

PET-RM MULTITRAZADOR EN LA ESTADIFICACIÓN Y DETECCIÓN DE RECIDIVA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Antonio Maldonado Suarez, Manuel Recio Rodriguez, Javier Carrascoso Arranz, Felipe Couñago Lorenzo, Silvia Fuertes Cabero, Vicente Martinez De Vega

Objetivos Docentes

Describir la utilidad de la PET-RM tanto en la estadificación del cáncer de próstata de elevado riesgo como en la detección de recidiva bioquímica y en la planificación de radioterapia. Exponer el rendimiento de los radiofármacos PET más utilizados en la práctica diaria, especialmente la Fluorocolina

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos, el carcinoma de próstata (CP) es el tumor más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer tras el carcinoma de pulmón en varones [1].

En la actualidad, el CP se estudia y clasifica acorde a la estadificación TNM, el score Gleason y el nivel sérico del antígeno prostático específico (PSA). Tanto la detección de los niveles séricos de PSA como los programas de cribado del CP han contribuido a una disminución de la mortalidad. Sin embargo, ante unos valores elevados de PSA existe un riesgo potencial de sobrediagnóstico y, consecuentemente, de sobretratamiento. De hecho, se ha estimado que hasta un 50% los pacientes con enfermedad silente que no presentarán síntomas durante su vida [2]. La incidencia de CP cuando los niveles de PSA son inferiores a 4 ng/ml es del 15.2% [3].

El diagnóstico del CP se realiza por biopsia prostática por sextantes guiada por ecografía transrectal. El CP es el único tumor que se diagnostica por biopsia a ciegas, y dada la heterogeneidad y multifocalidad del tumor, se tiende a subestimar el grado histológico. Además, más del 28% de los cánceres clínicamente significativos no son diagnosticados en la biopsia por sextantes [4].

La estadificación de la enfermedad se basa en la combinación de diferentes técnicas de diagnóstico por la imagen, entre las que se encuentran la Tomografía Computarizada (TC), la Resonancia Magnética (RM) y la gammagrafía ósea [5;6].

Sin embargo, la sensibilidad de las técnicas de imagen anatómicas (TC y RM) para la detección de adenopatías infiltradas no es muy elevada, ya que dependen básicamente de que exista un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. La estrategia terapéutica (con finalidad paliativa o radical) dependerá de la agresividad tumoral local (escala de Gleason) y de la extensión (TNM y PSA).

Cuando se sospecha recurrencia tras el tratamiento radical del CP, bien sea por la sintomatología clínica

o por la elevación del PSA, se realizan diferentes técnicas de imagen convencionales [7;8]. Sin embargo, la ecografía transrectal tiene dificultades en la detección de recurrencias en un 30% de los casos [9], la TC presenta problemas sobre todo en el diagnóstico de recurrencia local y metástasis ganglionares y la RM en la detección de metástasis a distancia. En muchos pacientes, y a pesar de practicarse todos los procedimientos diagnósticos habituales disponibles, la enfermedad no puede localizarse y por tanto no puede definirse su extensión real. La PET con 18F-FDG ha sido utilizada en el estudio de diferentes tumores con muy buenos resultados. Sin embargo, en el CP presenta limitaciones [10;11] (Figura 1), por lo que se han aplicado otros radiofármacos, entre los que se encuentran el carbono de colina (11C-Colina) y el Cloruro de fluorocolina (18F-Fluorocolina o 18F-FCH) [12-16] (Figura 2). La 18 F-Fluorocolina (18F-fluoroetilcolina o FEC y 18F-fluorometil-dimetil-2-hidroxietilamonio o FCH) fue introducida por Coleman et al. [17] como un radiotrazador prometedor en la evaluación del CP, y ha demostrado una mayor captación que la 18 flúordeoxiglucosa marcada con 18 Flúor (18F-FDG), tanto en el tumor primitivo como en el metastásico [18].

BIOLOGÍA MOLECULAR Y CAPTACIÓN TUMORAL DE COLINA

La colina es un compuesto de amonio cuaternario necesario para la síntesis de fosfolípidos de las membranas celulares, y participa en los mecanismos de señalización transmembrana y en el transporte y metabolismo del colesterol [19].

Dado que la duplicación de las células tumorales es muy rápida se produce un incremento de la biosíntesis de las membranas celulares y un aumento de la captación de colina y la actividad de la colina-quinasa. La 11C colina es eliminada rápidamente de la sangre y presenta importantes ventajas en la valoración de las neoplasias urológicas debido a que su excreción urinaria es baja. Sin embargo, su corta vida media de tan sólo 20 minutos, puede provocar problemas logísticos cuando sólo se dispone de un ciclotrón o no se dispone de ciclotrón en el centro [20].

La 18F-FCH tiene una vida media de 109,8 minutos, pudiendo almacenarse y ser transportada a distancia, por lo que un único ciclotrón puede suministrar 18F-FCH a varios centros sanitarios. DeGrado et al [12] confirmaron que la 18F-FCH reflejaba de un modo muy exacto la normal captación y almacenamiento de la colina en tejidos normales y en el CP. Contrariamente a la 11C-colina, que tiene una excreción urinaria mínima, la 18F-FCH presenta una ligera excreción tras 3-5 minutos de su administración lo que supone una desventaja en el estudio prostático [20].

La 18F-FCH posee una distribución fisiológica en hígado, páncreas, glándulas salivales y lacrimales, bazo, riñones y médula ósea [21] (Figura 3). Las células del CP, incluidos los tumores de bajo grado, tienen una actividad incrementada de la colina-quinasa y poseen afinidad por la colina [22]. Además, la captación no es específica de células neoplásicas, ya que procesos inflamatorios prostáticos y extraprostáticos pueden presentar avidéz por 18F-FCH y, en consecuencia, aportar resultados falsos positivos [21].

ESTADIFICACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

Diagnóstico primario de la enfermedad (Figuras 4 al 8)

Tres artículos de Kwee et al evaluaron el uso del PET con 18F-FCH en la identificación de focos intraprostáticos de enfermedad neoplásica y la existencia de patrones de correlación entre la captación de 18F-FCH y la presencia de CP en biopsias por sextantes de próstata o en la próstata completa de pacientes sometidos a prostatectomía radical. El primer estudio de Kwee [26] se realizó con 17 pacientes diagnosticados de CP que aún no habían recibido tratamiento. Los hallazgos del PET se compararon con los resultados posteriores de la biopsia, observándose un valor máximo estandarizado de captación (SUV) significativamente más elevado en los sextantes de próstata con malignidad que en los negativos. La 18F-FCH obtuvo una sensibilidad del 93% y una especificidad del 48% en la discriminación de

sextantes positivos. En el segundo estudio [27], 26 pacientes se sometieron a un PET de doble fase consistente en un PET inicial a los 7 minutos de la inyección de 18F-FCH y un segundo una hora después. La SUV media en las regiones malignas dominantes aumentó significativamente entre las exploraciones iniciales y tardías, mientras que la SUV media en las regiones probablemente benignas disminuyó significativamente. El estudio muestra que la obtención de imágenes una hora después de la administración del trazador mejora la discriminación entre regiones benignas y malignas. En el tercer estudio [28], los autores realizaron un análisis histopatológico de sextantes de próstata de 15 pacientes a los que se les había realizado un PET con 18F-FCH antes de someterse a prostatectomía radical. Se observó malignidad en 61 de los 90 sextantes de próstata analizados. Por otra parte, el diámetro del tumor se correlacionó directamente con la SUV en los sextantes malignos. Los autores concluyen que el diámetro del tumor se correlaciona directamente con la SUV en los sextantes neoplásicos y que el PET con 18F-FCH puede ser útil en la localización de áreas de malignidad en pacientes con CP, aunque puede fracasar cuando se trata de identificar volúmenes pequeños de malignidad, lo que podría reflejar la limitada resolución espacial de los sistemas PET/TAC [29]

Beheshti et al [30] estudiaron en 130 pacientes la potencial utilidad del PET/TAC con 18F-FCH en hombres con tumor confinado a la próstata con riesgo intermedio (n=47, PSA >10 y <20 ng/ml y 7 puntos en la escala de Gleason) o elevado (n=83, PSA > 20 ng/ml y ≥8 puntos en la escala de Gleason) de extensión extracapsular antes de someterse a una prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica. Se encontró una correlación significativa entre las secciones con mayor captación de 18F-FCH y los sextantes con máxima infiltración del tumor [26].

Una revisión sistemática y un metaanálisis realizado por Umbehr et al sobre la 11C-colina y 18F-FCH en el diagnóstico inicial del CP mostró una sensibilidad del 84% y una especificidad del 79% [31].

Estadificación de la afectación ganglionar (Figura 9)

En el CP, es conocida la dificultad que supone la estadificación preoperatoria de los ganglios linfáticos pélvicos mediante técnicas de imagen convencionales, siendo obligatorio un examen histopatológico de la linfadenectomía pélvica en los pacientes con riesgo de enfermedad metastásica.

Beheshti et al [30] examinaron histopatológicamente 912 ganglios linfáticos y la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la 18F-FCH en la detección de ganglios linfáticos malignos fue del 45%, 96%, 82% y 83%, respectivamente y del 66%, 96%, 82% y 92%, respectivamente, para los ganglios de diámetro igual o mayor de 5 mm de diámetro. El rendimiento diagnóstico mejoró cuando se excluyeron aquellos ganglios más pequeños que la resolución espacial del PET. La PET/TAC llevó a un cambio en el tratamiento en el 15% de todos los pacientes y en el 20% de los pacientes de alto riesgo.

Asimismo, Poulsen et al [32] evaluaron 25 pacientes consecutivos diagnosticados de CP y con riesgo intermedio-alto (Gleason > 6, y/o PSA >10 ng/ml, y/o estadio T3) mediante PET/TAC con 18F-FCH antes de la realización de linfadenectomía. Cada paciente fue evaluado dos veces (a los 15 y a los 60 minutos de la administración de 18F-colina). Las imágenes se compararon con los resultados del examen histopatológico de los ganglios linfáticos y con la SUV. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del PET/TAC con 18F-FCH para la estadificación en base a los ganglios linfáticos fue del 100%, 95%, 75% y 100%, respectivamente.

