

# Hybridní zobrazovací metody v diagnostice karcinomu prostaty

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D., MUDr. Eva Ferdová

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN v Plzni

Zobrazení vlastní tkáně nádoru prostaty je při použití postupů zobrazení obvyklých u jiných nádorů obtížné, nedostatečné je používat metody zobrazení pomocí kontrastního CT vyšetření, z hybridních metod také PET/CT s aplikací  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukózy. Magnetickou rezonanci je možné využít v detekci karcinomu prostaty u mužů s elevací prostatického specifického antigenu (PSA) a/nebo zvýšeným indexem zdravé prostaty (PHI). V současnosti je možné využití spojení radiologických metod a nukleární medicíny – výpočetní tomografie a pozitronové emisní tomografie (PET/CT) nebo magnetické rezonance a pozitronové emisní tomografie (PET/MR). Pro pozitronovou emisní tomografii je možné využití  $^{18}\text{F}$ -fluorocholinu ( $^{18}\text{F}$ -FCH),  $^{18}\text{F}$ -fluciclovinu, a  $^{18}\text{F}$ -natriumfluoridu ( $^{18}\text{F}$ -NaF) nebo  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (ligand prostatického specifického membránového antigenu), a to ve vyhledávání, stagingu a restagingu karcinomu prostaty. PET/MR nebo PET/CT s podáním  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 představuje současnou optimální metodu při stagingu, restagingu a kontrole účinku terapie karcinomu prostaty.

**Klíčová slova:** karcinom prostaty, PET/CT, PET/MR,  $^{18}\text{F}$ -fluorocholin,  $^{18}\text{F}$ -fluciclovin,  $^{18}\text{F}$ -natriumfluorid,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

## Hybrid imaging methods in diagnostics of prostatic carcinoma

Imaging of the prostate tumour's own tissue is using standard tumour imaging approaches remains difficult, the imaging using contrast enhanced computed tomography and also the hybrid imaging using PET/CT with the application of the  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose is insufficient. Magnetic resonance imaging is useful in detection of prostate cancer in patients with elevated prostatic specific antigen (PSA) and/or with increased prostate health index (PHI). Currently, it is possible to use combination of radiological and nuclear medicine methods – hybrid positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) or with magnetic resonance imaging (PET/MRI) with the application of  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine (FCH),  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine,  $^{18}\text{F}$ -natriumfluoride ( $^{18}\text{F}$ -NaF) or  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (ligand of prostatic specific membrane antigen) in detection, staging or restaging of prostate carcinoma. PET/CT or PET/MRI with the application of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 represents current optimal method for staging, restaging and evaluation of prostate cancer therapy response.

**Key words:** prostate cancer, PET/MRI, PET/CT,  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine,  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine,  $^{18}\text{F}$ -natriumfluoride,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11.

## Úvod

Karcinom prostaty je významným současným medicínským a socioekonomickým problémem mužské populace, je příčinou významné morbidity a mortality ve vyšším středním a starším věku. Základními diagnos-

tickými problémy u karcinomu prostaty jsou: odhalení nádoru, rozlišení mezi nádory vyšší agresivity a nádory s perspektivou pomalé nebo žádné progresse. Vedle vlastní detekce se jedná o problémy plánování léčby a kontroly jejího efektu. Zobrazení vlastní tkáně nádoru

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

### Conflict of interest and financial disclosures:

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZ ČR 00669806 Fakultní nemocnice v Plzni a projektem výzkumu Univerzity Karlovy – COOPERATIO – basic sciences.

### Consent for publication:

None.

### Author's contributions:

None.

Cit. zkr: Urol. praxi. 2024;25(3):130-135

<https://doi.org/10.36290/uro.2024.056>

Článek přijat redakcí: 29. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 26. 3. 2024

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.

ferda@fnplzen.cz

ru prostaty je při použití postupů zobrazení obvyklých u jiných nádorů velmi nesnadné, selhávají metody zobrazení pomocí kontrastního CT vyšetření, běžných postupů zobrazení magnetickou rezonancí i PET/CT s aplikací  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukózy. U metastatického onemocnění u karcinomu prostaty je široce známá tvorba osteoplastických metastáz viditelných na prostých snímcích, CT i zobrazitelných pomocí scintigrafie s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonáty. Často je nutné využívat metody, které se odlišují od konvenčních přístupů k zobrazování většiny nádorů. Je možné využít magnetické rezonance a dále hybridního zobrazení PET/CT nebo PET/MRI s aplikací  $^{18}\text{F}$ -fluorocholinu ( $^{18}\text{F}$ -FCH),  $^{18}\text{F}$ -fluciclovinu a  $^{18}\text{F}$ -natriumfluoridu ( $^{18}\text{F}$ -NaF) nebo  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (ligand prostatického povrchového antigenu), a to ve vyhledávání, stagingu a restagingu karcinomu prostaty,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 se navíc využívá i v plánování terapie pomocí ligandů PSMA značených beta minus radionuklidem  $^{177}\text{Lu}$ . Problematické je využití fluciclovinu, protože jde o látku analogickou aminokyselinám, která je vhodná pro zobrazení uzlinových metastáz, málo vhodná je však pro průkaz kostního metastatického poškození, proto ji v dalším textu nezmiňujeme.

