

Miért kell a PET/CT az uroonkológiában?

Borbély Katalin, Gécz Lajos, Kásler Miklós

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Az utóbbi évtizedekben a molekuláris pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia (PET/CT) képalkotás széleskörű elterjedése nagy előrelépést jelentett a daganatdiagnosztikában. Tekintettel az anatómiai és funkcionális adatok együttes megjelenítésére, a multimodális PET/CT és a single photon emission CT (SPECT)/CT klinikai jelentősége egyre nő. A ^{18}F -fluorodezoxiglükóz (^{18}F -FDG) tracerrel végzett PET-vizsgálatok jelentősége számos klinikai kérdésben bizonyított, beleértve az uroonkológiai betegségeket. Mivel az urológiai daganatok nem mindegyike, vagy csak minimális mértékben halmozza a ^{18}F -FDG-t, tekintettel a benignusabb viselkedésükre, alternatív PET-tracereket fejlesztettek ki biztató klinikai eredményekkel. A jelenleg fejlesztés alatt álló tracerek megjelenése mellett a közeljövőben új radiofarmakonok megjelenése várható, és célzott kombinálásukra is sor kerülhet. A jövőben egyre nagyobb jelentőséggel bírnak a multiparametrikus mérések, a multitracer technikák és a PET/mágneses rezonancia (PET/MR) multimodális technológia megjelenése. Magyar Onkológia 57:282–296, 2013

Kulcsszavak: uroonkológiai megbetegedések, PET/CT, PET/MR, tracerek

The wide use of molecular positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in the tumor diagnostics has been playing an important role recently. The clinical role of hybrid imaging (PET/CT, single photon ECT/CT (SPECT/CT)) is growing continuously due to the simultaneous imaging of anatomy and function. Regarding oncology the role of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET is proved in several clinical questions, including urooncology. Urologic cancers are associated with low or slightly significant uptake of FDG, due to their more benign behaviour. However, alternative PET tracers have been developed which show promising clinical results and hopefully, in the near future the combination of different tracers are awaited. Additionally, in the future the use of multiparametric measurements, multitracer techniques, and the multimodal PET/magnetic resonance imaging (PET/MRI) technology is going to have a crucial clinical role.

Borbély K, Gécz L, Kásler M. Why is PET/CT essential in urooncology? Hungarian Oncology 57:282–296, 2013

Keywords: urooncology, PET/CT, PET/MRI, tracers

BEVEZETÉS

A diagnosztikai képalkotás célja a betegség lehető legpontosabb karakterizálása. A betegek klinikai vezetésében az anatómiai, funkcionális és molekuláris adatok optimális elemzése alapvető szerepet játszik (1–7. ábrák). Az utóbbi évtizedekben a képalkotási technológiákban (CT, MR, PET/CT, SPECT/CT, PET/MR) fellépő fejlődés jelentősen javította a betegvezetést.

Az MR funkcionális adatok gyűjtésére is képes, mint a diffúziósúlyozott (diffusion-weighted imaging, DWI) MR, a dinamikus kontrasztanyag (dynamic contrast enhanced, DCE) MR vagy az MR-spektroszkópia (MRS).

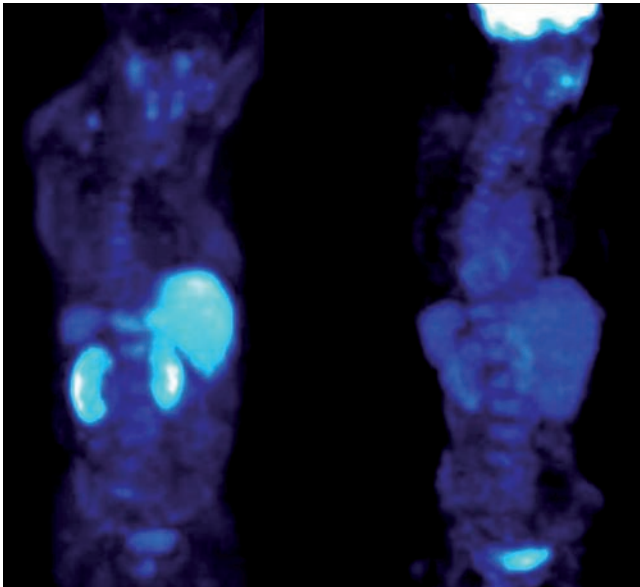
A PET nem invazív módszer, és a biokémiai és funkcionális folyamatok kvantitatív mérésére szolgál. A PET tomográfiai technika három dimenzióban méri a radioaktivitás eloszlását, amit a pozitronannihiláció eredményeként létrejött fotonok nyújtanak. A CT, ellentétben a PET-tel, a röntgensugár-elnyelődést méri, és elsősorban anatómiai és morfológiai információt nyújt nagy felbontással. A PET/CT-vizsgálat részeként a CT lehetővé teszi a PET-adatok attenuációs korrekcióját, ami a PET-képalkotáshoz viszonyítva a leképezési időt jelentősen (3–4-szeresen) csökkentette.

A leggyakrabban alkalmazott PET-radiofarmakon a ^{18}F -FDG (1–5). Az uroonkológiában az utóbbi években

Levelezési cím: Prof. Dr. Borbély Katalin, Országos Onkológiai Intézet, PET/CT Ambulancia, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. Tel.: 36-1-224-8600; Fax: 36-1-224-8720; E-mail: katalin.borbely@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2013 október 11. • Elfogadva: 2013. november 20.

1. ábra. Késői ^{18}F -kolin (bal oldal) és ^{18}F -FDG (jobb oldal) teljestest-PET-térképek. 62 éves, PCa gyanújával vizsgált beteg. UH/CT/MR: megnagyobbodott inguinalis nyirokcsomók és LIV. csigolyaáttét gyanúja. Kolin-MIP-térkép: nívumként, prosztatalézió, malignitási mintázat jelével. A tracer fiziológiás eloszlása (intenzív halmozás a nyálmirigyekben, lépben, vesékben, kismértékben az izmokban) mérhető. FDG-MIP-térkép: fiziológiás, intenzív tracerfelvétel az agyban (szürkeállomány), a kiválasztószervekben (kifejezettebben a hólyagban, kisebb mértékben a vesékben), mérsékelt fokú halmozás a nyálmirigyekben és kismértékű az izmokban. Hiszt.: adenocarcinoma



alkalmazott új tracerek [$^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -kolin, $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -acetát, PSMA-PET markerek, a csontmetasztázisokat nagy szenzitivitással detektáló ^{18}F -nátrium-fluorid (^{18}F -NaF)] jelentősen javították a PET/CT-képképzés szenzitivitását és pontosságát (6). A közeljövőben úgy a preklinikai, mint a klinikai tanulmányok során várható új tracerek kifejlesztése és kipróbálása.

Napjainkra a PET/CT csaknem teljes mértékben kiszorította az önálló PET-méréseket (Magyarországon 2005-től) (1–5). Az uroonkológiában a ^{18}F -FDG PET módszer a következő célokra fókuszál: 1) a daganatok jelenlétének detektálása, staging, 2) restaging, 3) a terápiára mutatott hatás mérése, 4) reziduális daganatszövet tisztázása, 5) a kiújult betegség detektálása, 6) radioterápiás tervezés (Magyarországon 2008. január 1-jétől egyetlen uroonkológiai betegség sem tartozik a befogadott vizsgálatok közé) (3–5). A hibrid PET/CT technika egyik fontos előnye, hogy lényegesen javította a radiofarmakonok halmozási helyének (lézió lokalizálása) a meghatározását és karakterizálását (fiziológiás vs. nem fiziológiás) (3, 4).

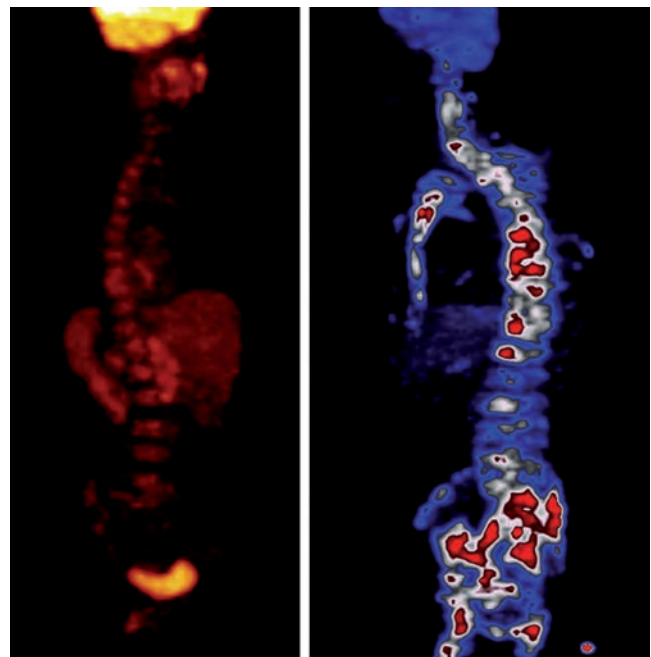
Bár a PET/CT egyik alappillére az onkodiagnosztikának, a ^{18}F -FDG tracer felhasználása az uroonkológiában limitált. A ^{18}F -FDG módszer diagnosztikus értéke a tumorszövet

glükózmolekulák aktivitásának függvénye, ami többnyire alacsony az urológiai daganatokban (primer vesesejtes rák, prosztatarákok zöme, azok metasztázisai stb.). A primer tumorok megítélését a fiziológiás ^{18}F -FDG-felvétel is nehezítheti, ilyen a fokozott cukoranyagcsere igényt mutató hólyagrákok esete. A ^{18}F -FDG tracerrel végzett staging vizsgálatoknak nincs bizonyított jelentősége, bár a malignus hólyagrák vagy veserák metasztázisaiban mérsékelt vagy intenzív glükózkiválasztás regisztrálható. A ^{18}F -FDG PET/CT pontossága többnyire nagyobb a konvencionális CT-nél a metabolikusan aktív metasztázisokban (kivétel a kis kiterjedésű tüdőelváltozások) (7). A PET/CT a felbontási paraméterei miatt a kis kiterjedésű (<4-6 mm) léziók tisztázására nem alkalmas.

A terápiás hatás mérésében a PET/CT alkalmazása egyre nő.

