

PET/CT vyšetření u pacientů s karcinodem prostaty

Václav Ptáčník, Jozef Kubinyi

Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

Karcinom prostaty (PC) je jedním z nejčastějších zhoubných nádorů u mužů. Vyšetření karcinomu prostaty včetně jeho recidiv či metastáz pomocí konvenčních zobrazovacích metod je většinou relativně málo senzitivní. Nejčastěji používané radiofarmakum pro pozitronovou emisní tomografii (PET), fluorodeoxyglukóza, vykazuje při zobrazování karcinomu prostaty rovněž nízkou senzitivitu. V současné době je v ČR dostupný fluorem značený cholin (FCH), který je citlivý především při zobrazování kostních a měkkotkáňových metastáz karcinomu prostaty a stává se proto významným diagnostickým prostředkem především při posuzování relapsu karcinomu prostaty.

Klíčová slova: PET/CT, karcinom prostaty, ^{18}F -fluoromethylcholin.

PET/CT scanning in patients with prostate cancer

Prostate cancer (PC) is one of the most common malignant tumours in men. Screening for prostate cancer, including its recurrence or metastases, using conventional imaging techniques is usually relatively poorly sensitive. Fluorodeoxyglucose, the most widely used radiopharmaceutical for positron emission tomography (PET), also exhibits low sensitivity for detecting prostate cancer. Fluorine-labelled choline (FCH) that is especially sensitive in detecting bone and soft-tissue metastases of prostate cancer is currently available in the Czech Republic and is thus becoming a major diagnostic tool, particularly in evaluating the relapse of prostate cancer.

Key words: PET/CT, prostate cancer, ^{18}F -fluoromethylcholine.

Úvod

Karcinom prostaty je po zhoubných nádorech kůže nejčastějším nádorovým onemocněním mužů v České republice (1). Při vlastní diagnostice nádoru, posouzení velikosti a případné infiltrace okolních orgánů mají v současné době nezastupitelnou úlohu ultrasonografie a zobrazování pomocí magnetické rezonance (2, 3). U pacientů s potencinálně kurabilním onemocněním, s vyšším rizikem lymfogenního šíření nádoru (T stage ≥ 3 , Gleasonovo skóre ≥ 7 , PSA > 20 ng/ml) je doporučováno provedení vyšetření lymfatických uzlin. Ačkoliv výsledky v literatuře se často značně liší, pravděpodobně v závislosti na metodice jednotlivých studií, lze konstatovat, že zobrazovací metody mají v porovnání s pánevní lymfadenektomií nízkou senzitivitu (CT většinou okolo

40 % (5–82 %); PET/CT s cholinem 10–100 %, MRI 33–82 % (3, 4, 5, 6, 7).

K diagnostice kostních metastáz je u pacientů s málo diferencovaným a lokálně pokročilým tumorem či u pacientů s dobře až středně diferencovaným tumorem (Gleasonovo skóre ≤ 7) a s hladinou PSA vyšší než 10 ng/ml doporučována scintigrafie skeletu (2).

Ač je v dnešní době karcinom prostaty velmi často zachycen v časném stadiu a je možno provést léčbu s kurativním záměrem, u velké skupiny těchto pacientů dojde k relapsu onemocnění (8, 9). Pro vhodnou volbu další strategie léčby je nutno odlišit především lokální recidivu a vznik vzdálených metastáz. K záchytu lokální recidivy je z konvenčních radiodiagnostických metod vhodná MRI (10). Pro průkaz vzdálených metastáz se v běžné

praxi nejčastěji využívají scintigrafie skeletu s difosfonáty značenými $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a CT, ani jedna z těchto metod však není příliš senzitivní (2, 11, 12).

Jako určité východisko se jeví použití hybridního SPECT/CT s difosfonáty, který má vyšší senzitivitu (senzitivita 88 %, specifita 80 %) než jednotlivé metody provedené separátně (13).

