

ORIGINAL

## Cáncer de próstata: concordancia entre PET 18F-colina y TC en recaída bioquímica



J. Hernández Pinzón<sup>a,b,\*</sup>, C. Ferrarotti<sup>a</sup>, L. Ferrari<sup>a</sup>, D. Mena<sup>c</sup>, N. Larrañaga<sup>a</sup>, J.C. Gallo<sup>a</sup> y M. Bastianello<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Imágenes, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Programa de Magister en Epidemiología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Sección de Imágenes Moleculares, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 10 de octubre de 2015; aceptado el 8 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;  
Colina;  
Estadificación TNM;  
Tomografía  
computada;  
Tomografía por  
emisión de positrones

### Resumen

**Objetivo:** Establecer la concordancia de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-flúor colina y la tomografía computada (TC) para la reestadificación ganglionar (N) y metastásica (M) del TNM en la recaída bioquímica del cáncer de próstata.

**Materiales y métodos:** Se revisaron retrospectivamente historias clínicas de pacientes atendidos en Imágenes moleculares. En cada método establecimos la clasificación TNM ganglionar y metastásica. Se utilizó el índice de concordancia Kappa, categorizando los resultados según lo propuesto por Landis y Koch.

**Resultados:** De los 32 pacientes con PET-colina y TC, en la clasificación ganglionar con PET-colina, 19 (59,4%) fueron N0 y 13 (40,6%), N1; mientras que en la TC, 28 (87,5%) fueron N0 y 4 (12,5%), N1. En la clasificación metastásica, el método PET-colina identificó M0 en 17 (53,1%) pacientes, M1a en 1 (3,1%), M1b en 5 (15,6%), M1c en 1 (3,1%), M1a + M1b en 7 (21,9%), M1b + M1c en 1 (3,1%); mientras que la TC reportó M0 en 23 (71,9%), M1a en 2 (6,25%), M1a + M1b en 2 y M1b + M1c en 5 (15,6%). La concordancia en la clasificación TNM ganglionar y metastásica entre PET-colina y TC fue de 71,88% con 0,3455 de Kappa (error estándar: 0,1336;  $p=0,0049$ ) y de 62,5% con 0,3725 de Kappa (error estándar: 0,0847;  $p=0,0001$ ), respectivamente.

**Discusión:** El método PET-colina demostró alta exactitud diagnóstica en la extensión de la enfermedad, con respecto a los métodos convencionales.

**Conclusión:** La concordancia entre el método PET-colina y la TC para la clasificación TNM ganglionar y metastásica no es buena.

© 2016 Sociedad Argentina de Radiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [jahernandezpinzon@gmail.com](mailto:jahernandezpinzon@gmail.com), [jairohernandez1@hotmail.com](mailto:jairohernandez1@hotmail.com) (J. Hernández Pinzón).

**KEYWORDS**

Prostate cancer;  
Choline;  
TNM Staging;  
Computed  
tomography;  
Positron emission  
tomography

**Prostate cancer: concordance between 18F-choline PET and CT in biochemical relapse****Abstract**

**Objective:** To establish the concordance between 18-fluor choline positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) for re-staging patients with biochemical relapse of prostate cancer according to the TNM system.

**Materials and methods:** The medical records of the Molecular Imaging Section were retrospectively reviewed. The TNM classification was established by us for each method, and the Kappa concordance statistic was used to classify the results according to the Landis and Koch proposal.

**Results:** The PET-choline reported 19 (59.4%) patients N0 and 13 (40.6%) N1, while CT reported 28 (87.5%) N0 and 4 (12.5%) N1. In metastasis classification PET-choline established M0 in 17 (53.1%) patients, M1a in 1 (3.1%), M1b in 5 (15.6%), M1c in 1 (3.1%), M1a + M1b in 7 (21.9%), and M1b + M1c in 1 (3.1%). On the other hand, CT was M0 in 23 (71.9%) patients, M1a in 2 (6.25%), M1a + M1b in 2 (6.25%), and M1b + M1c in 5 (15.6%). The correlation between PET-choline and CT in the TNM lymph node and metastasis classifications was 71.88%, with a Kappa of 0.3455 (standard error 0.1336;  $P=0.0049$ ) and 62.5% with Kappa 0.3725 (standard error 0.0847;  $P=0.0001$ ), respectively.

**Discussion:** Several studies have shown a high diagnostic accuracy of PET-choline detecting the spread of the disease compared to conventional methods.

**Conclusion:** There is poor concordance for metastatic and lymph node classifications according to the TNM system between choline-PET and CT.

© 2016 Sociedad Argentina de Radiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

En Estados Unidos y Europa el cáncer de próstata (CaP) es el más frecuente en adultos mayores, con un promedio anual reportado en Argentina de 11.202 casos para el año 2012. Localmente se estima que este carcinoma equivale al 9% de todos los comunicados en ambos sexos, ocupando el tercer puesto de distribución absoluta<sup>1,2</sup>.

La recurrencia del CaP ocurre en el 30-50% de los pacientes al cabo de 10 años de tratamiento con prostatectomía retropubiana (PR) y terapia hormonal<sup>3</sup>. La vigilancia del antígeno prostático específico (PSA) y su cinética ha demostrado ser altamente sensible para la detección temprana de una recaída<sup>4</sup>. Así, en los pacientes con PR, dos valores de PSA consecutivamente iguales o mayores de 0,2 ng/ml son sugestivos de recidiva del CaP, en tanto que en aquellos tratados mediante radioterapia con haz externo (RTHE), tres valores consecutivamente elevados de PSA (tomando como base el PSA anterior a la RTHE), medidos con un intervalo de 3 meses, resulta sospechoso de recidiva de CaP<sup>5</sup>. No obstante, el aumento del PSA no determina la localización de la recaída, una cuestión clave para establecer las diferentes modalidades terapéuticas<sup>4</sup>.