A prosztatarákos (prostate cancer, PCa) betegek diagnosztikájában az alacsony ^{18}F -FDG-halmozási tulajdonságok, a fals negatív vagy pozitív eredmények klinikai problémát jelenthetnek. Restaging vizsgálatok során is előfordulhatnak az előbbi tényezők, bár a ^{18}F -FDG PET/CT számos esetben pluszinformációval szolgál, összehasonlítva a CT, MR vagy csontszcintigráfiai eredményekkel. Ez különösen jelentős a malignus folyamatokban. Minél agresszívabb a folyamat, annál magasabb cukorfelhasználási szint várha-

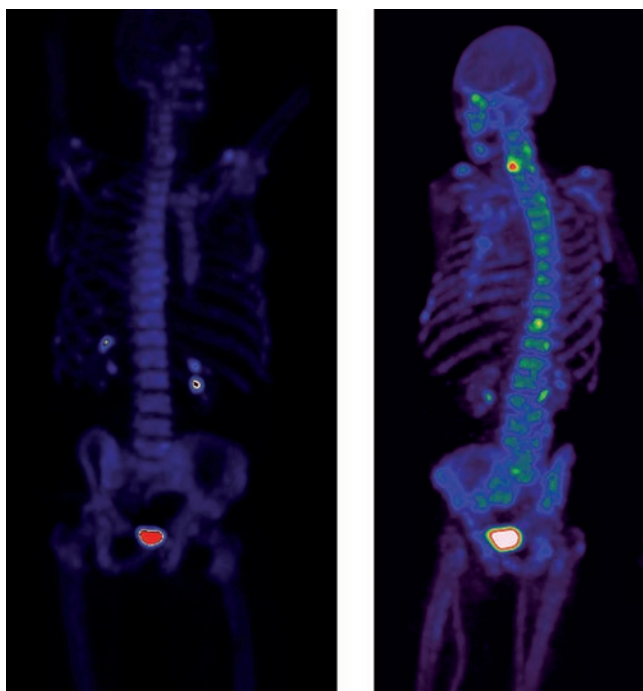
2. ábra. ^{18}F -FDG teljestest-PET-térképek, 63 éves és 75 éves PCa-betegek. Normális FDG-eloszlás (bal oldal), kóros halmozás (metabolikus aktivitás) nem mérhető. A teljes testre kiterjedő, multiplex áttétek (jobb oldal) glükózmolekulák-mintázata



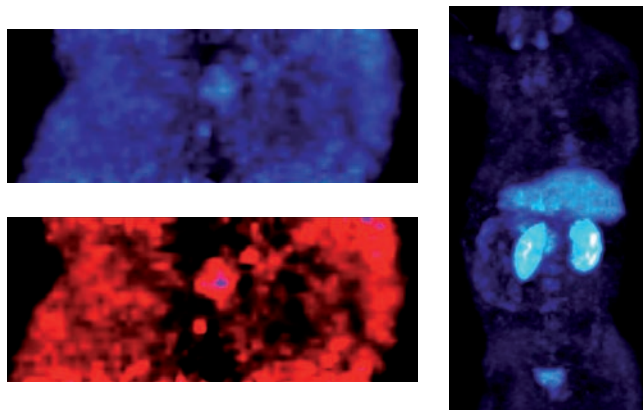
tó a PET-mérés során. Így PCa-ban is a glükózmétabolikus aktivitás fokozódásával társul a betegség progressziója, a dedifferenciáltság.

A PET szignifikánsan pontosabb a konvencionális képalkotó eljárásoknál a seminoma csírasejtes tumorokban

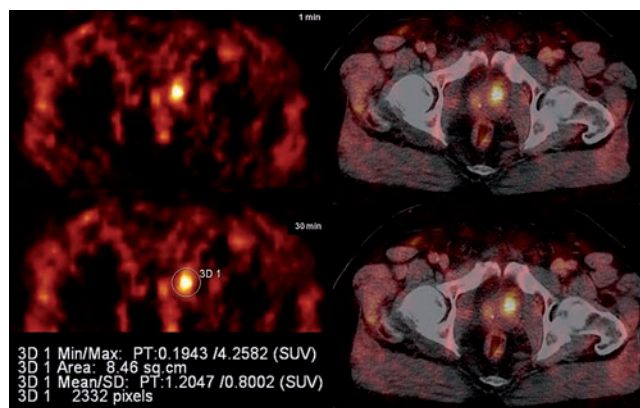
3. ábra. ^{18}F -NaF teljestest-PET-térképek. 60 éves és 62 éves PCa-betegek. Fiziológias fluorideloszlás (bal oldal) a csontrendszerben és a kiválasztószervekben, malignitás mintázata nélkül. Csigolyametasztázisok (jobb oldal) fluorid-PET-mintázata



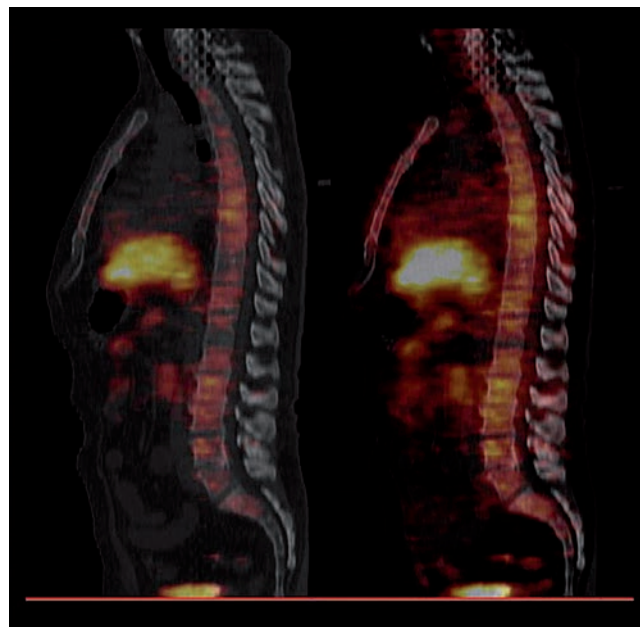
4. ábra. ^{18}F -kolin-PET 1 perces (bal oldali felső), 15 perces (bal oldali alsó) és késői teljestest-MIP- (jobb oldal) térképek. 63 éves beteg. Emelkedő PSA-értékek. Prostatatélió malignitási mintázata (korai és késői mérések) mellett, a kolin fiziológias eloszlása. Hízt.: adenocarcinoma



5. ábra. ^{18}F -kolin transzaxiális PET- és PET/CT-képek 1 perc (felső sor) és 30 perc (alsó sor) begyűjtések, SUV értékekkel. 61 éves beteg, malignus Pca



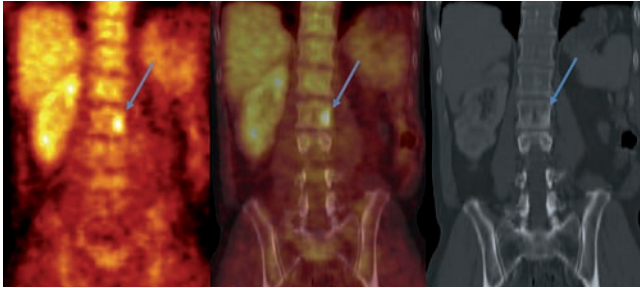
6. ábra. ^{18}F -kolin sagittális teljestest-PET/CT-metszetképek. 65 éves PCa-beteg. Csont- (bal oldal) és légyszöveti ablakolás (jobb oldal). Multiplex csigolyaáttétek (Th VII-VIII, LII-IV) Kolin halmozási mintázata



(seminoma germ cell tumors, SGCT) és a nem-seminoma csírasejtes tumorokban (non-seminomatous germ cell tumors, NSGCT). A recidív csírasejtes tumorok staging vizsgálatában, a reziduális viabilis tumorszövetet detektálásában a ^{18}F -FDG PET/CT hasznos (7).

Az új PET-tracerek fejlesztése és alkalmazása (pl. kolin) jelentősen javította az urológiai malignitások diagnosztikáját, különösen PCa-ban (3–5, 7). A kolin PET/CT rutinszerűen nem javasolt primer PCa-ban, de negatív

7. ábra. ^{18}F -FDG PET, PET/CT és CT coronalis metszetképek. 67 éves beteg. Hólyagrák miatt staging vizsgálatok. PET/CT: hagyományos képalkotókat követően, nívumként csigolyametasztázis FDG-halmozási mintázata (nyíl)



prostatapiopsziákat követően, azokban a betegekben, akiknél a diagnosztikai algoritmusban rebiopsziára kerülhet sor, különösen fontos és hasznos a vizsgálat (8). Egyre növekszik az irodalma és a bizonyítottasága a kolin PET/CT jelentőségének restaging vizsgálatokban, emelkedő prosztataspecifikus antigén (prostate-specific antigen, PSA) esetén, definitív lokális terápia után, különösen, ha a hagyományos képalkotó eljárások negatívak vagy ellentmondásosak (8). Számos tanulmány igazolta, hogy úgy a ^{11}C , mint a ^{18}F izotópokkal jelölt kolinvegyületek fontosak a biokémiai relapszussal társult, recidívagyanús PCa-betegekben.

A kolin PET/CT lineáris összefüggést mutat a szérumszinttel, de a vizsgálat a <1 ng/ml értékek esetében is klinikai jelentőséggel bírhat a recidíva lokalizálásában. Ezekben az esetekben a pontos lokalizálás lehetőséget nyújt a személyre szabott terápiai stratégiában. Ugyancsak ígéretes eredményekről számolnak be antihormonális terápia követően, a terápiai hatás mérésében e vizsgálatok alapján. Metasztatikus PCa-s betegekben a kemoterápia hatásának mérésében, a docetaxel terápiai hatásának monitorozásában is hasznosnak bizonyultak a PET/CT-mérések (8).

A jövőben új tumorspecifikus tracerek megjelenése is várható az uroonkológiai megbetegedések diagnosztikájában. A hibrid képalkotás megjelenése páratlan lehetőséget nyújthat, különösen a PET/MR technológia, tekintettel az MR morfológiai és funkcionális tartalmára, nagy felbontására, sugárterhelés nélkül, valamint a PET molekuláris multifunkciós információtartalmára.

HERERÁK

Az urológiai tumorok közül a hererákok széleskörűen vizsgáltak ^{18}F -FDG PET-tel. A módszer klinikai jelentősége nagy. A jelenlegi PET indikációk a következők: 1) a hererák igazolása, karakterizálása, 2) staging, 3) relapszusgyanú, 4) terápiai hatás mérése, 5) radioterápiai tervezés.

A PET-vizsgálat funkcionális információtartalma nem függ a tumor morfo-anatómiai jellegétől, ezért a metabolizmus mérése PET-tel hasznos. Különösen fontos a vizsgálat a relapszus elkülönítésében a fibrózistól vagy nekrozistól. Már a korai ^{18}F -FDG PET-mérések során a vizsgálat szenzitivitását és specificitását 88%-osnak, ill. 95%-osnak találták (9). A negatív prediktív érték (negative predictive value, NPV) 90% és a pozitív prediktív érték (positive predictive value, PPV) 96% volt. A terápiát követő PET-vizsgálatok szenzitivitása 90% volt.

Kemoterápiát követően fontos a reziduális szövet tisztázása. Prospektív multicentrikus klinikai vizsgálatokkal bizonyították, hogy kemoterápiát követően a ^{18}F -FDG PET jó előrejelzője a viabilis reziduális tumor kimutatásának (10). Negatív PET-eredménnyel a >3 cm reziduális tumorok esetében a beteget műtét nélkül javasolt követni, ellentétben a pozitív PET-eredménnyel, ahol műtéti beavatkozás javasolt (10). Releváns klinikai kérdés azoknak a betegeknek a terápiai vezetése, akik negatív vagy stabil betegséget mutatnak hagyományos képalkotókkal, emelkedett vagy növekvő tumormarkerértékek ellenére. Több munkacsoport bizonyította a PET kritikus fontosságát a viabilis tumor-szövet kimutatásában, mivel más képalkotókkal nem került felismerésre a betegség.