### Výpočetní tomografie jako součást hybridního zobrazení

Výpočetní tomografie je prováděna v rozsahu hlavy, krku a trupu. V případě standardního vyšetření by měla zahrnovat podání kontrastní látky pro zobrazení jaterní tkáně, dále pak ledvin a v neposlední řadě i sycení uzlin, respektive případných uzlinových metastáz. V indikacích, kdy je prováděno podání  $^{18}\text{F}$ -NaF se většinou kontrastní látka nepodává, protože jde o cílené vyšetření skeletu. U vyšetření, kde jde o přípravu před aplikací terapeutického radiofarmaka, je prováděno vyšetření celého těla v poloze s připaženými rukama se zahrnutím celých dolních končetin. Vlastní rekonstrukce CT dat zahrnuje algoritmus pro měkké tkáně a dále algoritmus pro skelet a plicní tkáň.

### Magnetická rezonance jako součást hybridního zobrazení

Přibližně před 15 lety byly do rutinní klinické praxe zavedeny systémy magnetic-

ké rezonance s vyšší magnetickou indukcí. Výhodné je využívat v zobrazování pánve, včetně prostaty, systémy 3T. Se zvýšením kvality rozlišení pomocí povrchové cívký bylo opuštěno použití endorektální cívký a byla dokázána shodná reprodukovatelnost obrazů i spektroskopického nálezu získaných povrchovými a endorektálními cívkami. Vývojem skenovacích technik byly postupně vytvořeny protokoly morfologické, protokoly molekulárního zobrazení se spektroskopii a difúzním zobrazením. Nejnověji bylo však dokázáno, že pro hodnocení prostatické tkáně a přítomnosti karcinomu prostaty je postačující protokol, který využívá zobrazení pouze konvenčními sekvencemi T2 váženými, sekvencí T1 váženou pro detekci eventuálního krvácení a difúzním vážením. Od aplikace kontrastní látky je upuštěno až na některé výjimky, spektroskopie byla opuštěna zcela, tento zobrazovací postup je ostatně využíván i v programu časné detekce karcinomu prostaty v České republice. MR pro hybridní zobrazení používáme ve shodném protokolu pro zobrazení pánve, doplňujeme jej však v celotělovém rozsahu zobrazením T1 váženou sekvencí gradientního echa a celotělovým zobrazením difúzním vážením.

Optimální zobrazovací protokol (na našem pracovišti používaný na 3T PET/MRI Biograph mMRI, Siemens) se skládá ze zobrazení T2 váženými obrazy rychlého spinového echa (TSE T2) ve třech ortogonálních rovinách, jež bylo následováno T1 váženými obrazy gradientního echa (např. VIBE – volume interpolated breath-hold examination). Další sekvencí je zobrazení difúzně váženými obrazy echoplanární sekvencí s kalkulací aparentního difúzního koeficientu (ADC) se třemi hodnotami b (50, 400, 800–1 200.10<sup>-6</sup> mm<sup>2</sup>/s) s doplněním výpočtu map kvantifikujících hodnotu b. Alternativním postupem může být dynamické zobrazení po podání bolu gadoliniové kontrastní látky v dávce 0,5 mmol/kg hmotnosti nemocného. Během aplikace je spuštěna akvizice dat 30–60 sérií T1 vážených obrazů gradientního echa (např. VIBE), která ukončuje akvizici dat. Při hodnocení je měřen objem prostaty s kalkulací objemu v mililitrech aproximovanou z výpočtu pomocí 0,6 násobku součinu maximálního rozměru v centimetrech ve třech ortogonálních rovi-

nách, toto měření je možné nahradit ovšem i automatickým procesem postupu umělé inteligence (AI) pro měření objemů prostaty. Dále je hodnocena struktura žlázy na TSE T2 obrazech a přítomnost vysokého signálu na T1 vážených obrazech. Při posuzování difúzního zobrazení jsou hledány nehomogenity se známkami restrikce difúzivity.

Pokud je provedeno dynamické podání kontrastní látky, pak lze data využít ve farmakodynamickém hodnocení sycení tkání. Lze používat analytický software s možností tvorby barevných map farmakodynamických parametrů (na našem pracovišti Tissue4D, Siemens Healthineers, Erlangen, Německo) dovolující vytvořit na základě analýzy dynamické T1 vážené série mapy objemu krve ve tkáni (vypočítaný integrálem z dynamické křivky, tj. area under the curve), dále mapu transferové konstanty (Ktrans), objemu extracelulárního prostoru (Ve) a konečně mapu eliminační konstanty (Ke). Kromě hodnocení map byla v podezřelých oblastech hodnocena křivka sycení kontrastní látkou, za patologický nález je považována křivka s hypervaskularizací a rychlým vymýváním. Vyhodnocení, zda jsou v prostatě přítomny známky karcinomu, spočívá na konkordantním nálezu nejméně tří z následujících čtyř nálezů: 1. hypointenzivní ložisko na T2, 2. ložisko restrikce difúze (nízký signál na parametrické mapě ADC a současně vysoký signál na obrazu difúzního vážení s vysokým faktorem b), 3. pozitivní nález akumulace radiofarmaka, alternativně také, pokud je použito podání k. l., pak patologický nález při farmakodynamické analýze, tj. patologická křivka sycení + ložisko hypervaskularizace společně se zvýšením Ktrans, zejména jde-li o ložisko asymetrické hyperperfuze. V současnosti se při detekci nádorového onemocnění prostaty, a zejména při kontrolách aktivního sledování, prosazují zjednodušené protokoly, které vypouštějí spektroskopii, či dokonce dynamické postkontrastní zobrazení. Pro zjednodušení klasifikace ložisek v prostatě se používá skórování podle schématu PIRADS verze 2.1., skóre 1 znamená nález benigní, skóre 2 pravděpodobně benigní, skóre 3 nález intermediální, skóre 4 pravděpodobně maligní, skóre 5 s vysokou pravděpodobností maligní. Každé z ložisek by mělo být zařazeno podle skóre samostatně a mělo by být lokalizová-

