

Zobrazení karcinomu prostaty pomocí PET/CT a PET/MR s podáním ^{68}Ga -PSMA-11

Imaging of the prostatic carcinoma using PET/CT and PET/MRI with the application of ^{68}Ga -PSMA-11

Jiří Ferda¹, Eva Ferdová¹, Jan Pernický¹, Marika Looseová¹, Martina Odvody¹, Milan Hora², Jindřich Fínek³, Ondřej Topolčan⁴, Ladislav Pecan⁴, Ondřej Hes⁵

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

³Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN, Plzeň

⁴Oddělení imunodiagnostiky LF UK a FN, Plzeň

⁵Šiklův ústav patologické anatomie LF UK a FN, Plzeň

Hlavní stanovisko práce

^{68}Ga -PSMA-11 je bezpečné a spolehlivé radiofarmakum pro hodnocení stagingu, restagingu i hodnocení účinku terapie u nemocných s karcinomem prostaty, při shodné dostupnosti obou metod je preferovanou indikací PET/MR v případě stagingu co do absolutního počtu i podílu vyšetření, naproti tomu PET/CT je preferováno u nemocných vyšetřených v indikacích kontroly efektu terapie při restagingu onemocnění.

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Pernický J, Looseová M, Odvody M, Hora M, Fínek J, Topolčan O, Pecan L, Hes O. Zobrazení karcinomu prostaty pomocí PET/CT a PET/MR s podáním ^{68}Ga -PSMA-11

Cíl: Zhodnotit zkušenosti s prováděním PET/CT a PET/MR s podáním ^{68}Ga -PSMA-11 u nemocných v diagnostice karcinomu prostaty se zaměřením na rozdíly v indikacích PET/CT a PET/MR, dále se zaměřením na logistiku a bezpečnost vyšetření a zařazení vyšetření do diagnostických algoritmů u primární diagnostiky karcinomu prostaty.

Metodika: Od ledna 2018 do prosince 2020 bylo provedeno celkem 500 vyšetření u 449 mužů s podáním ^{68}Ga -PSMA-11 pomocí PET/CT (200 vyšetření) a PET/MR (300 vyšetření). Vyšetření byla prováděna po podání ^{68}Ga -PSMA-11 v dávce aktivity 1,25 MBq/kg hmotnosti s použitím jak PET/CT, tak PET/MR. V případě PET/CT byla prováděna vyšetření v rozsahu trupu a hlavy, pouze v případě vyšetření z důvodu biochemického relapsu a před zvážením terapie radioligandem PSMA 177-lutecia byla prováděna celotělová vyšetření, PET/MR vyšetření u nemocných, u nichž

Major statement

^{68}Ga -PSMA-11 is safe and valuable radio-pharmaceutical in staging, restaging and assessment of the therapy response in patients with prostatic carcinoma. When the availability of PET/CT and PET/MRI is the equal, PET/MRI is preferred in staging of the disease, in opposite side, PET/CT in the assessment of the effect of therapy or restaging.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Pernický J, Looseová M, Odvody M, Hora M, Fínek J, Topolčan O, Pecan L, Hes O. Imaging of the prostatic carcinoma using PET/CT and PET/MRI with the application of ^{68}Ga -PSMA-11

Aim: To assess the experience with the PET/MRI and PET/CT with the application of ^{68}Ga -PSMA-11 in patients with diagnostics of prostatic carcinoma, the assessment targeted the logistic, safety, and the inclusion of ^{68}Ga -PSMA-11 into the diagnostic work-up.

Method: 500 examinations with the application of ^{68}Ga -PSMA-11 were performed between January 2018 and December 2020, there were 200 of PET/CT and 300 of PET/MRI in 449 male patients, in 43 of them were performed multiple examinations. ^{68}Ga -PSMA-11 into was injected using activity dosing of 1.25 MBq per kilogram of body weight. PET/CT examinations were performed in the extent of trunk and head except those indicated to radioligand therapy or biochemical relapse, when it was used the whole-body examination. In PET/MRI, the targeted pelvic imaging was performed before the trunk and head examinations, with the

Přijato: 3. 3. 2021

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem MZ ČR Konceptní rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a projektem Univerzity Karlovy v Praze Progress q39.

nebyla provedená radikální prostatektomií, bylo nejprve provedeno cílené vyšetření pánve, poté doplněno vyšetření trupu a hlavy.

Výsledky: Při vyšetření nebyly prokázány závažné komplikace s relevancí k podání ^{68}Ga -PSMA-11. Při vyšetření PET/CT byla nejčastější indikací vyšetření restaging při terapii (53 %, 106 vyšetření), následovaná stagingu (31 %, 62 vyšetření), naopak při vyšetření PET/MR dominovala indikace stagingu (67 %, 201 vyšetření), restaging byl indikací jen ve 20 % (60 vyšetření). U obou modalit byly srovnatelné podobné podíly i absolutní počty vyšetření měla indikace u biochemického relapsu: u PET/CT 11 % (22 vyšetření) PET/MR 8 % (24 vyšetření).

Závěr: ^{68}Ga -PSMA-11 je bezpečné a spolehlivé radiofarmakum pro hodnocení stagingu, restagingu i hodnocení účinku terapie u nemocných s karcinomem prostaty, při shodné dostupnosti obou metod je preferovanou indikací PET/MR v případě stagingu co do absolutního počtu i podílu vyšetření, naproti tomu PET/CT je preferováno u nemocných vyšetřených v indikacích kontroly efektu terapie při restagingu onemocnění.

Klíčová slova: ^{68}Ga -PSMA-11, PET/CT, PET/MR, karcinom prostaty.

exception of cases when the radical prostatectomy was used, then the targeted examination was targeted.

Results: No serious complication related to the application of ^{68}Ga -PSMA-11 were registered. In PET/CT, the most frequent indication was restaging during therapy (53%, 106 cases), followed by the staging examination (31%, 62 examinations), in opposite PET/MRI was indicated most often due to the staging (67%, 201 examinations), restaging in 20% (60 examinations), respectively. The ration of particular examinations and also percentage was almost equal in indication of biochemical relapse (PET/CT in 22 cases, 11%, PET/MRI in 8%, 24 examinations).

Conclusion: ^{68}Ga -PSMA-11 is safe and valuable radiopharmaceutical in staging, restaging and assessment of the therapy response in patients with prostatic carcinoma. When the availability of PET/CT and PET/MRI is the equal, PET/MRI is preferred in staging of the disease, in opposite side, PET/CT in the assessment of the effect of therapy or restaging.

Key words: ^{68}Ga -PSMA-11, PET/MRI, PET/CT, prostatic carcinoma.

ÚVOD

Ačkoliv je karcinom prostaty (CAP) celosvětově druhým nejčastěji diagnostikovaným maligním nádorem v mužské populaci a je v ní pátou nejčastější příčinou úmrtí na onkologickou diagnózu, jeho diagnostika a terapie čelí stále více nedořešeným problémům. Nejvýznamnějšími je včasná a správná detekce těch nádorů, které představují pro nemocného významné ohrožení života, a odlišení onemocnění, která naopak mají tendenci k pomalému vývoji a významnější komplikace představují pro nemocného vedlejší efekty terapie. I když v současnosti došlo k významnému posunu v diagnostice laboratorními metodami od pouhého stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) ke stanovení hladiny pro-PSA a zejména od něj odvozených indexů, stále nelze laboratorně stanovit diagnózu na úrovni spolehlivého screeningového testu. Dalším postupem stanovení diagnózy je u nemocných s podezřelým laboratorním nebo klinickým nálezem je obvykle provedení biopsie. V současnosti je stále více upřednostňován postup, který je založen na vedení biopsie zobrazovací

metodou. V posledních 10 letech se dostává do popředí diagnostika pomocí magnetické rezonance (MR), provedení cíleného vyšetření prostaty dovoluje zejména odběr vzorku biopsie z podezřelé lokality a dále také u nádorových onemocnění posoudit lokální staging onemocnění. Významným přínosem MR je možnost posoudit prorůstání nádorové tkáně do semenných váčků nebo invaze přes pseudokapsulu s infiltrací okolních struktur, jako je nervové cévní svazek, stěna rekta, močového měchýře či dokonce svaly pánevního dna. Zobrazení MR ve smyslu kompletního stagingu onemocnění CAP naráží na problémy nedostatečného rozsahu vyšetření s limitací na oblast pánve. Vlastní MR prostaty tak nedovoluje odhalení jednak uzlinových metastáz mimo oblast pánve, ale především kostních metastáz. Správné posouzení systémového onemocnění s rozšířením onemocnění do uzlin mimo pánev a také skeletu je významným kritériem při rozhodování o možnosti provedení a také volby typu radikální léčby karcinomu prostaty. Kromě rozšíření nádorového onemocnění má při volbě terapie význam také posouzení rizika nepříznivého vývoje

onemocnění. Za rizikové CAP jsou obvykle označovány ty, které mají hladinu prostatického specifického antigenu (PSA) při stanovení diagnózy nad 20 ng/ml a/nebo Gleasonovo skóre 8 (4 + 4) a vyšší, u těchto je možné předpokládat zvýšenou pravděpodobnost lokálně pokročilého onemocnění a významnější riziko diseminace.

Podobně jako u jiných nádorových onemocnění v současnosti hraje roli v zobrazení CAP významnou roli pozitronová emisní tomografie (PET) jako součást hybridních zobrazovacích metod v kombinaci s výpočetní tomografií (PET/CT) nebo magnetickou rezonancí (PET/MR) (1). Na rozdíl od většiny nádorových onemocnění není možné u CAP rutinně využívat ^{18}F -fluorodeoxyglukózu, neboť naprostá většina karcinomů prostaty nevykazuje zvýšenou úroveň glykolytické aktivity. V omezení indikací jsou vhodnými radiofarmaky u CAP pro zobrazení kostních metastáz

^{18}F -natriumfluorid bez možnosti zobrazit metastázy uzlinové nebo vzdálené mimo skelet, dále ^{18}F -fluciclovín, jehož limitací je naopak nedostatečná citlivost k zobrazení metastáz kostních. Již přes 10 let je registrováno použití ^{18}F -fluorocholinu (^{18}F -FCh) u CAP, avšak i zde je použití radiofarmaka v některých situacích problematické. Hlavním nedostatkem ^{18}F -FCh, de facto markeru metabolismu lipidů, je jeho obecná afinita ke všem tkáním, kde probíhá zvýšená výstavba fosfolipidových dvojmembrán. Kromě tkání karcinomu prostaty – jak primárního nádoru, tak i sekundárních lokalizací – je jeho akumulace zvýšená také i v aktivovaných uzlinách, v jejich germinativních centrech, dále ve zvýšeně aktivní kostní dřeni apod. Vzhledem k nedostatkům radiofarmak u tak častého onemocnění, jakým je CAP, byla intenzivně hledána molekula, která by se mohla stát prostředkem anebo cílem zobrazení. Použitelnou se stala molekula prostatického specifického membránového antigenu (PSMA). PSMA je povrchová molekula metaloglykoproteinu, který je přítomen v buněčné membráně tkáně prostaty a u většiny CAP je přítomna jeho overexprese. Nejčastěji je v současné době používáno zobrazení PSMA pomocí ligandu PSMA-11 (HBED), který je možné označit pozitronovým zářičem ^{68}Ga -galiem (^{68}Ga) (1–3). Tohoto radiofarmaka, ^{68}Ga -PSMA-11, je tedy možné využít k zobrazení tkáně CAP v detekci

jak primárního, tak metastatického, kdy byla ve více studiích prokázána jeho vyšší senzitivita ke stagingu karcinomu prostaty, než je tomu u ^{18}F -FCh.