A PET hasznos eszköznek bizonyult a terápiai hatás korai mérésében. A vizsgálat 100%-os szenzitivitását, 78%-os specificitását, 88%-os PPV-t és 100%-os NPV-t igazoltak (11).

A ^{18}F -FDG PET fontos klinikai jelentőséggel bír az I. stádiumú betegség igazolásában, elkerülve a feleslegesen végzett kezelést. A PET szenzitivitását 70%-osnak, a specificitását 100%-osnak és a pontosságát 93%-osnak véleményezték. A PET módszert fontosnak találták a távoli metasztázisok kimutatásában is (12).

A betegek kb. 25-30%-ában a morfometriai szempontból normális nyirokcsomókban kicsi metasztatikus részeket detektáltak (13). A ^{18}F -FDG PET/CT jelentősége kritikus lehet e betegek diagnosztikájában. Úgy az SGCT, mint a NSGCT-k glükózmetabolizmusa nagy, ezáltal a tumor területén a ^{18}F -FDG-felvétel intenzív.

Staging. A ^{18}F -FDG PET szenzitivitását a retroperitonealis nyirokcsomó-érintettségben a seminoma és nemi-seminoma hererákokban 67% és 91% között jelölik (7). De Wit és mtsai (14) prospektív multicentrikus tanulmányukban 72, I. és II. stádiumú NSGCT-s betegben a ^{18}F -FDG PET pontosságát 83%-osnak véleményezték, szemben a kontrasztos CT-vel, ami 71% volt (14). Napjainkban egyetlen képalkotó modalitás sem képes igazolni a mikroszkopikus metasztázisokat.

Lassen és mtsai (12) távoli metasztázisokat igazoltak a betegekben, a ^{18}F -FDG PET-vizsgálatok során negatív

tumormarker- és negatív CT staging vizsgálatok mellett. A ^{18}F -FDG PET szenzitivitása 70%-nak, specificitása 100%-nak, megbízhatósága 93%-nak bizonyult. A kisméretű retroperitonealis metasztázisok detektálásában a szenzitivitás 88%, az NPV 92%, a PPV 100% volt, míg a standard vizsgálatok esetében az NPV 78%-osnak bizonyult. A ^{18}F -FDG PET klinikai értéke jelentősen meghaladja a konvencionális vizsgálatokét az I. stádiumú nem-seminoma csírasejtes betegek staging vizsgálatában (12).

Recidíva. Az I. stádiumú nem-seminoma daganatok kb. 30%-ában jelentkezik recidíva (15). A betegek követésében kontrasztos CT-t és tumormarkerteszteket alkalmaznak, amelyeknek az ismétlését gyakran beiktatják a betegkövetésbe, az esetlegesen felesleges kemoterápia és/vagy sugárterápia toxicitásának elkerülése céljából. A betegek közel 80%-ában a műtétet követő első évben relapszus jelentkezik, és ebben a kritikus időben 2-6 ízben hasi CT-vizsgálatot indikálnak (15).

A ^{18}F -FDG PET/CT fontos lehet azokban a betegekben, akiknél tumormarkersizint-emelkedést regisztrálnak és aktív betegség nem igazolható CT-vel. Nicolai és mtsai anyagában a PPV 92% és az NPV 50% volt (13).

Terápiás hatás mérése. A terápiás hatás korai értékelése fontos seminomákban, tekintettel arra, hogy kemoterápiára és sugárterápiára egyaránt szenzitív betegségről van szó. A terápiát követő reziduális képlet többnyire fibrózissnak vagy nekrotízissnak felel meg, ezért a metabolikus vizsgálatok jelentősége különösen nagy. A konvencionális morfometriai adatokon alapuló modalitások nem alkalmasak a viabilis tumor és a fibrotikus hegyszövet elkülönítésére. A perkután biopsziák invazív beavatkozást jelentenek és gyakran mintavételi hibákkal kísérték, ami fals negativitást eredményezhet. A reziduális szövet igazolása fontos. Számos munkacsoport szerint a betegeknek kb. a fele reziduális tumor gyanújával felesleges műtétben részesül. A pozitív ^{18}F -FDG PET-vizsgálat specifikus indikátora a tumorviabilitásnak. De Santis és mtsai (10) reziduális seminoma gyanúja miatt vizsgált betegekben, a 3 cm-nél nagyobb tumorokban a ^{18}F -FDG PET szenzitivitását és megbízhatóságát 100%-osnak véleményezték, a 3 cm-nél kisebb léziókban 95%-osnak, szemben a CT 70%-os szenzitivitásával és 74%-os specificitásával. Becherer és mtsai (16) a reziduális viabilis tumor kimutatásában a CT szenzitivitását és specificitását 73%-osnak véleményezték, szemben a ^{18}F -FDG PET 80%-os és 100%-os eredményével. A ^{18}F -FDG PET esetén a PPV 96%, az NPV 90% volt (17). A ^{18}F -FDG PET alapján a betegek 57%-ában módosult a terápia.

A metabolikus aktivitás mérése megbízható és pontos információt nyújt a viabilis tumor jelenlétéről, kivéve a reziduális érett teratomát. A fals negatív eredmények elkerülése céljából a legutolsó kemoterápiás ciklus beadásától

számított 8 hét várakozást követően javasolt a ^{18}F -FDG PET-vizsgálat végzése.

Terápiás hatás előrejelzése. A ^{18}F -FDG PET felhasználásának koncepciója a tumor cukorfelhasználási szintjének változásán alapszik, ahol a metabolikus szint változása szoros korrelációt mutat a terápiás hatás mértékével. Számos tumortípusban bizonyított, hogy a metabolikus változások már a terápiás ciklus korai szakaszában (1-2 ciklus) detektálhatók. A ^{18}F -FDG-felvétel szignifikánsan, 60-70%-kal csökkenhet az alapvizsgálathoz képest.

Pfannenberget és mtsai (18) a terápiás hatás előrejelzésében a ^{18}F -FDG PET módszer szenzitivitását 100%-osnak, a specificitását 67%-osnak véleményezték, míg a CT- és MR-vizsgálatoké 62%, ill. 80%, a tumormarkere 83% és 100% volt. A szerzők véleménye szerint a ^{18}F -FDG PET a tumormarker-vizsgálathoz hasonló megbízhatóságot mutat, és a terápiás hatás előrejelzésében problémamegoldó vizsgálatként szolgálhat.

A metasztatikus seminomás betegek kemoterápiás kezelését követően 55-80%-ban igazolnak reziduális tumort, és a sebészi beavatkozások eredménye zömében nekrotikus szövetekre utal. A 3 cm-nél nagyobb léziókban a viabilis tumor valószínűségét 11-37%-ra teszik (19), és a sebészi beavatkozások magas morbiditással kísérték (20). A betegvezetés nem egységes. Vannak centrumok, ahol a 3 cm-nél nagyobb léziók esetében a sebészi megoldást választják, míg más centrumokban csak a teljes mértékben tisztázott relapszusok esetében történnek műtétek. Az egyik legnagyobb prospektív tanulmány (SEMPET trial) (10) eredményei számos nemzetközi onkológiai és urológiai guideline alapjául szolgáltak, mely szerint a PET 100%-os specificitással és 80%-os szenzitivitással bír (21-23). A ^{18}F -FDG PET alkalmazásához az alábbi tények szolgálnak alapul: 1) a nekrotízis/fibrózis vs. a viabilis tumor elkülönítése, 2) megmenteni a betegeket a feleslegesen végzett műtétől és 3) a reziduális viabilis tumor korai diagnosztikája.

Azokban a betegekben, ahol a vizsgálatot 6 hetes később-időintervallum után végezték, a PET szenzitivitása 82%, a specificitása 90%, az NPV 95% és a PPV 69% volt. A vizsgálat megfelelő időzítésével a PET pontossága javult (24). A szerzők véleménye szerint a ^{18}F -FDG PET értékes klinikai információkkal bír a betegek terápiás vezetésében, kiválthat felesleges műtéteket, de a vizsgálat időpontjának megválasztására javasolt szigorúan ügyelni.

VESERÁK

^{18}F -FDG PET nem javasolt a primer vesemalignitások detektálásában, tekintettel a módszer 40% és 94% közötti szenzitivitására. Jól ismert a ^{18}F -FDG fiziológiás aktivitása a vizeletelvezető rendszerben, ami nagyon hátrányos

a ^{18}F -FDG PET/CT alkalmazása során a léziók megítélésében. A módszer nem nyújt előnyt, összehasonlítva a konvencionális anatómiai képalkotással.

Hasznos lehet viszont a ^{18}F -FDG PET/CT restagingben és a metasztatikusan detektálásában. A metasztázisok jelenléte független előrejelzője a betegség kedvezőtlen kimenetelének. A veserákok távoli metasztázisainak kimutatásában a ^{18}F -FDG PET pontosságát 94%-osnak véleményezték, a CT-ét 89%-nak (25). Kang és mtsai (26) a retroperitonealis nyirokcsomó-metasztázisok és recidívák detektálásában a ^{18}F -FDG PET szenzitivitását 75%-osnak, a specificitását 100%-osnak találták. A tüdőmetasztázisok kimutatásában a ^{18}F -FDG PET szenzitivitása 75%, a specificitása 97,1% volt, szemben a mellkasi CT 91,1%-os és 73,1%-os teljesítésével. A ^{18}F -FDG PET/CT előnye lehet, hogy egyetlen eljárással, kisebb sugárterheléssel a teljes test vizsgálható, és nincs szükség kontrasztanyagra, ami káros a vesefunkciókra.

Bár a ^{18}F -FDG PET szerepe a veserák diagnosztikájában limitált, úgy staging, mint restaging vizsgálatokban, és különösen a zsigeri és a csontmetasztázisok kimutatásában hasznos lehet. A kolin teoretikusan jól alkalmazható veserákokban, de a veseparenchyma fiziológiás halmozása miatt a primer tumor detektálásában nem javasolt (27).

A fentiekből adódóan a ^{18}F -FDG PET önmagában nem javítja a veserák diagnosztikáját. A ^{18}F -FDG PET/CT hasznos lehet a távoli metasztázisok detektálásában, a metasztatikusan veserákos betegek terápiás hatásának mérésében, baseline és 2. ciklust követő kemoterápiás vizsgálatok összehasonlításában.

Veseciszták. ^{18}F -FDG PET-képeken a veseciszták csökkent aktivitású vagy ametabolikus területként detektálhatók. Ezekben a léziókban nem javasolt a követéses vizsgálat, ellentétben a komplex cisztákkal.

Vese-angiomyolipoma (AML). Az eddigi eredmények alapján a PET/CT limitált klinikai értékét az AML eltérő metabolikus aktivitásával magyarázzák.

Vese-oncocytoma. Az oncocytomák ^{18}F -FDG-felvétele változó, ezért a differenciáldiagnosztikában nem alkalmazzák.

Vese-lymphoma és -leukaemia. A ^{18}F -FDG PET/CT-képeken a fiziológiás veseaktivitáson kívül megjelenő intenzív halmozó fókuszok felvetik a lymphoma lehetőségét. A PET igen hasznos a metabolikusan aktív szövetek megítélésében, és értékes nem „nefrotoxikus” képalkotói módszerként alkalmazható.