S rozvojem a rozšířením PET a v dnešní době především PET/CT, případně PET/MRI kamer samozřejmě došlo i ke zkoumání možností využití těchto metod u pacientů s PC. Z radiofarmak v současnosti dostupných v ČR je k zobrazování PC vhodný především ^{18}F -fluoromethylcholin (FCH) a ve vybraných případech ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (FDG). Jako senzitivnější (a dražší) alternativu konvenční scintigrafie skeletu lze užít PET/CT s Na^{18}F (13).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Václav Ptáčník, Vaclav.Ptacnik@vfn.cz

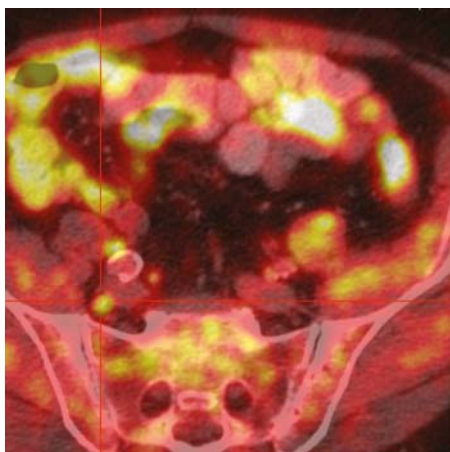
Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze, Salmovská 3, 120 00 Praha 2

Převzato z Urol. praxi, 2016; 17(1): 7–10

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 21. 7. 2015

Obr. 1. Zvýšená akumulace FCH v drobné pánevní lymfatické uzlině vel. 8x5 mm



Obr. 2. Kostní metastáza bez CT korelátu



Metody

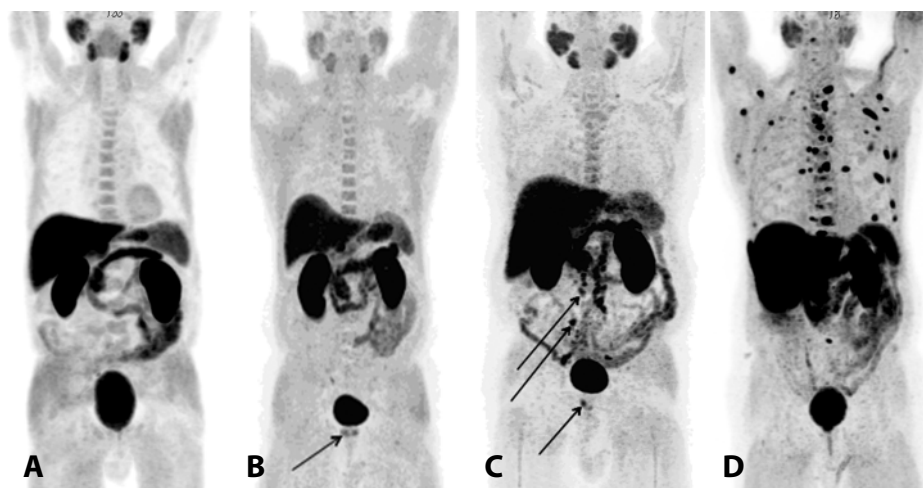
¹⁸F-fluoromethylcholin

Jedná se o derivát cholinu, prekursoru fosfatidilcholinu – nejvíce zastoupeného fosfolipidu buněčných membrán. Jeho zvýšená retence v buňkách PC je vysvětlována změnami v transportním systému pro cholin a zvýšenou aktivitou enzymu cholininkáza, což je první enzym v biosyntetické cestě fosfatidilcholinu (14, 15, 16).

PET/CT s ¹⁸F-cholinem (FCH) lze využít u PC v několika klinických situacích:

- relaps onemocnění – restaging při biochemickém relapsu PC je nejčastější indikací k vyšetření FCH PET/CT. Cílem je lokalizovat místo relapsu. Metoda je senzitivní především u pacientů s vyšším PSA (nad 2 ng/ml), rychlejším vzestupem hladiny PSA či nižší diferenciací primárního nádoru (14, 18, 19). Nízká senzitivita u pacientů s PSA pod 2 ng/ml se vysvětluje přítomností mikro-metastáz, které jsou pod rozlišovací schopností zobrazovacích metod včetně PET/CT. V těchto případech má smysl vyšetření opakovat po dalším nárůstu PSA.

