

Role of whole-body ^{18}F -choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer

Ruolo dell'esame PET/TC con ^{18}F -colina nell'identificazione di malattia in pazienti sottoposti a trattamento radicale per neoplasia prostatica, con attuale recidiva biochimica

E. Pelosi^{1,2} • V. Arena¹ • A. Skanjeti¹ • V. Pirro² • A. Douroukas¹ • A. Pupi³ • M. Mancini¹

¹PET Center IRMET SpA, Via Onorato Vigliani 89/A, Turin, Italy.

²Nuclear Medicine Unit, S. Giovanni Battista Hospital, University of Turin, Turin, Italy

³Nuclear Medicine Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence, Florence, Italy

Correspondence to: E. Pelosi, Tel.: +39-011-3160158, Fax: +39-011-3160828, e-mail: e.pelosi@irmet.com

Received: 28 June 2007 / Accepted: 29 August 2007 / Published online: 14 April 2008

© Springer-Verlag 2008

Abstract

Purpose. The aim of this study was to evaluate the role of whole body ^{18}F -choline (FCH) positron emission tomography–computed tomography (PET-CT) in detecting and localising disease recurrence in patients presenting biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer.

Materials and methods. Fifty-six consecutive patients with increased serum prostate-specific antigen (PSA) levels after radical prostatectomy were included in the study. None of them was receiving hormone treatment at the time of the examination or had been treated during the previous 6 months. All patients underwent whole-body ^{18}F -choline PET imaging, and the pathological findings were compared with those of further imaging exams, biopsy and follow-up. On the basis of the PSA levels, we divided our patient population into three subgroups: $\text{PSA} \leq 1$, $1 < \text{PSA} \leq 5$, and $\text{PSA} > 5$ ng/ml.

Results. Overall, the PET scan detected disease relapse in 42.9% of cases (24/56). PET sensitivity was closely related to serum PSA levels, showing values of 20%, 44% and 81.8% in the $\text{PSA} \leq 1$, $1 < \text{PSA} \leq 5$ and $\text{PSA} > 5$ ng/ml subgroups, respectively.

Conclusions. In patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer, ^{18}F -choline PET-CT represents a single step, whole-body, noninvasive study that allows disease detection and localisation. The disease detection rate is related to serum PSA levels.

Riassunto

Obiettivo. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il ruolo dell'esame PET/TC con ^{18}F -colina nella identificazione e localizzazione di recidiva di malattia in pazienti sottoposti a trattamento radicale per neoplasia prostatica, in presenza di attuale recidiva biochimica.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi 56 pazienti consecutivi, sottoposti a prostatectomia radicale e con livelli serici di PSA in incremento. Al momento dell'esame, nessuno di loro era in trattamento ormonale né lo era stato nei sei mesi precedenti. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame PET/TC total-body con ^{18}F -colina; i reperti patologici sono stati confrontati con ulteriori esami strumentali e/o con la biopsia e/o col follow-up clinico. Sulla base dei livelli serici di PSA, abbiamo suddiviso la nostra popolazione in tre sottogruppi: $\text{PSA} \leq 1$, $1 < \text{PSA} \leq 5$ e $\text{PSA} > 5$ ng/ml.

Risultati. L'esame PET ha identificato la ripresa di malattia nel 42,9% dei casi (24/56). La sensibilità è risultata strettamente correlata ai livelli serici di PSA; infatti essa è stata del 20%, del 44% e dello 81% rispettivamente, nei sottogruppi con $\text{PSA} \leq 1$, $1 < \text{PSA} \leq 5$ e $\text{PSA} > 5$ ng/ml.

Conclusioni. Nei pazienti trattati radicalmente per carcinoma della prostata, in presenza di recidiva biochimica, l'esame PET/TC total-body con ^{18}F -colina rappresenta un'indagine singola e non invasiva, che consente di identificare e localizzare la recidiva di

Keywords ^{18}F -choline · PET-CT · Prostate cancer · Radical prostatectomy · Biochemical relapse · PSA

malattia; la sua percentuale di identificazione è correlata con i livelli serici del PSA.

Parole chiave ^{18}F -colina · PET/TC · Neoplasia prostatica · Prostatectomia radicale · Recidiva biochimica · PSA

Introduction

Prostate cancer is one of the most common neoplasms in men. In the European Union, the incidence is 78.9/100,000 men per year, and the mortality rate is 30.6/100,000 men per year [1]. At diagnosis, most patients present with locally confined disease (T1-4 NxM0), making radical prostatectomy or radiation therapy (external beam or brachytherapy) the primary therapeutic approach. However, tumour recurrence is frequent (about 30% of cases [2]) and presents with an increase in serum prostate-specific antigen (PSA) levels. In particular, serum PSA testing is considered the gold standard in the follow-up of patients after surgical treatment, and detectable PSA levels are regarded as an indication of disease recurrence. Once increased PSA levels are detected, the key clinical consideration is to differentiate between local and systemic relapse to direct patients to appropriate treatment (radiotherapy or salvage prostatectomy for local recurrence; hormone therapy for systemic disease [3]). Although the velocity of PSA increase has been used to distinguish local recurrence from systemic disease [4], PSA is not a specific indicator, and multiple diagnostic tests are necessary to stage disease recurrence.

Positron emission tomography computed tomography (PET-CT) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) is a noninvasive, whole-body imaging modality commonly used in the evaluation of many neoplasms. It allows disease staging at diagnosis, restaging in the case of suspected recurrence, evaluation of early and final response to the treatment and distinction between residual scar and recurrence [5]. However, in the study of prostate cancer, FDG-PET is limited by the low glycolytic activity of this tumour. ^{18}F -choline (FCH) is a new PET tracer that has recently been introduced to study prostate cancer [6–9] and its accuracy in detecting the primary neoplasm, metastases and recurrences has been evaluated by a number of preliminary studies [10–13]. Tumour cells are characterised by the ability to actively incorporate choline to produce phosphatidylcholine and other choline-derived membrane constituents. Transformation and incorporation of choline is conditioned by the action of choline-kinase. Biochemical analyses show that choline-kinase activity is substantially up-regulated in tumour cells [14].

