

přehledový článek

Rozložení ^{68}Ga -PSMA-11 ve tkáních při vyšetření u karcinomu prostaty

Distribution of ^{68}Ga -PSMA-11 in tissues during prostate cancer imaging

Martina Odvody, Marika Looseová, Eva Ferdová, Táňa Baráková, Jan Pernický, Jiří Ferda

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

Hlavní stanovisko práce

Zobrazení karcinomu prostaty pomocí ligandu prostatického specifického membránového antigenu ^{68}Ga -PSMA-11 umožňuje zobrazit vlastní nádorovou tkáň karcinomu, ale současně jde o radiofarmakum, které se váže na další tkáň žlázoového nebo gangliového charakteru. Znalosti fyziologické distribuce ^{68}Ga -PSMA-11 dovolují odlišit tyto struktury od metastatické diseminace karcinomu prostaty.

SOUHRN

Odvody M, Looseová M, Ferdová E, Baráková T, Pernický J, Ferda J. Rozložení ^{68}Ga -PSMA-11 ve tkáních při vyšetření u karcinomu prostaty

Zobrazení karcinomu prostaty pomocí ligandu prostatického specifického membránového antigenu ^{68}Ga -PSMA-11 pomocí pozitronové emisní tomografie v současnosti představuje nejvýznamnější metodu stagingu a restagingu karcinomu prostaty. V souhrnném sdělení jsou diskutovány mechanismy účinku radiofarmaka a rozsah možné fyziologické distribuce ^{68}Ga -PSMA-11.

Klíčová slova: karcinom prostaty, ^{68}Ga -PSMA-11, prostatický specifický membránový antigen, pozitronová emisní tomografie.

Major statement

Imaging prostate cancer using the prostate-specific membrane antigen ligand ^{68}Ga -PSMA-11 allows visualization of the actual tumor tissue, but at the same time, it is a radiopharmaceutical that binds to other glandular or ganglion tissues. Knowledge of the physiological distribution of ^{68}Ga -PSMA-11 allows these structures to be distinguished from metastatic dissemination of prostate cancer.

SUMMARY

Odvody M, Looseová M, Ferdová E, Baráková T, Pernický J, Ferda J. Distribution of ^{68}Ga -PSMA-11 in tissues during prostate cancer imaging

Imaging of prostate cancer using the prostate-specific membrane antigen ligand ^{68}Ga -PSMA-11 with positron emission tomography is currently the most important method for staging and restaging prostate cancer. This summary discusses the mechanisms of action of the radiopharmaceutical and the extent of the possible physiological distribution of ^{68}Ga -PSMA-11.

Key words: prostate cancer, ^{68}Ga -PSMA-11, prostate-specific membrane antigen, positron emission tomography.

Přijato: 15. 2. 2026

Korespondenční adresa:

Mgr. Martina Odvody
Klinika zobrazovacích metod LF UK A FN
alej Svobody 80, 323 00 Plzeň
e-mail: odvodym@fnplzen.cz

Podpořeno projektem MZ ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a projektem COOPERATIO, basic sciences Univerzity Karlovy.

Konflikt zájmů: žádný.

ÚVOD

Karcinom prostaty (CaP) je nejčastějším maligním onemocněním v mužské populaci. Riziko CaP se zvyšuje s věkem, přibližně dvě třetiny případů jsou diagnostikovány v sedmém a vyšším decenniu, kdy incidence vzrůstá zejména od 65 let. Z hlediska etnického původu je nejvyšší výskyt u afroamerické populace. Z hlediska histologického je nejčastější variantou acinární karcinom prostaty, který tvoří více než

95% všech diagnostikovaných CaP. Acinární karcinom zahrnuje varianty duktální a kribriformní, dalšími méně častými, často více agresivními formami jsou duktální karcinom větších vývodů, neuroendokrinní či malobuněčný karcinom skvamózní nebo adenoskvamózní karcinom a raritní typy sarkomatoidní, uroteliálnímu podobný, nebo karcinom z buněk pečetoního prstenu (1).

V populaci Evropské unie (EU) je diagnostikováno přibližně 330 000 až 450 000 nových případů ročně, to je až

1a



1b



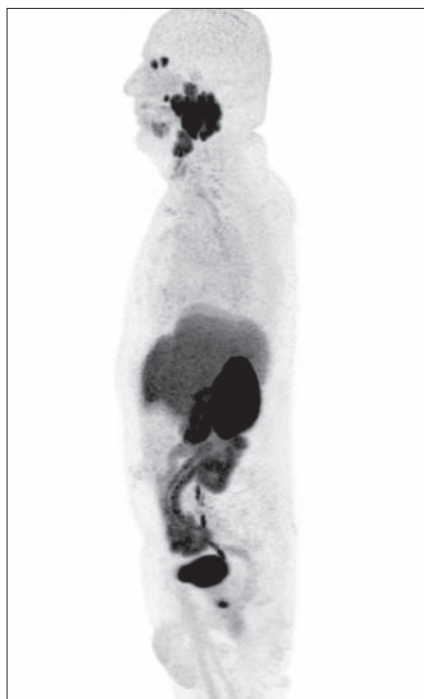
1 Normální distribuce vazby PSMA-11 na slzné a slinné žlázy, na žlázy faryngu, jícnu, tenkého střeva, játra, slezinu, ledviny, vylučování do vývodného systému močového, v samotném nádoru prostaty vazba jen malá, Gleasonovo skóre bylo 3+4, ale objem velký. Primární staging. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection v předozadní (a) a bočné projekci (b)