Další významnou kapitolou diagnostiky onemocnění karcinomem prostaty je také detekce a sledování vývoje rekurentního onemocnění po radikální léčbě – ať již chirurgické provedením radikální prostatektomie, nebo pomocí radikální radioterapie (4–7). V časných stadiích po kurativní terapii je zásadní stanovení reziduální hladiny PSA, které má po skutečně radikální chirurgické či radioterapeutické léčbě dosáhnout nulových hodnot. Není-li hladina nulová, nedošlo k odstranění či likvidaci tkáně karcinomu prostaty *in toto*. Reziduální nebo rekurentní onemocnění se tedy projevuje produkcí PSA a úkolem zobrazovacích metod je odhalit morfologický substrát této produkce. Při rozhodování o následné terapii je nutné odlišit chirurgicky odstranitelná ložiska postižení v uzlinách nebo lokální rekurenci od systémového onemocnění se vzdálenými metastázami. K tomu je třeba mít k dispozici spolehlivý test pro diseminaci karcinomu prostaty pomocí zobrazovacích metod. Také u již prokázaného rekurentního nebo diseminovaného onemocnění je podstatnou informací změna rozsahu nebo změna chování nádorového procesu. Z vývoje onemocnění je třeba odlišit především progresi, která má příčinu v pravděpodobné chemorezistenci, a dále sekundární diseminaci onemocnění po jednotlivých liniích léčby. Základem léčby u metastatického karcinomu prostaty je léčba androgenní deprivací (ADT) s blokádou endogenní syntézy testosteronu, např. podáním analogu LHRH (luteinizační hormon releasing hormon), případně i chirurgická kastrace. Medián odpovědi na kastraci terapii je 2 roky, postupně se však na ni vyvíjí rezistence, dochází ke vzniku metastatického kastrálně rezistentního onemocnění karcinomem prostaty (mCRPC), které je charakterizované kastracími hladinami testosteronu a elevací PSA. Další linie léčby mCRPC se odvíjí od přítomnosti symptomů, u asymptomatických nemocných v kastrálně rezistentním stadiu onemocnění je možné v prechemoindikaci podat ARTA (androgen receptor targeted agents), např. abirateron acetát s prednisonem, enzalutamid, či v případě symptomů zahájit léčbu docetaxelem spolu s ADT. V další linii

je možné podat ARTA po ARTA, cabazitaxel jako taxanové cytostatikum. Pouze u kostního postižení je možné podat ^{223}Ra -radiumchlorid, v klinických studiích je také používána léčba ^{177}Lu -PSMA-ligandy. U těchto nemocných lze rovněž s výhodou využít ^{68}Ga -PSMA-11, a to jednak u takzvaného biochemického relapsu, tedy nově opět měřitelnou hladinou PSA, nebo u nemocných s perzistencí hladiny PSA po radikální léčbě, ale i u nemocných s metastatickým onemocněním CAP, včetně mCRPC. Výhoda vyšetření s ^{68}Ga -PSMA-11 se pak projevuje zejména z důvodu vyšší akumulace radiofarmaka se stoupající mírou rezistence nádorové tkáně (8, 9).

V práci předkládáme vlastní zkušenosti s provedením 500 vyšetření pomocí ^{68}Ga -PSMA-11, která zahrnují zobrazení pomocí PET/CT a PET/MR, práce je zaměřena na shrnutí výsledků z použití látky v rámci klinického zkoušení a dále specifického léčebného programu na pracovišti. Práce je zaměřena především na porovnání indikací vyšetření při stagingu, biochemickém relapsu nebo u nemocných s mCRPC a distribuci vyšetření mezi PET/MR a PET/CT. V dalších navazujících analýzách se budeme zaměřovat na ověření validity zobrazení lokálního stagingu a celkového stagingu ve vztahu k posouzení strategie léčby.

METODIKA

Soubor nemocných a koncept studie

Od ledna 2018 do prosince 2019 byla prováděna vyšetření v rámci klinického zkoušení povolené Státním úřadem pro kontrolu léčiv a dále v roce 2020 na základě povolení Ministerstva zdravotnictví ČR pro Specifický léčebný program. V rámci klinického zkoušení bylo provedeno celkem 300 vyšetření, v rámci specifického léčebného programu 200 vyšetření. Celkově bylo provedeno 200 vyšetření pomocí PET/CT a 300 vyšetření pomocí PET/MR. Celkový koncept retrospektivní studie je zaměřen na evaluaci indikačních kritérií k vyšetření, bezpečnostního profilu podání ^{68}Ga -PSMA-11 a porovnání indikací a výhod a nevýhod obou metod hybridního zobrazení PET/CT a PET/MR s podáním daného radiofarmaka ve srovnání mezi sebou.

Zaměřili jsme se na analýzu, v jakých indikacích je výhodnější zobrazení pomocí PET/CT a v jakých PET/MR ve smyslu vyšetření před stanovením histologické diagnózy karcinomu prostaty, dále při stagingu onemocnění, hodnocení restagingu s vydělením skupin nemocných při indikaci pro biochemický relaps, indikacemi teranostické terapie 177-luteciem značenými ligandy PSMA a dále u nemocných se stanovenou diagnózou a aktivním sledováním onemocnění. V rámci podskupiny klinického zkoušení byla hodnocena také laboratorní kritéria jaterními a renálními testy, dále byl sledován výskyt závažných dalších komplikací v období 30 dnů po podání radiofarmaka. V rámci přípravy radiofarmaka byla sledována úspěšnost označení kitu radionuklidem a selhání farmaceutického procesu označení s následnou nemožností provést vyšetření.

Příprava radiofarmaka a jeho aplikace

Při zobrazení bylo používáno radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11. Ligand PSMA-11 [(Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx))-HBED-CC; HBED = N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)] byl označen v úseku radiofarmacie Kliniky zobrazovacích metod FN Plzeň ^{68}Ga získaným elucí z 68-germanium/68-galiového generátoru (Galli Eo, IRE-Elit, Fleurus, Belgie). Označení prekursoru PSMA-HBED-CC je prováděno s využitím takzvaného cold-kitu (PSMA-11 Sterile Cold Kit, ANMI a Telix Company, Liège, Belgie) v souladu s doporučeními výrobce kitu, která zahrnují standardní proceduru technikou tenkovrstvové chromatografie (iTLC) testování radiochemické čistoty. Radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11 v dávce 1,5 MBq/kg je aplikováno nemocnému přísně intravenózně, během podání a po něm je vyhodnocen klinický stav nemocného.

PET/CT zobrazovací protokol

PET/CT provádíme pomocí přístroje PET/CT s integrovaným CT subsystémem s možností akvizice 128 datových stop na jednu otáčku a PET subsystémem s možností využití technik rekonstrukce dat time-of-flight a point-spread-function (Biograph mCT 128 ultraHD, Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). Vlastní vyšetření je zahájeno

akvizicí dat CT s použitím submilimetrové akvizice dat v rozsahu hlava až kolena v poloze s horními končetinami nad hlavou, v případě dozimetrického zobrazení před léčbou radiopeptidy toto vyšetření zahrnuje zobrazení celého těla v poloze na zádech s horními končetinami podél těla. Pokud tomu nejsou kontraindikace (alergická anamnéza po podání jódové kontrastní látky, nebo renální insuficience), provádíme vyšetření po podání jódové kontrastní látky iopromidu s koncentrací 370 mgI/ml (Ultravist 370, Bayer Pharma, Berlín, Německo). Kontrastní látku podáváme v objemu 80 ml, průtokem 4 ml/s. Rekonstrukce CT dat zahrnuje datový set pro korekci atenuace, dále pak pro diagnostiku CT zobrazení v šíři 0,75 mm s inkrementem 0,5 mm algoritmem pro měkké tkáně a dále pro skelet a plicní parenchym. Pro rekonstrukci dat pro zobrazení plicní tkáně užíváme rekonstrukci v menším zobrazovacím poli tak, abychom získali maximální rozlišení v kvalitě HRCT. Data pozitronové emisní tomografie jsou získávána technikou step-and-go v jednotlivých pozicích v počtu 7 až 12 dle rozsahu vyšetření. Akviziční čas pro jednu pozici jsou 2,5 minut, obrazy rekonstruuje technikou time-of-flight a současně point-spread-function a získáváme po korekci atenuace dvě datové sady o šíři 3 mm s vyšším prostorovým rozlišením s maticí 400 × 400 bodů v poli 500 mm, dále druhou s nižším rozlišením prostorovým s maticí 256 × 256 bodů v celém field-of-view přístroje, tedy 700 mm.

PET/MR zobrazovací protokol

PET/MR provádíme na integrovaném přístroji PET/MR (Biograph mMRI, Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). Zobrazovací protokol PET/MR zahrnuje cílené zobrazení vlastní prostaty a pánve a následným zobrazením hlavy a trupu přehledným zobrazením technikou step-and-go. Cílené pánevní zobrazení je zaměřeno na zobrazení prostaty a pánevních uzlin s vysokým rozlišením – jak pomocí magnetické rezonance, tak pomocí pozitronové emisní tomografie. Vlastní cílené zobrazení zahajuje akvizice sekvencí pro výpočet modelu tkáně, který je užíván pro korekci atenuace. Jde o T1 váženou gradientní sekvenci Dixonovou technikou typu VIBE s akcelerací náběru dat CAIPIRINHA. s použitím obrazů TSE T2

v axiální, sagitální rovině, dále difúzně váženými obrazy (DWI) s b hodnotou 0, 400 a 800 s/mm² s kalkulací mapy difúzního aparentního koeficientu (ADC) a výpočtu mapy hodnoty b. Následuje dynamické po aplikaci 4 ml jednomolární gadoliniové kontrastní látky gadobutrol (Gadovist, Bayer Pharma, Berlín, Německo), pro které využíváme 27 cyklů T1 vážené sekvence gradientního echa VIBE po dobu 5 minut. V pánevní oblasti je zhotoven cílený datový náběr pro PET po dobu 15 minut v rozsahu 250 mm v ose a rekonstrukci dat pomocí point-spread-function v poli v matici 256 × 256 bodů.

Následuje vyšetření celotrupové v pěti až sedmi pozicích v jednotlivých polohách. Vždy je provedeno vyšetření T1 váženou gradientní sekvencí Dixonovou technikou typu VIBE s načítáním dat se dvěma TE, současně s akcelerací náběru dat CAIPIRINHA. Tato akvizice dat probíhá v transversální rovině, z ní je kalkulován tkáňový model pro výpočet korekce atenuace dat pozitronové emisní tomografie, dále rekonstrukce zobrazení v šíři 3 mm s vysokým rozlišením v transversální rovině a kalkulací rekonstruovaných zobrazení „in-phase“, „opposed-phase“, „water“ a „fat“. VIBE CAIPIRINHA zobrazení je provedeno také v koronární rovině s kalkulací obrazů „water“ a „fat“. V transversální rovině je současně zhotovena série DWI na pohyb korigovanými zobrazeními s b hodnotou 50 a 800 s/mm² a výpočtem ADC mapy i mapy hodnoty b. V každé z pozic je načítán také datový soubor pro PET, kdy doba akvizice je adaptována na dobu akvizice MR obrazů, pohybuje se mezi 3–4 minutami. Celková doba vyšetření dosahuje u PET/MR celkem 45–55 minut.

Hodnocení nálezů

PET/MR i PET/CT vyšetření byla hodnocena pomocí multimodálního rozhraní SyngoVia molecular multimodality imaging (Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). Použita byla fúze zobrazení PET a CT, resp. PET a MR s možností paralelního zobrazení fúze mezi jednotlivými rekonstrukcemi CT obrazů nebo sekvencemi magnetické rezonance. Hodnocení probíhalo standardizovaným popisem s posouzením lokálního nálezu, uzlinového, kostního případně jiného vzdáleného postižení s doplněním nálezu ostatních patologií.