Obr. 3. Fyziologická distribuce FCH (a); zvýšená akumulace FCH v semenných vácích – lokální recidiva (b); recidiva v prostatě, v pánevních a retroperitoneálních uzlinách (c); mnohočetná ložiska zvýšené akumulace FCH ve skeletu (d)



- detekce metastáz – senzitivita FCH PET/CT je při detekci metastáz PC vyšší, než při použití konvenčních zobrazovacích metod jako CT a scintigrafie skeletu (17). Metoda je senzitivní zejména pro detekci kostních metastáz, kde výrazně převyšuje senzitivitu CT i kostní scintigrafii s difosfonáty (17, 21, 23), pohybuje se okolo 85 % (24, 25, 26). Současně lze tuto citlivou neinvazivní metodu využít i pro detekci uzlinových metastáz (včetně relativně drobných, kdy uzlina ještě nemusí být zvětšena). Schopnost zachytit patologické ložisko je dána intenzitou akumulace radiofarmaka a jeho velikostí; u ložisek menších než 5 mm je pravděpodobnost jejich zachytu malá (5, 21). Výhodou FCH PET/CT je též vysoká specifita při hodnocení uzlinových (80–95 %) (14, 25) i kostních metastáz (více než 95 %) (24). Při nádorové infiltraci měkkých tkání (především lymfatických uzlin) je popisována stacionární či stoupající intenzita akumulace FCH v čase. V benigních lézích (například reaktivně změněných uzlinách, chronické prostatitidě apod.) intenzita akumulace FCH v čase poměrně rychle klesá. Při rozpacích je proto možno provést opakovaný snímek s časovým odstupem a porovnat intenzitu akumulace FCH v suspektní lézi na časném a pozdním snímku. FCH však není specifický pro PC, obdobné chování vykazuje i v jiných nádorech (20, 21).
- iniciační staging – zde je FCH PET/CT užitečný zejména pro průkaz kostních a uzlinových metastáz u pacientů se středním a vysokým rizikem (PSA >10 ng/

ml, Gleasonovo skóre ≥ 7) (14). Dále ho lze využít k ověření lokalizace PC v prostatě, pokud tak nešlo spolehlivě učinit jinou metodou – v některých studiích je popisována dobrá topografická korelace mezi PET pozitivním ložiskem a histologickým nálezem na prostatě. U pacientů s trvale zvýšeným PSA a opakovaně negativními biopsiemi může přinést užitečnou informaci pro cílení punkční biopsie (20, 21, 22). Pro posouzení velikosti tumoru a vztahu k okolním strukturám však je přínosnější MRI případně PET/MRI.

- detekce lokální recidivy – FCH PET/CT nedosahuje citlivosti MRI (17, 27). FCH PET/CT může být užitečný jenom v případech, kdy ani vyšetření s MRI nepřinese jednoznačný výsledek. Pak se vyšetření provádí modifikovaně s cílením na oblast močového měchýře se záznamem ve včasných fázích, kdy ještě není aktivita farmaka přítomná v močovém měchýři.

FCH je v ČR registrován, není však v současnosti v ČR vyráběn. Nicméně vzhledem k relativně dlouhému poločasu ¹⁸F (110 min) je možný dovoz z okolních států. Toto vyšetření je prováděno na většině PET pracovišť v České republice.

Alternativou fluoromethylcholinu je cholin značený ¹¹C. Výpovědní hodnota vyšetření pomocí obou radiofarmak je srovnatelná (24, 28). V podmínkách České republiky nevýhodou ¹¹C je jeho krátký poločas rozpadu (cca 20 minut) a tudíž nemožnost transportu od výrobce do zdravotnického zařízení. V praxi se v České republice nevyužívá.