Normal distribution of PSMA-11 binding to the lacrimal and salivary glands, pharyngeal glands, esophagus, small intestine, liver, spleen, kidneys, excretion into the urinary tract, only slight binding in the prostate tumor itself, Gleason score was 3+4, but volume was large. Primary staging. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection in anterior-posterior (a) and lateral projection (b)

2a



2b



2 Normální distribuce vazby PSMA-11 na slzné a slinné žlázy, na žlázy faryngu, jícnu, tenkého střeva, játra, slezinu, ledviny, vylučování do vývodného systému močového, v samotném nádoru prostaty vazba vysoká, Gleasonovo skóre bylo 4+4, ale objem malý. Primární staging. Jako varianta vyšší přítomnost akumulace v krevním prostoru – patrný signál v cévách končetin, ale také v sinus sagittalis superior intrakraniálně. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection v předozadní (a) a bočné projekci (b)

Normal distribution of PSMA-11 binding in the lacrimal and salivary glands, pharyngeal glands, esophagus, small intestine, liver, spleen, kidneys, excretion into the urinary tract, high binding in the prostate tumor itself, Gleason score was 4+4, but volume was small. Primary staging. As a variant, higher accumulation in the blood pool – noticeable signal in the vessels of the limbs, but also in the superior sagittal sinus intracranially. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection in the anterior-posterior (a) and lateral projection (b)

čtvrtina všech nově diagnostikovaných maligních nádorů u mužů. Nejvyšší incidence je v severní a západní Evropě, kdy na této incidenci má především svůj podíl rozšířená diagnostika pomocí testování prostatického specifického antigenu (PSA) v krvi. Zřejmě i díky tomu se regionálně velmi výrazně liší v severní a západní Evropě, kde některé studie udávají i více než 640 případů na 100 000 mužů ve srovnání s pobaltskými zeměmi, kde se pohybuje počet případů na 100 000 kolem 150, nejméně případů v Evropské unii je zaznamenáno v Bulharsku, kde nově diagnostikované případy přesahují mírně 100/100 000. Incidence se v posledních několika desetiletích zvyšuje: z 345 000 v roce 2012 na více než 450 000 v roce 2018. Významné je ale současně, že zatímco incidence je nejvyšší v severní a západní části EU, nejvyšší úmrtnost je ve východní části EU – dosahuje i více než 300 úmrtí na 100 000 obyvatel. I když je stále zaznamenáván nárůst incidence, je relativní míra pětiletého přežití až 98%, přesto je CaP druhou nejčastější příčinou úmrtí mužů na malignitu. CaP představuje tedy významný zdravotní problém pro země s rozvinutým zdravotním systémem, a to nejen v EU, ale i v Severní Americe. Při porovnání Evropské unie a Severní Ameriky je karcinom prostaty, mimo nádorová onemocnění kůže, nejčastějším maligním onemocněním mužů v Severní Americe, i zde incidence od roku 2014 narůstá přibližně o 3% ročně. Odhadovaný počet nových případů v USA přesahuje 310 000. Pokles v incidenci v letech 2007–2014 byl zřejmě zapříčiněn