Tanto Beheshti como Poulsen se centraron en pacientes con CP y riesgo intermedio-alto de recurrencia, lo que justifica los buenos resultados de la 18F-FCH en la evaluación de la afectación ganglionar.

Estadificación de la afectación ósea (Figuras 10 y 11)

Las metástasis óseas son una complicación muy frecuente del CP, ya que alrededor de un 65%-75% de los pacientes con enfermedad avanzada presentan enfermedad metastásica ósea [33;34].

Una amplísima experiencia avala el uso de la gammagrafía ósea en la detección de metástasis óseas en pacientes con recidiva bioquímica de un CP [35].

Sin embargo, estudios recientes presentan como alternativa la PET/TC con colina. La 18F-FCH muestra,

como es de esperar, una mayor sensibilidad que la TC, detectando lesiones aun sin traducción morfológica, sobre todo en cuerpos vertebrales, por infiltración medular. El patrón más común en la TAC de las lesiones óseas metabólicamente activas es el blástico, pero también se ha descrito la existencia de lesiones de carácter mixto e incluso lítico. Beheshti et al [30], en el estudio preoperatorio de 130 pacientes con CP detectaron metástasis óseas en 13 pacientes, y en dos de los 13 pacientes no se identificaban las metástasis con técnicas de imagen convencionales. Ellos estimaron que supondría una modificación en el tratamiento del 15%. Otro estudio de este grupo de autores [36] obtuvo unos valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica para la 18 F-FCH en la detección de metástasis en enfermedad primaria y recurrente del 79%, 97% y 84% respectivamente.

Beheshti et al [37] compararon la 18F-FCH con el 18F-fluoruro de sodio (18F-FNa) en la detección de metástasis óseas en pacientes con CP. La 18F-FCH PET-TAC era superior a la 18F-FNa PET-TAC en la detección de metástasis precoces cuando infiltran la médula ósea, con una especificidad (99% vs 93%, $P=0.01$). Los estudios sobre la 18F-FNa PET/TAC presentan mayor sensibilidad que la 18F-FCH PET-TAC pero la diferencia no resultaba estadísticamente significativa (81% vs 74%, $P=0.12$). En los pacientes con metástasis esclerosas y 18F-FCH PET/TAC negativo, se recomienda el uso de 18F-FNa PET/TAC. Langsteger et al [38] estudiaron también el rendimiento diagnóstico del PET/TAC con 18F-FCH y 18F-fluoruro de sodio para la detección de metástasis óseas en pacientes con CP primario y recurrente con dolor óseo. La especificidad fue mayor para el 18F-fluoruro que para la 18F-FCH (89% vs 83%), con una mayor precisión diagnóstica (90% vs 88%), mientras que la sensibilidad fue la misma (91%). Este estudio sugiere que la 18F-FCH PET/TAC puede reemplazar a 18F-FNa PET/TAC.

RECIDIVA BIOQUÍMICA Y REESTADIFICACIÓN.

Recidiva local en el lecho prostático (Figura12 y 13)

A pesar de los avances de las técnicas quirúrgicas y radioterápicas en el CP, el riesgo de recurrencia tras un tratamiento radical sigue siendo significativo. Así, entre un 27% y un 53% de los pacientes sometidos a radioterapia o prostatectomía radical desarrollarán recidivas locales o a distancia a los 10 años [38;39]. La sospecha de recurrencia se basa en la elevación del PSA tras el tratamiento radical del CP. Puesto que el PSA se negativiza tras la cirugía, al no existir tejido prostático, son suficientes 2 elevaciones consecutivas de PSA, aunque leves ($> 0,2$ ng/ml), para considerar la existencia de una recidiva bioquímica [40]. Tras la radioterapia es más complicado definir la existencia de recidiva bioquímica, puesto que el PSA no se negativiza y el tratamiento puede provocar fenómenos inflamatorios prostáticos. El criterio Phoenix define la recidiva bioquímica tras la radioterapia como la elevación del PSA >2 ng/ml sobre el PSA nadir (definido como el nivel de PSA más bajo alcanzado después del tratamiento) [41]. En este contexto, el PET podría jugar un importante papel, fundamentalmente cuando los métodos de diagnóstico por imagen convencionales son negativos o no concluyentes en la localización de la recidiva. Pocos estudios han evaluado la precisión del PET en la detección de recidiva en pacientes con bajos valores de PSA tras prostatectomía radical. Pelosi et al [42] obtuvieron unos valores de detección de recidivas bioquímicas del 20% en pacientes con $PSA \leq 1$ ng/ml, del 44% para niveles de PSA de entre 1-5 ng/mL y del 82% para valores de $PSA >5$ ng/ml.

Husarik et al [43], mediante el empleo de 18F-FCH, obtuvieron un valor de sensibilidad global del 86% en la detección de enfermedad recurrente, y del 71% en aquellos pacientes con $PSA <2$ ng/ml, recomendándola en aquellos pacientes con niveles de PSA superiores a esta cifra.

Picchio et al [44] no recomiendan el uso de rutina de 18F-FCH PET/TAC cuando el incremento de PSA es inferior a 1 ng/mL, pues el diagnóstico de recidiva mejora con el incremento del valor del PSA.

En una serie de 71 pacientes con recurrencia bioquímica tras tratamiento primario de su CP (prostatectomía=28, radioterapia=15 o ambos=28), Casamassima et al [45] detectaron recidivas con PET/TAC y 18F-FCH en 39 de 71 pacientes (55%). La velocidad del PSA media fue de 0,40 ng/ml/año en los pacientes con PET/TAC negativo y de 2,88 ng/ml/año en los pacientes con PET/TAC positivo ($P < 0,05$). Aunque la sensibilidad global para detectar cualquier recurrencia con 18F-colina con niveles de

PSA $\geq 2,5$ ng / ml parece ser aceptable ($\geq 80\%$), la sensibilidad para la detección de recurrencias en el lecho prostático y en pequeños ganglios linfáticos con niveles de PSA $<2,5$ ng / ml es más baja ($\approx 50\%$). Esto puede reflejar el hecho de que la recurrencia local aislada sea más probable con niveles bajos de PSA y que estas recurrencias pueden ser más difíciles de detectar debido a las dificultades para distinguir entre la captación en el lecho prostático y la acumulación del trazador en la vejiga, en particular para recurrencias de pequeño volumen.

Un estudio reciente determina la relación entre la cinética del PSA y la detección de recidiva por 18F-FCH PET/TAC en 82 pacientes con recurrencia bioquímica después de prostatectomía [46]. Los niveles medios de PSA eran significativamente mayores en PET/TAC positivos que en PET/TAC negativos (4.3 vs 1.0 ng/mL; $p < 0.01$). Se estableció un nivel de PSA de 1.74 ng/ mL para determinar el umbral óptimo de corte para la detección de la recurrencia del CP con una sensibilidad del 84% y especificidad del 74%. Además la velocidad del PSA media era significativamente mayor en PET/TAC positivos que en PET/TAC negativos (6.4 vs 1.1 ng/mL/año; $p < 0.01$) con un umbral óptimo de 1.27 ng/mL/año.

Schillachi et al realizaron un estudio similar [47] y recomendaron el uso de 18F-FCH PET/TAC en aquellos pacientes con niveles de PSA > 2 ng/ml, cuando el tiempo de duplicación del PSA es ≤ 6 meses y la velocidad de duplicación del PSA > 2 ng/ml/año.

En el metaanálisis realizado por Evangelista et al [48], se revisaron 53 artículos desde el año 2000 hasta el año 2012 que evaluaban el papel de 18F-FCH PET /TAC en la re-estadificación del CP. Obtuvieron una sensibilidad y especificidad media de 75,4% y 82%, respectivamente, en la detección de recidiva en el lecho prostático.

Panbianco et al [49] compararon la RM 3T combinada con espectroscopía por RM con la 18F-FCH PET/TAC en la detección de recidivas locales. La RM era superior al PET/TAC en lesiones de pequeño tamaño (diámetro medio = 6 mm) con valores bajos de PSA (0,2-2 ng/ml) pero los resultados eran similares en lesiones de mayor tamaño (diámetro medio = 13,3 mm).

En pacientes con recurrencia local, el tratamiento de elección es la radioterapia, con una efectividad del 48-56% en la prevención de recidiva durante un periodo de al menos tres años [50].

Recidiva metastásica ganglionar (Figuras 14,15 y 16)

Un aspecto clave en la evaluación del paciente con posible recidiva bioquímica es diferenciar entre recidiva local o a distancia. Clínicamente, si el tiempo de duplicación del PSA es < 10 meses es más probable que exista recidiva a distancia, mientras que una recidiva local presenta tiempos de duplicación del PSA > 10 meses [51].

La recidiva ganglionar tras un primer tratamiento del CP (prostatectomía radical o radioterapia) es un factor de mal pronóstico. La RM y la CT son las dos modalidades más usadas para la evaluación de metástasis ganglionares, pero su rendimiento es bajo al basarse en criterios morfológicos[52]

Ante una sospecha de recidiva ganglionar, la PET-TAC con colina es la prueba de elección para la re-estadificación del CP y así escoger la mejor alternativa terapéutica. En aquellos pacientes con afectación metastásica a distancia el tratamiento hormonal antiandrógeno es el tratamiento de elección. Beheshti et al [53] obtuvieron una sensibilidad global para la detección de recurrencia global del 74% en pacientes con CP y recidiva bioquímica. La recidiva sistémica se detectó en el 50,8% de los pacientes. El 28,8 % tenían una única lesión maligna. De éstos, el 65,2 % presentó recurrencia local, el 18,8% tenían un único ganglio metastásico y el 15.9 % una metástasis ósea única.

La detección de una única lesión puede cambiar el tratamiento de rescate local a tratamiento sistémico.