Vesemetasztázisok. A vesemetasztázisok nem vagy nehezen diagnosztizálhatók CT-vel. A metasztázist adó primer tumorok, a lymphoma, tüdőrák, vastagbélrák kifejezetten intenzív ^{18}F -FDG-aktivitással társulnak és metabolikusan aktív területként vizualizálódnak (28).

Összefoglalva, a vesedaganatok alkalmazásában a ^{18}F -FDG PET szerepe limitált. A PET/CT alkalmazása hasznos AML esetében, amennyiben sclerosis tuberosával asszociált. Limi-

tált a PET szerepe oncocytomában, különösen az RCC-től történő elkülönítésben. A ^{18}F -FDG PET/CT hasznos restaging vizsgálatokban és a metasztázisok detektálásában. A módszer hasznos lymphomában, a metabolikusan aktív reziduális és recidív folyamatok detektálásában. A ^{18}F -FDG PET/CT értékes nem nefrotoxikus képalkotó modalitás vese-leukaemiában. A vesemetasztázisok detektálásában igen érzékeny és megbízható módszer.

HÓLYAGRÁK

A ^{18}F -FDG PET alkalmazása elméletileg korlátozott hólyagrákban, tekintettel a jelentős fiziológiás hólyagaktivitásra. Mindezek ellenére, Drieskens és mtsai anyagában a ^{18}F -FDG PET/CT 15%-ban módosította a terápiát (29). Nyirokcsomó-érintettségben a ^{18}F -FDG PET nagyobb szenzitivitással (57% vs. 33%) és azonos specificitással (100% vs. 100%) bírt a CT-vel összehasonlítva. A ^{18}F -FDG PET-vizsgálatokat szükség szerint furosemiddel forszírozott diurézist követően végzik.

Jensen és mtsai (30) a PET- és az MR-vizsgálatok klinikai értékének összehasonlításában preoperatív nyirokcsomó-staging esetében jobbnak találták a ^{18}F -FDG PET teljesítését (93,3% vs. 80%) és az NPV is magasabb volt (87,5% vs. 80%). Kibel és mtsai (31) negatív CT- és csontszcintigráfiai eredményekkel a betegekben a ^{18}F -FDG PET/CT fontos klinikai jelentőségét hangsúlyozták, ahol a PPV 78%, az NPV 91% volt. Az okkult metasztatikusan léziók tisztázásában a szenzitivitás 70%, a specificitás 94% volt. A PET-eredmények szignifikánsan korreláltak a recidívamentes túléléssel: 24 hónapnál 0% a PET-negatív betegekben vs. 55% a PET-pozitív betegekben, a betegség-specifikus túlélés 62% vs. 23%, a teljes túlélés 58% vs. 23% volt. A ^{18}F -FDG PET/CT fontos azokban a betegekben, akiknél prioritált az alternatív terápiás stratégia a radikális cisztectómiával szemben.

^{11}C -kolin

Tehtettél az alacsony tracer megjelenésre a hólyagban, hasznosnak véleményezik a hólyagrák diagnosztikájában. A ^{11}C -kolin PET klinikai jelentősége számottevő, összehasonlítva a diagnosztikus CT-vel, a reziduális tumor kimutatásában, a hólyagfal érintettsége és a lokális és regionális nyirokcsomó-érintettség tisztázásában. Hólyagrákban a ^{11}C -kolin PET szenzitivitását 96%-osnak véleményezték, 62%-osnak a nyirokcsomó-érintettség kimutatásában, szemben a CT 84%-os, illetve 50%-os szenzitivitásával (32).

^{11}C -acetát

Schoder és mtsai (33) magas grádusú hólyagrákban a ^{11}C -acetát PET/CT-vizsgálat szenzitivitását 80%-osnak, specificitását 50%-osnak véleményezték. A ^{11}C -acetát PET/

CT klinikai jelentőségét különösen fontosnak tartják a hólyagrák definitív terápiájának megítélésében (33).

A cisztektómiát megelőző megbízható staging fontos a betegek optimális szelekciójában. Már korai PET-vizsgálatokkal igazolták a módszer hasznos információtartalmát a lokális és a távoli metasztázisok detektálásában, amit a későbbiekben számos munkacsoport megerősített. A vizsgálatok 15%-ban javították a staging eredményeket, ami főként a távoli metasztázisok kimutatásában javította a diagnosztikát (34). A ^{18}F -FDG PET prognosztikai tartalommal bír, szigorú párhuzamot mutat a recidíva-mentes túléléssel és a teljes túléléssel (34). Jadvar és mtsai (34) a ^{18}F -FDG PET/CT klinikai jelentőségét a csont- és a nyirokcsomó-metasztázisok detektálásában hangsúlyozták. Kosuda és mtsai (35) a ^{18}F -FDG PET szerepét a recidív tumorok és a radioterápiás elváltozások differenciálásában emelték ki, csakúgy, mint Liu és mtsai (36) a kemoterápiás hatás mérésében.

PROSZTATARÁK

A prosztaták az uroonkológiai megbetegedések egyik legnagyobb csoportját jelenti. A PCa jelentős egészségügyi problémát jelent szerte a világban, férfiakban a leggyakoribb malignus megbetegedés úgy Európában, mint az USA-ban. Ez a betegség típus különböző biológiai magatartást mutat, és ezek a biológiai viselkedési különbségek fontos feltételei a képalkotó eljárások megválasztásának.

PET-radiofarmakonok prosztatákban

^{18}F -fluorodezoxiglükóz (^{18}F -FDG). A ^{18}F -FDG-halmozás a szövetekben arányos a sejtek glükózfelhasználásával. A legtöbb rákra a fokozott glükózmétabolizmus jellemző, ami a GLUT-1 glükóztranszporterek fokozott expressziójával és fokozott hexokináz-aktivitásával van összefüggésben. A sejten belül a ^{18}F -FDG a hexokináz által ^{18}F -FDG-6-foszfátá alakul, nem metabolizálódik tovább, és intracellulárisan felhalmozódik. A PCa-k legnagyobb része viszonylag alacsony metabolikus rátával rendelkezik, és kisebb GLUT-1-kötést mutat, ami alacsonyabb ^{18}F -FDG-felhasználáshoz vezet, összehasonlítva más malignusabb ráktípusokkal. A sejtek ^{18}F -FDG-felvétele korrelál a malignitással, a Gleason-score-ral és a PSA-szinttel. A fentiekből adódóan a ^{18}F -FDG PET limitált hatékonysággal bír a prosztaták diagnosztikájában.

^{11}C -kolin. A PCa alacsony glükózmétabolizmusa, ill. a kedvezőtlen detektálhatósága miatt a ^{11}C izotóppal jelölt kolin alternatívaként alkalmazzák. A szövetek kolinfelvétele a sejtmembránok foszfolipid-szintézisével hozható összefüggésbe. A PCa sejtek fokozott kolináz-aktivitást és fokozott foszforilkolinszintet mutatnak. A fokozott

kolin felhalmozódásért a malignus szövetekben a sejtproliferáció és a membránszintézis is felelős. A ^{11}C -kolin *in vivo* felvétele nincs párhuzamban PCa-ban a sejtproliferációval, ami megerősíti, hogy a proliferáción kívül más folyamatok is felelősek a ^{11}C -kolin-halmozásért. A ^{11}C -kolin vérből történő kimosódása nagyon gyors és alacsony szintű vizeletkiválasztással kísért, ezért a jó minőségű képek érdekében korai felvételek készítése szükséges. A ^{11}C -kolin legnagyobb hátránya a ^{11}C izotóp rövid felezési ideje, ami ciklotron közvetlen közelségét feltételezi. A ^{11}C -kolin nem tumorspecifikus tracer.

^{18}F -kolin. A ^{11}C -kolin által felvetett problémákra részben megoldást jelent a ^{18}F izotóppal jelölt farmakonok [fluoroetil-kolin (FEC), fluorometil-dimetil-hidroxiethylammónium (FDMHA)] alkalmazása. Mindkét tracer gyorsan kimosódik a vérből, viszont a prosztataszövetben kissé eltér a felvételük (FEC esetében későbbi a csúcaktivitás megjelenése). A ^{18}F -al jelölt kolinanalógok hátránya, hogy igen korán megjelennek a vizeletben. A kiértékelést elősegítendő (nagy vizeletaktivitás) a vizsgálatot a feltételezett régióról (pelvis) mielőbb el kell kezdeni, optimális, ha az injekciót követően azonnal.

^{11}C -acetát. A ^{11}C -acetátot PCa-ban már a korai vizsgálatokban lényegesen szenzitívebbnek véleményezték a ^{18}F -FDG-nél. Az acetát metabolizálódik a sejten és a jelzett acetát akkumulálódik a sejtekben. A tumorsejtek acetátfelvételét a lipidszintézissel hozzák összefüggésbe, ellentétben a myocardiummal, ahol az acetát az oxidatív métabolizmus által akkumulálódik. Az acetát nem választódik ki a vesékben. Hasonlóan a kolinhoz, az acetát nem tumorspecifikus tracer, és a normális és hiperplastikus szövetekben is halmozódik.

^{18}F -acetát. A felezési idejét tekintve a ^{18}F -acetát kedvező radiofarmakon a felhasználást tekintve.

^{18}F -tesztoszteron. Az androgénreceptorok (AR) szerepe PCa-ban jól ismert, és gyakorlatilag minden beteg kezdetben reagál antiandrogén-terápiára. Nem meglepő, hogy olyan radiofarmakonok fejlesztésére törekednek, amelyek affinitást mutatnak az androgénreceptorokhoz. Számos tesztoszteronanalógot kifejlesztettek, amelyek jelölhető radioizotóppal. A ^{18}F -dihidrotesztoszteron (^{18}F HDT) egyike ezen PET-radiofarmakonoknak, és a célja az androgén-ablációs terápiára (AAT) rezisztens betegek kiszűrése.

^{11}C -metionin (^{11}C -Met). Az aminosavak általában „upreguláltak” a proliferáló sejtekben. A ^{11}C -Met halmozási mértéke arányos az aminosavtranszporttal és részben a proteinszintézissel. A metioninfelvétel arányban van a viabilis tumorszövet mennyiségével. A ^{11}C -Met nem tumorspecifikus tracer.

A PSMA-markerek (^{68}Ga -PSMA, ^{89}Zr -J591-PSMA stb.) ígéretes tracerek a PCa képalkotásban, a daganatdetektálásban, a léziók differenciáldiagnosztikájában.

Az *l*-aminociklobután-¹¹C-karboxilsav (¹¹C-ACCB) tracert a PCa-képződésben preklinikai és klinikai tanulmányokban alkalmazták. Az anti-*l*-amino-3-¹⁸F-fluorociklobutil-1-karboxilsav (anti-¹⁸F-FACBC) radiofarmakon úgy a primer, mint a metasztatikus PCa-ban jó felvételt mutat. A ¹⁸F-FACBC szintetikus *l*-leucin-analóg, amit a ráksejt az aminosav-transzporterek által halmoz. A tracer ígéretes a prosztatarák és a benignus prosztatahiperplázia, valamint a prosztatarák és a gyulladás elkülönítésében.

