

¹¹C-kolin-PET/CT a prosztatatarák diagnosztikájában – a hazai tapasztalatok tükrében

Garai Ildikó¹, Farkas Bence², Oszlászki Attila¹, Berczi Csaba³, Flaskó Tibor³,
Galuska László²

¹ScanoMed Nukleáris Medicina Oktató és Kutató Kft.; Debreceni Egyetem, ²Nukleáris Medicina Intézet, ³Urológiai Klinika, Debrecen

A ¹¹C-kolin-PET-et már több éve sikeresen alkalmazzák a prosztatatarák diagnosztikájában és a betegkövetésben. Hazánkban 2014 márciusától van lehetőségünk ¹¹C-kolin-PET/CT-vizsgálatokat végezni a humán betegellátásban, egyelőre csak magántérítéses formában. A jelen közleményben 40, ¹¹C-kolin-PET/CT-vizsgálatra került férfibeteg adatait dolgoztuk fel retrospektíven és értékeltük az irodalom tükrében. Mivel a betegcsoport heterogén volt, csak esettanulmányt végeztünk, statisztikai analízis nem történt. Magyar Onkológia 59:25–29, 2015

Kulcsszavak: kolin, PET/CT, prosztatatarák

¹¹C-choline has been used in the diagnosis and follow-up of patients with prostate cancer for years. Choline PET/CT has been available in human care since March, 2014 in our country. Unfortunately this examination has not been reimbursed by the National Health Insurance so far. We retrospectively analysed and assessed the results of 40 patients who underwent ¹¹C-choline PET/CT on the basis of previous literature. As our study group was heterogeneous statistical analysis was not performed.

Garai I, Farkas B, Oszlászki A, Berczi C, Flaskó T, Galuska L. ¹¹C-choline PET/CT in the diagnosis of prostate cancer. Hungarian Oncology 59:25–29, 2015

Keywords: choline, PET/CT, prostate cancer

Levelezési cím: Garai Ildikó, ScanoMed Kft., Debreceni Egyetem,
4032 Debrecen, Nagyerdei Krt. 98. E-mail: garai.ildiko@scanomed.hu

Közlésre érkezett: 2014. december 2. • Elfogadva: 2014. december 22.

BEVEZETÉS

A diagnosztikai képalkotást két szempontból közelíthetjük meg. A morfológiai-strukturális képalkotás lehetővé teszi a részletgazdag anatómia megismerését, ugyanakkor a funkcionális leképezéssel a fiziológiai folyamatokat modellezhetjük. A hibrid technikák elterjedésével az anatómia és a funkcionalitás együtt jeleníthető meg. Azonban míg a strukturális leképezés (CT, MRI) egy adott betegnél tükrözi az adott időpont állapotát, addig a PET „komponens” az alkalmazott radiofarmakontól függően más-más fiziológiai folyamatot jelenít meg. Jelenleg a PET-vizsgálatok kb. 95%-ban onkológiai indikációval történnek, a legszélesebb körben ^{18}F -FDG-t alkalmazva „nyomjelzőként”. Annak ellenére, hogy a ^{18}F -FDG kiváló radiofarmakon a malignus daganatok glükózmetabolizmusának jellemzésére, ugyanakkor alacsony cukormetabolizmussal rendelkező folyamatok, jól differenciált daganatok elfedve maradhatnak. Az FDG hátránya az onkológiai diagnosztikában, hogy benignus, gyulladásos folyamatok is magas aktivitással jelenhetnek meg rosszindulatúságot utánozva. Éppen ezért szükség van más anyagcsere-folyamatot jelző markerekre is, hogy a szöveti metabolizmust pontosabban jellemezzük. A radioizotóppal (^{11}C , ^{18}F) jelzett kolin az FDG mellett az egyik legígéretesebb radiofarmakon a tumordiagnosztikában.