no – prostata je rozdělena do sektorů periferní a přechodové zóny, a to na ventrální a dorsální segment a segmenty bazální střední a apikální třetiny. V současnosti je nutné používat klasifikaci PIRADS verze 2 (PIRADSv2.1), která se opírá především o T2 obrazy a difuzní zobrazení s odlišným postupem pro přechodovou zónu a zónu periferní. Dynamické zobrazení po aplikaci gadoliniové kontrastní látky má jen podpůrný význam.

## PET/CT a PET/MRI s podáním <sup>18</sup>F-fluorocholinu

Terapie karcinomu prostaty je prováděna ve více liniích, kdy na začátku stojí terapie radikální prostatektomií nebo radikálním ozářením a vedle těchto přístupů i možnost aktivního sledování u karcinomu prostaty, u nichž lze předpokládat neagresivní průběh onemocnění. Radikální prostatektomie se obvykle indikuje při lokálně operabilním nálezu a také při absenci vzdálených metastáz a absenci metastáz mimo pánevní uzliny, proto jsou zobrazovací postupy zaměřeny na přesné morfologické zobrazení lokálního šíření nádoru a posouzení přítomnosti pánevních uzlinových metastáz a také metastáz vzdálených. Při stanovení prognózy onemocnění a při stanovení postupu léčby má stěžejní roli biptické vyšetření a následné zařazení tumoru dle Gleason skóre, podobný význam má i pro volbu strategie zobrazení u karcinomu prostaty, který již byl bipticky ověřen. Jelikož však část tumorů uniká biptickým vyšetřením i několikrát po sobě, lze využít pokročilé zobrazovací metody (MRI, PET/CT i PET/MRI) k lepšímu zacílení biopsie a ke zvýšení její úspěšnosti. Zvýšení efektivity je možné použitím fuzních zobrazení při endorektálním ultrazvukem naváděné biopsii prostaty.

Co se týče nemocných, u nichž bylo stanoveno vysoké Gleason skóre 8 a více, předpokládá se výrazně vyšší incidence vzdálených, především kostních, metastáz, ale také častější postižení mízních uzlin (3–5). Při detekci postižených mízních uzlin byla v recentní minulosti prováděna mimo jiné i extenzivní pánevní lymfadenektomie, u níž se však zjistilo, že nemá výraznější opodstatnění. Pokud bylo prováděno porovnání PET/CT po podání <sup>18</sup>F-fluorocholinu s následně prováděnou lymfadenektomií, bylo zjištěno, že senziti-

vita je pouze asi 33 %, ve srovnání s vysokou specificitou 92 % (5–8). Ukazuje se, že zvýšenou akumulací je možné považovat za vysoce suspektní známku přítomnosti metastáz, i když nikoli všechny metastázy jsou fluorocholin akumulující. Nižší specificitu lze přisuzovat časté metastatické infiltraci uzlin mnohem menších než 10 mm, neboť asi jen 10 % nemocných mělo metastázy v uzlinách tento rozměr přesahujících.

U nemocných, u nichž dochází po radikální léčbě k opětovnému zvýšení hladiny PSA, je vzrůstající hodnota v ng/ml známkou přítomnosti viabilní nádorové tkáně prostatického karcinomu. V několika studiích autoři dokumentují jako kritickou hodnotu pro odhalení patologického ložiska akumulace FCH hodnotu kolem 4 ng/ml (3, 4). Naše vlastní zkušenosti ukázaly, že nejvýznamnějším zlomem v odhalení rekurence je hodnota 2 ng/ml, nad kterou je zobrazena nádorová tkáň projevující se akumulací FCH ve třech čtvrtinách případů a dále hladina 5 ng/ml, nad kterou je akumulující nádorová tkáň odhalena ve všech případech. Výraznějším posunem v detekci uzlinových metastáz může být použití ligandů prostatického povrchového membránového antigenu (PSMA) značených galiem. Distribuce cholinu krví do tkání je poměrně rychlá a v některých z nich dochází k urychlené extrakci FCH z krevního oběhu. Jde především o uzliny, které jsou aktivovány, ale také o aktivovanou kostní dřeň. Při detekci kostních metastáz je nutné si všimnout lokálního nálezu na kosti a je-li spojena akumulace FCH fokálně s fokální osteosklerózou či fokální osteolýzou, je třeba nález hodnotit jako metastázu. Naopak difuzní akumulace v obratlových tělech, provázené zpravidla prořidnutím skeletu charakteru osteoporózy, bývá přítomno u konverze kostní dřeně při její aktivaci, například po chemoterapii, ale i po vystupňování absence hormonální stimulace kostní tkáně při kompletní antiandrogenní blokádě (8).