¹⁸F-nátrium-fluorid (¹⁸F-NaF). A pozitronemittáló vegyületek egyik legrégebb felhasználási területe a radiofluorin alkalmazása volt a csontrendszer leképezésében. Bár a ¹⁸F-vegyület jól használható a jó minőségű csontképezéshez, a költségek lényegesen meghaladják a konvencionális vizsgálatokét.

A prosztatarák diagnosztikája

A PSA-teszt, a transzrektális ultrahang (transrectal ultrasound, TRUS) és a biopszia jelentős szerepet játszanak a PCa korai diagnosztikájában. TRUS segítségével a tumorkok kb. 60%-a vizualizálható, és gyakran alkalmazzák az UH-t a túbiopsziás beavatkozások során. A ¹⁸F-FDG PET alacsony szenzitivitása a tumor alacsony cukorfelhasználási igényével (alacsony vagy nincs ¹⁸F-FDG-halmozás) és részben a radiofarmakon vizelettel történő kiválasztásának következményeként létrejött nagy hólyagaktivitással magyarázható. A hólyagaktivitás csökkentésében alkalmaznak forszírozott vizeletürítést vagy kateterizációt. Nem „prosztata” indikációval történt PET-vizsgálatok során gyakran regisztrálnak fokális ¹⁸F-FDG-felvételt. Ezekben az esetekben további kivizsgálás szükséges a prosztatarák gyanújának tisztázása céljából. Ezekben az esetekben is a jelzett kolin és acetát felhasználása hasznos lehet. A fals negatív eredmények hátterében kisméretű, *in situ* tumoros léziók állnak.

A PCa diagnosztikájának célja a betegspecifikus kezelés megválasztása, beleértve a rákkontroll maximalizálását és a komplikációk rizikójának minimalizálását. Mindezek érdekében a tumor pontos karakterizálása és a betegség megbízható stagingje fontos a megfelelő terápiás stratégia megválasztásában.

Mivel a PCa-k közel 85%-a multifokális, ezért a széleskörűen alkalmazott TRUS és core-biopszia nem nyújt mindig pontos információt a betegség kiterjedéséről és grádusáról. A biopsziás minták aluldiagnosztizálása és alulgradálása, összehasonlítva a radikális prosztatektómia során nyert mintákkal, meglehetősen gyakori. A biopszia és a radikális prosztatektómia eredménye a betegek kb. 70%-ában párhuzamot mutat a Gleason-score szintjével. Úgy a „down”, mint az „up” staging gyakori, ezért megbízható tesztek alkalmazása sürgető a klinikailag szignifikáns betegség meghatározásában, az indolens formáktól történő elkülönítésben. Mint jól

ismert, a ¹⁸F-FDG PET/CT nem alkalmas a kérdés megoldására, tekintettel a PCa zömében alacsony glükózfelhasználási igényére. Ugyanakkor a malignus PCa nagy ¹⁸F-FDG-felvétellel társul, amit gyakran regisztrálnak akcidentálisan, egyéb indikációk miatt végzett vizsgálatokban.

A malignitás detektálásában számos tanulmány foglalkozik a kolin és acetát tracerek alkalmazásával. A protokollok pontos betartására és óvatosságra int, hogy bizonyos aktivitással a tracerfelvétel a normális prosztata-szövetben és benignus prosztatahipertrófiában is regisztrálható. A PET- és MR-adatok kombinálása, ill. a PET/MR klinikai alkalmazása jelentősen javíthatja a prosztatafolyamatok detektálását. Hasonlóan jelentős segítséget nyújthat az új molekuláris nyomjelzők, biomarkerek, PET-tracerek alkalmazása.

Staging, restaging

Az optimális terápiás terv megválasztásában és a prognózis felállításában a megbízható staging fontos. A csak klinikai vizsgálat önmagában a betegek kb. 50%-ában alulértékeli a betegség valódi kiterjedését. Az újonnan diagnosztizált prosztatarákos betegekben a metasztázisok jelenléte általában ritka. A kismedencei nyirokcsomó-metasztázisok előfordulása 20 ng/ml-nél nagyobb PSA-értékek esetében 30% vagy nagyobb.

Az extrakapszuláris terjedés meghatározásában a TRUS és a CT szenzitivitása viszonylag alacsony. Az MR szenzitivitását 50% és 90% közöttinek tartják, amit javít az MR-spektroszkópiával történő kiegészítés. A prosztatabiopsziákat követő MR-vizsgálatok időzítése fontos, tekintettel arra, hogy a haemorrhagiás részek fals pozitív eredményhez vezethetnek.

A csontmetasztázisok detektálásában a ^{99m}Tc-csontszcintigráfia a legelterjedtebb, viszont pozitívitas többnyire csak a 20 ng/ml-nél nagyobb PSA-értékek esetében várható. A vizsgálat specificitása alacsony.

A PET felbontása 4-6 mm, ami magától értetődően limitálja a módszer értékét a betegség lokális terjedésének eldöntésében, a regionális nyirokcsomó-érintettség vagy a csontmetasztázisok tisztázásában. Staging vizsgálatokban a kolin és acetát felhasználása a PET/CT-vizsgálatokban előtérbe kerül. Mindkét tracer kedvező specificitást és szenzitivitást mutat a preoperatív staging vizsgálatokban, a radikális terápiák eldöntésében. A ¹¹C-kolin és a ¹¹C-acetát klinikai jelentősége bizonyított és fontos, különösen a nyirokcsomó-érintettség kimutatásában.

A ¹¹C-kolin PET/CT nagy pontossága miatt fontos restaging vizsgálatokban, a recidívák kimutatásában, a lokális és távoli relapszusok tisztázásában. A vizsgálat nagymértékben befolyásolja a betegvezetést, segíti az optimális terápia (kuratív vs. palliatív) megválasztását (37).

Sugárterápia

Két alternatív PET-farmakon bír potenciális lehetőséggel a PCa-k radioterápiás tervezésében: a $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -kolin és az acetát. A ^{11}C -kolin PET/CT céltérfogat-meghatározásban játszott szerepéről nem áll még megfelelő adat rendelkezésre, de az eddigi tapasztalatok felvetik a módszer potenciális jelentőségét a relapszusok képvezérelt sugárkezelésében. A $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -kolin és -acetát hasonló tulajdonságokat mutat a vizsgálatok során. A leglényegesebb különbség a radiofarmakonok között a ^{18}F -jelölés esetében a nagy fiziológiás hólyagaktivitás, ami értelemszerűen limitált értékkel bír a prosztatata-képalkotásban. A tracer kifejezett előnye a kb. 110 perces felezési idő, ellentétben a ^{11}C 20 perces felezési idejével. A ^{18}F -kolint számos munkacsoport a tumor körülhatárolására, a céltérfogat meghatározására alkalmazza intraprostatikus léziós betegeknél, lehetőség szerint csökkentve a hólyag és a rectum besugárzási dózist. Analóg módon a ^{11}C -acetát szintén értékes PET-radiofarmakon a PCa-képalkotásban, úgy a primer tumor, mint a metasztázisok detektálásában. Seppala és mtsai ígéretesnek találták a ^{11}C -acetát leképezést az intrakapszularis PCa-s betegek radioterápiás tervezésében (38).

A nyirokcsomó-metasztázisok megbízható és pontos detektálása prosztatákban a terápia-tervezés abszolút feltétele, mivel a kismedencei nyirokcsomó-metasztázisok a legmarkánsabb előrejelzői a betegségkiújulásnak és a progressiónak. A metasztázisok jelenléte gyakran eldönti a lokális és szisztémás terápia beavatkozás alkalmazását. A nyirokcsomóáttétek tisztázásában az MR, hasonlóan a CT-hez, viszonylag alacsony szenzitivitással bír (39). Ez a limit a morfometriai küszöbértékekkel magyarázható, amelynek következményeként gyakran kerül sor „up”- vagy „down”-stagingre. Az ultraszámú supermagnetikus részecskével (USPIO-MR) vizsgálatok lehetőséget nyújtottak a 0,5 mm és annál kisebb átmérőjű nyirokcsomók detektálására, de a magas költségek miatt a módszer alkalmazását korlátozták (40). Az USPIO-MR szenzitivitását a hagyományos MR-rel szemben 90,5% vs. 35,4%-osnak véleményezték. A ferumoxital második generációs USPIO, a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében igazolt termék, amely a nyirokcsomó-képalkotásban hasznos lehet.

N-staging esetében a ^{18}F -FDG-t is alkalmazzák, mivel különböző intenzitású metabolikus szint detektálható (41). A ^{11}C -kolin és a ^{11}C -acetát alkalmazásával a nyirokcsomó-érintettség detektálásában számos munkacsoport foglalkozik. Beheshti és mtsai (42) 132 közepes és nagy rizikójú PCa-s betegben, 912 nyirokcsomó hisztopatológiai feldolgozása alapján a ^{18}F -kolin PET/CT szenzitivitását 45%-osnak, a specificitást 96%-osnak, a PPV-t 82%-osnak és az NPV-t 83%-osnak véleményezték a beteganalízis során. A nyi-

roksomó-analízisben (5 mm és nagyobb nyirokcsomók) a szenzitivitás 66%, a specificitás 96%, a PPV 82% és az NPV 92%-os volt. A klinikai stagingben a ^{18}F -kolin PET/CT 15%-ban módosította a terápia-tervezést, és a nagy rizikójú csoportban a betegek 20%-ában upstaging történt (43).

Ígéretes vegyületeknek mutatkoznak a ^{11}C -Met, ^{18}F -FACBC, ^{18}F -FDHT és különösen a PSMA-markerek; jelentőségüket prospektív tanulmányokban vizsgálják.

Recidíva

A prosztaták-recidívák többségében a PSA-értékek emelkedése ellenére aszimptomás betegekkel találkozunk. A lokális recidívák tisztázásában a leggyakrabban alkalmazott módszer a TRUS, ami viszonylag alacsony szenzitivitással bír. A CT-t nem tartják megfelelőnek erre a célra. Az MR szerepe fontos, bár megjegyzendő, hogy meglehetősen gyakori, hogy a magas tumormarkerértékek ellenére a konvencionális képalkotó vizsgálatok mindegyike negatív eredménnyel zárul.

A csontmetasztázisok tisztázásában a csontszcintigráfiát vezető módszerként használják, bár a 40 ng/ml-nél alacsonyabb PSA-értékek esetében a vizsgálat pozitívitásának alacsony a valószínűsége. A csontmetasztázisok kimutatásában a CT nem optimális módszer. Az MR a metasztázisok egy szelektált lokalizációjában, az axiális csontvázban hasznos lehet. A korábbiakban említésre került, hogy a ^{18}F -FDG PET limitált értékű. A módszer klinikai értéke fokozható, ha csak magas PSA-szint esetében végzik. A kolin és acetát tracerek alkalmazása nem egybehangzó. Számos európai munkacsoport foglalkozik a recidívák kimutatásában a ^{11}C -kolin alkalmazásával, ahol a korai eredmények alapján a betegek 47–54%-ában sikerült igazolni a kiújulást (43, 45). A negatív kolin PET-vizsgálatot jó prognózissal hozták összefüggésbe, a betegek az 1 éves betegkövetési időtartam folyamán stabil PSA-értékeket mutattak (44). Ugyancsak hasznosnak találták a ^{11}C -acetát felhasználását a tumorrecidíva kimutatásában, ahol a betegek 30–85%-ában abnormális tracerfelvételi mintázatot igazoltak (46, 47).