Our study was conducted to evaluate the role of FCH-PET-CT in detecting and localising disease recurrence in a

Introduzione

Il carcinoma della prostata è una delle neoplasie più frequenti nell'uomo. Nell'Unione Europea l'incidenza di questo tumore è di 78,9/100000 casi/anno, e la mortalità è di 30,6/100000 casi/anno [1]. Al momento della diagnosi, la maggior parte dei pazienti presenta una neoplasia localmente confinata (T1-4NxM0) e di conseguenza la prostatectomia radicale o la radioterapia (per campi esterni o brachiterapia) rappresentano l'approccio terapeutico d'elezione. Ciò nonostante, la recidiva della neoplasia è frequente (circa il 30% dei casi [2]) e si presenta con un aumento dei livelli serici di antigene prostatico specifico (PSA). Nei pazienti trattati con chirurgia radicale, il dosaggio serico del PSA è considerato il test di riferimento per il follow-up e livelli serici dosabili sono indicativi di recidiva di malattia. Nel momento in cui si identifica un incremento del PSA serico, il più importante quesito diagnostico è la stadiazione di malattia ed in particolare la distinzione tra recidiva locale e sistemica della stessa. Il trattamento di queste due entità è infatti completamente diverso: radioterapia o prostatectomia di salvataggio in caso di recidiva locale; terapia ormonale in caso di ripresa sistemica di malattia [3]. Sebbene la velocità di incremento dei livelli serici del PSA sia stata utilizzata da alcuni autori per distinguere la recidiva locale da quella sistemica [4], in realtà il PSA non è un indice specifico di malattia e sono pertanto necessarie più indagini diagnostiche per una ristadiatione completa della stessa.

La tomografia ad emissione di positroni/tomografia computerizzata (PET/TC) con ^{18}F -desossi-glucosio (FDG) è una metodica di imaging non invasiva e total-body utilizzata per lo studio di numerose neoplasie maligne che consente la stadiazione della malattia alla diagnosi, la ristadiatione in caso di recidiva, la valutazione della risposta precoce e finale al trattamento, la distinzione tra tessuto cicatriziale residuo e recidiva e così via [5]. Tuttavia, nello studio del carcinoma prostatico, l'esame PET con FDG presenta alcuni limiti, dovuti alla ridotta attività glicolitica delle cellule di questo tumore. La ^{18}F -colina (FCH) è un tracciante PET recentemente introdotto, disponibile per lo studio di questa neoplasia [6–9]; l'accuratezza diagnostica dell'esame PET con FCH nell'identificazione del tumore primitivo, delle metastasi e nella ristadiatione in caso di recidiva biochimica è stata valutata in alcuni studi preliminari [10–13]. Le cellule neoplastiche sono caratterizzate dalla capacità di assumere at-

group of patients with detectable serum PSA levels after radical treatment for prostate cancer.

Materials and methods

Patient population

This study included 56 consecutive patients [mean age \pm standard deviation (SD): 67.9 \pm 7 years] radically treated for prostate cancer (radical prostatectomy) who underwent whole-body FCH-PET-CT study to detect disease recurrence. At the time of the PET examination, all patients had a biochemical relapse of disease (defined as detectable serum PSA levels): PSA mean \pm SD: 4.59 \pm 7.87 ng/ml; range 0.1–39 ng/ml. None was receiving hormone treatment at the time of the examination or had been treated in the previous 6 months.

PET Acquisition Protocol

All patients underwent whole-body FCH-PET-CT at our PET centre. All were informed of the study procedure, and written informed consent was obtained. PET-CT studies were acquired using a Discovery ST unit (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI, USA). The acquisition protocol begins 60 min after i.v. injection of 185–259 MBq FCH (IASOcholine[®], Graz-Seiersberg, Austria) and oral administration of 10 ml of contrast medium in half a litre of water (Gastrografin, Schering SpA, Segrate, Italy). No adverse events were observed in any of the patients after administration of FCH or the oral contrast medium. The acquisition protocol started with a scout view (a CT bidimensional projection of the patient), which was used to define the axial extension (start and end position) over which to acquire the CT and PET data. Once the scan range had been defined, usually from the proximal femur to the base of the skull, a low-dose CT scan was acquired (140 kV and 60 mAs). This scan lasted approximately 1 min and was used for both anatomical localisation and attenuation correction of the PET emission data. At the end of the CT scan, the bed position was translated into the PET field of view (FOV) for the PET study. PET emission data of the whole-body distribution of the tracer were acquired (3.5 min per FOV) in 3D mode (from the pelvis to the neck). A mean of seven FOVs was acquired in a “standard” whole-body PET study. Image reconstruction was performed with the 3D FORE-Iterative reconstruction algorithm, FOV 50 cm, image matrix 128 \times 128.

PET-CT image interpretation

All viewing of coregistered images was performed with dedicated software (Advantage 4.2, GE Healthcare, Chal-

tivamente la colina per sintetizzare fosfatidil-colina ed altri derivati della colina che costituiscono le membrane cellulari. La captazione ed il metabolismo della colina sono subordinati all'attività dell'enzima colina-chinasi. Analisi biochimiche hanno dimostrato che l'attività di questo enzima è fortemente incrementata nella cellula neoplastica [14].

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare il ruolo dell'esame PET/TC con ¹⁸F-colina nella identificazione e localizzazione di recidiva di malattia in un gruppo di pazienti sottoposti a trattamento chirurgico radicale per neoplasia prostatica, in presenza di attuale recidiva biochimica.

Materiali e metodi

Pazienti

Sono stati inclusi 56 pazienti consecutivi (età media \pm deviazione standard (DS): 67,9 \pm 7 anni) precedentemente trattati con chirurgia radicale per carcinoma della prostata (prostatectomia radicale). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame PET/TC total-body con ¹⁸F-colina. Al momento dell'indagine PET tutti presentavano recidiva biochimica (definita come livelli serici di PSA dosabili): PSA medio \pm DS: 4,59 \pm 7,87 ng/ml; range 0,1–39 ng/ml. Nessuno di loro era in trattamento ormonale al momento dell'esame, né era stato trattato nei 6 mesi precedenti.