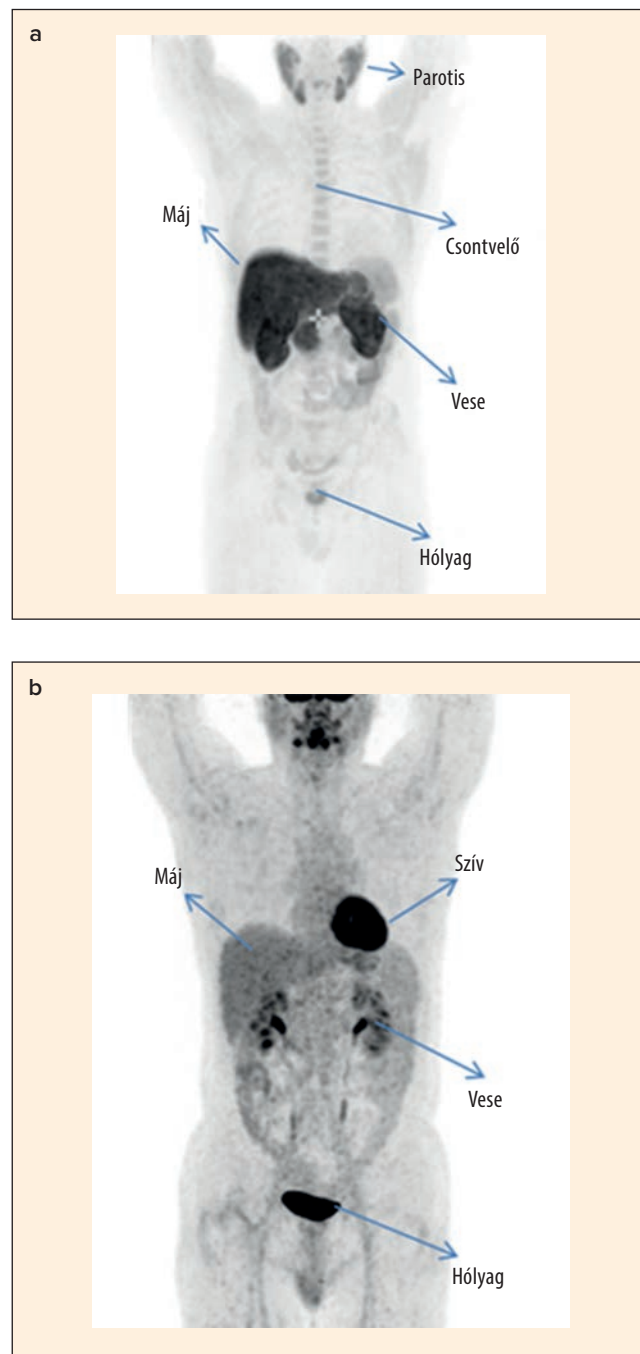
A kolin a szervezet egyik fontos metildonora, számos biokémiai folyamatban vesz részt, így többek között a foszfátidilkolin prekursora, mely a sejtmembrán egyik alkotórésze. Feltételezés szerint a kolin a sejtmembrán lipidszintézise alapján becsüli a sejtek proliferatív aktivitását. ^{11}C -vel jelzett kolin először 1997-ben alkalmaztak humán célra, elsőként agydaganatok, majd prosztaták vizsgálatára (1, 2). A ^{11}C -kolin gyorsan ürül a vérből, s a beadást követően 5–7 perc múlva kiváló tumorhátter alakul ki, mely lehetővé teszi a gyors leképezést. A kolin élő szervezetben való eloszlása különbözik az FDG-étől. Fiziológiás halmozást láthatunk a nyálmirigyekben, májban, vesék parenchymájában, pancreasban, de halványan, egyenletesen kirajzolódik a csontvelő és a lép is (1. ábra). A bélaktivitás változó lehet, és esetleg a hólyagban is észlelhető valamennyi aktivitás.

A kolin prosztaták-diagnosztikában való alkalmazásának alapja, hogy prosztatákban emelkedett foszfátidilkolin-turnover lehet megfigyelni. Beadást követően a tumorsejtek nagy affinitással veszik fel a kolin, mely a kolin-kinázzal metabolizálódik, és beépül a sejtmembránba. A kolinmetabolizmus kulcsenzime, mint a kolin-kináz, upregulálódik a prosztaták sejteiben. Sőt, a kolintranszporterek is nagyobb denzitással expresszálódnak ilyenkor a sejtek felszínén, ami gyorsítja a kolin sejtekbe jutásának sebességét (3). Mindezek a mechaniz-

musok teszik lehetővé, hogy a kolin sikeresen alkalmazható a prosztaták diagnosztikájában.