El diagnóstico por imágenes ha demostrado ser útil en la estadificación y seguimiento del CaP con métodos como la tomografía computada (TC), la resonancia magnética (RM) y el centellograma óseo, sobre todo en pacientes con riesgo intermedio y alto. Sin embargo, varias publicaciones han reportado un bajo desempeño de la TC y RM en la estadificación de CaP. Al respecto, en el metaanálisis de Hovels et al.<sup>6</sup> se reportaron medidas combinadas de sensibilidad y

especificidad del 42% (95% intervalo de confianza [IC]: 26-56%) y 82% (95% IC: 80-83%) para la TC y del 39% (95% IC: 22-56%) y 82% (95% IC: 79-83%) para la RM.

En los últimos años la tomografía por emisión de positrones (PET) con colina marcada con carbono 11 (11C) o flúor 18 (18F) ha surgido como un método altamente fiable para la detección de recaída de CaP, respecto a los estudios de imágenes convencionales (sobre todo a nivel nodal, locorregional y metastásico a distancia)<sup>7-11</sup>. Actualmente, en Argentina su mayor utilización ha sido en pacientes con recaída bioquímica e imágenes convencionales negativas o no concluyentes<sup>3</sup>.

El Consenso Argentino Intersociedades del año 2014 propuso la utilización del método PET-colina en: la estadificación de pacientes con riesgo alto, los cuales tienen alta sospecha clínica de enfermedad metastásica (PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7, si la TC, la RM y el centellograma óseo fueron negativos); la recaída bioquímica con el objeto de diferenciar recurrencia local o a distancia; y la resistencia a la castración (el método PET-colina en estos pacientes detecta metástasis óseas y de tejidos blandos con una sensibilidad y especificidad del 96% y un valor predictivo positivo [VPP] y negativo [VPN] del 99 y 81%, respectivamente)<sup>12</sup>.

Cuando un especialista en Diagnóstico por imágenes establece la recurrencia locorregional o a distancia en base a los hallazgos de la TC, los médicos tratantes deben estar seguros de que el error de medida es razonablemente pequeño e igualmente saber hasta qué punto coincide la reestadificación de la TC con la del método PET-colina, teniendo en cuenta que este último examen tiene mayor exactitud diagnóstica.

**Tabla 1** Principales características de la población

Variable	
<b>Número de pacientes</b>	32
<b>Edad</b>	
Media y desviación estándar	69,46 + - 10,26 años
Rango	46 a 87 años
<b>Tipo de tratamiento</b>	
Cirugía	11
Radioterapia	9
Cirugía + radioterapia	8
Cirugía + farmacoterapia	1
Radioterapia + farmacoterapia	2
Cirugía + radioterapia + farmacoterapia	1
<b>Antígeno prostático específico (ng/ml)</b>	
Media y desviación estándar	15,12 ng/ml + - 48,18 ng/ml
Rango	0,25 a 326 ng/ml

El objetivo de este trabajo es conocer el grado de concordancia que existe entre la técnica PET-colina y la TC en la reestadificación de pacientes con recaída bioquímica de CaP, considerando las lesiones a nivel nodal y a distancia.

## Materiales y métodos

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de nuestra institución.

### Población

Se buscaron retrospectivamente en los archivos electrónicos de nuestro hospital los pacientes diagnosticados con CaP que se habían realizado PET-colina en el período comprendido entre julio de 2014 y abril de 2015. Se seleccionaron aquellos con sospecha clínica de recurrencia de CaP (independientemente del tipo de tratamiento que recibieron) y que, además, se habían realizado una TC (tabla 1).

Se excluyeron 16 pacientes según los siguientes criterios: antecedente de neoplasia diferente al CaP, infección urinaria (cistitis, prostatitis o pielonefritis), estadificación primaria para CaP y pacientes sin TC previa o TC previa realizada en un período mayor de 6 meses.

### Análisis y técnica de las imágenes diagnósticas

Las TC analizadas fueron realizadas como parte del seguimiento de rutina de los pacientes, dentro y fuera de nuestra institución con diferentes equipos y protocolos, por lo que no es posible detallar los parámetros técnicos de adquisición.

El método PET-colina se llevó a cabo en un equipo Philips Gemini 64 TF con tiempo de vuelo (TOF) y cristales LYSO. Se administraron 0,5 mCi/kg de 18F-colina por vía intravenosa y luego se adquirieron imágenes estáticas del abdomen y la pelvis a los 8 minutos posinyección (3 minutos por camilla). También se hizo un barrido de cuerpo entero a los 45 minutos

**Tabla 2** TNM: ganglios linfáticos regionales - clínico (N)

<b>NX</b>	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
<b>N0</b>	Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos
<b>N1</b>	Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales

**Tabla 3** TNM: metástasis a distancia (M)

<b>M0</b>	Ausencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Presencia de metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Presencia de metástasis en ganglio(s) linfático(s) no regionales
<b>M1b</b>	Presencia de metástasis en tejido óseo
<b>M1c</b>	Existencia de metástasis a distancia en otro(s) sitio(s), con o sin compromiso óseo

(20 camillas, 1 minuto por camilla). Como parte del proceso de atenuación corregida, se efectuó una TC sin contraste de baja dosis (120Kv y entre 60 y 120 mA, según el peso del paciente).