Protocollo di acquisizione della tomografia ad emissione di positroni

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad esame PET/TC total-body nello stesso centro PET. Tutti sono stati informati sulla procedura e hanno firmato un consenso informato. Gli esami PET/TC sono stati acquisiti utilizzando un tomografo Discovery ST (General Electric Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, USA). Secondo il protocollo di acquisizione, l'esame comincia 60 minuti dopo l'iniezione endovenosa di ¹⁸F-colina (IASOcholine[®], Graz-Seiersberg, Austria; range dose 185–259 MBq) e dopo l'assunzione di un mezzo di contrasto per via orale (Gastrografin, Schering SpA, Segrate, Italia; 10 ml in mezzo litro di acqua). In nessun paziente sono state osservate reazioni avverse né in seguito alla somministrazione della ¹⁸F-colina né in seguito alla somministrazione del mezzo di contrasto orale. Il protocollo di acquisizione dell'esame PET/TC prevede inizialmente l'esecuzione di uno scout view (una proiezione bidimensionale del paziente) che permette di definire l'estensione assiale del corpo (posizione iniziale e finale) a livello della quale acquisire l'esame TC e quello PET. Una volta stabilita l'estensione di scansione (normalmente tra la porzione prossimale del femore e la base cranica), viene acquisito l'esame TC a basso dosaggio (140 kV, 60 mA/s). Questa scansione, della durata di circa 1 minuto, viene utilizzata sia per la cor-

font St. Giles, UK). All PET-CT scans were jointly interpreted by two nuclear medicine physicians (EP, VA) who produced a clinical report in conference. Neoplastic disease on PET was diagnosed when one or more areas of focal abnormal increase in tracer uptake were visually evident.

Data and statistical analysis

Because all patients had been surgically treated for prostate cancer by radical prostatectomy, detectable serum PSA levels were considered the indicator of disease relapse. Thus, PET scans that were negative for recurrence were considered false negative, and patients with a negative PET scan proceeded to further investigations [e.g. prostate-bed biopsy, contrast-enhanced CT, magnetic resonance imaging (MRI)] and follow-up or started hormone therapy. PET scans that were positive for disease recurrence were further verified. All PET findings were compared with the whole-body, low-dose CT acquired simultaneously to the PET study, and when available, with diagnostic tests performed within 1 month of the PET scan (abdominopelvic contrast-enhanced CT, pelvic MRI, bone MRI, bone scintigraphy, transrectal ultrasound), with biopsy and follow-up. However, in each of these patients, at least one area of pathological uptake of FCH was further investigated through biopsy (in the case of the prostate bed) or MRI (in the case of lymph nodes and bone metastases).

On the basis of the serum PSA levels, we divided our patient population into three subgroups: (a) $PSA \leq 1$ ng/ml, (b) $1 < PSA \leq 5$ ng/ml and (c) $PSA > 5$ ng/ml. The significance of the difference between mean PSA levels in patients with positive or negative FCH-PET-CT studies was evaluated with Student's *t* test.

Results

Overall, PET scan detected and located disease relapse in 24 of 56 cases (42.9%; PSA mean \pm SD: 7.15 \pm 9.77 ng/ml). Among the 24 positive PET studies, there were four local recurrences (Fig. 1) and 20 cases of systemic disease [ten cases of lymph node metastasis, two of bone metastasis and eight with at least two of the following: local recurrence and/or metastases to lymph nodes and/or bone and/or lung and/or muscle (Fig. 2)]. Among the four patients with local recurrence, further studies did not identify distant metastases, and prostate-bed biopsy confirmed the PET finding. Therefore, these patients underwent further local curative treatment. In the remaining 20 patients with positive PET findings, at least one area of pathological FCH uptake underwent further testing and was confirmed to be a relapse by biopsy or by MRI (true positive). All these patients received hormone treatment.

rezione dell'attenuazione dell'esame emissivo PET, sia per il confronto e localizzazione anatomica dei reperti PET. Al termine della scansione TC, la posizione del lettino viene tralata nel campo di vista della PET per l'acquisizione di quest'ultimo. L'esame PET emissivo viene acquisito in modalit  3D (dalla pelvi alla base cranica). In uno studio PET total body "standard" vengono acquisiti una media di 7 campi di vista (3,5 minuti per campo di vista). Vengono quindi ricostruite immagini coronali, sagittali e trasversali. La ricostruzione delle immagini   stata realizzata con algoritmo di ricostruzione 3D Fore-Iterativo, campo di vista 50 cm, dimensione della matrice di immagini 128x128.

Interpretazione delle immagini della PET/TC

Lo studio ed interpretazione delle immagini PET e TC   stato effettuato con software dedicato: Advantage 4.2 (GE healthcare, Chalfont St. Giles, Gran Bretagna). Tutti gli esami PET/TC sono stati valutati dagli stessi due medici nucleari (E.P. e V.A.) che hanno firmato congiuntamente i referti. La presenza di malattia neoplastica in PET   stata diagnosticata quando sono stati evidenziati una o pi  aree di focale e patologico incremento dell'accumulo del radiofarmaco.

Analisi dei dati e analisi statistica

Poich  tutti i pazienti erano stati precedentemente operati radicalmente per carcinoma prostatico, livelli serici dosabili di PSA sono stati considerati indicatore di ripresa di malattia. Gli esami PET che risultavano negativi per ripresa di malattia sono stati perci  considerati falsi negativi. In caso di indagine PET negativa, i pazienti sono stati sottoposti ad ulteriori esami (come biopsia della loggia prostatica, TC con mezzo di contrasto, risonanza magnetica, RM) o sono stati seguiti nel follow-up, oppure hanno iniziato terapia ormonale. Gli esami PET che risultavano positivi per recidiva sono stati ulteriormente confrontati. Infatti, tutti i reperti PET sono stati confrontati con la TC total-body a bassa dose acquisita contestualmente allo studio PET e, quando disponibile, con altre indagini diagnostiche eseguite entro un mese dall'esame PET (TC addome/pelvi con mezzo di contrasto, RM della pelvi, RM scheletrica, scintigrafia ossea total-body, ecografia transrettale), con la biopsia e con il follow-up. Tuttavia, in ogni paziente, almeno uno degli accumuli patologici di ¹⁸F-colina   stato ulteriormente indagato per mezzo di biopsia (nel caso della loggia prostatica) o con RM (in caso di linfonodi e metastasi ossee).

Sulla base dei livelli serici di PSA i pazienti sono stati suddivisi in tre sottogruppi: a) $PSA \leq 1$ ng/ml, b) $1 < PSA \leq 5$ ng/ml e c) $PSA > 5$ ng/ml.