3a



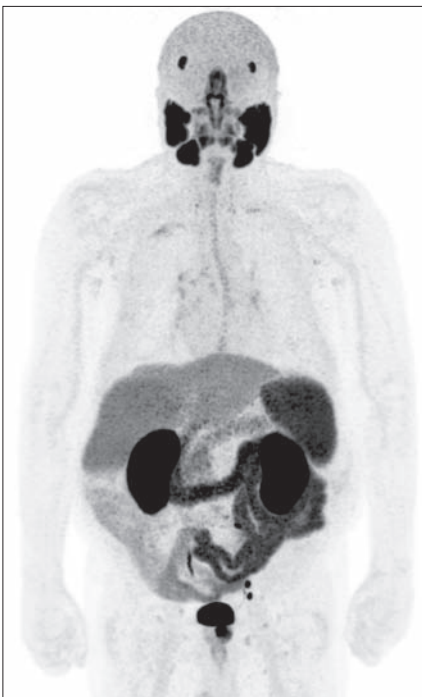
3b



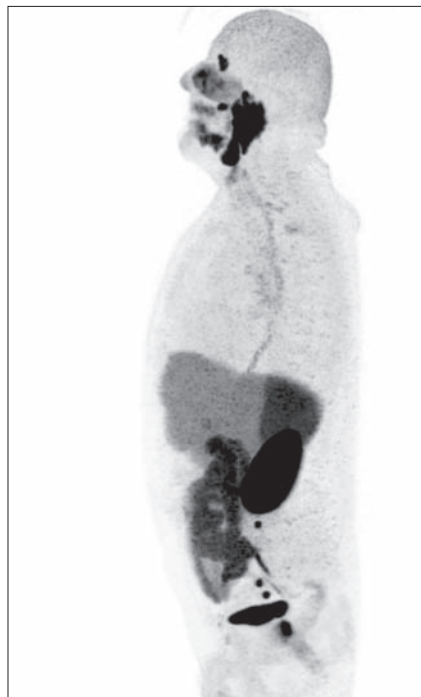
3 Normální distribuce vazby PSMA-11 na slzné a slinné žlázy, na žlázy faryngu, jícnu, tenkého střeva, játra, slezinu, ledviny, vylučování do vývodného systému močového, v samotném nádoru prostaty vazba vysoká, Gleasonovo skóre bylo 4+5, ale objem opět malý. Primární staging. Jako varianta vyšší přítomnost vazby radiofarmaka v nosní dutině a v hrtanu. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection v předozadní (a) a bočné projekci (b)

Normal distribution of PSMA-11 binding to the lacrimal and salivary glands, pharyngeal glands, esophagus, small intestine, liver, spleen, kidneys, excretion into the urinary tract, high binding in the prostate tumor itself, Gleason score was 4+5, but again the volume was small. Primary staging. As a variant, higher presence of radiopharmaceutical binding in the nasal cavity and larynx. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection in anterior-posterior (a) and lateral projection (b)

4a



4b



4 Normální distribuce vazby PSMA-11 na slzné a slinné žlázy, na žlázy faryngu, jícnu, tenkého střeva, játra, slezinu, ledviny, vylučování do vývodného systému močového, v samotném nádoru prostaty vazba vysoká, Gleasonovo skóre bylo 4+4, uzlinové metastázy v pánvi vlevo. Primární staging. Rhinitis a bronchitis – vysoká vazba radiofarmaka v nosní dutině, hrtanu a uzlinách plicních hilů. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection v předozadní (a) a bočné projekci (b)

Normal distribution of PSMA-11 binding in the lacrimal and salivary glands, pharyngeal glands, esophagus, small intestine, liver, spleen, kidneys, excretion into the urinary tract, high binding in the prostate tumor itself, Gleason score was 4+4, nodal metastases in the left pelvis. Primary staging. Rhinitis and bronchitis – high binding of radiopharmaceuticals in the nasal cavity, larynx and pulmonary hilar lymph nodes. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection in the anterior-posterior (a) and lateral (b) projections

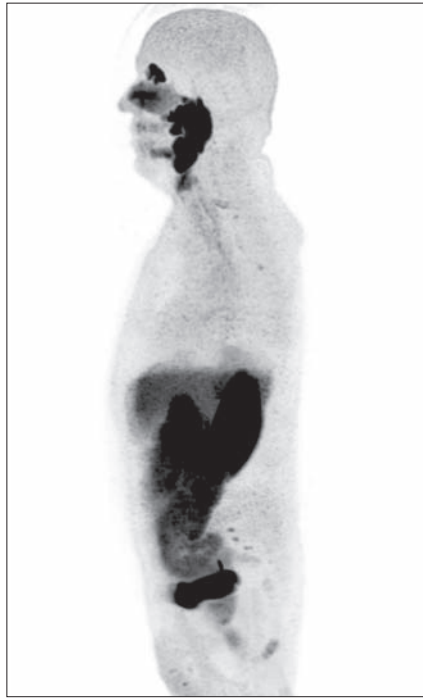
snížením počtu testovaných na hladinu PSA (1).

Vzhledem k vzrůstajícímu počtu nových případů a současně vzhledem k rozvíjejícím se možnostem a variabilitě terapie nabývá na důležitosti diagnostika onemocnění pomocí zobrazovacích metod. Magnetická rezonance (MR) je využívána k časně detekci karcinomu prostaty v rámci screeningových programů, v České republice v rámci pilotního programu, kdy zobrazení magnetickou rezonancí slouží k identifikaci klinicky významného nádoru, zacílení biopsie a také k posouzení lokálního nálezu v oblasti prostaty a souvisejících lokálních struktur. Při rozhodování o možnosti použití radikální prostatektomie (RAPE) nebo radikální radioterapie, zejména u pacientů s rizikovými hodnotami PSA, které přesahují 20 ng/ml, nebo u nálezů magnetické rezonance, které ukazují na lokálně pokročilý karcinom s extraprostatickou extenzí, nebo již se známkami diseminace vzdálené v pánvi, je nutné provést přesné zhodnocení klinického stadia onemocnění. Dalšími diagnostickými problémy jsou perzistence hladiny PSA po radikální terapii nebo biochemický relaps, kdy se nově objevuje detekovatelná PSA a dále progresse onemocnění, jak původně lokalizovaného, tak i léčeného diseminovaného onemocnění. Vzhledem k tomu, že samotné morfologické zobrazovací metody