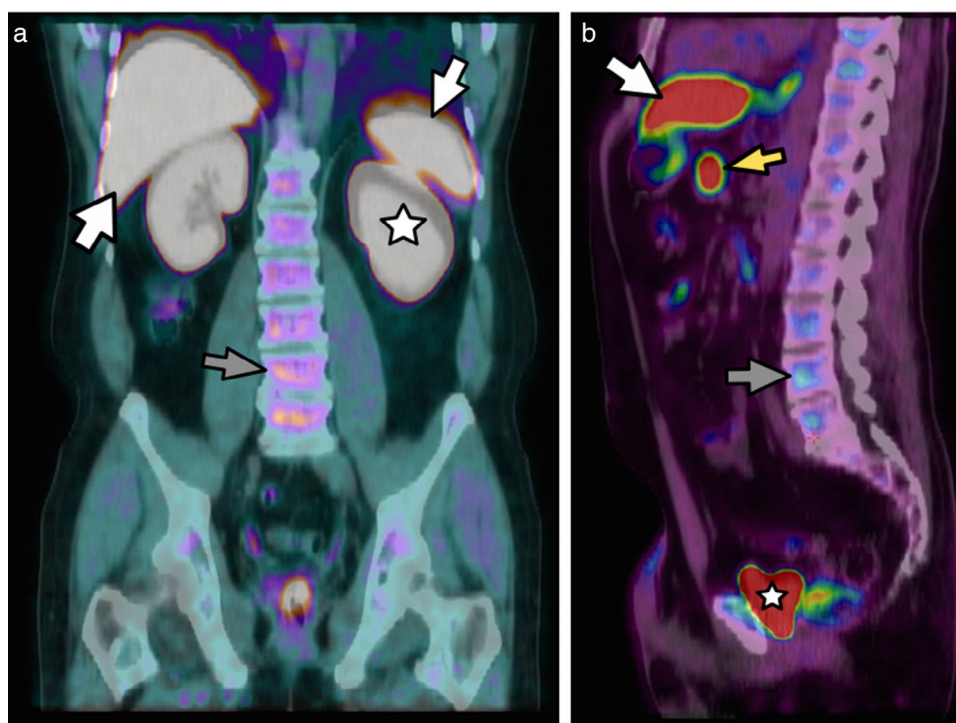
La evaluación e interpretación del estudio PET-colina se realizó en primera instancia sin conocimiento previo del resultado de la TC y después teniendo en cuenta las imágenes aportadas por el paciente de forma individual primero y luego por consenso de tres especialistas en Diagnóstico por imágenes y dos especialistas en Medicina nuclear.

En el análisis visual se interpretó como avidez sospechosa de 18F-colina a las áreas con mayor captación en comparación con el tejido de fondo, con o sin traducción en la TC, excluyendo los órganos que acumulan fisiológicamente 18F-colina (páncreas, hígado, riñones, uréteres, vejiga, glándulas salivales y lacrimales, intestino y médula ósea [fig. 1]). Aquellos ganglios con disminución de la captación en PET-colina respecto a la primera imagen se interpretaron como inflamatorios, así como se definieron fisiológicas a las captaciones leves en ganglios inguinales y mediastinales. Se estableció como negativo al estudio PET-colina cuando no se observaron áreas de acumulación de 18F-colina distintas a las anteriormente señaladas.

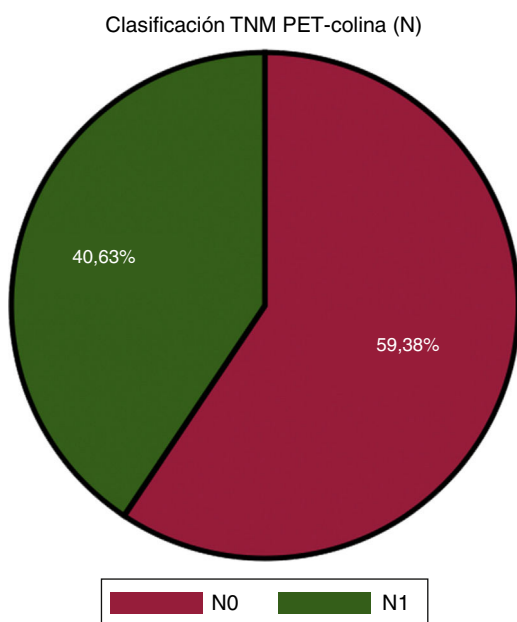
Dos médicos residentes de tercer año de la especialización en Diagnóstico por imágenes, basándose en el informe final y revisando las imágenes de PET-colina y la TC, establecieron la clasificación TNM en afección ganglionar (N) y metastásica a distancia (M) (tablas 2 y 3) de cada uno de estos métodos, de acuerdo con la actualización de cáncer de próstata publicado en la *Revista Argentina de Radiología*<sup>13</sup>.

### Análisis estadístico

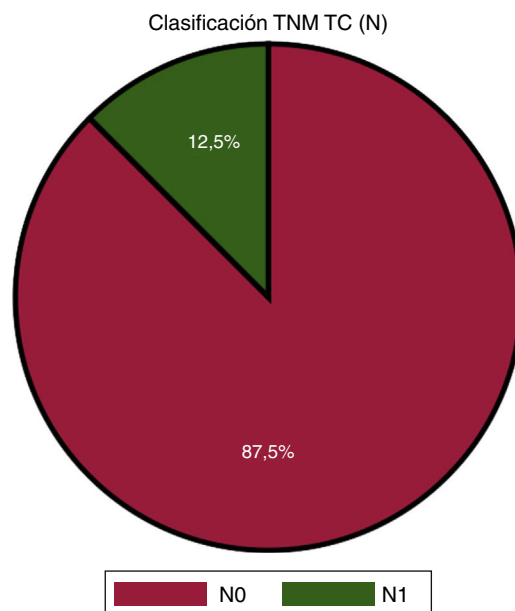
La concordancia entre los procedimientos diagnósticos fue analizada con la estadística de Cohen (índice de concordancia Kappa). De acuerdo a lo establecido por Landis y Koch, fue clasificada como pobre (debajo de 0), leve (0-0,2), aceptable (0,21-0,4), moderada (0,41-0,6), sustancial (0,61-0,8) y casi perfecta (0,81-1).