Jilg et al [54] estudiaron 72 pacientes con recidiva bioquímica tras tratamiento primario, a los cuales se les realizó linfadenectomía de rescate pélvica y/o retroperitoneal, al detectarse ganglios positivos como único hallazgo en estudios de 11C y 18F-FCH PET/TAC de cuerpo entero. Se evaluó la exactitud diagnóstica de 160 regiones ganglionares resecaadas (pélvica derecha e izquierda y retroperitoneales), 498 subregiones (ilíaca común. Ilíaca externa e interna, obturadora, presacra, bifurcación aórtica, cava e

interaortocava) y 2122 ganglios linfáticos. Se detectaron ganglios metastásicos en el 32% de los ganglios resecaados (681/2122) con 238 subregiones positivas y 111 regiones positivas. PET/TAC era positivo en 110 regiones y 209 subregiones. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica fueron del 91.9%, 83.7%, 92.7%, 82.0% y 89.4% en regiones; 80.7%, 93.5%, 91.9%, 84.1% y 87.3% en subregiones y 57.0%, 98.4%, 94.5%, 82.6% y 84.9% en los ganglios positivos por PET/TAC. 278/393 de los ganglios presentaban un eje corto axial <10mm. La sensibilidad de la 18F-FCH PET/TAC depende del grado de infiltración tumoral, siendo del 13.3%, 57.4% and 82.8% para infiltraciones tumorales ganglionares de ≥ 2 y <3mm, ≥ 5 y <6mm y ≥ 10 y <11mm, respectivamente.

Recidiva metastásica ósea (Figuras 17 y 18)

Beheshti et al [36] correlacionaron la captación de 18F-FCH con los cambios morfológicos en TAC de 70 pacientes con CP. El estándar de referencia fueron la imagen y el seguimiento clínico. Las lesiones líticas mostraron mayor actividad metabólica que las lesiones blásticas. Describieron tres patrones de metástasis óseas: lesiones identificadas solo por la captación de 18F-colina (que probablemente representen infiltración de médula ósea sin cambios morfológicos en la TAC), lesiones con captación de 18F-FCH y cambios morfológicos en la TAC y lesiones densas esclerosas por TAC sin captación de 18F-FCH (que probablemente indiquen tumor no viable). El tratamiento hormonal no afectaba significativamente a la captación de colina en las metástasis óseas.

McCarthy et al [55] estudiaron la utilidad de la 18F-FCH PET/TAC comparada con las imágenes de gammagrafía ósea y TAC abdomino-pélvico con contraste intravenoso en pacientes resistentes al tratamiento hormonal androgénico. Existe una concordancia del 81% entre las tres técnicas con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la 18F-FCH PET/TAC de 96%, 96%, 99% y 81% y una exactitud diagnóstica en establecer la presencia y ausencia de metástasis en el 79% de las lesiones.

Evaluación de la enfermedad resistente al tratamiento hormonal antiandrogénico.

En 30 pacientes resistentes al tratamiento hormonal con valor medio de PSA de 175ng/ml, Kwee et al [56] observaron que la 18F-FCH PET/TAC era capaz de detectar lesiones en glándula prostática, ganglios y glándulas suprarrenales y lesiones óseas en 28/30 (93%) de los pacientes con CP. La 18F-FCH PET/TAC era positiva en todos los pacientes con un valor de PSA de > 4ng/ml.

En otro estudio prospectivo de 26 pacientes resistentes al tratamiento hormonal, la 18F-FCH PET/TAC era comparada con técnicas de imagen estándar (gammagrafía ósea y TAC) para monitorización de tratamiento. La 18F-FCH PET/TAC detectó 183 lesiones. 149 lesiones concordantes (81%), visibles con las otras técnicas y 34 lesiones discordantes (19%), no visibles con otras técnicas. El 79% de las lesiones discordantes eran positivas con 18F-FCH PET/TAC y se negativizaron en el curso de los 2 años de seguimiento. Los falsos positivos correspondían a ganglios inflamatorios detectados en < 5 minutos con disminución de la captación en > 20 minutos tras la inyección intravenosa. Los falsos negativos correspondían a metástasis esclerosas tras tratamiento radioterápico. 18F-FCH PET/TAC tenía una sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 96%, 96%, 96%, 99% y 81%, respectivamente para la detección de metástasis óseas y de partes blandas en pacientes hormono-resistentes [55].

Evaluación de respuesta al tratamiento

La monitorización del tratamiento hormonal antiandrogénico se realiza habitualmente con imagen convencional (TAC y gammagrafía ósea), pero los cambios en la imagen pueden retardarse a la respuesta tumoral.

Beheshti et al [36;37] observaron una disminución de la captación de 18F-FCH sin evidencia de

cambios morfológicos cuando compararon estudios pre y post-tratamiento en pacientes que respondían al tratamiento hormonal, demostrando así el potencial de la 18F-FCH en la respuesta metabólica precoz al tratamiento.

Casamassima et al [45] también mostraron su utilidad en la monitorización de tratamiento radioterápico (con o sin tratamiento hormonal) a los 60 días del mismo en pacientes con recidiva de CP y enfermedad ganglionar limitada, evitando o retrasando la terapia androgénica sistémica. 13 pacientes tuvieron remisión completa mientras que 8 pacientes tuvieron recidivas en áreas no irradiadas y profilácticamente irradiadas.

Papel de la PET/TAC 18F- Fluorocolina en la planificación de radioterapia

La radioterapia externa con intensidad modulada permite un mejor control de la enfermedad, con menor toxicidad gastrointestinal y génito-urinaria. Histológicamente, la mayoría de los hombres con CP tienen uno o dos nódulos dominantes intraprostáticos que pueden servir como marcadores para biopsia y radioterapia [57].

Pinkawa et al [58] describieron la utilidad del uso de 18F-FCH PET/TAC en la delimitación de los focos dominantes intraprostáticos en la planificación del tratamiento radioterápico, disminuyendo la radiación a la vejiga y recto.

También la 18F-FCH PET/TAC ayuda a detectar la recidiva local, para así poder ofrecer terapia de rescate local, en los casos de fracaso del tratamiento radioterápico [59]. En una serie de 71 pacientes tratados con radiación externa con o sin hormonoterapia y recidiva bioquímica, se utilizó la 18F-FCH PET-TAC para planificar la radiación estereotáxica en recurrencia ganglionar limitada (pélvica o/y paraaórtica o/y mediastínica). Los pacientes tratados con radioterapia tuvieron una supervivencia global a los 3 años del 92% y a los 3 años del 90% [45].

IMÁGENES DE FUSIÓN DE PET/TAC Y RESONANCIA MAGNÉTICA

Las imágenes fusionadas del PET con la resonancia magnética (RM) pueden mejorar la identificación del tumor primario. No solo se pueden fusionar imágenes morfológicas sino también imágenes de difusión, perfusión y espectroscopía para mejorar la detección y caracterización de las lesiones. Además, el híbrido PET/MRI promete ser una herramienta poderosa en el estudio del CP [60;61].

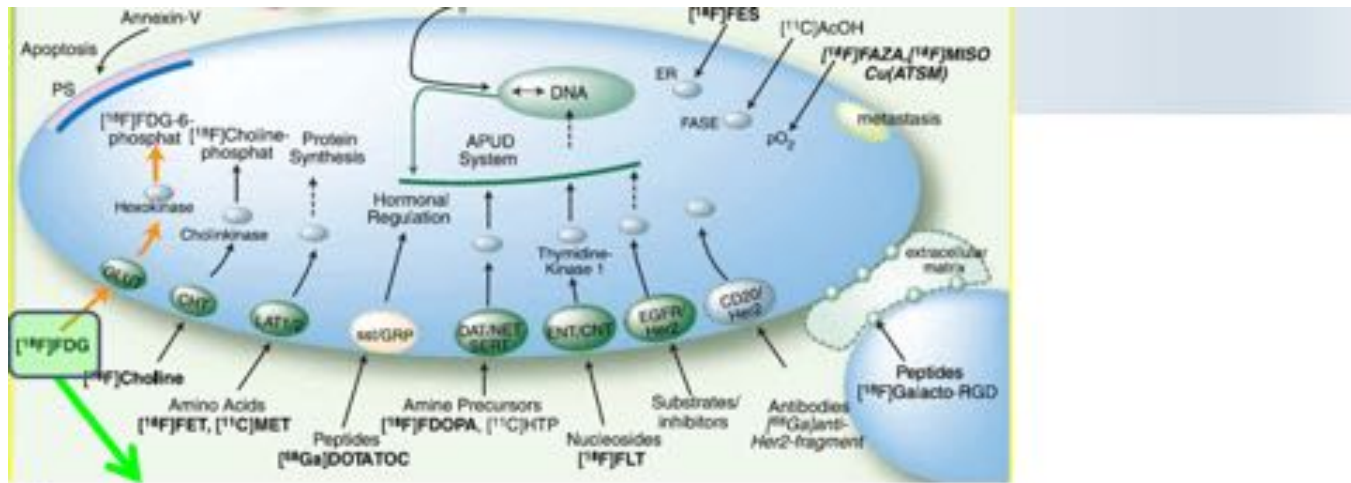
INDICACIONES EN EL USO DE 18 F PET/TAC COLINA EN EL CP

Bauman et al [62] establecen unas indicaciones para el uso 18 F-FCH PET/TAC en el CP:

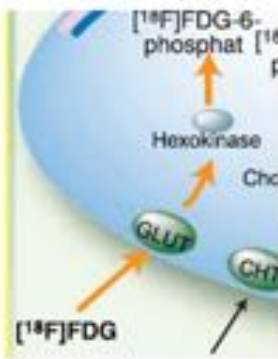
- Marcaje de biopsia en pacientes de alto riesgo, PSA elevado persistentemente y biopsias repetidas negativas.
- Estadificación inicial entre los grupos de riesgo intermedio a alto de recidiva (PSA > 10 y score de Gleason \geq 7).
- Reestadificación en enfermedad recidivante o resistente al tratamiento hormonal. La 18 F-FCH PET/TAC da más información con pacientes con PSA >2 ng/ml, con tiempos de duplicación de PSA cortos y score Gleason \geq 7.
- Detectar candidatos a tratamiento radioterápico en caso de recidivas locales.
- Identificar un foco dominante prostático o una recidiva ganglionar limitada para rescate con tratamiento radioterápico.

- Monitorización del tratamiento radioterápico o/y hormonal.