¹⁸F – NaF (fluorid sodný)

Fluorid sodný je osteotropní radiofarmakum. Tudíž je použitelný jako alternativa difosfónátů pro vyšetření metabolismu kostí. V porovnání s klasickou scintigrafií skeletu i hybridním SPECT/CT jde o významně senzitivnější vyšetření (senzitivita 96 % specifita 91 %) (13). Nicméně z logistických (nedostatek PET skenerů) a ekonomických (cena zhruba 10x vyšší než u scintigrafie prostaty) důvodů není rutinně využíváno pro detekci kostních metastáz u pacientů s karcinomem prostaty.

¹⁸F-fluorodeoxyglukóza

FDG je derivátem glukózy a její akumulace ve tkáních odráží intenzitu glukózového metabolismu. Jedná se o nespecifické radiofarmakum, které je akumulováno především v maligních nádorech (obecně intenzivněji v nízké diferencovaných) ale též v zánětech.

PC je obvykle pomalu rostoucím a relativně dobře diferencovaným nádorem, který FDG vychytává jen minimálně. Obecně proto použití FDG pro jeho zobrazování není doporučováno.

V případě dediferenciace PC však může být k jeho zobrazení přínosné i FDG a naopak, je-li nádor FDG PET pozitivní, znamená to s vysokou pravděpodobností dediferenciaci a horší prognózu pro pacienta, zejména pozitivita v průběhu hormonální terapie může znamenat rezistenci k této terapii (29, 30).

Nová radiofarmaka

V současnosti je velká pozornost věnována především ligandům mPSA (membránový prostatický specifický antigen). Tato radiofarmaka ať již značená pozitronovými zářiči pro PET nebo gamazářiči pro „klasickou“ scintigrafii dle dostupných literárních údajů dosahují vysoké senzitivity a též specifity při detekci PC. Zdá se, že oproti FCH bude možné s použitím těchto radiofarmak zachytit při biochemickém relapsu metastázy i u pacientů s nízkými hodnotami PSA (31).

Využitelnost mnoha dalších radiofarmak při zobrazování PC je předmětem výzkumu, například ¹¹C-acetát, anti-[¹⁸F]-FACBC, ¹⁸F-fluoro-5 α -dihydrotestosteron (¹⁸F-FDHT) a jiné.

Lze předpokládat, že některá z těchto radiofarmak bude po označení β či α zářičem možno užít též k terapii PC (32, 33).

Diskuze a závěr

Z palety radiofarmak dostupných nyní pro zobrazování PC pomocí PET se jako nejvhodnější jeví ¹⁸F-cholin, který má významnou roli při lokalizaci recidivy u pacientů s biochemickým relapsem. Může hrát též určitou roli vybraných pacientů při stagingu jako neinvazivní metoda k průkazu generalizace karcinomu prostaty, ovšem s výhradou relativně nižší senzitivity při detekci lokoregionálního uzlinového postižení. Výhodou je možnost posoudit přítomnost měkkotkáňových i kostních metastáz při jednom vyšetření. Problémem může být okamžitá dostupnost vyšetření, vzhledem k relativně nízké kapacitě PET přístrojů v ČR jsou objednáci lhůty na řadě pracovišť v řádu měsíců.

Do budoucna lze očekávat dostupnost nových radiofarmak pro zobrazování PC pomocí PET, která by mohla mít ještě lepší diagnostickou přesnost.

LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Národní onkologický registr ČR; Novotvary 2010 ČR, ISBN: 978-80-7472-034-5.
2. Mottet J, Bellmunt E, Briers RCN, van den Bergh, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière OT. Wiegell Guidelines on Prostate Cancer. Dostupné z: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
3. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective. *Radiology*. April 2007; 243(1): 28–53.
4. Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, Deroose CM, Oyen R, Isebaert S, Budiharto T, Amey F, Mottaghay FM, Bogaerts K, Van Poppel H, Joniau S. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urologic Oncology* 2015; 33(3): 109:e23–31.
5. Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, Mokrane Y, Fernandez P. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *The Prostate*. 2015; 75(3): 323–331.
6. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, Machiels JP, Vande Berg B, Omoumi P, Tombal B. Can Whole-body Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging Replace Tc 99m Bone Scanning and Computed Tomography for Single-step Detection of Metastases in Patients with High-risk Prostate Cancer? *European Urology* 62. 2012; Volume 62(1): 68–75.
7. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008; 63(4): 387–395.
8. Rosser CJ, Kamat AM, Wang X, Do KA, Naya Y, Hoover DC, Troncoso P, Sanchez-Ortiz RF, Pisters LL. Biochemical disease-free

- survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Urology*. 2006; 67(4): 769–773.
9. Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external-beam radiation. *J Urol* Aug 2002; 168(2): 536–541.
10. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, Ortega C, Gabriele P, Regge D. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol*. Mar 2009; 19(3): 761–769.
11. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* Oct 1998; 160(4): 1387–1391.
12. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* Mar 2003; 61(3): 607–611.
13. Helyar V, Mohan HK, Barwick T, Livieratos L, Gnanasegaran G, Clarke SE, Fogelman I. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010; 37(4): 706–713.
14. 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(1): 45–55.
15. Ramírez de Molina A, Rodríguez-González A, Gutiérrez R, Martínez-Piñero L, Sánchez J, Bonilla F, Rosell R, Lacal J. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 296(3): 580–583.

16. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harperova biochemie*. 23. (3. české). Jinočany: Nakladatelství a vydavatelství H&H, 2001; 153: 254. ISBN 80-7319-003-6.
17. Beauregard JM, Williams SG, Degradó TR, Roselt P, Hicks RJ. Pilot comparison of F-fluorocholine and F-fluorodeoxyglucose PET/CT with conventional imaging in prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2010; 54(4): 325–332.
18. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garboglio A, Baresic T, Borsatti E, Drigo A, Trovò MG. [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* 2006; 33(12): 1387–1398.
19. Pelosi Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, Mancini M. 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(6): 895–904.
20. Sandi A, Kwee, MD, Hai Wei, Isabell Sesterhenn, David Yun, Marc N. Coel. Localization of Primary Prostate Cancer with Dual-Phase 18F-Fluorocholine PET. *J Nucl Med*. 2006; 47(2): 262–269.
21. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, Nader M, Gruy B, Janetschek G, Langsteger W. 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. *Radio-logy* 2010; 254: 925–933.
22. Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, Lind P. The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008; 35(5): 976–983.
23. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, Loidl W, Pirich C, Fogelman I, Langsteger W. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imag Biol* 2009; 11(6): 446–454.

24. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, Knol RJ. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nuclear Medicine Commun.* 2013; 34(10): 935–945.
25. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014; 43(11): 1503–1513.
26. Poulsen MH, Petersen H, Højlund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, Steffansen SI, Walter S. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [18F]choline positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) and [18F]NaF PET/CT. *BJU International* 2014; 114(6): 818–823.
27. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med.* 2014; 55(2): 223–232.
28. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2013; 40(Suppl 1): S18–27.
29. Castellucci P, Jadvar H. PET/CT in prostate cancer: non-choline radiopharmaceuticals. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 56(4): 367–374.
30. Jadvar H. Imaging evaluation of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(Suppl 1): S5–10.
31. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Kübler H, Haberkorn U, Eisenhut M, Wester HJ, Gschwend JE, Schwaiger M. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA-ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015 Mar 19; pii: jnumed.115.154153 [Epub ahead of print].
32. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Jhanwar YS, Kaur G, Tagawa ST, Nanus DM, Bander NH, Goldsmith SJ. Radioimmunotherapy of Metastatic Prostate Cancer with 177Lu-DOTA-huJ591 Anti Prostate Specific Membrane Antigen Specific Monoclonal Antibody. *Curr Radiopharm.* 2015 Mar 13. [Epub ahead of print].
33. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B, Joyal J, Kopka K, Debus J, Babich JW, Haberkorn U. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(7): 1280–1292.