**Figura 1** Evaluación metabólica con PET-colina con  $^{18}\text{F}$ , en planos (a) coronal y (b) sagital, muestra concentración fisiológica normal del hígado, bazo (flecha blanca), páncreas (flecha amarilla), médula ósea (flecha gris), riñones y vejiga (asterisco).



**Figura 2** Porcentajes de pacientes de acuerdo con el TNM ganglionar (N) en el estudio PET- colina con  $^{18}\text{F}$ .



**Figura 3** Porcentajes de pacientes de acuerdo con el TNM (N) en la TC.

## Resultados

En la [tabla 1](#) se resumen las características de los 32 pacientes seleccionados. Según la clasificación TNM referida, en relación al compromiso ganglionar, el estudio PET-colina reportó 19 pacientes N0 y 13 N1 ([fig. 2](#)); mientras que la TC identificó 28 casos N0 y 4 N1 ([fig. 3](#); [tabla 4](#)).

**Tabla 4** Concordancia de pacientes clasificados por afectación ganglionar

PET-colina	TC		Total
	N0	N1	
N0	19	0	19
N1	9	4	4
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>4</b>	<b>32</b>

**Tabla 5** Concordancia de pacientes clasificados por metástasis

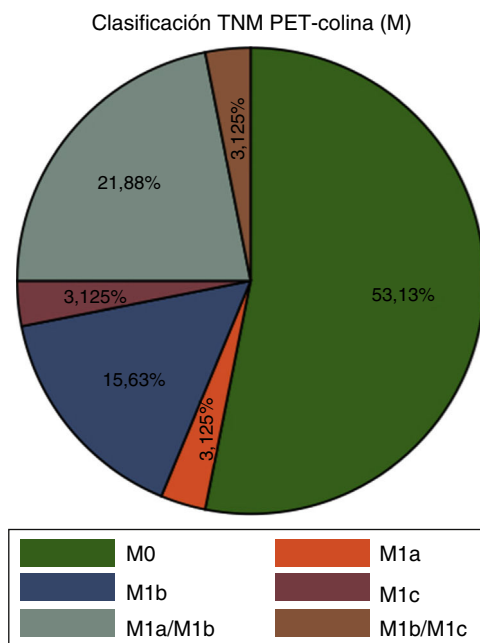
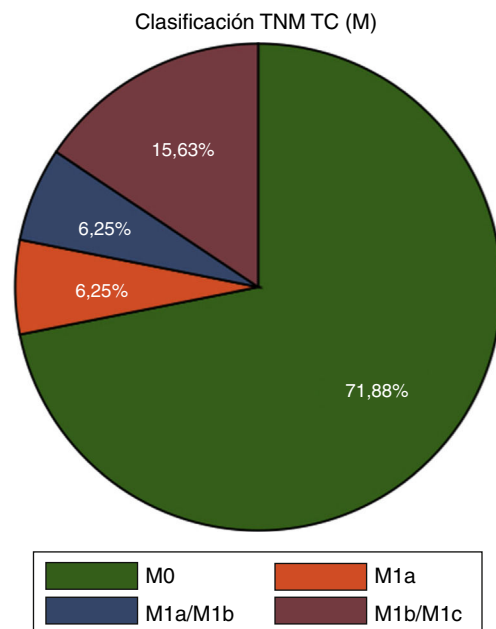
TNM PET-colina	TNM TC						Total
	M0	M1a	M1b	M1c	M1a/M1b	M1b/M1c	
M0	16	0	0	0	0	1	17
M1a	0	1	0	0	0	0	1
M1b	3	0	0	0	0	2	5
M1c	1	0	0	0	0	0	1
M1a/M1b	3	1	0	0	2	1	7
M1b/M1c	0	0	0	0	0	1	1
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>32</b>

En cuanto a la metástasis a distancia, el estudio PET-colina reportó M0 en 17 pacientes, M1a en 1, M1b en 5, M1c en 1, M1a+M1b en 7, M1b+M1c en 1 (fig. 4); mientras que la TC reportó M0 en 23, M1a en 2, M1a+M1b en 2 y M1b+M1c en 5 (fig. 5; tabla 5).

La concordancia ganglionar y de metástasis a distancia entre el estudio PET-colina y la TC fue de 71,88% con un índice de concordancia Kappa de 0,3455 (error estándar: 0,1336;  $p=0,0049$ ) y de 62,5% con un índice de concordancia Kappa de 0,3725 (error estándar: 0,0847;  $p=0,0001$ ), respectivamente.

En la tabla 6 se resumen los principales hallazgos imagenológicos con su respectiva clasificación N y M, de acuerdo al TNM. Los hallazgos ganglionares positivos en PET-colina estuvieron localizados a nivel paraórtico, pélvico, mediastinal e inguinal, y los extranodales en los huesos y el pulmón.

En las figuras 6–8 se muestran casos representativos de pobre concordancia entre PET-colina y TC, en nuestra serie de pacientes.

**Figura 4** Porcentajes de pacientes de acuerdo con el TNM (M) en el estudio PET-colina con 18F.**Figura 5** Porcentajes de pacientes de acuerdo al TNM (M) en la TC.

## Discusión

La recaída bioquímica en pacientes con CaP se define como el incremento en los valores del PSA después de una terapia con intención curativa. Sin embargo, el PSA no distingue entre recurrencia local, regional o a distancia, y su magnitud no tiene correlación con el grado de extensión del CaP. En este contexto, los estudios moleculares constituyen un gran aporte. De hecho, el estudio PET-colina ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad en la detección de la extensión de la enfermedad con respecto a métodos convencionales<sup>7–10,14</sup>.