Imágenes en esta sección:



¹⁸F-FDG

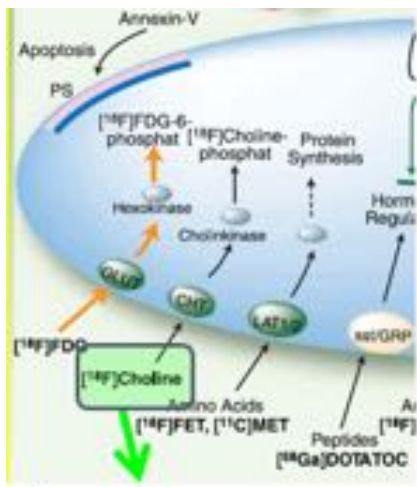


- Sólo utilidad en tumores muy agresivos
- Aumenta rendimiento a medida que aumenta el Gleason y la dediferenciación tumoral
- Indicado en estadificación si hay un alto riesgo de diseminación
- FP por patología benigna (hipertrofia/prostatitis)

www.quiron.es



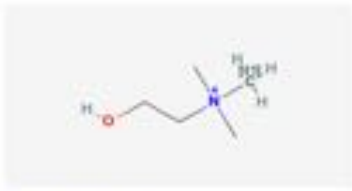
Fig. 1: Mecanismo de acción FDG



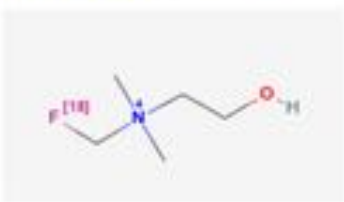
18F- FLUORO-METIL-COLINA

- Sustrato para la síntesis de **fosfatidilcolina** que es el principal fosfolípido de la membrana celular. Regulado por la actividad de la **Colinkinasa**
- Refleja actividad proliferativa al mostrar información sobre la **síntesis de lípidos de la membrana celular**

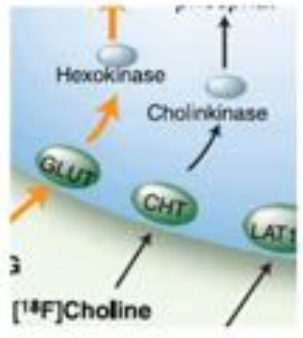
- **11C-Colina**: primera síntesis en 1997



- **18F-Fluoro-Metil-Colina**: primera síntesis en 2003



18F-Colina



www.quiron.es



Fig. 2: Mecanismo de acción Colina

¹⁸F- FLUORO-METIL-COLINA: Captaciones normales

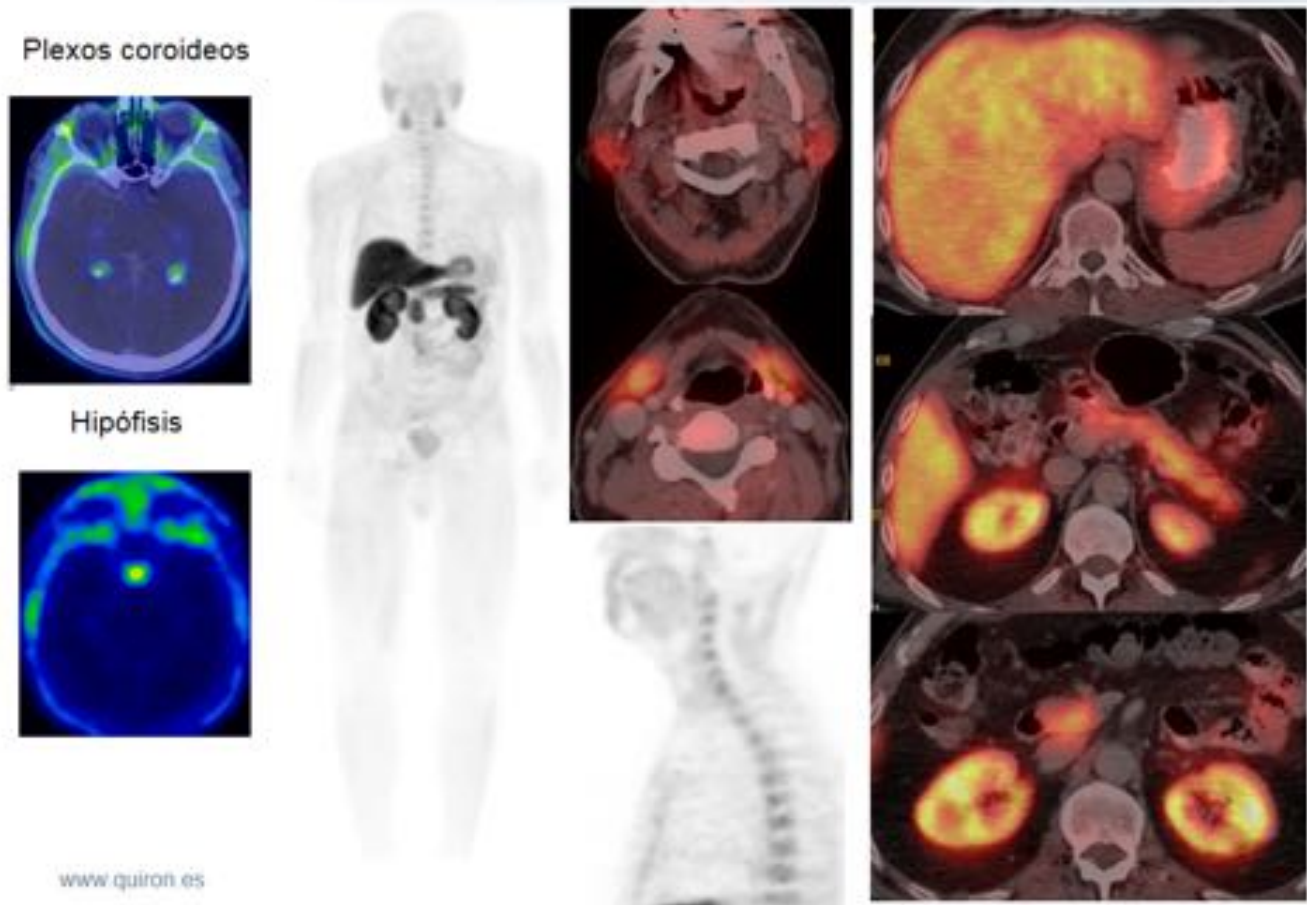
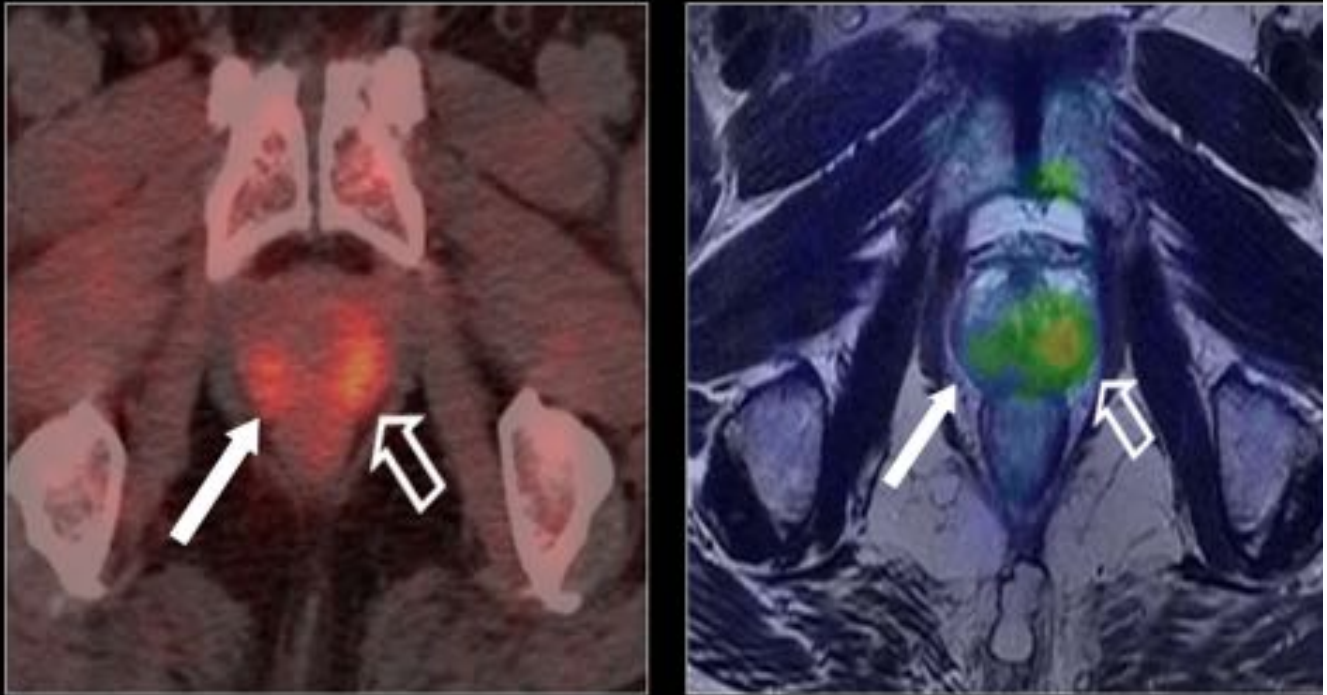