*La significativit  statistica della differenza tra i livelli medi di PSA nei pazienti con studi FCH-PET/TC positivi/negativi per recidiva   stata valutata con il test *t* di Student.*

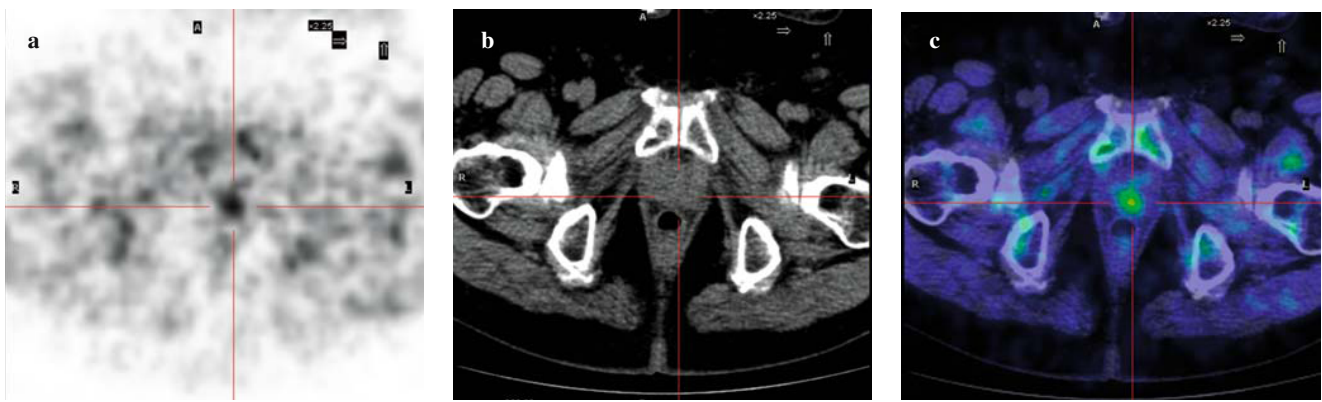


Fig. 1a-c A 68-year-old man with serum prostate-specific antigen levels of 1.37 ng/ml. **a** Positron emission tomography (PET), axial view, shows a pathological uptake of the tracer in the pelvis. **b** Computed tomography (CT) scan, same axial level: prostate bed. **c** Coregistered PET-CT image characterises the pathological uptake as a local disease recurrence. Whole-body ^{18}F -choline PET-CT does not detect further areas of pathological uptake.

Fig. 1a-c Paziente di 68 anni, PSA serico=1,37 ng/ml. **a** PET sezione trasversale: si evidenzia una ipercaptazione patologica di tracciante nella pelvi. **b** TC stessa sezione: loggia prostatica. **c** PET/TC: l'immagine co-registrata consente di localizzare e caratterizzare l'ipercaptazione patologica come recidiva locale. L'esame FCH-PET/TC non identifica altre ipercaptazioni patologiche.

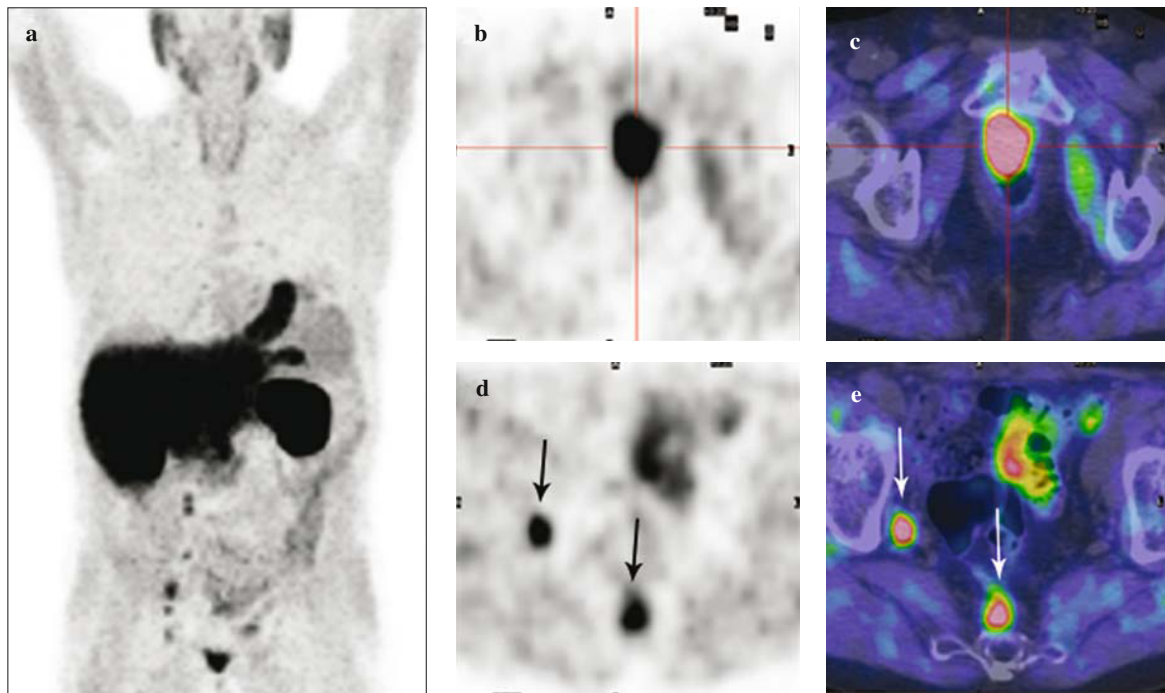


Fig. 2a-e A 77-year-old man with prostate-specific antigen 8.5 ng/ml and previous radical prostatectomy. Positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image shows multiple areas of pathological ^{18}F -choline uptake. **b-e** PET and fused axial views (**b,c**) show pathological uptake at the level of the prostate bed and in the pelvic lymph nodes (**d,e**) (arrows).

Fig. 2a-e Paziente di 77 anni, PSA serico=8,5 ng/ml. **a** PET, immagine MIP, evidenzia multiple ipercaptazioni patologiche di FCH. **b-e** Sezioni trasversali PET e PET/TC (**b,c**) evidenziano ipercaptazioni patologiche a livello della loggia prostatica e ulteriori ipercaptazioni patologiche (**d,e**) nei linfonodi pelvici (freccie).

