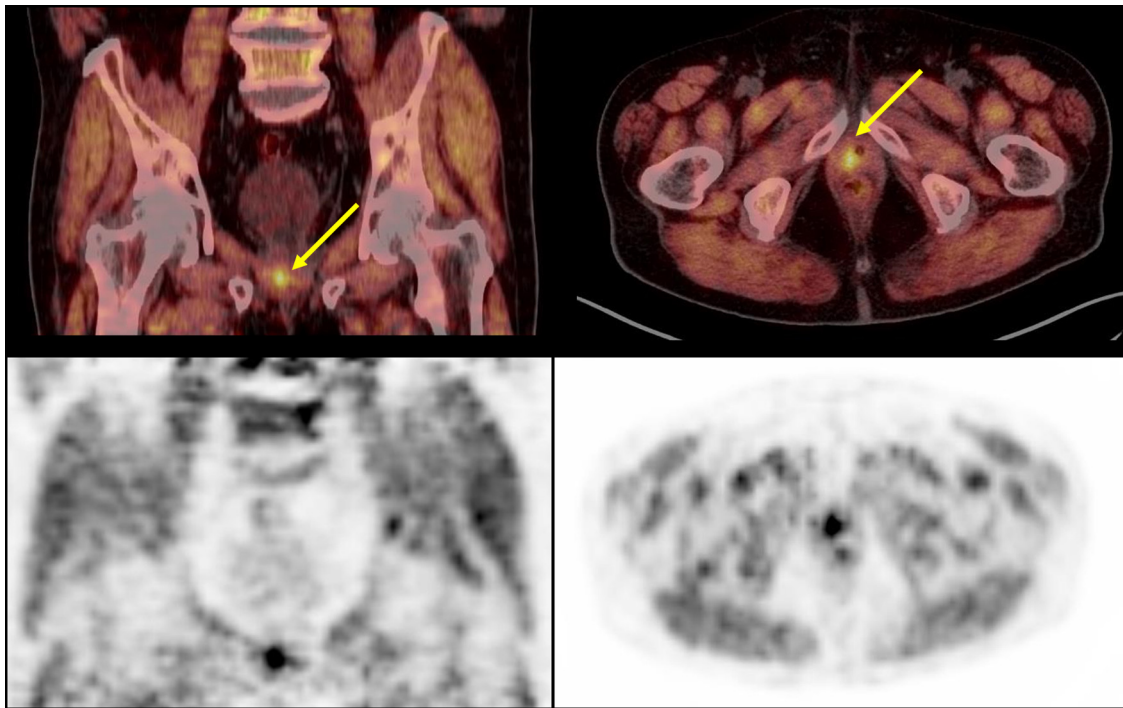
Se detectaron segundos tumores, desconocidos hasta la realización de la prueba, en 4 pacientes: un hepatocarcinoma, una displasia colónica, un meningioma y un timoma, como se observa en la figura 4.