Při zobrazení PET/CT byla většina nálezů zaměřena především na uzlinovou a skeletální diseminaci, méně často šlo o vynucené hodnocení lokálního stagingu při nemožnosti provést MR i primárně diagnostikovaného Ca. Při hodnocení stagingu pomocí PET/MR byla hodnocena kritéria lokálního postižení prostaty pomocí PIRADS verze 2.1. Vždy byla hodnocena restrikce difuze jako výraz celularity pomocí DWI, dále extrakapsulární extenze, infiltrace nervově-cévních svazků, infiltrace semenných váčků, močového měchýře, rekta nebo svalů pánevního dna jako u regulérně provedeného vyšetření magnetickou rezonancí. Hodnocení morfologické bylo kombinováno s hodnocením farmakokinetickým pomocí Patlakova modelu. U všech vyšetření byla dále hodnocena dále diseminace v uzlinách a kostech pomocí jednak PET zobrazení, dále i pomocí difúzně vážených obrazů i zobrazení na „water“ a „fat“ obrazech.

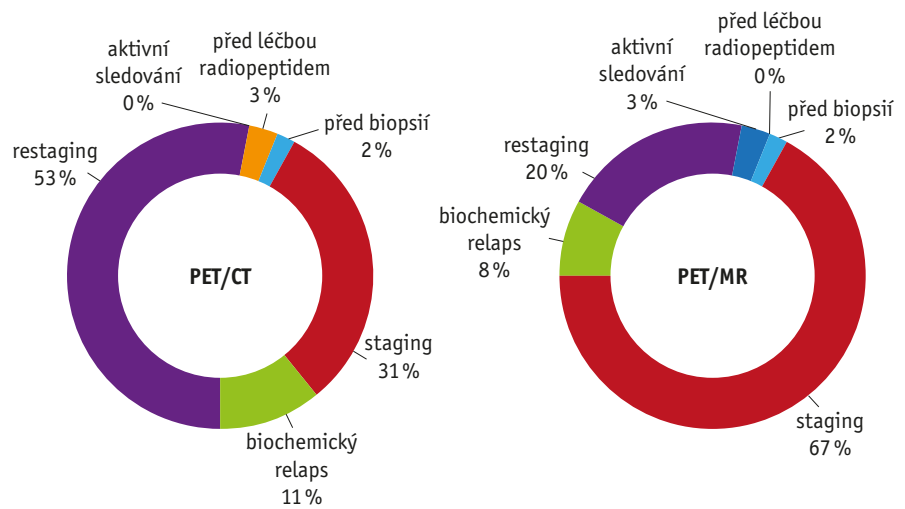
VÝSLEDKY

Indikace k zobrazení a volba techniky vyšetření

Celkově jsme provedli 200 vyšetření PET/CT a 300 vyšetření PET/MR pomocí ^{68}Ga -PSMA-11 a to celkově u 449 mužů. Opakovaná vyšetření byla provedena u 43 mužů. U 15 mužů bylo provedeno ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT 2krát, u pěti mužů 3krát. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MR bylo provedeno u 14 mužů 2krát a u tří mužů 3krát. Konečně u šesti mužů bylo provedeno PET/MR dále následně PET/CT. Shrnutí a porovnání jednotlivých indikací k vyšetření u obou metod je v grafu 1.

Při porovnání indikací PET/CT a PET/MR jsou zřetelné některé významné rozdíly v zastoupení. Pro PET/CT vyšetření bylo jednoznačně nejčastější indikací stanovení stupně diseminace nebo změny rozsahu postižení pro restaging onemocnění při posouzení efektu zavedené léčby nebo při rozhodování o změně strategie terapie u nemocných. Taková vyšetření tvořila 53 % PET/CT, naproti tomu u PET/MR pouze 20 %.

Staging onemocnění u nemocných s prvně stanovenou diagnózou byl častěji prováděn pomocí PET/MR, kdy stagingové vyšetření tvořila více než 2/3 indikací (67 %). PET/CT stagingové

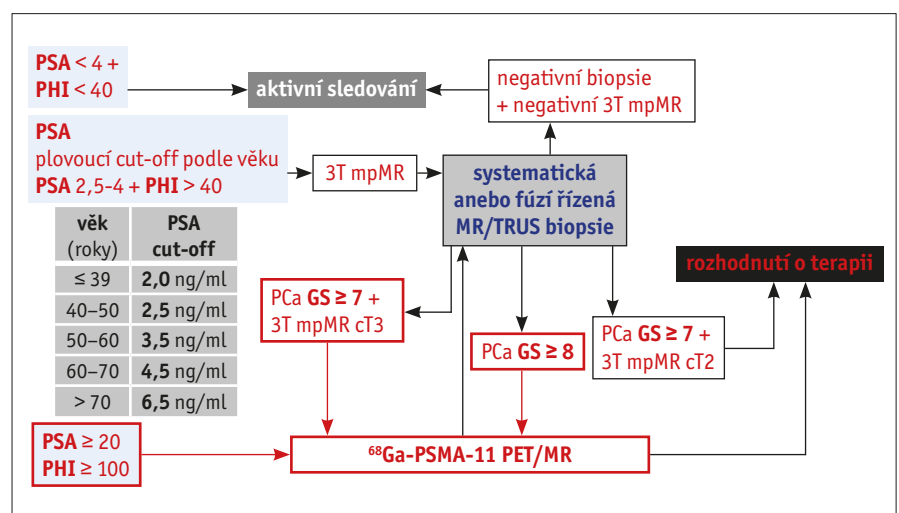


Graf 1. Grafy porovnávají zastoupení indikací u vyšetření PET/CT a PET/MR s podáním ^{68}Ga -PSMA-11
Graph 1. Graphs to compare the indication ratios of the PET/CT and PET/MRI with the application of ^{68}Ga -PSMA-11

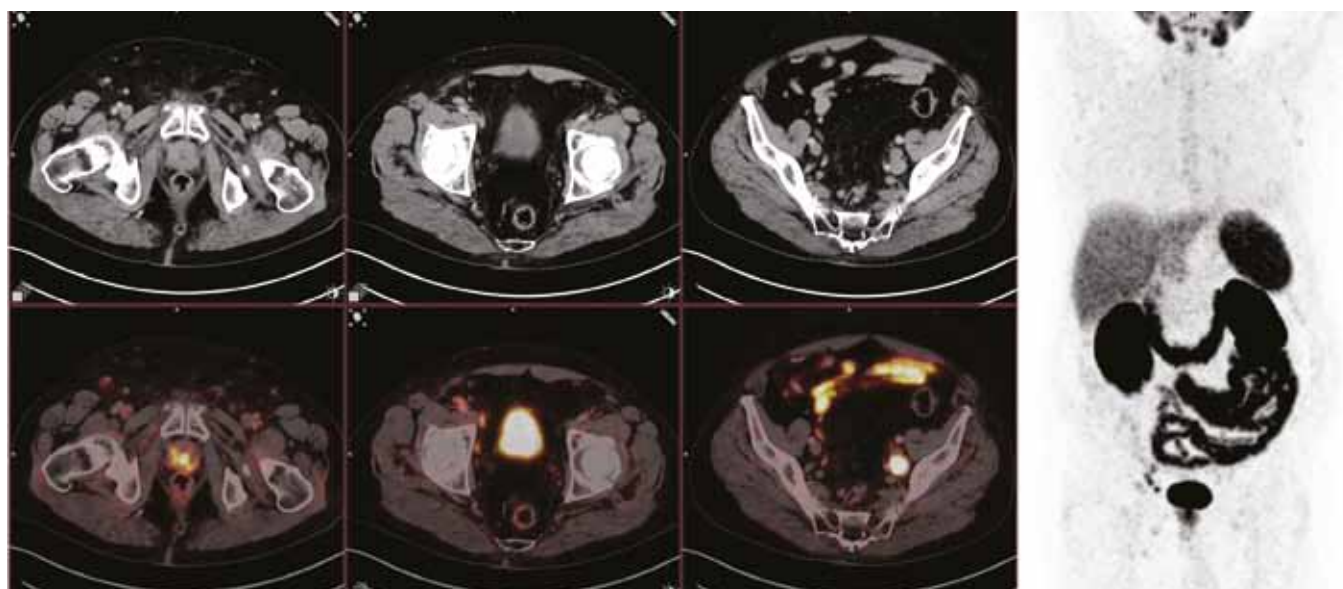
vyšetření tvořila jen méně než 1/3 (31 %), vyšetření byla prováděna jen u nemocných, kde byla již z předchozího vyšetření zjevná diseminace onemocnění ve skeletu nebo uzlinách na vyšetření magnetickou rezonancí, nebo u nemocného nebylo možné z kontraindikace možné PET/MR provést. V návaznosti na klinické zkušenosti při diagnostice karcinomu prostaty byl ve spolupráci pracovišť Kliniky zobrazovacích metod, Urologické kliniky, Onkologické a radioterapeutické kliniky a Oddělení imunodiagnostiky FN Plzeň vytvořen diagnostický algoritmus pro primární diagnostiku rizikového karcinomu prostaty, kde je ^{68}Ga -PSMA-11-PET/

MR pevně zařazeno do diagnostického schématu. Schéma zařazení vyšetření do algoritmu ukazuje obrázek 1. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MR je indikováno primárně v případě hodnot PSA více než 20 ng/ml nebo s hodnotou indexu zdravé prostaty (PHI) nad 100 jako sekundární zobrazovací metoda po provedení biopsie, je-li po biopsii a provedení multiparametrického MR stanoveno GS ≥ 7 a současně velikost tumoru větší než cT3 (dle 8. revize TNM), anebo u jakékoli velikosti tumoru cT v rámci TNM stagingu, pokud Gleasonovo skóre dosáhne hodnoty 8 a více.

Podobný podíl na indikacích u obou modalit měla vyšetření u biochemického



1 Schéma ukazuje postavení ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MR u nově diagnostikovaného karcinomu prostaty ve Fakultní nemocnici v Plzni
Flow-chart of the work-up of the newly diagnosed prostatic carcinoma using ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MRI



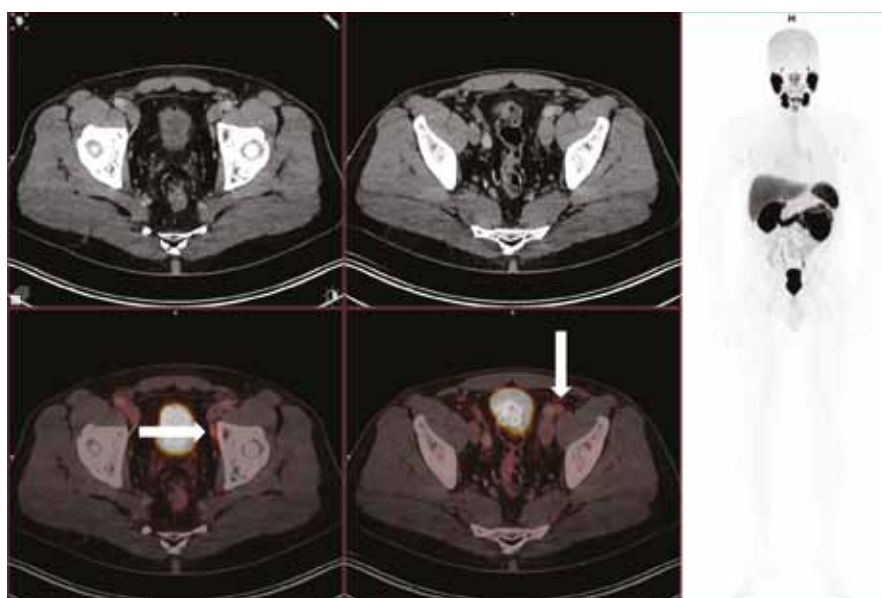
2 Stagingové ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT zobrazující uzlinové metastázy s nestejnou akumulací radiofarmaka vpravo v zevním ilickém traktu a vlevo ve vnitřním ilickém traktu, je zřejmé limitované zobrazení lokálního postižení ve smyslu etrakapsulární extenze
 ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT in staging, different accumulation of ^{68}Ga -PSMA-11 within the lymph node metastases on the left and right half of the pelvis. The limitation of PET/CT in the extracapsular extension assessment is evident

relapsu onemocnění – u PET/CT tvořila vyšetření 11 %, u PET/MR 8 %. U vyšetření před cílením biopsie u nemocného s laboratorně jednoznačnou přítomností Ca, při původně negativní biopsii, byl poměr shodný – jednalo se o 2 % vyšetření shodně u obou skupin. Jednoznačnou odlišnost k indikaci je vidět u dvou skupin. Zobrazení k dosimetrii před zvažovanou terapií ^{177}Lu -značeným PSMA analogem jsme na vyžádání univerzitní kliniky v Heidelbergu provedli u šesti nemocných, vzhledem k nutnosti