Entre las primeras experiencias con este método en CaP, se encuentra la de Schmid *et al.*<sup>15</sup>, que reportó resultados concordantes con la linfadenectomía en 9 pacientes. Recientemente, un metaanálisis de 19 estudios con 1555 pacientes analizó el uso de PET-colina en la reestadificación, reportando valores de sensibilidad y especificidad para todos los sitios de extensión de la enfermedad del 85,6% (95% IC: 82,9–88,1%) y 92,6% (95% IC: 90,1–94,6%), respectivamente; y una sensibilidad del 100% (95% IC:

**Tabla 6** Características imagenológicas respecto al TNM de algunos pacientes estudiados

	Hallazgos PET-colina	TNM (N)	TNM (M)	Hallazgos TC	TNM (N)	TNM (M)
1	Recidiva local	N0	M0	Negativo	N0	M0
2	Recidiva local	N0	M0	Negativo	N0	M0
3	Ganglios hipermetabólicos retroperitoneales latero-aórticos izquierdos inguinales bilaterales. Captación difusa en esternón, pedículo derecho de D12, región isquiática derecha, trocleas bilaterales	N1	M1a + M1b	Imagen heterogénea, a nivel de la carilla interfacetaria C4-C5 izquierda, que comprime al agujero de conjunción. Imágenes ganglionares fuera de rango en latero-aórtica izquierda a la altura de los vasos renales	N0	M1a + M1b
4	Adenomegalias hipermetabólicas retrocraurales bilaterales, retroperitoneales y cadenas ilíacas primitivas. Focos hipermetabólicos a nivel del cuerpo de D5, D7, L4, 5.º y 6.º arco costal bilateral, ambos huesos ilíacos y trocánter menor del fémur derecho, base del cráneo en hueso esfenoidal	N1	M1a + M1b	Imágenes ganglionares fuera de rango en mediastino, retroperitoneo, prevasculares intercavo aórticas y latero-aórticas izquierdas. Múltiples imágenes de aspecto mixto a nivel de la pelvis, la columna y los arcos costales	N0	M1a
5	Recidiva local, captaciones en cuerpos vertebrales de C7, D1 y D2, lesión lítica metabólica en acetábulo izquierdo	N0	M1b	Negativo	N0	M0
6	Negativo	N0	M0	Negativo	N0	M0
7	Imágenes nodulares metabólicas en ambos parénquimas pulmonares, las mayores de 15 mm. Focos hipermetabólicos en parrilla costal bilateral a predominio del 2.º arco costal izquierdo, C7, D7, D8 y D12, sacroilíaco izquierdo y rama iliopúbica derecha	N0	M1b + M1c	Nódulos pulmonares bilaterales de hasta 15 mm, imágenes blásticas en parrilla costal, a nivel sacroilíaco izquierdo, hueso ilíaco y rama púbica derecha	N0	M1b + M1c
8	Negativo	N0	M0	Negativo	N0	M0
9	Ganglios hipermetabólicos, el mayor de 15 mm, sobre la cadena ilíaca externa e hipogástrica derecha. Imágenes nodulares de bajo metabolismo sobre segmento anterior del lóbulo superior pulmonar derecho	N1	M1c	Negativo	N0	M0
10	Recidiva local. Ganglios retroperitoneales y latero-aórticos izquierdos. Focos hipermetabólicos en C3-C5, L1, L2 y L5, omóplatos, fémur izquierdo y pelvis ósea	N0	M1a + M1b	Negativo	N0	M0
11	Ganglio hipermetabólico en cadena ilíaca externa derecha	N1	M0	Negativo	N0	M0

Tabla 6 (continuación)

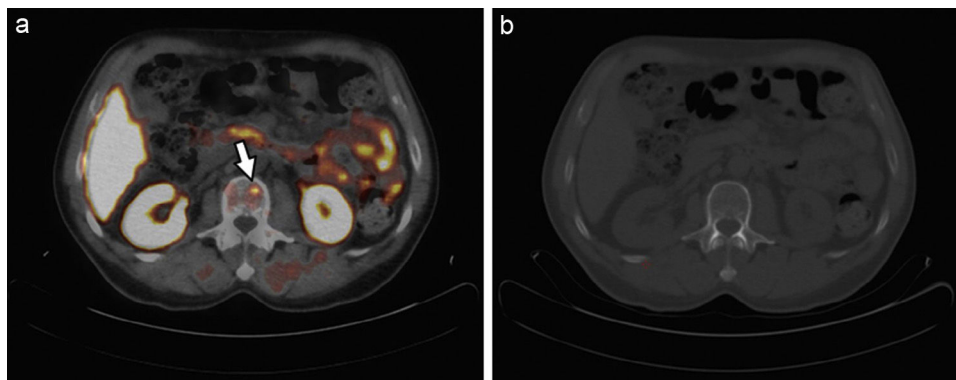
	Hallazgos PET-colina	TNM (N)	TNM (M)	Hallazgos TC	TNM (N)	TNM (M)
12	Ganglios hipermetabólicos en cadenas ilíacas primitivas e hipogástricas a predominio derecho	N1	M0	Negativo	N0	M0
13	Negativo	N0	M0	Negativo	N0	M0
14	Ganglios hipermetabólicos a nivel mediastinal	N0	M1a	Ganglios mediastinales de hasta 14 mm a nivel de grupo 4L	N0	M1a
15	Imagen focal hipermetabólica posterior izquierda en relación con la vejiga, ganglio hipermetabólico sobre cadena ilíaca externa izquierda	N1	M0	Negativo	N0	M0
16	Negativo	N0	M0	Negativo	N0	M0
17	Negativo	N0	M0	Negativo	N0	M0
18	Ganglios hipermetabólicos lateroaórticos izquierdos, en cadena ilíaca primitiva derecha. Imagen blástica hipermetabólica a nivel de la región sacra S2 izquierda	N1	M1a + M1b	Negativo	N0	M0
19	Captación en la base del cráneo, imagen ganglionar hipermetabólica de 7 mm en cadena ilíaca externa izquierda. Se observa, además, imagen focal a nivel prostático	N1	M1b	En la base del cráneo imagen expansiva de bordes netos y esclerosos sobre el hueso occipital ántero-derecho adyacente a las celdillas mastoideas. Imagen nodular de bordes netos de 8 mm a nivel del segmento superior del lóbulo pulmonar inferior derecho. Adenomegalias en cadena ilíaca externa derecha e izquierda	N1	M1b + M1c
20	Ganglios hipermetabólicos en grupos 4R y 4L y pararectal izquierdo, así como hipercaptación focal en hueso ilíaco derecho	N1	M1b	Negativo	N0	M0
21	Negativo	N0	M0	Negativo	N0	M0
22	Ganglios hipermetabólicos en grupo 2R, 4R, parahiliares bilaterales, intercavaoártica e imagen focal hipermetabólica en 4.º arco costal posterior derecho	N0	M1b	Negativo	N0	M0