### Análisis en relación con el motivo de indicación y con el nivel de PSA

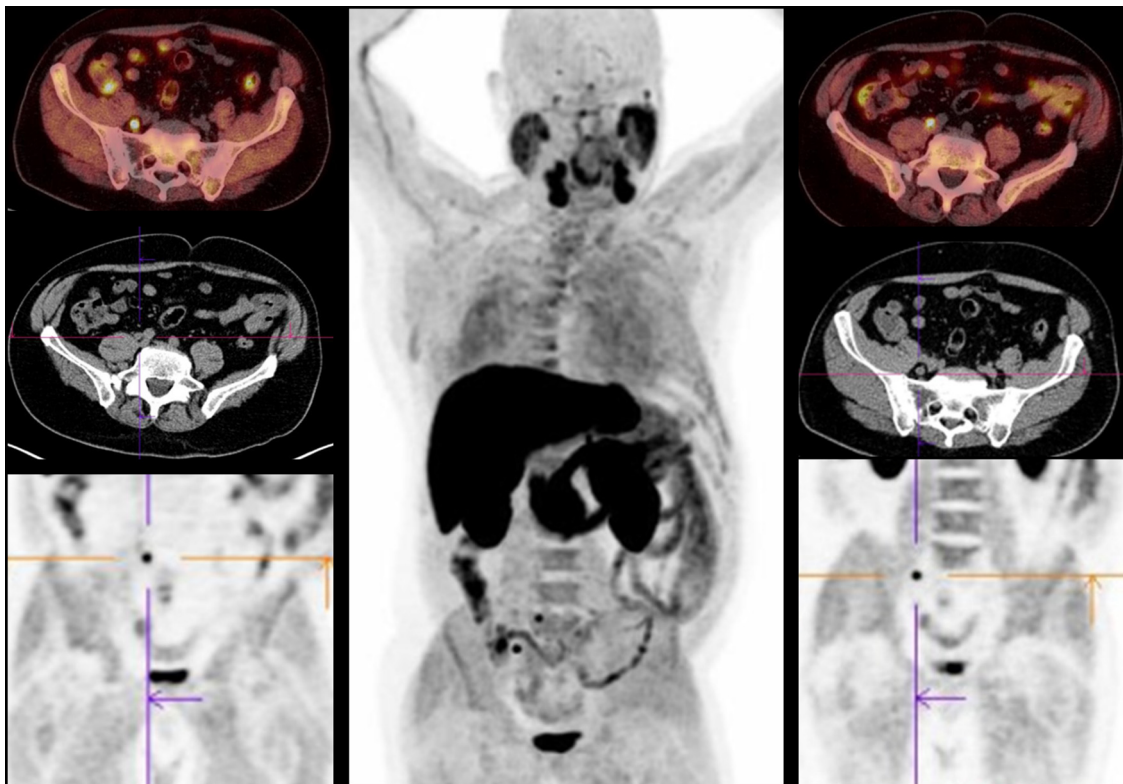
Respecto al motivo de indicación, los pacientes a los que se les realizó la PET/TC con [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina debido a la elevación de PSA (n = 74) mostraron un porcentaje ligeramente inferior de estudios positivos (55/74 [74,32%]) que el grupo de pacientes con elevación de PSA y una prueba de imagen sospechosa (30/34 [88,23%]), pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p = 0,10).

En cuanto al porcentaje de estudios positivos en función del valor de PSA, se observó que la media de PSA de todos los estudios positivos fue de  $5,07 \pm 5,53$  ng/ml, mientras que para los estudios