Amennyiben a kolin ^{11}C izotóppal jelzik, a ciklotron közelsége esszenciális az izotóp rövid (20 min) felezési ideje miatt. A Debreceni Egyetem Radiokémiai Központja 2014 elején törzskönyvezte a ^{11}C -kolin (4), így hazánkban először 2014 márciusától nyílt lehetőség humán vizsgálá-

1. ábra. A ^{11}C -kolin (a) és a ^{18}F -FDG (b) fiziológiás eloszlása



tokra, társadalombiztosítási finanszírozás hiányában egyelőre csak a magán-betegellátásban. A jelen közleményben a ¹¹C-kolinnal végzett PET/CT-vizsgálatok eddigi tapasztalatairól számolunk be az irodalom tükrében.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

Betegek

2014. március és november között 40 férfibeteg – átlagéletkoruk 64,3 (56–73) év – vizsgálatára került sor intézetünkben. 19 beteg teljes prostatectomián esett át, 6 beteg csak radioterápiát kapott, 3 beteg a teljes prostatectomia után sugárkezelésben is részesült. 3 betegnél csak hormonterápiát indítottak. 9 olyan esetünk volt, melynél a kolin-PET/CT-vizsgálat minden kezelést megelőzően történt, egyrészt magas szérum-PSA-szint miatt ún. szűrő jelleggel, vagy biopsziával igazolt daganat esetén magas kockázatúnak ítélt esetben a potenciális távoli áttét kizárására. Szövettanilag igazolt prosztatadenocarcinoma esetén a betegeink 2/3-ának Gleason score értéke >7, a legalacsonyabb Gleason score 4 volt a vizsgálatra kerülők körében. A vizsgálat előtti (3–6 hónap) legutolsó PSA-értékek nagy szórást mutattak: 0,15–303 ng/ml.

Vizsgálati protokoll

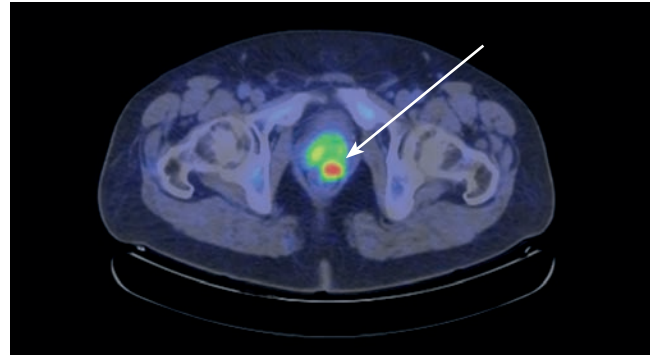
A betegek éhgyomri és jól hidratált állapotban érkeztek a vizsgálatra. Az injektlás előtt felkértük a betegeket a hólyagjuk ürítésére. 700–850 MBq ¹¹C-kolin iv. injektlása után 5 perccel 120 sec/frame gyűjtési idővel PET/CT-vizsgálatot végeztünk Philips Gemini 64/ToF készülékkel a combközéptől koponyabázisig, átlagosan 6–8 ágypozícióval a beteg méretétől függően. Minden esetben alacsony dózissal (120 keV, 150 mAs) CT készült elnyeléskorrekció és anatómiai lokalizáció céljából. A PET-képeket OSEM iteratív rekonstrukcióval (3DRAMLA) 4 mm-es voxelméretben dolgoztuk fel. Az értékelés InterviewFusion (Mediso) munkaállomáson történt.