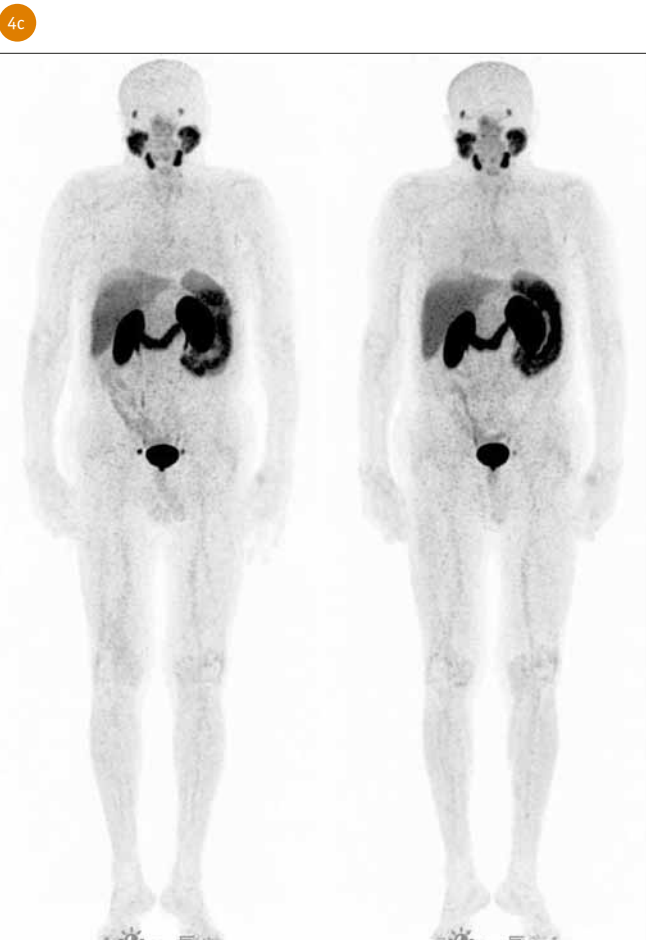
provést celotělové zobrazení v širokém field-of-view jsme tato vyšetření prováděli výhradně pomocí PET/CT. Naproti tomu u devíti vyšetření jsme provedli zobrazení pomocí PET/MR v indikaci aktivního sledování (active surveillance) u nemocných se známým karcinomem prostaty limitovaného rozsahu s nízkým stupněm rizika. Jednalo se o celkem o šest mužů, u nichž nebyla podávána žádná terapie, pouze byl monitorován jejich klinický stav a hladiny PSA a index zdravé prostaty PHI. U všech

nemocných bylo původně stagingové vyšetření provedeno pomocí ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MR, u tří mužů jsme následně provedli dvě kontroly, u dalších tří mužů tři kontroly.

U PET/CT jsme volili techniku vyšetření v celotělovém rozsahu s vyšetřením od vertexu po celé dolní končetiny včetně nohou u nemocných, u nichž je vyšetření indikováno z důvodu biochemického relapsu, nebo při vyšetření před a po terapii ^{177}Lu -značeným PSMA analogem, jednalo se celkem o 28



3 Vyšetření u biochemického relapsu po robotické prostatektomii s postupně rostoucí hladinou PSA až na 0,2 ng/mL. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT zobrazuje nezvětšené uzliny v zevním ilickém traktu vlevo s mírnou akumulací ^{68}Ga -PSMA-11, původní Gleasonovo skóre bylo 3 + 3, po cíleném ozaření pokles hladiny k nule.
 Biochemical relapse, original Gleason score 3 + 3, after robotic prostatectomy, serum PSA levels slowly grow to 0.2 ng/mL. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT shows two faintly accumulating lymph nodes on the left external iliac tract, after irradiation the serum level of PSA dropped to zero.



4 Vyšetření u biochemického relapsu s hladinou PSA 2 ng/mL. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT zobrazuje ne zvětšené uzliny s výraznou akumulací ^{68}Ga -PSMA-11 v pánvi, po jedné v obturatorní uzlině vlevo i vpravo (a), původní Gleasonovo skóre bylo 3 + 3, po cíleném ozáření pokles hladiny k nule, později opět vzestup, další vyšetření (b) s odstupem roku se vzestupem hladiny PSA na 0,7 ng/mL ukazuje opětovnou akumulaci jen vlevo, porovnání celotělových záznamů PET (c).

Biochemical relapse, original Gleason score 3 + 3, after robotic prostatectomy, serum PSA levels slowly grow to 2 ng/mL. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT shows two lymph nodes with high accumulation in obturator group (a), one node on each side. One year (b) after irradiation the serum level of PSA grew again to 0.7 ng/mL. The accumulation visible on the left sided lymph node only shows recurrent disease (c).

vyšetření. U ostatních indikací vyšetření jsme provedli v rozsahu hlava, trup až po horní polovinu stehů (172 vyšetření).

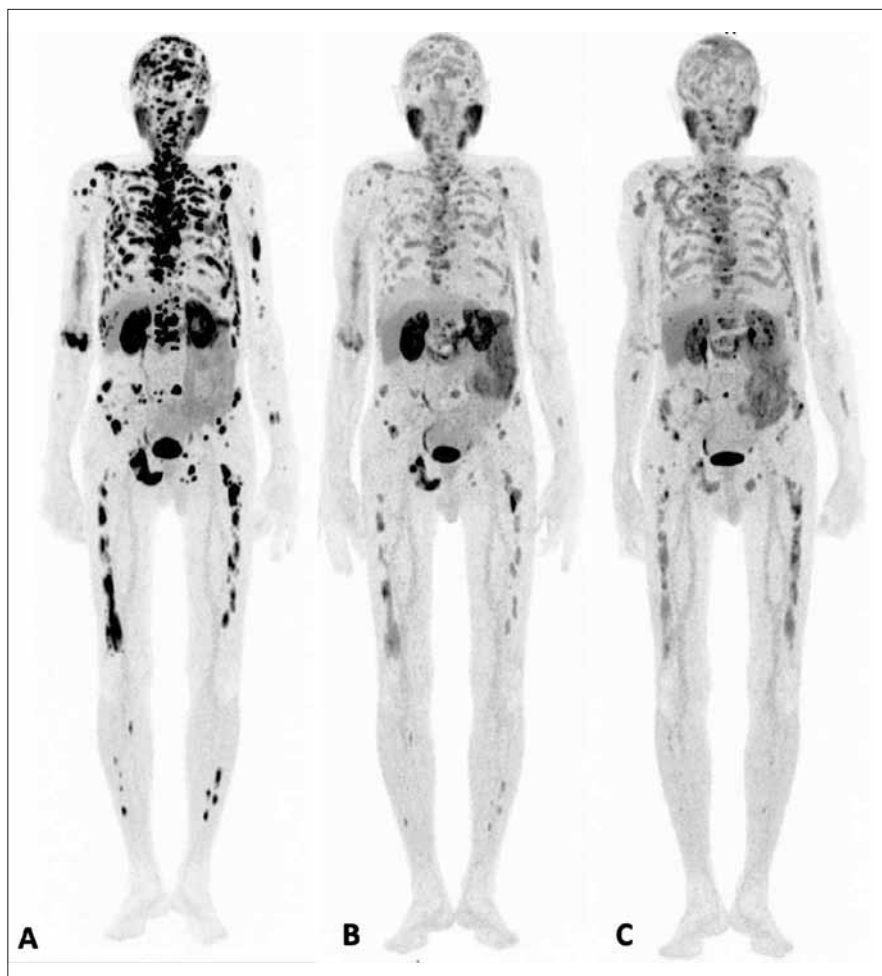
Odlišnosti techniky u PET/MR vyšetření byly předmětem volby mezi vyšetřením nemocných, u nichž byla provedena radikální prostatektomie a u těch, kde je prostata zachována, nebo jde o vyšetření stagingové. U nemocných po prostatektomii bylo provedeno vyšetření jen celého trupu s hlavou, celkem šlo o 76 vyšetření, u všech ostatních 224 vyšetření šlo o vyšetření s provedením cíleného vyšetření prostaty, s následným vyšetřením hlavy a trupu.

Bezpečnostní charakteristiky vyšetření

Ani u jednoho z vyšetřených mužů se neobjevily po podání radiofarmaka závažné život ohrožující komplikace, u celkem pěti mužů došlo v navazujícím období ke zhoršení renálních funkcí s elevací kreatininu a urey. Nezaznamenali jsme žádné bezprostřední život ohrožující komplikace do 30 dnů po podání radiofarmaka, jak již bylo uvedeno v předběžném reportu v roce 2018. Jedno úmrtí na plicní embolii bylo zaznamenáno u nemocného, u něhož byla překvapivým nálezem PET/CT rozsáhlá diseminace Ca prostaty. K úmrtí došlo do 32 dnů po podání radiofarmaka, u nemocného byly jako projev pokročilosti onemocnění nalezeny metastázy v mozku a v játrech.