Co se týče techniky provedení PET s cholinovými deriváty, jsou preparáty značené <sup>11</sup>C pro svůj velice krátký poločas rozpadu (pouhých 20 min) v běžné klinické praxi nepoužitelné mimo centra, která jsou vybavena cyklotronem (11). V Evropské unii dominuje mezi cholinovými deriváty používanými pro PET fluorometylcholin znače-

ný <sup>18</sup>F. Jedná se o látku, která je schopna inkorporace do prekursoru fosfatidylcholinu. Zvýšený obrát cholinu je typický pro tkáň závislé na lipidovém metabolismu a s vysokou proliferací aktivitou (1, 2, 11). Protože až na vzácné výjimky (jako jsou malobuněčné nebo anaplastické karcinomy prostaty) je PET s <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukózou u karcinomu prostaty bez významu, neboť typický acinický karcinom prostaty bez závislosti na stupni Gleasonova skóre <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukózu neakumuluje. V některých studiích bylo prováděno dynamické časné zobrazení doplněné pozdním skenem PET, ale studie Kweeho ukázala, že tato kombinace v současné době nepřináší lepší výsledky, a že ani časné zobrazení nedosahuje lepších výsledků než zobrazení pozdní (13).

## PET/CT a PET/MRI s podáním <sup>68</sup>Ga-PSMA ligandu

68-galiem označený ligand PSMA ve formě Glu-NH-CO-NH-Lys-[Ga-68-(HBED-CC)] (<sup>68</sup>Ga-PSMA-11) je novým radiofarmakem, které se cíleně váže na PSMA s vysokou afinitou a to na její extracelulární doménu. Díky přítomnosti pozitronového zářiče 68-galia je možné toto radiofarmakum využít v diagnostickém zobrazení pomocí hybridních zobrazovacích metod PET/MRI nebo PET/CT (14–16). Zobrazení pomocí radiofarmaka s cílenou vazbou umožňuje přesněji stanovit vlastní rozsah onemocnění, zejména u nemocných, kteří již podstoupili nebo podstupují komplexní terapii. Dle dostupných literárních údajů zobrazení pomocí PSMA ligandu dovoluje i při velmi nízkých hodnotách PSA identifikovat jak uzlinové, tak kostní metastázy u léčeného karcinomu prostaty, a to s vyšším počtem detekovaných lézí obecně, ale i identifikaci lokálního i metastatického postižení při hladinách PSA pod 2 nmol/l. U vyšetření stagingového trpí jiné metody zobrazení především nízkou specificitou při odhalení uzlinových metastáz. Kombinace PET zobrazení s ligandem PSMA v kombinaci s komplexním zobrazením magnetickou rezonancí včetně farmakokinetické analýzy nálezu v prostatě a difuzním zobrazením v rozsahu trupu vede k možnosti detekovat přítomnost tkáně s PSMA i v uzlinách nezvětšených. Kromě identifikace vlastní nádorové tkáně u nově diagnostikovaných

případů karcinomu prostaty je také prokázána pozitivní korelace mezi úrovní akumulace ligandu PSMA a hladinou PSA a hodnocením Gleasonova skóre z biotického vzorku. Cílem zobrazení je tedy zvýšení specifity detekce metastáz, ale také možnost hodnotit biologickou povahu nádorové tkáně, kdy výsledky zobrazení mohou být použity i v cílení biopsie. Jelikož ligandy PSMA umožňují vazbu i jiných trojmocných kovů, je možné molekulu označit také betaminus emitrem, a tak ji v budoucnosti využít také použitím ligandu označeného galiem k odhadnutí biodistribuce a dosimetrii před případným léčebným podáním ligandu označeného například  $^{177}\text{Lu}$ -luteciem. Zavedení diagnostiky pomocí galiem značeného ligandu je tedy prvním stupněm postupného vývoje theranostického přístupu k diagnostice a zároveň cílené terapii u jinak k léčbě resistantních karcinomů prostaty.