Fig. 3: Captaciones normales FCH

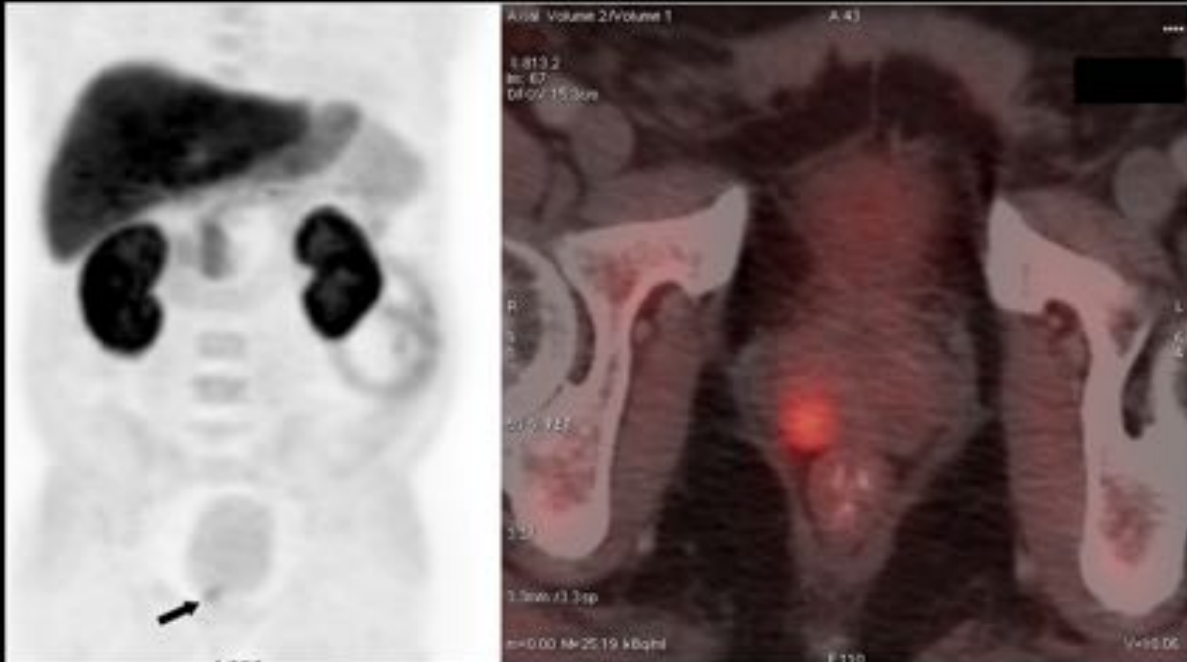
ESTADIO T2c



GLEASON 7 (4+3). PSA: 9 ngr/ml

Fig. 5: Estadificación

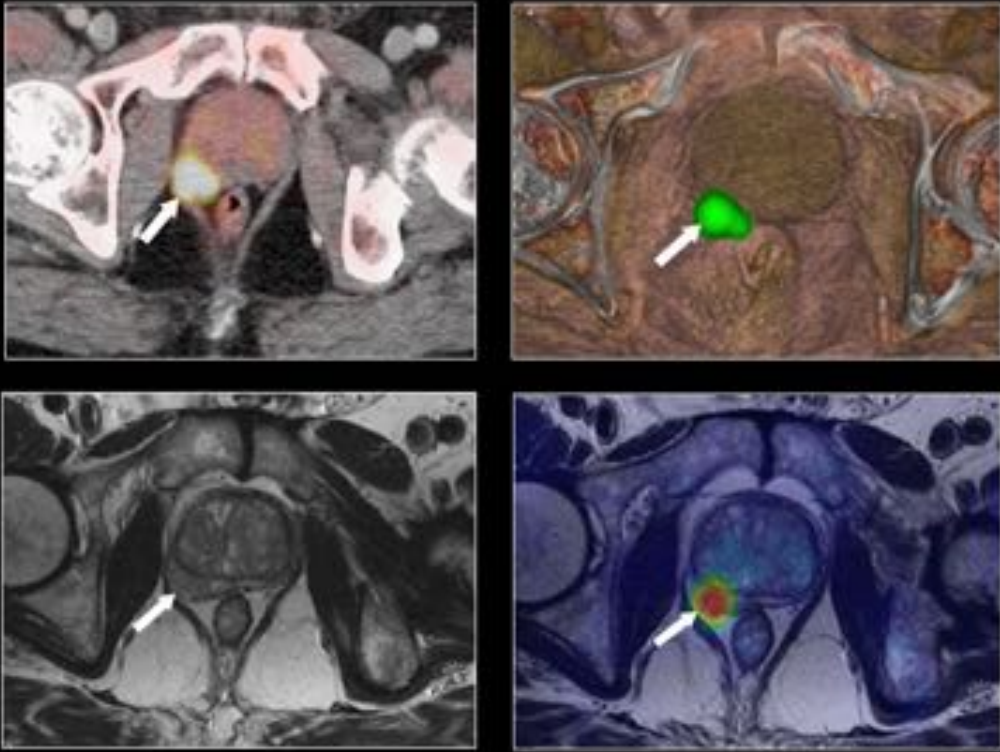
ESTADIO T2a



GLEASON 8. PSA: 6 ngr/ml

Fig. 6: Estadificación

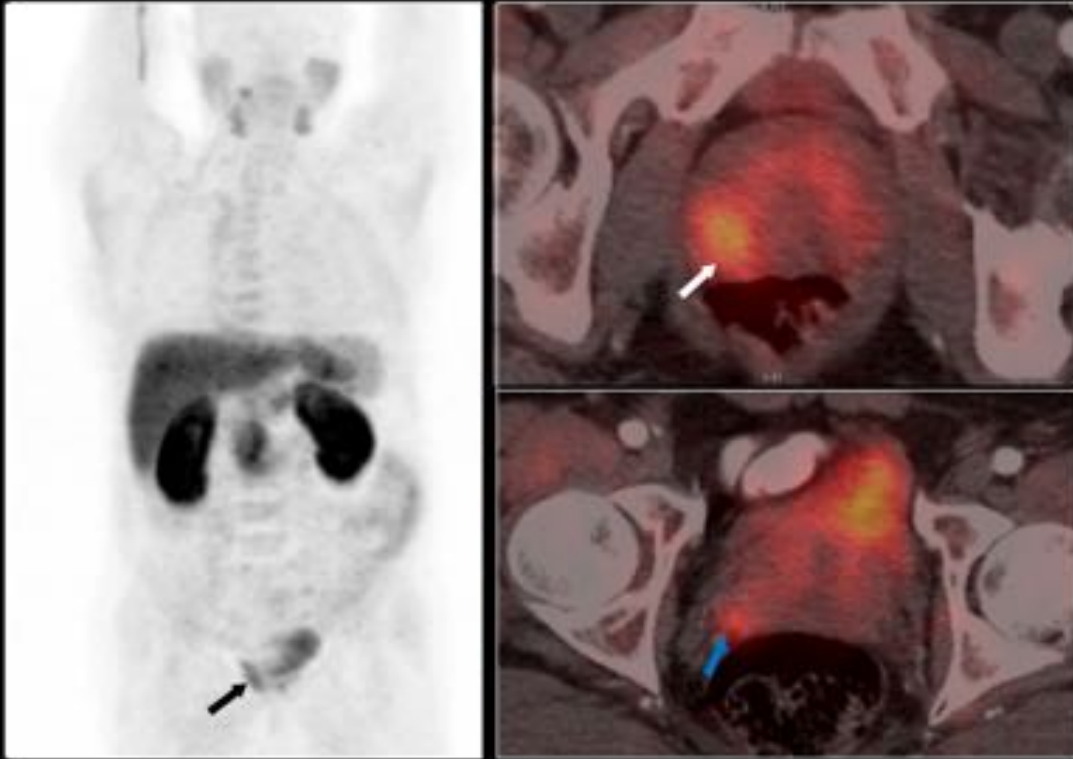
ESTADIO T3a



GLEASON 7 (4+3). PSA: 15,8 ngr/ml

Fig. 7: Estadificación

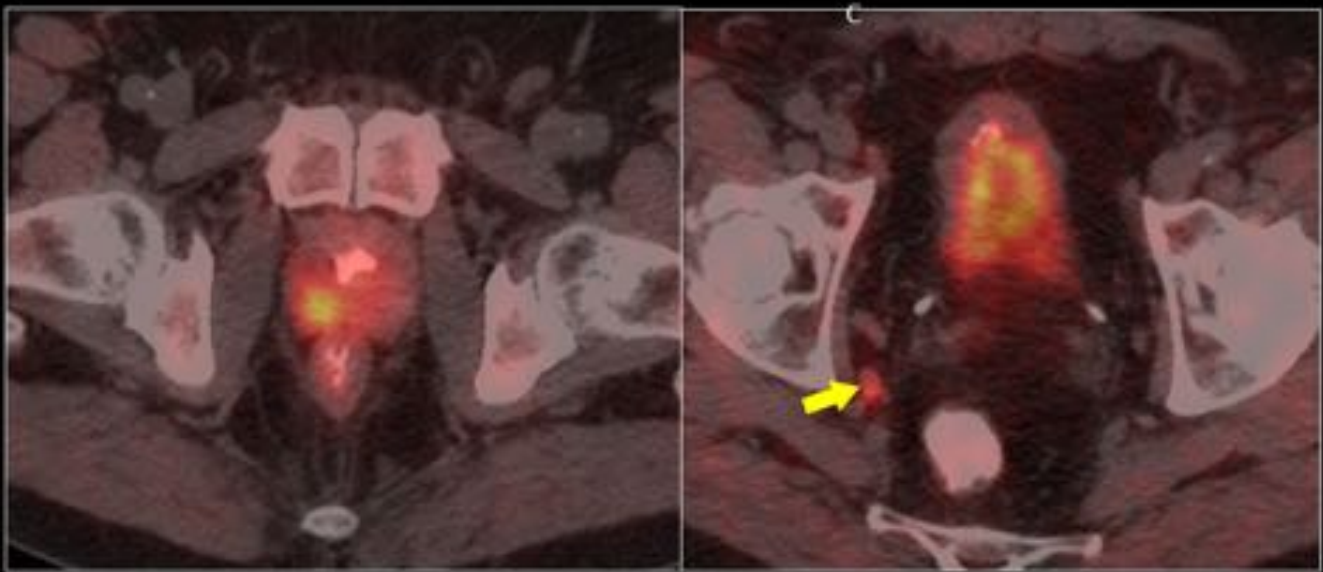
ESTADIO T3b



GLEASON 7 (4+3). PSA: 11 ngr/ml

Fig. 8: Estadificación

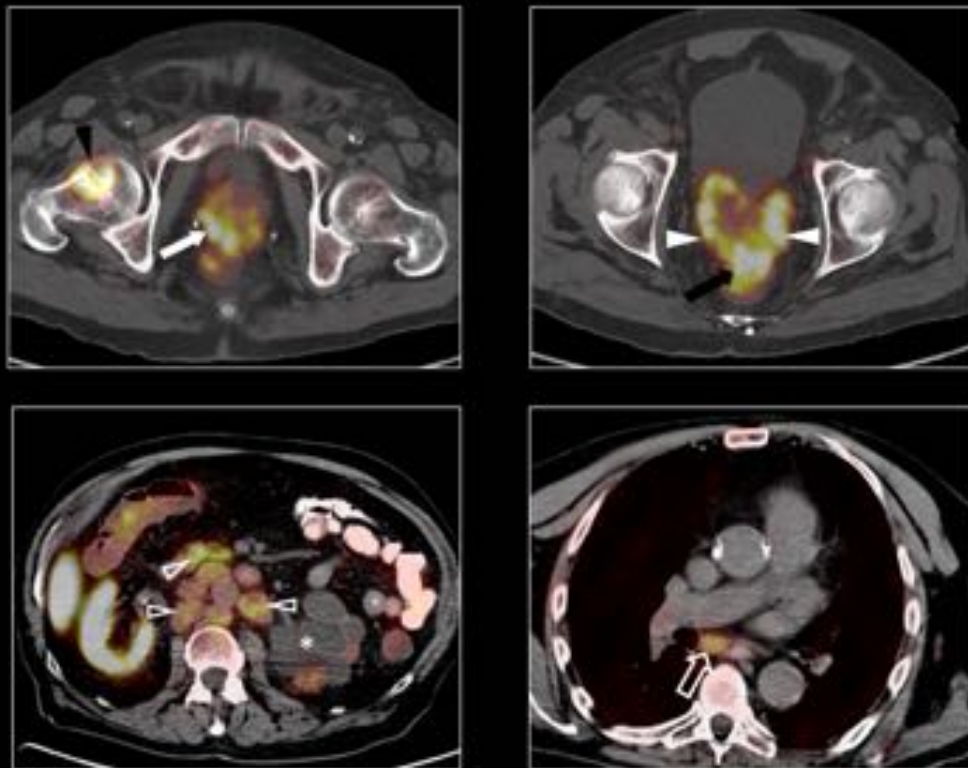