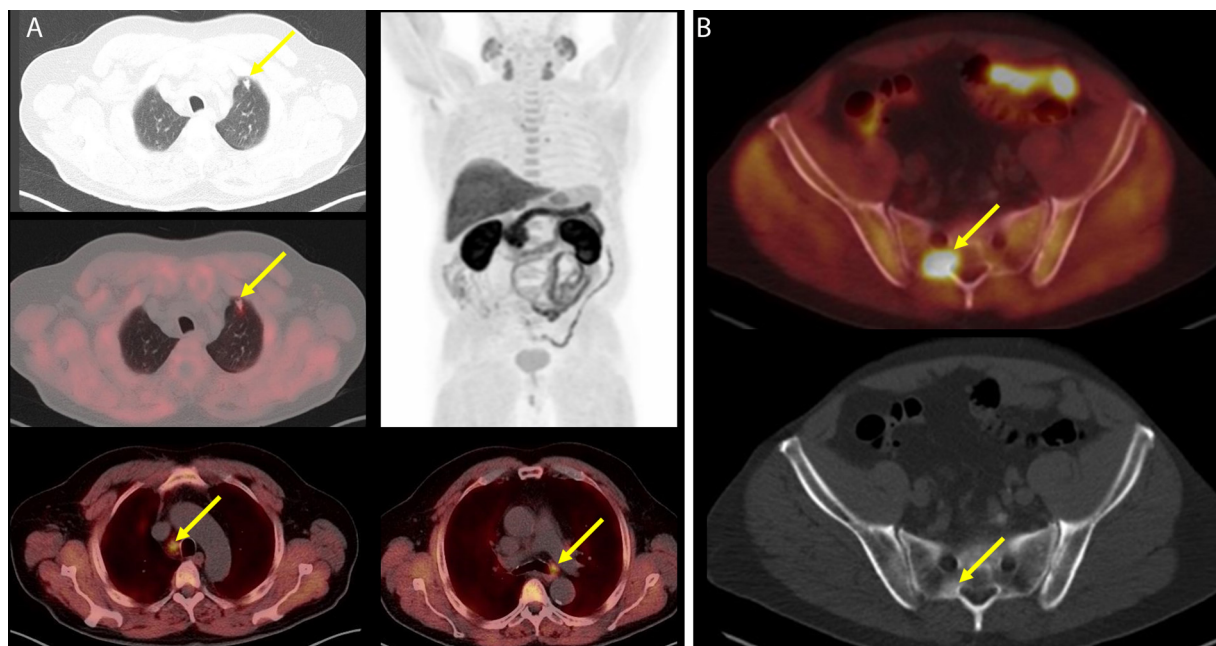




**Figura 1.** Varón de 76 años de edad tratado con crioterapia prostática en 2008 por adenocarcinoma de próstata estadio T1cN0M0, Gleason 6 (3 + 3), PSA al diagnóstico de 11 ng/ml. Presentó recidiva bioquímica a los 2 años (PSA 8,48 ng/ml). La biopsia transrectal prostática, RM y GO fueron negativas. La PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina mostró captación focal en la región apical y media del lóbulo prostático derecho sugestivo de recidiva. La biopsia dirigida de la zona apical derecha mostró adenocarcinoma infiltrante (Gleason 7). El paciente fue candidato a radioterapia de rescate.



**Figura 2.** Paciente varón de 63 años con adenocarcinoma de próstata diagnosticado en 2006, Gleason 7 (3 + 4), PSA al diagnóstico de 5,3 ng/ml. Fue tratado inicialmente con PR + RT. Recidiva bioquímica en 2016 (PSA 2 ng/ml), RM y GO negativas. La PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina mostró una adenopatía hipermetabólica en la cadena ilíaca primitiva derecha (flechas) e ilíaca interna homolateral, sugestivas de infiltración tumoral. Se decidió rescate quirúrgico mediante linfadenectomía reglada, y el estudio histológico confirmó metástasis en ganglios ilíacos comunes e ilíacos internos derechos pelvianos.



**Figura 3.** Imagen MIP y cortes axiales de fusión de PET/TC de lesiones metastásicas a distancia en el contexto de recidiva bioquímica por cáncer de próstata, no detectadas por otras pruebas de imagen. (A) En el primer paciente la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina mostró un nódulo pulmonar en el lóbulo superior izquierdo hipercaptante y adenopatías mediastínicas hipermetabólicas paratraqueales derechas y en ventana aortopulmonar, cuyo análisis anatomopatológico confirmó metástasis de origen prostático. La TC informó estas lesiones infracentimétricas, como inespecíficas. (B) En el segundo paciente no fue posible realizar RM pélvica por prótesis total de cadera y se realizó TC y GO que fueron informadas como negativas. La PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina mostró intensa captación en ala sacra derecha, compatible con M1 ósea, sin clara traducción en las imágenes de TC.

**Tabla 3**  
Proporción de estudios positivos en función del valor de PSA

Grupo PSA	Positivos	Proporción estudios positivos	p
< 1,2 ng/ml	2/4	50%	1
1,2–2 ng/ml	10/15	66,6%	0,1967
> 2 ng/ml	71/87	81,6%	< 0,0001

Dos pacientes aportaron PSA de centro externo, por lo que no se han incluido en los cálculos estadísticos.

negativos fue de  $4,31 \pm 3,81$  ng/ml, sin que haya diferencias significativas entre los dos grupos.

Además, se clasificaron los resultados positivos en tres grupos en función de su nivel de PSA: el grupo 1, por debajo de 1,2 ng/ml; el grupo 3, con PSA por encima de 2 ng/ml, y el grupo 2 con niveles intermedios, observando que la enfermedad se detectó en mayor proporción en los pacientes con un PSA > 2 ng/ml que en aquellos pacientes con un PSA inferior. La relación entre el valor de PSA y la positividad de los estudios PET mostró que existe mayor proporción de estudios positivos, de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), cuando el PSA > 2 ng/ml (tabla 3).

#### Comparación con la RM en la detección de enfermedad local

Se realizó RM de pelvis a 94 pacientes (en el resto de pacientes no se pudo realizar debido a que la RM estaba contraindicada). La RM pélvica mostró presencia de enfermedad local en 20 (21,27%), ausencia de recidiva en 56 (59,57%) y lesiones sospechosas en 18 pacientes (19,14%).