Z hlediska kontroly bezpečnosti označení prekursoru radionuklidem,

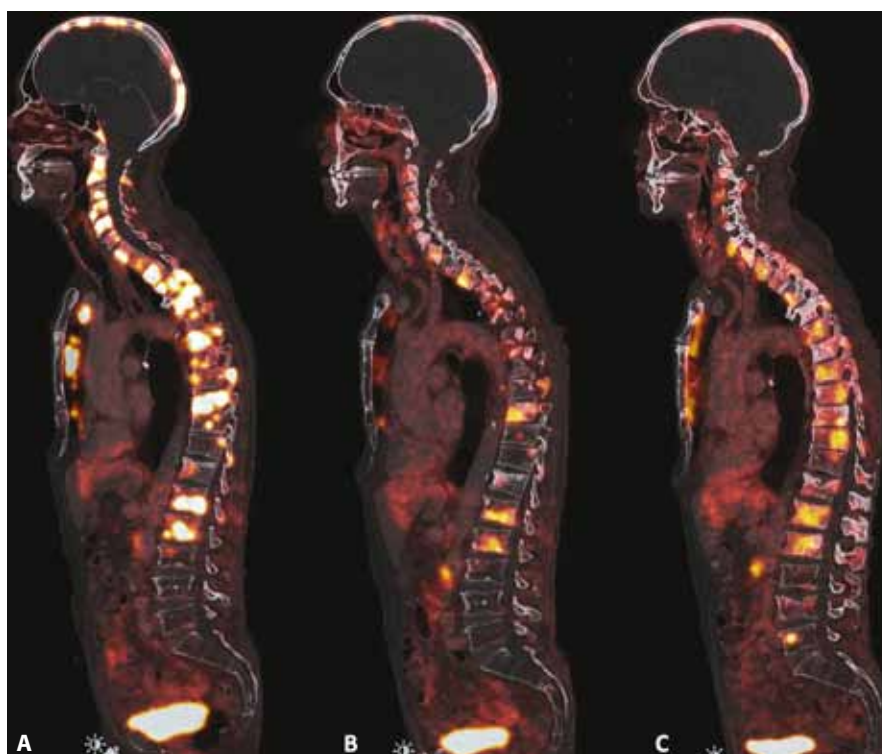
5a



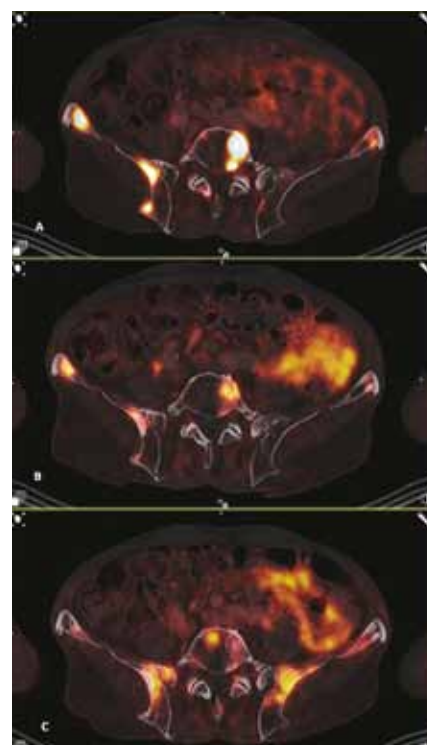
5 Vyšetření před aplikací ^{177}Lu -PSMA-607 (A), po první (B) a druhé dávce terapie (C). (a) celotělové záznamy; (b) sagitální rekonstrukce zobrazení páteře; (c) zobrazení v úrovni pánve. Je vidět výrazný efekt po první dávce terapie, po druhé přetrvávající efekt vůči bazálnímu vyšetření, ale pomalou progresi dřeňového postižení. Vyšetření prováděna ve Fakultní nemocnici v Plzni, terapie aplikována v Univerzitní nemocnici v Heidelbergu.

^{68}Ga -PSMA-11 examination before therapy with ^{177}Lu -PSMA-607 (A), after first treatment (B), and after second treatment (C). (a) whole-body PET images; (b) sagittal fused spinal imaging; (c) axial pelvic imaging. The treatment response after first application was marked, after second treatment is visible the faint increased growth of the medullar infiltration. All imaging made in University Hospital Pilsen, treatment provided and led completely by the University Hospital Heidelberg.

5b



5c



nebyla za celou dobu obou programů zaznamenána žádná událost, která by znamenala nedostatečnou radiochemickou čistotu farmaka, a tedy nemožnost uvolnit látku pro podání nemocným.

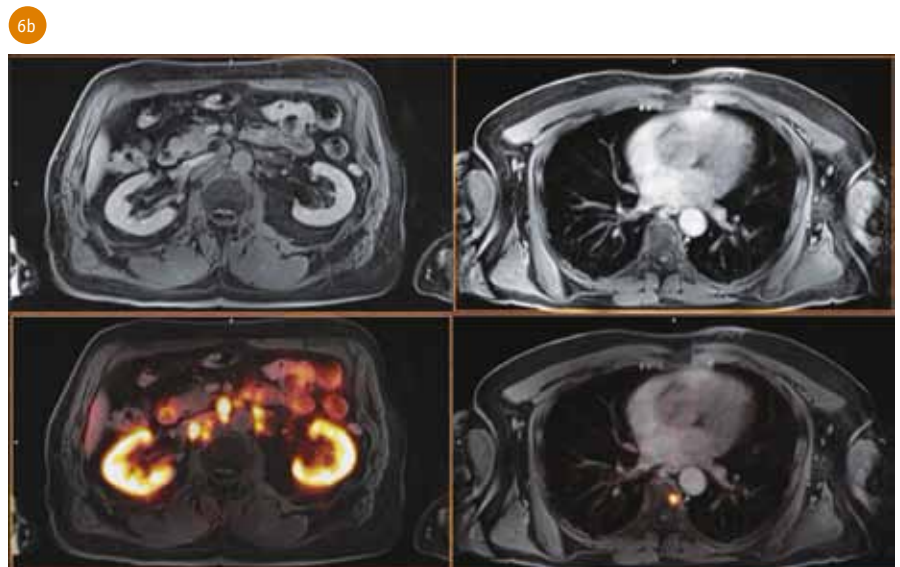
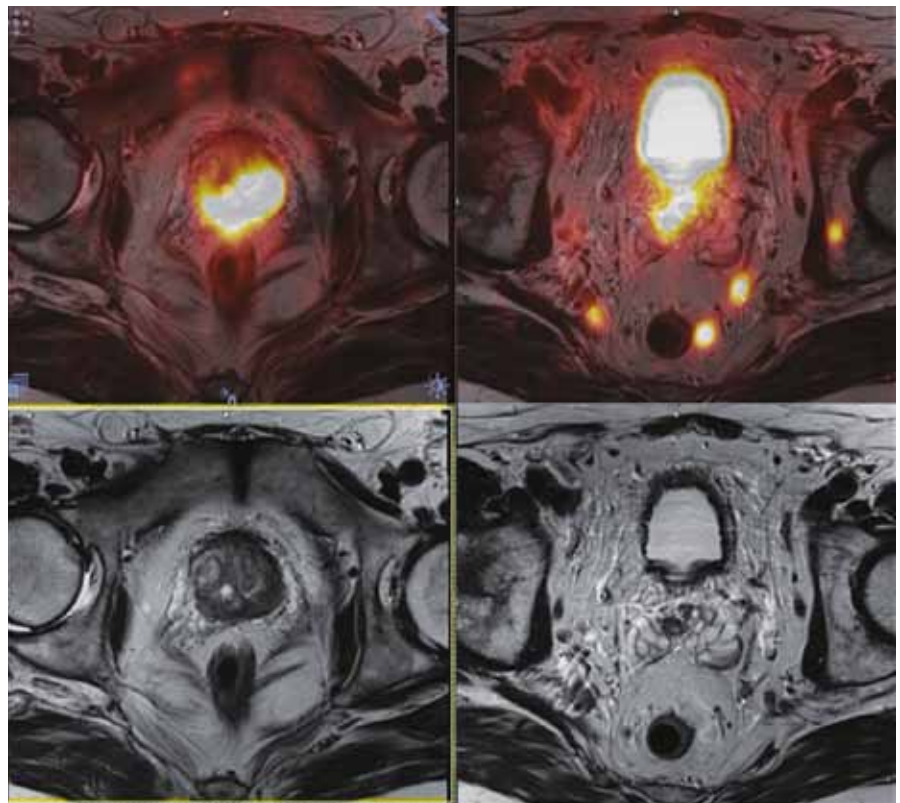
Logistika přípravy radiofarmaka

Významným faktorem, který ovlivňuje možnosti nasazení diagnostiky ^{68}Ga -PSMA-11 do rutinního provozu, je výtěžnost eluce generátoru po dobu jeho životnosti. Po dobu klinického zkoušení v roce 2018 a 2019 jsme prováděli vyšetření s frekvencí dvou termínů v týdnu. Při tomto tempu frekvence vyšetření jsme byli schopni připravovat v prvních 3 měsících roční životnosti generátoru dostatečnou aktivitu radiofarmaka pro čtyři vyšetření z jedné přípravy, v následujících 8 měsících pro tři vyšetření, v posledních 3 měsících byla výtěžnost jedné přípravy dvou vyšetření. Po dobu trvání Specifického léčebného programu v roce 2020 jsme zvýšili počet termínů přípravy na tři až pět příprav v týdnu a tímto došlo k významnému zvýšení výtěžnosti eluce, že bylo možné v prvních 4 měsících připravovat radiofarmakum pro pět vyšetření z jedné eluce, v dalších 6 měsících pro čtyři vyšetření a v posledních 2 měsících pro tři vyšetření.

DISKUSE

Logistické aspekty přípravy a použití ^{68}Ga -PSMA-11

Hlavním cílem naší prospektivní studie bylo posoudit v klinickém nasazení možnosti diagnostiky CAP pomocí radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11, a to v neselektované populaci nemocných. Naše zkušenosti ukázaly na vysokou bezpečnost a logistickou spolehlivost proveditelnosti vyšetření ve všech indikacích zobrazení u karcinomu prostaty. Logistika vyšetření s ^{68}Ga -PSMA-11 v porovnání s vyšetřením pomocí ^{18}F -fluorocholinu ukazuje na několik zásadních výhod vzhledem k organizaci vyšetření (1, 2, 10, 11). Místní příprava radiofarmaka dovozuje pružně reagovat na požadavky na vyšetření u nemocných s karcinomem prostaty – jak v indikacích k vyšetření stagingu při rozhodování o radikální prostatektomii, nebo radikální radioterapii –, současně

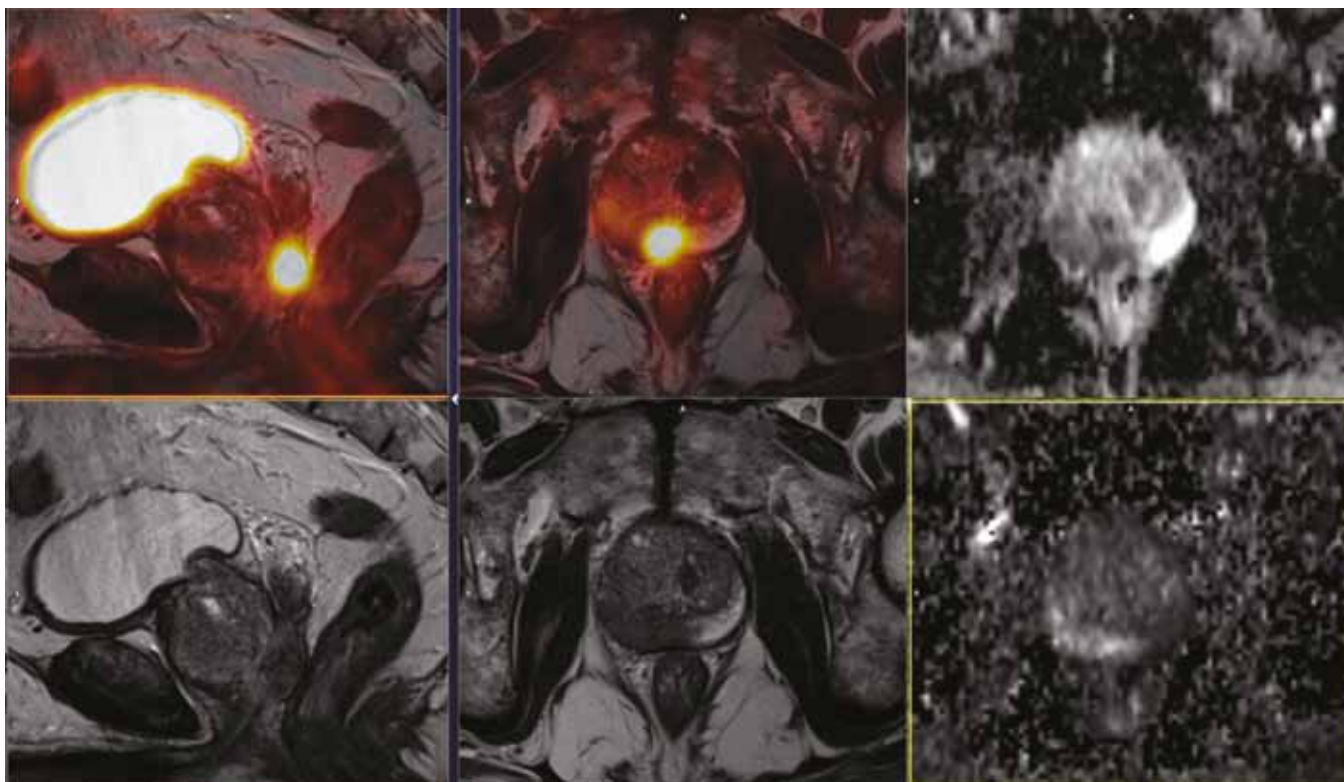


6 Staging karcinomu prostaty s vysokým rizikem. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MR ukazuje extrakapsulární extenzi a pánevní uzlinové metastázy (a), vzdálené retroperitoneální metastázy a kostní metastázu (b).