90,5-100%) y especificidad del 81,8% (95% IC: 48,2-97,7%) para el compromiso ganglionar<sup>7</sup>.

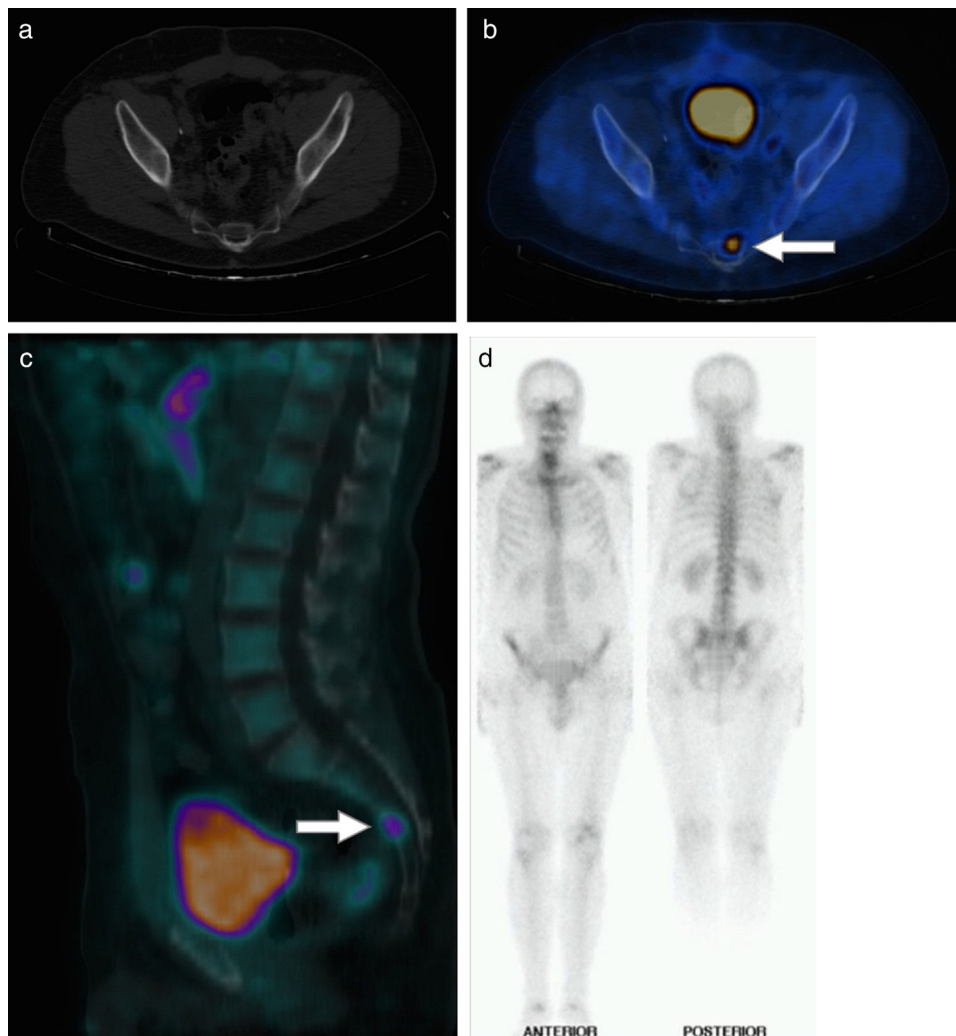
Beheshti *et al.*<sup>16</sup> en el 2009 analizaron la sensibilidad, especificidad y exactitud con PET-colina con 18F en la detección de metástasis óseas y reportaron valores del 79, 97 y 84%, respectivamente. El mismo autor, en el año 2010, estudió en 130 casos el aporte del estudio PET-colina con 18F en la evaluación nodal de pacientes diagnosticados con CaP con riesgo intermedio o alto de afección extracapsular,

considerando como patrón de referencia el análisis histopatológico, y obtuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 45, 96, 82y 83%, respectivamente; todos valores por debajo de los reportados por Evangelista *et al.*<sup>7</sup>

Por su parte, Fuccio *et al.*<sup>17</sup> en el año 2012 realizaron un análisis retrospectivo de 123 pacientes consecutivos con recaída bioquímica del CaP y centellograma óseo negativo, y analizando por sitio de lesión, encontraron que el método PET-colina marcado con carbono 11 fue positivo en