De los 34 PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina que mostraron recidiva local, las pruebas de imagen de RM fueron negativas en 10 casos. Estos hallazgos traducen que la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina fue capaz de detectar enfermedad no conocida previamente por la RM a nivel local en el 29,41% (10/34) de los pacientes.

**Tabla 4**  
Impacto clínico en el manejo terapéutico de los pacientes

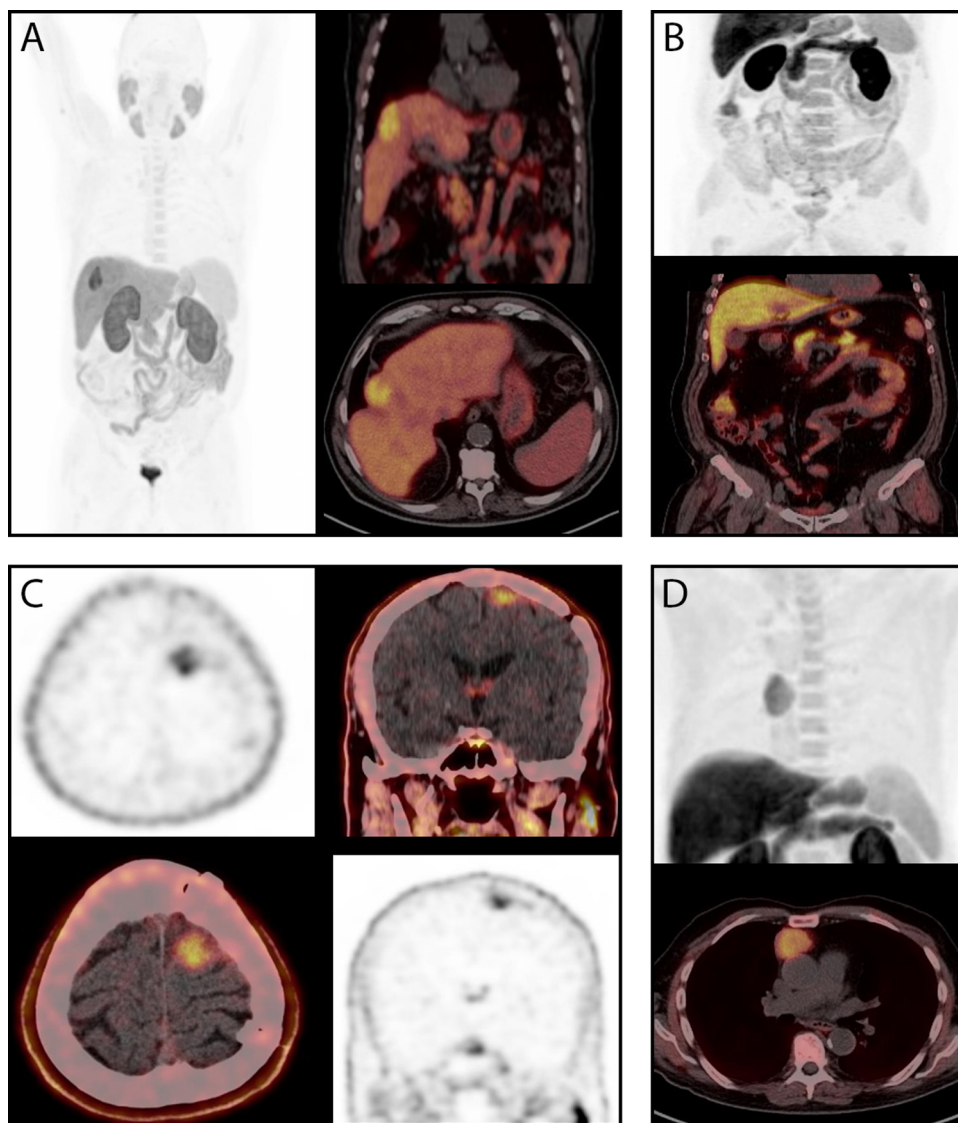
N.º pacientes	Tratamiento previsto	Tratamiento recibido
4	1 HT 3 Seguimiento	IQ local
10	Seguimiento	Linfadenectomía
5	Seguimiento	Crioterapia
10	4 Seguimiento 2 QT 4 IQ local	Hormonoterapia
25	5 HT 1 QT 1 crioterapia 18 Seguimiento	Radioterapia
7	4 HT 1 IQ local 2 Seguimiento	Tratamiento sistémico (QT)
2	HT	Seguimiento
1	Seguimiento	Combinación de terapias
3	2 Seguimiento 1 HT	IQ local + LDN RT + HT