A lokális recidívák és a nyirokcsomó-metasztázisok kimutatásában a ^{11}C -acetát magasabb szenzitivitását igazolták a ^{18}F -FDG-nél (47). Kotzerke és mtsai a ^{11}C -kolin és a ^{11}C -acetát vegyületeket egyaránt hasznosnak találták a PCa és metasztázisok detektálásában (48). Mindkét vegyülettel végzett vizsgálatok esetében fontosnak tartják a PSA-küszöbérték figyelembevételét, mivel a léziók detektálhatóságának valószínűsége nagyobb a PSA >3 ng/ml esetében (47). Más tanulmányok szerint viszont a PSA-szinttől függetlenül javasolni kell a PET-vizsgálatot (49). Shreve és mtsai (50) a PSA-értékek szintjétől függetlenül detektálták a relapszust.

Radikális radioterápiát követő vizsgálatokban az MR-t szenzitívebbnek találták a TRUS-nál (51). A diagnosztika

szenzitivitása fokozható MRS vagy dinamikus kontrasztanyag MR kombinálásával. A high-tech módszerek klinikai értéke a módszerek ismeretének, a gyakorlottságnak szoros függvénye (52).

Definitív radikális prosztatektómiát vagy sugárterápiás kezelést követően a PSA-értékek növekedése a betegek 20-40%-ában 10 éven belül jelentkezik, és általában klinikailag is detektálható betegséggel kísért. A PCa kiújulásának első jele a biokémiai recidíva. A lokális vs. metasztatikus megbetegedés pontos elkülönítése kritikus az optimális terápia megválasztásában. A képalkotás fontos szerephez jut a lokális recidíva és a távoli megbetegedés tisztázásában.

Mint ismert, a ^{18}F -FDG PET/CT nem a leghatékonyabb eljárás e kérdéskörben. Schoder és mtsai tanulmányában a ^{18}F -FDG PET 31%-ban detektálta a lokális vagy szisztémás betegséget PSA-relapszussal a betegekben ($n=91$) (53). A kolin és acetát tracereket számos tanulmány fontosnak tartja a recidívák tisztázásában. Rinnab és mtsai (54) radikális prosztatektómiát követően, PSA $<2,5$ ng/ml esetében a ^{11}C -kolin vizsgálatok szenzitivitását 89%-osnak véleményezték. Winter és mtsai ugyancsak hasznosnak találták a ^{11}C -kolin PET/CT-képpalkotást radikális prosztatektómián és nyirokcsomóműtéten átesett betegekben (55). Cimitan és mtsai (56) nagy prospektív tanulmányukban arra hívták fel a figyelmet, hogy a ^{18}F -kolin PET/CT szignifikáns klinikai jelentőséggel a PSA >4 ng/ml értékek esetében bír. Castellucci és mtsai (57) 190 beteg adatainak feldolgozása alapján a ^{11}C -kolin vizsgálatokat a korai relapszus tisztázásában ugyancsak fontosnak találták, és véleményük szerint a betegek megfelelő szelektálásával a betegség potenciális gyógyíthatósága jelentősen javul. Sandblom és mtsai (58) ^{11}C -acetát PET segítségével, radikális prosztatektómiát követően, a betegek 75%-ában igazolták a recidívát.

A kolin PET/CT fontosságát a nyirokcsomó- és csontmetasztázisok detektálásában biokémiai relapszus esetén az irodalomban számos tanulmány hangsúlyozza és a módszert javasolja (8, 59–63). A kolin PET/CT detektálási érzékenysége a lokális, regionális és távoli recidívák tisztázásában párhuzamban áll a leképezés idején mutatott PSA-értékekkel. A módszer kb. 75%-os érzékenységgel bír a PSA >3 ng/ml szint esetében (8) és kb. 33%-kal a PSA <1 ng/ml értékek esetében (8). A ^{11}C - és ^{18}F -kolin PET/CT hasznos lehet a recidíva korai megítélésében, a személyre szabott kezelésben, a terápiás stratégia meghatározásában. A terápia megválasztásában különösen fontos a recidíva helyének a tisztázása: lokális, nyirokcsomóáttétek vagy szisztémás kiújulás, mivel az individuális terápiára direkt hatással bírnak (8).

A kolin PET/CT-vizsgálatokat különösen hasznosnak tartják és első diagnosztikai beavatkozásként javasolják azokban a betegekben, akiknek a biokémiai relapszusa

gyorsan növekvő PSA-kinetikával társul (62). A PCa-recidívák személyre szabott terápiás vezetésében kolin PET/CT-vizsgálatot javasolnak, amit a módszer bizonyítottan nagy PPV-jével hoznak összefüggésbe (63, 64). Nem javasolják a kolin PET/CT-t a PSA <1 ng/ml értékek esetében. A PSA-kettőződési idő (PSA-doubling-time, PSA-DT) vagy más klinikai vagy patológiai változók, a biokémiai relapszus, a lokálisan előrehaladott tumor vagy a nyirokcsomó-érintettség független előrejelzői a pozitív kolin PET/CT-vizsgálatnak. Előbbi tényezők a vizsgálat indikálása során figyelembe veendőek (63).

Az utóbbi időben javasolják a kolin PET/CT-vizsgálatot a személyre szabott terápia megítélésében PCa-s betegekben (63). A legutóbbi tanulmányok megerősítik a kolin PET klinikai jelentőségét. Giovacchini és mtsai (65) anyagában ($n=358$) a recidívák tisztázásában a ^{11}C -kolin PET/CT szenzitivitása 85%, a specificitása 93%, a PPV 91%, az NPV 87% és a pontosság 89% volt. A szerzők hangsúlyozták, hogy a ^{11}C -kolin esetében is ezen ígéretes technika kulcsa a normális és abnormalis mintázatok megfelelő ismerete, a gyakorlottság, ill. a megfelelő jártasság (61).

Egyes centrumok szerint a kolin PET/CT-képpalkotás klinikai jelentősége napjainkban meghaladja, de legalábbis azonos az MR-technikák kombinálása során nyert funkcionális és morfológiai információtartalom értékével. Ezért is tűnik fontos megközelítésnek a PET/MR multimodális képalkotás klinikai alkalmazása.

A kolin PET/CT-vizsgálatokat számos munkacsoport bizonyított klinikai értékű képalkotásnak véleményezi prosztatarákban. A módszert különösen fontosnak tartják, mert 1) szignifikánsan nagyobb detektálási rátát nyújt, összehasonlítva bármely más képalkotással, 2) effektív alacsony PSA-szint esetében is, 3) gyors PSA-kinetikával a kolin PET/CT-t első diagnosztikai beavatkozásként javasolt jelölni (60, 66).

Csontmetasztázisok

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metilén-difoszfónát (MDP) csontszintigráfia/SPECT/SPECT/CT. A prosztatarák propagációjának leggyakoribb helye a csont és a nyirokcsomók. T3-T4 stádiumú tumorok esetében a diagnózis felállítását követően 10 éven belül a betegek 12–55%-ában csontmetasztázis jelentkezik.

A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP csontszintigráfia széleskörűen alkalmazott eljárás. A planáris teljesest-vizsgálatok során problémát jelent a metasztázisok elkülönítése az egyéb patológiai állapotoktól, pl. degeneratív megbetegedésektől, amelyek gyakoriak PCa-s betegekben. A kóros csontszintigráfia valószínűsége meglehetősen jól korrelál a klinikai stádiummal, Gleason-score-ral és PSA-szinttel. A 10 ng/ml-nél alacsonyabb PSA-szintű betegekben a csontmetasztázisok megjelenése kevesebb, mint 1%. Ezzel ellentétben, a 20 ng/ml-nél nagyobb PSA-szint esetében a betegek több mint

50%-ában csontmetasztázisok detektálhatók. A csontszcintigráfia nagy előnye a teljes csontrendszer áttekinthetősége és az igen alacsony költsége. Megjegyzendő, hogy a viszonylag nagy szenzitivitás alacsony specificitással társul. A csontszcintigráfia hátránya továbbá, hogy nem nyújt megfelelő anatómiai információt, ami szükséges a lézió pontos lokalizálásához. A SPECT jól használható a fokális halmozások tisztázásában. Helyar és mtsai (67) véleménye alapján a SPECT/CT jelentősen javította a diagnosztikai pontosságot és megbízhatóságot a SPECT-tel és különösen a planáris csontszcintigráfiával szemben (67). A hibrid SPECT/CT az anatómiai és funkcionális adatok pontos koregisztrációját adja. A CT-nek köszönhetően lehetőség nyílik a patológiás fraktúrák, spinális kompressziók felismerésére. A CT az emissziós adatok attenuációs korrekcióját is nyújtja (68). Az integrált SPECT/CT megbízhatóbb a csak SPECT és csak CT önálló képalkotásnál (69).

Horger és mtsai (70) a SPECT/CT pontosságát 85%-osnak véleményezték, szemben a SPECT 36%-os eredményével. Romer és mtsai (71) a SPECT-tel bizonytalan csontléziók több mint 90%-át tisztázták SPECT/CT-vel. A szklerotikus csontmetasztázisok detektálásában a csontszcintigráfia szenzitívebb a kolin PET-nél (alacsonyabb kolinszint), viszont a csontvelőléziók detektálásában a csontszcintigráfia bír alacsonyabb szenzitivitással (72).

¹⁸F-FDG PET/CT. A kezdeti vizsgálatokban Shreve és mtsai (73) a ¹⁸F-FDG PET szenzitivitását 65%-osnak, a PPV-t 98%-osnak véleményezték. A jobb felbontású kameráknak köszönhetően a ¹⁸F-FDG PET szenzitivitását 77%-osnak véleményezték, és a lágyszövetmetasztázisok kimutatásában is hasznosnak találták a módszert (74).

¹⁸F-NaF PET/CT. A csontmetasztázisok detektálásában a ¹⁸F-fluorid PET/CT fontos eljárás, és a tracerfelvétel a regionális véráramlás fokozódását és a csontanyagcseré-zavart tükrözi. Már a korai vizsgálatokban a fluorid PET/CT nagy szenzitivitását és diagnosztikai pontosságát igazolták a konvencionális csontszcintigráfiával összehasonlítva (75), amit a későbbiekben számos munkacsoport megerősített (76). Beheshti és mtsai (77) tanulmányában a fluorid PET/CT szenzitivitása meghaladta a kolin információtartalmát a csontmetasztázisok detektálásában (77). A csontmetasztázisok kimutatásában „nem megegyező” csoportot (20%) két részre osztották. A szerzők véleménye szerint a kolinpozitív/fluoridnegatív eredmények hátterében állhatnak csontvelő-metasztázisok szignifikáns csontreakció nélkül, ami arra utal, hogy a kolin PET/CT a csontmetasztázisok korai detektálásában előnyösebb (77). A másik csoportban, a kolinnegatív/fluoridpozitív adatok esetében ez a mintázat főként a nagyobb denzitású szklerotikus malignus léziókban mutatkozott. A szklerotikus léziók denzitásának fokozódásával a kolinfelvétel inten-

zitása csökkent, sőt, a kifejezetten szklerotikus malignus léziókban nem detektáltak kolinfelvételt. Ezt a mintázatot hormonterápiában részesült betegekben detektálták, ami felvetette, hogy a kolinnegatív szklerotikus léziók a továbbiakban metabolikusan nem aktívak.