5a



5b



5

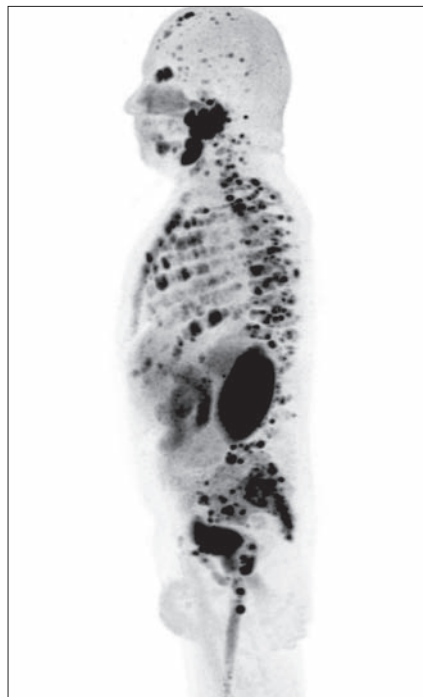
Normální distribuce vazby PSMA-11 na slzné a slinné žlázy, na žlázy faryngu, jícnu, tenkého střeva, játra, slezinu, ledviny, vylučování do vývodného systému močového, v samotném nádoru prostaty vazba vysoká, Gleasonovo skóre bylo 4+3, oligometastatické postižení – metastázy v os ilium vpravo a v 6. žebro vlevo. Primární staging. Jako varianta akumulace přítomna v spinálních gangliích a parasymptatických gangliích v pánvi. Dále pacient po akutní respirační infekci, zvýšená akumulace v nosní dutině, průdušnici a průduškách. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection v předozadní (a) a bočné projekci (b)

Normal distribution of PSMA-11 binding in the lacrimal and salivary glands, pharyngeal glands, esophagus, small intestine, liver, spleen, kidneys, excretion into the urinary tract, high binding in the prostate tumor itself, Gleason score was 4+3, oligometastatic involvement – metastases in the right ilium and left 6th rib. Primary staging. As a variant, accumulation present in the spinal ganglia and parasympathetic ganglia in the pelvis. Furthermore, after acute respiratory infection, increased accumulation in the nasal cavity, trachea, and bronchi. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection in anterior-posterior (a) and lateral projection (b)

6a



6b



6 Mnohočetné metastázy ve skeletu, chemorezistentní onemocnění. V slzných a slinných žlázách stále vysoká akumulace radiofarmaka. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection v předozadní (a) a bočné projekci (b)

Multiple metastases in the skeleton, chemoresistant disease. Still high accumulation of radiopharmaceutical in the lacrimal and salivary glands. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection in anterior-posterior (a) and lateral projection (b)

především ve vazbě na normálně aktivní tkáň, kostní dřeň nebo uzliny. Objev možnosti vazby na prostatický specifický antigen (PSMA), specifickou molekulu v buňce CaP a vývoj molekuly, která je schopna navázat radionuklid vhodný pro zobrazení PET, zcela změnil strategie diagnostiky onemocnění prakticky ve všech jeho indikacích, s výjimkou časné detekce a stagingu méně rizikových karcinomů. Nicméně zobrazení pomocí vazby na prostatický specifický membránový antigen s sebou přináší některé diferenciálně diagnostické problémy dané tím, že PSMA je sice vysoce exprimovaný na většině buněk CaP, ale objevuje se i v mnoha dalších tkáních, zejména se žláзовými strukturami (1). Současně ale i některé CaP exprimují PSMA jen slabě nebo vůbec. Cílem práce je poukázat na distribuci PSMA ligandu ve tkáních s ohledem na interpretaci mezi fyziologickými a patologickými nálezy. Význam interpretace distribuce PSMA ligandů je také v posouzení distribuce terapeutických PSMA ligandů pro posouzení žádoucího účinku v nádorové tkáni CaP a naopak posouzení možného vedlejšího negativního účinku na tkáň ostatní, nenádorové (5).

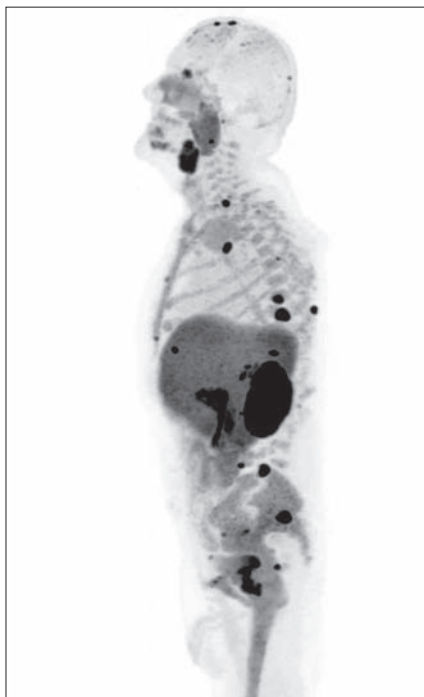
CT nebo MR neumožňují spolehlivé zhodnocení diseminace, jsou používány metody molekulárního zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). V nedávné minulosti byla na našem pracovišti k diagnostice karcinomu

prostaty využívána radiofarmaka ^{18}F -fluorocholin, jako marker lipidového metabolismu a výstavby buněčných membrán, nebo ^{18}F -fluciclovin, syntetická aminokyselina a marker proteosyntézy. Obě farmaka měla nevýhodu