HT: hormonoterapia; IQ: cirugía; LDN: linfadenectomía; QT: quimioterapia, RT: radioterapia.

#### Análisis del impacto sobre el manejo terapéutico

La positividad de la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina provocó un cambio en el manejo terapéutico en el 62% (67/108) de los pacientes estudiados, en los que se modificó el tratamiento propuesto previamente a la realización de la PET/TC. Se realizó tratamiento dirigido sobre la enfermedad local o sobre las oligometástasis en 45 pacientes y tratamiento sistémico en 22 pacientes, como se muestra en la tabla 4.

En los pacientes que recibieron tratamiento radioterápico, se realizó la planificación de la radioterapia sobre las imágenes de fusión de la PET [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina con la TC de planificación para delimitar una sobreimpresión sobre la lesión captante. No se modificó la delimitación de los campos de radioterapia convencionales, ya que con la PET/TC no es posible detectar la enfermedad



**Figura 4.** Tumores sincrónicos detectados en el estudio de PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina: hepatocarcinoma en segmento VIII hepático (A), displasia colónica en colon ascendente (B), meningioma frontal izquierdo (C) y timoma (D).

microscópica. No se observó mayor número de efectos adversos que en los pacientes tratados con radioterapia en los que no se usó la guía de la imagen PET.

## Discusión

En el seguimiento del cáncer de próstata, la elevación de marcadores tumorales indica la presencia de una posible recidiva. La ausencia de hallazgos significativos en la RM, TC o en la gammagrafía ósea configura la recidiva bioquímica, que plantea la disyuntiva entre un tratamiento local o la necesidad de tratamiento sistémico. En nuestro estudio, hemos evaluado el impacto de la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina en el diagnóstico y manejo terapéutico de estos pacientes. La capacidad diagnóstica de la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina en esta serie fue del 78,7%, superior a la obtenida en la literatura, probablemente atribuible al grupo homogéneo de pacientes incluidos y a que la mayoría de la muestra presentaba unos valores de PSA  $> 1,2$  ng/ml. La colina puede ser marcada con dos isótopos diferentes: el  $^{18}\text{F}$  y el  $^{11}\text{C}$ , con similares resultados. En el metaanálisis realizado por von Eyben y Kairemo en pacientes con recidiva bioquímica del cáncer de próstata, demostraron que en aquellos con recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical y de la radioterapia, la

PET/TC con [ $^{18}\text{F}$ ]F-Fluorometilcolina tenía una tasa de detección del 60% y que incluso superaba a la obtenida con [ $^{11}\text{C}$ ]C-Colina (46%)<sup>4</sup>.

La tasa de detección de la PET/TC colina marcada ya sea con  $^{11}\text{C}$  ([ $^{11}\text{C}$ ]C-Colina) o con  $^{18}\text{F}$  ([ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina) para identificar y localizar las recurrencias del cáncer de próstata puede variar según el nivel de PSA, pasando del 20% de detección cuando el PSA es  $\leq 1$  ng/ml, al 87% cuando el PSA es  $> 4$  ng/ml, según indican Schillaci et al. Chiravallotti et al. encontraron unas tasas de detección del 55% para valores de PSA medios de 1,37 ng/ml<sup>12,13</sup>.

En nuestro grupo, la enfermedad se detectó en mayor proporción en los pacientes con un PSA  $> 2$  ng/ml (81,6%) que en aquellos pacientes con un PSA inferior ( $p < 0,0001$ ), congruente con la literatura<sup>4</sup>. En este aspecto coincidimos con los datos de Cimintan et al., que informaron en su estudio con 1.000 pacientes una sensibilidad del 79,5% y una especificidad del 67% para un valor de PSA de 2 ng/ml<sup>14</sup>. Mapelli et al. también sugieren el uso de PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina en pacientes con recurrencia bioquímica con valores de PSA de 1-2 ng/ml<sup>15</sup>.