Staging of the high-risk prostatic carcinoma using. ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MRI, the tumor exhibits extra-prostatic extension, and also the lymph node metastatic spread in multiple groups (a), also into retroperitoneal distant lymph nodes, and finally also into skeleton (b).

dovolí zařazovat do programu pravidelně nemocné s biochemickým relapsem po původně nulových hodnotách PSA po radikální léčbě. Vyšetření v indikaci u chronického rekurentního onemocnění při postupném nasazování jednotlivých linií léčby, a to včetně léčby metastatického kastrálně rezistentního

onemocnění. Omezené výrobní kapacity ^{18}F -fluorocholinu a problémy s transportem a také v některých obdobích i nespolehlivosti dodávek často limitovaly přístup nemocných k vyšetření v dostatečném množství. Příprava na místě tyto nedostatky zcela odstraňuje. Možnost připravovat radiofarmakum



7 ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR ukazuje komplementární roli MR a PET, PET. Vyšetření neukazuje celý rozsah vyšetření, část tumoru u nemocného s Gleasonovým skóre 5 + 4 nevykazuje zvýšenou vazbu radiofarmaka, současně v této oblasti extrakapsulární extenze nádoru s infiltrací nervové cévního svazku.

⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MRI shows complementary roles of PET and MRI, the tumor has a part where ⁶⁸Ga-PSMA-11 accumulation is absent, this part of the tumor was classified by biopsy as Gleason pattern 5, Gleason score in patient was 5 + 4. The non-accumulating part of the tumor has pronounced extracapsular extension with the spread into the neurovascular bundle.

i následně další elucí po 3 hodinách umožní provést v jeden den až deset vyšetření na začátku životnosti generátoru, na konci jeho životnosti ještě šest vyšetření denně, je-li prováděno vyšetření s vysokou frekvencí, minimálně čtyři eluce týdně.

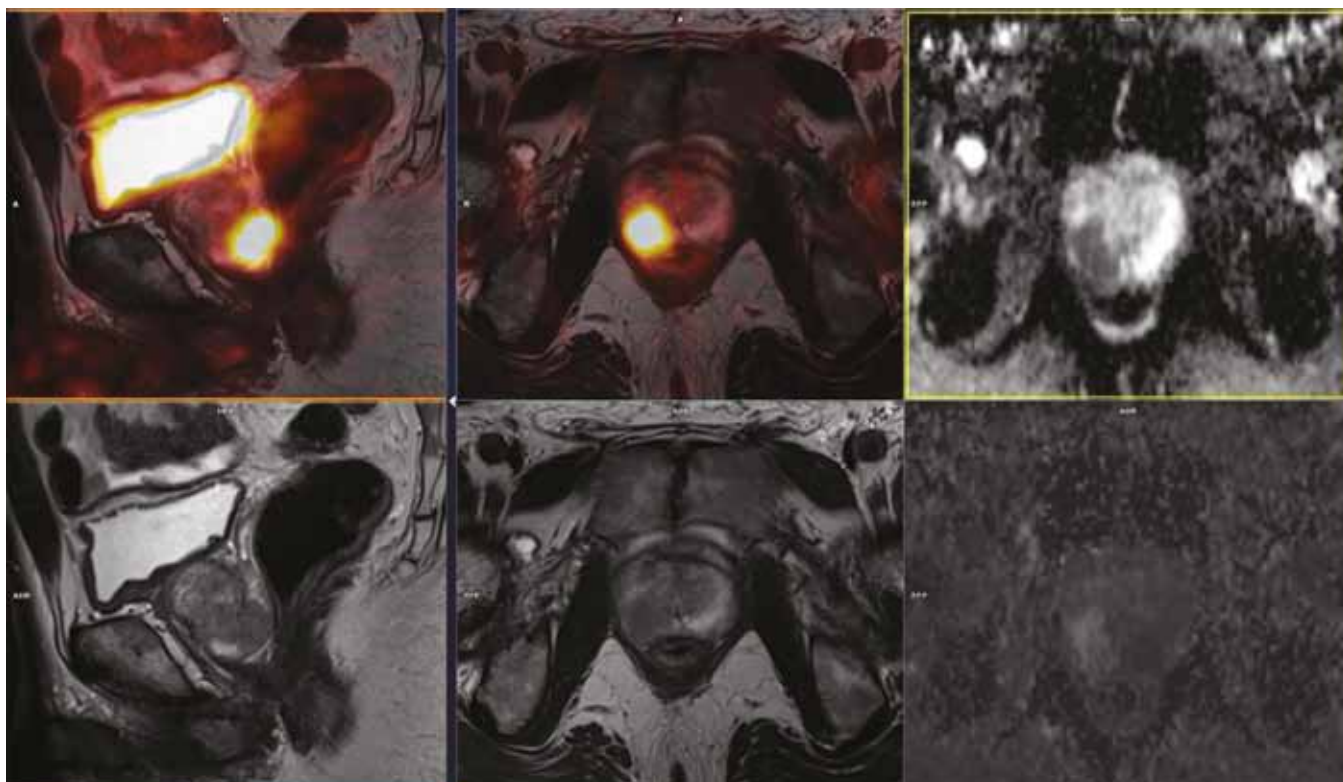
Východiska použití ⁶⁸Ga-PSMA-11

CAP buňky typicky vykazují zvýšenou expresi genu pro PSMA, proto je možné tohoto faktu využít pro cílené zobrazení. U ⁶⁸Ga-PSMA-11 (Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC; HBED = N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)]) byla opakovaně prokázána vysoká afinita k vazbě na PSMA při použití PET/CT s tímto radiofarmakem. Obecně, dostatečné vychytávání radiofarmaka je podmínkou vizualizace nádorové tkáně jako primární, tak i sekundární, a to zejména ve vztahu k normální tkáni vlastního orgánu, tedy prostaty. Ačkoliv u normálního epitelu prostaty, ale i v místech benigní hyperplazie prostaty byla imunohistochemicky

prokázána také exprese PSMA, intenzita exprese je studiemi udávána nižší, než je tomu u karcinomu prostaty. Zatímco v normální tkáni prostaty byla úroveň akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-11 v hladinách SUV_{max} mediánu mezi 2,4 až 3,9, s maximem SUV_{max} od 6,6 do 8,6, v nádorové tkáni primárního tumoru se pohybují ve studiích udávané akumulace do od 2,7 do 90,7. Nižší úroveň akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-11 jsou typicky u nádorů, které nemají metastázy ani v uzlinách ani ve skeletu (12). Ve skupině 130 nemocných s intermediálně až vysoce rizikovým CAP, kde byl prováděn staging onemocnění, bylo zjištěno, že jen 8,4 % CAP nevykazuje zvýšení akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-11, nebo je její zvýšení jen minimální (12, 13). Podobné výsledky udávají i další studie 7,1 % (14, 15). V této studii s 90 karcinomy prostaty bylo nemožné odlišit tkáň CAP od benigní tkáně až v osmi případech (8,9 %), naproti tomu v 82 případech (91,9 %) byla hodnota SUV_{max} vyšší než v normální tkáni. Zajímavé je sdělení, že jen 65 primárních nádorů (72,2 %) dosahovalo vyšší hodnotu SUV_{max} než 6,6. Zajímavá je právě hodnota SUV_{max} 6,6, jež byla také nejvyšší hodnota SUV_{max} benigní tkáně zachycené v celém souboru. Jak je vidět z daných výsledků, provedení PET/CT při stagingu onemocnění lokálně v oblasti prostaty trpí vážnými problémy možná až v ¼ případech. Lze tedy konstatovat, že lokální staging pomocí PET/CT s ⁶⁸Ga-PSMA-11 trpí významnými nedostatky, které nedovolují jej využít namísto provedení magnetické rezonance k odlišení tumoru a benigní hyperplazie, nehledě na další zcela podstatnou závadu PET/CT, tj. nemožnost posoudit lokální extrakapsulární extenzi nádorů. PET/MR významně přispívá k vyšší diagnostické přesnosti a výtěžnosti při primárním stagingu z pohledu lokálního nálezu postižení prostaty i extrakapsulárního šíření (16, 17).

Výhoda PET/MR pochopitelně tkví v jednoznačně spolehlivější zobrazení nádorové tkáně v prostatě. U PET/MR je možné využít všech možností zobrazení CAP, včetně T2 vážených obrazů

Výhoda PET/MR pochopitelně tkví v jednoznačně spolehlivější zobrazení nádorové tkáně v prostatě. U PET/MR je možné využít všech možností zobrazení CAP, včetně T2 vážených obrazů



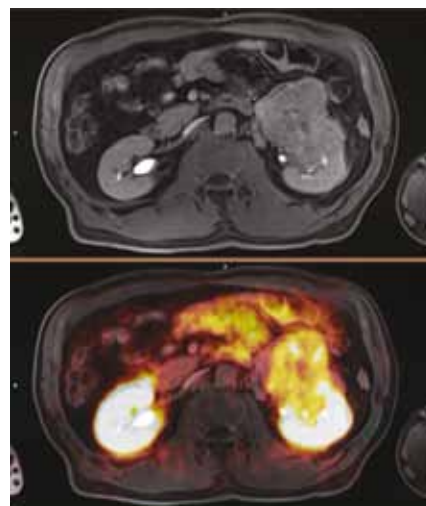
8 ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR ukazuje komplementární roli MR a PET. Pomocí MR zobrazení je možné identifikovat extrakapsulární extenzi, v nádorové tkáni je výrazná restrikce difuze.

⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MRI shows the fitting the accumulation and MRI image within the small carcinoma, but only MRI T2 image showed extracapsular extension, DWI image shows high-grade cellularity with the diffusion restriction.