ESTADIO T2a N1 (obturadora derecha)



GLEASON 8 (3+5). PSA: 19,2 ngr/ml

Fig. 9: Estadificación

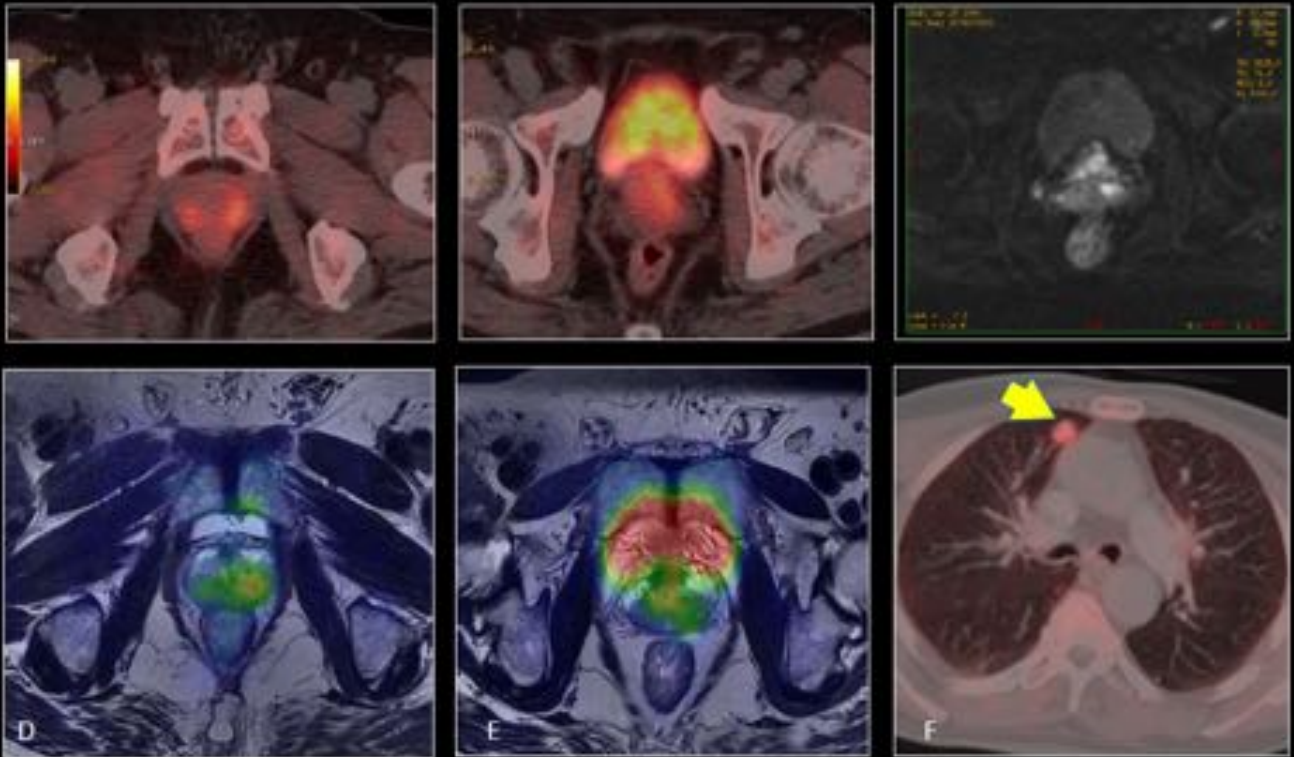
ESTADIO T4 M1 (ganglionar +hueso)



GLEASON 8 (4+4). PSA: 14 ngr/ml

Fig. 10: Estadificación

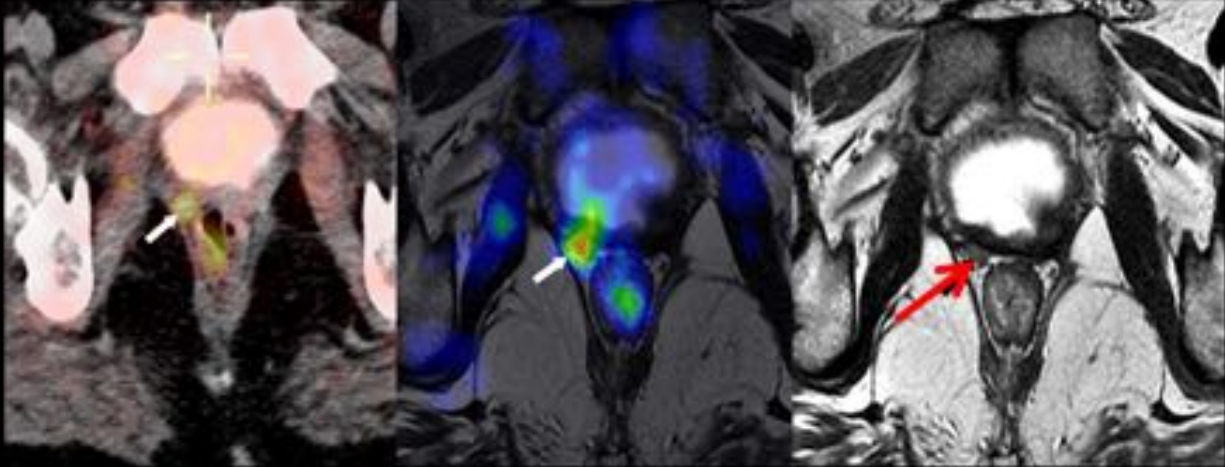
ESTADIO T3b M1 (pulmonar)



GLEASON 7 (4+3). PSA: 9 ngr/ml

Fig. 11: Estadificación

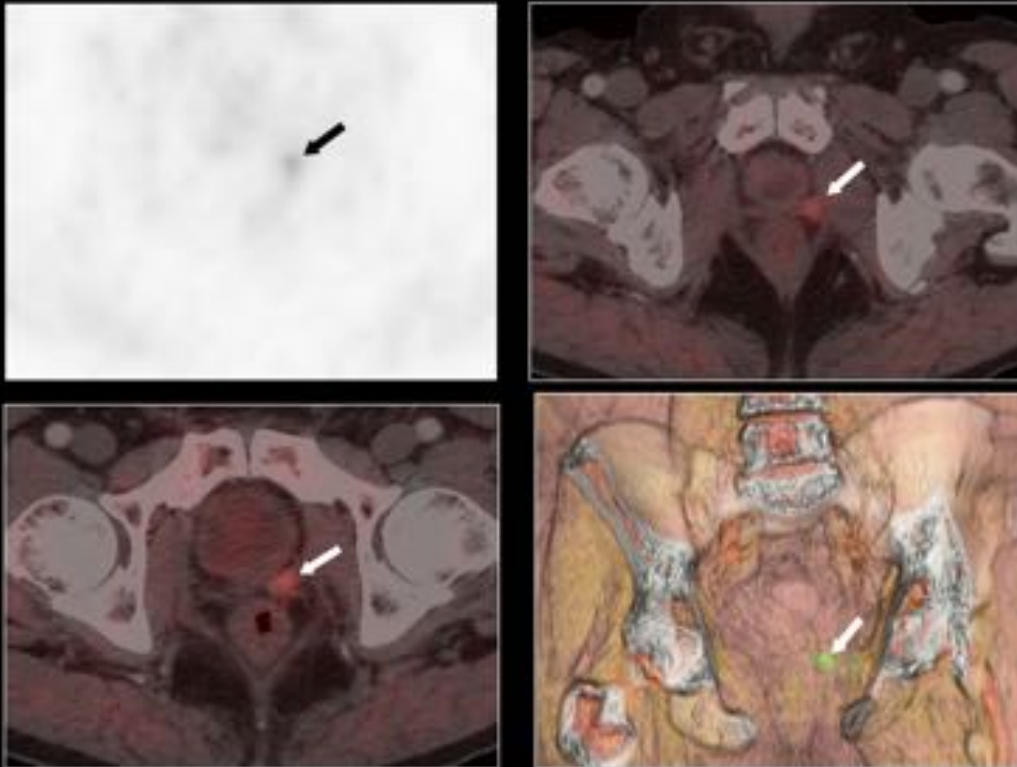
Recidiva en lecho quirúrgico



Prostatectomía hace 2 años. PSA: 2,19 ng/ml.
Tiempo de duplicación de PSA de 9 meses