Así mismo, Beheshti et al. observaron que las sensibilidades de la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina aumentan con el incremento de los valores de PSA (77,5, 80,7, 85,2 y 92,8% en los niveles de PSA  $> 0,5$ , 1,0, 2,0 y 4,0 ng/ml, respectivamente)<sup>16</sup>. De igual manera, Gómez-de



la Fuente et al. publicaron resultados similares con PET/TC [ $^{11}\text{C}$ ]C-Colina<sup>17</sup>.

En cuanto al tratamiento primario realizado en los pacientes de este estudio, se observó que no existen diferencias significativas en la proporción de estudios PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina positivos entre aquellos en los que se les realizó prostatectomía radical inicialmente (80%) respecto a aquellos pacientes que fueron tratados con otros tratamientos diferentes a la prostatectomía radical (75,75%).

En nuestro trabajo, la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina tuvo un valor añadido respecto a la RM pelviana, detectando enfermedad local no conocida previamente por esta técnica de imagen en el 29,41% de los casos. En los casos sospechosos de la RM de recidiva local, el 11,76% (4/34) se pudieron confirmar con la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina. Este hecho hace que creamos que la PET puede tener un importante papel en estos casos sospechosos.

Algunos grupos han comparado la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina con la RM, siendo la tasa de detección de la recurrencia local de esta última superior a la de la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina en pacientes con una baja probabilidad de metástasis a distancia y con valores de PSA inferiores a 1 ng/ml, con tasas de detección del 55-86% frente al 83-88% de la RM<sup>18,19</sup>.

Panbianco et al., que estudiaron lesiones con tamaño entre 5 y 7,2 mm, encontraron una sensibilidad y especificidad del 62% y 50% con la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina frente al 92% y 75% con la RM. No obstante, en lesiones de mayor tamaño (entre 7,6-19,4 mm) la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina mostró una mayor sensibilidad, similar a la de la RM (92% y 94%, respectivamente), con baja especificidad (33% y 100%, respectivamente)<sup>20</sup>.

Recientemente se han introducido los equipos PET/RM, que permiten obtener, en un único estudio, las ventajas de la PET y de la RM, disminuyendo la exposición de los pacientes a radiaciones ionizantes. Algunas publicaciones han evaluado el rendimiento diagnóstico de la PET/RM con colina en la sospecha de recurrencia del carcinoma de próstata, obteniendo resultados alentadores<sup>21</sup>.

Respecto al impacto en el manejo clínico, varios han estudiado el impacto de la PET/TC Colina en la elección de la terapia en pacientes con recurrencia bioquímica del cáncer de próstata que se sitúa alrededor del 41%<sup>4</sup>, si bien algunos autores como Soyka et al. y Goldstein et al. publican un cambio en el plan de tratamiento de hasta el 48% y 55%, respectivamente<sup>5,22</sup>.

Según nuestros resultados, la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina condicionó un cambio en el manejo terapéutico en el 62% de los pacientes estudiados en el contexto de recidiva bioquímica, modificando el tratamiento propuesto previamente a la realización de la prueba. Estos datos son incluso superiores a los ya publicados, probablemente debido a la selección a la que se someten nuestros pacientes, realizándoles el estudio cumpliendo estrictamente con los criterios de recidiva bioquímica, que se valoran de forma individualizada en comité multidisciplinar.

En la literatura se ha descrito el potencial diagnóstico de la PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Colina, además de en el cáncer de próstata, en los cánceres de hígado, esófago, mama, cerebro y pulmón, así como en el linfoma, el sarcoma, el melanoma y los adenomas paratiroideos<sup>23</sup>. En nuestro grupo de pacientes, se detectaron tumores en otras localizaciones en 4 casos (un hepatocarcinoma, una displasia colónica, un meningioma y un timoma) desconocidos previamente.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra que no disponemos de confirmación histológica de todos los hallazgos positivos en PET/TC, puesto que, por motivos éticos, no fue posible realizarla; ni confirmación con PET/TC de seguimiento de la normalización de estas lesiones tras el tratamiento. Sin embargo, se realizó seguimiento de dichas lesiones por otras técnicas de imagen para su caracterización y con el descenso de los valores de PSA, una vez tratadas las lesiones.