7a



7b



7 Mnohočetné metastázy ve skeletu a navíc infiltrace kostní dřeně, chemorezistentní onemocnění. V slzných a příušních žlázách výrazný pokles akumulace radiofarmaka. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection v předozadní (a) a bočné projekci (b)
 Multiple metastases in the skeleton and additional bone marrow infiltration, chemoresistant disease. Significant decrease in radiopharmaceutical accumulation in the lacrimal and parotid glands. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection in anterior-posterior (a) and lateral projection (b)

PROSTATICKÝ SPECIFICKÝ MEMBRÁNOVÝ ANTIGEN

PSMA objevili Murphy a Horoszewicz, v roce 1987 vyvinuli monoklonální protilátku 7E11-C5 (capromab) z myší imunizovaných lidskou buněčnou linií LNCaP odvozenou z rakoviny prostaty. Tato protilátka se vážala na antigen omezený na normální a maligní epitel prostaty a také na antigen, který byl přítomen v séru některých pacientů s CaP. Od toho odvodili, že tento nový antigenní marker může mít klinický potenciál v diagnostice přítomnosti CaP. Pomocí 7E11-C5 klonovali Heston a Fair v roce 1993 (2, 3) gen PSMA. PSMA označili jako integrální membránový protein specifický pro epiteliální buňky prostaty, který může antigen nebo možná specifický ligand PSMA použít jako příhodné místo vazby pro zobrazování metastatických ložisek. Prokázali dále PSMA jako folát hydrolázu vysoce exprimovanou v rakovině prostaty (4), podrobněji popsali její tkáňovou distribuci (5) a zmapovali její genomickou organizaci na chromozomu 11p11–12. Expres PSMA byla pozorována u většiny

primárních karcinomů prostaty a metastáz v lymfatických uzlinách, což je v souladu s pozorovanou imunoreaktivitou 7E11-C5 (3, 4). PSMA byla také exprimována na novotvořených cévách epiteliálních maligních nádorů, včetně renálního karcinomu, uroteliálního karcinomu močového měchýře a kolo- rektálního adenokarcinomu.

PSMA je transmembránový glykoprotein typu II, původně byl nalezen na membráně buněk epitelu prostaty. PSMA je molekula s 750 aminokyselinami o hmotnosti 100 kD, je vybaven N-terminální intracelulární doménou a velkou C-terminální extracelulární doménou (4, 5). PSMA se exprimuje převážně v prostatě a v části proximálních renálních tubulů, s nižší expresí v tenkém střevě, slinných žlázách a některých gliových buňkách v mozku. Struktura PSMA je identická s glutamát-karboxypeptidázou II a folát hydrolázou I. Folát hydroláza je ukotvena v kartáčovém lemu střevního epitelu, hydrolyzuje polyglutamylovaný folát z potravy na folát a umožňuje jeho vstřebávání. Další funkcí tohoto enzymu je hydrolyza N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamátu,

neuropeptidu, který se váže na N-methyl-D-aspartátový receptor a metabotropní glutamátový receptor skupiny II v mozku. Touto vazbou uvolňuje silnější neurotransmiter glutamát. Excitační toxicita glutamátu může potom způsobit progresivní a fatální degeneraci cílových motorických neuronů. Receptor N-methyl-D-aspartátu je také přítomen v míše, v oblastech, které reguluje motoriku močení, tedy v sakrálních segmentech s parasympatickou částí autonomního systému. V současnosti však jiná fyziologická funkce tohoto proteinu v jiných orgánech než v nervovém a trávicím systému není známa.

V roce 2001 vyvinula Kozikowského skupina inhibitory regulátoru neurotransmiterů GCP-II (NAALADáza) na bázi močoviny jako potenciální neuroprotektivní látky. Chemická struktura (motiv) na bázi močoviny (glutamát-močovina-lysin) se váže s vysokou afinitou na extracelulární doménu GCP-II (PSMA). Bylo shledáno, že existuje možnost vazby látky zaměřením na PSMA a že by bylo možné označení radionuklidem jak pro molekulární zobrazování, tak pro terapii. Většina v současnosti studovaných ligandů zaměřených na PSMA jsou deriváty těchto raných sloučenin na bázi močoviny. Tyto ligandy jsou buď označeny pomocí ^{68}Ga prostřednictvím chelatační vazby, nebo ^{18}F . Po navázání na aktivní centrum extracelulární domény jsou ligandy PSMA internalizovány. Následná endozomální recyklace zvyšuje depozici, což vede ke zvýšené absorpci v nádoru, retenci a následně vysoké kvalitě obrazu pro diagnostické postupy a vysoké lokální dávce pro terapeutické aplikace. Na našem pracovišti máme osmiletou zkušenost s využitím ^{68}Ga -PSMA-11. I když ^{68}Ga je radionuklid s relativně krátkým poločasem rozpadu, 68 minut, výhodná je jeho biodistribuce. ^{68}Ga -PSMA-11 je malá molekula, která se po intravenózním podání rychle šíří krevní plazmou a vykazuje rychlou clearance z krve s vysokým vychytáváním v nádorových tkáních. Kinetika se řídí irreverzibilním modelem dvou tkáňových kompartmentů, přičemž maximální akumulace (SUV) je dosaženo v nádorových ložiscích během prvních 60–80 minut. Pro zobrazení je optimální, že vazba na krevní bílkoviny je nízká, a proto velmi rychlá krevní clearance a současně irreverzibilní proces přenosu z plazmy do nádorové tkáně a vazby na PSMA. To je velkou výhodou