Fig. 12: Recidiva en lecho

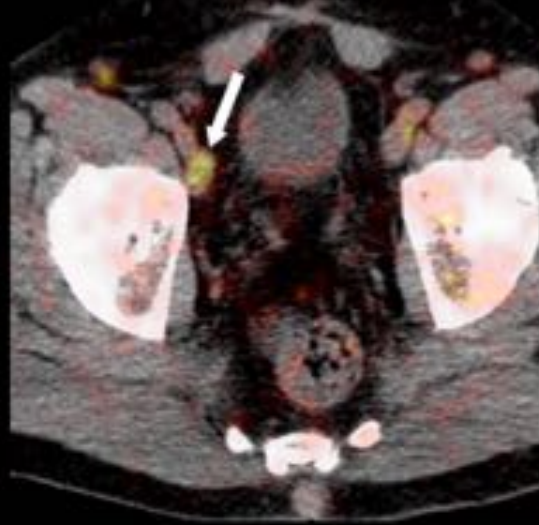
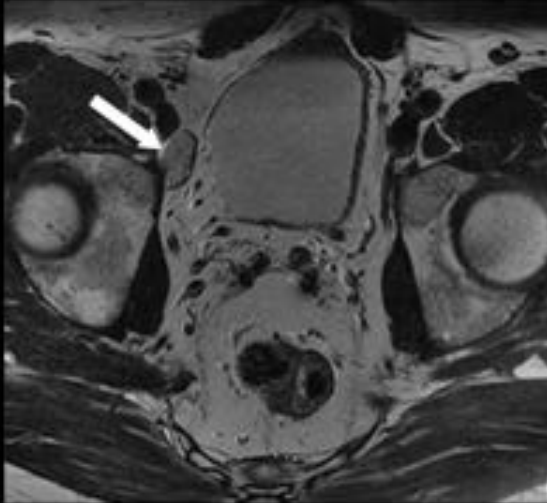
Recidiva en lecho quirúrgico



Prostatectomía hace 8 años. RT. PSA: 1,5 ng/ml.

Fig. 13: Recidiva en lecho

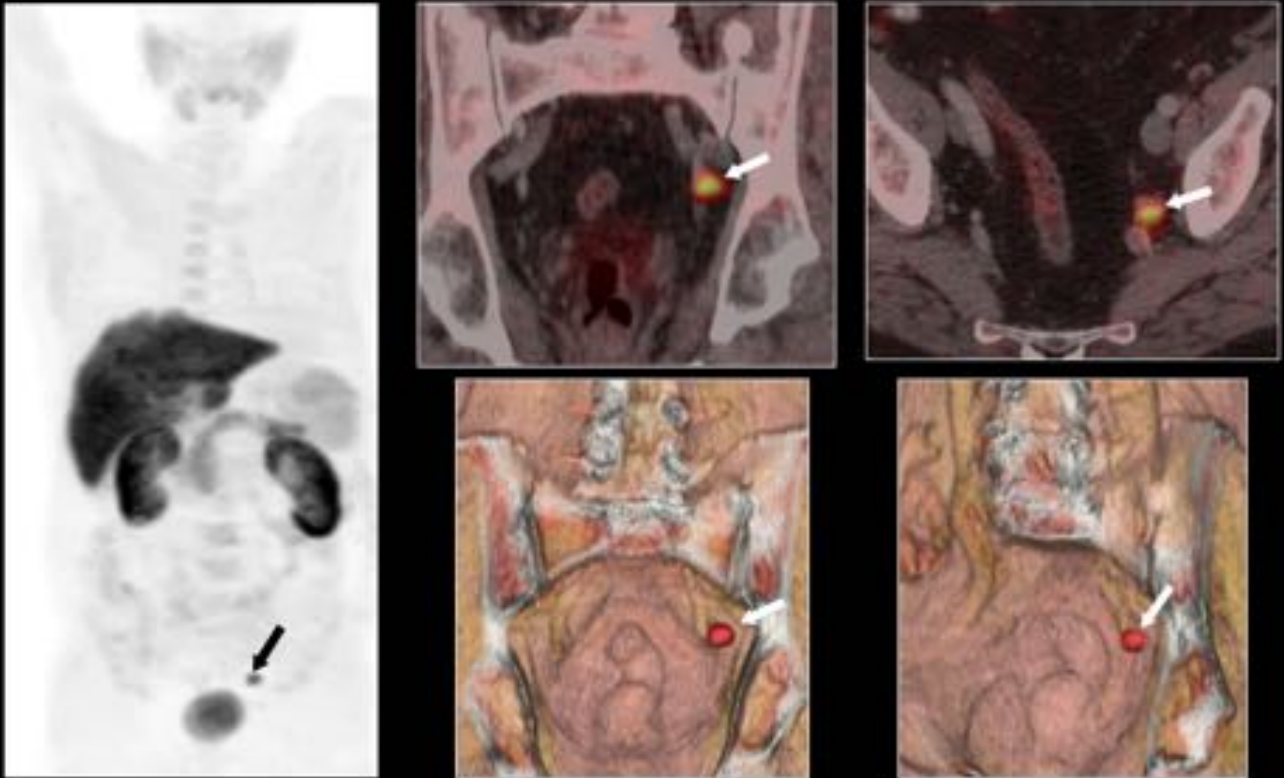
Recidiva en cadena obturadora interna derecha



Prostatectomía hace 5 años. PSA: 0,23 ng/ml.

Fig. 14: Recidiva ganglionar

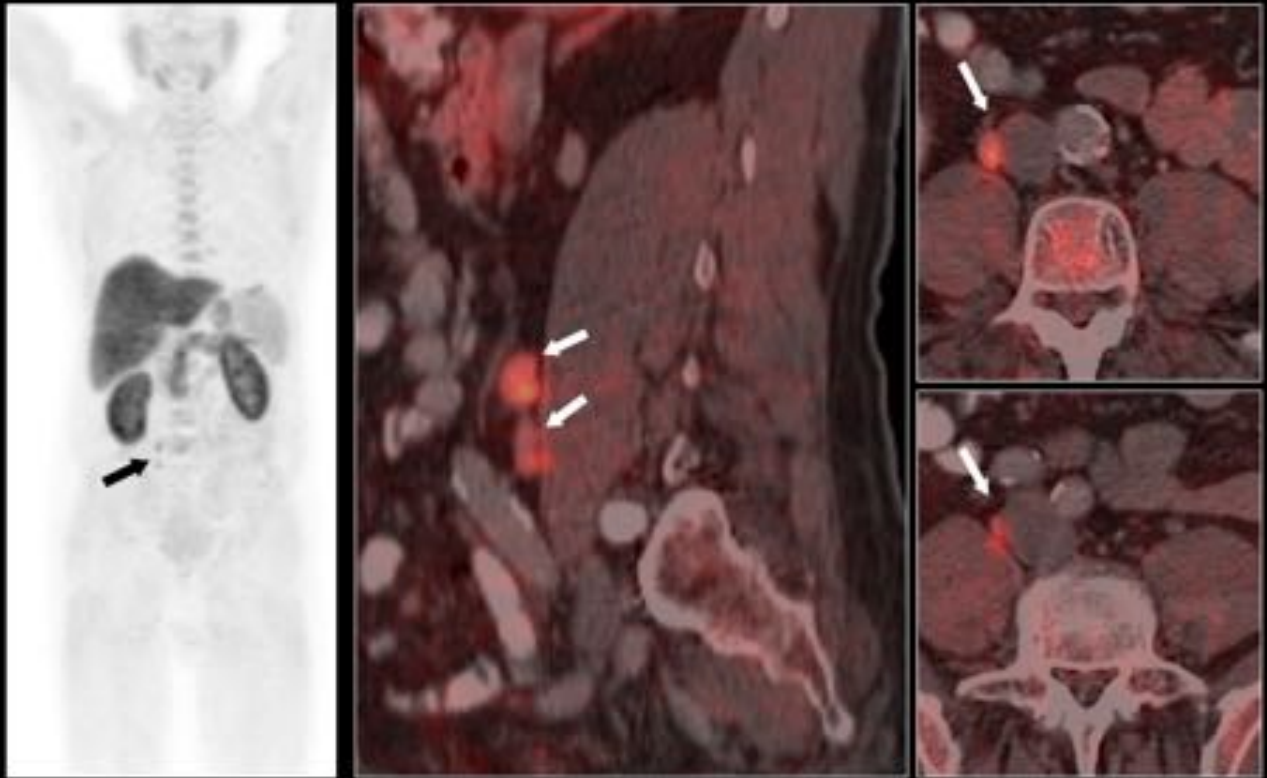
Recidiva en cadena iliaca interna izquierda



Prostatectomía hace 4 años. RT. PSA: 2 ng/ml.

Fig. 15: Recidiva ganglionar

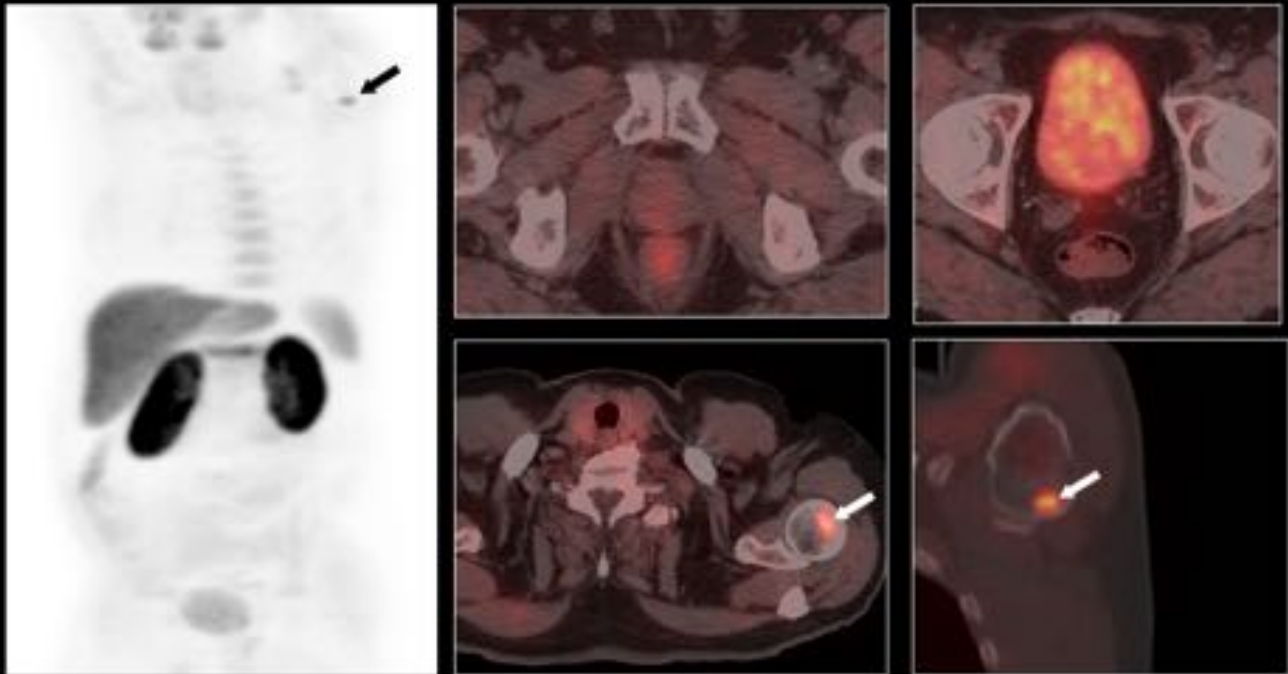
Recidiva en adenopatias retroperitoneales



Gleason 7 (4+3). RT. PSA: 2,41 ng/ml.