Számos munkacsoport megerősítette a továbbiakban is a ¹⁸F-NaF PET/CT kitűnő teljesítését a csontmetasztázisok detektálásában (78).

Terápiás hatás mérése

A PCa – akár primer, akár metasztatikus – általában jól reagál antiandrogén-terápiára, habár a betegség későbbi stádiumában előfordulhat, hogy a tumor androgénindependens és agresszív. Állatkísérletes vizsgálatok eredményei alapján ebben a csoportban a ¹⁸F-FDG PET jól használható a PCa kezelésének monitorozásában, a terápiás hatás mérésében (79). A ¹⁸FHDT PET vizsgálatot is hasznosnak véleményezik a terápiás hatás monitorozásában.

A TRUS fontos a prosztatabiopsziák vezérlésében, viszont önmagában nem megbízható elkülönítője a benignus és malignus folyamatoknak. A DWI-MR jobbnak bizonyult a konvencionális MR-nél a PCa-s betegek detektálásában, de e terület alkalmazásában még nem kiforrott. Az MRS ígéretes modalitás, de elterjedtsége ma is meglehetősen limitált.

Radioimmunoterápia (RIT)

A módszer során jelzett antitestet juttatnak terápiás dózisban a tumorba, ami gátolja mindazokat a folyamatokat, amelyek a sejt túlélésében szerepet játszanak (80–83). A prosztataspecifikus membránantigén (prostate-specific membrane antigen, PSMA) minden PCa-ban jelen van, és fokozódik a rosszul differenciált formákban, metasztázisokban, kasztrációrezisztens carcinomákban. A PSMA-at célzó molekulák jelölhetők radionuklidokkal úgy diagnosztikai, mint terápiás céllal (80, 84).

Előrehaladott PCa-kban a HER2 fontos szerepet játszik (85). Monoklonális antitesteket, mint a trastuzumab, pertuzumab vagy Affibody molekulák alkalmazzák, mint HER2-vegyületet. A HER2-Affibody molekulák 18-fluorral jelöltek, és terápiás beavatkozások hatásának mérésére alkalmazzák (86, 87). ¹¹¹In- és ⁶⁸Ga-jelölt Affibody molekulákat szintén alkalmaztak HER2-pozitív emlőrákos betegekben (88).

Sugárterápia tervezése

PET molekuláris képalkotással a tumor metabolikus aktivitását *in vivo* nyerjük. A ¹⁸F- vagy ¹¹C-kolin, alkalmanként a ¹⁸F- vagy ¹¹C-acetát radiofarmakonokat alkalmazzák PCa-s betegekben a foszfolipid-metabolizmus feltérképezésére (89). A PET/CT technológia csökkenti a képfúziós

artefaktumokat. A molekuláris képalkotás szerepe a PCa besugárzástervezésében növekszik. A lokális PCa-recidíva primer besugárzást követően többnyire a primer tumor területének megfelelően jelentkezik. A dóziseszkaláció mint lehetőség jelentkezik a tumorkontroll fokozásában anélkül, hogy növelnék a toxicitást. A képvezérelt sugárterápiának, az intenzitásmodulált sugárterápiának feltételei az optimális képi adatok, beleértve a funkcionális információkat.

Az effektív terápia kulcsa a PCa pontos diagnózisa és stagingje. Pontos lokalizálással javítható a prosztatabiopsziák hatékonysága. A PCa detektálása a konvencionális képalkotókkal, mint a TRUS és/vagy CT, nem optimális (90, 91).

MR. Az MR megbízható, pontos és nem invazív képalkotó technikája a tumor lokalizálásának, a tumorkiterjedés és a folyamat biológiai potenciáljának meghatározásában javítja a terápiás tervet, a betegségkimenetelt és a prognózist azáltal, hogy pontosítja a diagnózist. Azáltal, hogy a tumor pontos lokalizációjára, körülhatárolására kerül sor, a terápiás terv, illetve a célzás pontosítható, csökkentve a szükségtelen mellékhatásokat.

DWI-MR. A DWI szenzitivitását a tumordetektálásban az irodalmi adatok kb. 57% és 93,3% közötti, a specificitását 57% és 100% közötti skálán jelölik, ami meglehetősen széles variációt jelent (92–94).

DCE-MR. A technikát biomarkerként alkalmazzák számos tumortípusban a diagnózis és követés céljával (95, 96). Fontos megjegyezni, hogy az alacsony grádusú tumorok nem mutatnak elváltozást a DCE-MR során (97). A tumorok detektálásában a DCE-MR szenzitivitása (önmagában) 46% és 96% között van, míg a specificitása (önmagában) 74% és 96% közötti. Ezek az adatok nagymértékben függenek a betegselektiótól, a technikától és a diagnosztikai kritériumoktól (98–100).

PET/MR. A PET/MR megjelenése a klinikai gyakorlatban várhatóan a módszer egyre szélesebb körű elterjedését és elfogadottságát eredményezi. Ez különösen fontos lehet az uroonkológiai kórképekben, beleértve a PCa-t. A molekuláris PET-képalkotás és a különböző radiofarmakonok alkalmazhatóságának adottságai, a nagy felbontással bíró MR a funkcionális adottságaival, DWI, DCE, MRS lehetőségekkel, ígéretes hibrid képalkotási technológiát feltételez, ami valóban elősegítheti a személyre szabott terápiát.

Következtetések

Napjaink onkológiájában a PET/CT igen fontos és sürgető képalkotó eljárás. A prosztatarák biológiai adottságainak függvényében a ^{18}F -FDG önmagában nem optimális radiofarmakon. Ezek a tumorok általában alacsony metabolikus aktivitással bírnak, ezért alacsony vagy semmilyen

^{18}F -FDG-felvételt nem mutatnak. Malignus formákban, androgénindependens tumorokban a ^{18}F -FDG PET/CT a diagnosztikában és a terápiás hatás mérésében egyaránt hasznos lehet.

Új PET-tracerek kerülnek kifejlesztésre, kipróbálásra a preklinikai és klinikai tanulmányokban. A prosztata-MR az anatómia és fiziológia multiparametrikus leképezését nyújtja. A T1- és T2-súlyozott MR kitűnő anatómiai felbontással detektálja az anatómiai részleteket. A DWI-MR a cellularitást és agresszivitást tükrözi. Az MR-spektroszkópia a prosztataszövet metabolikus térképét nyújtja, betekintést adva a rákok biokémiai folyamataiba. A DCE-MR a tumor véráramlását térképezi, valamint a permeabilitást. Az MR betekintést nyújt a retroperitoneumba, detektálja a lymphodenopathiát, a csontmetasztázisokat és a kísérő tumorokat, amelyek befolyásolhatják a betegvezetést. Az MR igen flexibilis modalitás, de gyakran elmulasztja a kis kiterjedésű tumorok detektálását és a tumor agresszivitása karakterizálásában sem mindig pontos, ezért az MR-eredményeket feltétlenül más modalitásokkal kell kiegészíteni, mint pl. PET-adatokkal és képvezérelt biopsziával.

Napjainkban a ^{11}C vagy ^{18}F izotóppal jelölt kolinszármazékok, a PSMA-PET markerek bizonyulnak a legígéretesebb képalkotó technikáknak a prosztatarecidíva detektálásában. E témákban további prospektív tanulmányok megjelenése várható. A kérdés, hogy a PET/CT-eredményekre alapozott terápia meghosszabbítja-e a biokémiai vagy klinikai relapszustól mentes túlélést, összehasonlítva a rutineljárásokkal. A PET/CT szerepe jelenleg még nincs megfelelően összehasonlítva a DWI-, DCE-MR, vagy MRS technikákkal. Fontosak az új tracerek, pl. a bombesin alapú tracerek, a PSMA-markerek, az AR képalkotást szolgáló tracerek jelentőségének tisztázása. Úgy a PET-, mint a SPECT-képalkotás metodológiai aspektusa a recidívákban szenvedő betegek esetében jelentős javulást mutatott a hibrid PET/CT- és SPECT/CT-kamerák megjelenését követően. A jövőben a PCa-képalkotásban jelentős előrelépést jelent(het) a hibrid PET/MR technológia alkalmazása, ami egyesíti a PET és az MR egyedülálló előnyeit és persze hátrányait, de az együttes alkalmazás eddig nem látott lehetőségeket kínál.

IRODALOM

1. Borbély K. A PET-vizsgálatok klinikai aspektusai. *Clin Neurosci/ Idegy Szle* 51:274–280, 1998
2. Borbély K. A pozitronemissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. *Orv Hetil* 140:171–178, 1999
3. Borbély K, Kásler M. Új lehetőségek a daganatok diagnosztikájában: pozitronemissziós tomográfia-komputertomográfia (PET-CT). In: A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Ed. Kásler M. Semmelweis Kiadó, Budapest 2008, pp. 731–750
4. Borbély K. Funkcionális képalkotás az onkológiában. *Az onkológia alapjai*. Ed. Kásler M. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2011, pp. 229–256