8a



8b



8 Mnohočetné metastázy ve skeletu mnohočetné metastázy v uzlinách pánve, retroperitonea, mediastina a skalénové skupiny vlevo, chemorezistentní onemocnění. V slzných a slinných žlázách výrazný pokles akumulace radiofarmaka. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection v předozadní (a) a bočné projekci (b)

Multiple metastases in the skeleton, multiple metastases in the pelvic lymph nodes, retroperitoneum, mediastinum, and scalene group on the left, chemoresistant disease. Significant decrease in radiopharmaceutical accumulation in the lacrimal and salivary glands. PET/MRI, Biograph One, maximum intensity projection in the anterior-posterior (a) and lateral (b) projections

ve srovnání s fluorovanými preparáty, zejména ^{18}F -DCFPyL, kde clearance z krve je pomalejší a maximum intenzity akumulace je udávána až po 120 minutách. Důležitá je vysoká radiochemická čistota radiofarmaka, jelikož vyšší podíl volného galia zvyšuje vazbu na krevní elementy i krevní bílkoviny pozadí z krevního prostoru (6–8). Pro diagnostiku je dle našich zkušeností efektivní aplikace ^{68}Ga -PSMA-11 mezi 1,25 až 2,0 MBq/kg hmotnosti, pokud je používáno rekonstrukce dat pomocí time-of-flight a point-spread function. Výhodou je pak relativně nízká úroveň dávkového ekvivalentu z vyšetření, která odpovídá 0,022–0,025 mSv/MBq.

Expresse a lokalizace PSMA v normální lidské prostatě jsou v cytoplazmě na apikální straně epitelu obklopujícího prostatické kanálky. PSMA je enzymaticky aktivní pouze ve formě svého dimeru. Funkce PSMA pro prostatické buňky je stále nejasná. Pokud dochází ve tkáni k dysplazii a případně neoplastické transformaci, přesouvá se PSMA z apikální membrány na lumínální povrch vývodů. Zdá se, že PSMA

ideálním místem k zobrazení CaP, neboť je častá overexpresse, a to 100–1000krát na téměř všech buňkách CaP, pouze 5–10 % primárních CaP nebo aktivních tkání metastáz nemělo při PET vazbu PSMA ligandu na tyto tkáně. Proč je u nádorů nízká vazba ligandu s negativními výsledky PSMA na PET, není stále zcela jasné vzhledem k nedostatku prospektivních studií a korelací s imunohistochemií. Nejvýznamnější prospektivní studie byla provedena na našem pracovišti s korelací s PSMA imunohistochemií, kdy nízká vazba byla spojena jednak s některými nádory s hodnocením Gleasonova skóre (GS) 3+3 a naopak s Gleasonovým skóre, která zahrnovala pattern 5 (9).

V posledních 10 letech je zobrazení na bázi vazby ligandu na PSMA stále důležitějším. Ligandy PSMA na bázi glutamátu-močoviny jsou používány jak pro zobrazování, tak pro radioligandovou terapii. Pro zobrazování pomocí PET jsou v klinické praxi používány a dostupné látky značené ^{68}Ga i ^{18}F . Retrospektivní studie prokázaly vysokou diagnostickou přesnost

v případě diagnostiky příčiny biochemické recidivy, s vysokou mírou detekce i při nízkých hladinách prostatického specifického antigenu, detekce se pohybuje i u hladin kolem 0,2 ng/ml. Rozhodování na základě zobrazení s PSMA ligandy přispívá k dalšímu zlepšení výsledků léčby pacientů u CaP zvažovaného pro indikaci k RAPE, zejména s použitím kombinace s PET/MR, protože usnadňuje odstranění malých nádorových ložisek, která jsou jinak obtížně detekovatelná. U primárního karcinomu prostaty se ukázalo, že PET zobrazování s PSMA ligandy je pro detekci metastatických lymfatických uzlin i menších kostních metastáz přesnější než použití jiných konvenčních metod – CT, MR i kostní scintigrafie. Velké množství studií potvrzuje, že stanovení stágingu pomocí PET s ligandem PSMA vede často k zásadní změně strategie v léčbě jak u primárního onemocnění s vysoce rizikovými charakteristikami (vysoké hladiny PSA, vysoké GS, nebo závažný nález na magnetické rezonanci), biochemické recidivy, tak u disseminovaného onemocnění. Významné je zejména, že exprese se dále zvyšuje v pokročilých stadiích a u metastatického chemorezistentního CaP (mCRPC), a to až několika tisícinásobně. Expresse PSMA je nezávislá na použití chemoterapie na bázi taxanů. Analýza genové transkripce však prokázala, že androgeny potlačují promotor genu PSMA. Zahájení androgenní deprivace terapie proto vyvolává časnou, ale pouze dočasnou upregulaci exprese PSMA. Ta je následována downregulací při dlouhodobé androgenní deprivace terapii a nakonec nadměrnou expresí PSMA v nádorech rezistentních na androgeny. Výsledkem toho je skutečnost, že při efektivní probíhající antiandrogenní terapii se snižuje vazba PSMA ligandu na nádorovou tkáň. Nasazení antiandrogenní terapie tak může mít vliv na diagnostickou hodnotu PET s PSMA ligandy. Je-li stagingové vyšetření provedeno až po jejím nasazení, je možné, že některé menší metastázy nemusí být nalezeny a také v primárním nádoru může být tkáň málo akumulující (6, 7).