Fig. 16: Recidiva retroperitoneal

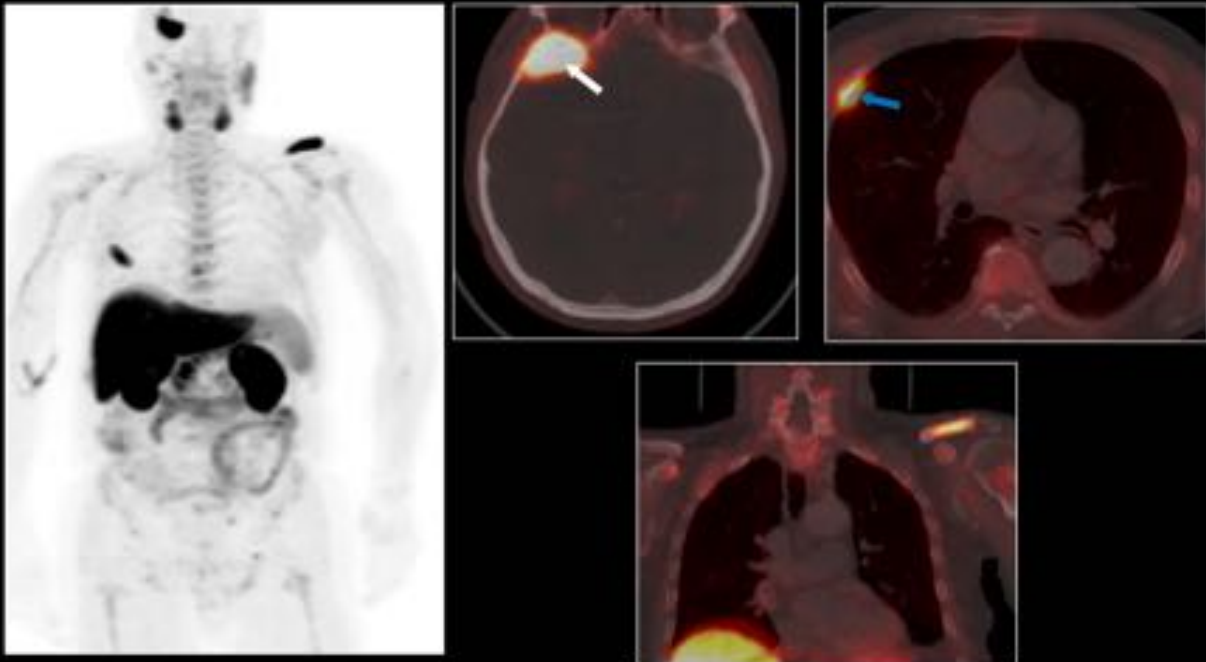
Afectación metastásica en cabeza humeral izquierda



T3bN0M0. PSA 70 ng/ml. HT+RT hace 2 años PSA: 2,41 ng/ml.

Fig. 17: Recidiva a distancia

Metástasis óseas múltiples



T3bN0M0. PSA 49 ng/ml. HT+RT hace 3 años. PSA: 3,71 ng/ml.

Fig. 18: Recidiva a distancia

Conclusiones

La PET-RM multitrazador es la técnica de elección en el manejo del cáncer de próstata. Permite una correcta estadificación, es de gran utilidad tanto en el seguimiento como en la detección de la recidiva bioquímica. Cambiar en un alto porcentaje de casos el manejo del paciente sometido a radioterapia

Bibliografía / Referencias

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society , 2010;1-63.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized

European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-1328

3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350:2239-2246

4. Bak JB, Landas SK, Haas GP. Characterization of prostate cancer missed by sextant biopsy. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2:115-118

5. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997; 27:94-106

6. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997; 80:1595-1607

7. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2007; 17:1055-1065

8. Mueller-Lisse UG, Scherr MK. Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol* 2007; 63:351-360

9. Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 2000; 164:400-404

10. 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; 36:31-35

11. Sanz G, Robles JE, Gimenez M, et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999; 84:1028-1031

12. DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, et al. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med* 2001; 42:1805-1814

13. Fanti S, Nanni C, Ambrosini V, Gross MD, Rubello D, Farsad M. PET in genitourinary tract cancers. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 51:260-271

14. Hara T. 18F-fluorocholine: a new oncologic PET tracer. *J Nucl Med* 2001; 42:1815-1817

15. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, et al. Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:1249-1254

16. Sanz G, Rioja J, Zudaire JJ, Berian JM, Richter JA. PET and prostate cancer. *World J Urol* 2004; 22:351-352

17. Coleman R, DeGrado T, Wang S, et al. 9:30-9:45. Preliminary Evaluation of F-18 Fluorocholine (FCH) as a PET Tumor Imaging Agent. *Clin Positron Imaging* 2000; 3:147

18. Price DT, Coleman RE, Liao RP, Robertson CN, Polascik TJ, DeGrado TR. Comparison of [18 F]fluorocholine and [18 F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:273-280

19. Lawrentschuk N, Davis ID, Bolton DM, Scott AM. Positron emission tomography and molecular imaging of the prostate: an update. *BJU Int* 2006; 97:923-931
20. Picchio M, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. PET-CT for treatment planning in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53:245-268
21. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, et al. 18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2010; 31:39-45
22. Nanni C, Fantini L, Nicolini S, Fanti S. Non FDG PET. *Clin Radiol* 2010; 65:536-548
23. Hacker A, Jeschke S, Leeb K, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2006; 176:2014-2018
24. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, 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; 8:43-48
25. Massaro A, Ferretti A, Secchiero C, et al. Optimising (18)F-Choline PET/CT Acquisition Protocol in Prostate Cancer Patients. *N Am J Med Sci* 2012; 4:416-420
26. Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholine positron emission tomography. *J Urol* 2005; 173:252-255
27. Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN. Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-fluorocholine PET. *J Nucl Med* 2006; 47:262-269
28. Kwee SA, Thibault GP, Stack RS, Coel MN, Furusato B, Sesterhenn IA. Use of step-section histopathology to evaluate 18F-fluorocholine PET sextant localization of prostate cancer. *Mol Imaging* 2008; 7:12-20
29. Mertens K, Slaets D, Lambert B, Acou M, De VF, 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; 37:2188-2193
30. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010; 254:925-933
31. Umbehr MH, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013; 64:106-117
32. Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, et al. [18F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *BJU Int* 2010; 106:639-643
33. Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases.

Semin Nucl Med 2005; 35:135-142

34. Picchio M, Messa C, Landoni C, 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; 169:1337-1340

35. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2010; 24:485-492

36. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol* 2009; 11:446-454

37. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1766-1774

38. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55:448-457

39. Bott SR. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7:211-216

40. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003; 61:365-369

41. Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., 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; 65:965-974

42. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008; 113:895-904

43. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Evaluation of [(18F)-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:253-263

44. Picchio M, Briganti A, Fanti S, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59:51-60

45. Casamassima F, Masi L, Menichelli C, et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011; 97:49-55

46. Graute V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:271-282

47. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, 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; 39:589-596

48. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013; 38:305-314
49. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, 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; 81:700-708
50. Liauw SL, Webster WS, Pistenmaa DA, Roehrborn CG. Salvage radiotherapy for biochemical failure of radical prostatectomy: a single-institution experience. *Urology* 2003; 61:1204-1210
51. Jhaveri FM, Klein EA. How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol* 1999; 17:130-134
52. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63:387-395
53. Beheshti M, Haim S, Zakavi R, 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; 54:833-840
54. Jilg CA, Schultze-Seemann W, Drendel V, et al. Detection of lymph node metastases in patients with nodal prostate cancer relapse using F/C-choline-PET/CT - influence of size of nodal tumor infiltration and accuracy related to lymph node regions. *J Urol* 2014;
55. McCarthy M, Siew T, Campbell A, et al. (1)(8)F-Fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:14-22
56. Kwee SA, Coel MN, Ly BH, Lim J. (18)F-Choline PET/CT imaging of RECIST measurable lesions in hormone refractory prostate cancer. *Ann Nucl Med* 2009; 23:541-548
57. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH. Tumor focality in prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:48-55
58. Pinkawa M, Attieh C, Piroth MD, et al. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer--evaluation of the dose distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiother Oncol* 2009; 93:213-219
59. Wang H, Veas H, Miralbell R, et al. 18F-fluorocholine PET-guided target volume delineation techniques for partial prostate re-irradiation in local recurrent prostate cancer. *Radiother Oncol* 2009; 93:220-225
60. Park H, Wood D, Hussain H, et al. Introducing parametric fusion PET/MRI of primary prostate cancer. *J Nucl Med* 2012; 53:546-551
61. Piert M, Park H, Khan A, et al. Detection of aggressive primary prostate cancer with 11C-choline PET/CT using multimodality fusion techniques. *J Nucl Med* 2009; 50:1585-1593
62. Bauman G, Belhocine T, Kovacs M, Ward A, Beheshti M, Rachinsky I. 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;

15:45-55