EREDMÉNYEK

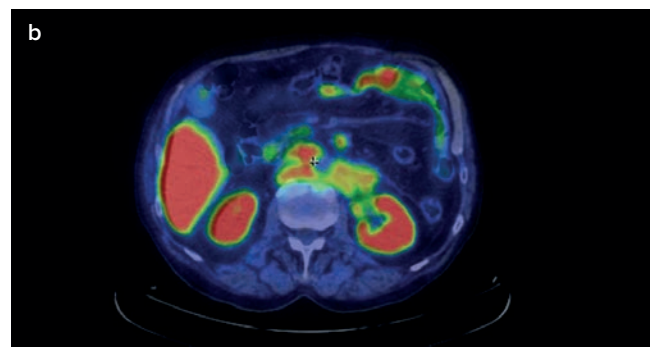
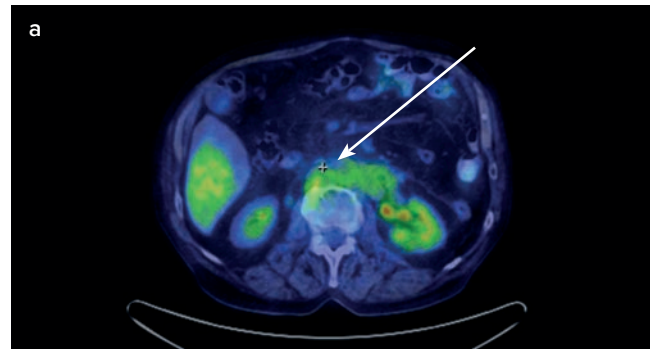
19 esetben nem észleltünk malignitásra utaló kóros halmozást sem a prosztataaállományban, sem műtét esetén a prosztatagaigyban, ill. távoli áttetre utaló dúsulást sem találtunk. A prostata primer malignus folyamatát 7 esetben észleltük (SUV_{max}: 4,5–8,7) (2. ábra). Recidívára gyanús kolinhalmozást 5 esetben észleltünk. Öt betegnél retroperitonealis vagy azonos oldali parailiacalis halmozás utalt a lymphaticus szórásra (3. ábra). Halmozó csontáttétet 2 esetben diagnosztizáltunk, melyből 1 esetben csontszcintigráfiával, FDG PET/CT-vel is igazolt volt az áttét, de más lokalizációban a kolin-PET sem talált malignitást. Ugyanakkor egy esetben egyéb képalkotókkal nem sikerült

megtalálni a PSA-emelkedés okát, de a kolin-PET szoliter csontáttetre utaló halmozást talált (4. ábra). Egy esetben a prostata diffúz mérsékelt aktivitásemelkedése mögött elsősorban gyulladásos folyamatot valószínűsítettünk. Ez esetben a biopszia sem erősítette meg a malignitást.

2. ábra. ¹¹C-kolin-PET/CT, transaxialis metszeti kép: 63 éves férfi. A prostata állományában látható intenzív fokális dúsulás jelzi a primer malignus folyamatot. SUV_{max}: 8,7

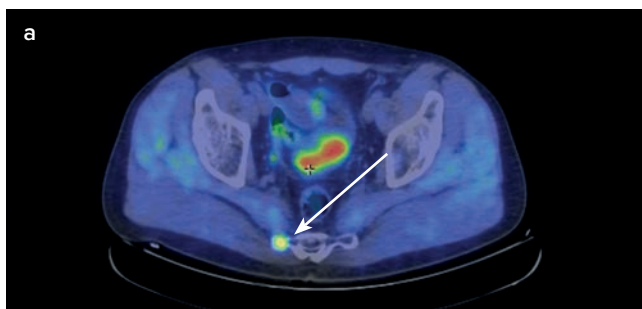


3. ábra. a) ¹⁸F-FDG-PET/CT (Pozitron Diagnosztika Kft.), b) ¹¹C-kolin-PET/CT, transaxialis metszeti kép: 73 éves férfi, anamnézisében adenocarcinoma, mely miatt irradiáció történt. a) A retroperitonealis patológiás nyirokcsomók alacsony metabolikus aktivitást mutatnak. b) A patológiás nyirokcsomók intenzív halmozása a primer prostatafolyamat metasztatikus propagációját vetette fel

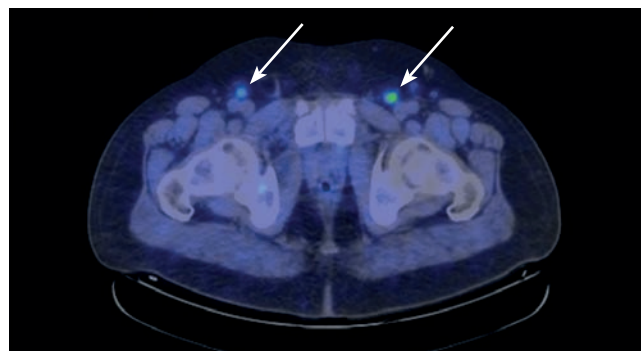


A vizsgálat értékelését nehezítette, hogy több beteg biopszia után (4–8 héttel) került PET-vizsgálatra. Ilyen esetben jellemzően szimmetrikus megjelenésű, több nyirokcsomót érintő halmozás volt észlelhető mindkét inguinalis régióban, melynek megfelelően normális méretű és struktúrájú nyirokcsomókat azonosítottunk (5. ábra). Ugyancsak több esetben a mediastinalis vérpoolnál kissé intenzívebben halmoztak a mediastino-hilaris nyirokcsomók.