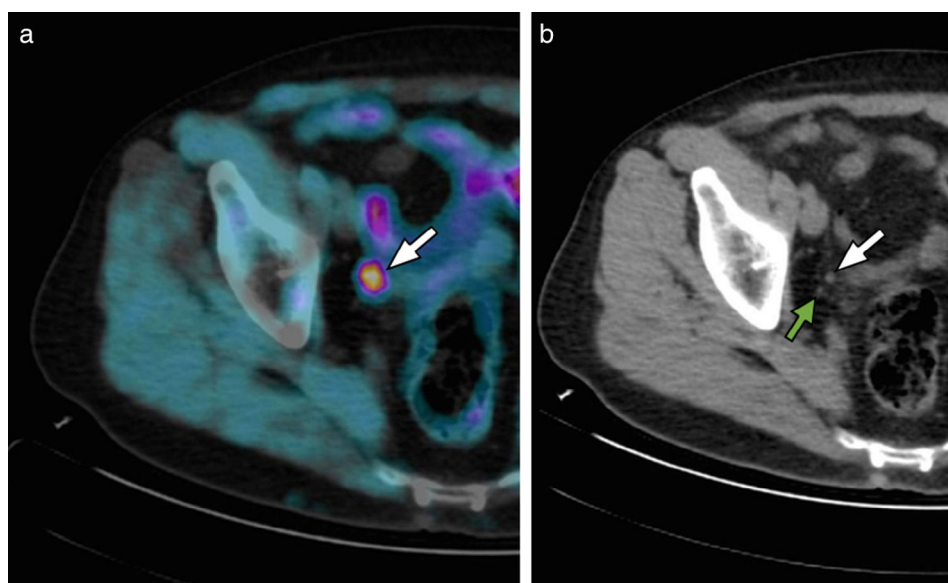


**Figura 6** Hombre de 86 años con antecedente de CaP diagnosticado y tratado 10 años antes, en estudio imagenológico solicitado por PSA de 27,5 ng/ml, mostró (a) en el estudio PET-colina con  $^{18}\text{F}$ , en plano axial, una imagen ósea hipercaptante en el cuerpo vertebral L2 (flecha) y (b) en la TC, en plano axial, ninguna evidencia de lesiones óseas al mismo nivel.



**Figura 7** Correlación de métodos en el mismo paciente: (a) la TC en el plano axial de pelvis no detecta lesiones, mientras que (b y c) el estudio PET-colina con  $^{18}\text{F}$ , en planos axial y sagital, muestra una marcada avididad por el radiotrazador en la región sacra, no evidenciable por otros métodos (flecha). (d) El centellograma óseo no revela captaciones patológicas.





**Figura 8** Paciente en seguimiento imagenológico por antecedente de CaP tratado quirúrgicamente presenta un PSA de 7,3 ng/dL. (a) El estudio PET-colina con 18F, en plano axial, muestra una captación significativa en el ganglio linfático pélvico (flecha blanca), mientras que (b) al mismo nivel la TC en plano axial es falso negativo (imagen ganglionar < 10 mm). Nótese la proximidad de la imagen ganglionar al uréter derecho (flecha verde). La afectación nodal fue confirmada mediante análisis histopatológico.

42 pacientes (34,1%). De estos, había 10 con lesiones óseas, 20 con lesiones ganglionares, 7 con lesiones óseas y ganglionares, 1 con metástasis en el pulmón y el hueso, 1 con afectación de ganglios linfáticos y pulmón y 3 con recaída local. Treinta lesiones óseas eran desconocidas en 18 (14,6%) pacientes.

Asimismo, en el año 2012 Poulsen *et al.*<sup>18</sup> compararon prospectivamente los resultados entre PET-colina con 18F y la disección quirúrgica de ganglios linfáticos en la estadificación primaria, y reportaron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 73,2, 87,6, 58,8 y 93,1%, respectivamente. Como dato relevante, encontraron una diferencia significativa entre el diámetro promedio de las metástasis ganglionares verdaderas *versus* los falsos negativos (10,3 vs. 4,6 mm;  $p < 0,001$ ).

La evidencia científica confirma la superioridad diagnóstica del estudio PET-colina con 18F o 11C, en comparación con la TC (un método que reporta rangos de sensibilidad entre el 27 y 75%)<sup>14</sup>. Algunas de las causas del bajo desempeño de la TC en la evaluación del compromiso ganglionar son los criterios de lesión positiva (diámetro mayor de 10 mm en eje menor, realce con el medio de contraste y pérdida del hilio graso). Por el contrario, el estudio PET-colina mediante el análisis visual y el semicuantitativo de ganglios de hasta 5 mm ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 66 y 96%, respectivamente<sup>19</sup>.

Por ello, en la actualidad algunos investigadores sugieren al examen PET-colina como método inicial de estadificación. Recientemente Evangelista *et al.*<sup>4</sup> publicaron una serie de 48 pacientes en la que habían obtenido un grado de acuerdo con la TC del 65% (Kappa: 0,225; error estándar: 0,192;  $p = 0,235$ ). Este estudio, además, analizó el rol del examen PET-colina en pacientes de alto riesgo en la evaluación ganglionar respecto a la TC, y obtuvo valores del 88,9% vs. 44,4%, respectivamente; unos resultados semejantes a los

nuestros, teniendo en cuenta que nuestros pacientes estaban en reestadificación.

Otro estudio similar al nuestro es el de McCarthy *et al.*<sup>20</sup> Ellos, tras realizar un análisis de concordancia entre PET-colina con 18F y la TC en 25 pacientes con resistencia a la castración bioquímica, obtuvieron una concordancia en 13 pacientes (5 verdaderos negativos y 8 verdaderos positivos) y una discordancia en los restantes. Sus resultados fueron parecidos también a los Beheshti *et al.*<sup>16</sup>, quienes reportaron que 49 de 207 (24%) lesiones evidentes por PET-colina con 18F no presentaron cambios morfológicos en la TC. En nuestra investigación obtuvimos 71,88 y 62,5% de acuerdo en la extensión de la enfermedad a nivel nodal y metástasis a distancia, respectivamente. A su vez, incorporamos un ajuste al efecto del azar en la proporción de concordancia mediante el índice Kappa y obtuvimos una concordancia aceptable entre los dos métodos de imágenes.