## Conclusiones

La PET/TC [ $^{18}\text{F}$ ]F-Fluormetilcolina tiene elevada capacidad diagnóstica para detectar la enfermedad locorregional y diseminada del cáncer de próstata ya tratado con sospecha de recurrencia bioquímica.

Además, esta técnica ha tenido importantes implicaciones en el tipo de terapia elegida, modificando el tratamiento en un 62% de los pacientes con recidiva bioquímica, por lo que su incorporación rutinaria al algoritmo diagnóstico sería de gran utilidad en la práctica clínica habitual.

## Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiación en el sector público, comercial o de entidades sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012;61:961–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.022>.
- Lam TBL, MacLennan S, Willemse PPM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019;76:790–813, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.020>.
- Zeisel SH. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Annu Rev Nutr*. 1981;1:95–121, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nu.01.070181.000523>.
- 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*. 2013;35:221–30, <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0000000000000040>.
- Goldstein J, Even-Sapir E, Ben-Haim S, Saad A, Spieler B, Davidson T, et al. Does Choline PET/CT change the management of prostate cancer patients with biochemical failure? *Am J Clin Oncol*. 2017;40:256–9, <http://dx.doi.org/10.1097/COC.0000000000000139>.
- Koo KC, Dasgupta P. Treatment of oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: a comprehensive review. *Yonsei Med J*. 2018;59:567–79.
- Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol*. 2009;19:761–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1174-8>.
- Casciani E, Poletini E, Carmenini E, Floriani I, Masselli G, Bertini L, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:1187–92, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.07.3032>.
- Sciarra A, Panbianco V, Salciccia S. Role of dynamic contrast-enhanced Magnetic Resonance (MR) Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;54:589–600, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2008.06.029>.
- Punnen S, Cooperberg MR, d'Amico AV, Karakiewicz PI, Moul JW, Scher HI, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2013;64:905–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.025>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.108.061507>.
- Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Caracciolo CR, Finazzi Agrò E, Miano R, et al. Influence of PSA PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced 18F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:589–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-2030-7>.
- Chiaravallotti A, di Biagio D, Tavolozza M, Calabria F, Schillaci O. PET/CT with (18F)-choline after radical prostatectomy in patients with PSA  $\leq$  2 ng/ml. Can PSA velocity and PSA doubling time help in patient selection? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1418–24, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3306-0>.
- Cimitan M, Evangelista L, Hodoli M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V, et al. Gleason Score at diagnosis predicts the rate of detection of 18F-Choline PET/CT performed when biochemical evidence indicates recurrence of

- prostate cancer: experience with 1,000 Patients. *J Nucl Med*. 2015;56:209–15, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.114.141887>.
15. Mapelli P, Incerti E, Ceci F, Castellucci P, Fanti S, Picchio M. 11C- or 18F-Choline PET/CT for Imaging Evaluation of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:435–8S, doi:10.2967/jnumed.115.169755.
  16. Beheshti M, Haim S, Zakavi R, Steinmair M, Waldenberger P, Kunit T, et al. Impact of 18F-Choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *J Nucl Med*. 2013;54:833–40, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.112.110148>.
  17. Gómez-de la Fuente FJ, Martínez-Rodríguez I, de Arcocha-Torres M, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, Martínez-Amador N, et al. Aportación de la PET/TC con 11 C-colina en la recidiva bioquímica del cáncer de próstata con antígeno específico prostático sérico inferior a 1 ng/ml. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017;37:156–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnm.2017.10.001>.
  18. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2013;38:305–14, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182867f3c>.
  19. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, et al. <sup>18</sup>F-choline and/or <sup>11</sup>C-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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06772.x>.
  20. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol*. 2012;81:700–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.01.095>.
  21. 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;37:296–301, <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnm.2018.04.001>.
  22. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R, et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:936–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-012-2083-2>.
  23. Mertens K, Slaets D, Lambert B, Acou M, de Vos F, Goethals I. PET with 18 F-labelled choline-based tracers for tumour imaging?: a review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2188–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-010-1496-z>.