Biodistribuce PSMA-ligandů má vliv na dva aspekty použití v diagnostice. Nenádorové tkáně, které exprimují PSMA, vážou ligandy v závislosti na prokrvení tkání a přetrvávající nabídce v krevním prostoru. Proto nejprve vazba PSMA ligandu obsazuje

nejvíce prokrvené tkáni. Jelikož se karcinom prostaty vyznačuje vysokou mírou vaskularizace, která je především dána neovaskularizací v nádorové tkáni, tak míra prokrvení vede k zachycení části ligandů v nádorové tkáni. Přednostní distribuce do nádorové tkáně je zřetelná zejména u větších nádorů prostaty. Přednostní vazba v nádoru prostaty z důvodu vysokého průtoku je známa i z vyšetření pomocí ¹⁸F-fluorocholinu, kde probíhá další distribuce do jater, kde často zabránila adekvátní vazbě na menší ložiska nádorové tkáně v uzlinách nebo v kostních metastázách. Mimořádná overexpresie v dediferencované tkáni mCRPC je mechanismem vazby PSAM-ligandu u pokročilých onemocnění. Navázání ligandu na ostatní tkáně, kde se fyziologicky vyskytuje, pak tedy závisí na tom, aby jejich perfuze byla stejně významná jako u nádorové tkáně nebo jejich exprese PSMA srovnatelná s primárním nádorem nebo s dediferencovanou tkání mCRPC. Vzhledem k tomu, že nejvyšší prokrvení mají žlázy s velkým objemem produkce – slzné žlázy, slinné žlázy a žlázy v tenkém střevě či renální parenchym, je v těchto orgánech vazby nejvyšší. U ledvin je navíc potencována akumulace látky renální exkrecí. Protože tyto tkáně nejsou cílovými orgány diseminace karcinomu prostaty, jejich akumulace sama o sobě není diferenciálně diagnostickým problémem. Zásadní roli však tyto tkáně mohou hrát při rozvoji vedlejších účinků radioligandové terapie, kdy postirradiační atrofická sialoadenitida a dakryoadenitida vedou k xerostomii a xeroftalmii. Podobně zvýšení akumulace v oblasti hltnu a jícnu mohou vést k poruše příjmu potravy, nebo postirradiační postižení průdušnice a průdušek k atrofické tracheobronchitidě.

U tkání, které jsou prokrvené jen relativně málo a mají také malý objem – jde o ganglia sympatická a spinální,

je akumulace v nich zaznamenána jen v případě velké nabídky ligandu a současně vysokého rozlišení PET. U těchto struktur nehrozí postižení při terapeutické aplikaci ¹⁷⁷Lu-PSMA-ligandu, ale mohou být zdrojem falešně pozitivně hodnocených nálezů. Největšími strukturami, které lze dobře identifikovat, jsou především sympatická ganglia krční, která mají větší objem. Z nich největší je ganglion stellatum (ganglion cervicale inferius) – jeho anatomické uložení paravertebrálně pod horní hrudní aperturou je vlevo v blízkosti angulus venosus. Angulus venosus je místo soutoku v. jugularis interna a v. subclavia, kam ústí ductus thoracicus. Podobně v tomto místě mohou být přítomny metastázy v uzlinách skalenové skupiny, tedy tzv. Virchowovy skupiny. Dalším klíčovým místem pro diferenciální diagnostiku jsou paraaortální sympatická ganglia. Jejich uložení je podél horní abdominální aorty, kdy zahrnují párové ganglion coeliacum a ganglion renale a nepárová ganglion mesentericum superius a ganglion mesentericum inferius. U těchto ganglií je nutná znalost této fyziologické akumulace radiofarmaka, aby nebyly struktury s vazbou PSMA ligandu zaměněny za metastázy v retroperitoneálních uzlinách. V pánvi se z ganglií vyskytují především okrsky parasympatické tkáně v pleteních dolního hypogastrického plexu – spadají pod tzv. ganglion pelvium. Jejich odlišení od metastáz v drobných uzlinách je nejproblematictější, protože nemají zcela konstantní uložení a velikost. Naproti tomu spinální ganglia v celém rozsahu páteře, resp. spinálních nervů a ganglia truncus sympaticus v oblasti hrudníku jsou, pokud jsou zobrazena, dobře identifikovatelná (5, 6, 10).