Of the 32 remaining cases (32/56), there was one patient with a single pathological bone uptake (left rib) at PET (PSA 1.07 ng/ml); however, further studies demonstrated the presence of a posttraumatic fracture. In the remaining 31 cases, the PET study was negative (PSA mean \pm SD:

Risultati

Nel complesso l'esame PET ha identificato e localizzato la recidiva di malattia in 24 su 56 casi (42,9%; PSA media \pm DS 7,15 \pm 9,77 ng/ml). Tra i 24 pazienti con studio PET

Table 1 ^{18}F -choline positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) results in our patient population.

Positive	True positive	Missed ^a	Negative ^b	Total
25	24	5	26	56

^aPatients with negative PET studies and disease detected by other modalities; ^bPatients with negative PET studies and negative results on other modalities

Tabella 1 Risultati dell'esame PET/TC con ^{18}F -colina nella nostra popolazione di pazienti

Positivi	Veri positivi	Non evidenziati ^a	Negativi ^b	Totale
25	24	5	26	56

^aPazienti con PET negativa e malattia accertata con altre modalità diagnostiche; ^bpazienti con PET negativa ed esiti negativi anche con le altre modalità diagnostiche

2.73±5.59 ng/ml), and further studies and prostate-bed biopsy identified local disease recurrence in five of them (Table 1; Fig. 3).

The difference of PSA values between the group of patients with a true positive PET scan (7.15±9.77 ng/ml; n=24) and the group with a negative or false positive PET scan (2.58±5.50 ng/ml; n=32) was statistically significant ($p=0.034$, Student's t test). In the subgroup with PSA≤1 ng/ml (n=20), there were four true positive PET-CT scans (20%). In the subgroup with 1<PSA≤5 ng/ml (n=25), there were 11 true positive PET-CT scans, (44%). Finally, in the subgroup with PSA>5 ng/ml (n=11), there were nine true positive PET-CT scans (81.8%, Fig. 4).

positivo abbiamo avuto: 4 recidive locali (Fig. 1) e 20 recidive sistemiche (in particolare: 10 casi con metastasi limitate ai linfonodi, 2 con metastasi ossee e 8 con almeno due dei seguenti: recidiva locale e/o linfonodale e/o ossea e/o polmonare e/o muscolare) (Fig. 2). Tra i 4 pazienti con recidiva locale, ulteriori studi non hanno identificato metastasi a distanza e la biopsia della loggia prostatica ha confermato il risultato PET. Perciò questi pazienti sono stati sottoposti ad un ulteriore trattamento locale con intento curativo. Nei restanti 20 pazienti con PET positiva almeno uno degli accumuli patologici di ^{18}F -colina è stato ulteriormente studiato e confermato come recidiva tramite biopsia o RM (veri positivi, VP). Tutti questi pazienti sono stati sottoposti a trattamento ormonale.

Tra i restanti 32 casi (32/56), un paziente (PSA 1,07 ng/ml) presentava all'esame PET una singola focalità patologica a livello scheletrico (un arco costale sinistro); ulteriori indagini hanno tuttavia evidenziato a tale livello una frattura di origine traumatica. Nei restanti 31 casi l'esame PET è risultato negativo (PSA medio±DS: 2,73±5,59 ng/ml); ulteriori studi e la biopsia della loggia prostatica hanno identificato una recidiva locale in 5 di essi (Tabella 1; Fig. 3).

La differenza tra valori di PSA nel gruppo dei pazienti con esame PET VP (7,15±9,77 ng/ml; n=24) rispetto al gruppo con esame PET negativo o falso positivo (2,58±5,50 ng/ml; n=32) è risultata statisticamente significativa ($p=0,034$, test t di Student).

Nel sottogruppo di pazienti con PSA ≤1 ng/ml (n=20), si sono osservati 4 esami PET veri positivi (VP) (20%). Nel sottogruppo di pazienti con 1<PSA ≤5 ng/ml (n=25), 11 esami PET sono risultati VP (44%). Infine, nel sottogruppo di pazienti con PSA>5 ng/ml (n=11) si sono osservati 9 esami PET VP (81,8%) (Fig. 4).

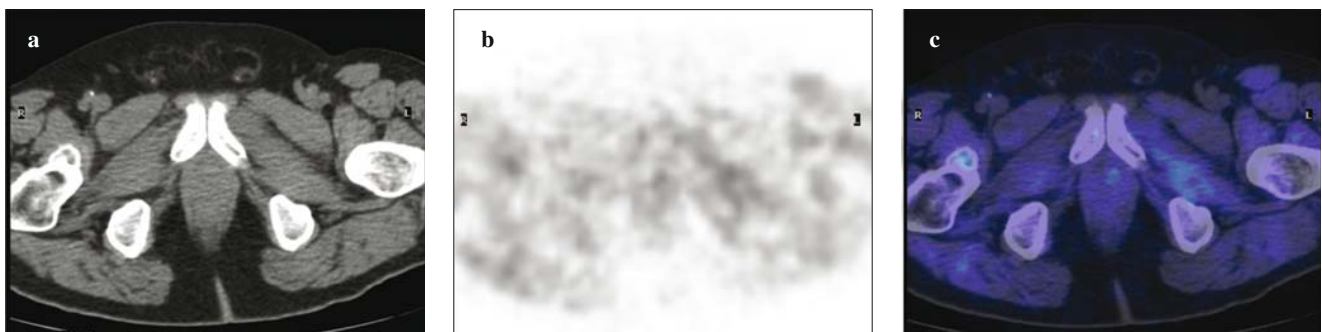


Fig. 3a-c A 74-year-old man with serum prostate-specific antigen levels of 2.67 ng/ml. Computed tomography positron emission tomography (PET) and fused axial view show no pathological finding in the pelvis and in particular at the prostate bed level. However, the biopsy identified a local disease recurrence. Whole-body ^{18}F -choline PET-CT scan did not detect areas of pathological uptake.

Fig. 3a-c Paziente di 74 anni, PSA serico=2,67 ng/ml. Le sezioni transassiali TC, PET, PET/TC non evidenziano esiti patologici nella pelvi e in particolare nella loggia prostatica. Tuttavia la biopsia ha successivamente identificato la presenza di una recidiva locale di malattia. L'esame FCH-PET/TC total body non ha evidenziato ipercaptazioni patologiche.