### PET/CT a PET/MRI s podáním $^{18}\text{F}$ -NaF

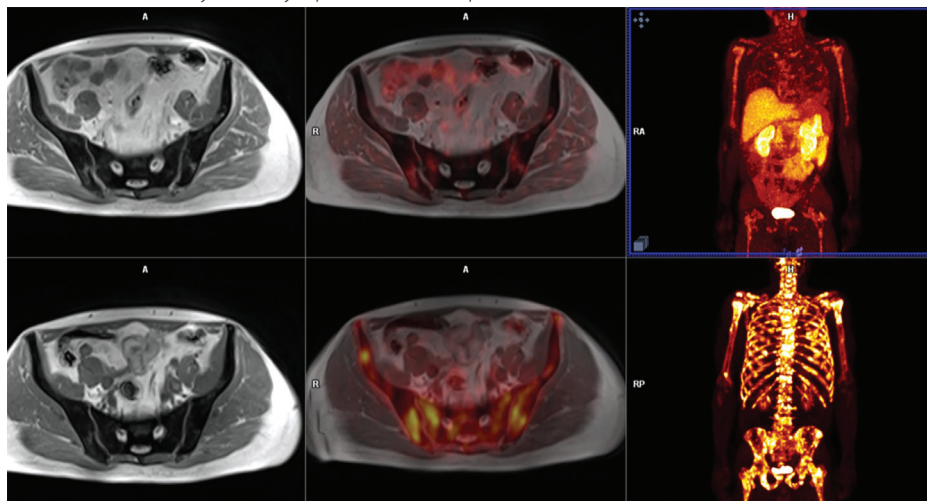
Indikace NaF-PET zahrnují vzácněji zobrazení kostního metabolismu, především osteoblastické aktivity u systémových onemocnění metabolického a přestavbového charakteru, dále posuzování viability kostní tkáně, včetně osteoblastické aktivity v kostních štěpech a v oblastech osteonekrózy. Nejdůležitější je však zobrazení kostních nádorů, především metastáz, kdy převážná část indikací je v literatuře udávána u karcinomu prostaty, prsu a plic. Indikacemi má být metastatický kostní proces, u něhož neposkytne kostní scintigrafie nebo pozitronová emisní tomografie s jinými radiofarmaky dostatečnou diagnostickou informaci o přítomnosti kostní diseminace, eventuálně neposkytne informace o stupni progresu postižení, nebo naopak neposkytne dostatečné informace o jak pozitivní, tak nedostatečné odpovědi na cílenou terapii kostních metastáz (3–8). Při vzniku osteoplastických metastáz karcinomu prostaty vede přímá stimulace osteoblastické aktivity nádorovými buňkami karcinomu prostaty prostřednictvím osteoprogenitoru ke vzniku osteosklerózy (1, 9). Jsou-li nádorové buňky viabilní, stimulují osteoblasty k výstavbě kostního minerálu, a potom je v ložisku metastázy vysoká akumulace  $^{18}\text{F}$ . Příznivý účinek terapie kostních metastáz může být

hodnocen na základě osteoblastické aktivity v postižení. Pokud dojde při léčbě ke snížení nebo vymizení aktivity nádorových buněk, dochází k poklesu nebo dokonce k absenci akumulace  $^{18}\text{F}$ . Metastázy karcinomu prostaty s převážně osteolytickou formou vykazují při větším rozsahu zónu masy nádorové tkáně bez akumulace  $^{18}\text{F}$ , přestavbovou zónu s vysokou akumulací  $^{18}\text{F}$  a dokonce vysokou akumulací  $^{18}\text{F}$  i v oblasti, kde se zdá struktura kosti nenarušená. Zvýšení aktivity v přechodové zóně je důsledkem stimulace osteoblastické aktivity osteoklasty. Nález osteolytického charakteru jsou typické u mužů s kompletní antiandrogenní blokádou a nově vznikajícími metastázami, nebo u primárně agresivních anaplastických forem karcinomu prostaty. U pacientů s antiandrogenní blokádou se však také vyskytují komplikace této terapie,

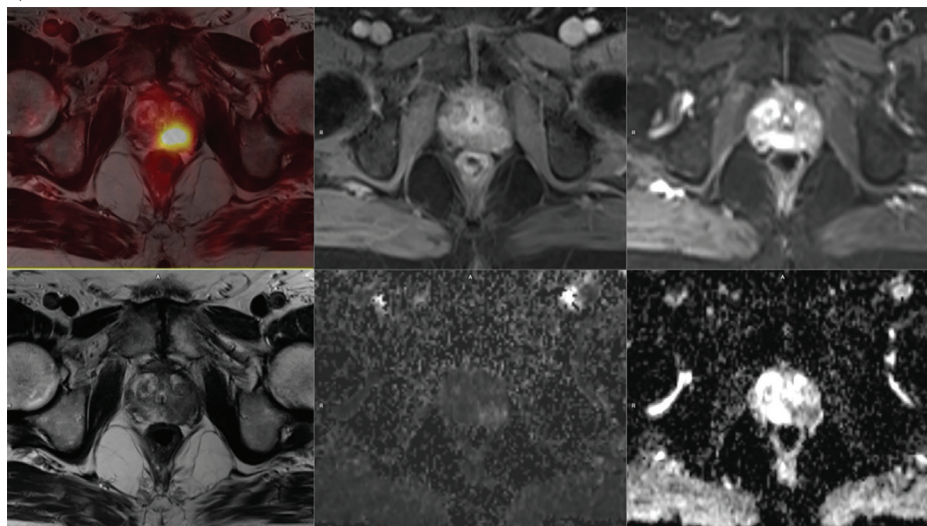
kteří se projevují vyšší akumulací  $^{18}\text{F}$ . Jsou to vysokoobratová osteopenie po nasazení terapie nebo pozdější fraktury z insuficience s přestavbovými procesy, které s nimi souvisejí. Významnou roli představuje pro  $^{18}\text{F}$  hodnocení osteoblastické aktivity před terapií metastatické kostní nemoci, především kostních bolestí, pomocí  $^{223}\text{Ra}$  ve formě chloridu radnatého. Tato terapie má zpravidla mohutný analgetický účinek, pokud je ale vysoká osteoblastická aktivita přítomna. PET s podáním  $^{18}\text{F}$  tak představuje diagnostickou část theranostiky.