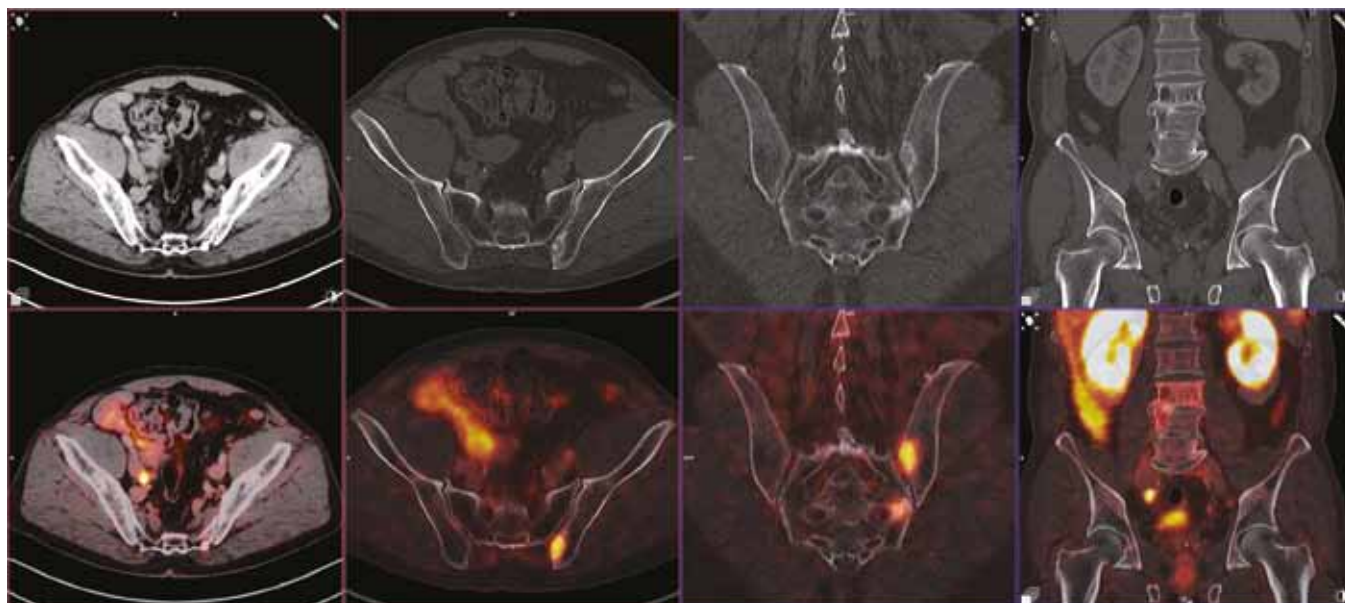
s vysokým rozlišením, které dovolují odlišit často i diskretní infiltraci přesahující pseudokapsulu (tzv. extrakapsulární extenzi), dále infiltraci nervově-cévního svazku, semenných váčků i okolních extraprostatických struktur. Pomocí difuzního zobrazení je významně zvýšena možnost odhalení nádorů prostaty, které, ač mají vysokou hodnotu Gleasonova skóre 8 a více s minimálně v jedné položce součtu s pattern 5, mohou mít v některých případech jen nevelké nebo i zcela absentující zvýšené akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-1. I když takový nádor dále nevykazuje zvýšenou akumulaci ⁶⁸Ga-PSMA-11, je možné nádorovou tkáň identifikovat, neboť tyto nádory jsou typicky vysoce buněčné a je v nich výrazná míra estrikce difuze. Hodnocení je pak významné zejména pomocí kvantifikace aparentního difuzního koeficientu (ADC), kdy hodnota ADC_{min} pak klesá často až k hodnotám pod $600 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Metastázy CAP u primárního stagingu onemocnění, tedy u nádoru k léčbě naivnímu, mají velmi podobnou afinitu

k radiofarmaku jako primární nádory v daném okamžiku. Jsou-li nádory primární vysoce akumulující ⁶⁸Ga-PSMA-11, pak jejich metastázy také akumulují vysoce, naopak málo akumulující nádory mají málo akumulující metastázy (2, 14, 18–20). Ve vztahu ke stagingu CAP je tedy nutné zdůraznit značnou potřebu provedení stagingového PET vyšetření s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11 i z důvodu možného posuzování rekurence onemocnění, nebo posuzování léčebné odpovědi. Je to ostatně velice podobné jako u onemocnění jiných, u nichž je používána ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy. Problematické se zdá provádění ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET u nemocných s biochemickým relapsem bez znalosti původní akumulace ⁶⁸Ga-PSMA-11, a u nemocných, u nichž byl původní nádor s Gleasonovým skóre 3 + 3 nebo 3 + 4. Studie totiž prokazují, že u malého objemu metastatické tkáně, a navíc u nádorových procesů dobře diferencovaných s nízkým Gleasonovým skóre, je pravděpodobnost detekce uzlinových metastáz nízká, zejména je-li použita antiandrogenní léčba, která



9 Náhodný nález renálního karcinomu u ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MR; v tkáni nádoru ledviny zvýšená vazba radiofarmaka
Incidental finding of ⁶⁸Ga-PSMA-11 accumulation renal cell carcinoma of the left kidney



10 **Koincidence metastatického postižení uzliny** v pravé polovině pánve a křížové a kyčelní kosti vlevo metastázami a současně nenádorové postižení charakteru Pagetovy nemoci v oblasti bederní páteře, která se také vyznačuje vysokou vazbou ^{68}Ga -PSMA-11, CT obraz umožňuje rozeznat metastázy a pagetoidní přestavbu

Coincidence of the ^{68}Ga -PSMA-11 accumulation lymph node metastasis in the right half of the pelvis, bone metastases in left part of the sacral bone, left iliac bone, and ^{68}Ga -PSMA-11 accumulation within lumbar vertebrae due to the Paget disease. Only the knowledge of CT Paget disease appearance enables to differentiate both type of the involvement.

je v daném okamžiku účinná alespoň v limitované úrovni (7). Naproti tomu u nádorů s velmi vysokým vychytáváním ^{68}Ga -PSMA-11 je možné odhalit i mikrometastázy v nezvětšených uzlinách v rámci stagingu. Bylo prokázáno, že vztah akumulace ^{68}Ga -PSMA-11 k hladině PSA a Gleasonovu skóre není vždy zcela těsný, i když ve studii UPRIMNY bylo zjištěno, že skóre 7B, 8, 9 a 10 má tendenci mít vysokou akumulaci ^{68}Ga -PSMA-11. Z důvodu nejisté akumulace v primárním nádoru je tedy vhodné, zejména u nemocných s rizikovým CAP, provést stagingové vyšetření pomocí ^{68}Ga -PSMA-11 i s ohledem na budoucí očekávanou možnost restagingu pomocí PET. Přesto byla u více studií prokázána vyšší spolehlivost ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT při průkazu příčiny biochemického relapsu, a to jak vyšší senzitivitou, tak specifitou v porovnání s použitím CT nebo PET/CT s podáním ^{18}F -FCH. Tyto výsledky nepřekvapují, protože pomocí ^{68}Ga -PSMA-11 nedochází k častému zobrazení uzlin falešně pozitivně, jako je tomu vlivem aktivace germinativních center u vyšetření s cholinovými radiofarmaky. Podobně tomu je tak i u zobrazování kostní dřeně, která v některých případech aktivace vykazuje vysoký obrát cholinu z důvodu vysoké proliferativní a růstové aktivity, nikoliv

z důvodu růstu metastatické tkáně. Význam použití ^{68}Ga -PSMA-11 stoupá se vznikem rezistence na antiandrogenní léčbu, dále pak i s přítomností chemorezistence na terapii například taxany. Jelikož u rezistentní tkáně se současně projevuje stoupající exprese PSMA v buňkách proliferujícího nádorového klonu, stoupá i schopnost vázat PSMA ligandy.

^{68}Ga -PSMA-11 se považuje za vhodné farmakum k posouzení afinity k terapeutickému partnerovi ^{177}Lu -PSMA-607, nebo k dalším látkám s navázaným zářičem ^{228}Ac . Předmětem klinického zkoušení je stále správné nasazení této terapie v sekvenci dalších možností léčby, ale jednoznačně lze ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT v celotělovém rozsahu použít jako dozimetrické vyšetření. Celotělové vyšetření dovolí zhodnotit možný účinek terapie, a to včetně odhadnutí případných nežádoucích účinků, jakými je hlavně xerostomie a atrofická tracheo-bronchitida.

^{68}Ga -PSMA-11 akumulace mimo prostatu

Za zmínku stojí také fyziologická distribuce ^{68}Ga -PSMA-11 ve tkáních s vysokou koncentrací PSMA. Nejvyšší úroveň akumulace byly zaznamenány ve žlázových

orgánech, jakými jsou slinné žlázy – glandula parotis, glandula sublingualis, glandula submandibularis, a dále slzná žláza. Dokonce vzhledem k akumulaci ^{68}Ga -PSMA-11 v oblasti kolem ústí tubae pharyngotympanicae byly objeveny slinné žlázy i v epipharyngu (1, 2). Často jsou vysoké úrovně akumulace přítomné také v nosní sliznici a sliznici tracheální a průduškové. Intraabdominální orgány akumulují zvýšeně také ^{68}Ga -PSMA-11, především oblast duodena, dále v játrech a ledvinách.

Zvýšená vazba ^{68}Ga -PSMA-11 se vyskytuje také v neurogenních strukturních, nesmí být zaměněna za uzlinové postižení – především v gangliích hrudního sympatiku, např. v ganglion stellatum, dále pak v sympatických gangliích coeliackých, mezenterických, renálních a plexus solaris a plexus aorticus (21).

Z patologických procesů byla prokázána zvýšená akumulace v mnoha nádorových procesech, melanomu, mozkových nádorech, cholangiogenních tumorech, renálním karcinomu apod. Podstatné pro staging a restaging onemocnění je také akumulace PSMA ligandů v Pagetově nemoci, kde radiologický obraz a jeho znalost hraje velmi zásadní diferenciální diagnostickou roli (22).

PET/CT a PET/MR s podáním ⁶⁸Ga-PSMA-11

Při porovnání významu PET/MR a PET/CT u karcinomu prostaty je velmi důležitých několik aspektů – primární otázka vedoucí k indikaci musí být položena jasně. Pokud jde o staging onemocnění, kdy je podstatnou informací charakter a rozsah postižení v prostatě s nutností posoudit i extrakapsulární šíření nádoru, pak je jednoznačná indikace k PET/MR. Na druhou stranu, pokud jde o nemocného po radikální prostatektomii a dochází k biochemickému relapsu, je v prvoplánové úvaze optimální vyšetření celotělově pomocí PET/CT, nicméně velice vzácně jde o přítomnost solitárního metastatického postižení mimo oblast vyšetření od hlavy po proximální třetinu stehien. Proto je indikace obou metod možná. Pokud se neprovádí vyšetření v celotělovém rozsahu a neprovádí se současně cílené vyšetření pánve, je potom doba vyšetření trupu s hlavou relativně srovnatelná – PET/MR šest pozic po 4 minutách, tedy 24 minut, u PET/CT sedm pozic po 2,5 minutách, tedy 17,5 minut. U celotělových vyšetření a vyšetření s cíleným zobrazením pánve se pak doby vyšetření už liší podstatně, kdy PET/CT v celotělovém rozsahu trvá přibližně 30 minut, avšak PET/MR kolem 50 minut. Jednoznačnou indikací celotělového vyšetření je jediné zvážení indikace podání SPMA ligandu s ¹⁷⁷Lu nebo ²²⁵Ac, u ostatních je možné zvážit obě techniky. Z hlediska plánování terapie včetně radioterapie lze využít obě metody (23, 24).

Ostatní farmaka ve srovnání s ⁶⁸Ga-PSMA-11

Natrium fluorid, resp. ¹⁸F⁻, fluoridový iont je radiofarmakum, které lze velice dobře využít k zobrazení kostních metastáz se zvýšenou osteoblastickou aktivitou, selhává však zčásti u diseminace karcinomu prostaty při vzniklé chemorezistenci. U chemorezistentních tehdy již antiandrogen-rezistentních onemocnění metastázy již nejsou schopny ovlivňovat tkáňovými faktory osteoblasty a navíc jsou osteoblasty zbaveny androgenní stimulace (podobně jako vlastní nádorové buňky karcinomu) a nejsou schopny osteosklerotickou tkáň tvořit. Kde fluoridový iont selhává zcela, je uzlinová nebo orgánová diseminace. Proti ⁶⁸Ga-PSMA-11 nemá ¹⁸F⁻ žádnou výhodu.