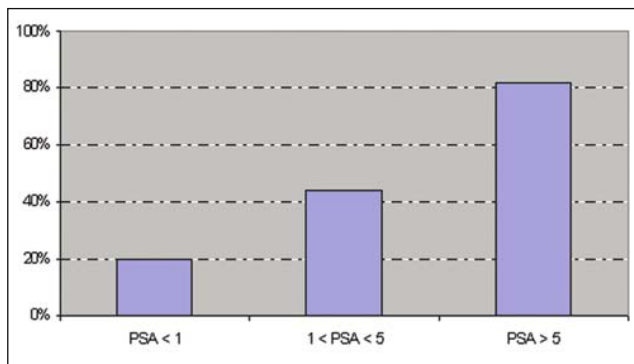


Fig. 4 Whole-body ^{18}F -choline positron emission tomography–computed tomography scan detection rate in relation to the serum prostate-specific antigen levels (ng/ml).

Fig. 4 Percentuale di identificazione della recidiva di malattia con esame PET/TC con ^{18}F -colina rispetto ai livelli serici del PSA (ng/ml).

Discussion

Detection of prostate cancer recurrence in patients who have undergone radical treatment and have detectable serum PSA levels is a major issue due to its impact on subsequent treatment strategies. Unfortunately, although serum PSA is a marker of disease relapse, identification and localisation of recurrence remains a challenge.

Currently, several diagnostic tests are needed for accurate staging of these patients. First, for studying the prostate bed, pelvic MRI, endorectal-coil MRI, MRI spectroscopy, and/or transrectal ultrasound are available. Although these modalities have satisfactory sensitivity and specificity, prostate-bed biopsy is still mandatory to confirm or exclude local recurrence [15–18]. On the other hand, prostate-bed biopsy is an invasive and painful procedure that has low sensitivity levels (48%–50%) in the absence of a well-localised suspected area [16, 17]. Second, for evaluating pelvic lymph node metastases, abdominopelvic contrast-enhanced CT and/or MRI can both be employed. However, the use of size criteria to identify the presence or absence of disease does not allow satisfactory sensitivity and specificity values. Finally, for studying bone metastases, patients usually undergo whole-body bone scintigraphy, which has high sensitivity but low specificity and often requires the use of additional imaging studies, such as MRI, to verify pathological findings. Thus, a single noninvasive diagnostic test is desirable to reduce the time required to locate and stage the disease.

PET-CT plays an important, emerging role in oncology and is a noninvasive whole-body examination that allows evaluation of local and distant disease in one step. PET

Discussione

L'identificazione della recidiva di malattia nel carcinoma prostatico, in pazienti trattati radicalmente e con PSA serico dosabile è un argomento di estrema importanza in considerazione delle successive strategie terapeutiche disponibili.

Sfortunatamente, seppure il dosaggio del PSA serico è un indice di recidiva di malattia, l'identificazione e la localizzazione della stessa continuano a rappresentare una vera e propria sfida diagnostica. Al momento sono infatti necessari diversi esami per completare la stadiazione di malattia in questi pazienti. Tra questi, per lo studio della loggia prostatica: la risonanza magnetica, la risonanza magnetica con bobina endorettale, la risonanza magnetica con spettroscopia e l'ecografia trans-rettale. Seppure queste metodiche diagnostiche presentano livelli soddisfacenti di sensibilità e specificità, la biopsia della loggia prostatica rimane esame necessario per confermare/escludere la presenza di recidiva locale [15–18]. Dall'altra parte la biopsia prostatica è una procedura dolorosa e presenta bassi livelli di sensibilità (48%–50%) in assenza di un'area sospetta ben localizzata [16, 17]. Per lo studio delle metastasi linfonodali a livello pelvico vengono utilizzate sia la TC con mezzo di contrasto che la RM. Tuttavia, l'utilizzo di criteri dimensionali nell'identificazione di presenza/assenza di malattia non permette livelli soddisfacenti di sensibilità e specificità. Infine, per la ricerca delle metastasi scheletriche, i pazienti si sottopongono alla scintigrafia ossea, la quale presenta livelli di sensibilità alti ma bassa specificità, e spesso necessita di ulteriori esami d'imaging allo scopo di caratterizzare reperti patologici. Quindi la disponibilità di un esame diagnostico singolo e non invasivo sarebbe auspicabile per ridurre il tempo necessario per la stadiazione della malattia in questi casi.

In campo oncologico lo studio PET/TC è divenuto rapidamente una importante metodica diagnostica, essendo un esame che, in singola seduta e non invasivamente, consente di stadare la malattia localmente e a distanza. Lo studio PET consente la caratterizzazione metabolica di qualunque lesione, indipendentemente dalle sue dimensioni e la distinzione di tessuti neoplastici da quelli fibrotici o necrotici. Inoltre, l'introduzione dei tomografi ibridi PET/TC ha consentito di aggiungere e coregistrare l'informazione morfologica (TC) a quella funzionale (PET) incrementando i livelli di sensibilità e specificità. Così, nel caso dell'adenocarcinoma prostatico, l'esame PET/TC consente di studiare la loggia prostatica, i linfonodi addomino-pelvici, le ossa e tutti gli altri distretti corporei. Per questo tumore sono stati valutati nel tempo radiotraccianti differenti. Nonostante alcuni buoni risultati iniziali [2], il ^{18}F -desossi-glucosio presenta bassi valori di sensibilità (dovuti alla scarsa fissazione di questo composto da parte delle cellule dell'adenocarcinoma prostatico) e non è adatto per la valutazione della neoplasia primitiva, a causa dell'escrezione urinaria [19,

study provides a metabolic characterisation of morphological lesions, independently of their size, and enables neoplastic tissue to be distinguished from fibrosis and necrosis. Moreover, the hybrid PET-CT scanner offers the additional advantage of combining morphological information (CT) with the functional information provided by PET, allowing a gain in both sensitivity and specificity. In the case of prostate cancer, PET-CT permits the study of the prostate bed, lymph nodes, bone, and all remaining body districts. Various radiotracers have been evaluated in this field. Despite some initial good results [2], FDG has low sensitivity (due to low uptake by prostate adenocarcinoma cells) and is unsuitable for evaluating the primary neoplasm because of its urinary excretion [19, 20]. Recently, the usefulness of acetate in patients with suspected prostate cancer recurrence has been evaluated, but despite the promising results, further studies are required to validate its use [21–23].