4. ábra. ^{11}C -kolin-PET/CT, a) transzaxialis metszeti kép, b) MIP (maximum intenzitás projekció) kép, biokémiai relapszus miatt vizsgált 59 éves beteg. Az emelkedő PSA-érték klinikailag recidív folyamatot vagy metasztatikus szórását valószínűsített. A sacrum utolsó szegmentjének jobb oldali laterális peremszélén észleltünk intenzív FDG-halmozást, mely mögött csontszerkezeti eltérés nem volt azonosítható



5. ábra. ^{11}C -kolin-PET/CT. A 63 éves férfi a vizsgálat előtt 4 héttel prosztatabiopszián esett át, melyen adenocarcinoma (Gleason score: 6) igazolódott. A transzaxialis metszeti fúziós képen csaknem szimmetrikusan halmozó nyirokcsomók láthatók mindkét inguinalis régióban



Bár a betegek dohányzási szokásával, ill. pulmonális státuszával való korrelációját nem vizsgáltuk, mégis kis valószínűségűnek tartottuk az alapbetegséggel való összefüggését e halmozó nyirokcsomóknak. Megjelenésük, aktivitásszintjük, ill. a nyirokcsomók látható morfológiája alapján inkább reaktívnek vélelmeztük ezeket. A hólyagaktivitás néha megjelent, de egy esetben sem zavarta a prosztata, ill. a prosztataágy megítélését.

MEGBESZÉLÉS

Annak ellenére, hogy a kolin-PET alkalmas különböző malignus tumorok kimutatására, a gyakorlatban mégis leginkább a prosztatarák diagnosztikájában terjedt el. Borbély és munkatársai összefoglaló közleményükben kiemelték, hogy az uroonkológiai diagnosztikában az FDG mellett más radiofarmakonra is szükség van a kívánt diagnosztikai pontosság elérése céljából (5). Irodalmi adatok szerint a ^{11}C -kolin jó érzékenységgel mutatja ki a primer malignus prosztatafolyamatot és annak áttéteit. Bár nagy érzékenységgel tudja kimutatni a malignitást, ugyanakkor nem fajlagos tracerként halmozását figyelték meg nem malignus prosztatafolyamatokban, mint prosztatitiszben és hipertrófiában. További korlátot jelent a PET-készülék limitált térbeli felbontása. Bár prosztatarák esetében magasabb kolinfelvételt lehet megfigyelni, mint jóindulatú folyamatokban, az eddigi tanulmányok felhívják a figyelmet arra, hogy kizárólag ez alapján nem lehet pontos diagnózist mondani.

Több tanulmány is megjelent, mely vizsgálta a kolin-PET értékét a primer folyamat kimutatásában. Schwarzenböck és munkatársai metaanalízisükben (6) 12 szerző, összesen 816 beteg adatainak alapján a kolin-PET érzékenységet 89,4%-nak (66–100%), míg fajlagosságát 70,5%-nak

(43–86%) találták. Scher és mtsai (7) keresték az összefüggést a kolinfelvétel mértéke (SUV_{max}) és a malignitás között. 58 beteg vizsgálata során azt találták, hogy a prosztatarák esetén mért SUV_{max} $4,3 \pm 1,7$ (2,2–9,8) szignifikánsan magasabb volt, mint prosztatarákkal nem rendelkező betegeké, $3,3 \pm 0,9$ (1,4–4,7). Reske és munkatársai (8) szintén szignifikánsan magasabb ¹¹C-kolin-felvételt mértek malignus prosztatafolyamatban, mint benignus léziók esetén. SUV_{max} : 2,65 határértéknél 87%-os fajlagossággal tudták detektálni a rákot. A mi gyakorlatunk és az eddigi tanulmányok is azt erősítik meg, hogy nem ajánlható a ¹¹C-kolin-PET/CT első vonalbeli szűrőmódszerként a primer prosztatarák kimutatására, ugyanakkor sikeresen alkalmazható klinikailag prosztatarákra gyanús esetekben, különösen akkor, ha az ismételt biopszia nem megbízható eredményt ad.