En lo que respecta a los falsos negativos del estudio PET-colina, Beheshti *et al.*<sup>19</sup> también comunicaron, en un grupo de 38 pacientes con PET-colina con 18F negativo, 22 falsos negativos. De estos, 10 presentaron ganglios positivos para metástasis menores de 2 mm, 3 evidenciaron ganglios entre 2 y 5 mm de diámetro y 9 tuvieron ganglios mayores de 5 mm. Independientemente de ello, su estudio demostró que el método PET-colina con 18F modificó el manejo del 15% de los pacientes (de quirúrgico a no quirúrgico) y cambió el estadio del CaP en el 20% de los casos. Estos resultados guardan relación con los de nuestro trabajo, ya que el método PET-colina varió el estadio clínico ganglionar en el 28% de los pacientes, a la vez que se encontró un 18,7% más de pacientes con metástasis a distancia, en comparación con la TC (53,13 vs. 71,88% clasificados como M0).

Al referirnos a los falsos positivos en PET-colina, se pueden mencionar los procesos inflamatorios-infecciosos, como lo hizo Poulsen *et al.*<sup>21</sup> en el 2010. Sin embargo, a pesar

de esta desventaja, múltiples estudios han reportado valores predictivos negativos cercanos al 100% para descartar metástasis ganglionares<sup>21</sup>.

Si bien nuestros resultados indican un acuerdo aceptable entre los dos métodos estudiados, según la clasificación de Landis y Koch para el índice Kappa, las consecuencias sanitarias y económicas derivadas de una reestadificación errónea en pacientes con CaP obligan a establecer que en este estudio la concordancia entre PET-colina y TC no fue buena.

Entre las debilidades de este trabajo debemos mencionar que las características basales de la población con CaP estudiada en nuestra institución no son representativas de la población general en Argentina. Además, no se realizó un análisis por lesión o sitio de lesión, las TC no fueron hechas con el mismo equipo, no se calculó la variabilidad inter ni intraobservador entre los métodos diagnósticos analizados y los resultados del PSA recolectados en cada caso procedían de diferentes laboratorios con puntos de corte y estándares de calidad diferentes, por lo que el análisis estratificado de acuerdo al nivel de riesgo quedó limitado. Esto tendrá que ser explorado en investigaciones futuras.

Vale aclarar que, desde el punto de vista estadístico y metodológico, el valor del coeficiente Kappa no proporciona indicación alguna de precisión o exactitud diagnóstica del método PET-colina con 18F ni de la TC. Esto solamente se logra con la comparación con un patrón de oro (por ejemplo, el análisis histopatológico). El índice de concordancia Kappa tampoco aporta información sobre las cualidades de la clasificaciones TNM entre los dos métodos estudiados<sup>22</sup>.

## Conclusión

El grado de detección de afección nodal regional y metastásica con la TC no tuvo un buen correlato con el método PET-colina con 18F. Esto guarda relación con lo reportado por la literatura internacional actual y sugiere que la TC no puede sustituir al estudio PET-colina con 18F cuando hay que definir la extensión de enfermedad en pacientes con recaída bioquímica de CaP.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Bouchelouche K, Tagawa ST, Goldsmith SJ, Turkbey B, Capala J, Choyke P. PET/CT imaging and radioimmunotherapy of prostate cancer. *Semin Nucl Med.* 2011;41:29–44.
- Instituto Nacional del Cáncer. Análisis de la situación del cáncer en Argentina. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas> [consultado abril 2015].
- Algarra R, Hevia M, Tienza A, Merino I, Velis JM, Zudaire J, et al. Survival analysis of patients with biochemical relapse after radical prostatectomy treated with androgen deprivation: castration-resistance influential factors. *Can Urol Assoc J.* 2014;8:E333–41.
- Evangelista L, Cimitan M, Zattoni F, Guttilla A, Zattoni F, Saladini G. Comparison between conventional imaging (abdominal-pelvic computed tomography and bone scan) and [(18)F] choline positron emission tomography/computed tomography imaging for the initial staging of patients with intermediate- to high-risk prostate cancer: a retrospective analysis. *Scand J Urol.* 2015;49:345–53.
- Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2005;48:546–51.
- Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoo-geveen YL, 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;63:387–95.
- 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.
- Von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2014;35:221–30.
- Von Eyben FE, Kairemo K. Acquisition with (11)C-choline and (18)F-fluorocholine PET/CT for patients with biochemical recurrence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med.* 2016;30:385–92.
- Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;63:1040–8.
- Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, 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;11:446–54.
- Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Médica Argentina, Federación Argentina de Urología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Patología, et al. Consenso Nacional Intersociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata; 2014. Disponible en: <http://www.sar.org.ar/web/docs/publica/prostata.pdf> [consultado junio 2015].
- Vallejos J, Villaronga A, Álvarez C, Mariluis C, Paganini L, González C, et al. Actualización de la estadificación del cáncer de próstata. *Rev Argent Radiol.* 2013;77:301–5.
- Welle CL, Cullen EL, Peller PJ, Lowe VJ, Murphy RC, Johnson GB, et al. <sup>11</sup>C-Choline PET/CT in recurrent prostate cancer and nonprostatic neoplastic processes. *Radiographics.* 2016;36:279–92.
- Schmid DT, John H, Zweifel R, Cservenyak T, Westera G, Goerres GW, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology.* 2005;235:623–8.
- Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, 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.* 2010;12:98–107.
- Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Guidalotti PL, Gavaruzzi G, Montini GC, et al. Role of <sup>11</sup>C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol.* 2012;81:e893–6.

18. Poulsen MH, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int.* 2012;110:1666–71.
19. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, 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;254:925–33.
20. McCarthy M, Siew T, Campbell A, Lenzo N, Spry N, Vivian J, et al. 18F-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.
21. Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, Petersen H, Svolgaard B, Marcussen N, et al. [18F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study: PET/CT for lymph node staging of patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2010;106:639–44.
22. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159–74.