^{11}C -labelled and ^{18}F -labelled choline analogues are new oncological PET tracers: choline metabolism in tumour cells is a marker of duplication rate due to the fact that cells need choline for synthesising cell membrane phospholipids [6, 7, 14, 24]. The use of these tracers to visualise prostate cancer has been assessed by many authors. Picchio et al. report better sensitivity and specificity of ^{11}C -choline PET in restaging prostate cancer compared with FDG [25]. Other authors demonstrate the utility of ^{11}C -choline both in detecting recurrences [26, 27] and in preoperative staging [28], with higher sensitivity levels compared with MRI spectroscopy [29]. However, due to the short half-life of ^{11}C (20 min), the use of ^{11}C -choline is limited to PET centres with an on-site cyclotron. On the other hand, some preliminary reports have shown similar interesting results with the use of FCH in prostate cancer [10–13]. FCH is a particularly interesting tracer that, like FDG, could be available to all PET centres, as its half-life of 110 min allows transportation to centres without a cyclotron.

In our study of patients with detectable serum PSA levels after radical treatment for prostate cancer, PET-CT with FCH allowed the identification of disease relapse in 42.9% of cases. Among these 24 patients, PET enabled differentiation between local and systemic relapse and therefore helped in the planning of appropriate treatment.

In contrast, 31 cases were negative at the PET study. One reason for this high rate of negative PET scans could be lesion size, given that the PET resolution limit is between 5 mm and 10 mm. This hypothesis seems to be confirmed by several data. First, the higher number of negative results found in patients with lower serum PSA levels, and therefore probably with a limited “amount” of disease (our series included three patients with PSA lower than 0.2 ng/ml, all of whom were negative at PET). Second, the increase in PSA levels is closely related to the increase

20]. Più recentemente è stato valutato l'uso dell'acetato in pazienti con sospetto di recidiva di neoplasia della prostata, ma seppure alcuni studi riportano per questo tracciante un ruolo promettente [21–23], sono necessarie ricerche ulteriori.

Gli analoghi della colina marcati con ^{11}C e ^{18}F sono nuovi traccianti oncologici usati in PET: il metabolismo della colina nelle cellule tumorali è un indice della velocità di duplicazione visto che le cellule necessitano di colina per la sintesi dei fosfolipidi, costituenti delle loro membrane [6, 7, 14, 24]. L'uso di questi traccianti per la visualizzazione dell'adenocarcinoma prostatico è stato valutato da diversi autori. Picchio et al. [25] riportano migliore sensibilità e specificità della PET con ^{11}C -colina nella stadiazione del tumore della prostata quando confrontata con la PET con FDG [25]. Altri autori hanno dimostrato l'utilità della ^{11}C -colina sia nel riconoscimento delle recidive [26, 27], che nella stadiazione prima dell'intervento [28], con sensibilità migliore della RM con spettroscopia [29]. Tuttavia, a causa della breve emivita del ^{11}C (20 minuti), l'uso della ^{11}C -colina è limitato solo a quei centri PET che dispongono di un ciclotrone in sito. Dall'altra parte, alcuni studi preliminari hanno evidenziato buoni risultati usando la ^{18}F -colina [10–13]. Questo è un tracciante particolarmente interessante grazie al fatto che, come il ^{18}F -desossi-glucosio, può essere disponibile per tutti i centri PET. Infatti l'emivita del ^{18}F , che è di 110 minuti, consente il suo trasporto a distanza, permettendone l'uso anche in quei centri in cui il ciclotrone non è disponibile.

Nella nostra esperienza, comprendente pazienti trattati radicalmente per adenocarcinoma prostatico ed in presenza di recidiva biochimica, l'esame PET/TC con FCH ha consentito di identificare la recidiva di malattia nel 42,9% dei casi. In questi 24 pazienti, l'esame PET ha permesso di distinguere tra recidiva locale e sistemica e dunque di pianificare il trattamento più appropriato.

D'altra parte abbiamo avuto 31 casi risultati negativi all'esame PET. Una ragione per spiegare questo alto valore di esami PET negativi potrebbe essere la dimensione della lesione: infatti i limiti della risoluzione dell'esame PET sono tra 5 e 10 mm. Questa ipotesi sembra essere confermata da alcuni dati: primo, l'alto numero di risultati negativi in pazienti con PSA basso, e quindi, probabilmente con una “quantità” limitata di malattia (per esempio nella nostra popolazione, abbiamo incluso 3 pazienti con valori serici di PSA minori di 0,2 ng/ml e tutti sono risultati negativi all'esame PET); secondo, l'aumento dei livelli di PSA è strettamente correlato con l'aumento della percentuale di identificazione di recidiva, come mostrato in Figura 4; infine, 26 pazienti tra i 31 negativi alla PET, sono risultati negativi in tutti gli altri esami eseguiti per identificare la recidiva di malattia.

Nello studio della loggia prostatica abbiamo trovato 5

in PET sensitivity, as shown in Fig. 4. Finally, in 26 of the 31 patients with a negative PET study, all other tests carried out to identify disease relapse proved negative as well.

Study of the prostate bed yielded five false negative cases. Urinary excretion of the tracer can mask the small areas of pathological uptake at the prostate-bed level and may account for the false negative PET results. Probably, as suggested by Heinisch et al., sensitivity in detecting local disease relapse can be improved by using different image acquisition protocols, in particular, early dynamic acquisition [12].

Another finding of our study was the relation between serum PSA levels and PET detection rate. As shown in Fig. 4, the increase in PSA is related to an increase in PET detection rates. These results indicate that whole-body PET is no doubt a useful diagnostic imaging modality in the subgroup of patients with PSA > 5 ng/ml. In fact, in this subgroup, PET allowed disease detection in 81.8% of patients. Instead, in the subgroups with PSA < 5 ng/ml, the low detection rate of FCH-PET-CT suggests postponing the examination at least until after the study of the prostate bed. However, even though the detection rate was indeed very low (20%) in the subgroup with PSA < 1 ng/ml, PET was positive and provided correct localisation of disease in 44% of patients in the subgroup with PSA between 1 and 5 ng/ml.

Finally, in the study of the prostate bed, we had five patients with biopsy-proven disease recurrence and negative PET scans. Probably, as suggested by Heinisch et al., the sensitivity in detecting local disease relapse can be improved by using different image acquisition protocols, in particular, early dynamic acquisition [12].