Použití terapie na bázi ¹⁷⁷Lu-PSMA-ligandů je založena na podobně

vazbě jako u diagnostického vyšetření. Indikovaná je v současnosti u chemorezistentního onemocnění, kdy účinnost léčby je definována jako odezva prostatického specifického antigenu (PSA) vyšší než 50 %, je vyšší nebo srovnatelná s jinými recentně používanými terapeutickými postupy. Zejména vzhledem k vysoké úrovni bezpečnosti radioligandové terapie ¹⁷⁷Lu-PSMA, u které byly dosud hlášeny pouze minimální toxicity stupně 3 a 4, má potenciál rozšířit možnosti léčby metastatického kastrocně rezistentního karcinomu prostaty. U plánování terapie a sledování jejího účinku pomocí PET je rovněž významná.

ZÁVĚR

Biodistribuce PSMA ligandů je významným faktorem, který ovlivňuje správnost hodnocení nálezů při diagnostickém vyšetření i odhadnutí případného rizika vedlejších účinků terapie radioligandy, v současnosti ¹⁷⁷Lu značenými, ale v budoucnosti i jinými na bázi ²²⁵Ac anebo i dalšími. Na zobrazení nenádorové tkáně má vliv jednak přirozený výskyt molekuly PSMA, ale také i změny distribuce vyvolané objemem nádorové tkáně, úrovní jejího prokrvení a také úrovní exprese PSMA. Nejvýznamnějšími normálně akumulujícími strukturami, které jsou pravidelně zachyceny při vyšetření pomocí ⁶⁸Ga-PSMA-11, jsou ganglion stellatum a ganglion coeliacum. Znalosti jejich lokalizace jsou zásadní při interpretaci nálezů. Zejména pro lékaře, kteří nejsou specialisty v pozitronové emisní tomografii, mohou vyvolávat dojem přítomnosti diseminace, která není v popisu uvedena, proto by dané oblasti fyziologické akumulace měly být zmíněny v popisu vyšetření. ●

LITERATURA

1. Lyng E, Andersen B, Bojesen SE, Petersen LK, Bech M, Bøgsted M, Dam MS, Egstrand S, Hvass AMF, Kobylecki CJ, Lång K, Nielsen M, Rossi GP, Stenger M, Vejborg I; Future of Cancer Screening Working Group. Challenges in the future of cancer screening. *Int J Cancer* 2026; 158(8): 2013–2022. doi: 10.1002/ijc.70286 [Epub 2025 Dec 16]. PMID: 41400247; PMCID: PMC12922640.
2. Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, Troyer J, Konchuba A, Schellhammer PF, Moriarty R. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 1996; 48(2): 326–334. doi: 10.1016/s0090-4295(96)00184-7. PMID: 8753752.
3. Troyer JK, Beckett ML, Wright GL Jr. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. *Int J Cancer* 1995; 62(5): 552–558. doi: 10.1002/ijc.2910620511. PMID: 7665226.
4. Douglas TH, Connelly RR, McLeod DG, Erickson SJ, Barren R 3rd, Murphy GP. Effect of exogenous testosterone replacement on prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen levels in hypogonadal men. *J Surg Oncol*. 1995; 59(4): 246–250. doi: 10.1002/jso.2930590410. PMID: 7543173.
5. Olsson CA, de Vries GM, Buttyan R, Katz AE. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays for prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1997; 24(2): 367–378. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70383-9. PMID: 9126234.

6. **Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM.** [68Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(6): 1085–1086. doi: 10.1007/s00259-012-2069-0 [Epub 2012 Feb 4]. PMID: 22310854.
7. **Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM.** PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(4): 486–495. doi: 10.1007/s00259-012-2298-2 [Epub 2012 Nov 24]. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(5): 797–798. PMID: 23179945.
8. **Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Hadaschik B, Habl G, Eder M, Eisenhut M, Schlemmer HP, Roethke MC.** PET/MRI with a 68Ga-PSMA ligand for the detection of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(10): 1629–1630. doi: 10.1007/s00259-013-2489-5 [Epub 2013 Jul 2]. PMID: 23817686.
9. **Ferda J, Hes O, Hora M, Ferdová E, Pernický J, Rudnev V, Pecen L, Topolčan O, Mírka H.** Assessment of Prostate Carcinoma Aggressiveness: Relation to 68Ga-PSMA-11-PET/MRI and Gleason Score. *Anticancer Res.* 2023; 43(1): 449–453. doi: 10.21873/anticancerres.16181. PMID: 36585198.
10. **Minamimoto R, Hancock S, Schneider B, Chin FT, Jamali M, Loening A, Vasanawala S, Gambhir SS, Iagaru A.** Pilot Comparison of ⁶⁸Ga-RM2 PET and ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2016; 57(4): 557–562. doi: 10.2967/jnumed.115.168393 [Epub 2015 Dec 10]. PMID: 26659347.