5. Borbély K, Szilágyi I, Kásler M. IV. PET/CT Multidiszciplináris Nemzeti Konszenzus Konferencia Állásfoglalása. *Magyar Onkológia* 55:117–127, 2011
6. Langsteger W, Haim S, Knauer M, et al. Imaging of bone metastases in prostate cancer: an update. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 56:447–458, 2012
7. Avril N, Dambha F, Murray I, et al. The clinical advances of fluorine-2-D-deoxyglucose – positron emission tomography/computer tomography in urological cancers. *Int J Urol* 17:501–511, 2010
8. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled cholin derivatives. *Urol Oncol* 31:427–435, 2013
9. Cremerius U, Effert PJ, Adam G, et al. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. *J Nucl Med* 39:815–822, 1998
10. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 22:1034–1039, 2004
11. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Oechsle K, et al. Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [(18)F]FDG PET. *Br J Cancer* 86:506–511, 2002
12. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, et al. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:396–402, 2003
13. Nicolai N, Pizzocaro G. A surveillance study of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year follow up. *J Urol* 154:1045–1049, 1995
14. De Wit M, Brenner W, Hartmann M, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol* 19:1619–1623, 2008
15. Sohaib SA, Koh DM, Husband JE. The role of imaging in the diagnosis, staging, and management of testicular cancer. *Am J Roentgenol* 191:387–395, 2008
16. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol* 54:284–288, 2005
17. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer* 83:863–869, 2000
18. Pfannenber AC, Oechsle K, Kollmannsberger C, et al. [Early prediction of treatment response to high-dose chemotherapy in patients with relapsed germ cell tumors using [18F]FDG-PET, CT or MRI, and tumor marker]. *Rofo* 176:76–84, 2004 (in German)
19. Heidenreich A, Thuer D, Polyakov S. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. *Eur Urol* 53:260–272, 2008
20. Mosharafa AA, Foster RS, Koch MO, et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *J Urol* 171:1839–1841, 2004
21. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology (EAU) 2009. www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Testis_Cancer.pdf
22. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20(Suppl. 4):83–88, 2009
23. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: testicular cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 7:672–693, 2009
24. Bachner M, Loriot Y, Gross-Goupil M, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol* 23:59–64, 2012
25. Aide N, Cappele O, Bottet P, et al. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:1236–1245, 2003
26. Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, et al. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol* 171:1806–1809, 2004
27. Lawrentschuk N, Davis ID, Bolton DM, et al. Positron emission tomography (PET), immuno-PET and radioimmunotherapy in renal cell carcinoma: a developing diagnostic and therapeutic relationship. *Br J Urol Int* 97:916–922, 2006
28. Kaneta T, Hakamatsuka T, Yamada T, et al. FDG PET in solitary metastatic/secondary tumor of the kidney: a report of three cases and a review of the relevant literature. *Ann Nucl Med* 20:79–82, 2006
29. Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, et al. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:1412–1417, 2005
30. Jensen TK, Holt P, Gerke O, et al. Preoperative lymph-node staging of invasive urothelial bladder cancer with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed axial tomography and magnetic resonance imaging: Correlation with histopathology. *Scand J Urol Nephrol* 45:122–128, 2011
31. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 27:4314–4320, 2009
32. Picchio M, Treiber U, Beer AJ, et al. Value of 11C-cholin PET and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer: correlation with histopathologic findings. *J Nucl Med* 47:938–944, 2006
33. Schoder H, Ong SC, Reuter VE, et al. Initial results with (11)C-acetate positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of urinary bladder cancer. *Mol Imaging Biol* 14:245–251, 2012
34. Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, et al. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:31, 2005
35. Jadvar H, Quan V, Henderson RW, et al. [F-18]-Fluorodeoxyglucose PET and PET-CT in diagnostic imaging evaluation of locally recurrent and metastatic bladder transitional cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 13:42–47, 2008
36. Kosuda S, Kison PV, Greenough R, et al. Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. *Eur J Nucl Med* 24:615–620, 1997
37. Liu IJ, Lai YH, Espiritu JI, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in metastatic transitional cell carcinoma with and without prior chemotherapy. *Urol Int* 77:69–75, 2006
38. Picchio M, Giovannini E, Crivellaro C, et al. Clinical evidence on PET/CT for radiation therapy planning in prostate cancer. *Radiother Oncol* 96:347–350, 2010
39. Seppala J, Seppanen M, Arponen E, et al. Carbon-11 acetate PET/CT based dose escalated IMRT in prostate cancer. *Radiother Oncol* 93:234–240, 2009
40. Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 45:207–222, 2007
41. Bouchelouche K, Tagawa ST, Goldsmith SJ, et al. PET/CT imaging and radioimmunotherapy of prostate cancer. *Semin Nucl Med* 41:29–44, 2011
42. Bouchelouche K, Capala J, Oehr P. Positron emission tomography/computed tomography and radioimmunotherapy of prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 21:469–474, 2009
43. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. 18F cholin PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 254:925–933, 2010
44. Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. Value of [11C]cholin-positron emission tomography for restaging prostate cancer: a comparison with

- [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 169:1337–1340, 2003
45. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. 11C-cholin positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 44:32–38, 2003
46. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, et al. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1380–1384, 2002
47. Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med* 44:549–555, 2003
48. Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, et al. Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]cholin PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 42:25–30, 2003
49. Vassenna E, Picchio M, Coradeschi E, et al. 11C-Cholin PET for restaging surgically treated prostate cancer patients: relation with PSA levels and anti-androgenic therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 50:34–35, 2006
50. Shreve P, Chiao PC, Humes HD, et al. Carbon-11-acetate PET imaging in renal disease. *J Nucl Med* 36:1595–1601, 1995
51. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology* 236:545–553, 2005
52. Wilkinson CTL, Weston MJ. Current imaging techniques in urological cancer. *Br J Med Surg Urol* 4:45–51, 2011
53. Schoder H, Herrmann K, Gonen M, et al. Two-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 11:4761–4769, 2005
54. Rinnab L, Simon J, Hautmann RE, et al. [(11)C]cholin PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol* 27:619–625, 2009
55. Winter A, Uphoff J, Henke RP, et al. First results of [11C]cholin PET/CT-guided secondary lymph node surgery in patients with PSA failure and single lymph node recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urol Int* 84:418–423, 2010
56. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, et al. [18F]fluorocholin PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:1387–1398, 2006
57. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-cholin PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 50:1394–1400, 2009
58. Sandblom G, Sörensen J, Lundin N, et al. Positron emission tomography with C11-acetate for tumor detection and localization in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Urology* 67:996–1000, 2006
59. Picchio M, Giovannini E, Messa C. The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 21:230–236, 2011
60. Castellucci P, Fuccio C, Marzola MC, et al. Prostate-specific antigen kinetics and cholin PET/CT in patients with biochemical relapse after primary treatment for prostate cancer. *Nucl Med Comm* 32:475–478, 2011
61. Murphy RC, Kawashima A, Peller PJ. The utility of 11C-cholin PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide. *Am J Roentgenol* 196:1390–1398, 2011
62. Fuccio C, Rubello D, Castellucci P, et al. Cholin PET/CT for prostate cancer: main clinical applications. *Eur J Radiol* 80:e50–e56, 2011
63. Picchio M, Briganti A, Fanti S, et al. The role of cholin positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 9:51–60, 2011
64. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]cholin PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 52:423–429, 2007
65. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]cholin PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:301–309, 2010
66. Fuccio C, Rubello D, Castellucci P, et al. Cholin PET/CT for prostate cancer: main clinical applications. *Eur J Radiol Online*. 25 August 2010 (in press). PMID: 20800404. doi:10.1016/j.ejrad.2010.07.023.
67. Helyar V, Mohan HK, Barwick T, et al. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:706–713, 2010
68. Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med* 49:1305–1319, 2008
69. Utsunomiya D, Shiraishi S, Imuta M, et al. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. *Radiology* 238:264–271, 2006
70. Horger M, Eschmann SM, Pfannenber C, et al. Evaluation of combined transmission and emission tomography for classification of skeletal lesions. *Am J Roentgenol* 183:655–661, 2004
71. Romer W, Nomayr A, Uder M, et al. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients. *J Nucl Med* 47:1102–1106, 2006
72. Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, et al. [(11)C]Cholin positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol* 35:689–695, 2008
73. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, et al. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. *Radiology* 199:751–756, 1996
74. Morris MJ, Akhurst T, Osman I, et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology* 59:913–918, 2002
75. Schirrmester H, Guhlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18-F PET. *J Nucl Med* 40:1623–1629, 1999
76. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 47:287–297, 2006
77. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by (18)F fluorocholin and (18) F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1766–1774, 2008
78. Caldarella C, Treglia G, Giordano A, et al. When to perform positron emission tomography/computed tomography or radionuclide bone scan in patients with recently diagnosed prostate cancer. *Cancer Manag Res* 5:123–131, 2013
79. Oyama N, Akino H, Suzuki H, et al. FDG PET for evaluating the change of glucose metabolism in prostate cancer after androgen ablation. *Nucl Med Commun* 22:963–969, 2001
80. Tagawa ST, Beltran H, Vallabhajosula S, et al. Anti-prostate-specific membrane antigen-based radioimmunotherapy for prostate cancer. *Cancer* 116:1075–1083, 2010
81. Meredith RF, Bueschen AJ, Khazaeli MB, et al. Treatment of metastatic prostate carcinoma with radiolabeled antibody CC49. *J Nucl Med* 35:1017–1022, 1994
82. O'Donnell RT, DeNardo SJ, Yuan A, et al. Radioimmunotherapy with (111)In/(90)Y-2IT-BAD-m170 for metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 7:1561–1568, 2001

83. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, et al. Phase I trial of ¹⁷⁷lutetium-labeled J591 A monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 23:4591–4601, 2005
84. Bouchelouche K, Choyke PL, Capala J. Prostate-specific membrane antigen – a target for imaging and therapy with radionuclides. *Discov Med* 9:55–61, 2010
85. Bouchelouche K, Capala J. „Image and treat”: An individualized approach to urological tumors. *Curr Opin Oncol* 22:274–280, 2010
86. Kramer-Marek G, Kiesewetter DO, Martiniova L, et al. [¹⁸F]FBEM-Z(HER2:342)-Affibody molecule – a new molecular tracer for in vivo monitoring of HER2 expression by positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1008–1018, 2008
87. Kramer-Marek G, Kiesewetter DO, Capala J. Changes in HER2 expression in breast cancer xenografts after therapy can be quantified using PET and ¹⁸F-labeled Affibody molecules. *J Nucl Med* 50:1131–1139, 2009
88. Baum RP, Prasad V, Muller D, et al. Molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors in breast cancer patients using synthetic ¹¹¹In- or ⁶⁸Ga-labeled Affibody molecules. *J Nucl Med* 51:892–897, 2010
89. Pinkawa M, Eble MJ, Mottaghy FM. PET and PET/CT in radiation treatment planning for prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 11:1033–1039, 2011
90. el-Gabry EA, Halpern EJ, Strup SE, et al. Imaging prostate cancer: current and future applications. *Oncology (Williston Park)* 15:325–336, 2001
91. Hocht S, Wiegel T, Bottke D, et al. Computed tomogram prior to prostatectomy. Advantage in defining planning target volumes for post-operative adjuvant radiotherapy in patients with stage C prostate cancer? *Strahlenther Onkol* 178:134–138, 2002
92. Kim CK, Park BK, Lee HM, et al. Value of diffusion-weighted imaging for the prediction of prostate cancer location at 3 T using a phased-array coil: preliminary results. *Invest Radiol* 42:842–847, 2007
93. Miao H, Fukatsu H, Ishigaki T. Prostate cancer detection with 3-T MRI: comparison of diffusion-weighted and T2-weighted imaging. *Eur J Radiol* 61:297–302, 2007
94. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and ¹H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. *Am J Roentgenol* 188:91–98, 2007
95. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke P, et al. Imaging prostate cancer: an update on positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Curr Urol Rep* 11:180–190, 2010
96. Concato J, Jain D, Li WW, et al. Molecular markers and mortality in prostate cancer. *BJU Int* 100:1259–1263, 2007
97. Noworolski SM, Vigneron DB, Chen AP, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI and MR diffusion imaging to distinguish between glandular and stromal prostatic tissues. *Magn Reson Imaging* 26:1071–1080, 2008
98. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging* 22:639–646, 2005
99. Villers A, Puech P, Mouton D, et al. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: Correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol* 176:2432–2437, 2006
100. Cheikh AB, Giroun N, Colombel M, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol* 19:770–778, 2009