Study limitations

We were unable to confirm the histopathology of all areas of abnormal FCH uptake. However, the CT correlate was available in all cases, and the lack of histopathological confirmation is a common problem shared with all clinical studies on this topic.

Conclusions

Despite the limits of this study and the need for further and larger-scale investigations, whole-body FCH-PET-CT confirms its usefulness for detecting disease in patients presenting biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer (42.9% detection rate in our series). The detection rate is directly correlated with serum PSA levels.

casi falsi negativi. L'escrezione urinaria del tracciante può mascherare piccole fissazioni patologiche a questo livello e può essere la causa dei falsi negativi all'esame PET. Probabilmente, come suggerito da Heinisch et al. [12], la sensibilità nell'identificazione della recidiva locale può migliorare usando protocolli diversi d'acquisizione dell'immagine ed in particolare l'acquisizione dinamica precoce.

Un altro risultato della nostra esperienza è la relazione diretta tra il livello serico del PSA e la percentuale di identificazione di recidiva di malattia dell'esame PET, come chiaramente mostrato dalla Fig. 4.

Basandosi su questi risultati, non ci sono dubbi che l'esame PET total body è estremamente utile nei pazienti con PSA serico superiore a 5 ng/ml. Infatti in questo sottogruppo di pazienti l'esame ha individuato la malattia nel 81,8% dei casi. Invece nei sottogruppi di pazienti con PSA minore di 5 ng/ml la bassa percentuale di identificazione della malattia con FCH-PET/TC suggerirebbe di eseguire questo esame almeno dopo lo studio della loggia prostatica. In ogni caso, è anche importante sottolineare che, se nel sottogruppo con PSA minore di 1 ng/ml la percentuale di identificazione dell'esame è risultata molto bassa (cioè 20%), viceversa in quasi uno su due casi, l'esame PET ha permesso di localizzare correttamente la malattia nel sottogruppo di pazienti con livelli di PSA compresi tra 1 e 5 ng/ml.

Infine, nello studio della loggia prostatica abbiamo avuto 5 pazienti con recidiva di malattia locale accertata dalla biopsia ma con esame PET negativo. Probabilmente, la sensibilità nell'identificazione della malattia locale potrebbe aumentare modificando i protocolli d'acquisizione delle immagini [12].

Limiti dello studio

In questo studio non abbiamo avuto la possibilità di verificare istologicamente tutte le fissazioni anomale di FCH. Tuttavia bisogna sottolineare che un correlato TC è risultato disponibile in tutti i casi e che l'assenza di conferma istopatologica è un problema comune condiviso con tutti gli altri studi clinici su questo tema.

Conclusioni

Nonostante alcuni limiti e la necessità di ulteriori e più ampie indagini, questo studio conferma l'utilità dell'esame FCH-PET/TC total body nell'identificazione della recidiva in pazienti radicalmente trattati per adenocarcinoma prostatico, in presenza di recidiva biochimica. Nella nostra popolazione di pazienti, la percentuale di identificazione di ripresa di malattia (complessivamente del 42,9%) è risultata direttamente correlata con i livelli di PSA serico.

Acknowledgements This study was supported by a grant from AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro).

Ringraziamenti Questo lavoro è stato eseguito grazie ad un grant dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro).

References/Bibliografia

- ESMO (2005) Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann Oncol* 16[Suppl 1]:i34–i36
- Schoder H, Herrmann K, Gonen M et al (2005) 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 11:4761–4769
- Loblaw D, Mendelson DS, Talcott JA et al (2004) American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 22:2927–2941
- Partin AW, Pearson JD, Landis PK et al (1994) Evaluation of serum prostate specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 43:649–659
- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J et al (2001) A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nuc Med* 42 [5 Suppl]:1S–93S
- DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S et al (2001) Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med* 42:1805–1814
- Hara T, Kosaka N, Kishi H (2002) Development of ¹⁸F-Fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 43:187–199
- Jana S, Blafox MD (2006) Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med* 36:51–72
- Langsteger W, Heinisch M, Fogelman I (2006) The role of fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-dihydroxyphenylalanine, ¹⁸F-choline, and ¹⁸F-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med* 36:73–92
- Schmidt DT, John H, Zweifel R et al (2005) Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 235:623–628
- Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I et al (2006) Localization of primary prostate cancer with Dual-Phase ¹⁸F-Fluorocholine PET. *J Nucl Med* 47:262–269
- Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W et al (2006) Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA<5 ng/ml? *Mol Imaging Biol* 8:43–48
- Cimitan M, Bortolus R, Morassut S et al (2006) [¹⁸F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:1387–1398
- Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwala ZM (2001) Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer Res* 61:3599–3603
- Sella T, Schwartz LH, Swindle PW et al (2004) Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 231:379–385
- Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H et al (2005) Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy – initial experience. *Radiology* 236:545–553
- Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB et al (2000) Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 164:400–404
- Coakley FV, The HS, Qayyum A et al (2004) Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. *Radiology* 233:441–448
- Schoder H, Larson SM (2004) Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med* 34:274–292
- Jadvar H, Pinski JK, Conti PS (2003) FDG-PET in suspected recurrent and metastatic prostate cancer. *Oncol Rep* 10:1485–1488
- Albrecht S, Buchegger F, Soloviev D et al (2007) (¹¹C)-acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:185–196
- Morris MJ, Scher HI (2007) (¹¹C)-acetate PET imaging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:181–184
- Sandblom G, Sorensen J, Lundin N et al (2006) Positron emission tomography with C11-Acetate for tumour detection and localization in patients with prostate-specific-antigen relapse after radical prostatectomy. *Urology* 67:996–1000
- Hara T, Kosaka N, Kishi H (1998) PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 39:990–995
- Picchio M, Messa C, Landoni C et al (2003) Value of [¹¹C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 169:1337–1340
- De Jong I, Pruijm J, Elsinga PH et al (2003) ¹¹C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 44:32–38
- Yoshida S, Nakagomi K, Goto S et al (2005) ¹¹C-choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging. *Urol Int* 74:214–220
- de Jong I, Pruijm J, Elsinga PH et al (2003) Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C-choline PET. *J Nucl Med* 44:331–335
- Yamaguchi T, Lee J, Uemura H et al (2005) Prostate cancer: a comparative study of ¹¹C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:742–748