Při porovnání  $^{18}\text{F}$ -NaF-PET a kostní scintigrafie s aplikací  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metylendifosfonátu ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) se jedná v obou případech o zobrazení pomocí markerů osteoblastické aktivity. Výhodou  $^{18}\text{F}$ -NaF-PET/MR je také jeho mnohem lepší rozlišení PET subsystému,

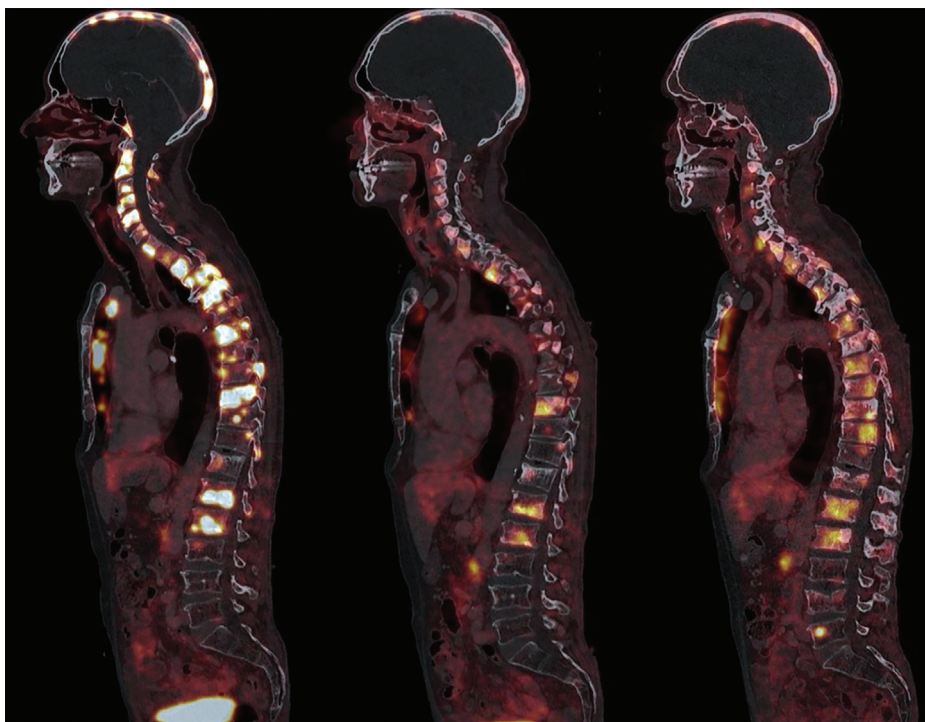
**Obr. 1.** Porovnání odlišnosti zobrazení PET/MRI s podáním  $^{18}\text{F}$ -fluorocholinu v horní řadě a s podáním  $^{18}\text{F}$ -NaF v dolní řadě, vyšetření bylo před indikací terapie  $^{223}\text{Ra}$ -radiumchloridem



**Obr. 2.** Multiparametrické zobrazení karcinomu prostaty pomocí komplexního protokolu PET/MRI s podáním  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11



**Obr. 3.** PET/CT s podáním  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 před terapií  $^{177}\text{Lu}$  značeným ligandem PSMA (vlevo) uprostřed terapie (uprostřed) a po ukončení série terapie (vpravo), je zřetelný účinek terapie, ale také vývoj rezistentních klonů nádorové tkáně



co se týče prostorového rozlišení. Rozlišení kostní scintigrafie i v případě, že je doplněn planární záznam SPECT zobrazením, výrazně zaostává za  $^{18}\text{F}$ -NaF-PET. Při porovnání obou metod je potom patrné mnohem větší množství ložisek se zvýšenou metabolickou aktivitou a detailních detekovatelných úrovní akumulace radiofarmaka na PET než při kostní scintigrafii včetně SPECT. Při vyšetření pomocí natriumfluoridu je vzhledem k vyšší rychlosti akvizice dat a celotělovému zobrazení lépe využít PET/CT než PET/MRI, protože PET/MRI nepředstavuje u detekce kostních metastáz významnější výhodu.

### Hybridní zobrazovací metody v algoritmech diagnostiky karcinomu prostaty

U nemocných s patologicky zvýšenými hodnotami PSA je nejvýznamnější odhalení vysoce agresivních forem karcinomu, a to zejména v případech významné elevace PSA a po opakovaném negativním výsledku transrektální punkční biopsie. Selhání biotického odběru nastává dle jednotlivých studií až u 25 % karcinomů. Primární zobrazovací metodou je pak magnetická rezonance, která často poskytne exaktní zobrazení nádorové tkáně s typickými nálezy hyposignálního ložiska v T2

s restrikcí difuze, elevací cholinu ve spektru a patologickým sycením tkáně s urychleným přestupem kontrastní látky do extracelulárního prostoru. Jako doplňkovou metodu je možné využít  $^{18}\text{F}$ -FCH-PET/CT, které lépe pomůže demarkovat patologickou tkáň od tkáně s normálním obratem cholinu. V případech laboratorně velice suspektního nálezu (zejména s elevací PHI a výrazným poklesem poměru free-to-total PSA) je účelné přímo využít PET/MRI s fluorocholinem (případně, je-li k dispozici, s  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA).