Již byly zmíněny výhody logistické i vazební ve srovnání s cholinovými farmaky. Odlišnost ⁶⁸Ga-PSMA-11 od cholinu lze shrnout zejména ve vztahu k silnější vazbě ⁶⁸Ga-PSMA-11 se stoupající rezistencí k léčbě a nižším úrovním vazby ve tkáních, jako jsou normální uzliny a normální kostní dřev. Cholinová farmaka jsou sice především markery lipidového metabolismu, zprostředkovávají tedy proliferaci tkání s výstavbou bifosfolipidových buněčných membrán, ale jsou distribuována také v závislosti na úrovni perfuze. Protože u tkání, kde je velmi vysoké prokrvení, dochází k velmi rychlé vazbě farmaka, dochází tak k neúměrně vyšší akumulaci cholinového radiofarmaka ve tkáních, jako jsou játra, ale i překrvené aktivované uzliny, nebo adenomyomatózní hyperplastická tkáň v prostatě. Tyto nevýhody ⁶⁸Ga-PSMA-11 postrádá.

¹⁸F-fluciclovín je v současnosti radiofarmakum registrované a dostupné pro zobrazení prostatického karcinomu (1, 2). Jeho zásadní nevýhodou je však jeho vlastní povaha látky mapující proteosyntézu. ¹⁸F-fluciclovín (anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid – FACBC) je syntetická aminokyselina značená ¹⁸F, která je analogem aminokyseliny L-leucinu. Akumulace v tkáních a také v nádorové tkáni je vyjádřením aktivity dvou membránových přenašečů aminokyselin – větší afinitu má k na sodík závislým přenašeči, méně k na sodík nezávislým přenašeči. Podobně jako jiné fluorované substance nedovoluje struktura fluciclovinu projít celým řetězcem syntézy proteinů. Fyziologicky se látka akumuluje v jaterním parenchymu a v tkáni pankreatu, dále také v aktivní kostní dřev. Hlavní indikace pro použití fluciclovinu je karcinom prostaty, především biochemický relaps karcinomu prostaty a obecně zobrazení jeho uzlinových metastáz. Naproti tomu jeho využití u kostní metastatické diseminace je omezené a je jeho hlavní nevýhodou. Hlavním problémem použití fluciclovinu je jeho nízká afinita ke kostním metastázám, a to zejména k metastázám s vysokým podílem osteosklerotické složky. V tomto ohledu není optimálním radiofarmakem pro definitivní posouzení rozsahu metastatické diseminace karcinomu prostaty. Tato nevýhoda fluciclovinu je jednoznačná ve srovnání s PSMA-ligandy. Horší detekce kostních metastáz je u fluciclovinu i při srovnání

s fluorocholinem, který se v části studií vyznačuje nižší senzitivitou k odhalení uzlinového postižení.

Kromě ⁶⁸Ga-PSMA-11 jsou v současnosti klinicky testovány i jiné ligandy PSMA s možností označit je jako ⁶⁸Ga, ale i ⁸F. Fluorované ligandy nabízejí několik výhod z hlediska akvizice dat. Kratší poločas rozpadu významně ovlivňuje četnost registrovaných kvantitativních měření s ubíhajícím časem po aplikaci, dále pak fyzikální vlastnosti – energie pozitronu – je u ⁸F příznivější vzhledem k jeho doletu ve tkáni. Z hlediska PET techniky akvizice dat je tedy obecně ⁸F příznivějším (vlastně optimálním) radioizotopem, proto je kvalita zobrazení vyšší. Technické problémy s akvizicí je možné ovlivnit přípravou, ale také akviziční a rekonstrukční technikou, jde zejména o haló efekt kolem močového měchýře a ledvin (25). Problematické je však to, že až na výjimky není možné připravovat radiofarmakum ad hoc na místě použití, výroba fluorovaných PSMA ligandů je tedy vázána na výrobu radiofarmak se všemi konsekvencemi – jednak kontroly kvality finálního produktu, tak pravděpodobně výsledné ceny radiofarmaka pro jednu aplikaci nemocnému.

ZÁVĚR

Výsledky vyšetření s ⁶⁸Ga-PSMA-11 a logistické zkušenosti s provedením 200 vyšetření PET/CT a 300 vyšetření PET/MR ukazují na mnohočetné přednosti při diagnostice karcinomu prostaty. Hlavní předností použití PET/MR je v případech rozhodování o následné terapii při primárně diagnostikovaném karcinomu, u vyšetření restagingového je snadnější a vhodnější vyšetření pomocí PET/CT. U onemocnění původně léčeného radikální chirurgickou nebo radioterapeutickou procedurou je vyšetření oběma metodami podobně proveditelné. Naše zkušenosti ukazují, že ⁶⁸Ga-PSMA-11 je farmakum bezpečné, jeho příprava z cold-kitu je bez problémů a ve srovnání s ⁸F-fluorocholinem je snadnější logistika, flexibilita a i diagnostická kvalita vyšetření je vyšší. Vyšetření ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT i PET/MR se stalo pevnou součástí diagnostických algoritmů u karcinomu prostaty ve Fakultní nemocnici Plzeň. ●

LITERATURA

1. **Alberts IL, Seide SE, Mingels C, et al.** Comparing the diagnostic performance of radiotracers in recurrent prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021 Feb 6. doi: 10.1007/s00259-021-05210-9 [Epub ahead of print].
2. **Kuten J, Fahoum I, Savin Z, et al.** Head-to-Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 with 18F-PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as a Reference Standard. *J Nucl Med* 2020; 61(4): 527–532.
3. **Satapathy S, Singh H, Kumar R, Mittal BR.** Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT for Initial Detection in Patients With Suspected Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* 2021; 216(3): 599–607.
4. **Hoffmann MA, Buchholz HG, Wieler HJ, et al.** Diagnostic Performance of 68Ga-PSMA-11 Positron-emission-tomography/Computed-tomography in a Large Cohort of Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Carcinoma. *Health Phys* 2020; 119(1): 141–147.
5. **Guberina N, Hetkamp P, Ruebben H, et al.** Whole-Body Integrated 68GaPSMA-11-PET/MRI imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. *Mol Imaging Biol* 2020; 22(3): 788–796.
6. **Emmett L, Metser U, Bauman G, et al.** Prospective, Multisite, International Comparison of 18F-Fluoromethylcholine PET/CT, Multiparametric MRI, and 68Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Men with High-Risk Features and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: Clinical Performance and Patient Outcomes. *J Nucl Med* 2019; 60(6): 794–800.
7. **Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Siepe G, Lambertini A, Schiavina R, Lodi F, Morganti AG, Fanti S.** 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA < 0.5 ng/mL. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(1): 11–19.
8. **Emmett L, Yin C, Crumbaker M, et al.** Rapid Modulation of PSMA Expression by Androgen Deprivation: Serial 68Ga-PSMA-11 PET in Men with Hormone-Sensitive and Castrate-Resistant Prostate Cancer Commencing Androgen Blockade. *J Nucl Med* 2019; 60(7): 950–954.
9. **Kessler M, Druckmann I, Levine C, et al.** 68Ga-PSMA-11 PET/CT Follow-Up of Patients with Prostate Cancer with Bone Metastases Who Had Reduced Bone Density after Androgen Deprivation Therapy. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(2): 277–282.
10. **Damjanovic J, Janssen JC, Prasad V, et al.** 68Ga-PSMA-PET/CT for the evaluation of liver metastases in patients with prostate cancer. *Cancer Imaging* 2019; 19(1): 37. doi: 10.1186/s40644-019-0220-x. PMID: 31186052; PMCID: PMC6560719.
11. **Schmidt Hegemann NS, Rogowski P, Eze C, et al.** Outcome After 68Ga-PSMA-11 versus Choline PET-Based Salvage Radiotherapy in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11): 3395. doi: 10.3390/cancers12113395
12. **Uprimny C, Sviridenka A, Fritz J, et al.** Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT with 18FNaF PET/CT in the evaluation of bone metastases in metastatic prostate cancer patients prior to radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(11): 1873–1883.
13. **Maurer T, Gesterkamp H, Nguyen N, et al.** 68Ga-PSMA-11 PET/mpMRT zur Lokaldetektion des primären Prostatakarzinoms bei Männern mit negativer Vorbiopsie [68Ga-PSMA-11 PET/mpMRI for local detection of primary prostate cancer in men with a negative prior biopsy]. *Aktuelle Urol* 2020 Aug 27. German. doi: 10.1055/a-1198-2305 [Epub ahead of print]. PMID: 32854128.
14. **Hicks RM, Simko JP, Westphalen AC, et al.** Diagnostic Accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI compared with multiparametric MRI in the detection of prostate cancer. *Radiology* 2018; 289: 730–757.
15. **Muehlenmatter UJ, Burger IA, Becker AS, et al.** Diagnostic accuracy of multiparametric MRI versus ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI for extracapsular extension and seminal vesicle invasion in patients with prostate cancer. *Radiology* 2019; 293: 350–358.
16. **Olde Heuvel J, de Wit-van der Veen BJ, Sinaasappel M, Slump CH, Stokkel MPM.** Early differences in dynamic uptake of 68Ga-PSMA-11 in primary prostate cancer: A test-retest study. *PLoS One* 2021; 16(2): e0246394. doi: 10.1371
17. **Muehlenmatter UJ, Rupp NJ, Mueller J, Ebert D, Burger IA.** 68Ga-PSMA PET/MR-Positive, Histopathology-Proven Prostate Cancer in a Patient With Negative Multiparametric Prostate MRI. *Clin Nucl Med* 2018; 43(8): e282–e284. doi: 10.1097/RLU.0000000000002143
18. **Petersen LJ, Nielsen JB, Langkilde NC, et al.** 68Ga-PSMA PET/CT compared with MRI/CT and diffusion-weighted MRI for primary lymph node staging prior to definitive radiotherapy in prostate cancer: a prospective diagnostic test accuracy study. *World J Urol* 2020; 38(4): 939–948.
19. **Ferraro DA, Rupp NJ, Donati OF, et al.** 68Ga-PSMA-11 PET/MR Can Be False Positive in Normal Prostatic Tissue. *Clin Nucl Med* 2019; 44(4): e291–e293. doi: 10.1097/RLU.0000000000002473
20. **Nandurkar R, van Leeuwen P, Stricker P, et al.** 68Ga-HBEDD PSMA-11 PET/CT staging prior to radical prostatectomy in prostate cancer patients: Diagnostic and predictive value for the biochemical response to surgery. *Br J Radiol* 2019; 92(1095): 20180667. doi: 10.1259/bjr.20180667 [Epub 2019 Jan 23].
21. **Schweighofer Zwick G, Rendl G, Schmeller N, Pirich C.** Para-aortal Ganglion Mimicking a Lymph Node Metastases on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2020; 45(11): 883–885. doi: 10.1097/RLU.0000000000003247
22. **Engur CO, Turoglu HT, Ozguven S, Tanidir Y, Erdil TY.** 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET-Positive Paget Bone Disease With Metastatic Prostatic Carcinoma. *Clin Nucl Med* 2020; 45(9): e425–e426. doi: 10.1097/RLU.0000000000003198
23. **Schiller K, Devecka M, Maurer T, et al.** Impact of 68Ga-PSMA-PET imaging on target volume definition and guidelines in radiation oncology – a patterns of failure analysis in patients with primary diagnosis of prostate cancer. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 36. doi: 10.1186/s13014-018-0977-2
24. **Kalinauskaitė G, Senger C, Kluge A, et al.** 68Ga-PSMA-PET/CT-based radiosurgery and stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer. *PLoS One* 2020; 15(10): e0240892. doi: 10.1371/journal.pone.0240892
25. **Wangerin K, Iagaru A.** Improved Scatter Correction to Eliminate Halo Artifacts for 68Ga-Labeled Radiopharmaceuticals in PET Imaging. *J Nucl Med* 2019; 60(9): 1334. doi: 10.2967/jnumed.119.230557 [Epub 2019 May 10].