PET/MRI s fluorocholinem využívá de facto stejného principu jako spektroskopie magnetickou rezonancí (MRS), tedy toho, že zvýšený podíl cholinu ve tkáni ukazuje na zvýšenou úroveň výstavby biogenních membrán. Rozdílem však je, že MRS ukazuje jen statickou úroveň koncentrace metabolitu, PET/MR s FCH jeho skutečný metabolický obrat, další výhodou je lepší prostorové zobrazení pomocí PET než MRS a také menší náchylnost k artefaktům. Lokální extrakapsulární šíření, perineurální propagace i invaze do semenných váčků je s vysokou úspěšností zobrazena pomocí T2 vážených obrazů, pokud je tumor v T2 vážení hypointenzivní, u ostatních nádorů, bez typického hypointenzivního signálu je přesné ohraničení tumoru problematické.

Farmakodynamická analýza sice přispívá lepšímu odlišení normální tkáně od tkáně nádorové, ale horší rozlišení prostorové je její hlavní nevýhodou. Metabolické zobrazení pomocí  $^{18}\text{F}$ -FCH-PET/MR má sice výborné prostorové rozlišení MR subsystému, ale rozlišení PET se pohybuje kolem 3–5 mm z důvodu jednak prostorového rozlišení vlastní metody, ale i doletu pozitronu ve tkáni. Pro přesnější zobrazení metabolických změn, změn farmakokinetiky i difuzivity je výhodná multiparametrická analýza s fúzí jednotlivých zobrazení včetně PET obrazů s T2 váženými obrazy s vysokým rozlišením. U nádorů s vysokým potenciálem agresivního chování (u nádorů Gleasonova skóre 7 a více) a vysokými hodnotami PSA je vhodné aktivně pátrat po uzlinových metastázách a metastázách ve skeletu. Při zobrazení pomocí klasického vyšetřovacího protokolu magnetickou rezonancí je vyšetřena pouze oblast pánve a třísel, kdy v naprosté většině případů není možné odlišit uzlinové metastázy v nezvětšených uzlinách. K lepším výsledkům uzlinového stagingu přispívá zobrazení pomocí  $^{18}\text{F}$ -FCH-PET/MRI, kdy ovšem v části aktivovaných uzlin dochází ke zvýšené akumulaci radiofarmaka v oblasti plášťové zóny. Proto specifická uzlinového stagingu se dle studií s využitím  $^{18}\text{F}$ -FCH pohybuje kolem 65 %, ovšem při zachování vysoké senzitivity. Při vyšetření pomocí  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA dopadají problém s falešnou pozitivitou nespecifické akumulace FCH mimo nádorovou tkáň. Zobrazení kostních metastáz u karcinomu prostaty bývalo u iniciačního stagingu většinou prováděno pomocí kostní scintigrafie, je-li však použito  $^{18}\text{F}$ -FCH-PET/MR ke stagingu lokálnímu a uzlinovému, je možné stejné vyšetření využít i pro hodnocení kostní diseminace. Klasický obraz osteosklerotického postižení je již projevem dlouhodobější aktivity nádorové tkáně ve skeletu. V iniciačním stadiu je možné pozorovat i kostní metastázy, které nemají sklerotickou složku vyjádřenu, nebo naopak je možné diferencovat i osteolytickou komponentu. K detekci kostních metastáz je možné využít i  $^{18}\text{F}$ -NaF-PET/MR, podobně jako u  $^{18}\text{F}$ -FCH-PET/MR je možné zobrazit i léze, které nejsou osteosklerotické, ale vykazují již vyšší obrat kostního minerálu, jde o projevy osteoblastické stimulace nádorovou infiltrací i v kostní tkáni, kde chybí makroskopické projevy osteosklerózy.

K posouzení lokálního účinku androgenní blokady slouží především zobrazení pomocí MR spektroskopie, ale lze využít i hodnocení změn vaskularizace, tedy změny farmakokinetických parametrů, eventuálně změn celularity pomocí difuze molekul vody. U léčené žlázy dochází postupně k vyhasínání produkce citrátu, ale také při dobrém účinku terapie ke snížení podílu cholinu ve spektru při MRS. Důležitým úkolem zobrazovacích metod je odhalení reziduální aktivity onemocnění při takzvaném biochemickém relapsu onemocnění. Vyšetření je indikováno tedy v době, kdy dochází k opětovnému vzestupu sérových hladin PSA. K odhalení relapsu onemocnění může sloužit provedení MRI páneve, je možné odhalit lokální recidivu onemocnění, eventuálně zvětšení lokálních uzlin. Vzhledem k tomu, že není vzácným jevem relaps onemocnění v okultně postižených uzlinách či metastázách ve skeletu, jeví se jako výhodné provedení  $^{18}\text{F}$ -FCH-PET/CT nebo PET/MRI. Efektivita zobrazení aktivity v metastázách ve skeletu je relativně vysoká, protože u androgenní blokady se na snížení osteoblastické aktivity podílí nedostatek stimulace testosteronem, tedy je-li aktivita nádorového

procesu přítomna v terénu tkáně kosti s utlumenou osteoblastickou aktivitou, nemusí být někdy pozitivní nález na  $^{18}\text{F}$ -NaF-PET. Pokud je metastatické postižení skeletu u hormonálně refrakterních tumorů léčeno cílenou terapií s přímým účinkem na osteoblastickou i osteoklastickou aktivitou (např. acidum zoledronicum), je možné účinek této terapie – tedy účinek na linii intercelulární aktivity osteoblast-osteoklast – sledovat pomocí  $^{18}\text{F}$ -NaF-PET/CT. Míra akumulace  $^{18}\text{F}$  ukazuje přímo na osteoblastickou aktivitu, proto je možné hodnotit dynamiku vývoje postižení skeletu.

Jednoznačným dalším posunem v diagnostice karcinomu prostaty, a to ve všech jeho indikacích, je hybridní zobrazení PET/MRI, event. PET/CT s podáním  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ligandy. Metoda nabízí vysoký potenciál v lokálním zobrazení vlastní prostaty spolu s celotělovým zobrazením skeletu s obratem radiofarmaka v uzlinách a skeletu společně s jejich zobrazením pomocí T2 vážených inversion recovery zobrazení (T2 STIR), ale i s možností difuzního zobrazení (DWI). Naše zkušenosti s PET/MRI na vysoký potenciál metody jednoznačně ukazují. Preferujeme techniku zejména u nemocných

s rizikovým karcinomem prostaty s primárně vysokou hladinou PSA nad 20 ng/ml nebo u bi-opticky potvrzeného rizikového karcinomu Gleason skóre – 4 + 4 nebo s jednou součástí hodnocenou GS 5, nebo u nemocných s diskrepancí mezi vysokými laboratorními hodnotami PSA včetně PHI a s negativními nálezy biopsií. PET/MRI je výhodnější při zobrazování vlastní prostaty, PET/CT preferujeme zejména u celotělových vyšetření se zobrazením dolních končetin, kdy je pro nemocného doba vyšetření přijatelnější.

Zatímco ještě v nedávné době byla diagnostika karcinomu prostaty zobrazovacími metodami velmi nesnadná a vedla k jejich výjimečnému indikování, v současnosti se jedná o velmi významnou část klientely center zabývajících se komplexní onkologickou péčí. K efektivní indikaci a správnému náhledu na zobrazování karcinomu prostaty vede především dostupnost všech základních metod s možností použití alternativ při jednotlivých důvodech zobrazení. Ke správnému postupu v indikacích vede především intenzivní komunikace mezi indikujícími pracovišti a provádějícím pracovištěm.

## LITERATURA

1. Elnuoto JT, Järvinen P, Kenttämies A, et al. Repeat multiparametric MRI in prostate cancer patients on active surveillance. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189272. doi: 10.1371/journal.pone.0189272. eCollection 2017. PubMed PMID: 29281647.
2. Brembilla G, Dell'Oglio P, Stabile A, et al. Preoperative multiparametric MRI of the prostate for the prediction of lymph node metastases in prostate cancer patients treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Radiol*. 2017. doi: 10.1007/s00330-017-5229-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29270644.
3. Kozłowski P, Chang SD, Jones EC, et al. Assessment of the need for DCE MRI in the detection of dominant lesions in the whole gland: Correlation between histology and MRI of prostate cancer. *NMR Biomed*. 2017. doi: 10.1002/nbm.3882. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29266527.
4. Gaunay G, Patel V, Shah P, et al. Role of multi-parametric MRI, of the prostate for screening and staging: Experience with over 1500 cases. *Asian J Urol*. 2017;4(1):68-74.
5. Druskin SC, Tosoian JJ, Young A, et al. Incorporating Prostate Health Index Density, MRI, and Prior Negative Biopsy Status to Improve the Detection of Clinically Significant Prosta-

- te Cancer. *BJU Int*. 2017. doi: 10.1111/bju.14098. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29232037.
6. Mischinger J, Kaufmann S, Russo GI, et al. Targeted versus systematic robot-assisted transperineal MRI-TRUS fusion prostate biopsy. *BJU Int*. 2017. doi: 10.1111/bju.14089. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29211932.
7. Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology*. 2005;235(2):623-628.
8. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, et al. [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.
9. Kwee SA, Coel MN, Lim J. Detection of recurrent prostate cancer with 18F-fluorocholine PET/CT in relation to PSA level at the time of imaging. *Ann Nucl Med*. 2012;26(6):501-507.
10. Graute V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(2):271-282.
11. Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, et al. Combined

- 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(10):1501-1506.
12. Umbehre MH, Müntener M, Hany T, et al. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;64(1):106-117.
13. Dundee PE, Hutton AC, Eden CG. [18F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *BJU Int*. 2011;107(1):158-159.
14. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labeled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11-20.
15. Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, et al. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):181-191.
16. Castellucci P, Picchio M. 11C-choline PET/CT and PSA kinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(Suppl. 1):S36-S40.