A prosztatarák stagingjében fontos az extracapsularis terjedés, a vesicula seminalisok érintettségének megítélése, melyre a kolin-PET nem ad megfelelő választ. Ebben a vonatkozásban továbbra is az MR-vizsgálatra kell hagyatkozni. A PET/MR-készülékek terjedésével azonban a két modalitás előnyeit ötvözni lehet (9, 10). Kevés olyan tanulmányt találtunk, mely a ¹¹C-kolin-PET jelentőségét vizsgálta a lokoregionális nyirokcsomók áttéteinek kimutatásában. De Jong és munkatársai preoperatív stagingvizsgálati eredményeit retrospektíven feldolgozva azt találták, hogy a ¹¹C-kolin-PET/CT 80%-os érzékenységgel, 96%-os fajlagossággal és 93%-os pontossággal tudja megítélni a pelvis nyirokcsomó-érintettségét. Saját eseteink között is találtunk olyan metasztatikus halmozó nyirokcsomókat a kis-medencében, retroperitonealisan, melyek más képalkotókkal elfedve maradtak.

A kolin-PET a jelenleg alkalmazott képalkotók közül a legérzékenyebb és a legnagyobb diagnosztikai pontosságú modalitás a korai recidíva igazolására. Mivel a kolin-PET-vizsgálat során egésztest-leképezés történik, nemcsak a lokális, hanem a távoli szórás is egy vizsgálattal kizárható vagy megerősíthető. Krause és munkatársai (11) lineáris összefüggést találtak a lokális, lokoregionális, ill. távoli áttétek kolin-PET-tel való detektálhatósága, illetve a PSA-szint között biokémiai relapszus esetén. Egy közelmúltban megjelent metaanalízisben Shen és munkatársai (12) összehasonlították különböző képalkotók szerepét a prosztatarák csontmetasztázisainak kimutatásában. A tanulmány szerint lézióanalízissel a kolin-PET-nek volt a legnagyobb hozzáadott diagnosztikai értéke, annak ellenére, hogy a beteganalízis során az MRI bizonyult a legérzékenyebbnek. A mi gyakorlatunkban egy olyan esetet találtunk, mikor a PSA-szint rohamos emelkedését egy más képalkotókkal ki nem mutatott szoliter csonttáttét okozta. Mint minden képalkotónál, a kolin-PET-vizsgálatok során is találkozhatunk buktatókkal, melyek nehezítik a diagnózis kialakítását vagy fals eredményhez vezetnek. Reaktív nyirokcsomók emelkedett

radiofarmakon-halmozása malignitást utánozhat. Bizonyos gyulladásoz folyamatok is halmozzák a kolint, így nyálmirigyek gyulladásoz folyamataiban, pneumóniában is észlelhetünk magasabb kolinfelvételt (13). Ugyanakkor figyelemmel kell lennünk arra, hogy a kolin nemcsak a prosztata rosszindulatú daganataiban lehet körjelző, hanem más malignomákat is jelezhet, mint például hólyag-, uterusrákokat, agydaganatokat, esetleg myeloproliferatív folyamatokat. A vizsgálati eredmények interpretálásánál ezeket is figyelembe kell venni (14, 15).

Összességében a ¹¹C-kolin kiváló radiofarmakon a prosztatarák diagnosztikájában, bár nem helyettesíti a diagnózis és a staging során jól bevált modalitásokat (TRUS, CT, MRI), de értékes kiegészítő információt nyújthat válogatott esetekben a terápia pontosabb tervezéséhez.

IRODALOM

1. Hara T, Kosaka N, Shinoura N, et al. PET imaging of brain tumor with [methyl-¹¹C]choline. *J Nucl Med* 38:842–847, 1997
2. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 39:990–995, 1998
3. Ackerstaff E, Glunde K, Bhujwalla ZM. Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? *J Cell Biochem* 90:525–533, 2003
4. Galuska L, Mikecz P, Varga J, et al. A ¹¹C-kolin PET/CT szerepe a prosztatarák diagnosztikájában – új hazai lehetőség. *Magyar Urológia* 26:63–68, 2014
5. Borbély K, Géczi L, Kásler M. Miért kell a PET/CT az uroonkológiában? *Magyar Onkológia* 57:282–296, 2013
6. Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause BJ. Choline PET and PET/CT in primary diagnosis and staging of prostate cancer. *Theranostics* 2:318–330, 2012
7. Scher B, Seitz M, Albinger W, et al. Value of ¹¹C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:45–53, 2007
8. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, et al. Imaging prostate cancer with ¹¹C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 47:1249–1254, 2006
9. de Perrot T, Rager O, Scheffler M, et al. Potential of hybrid ¹⁸F-fluorocholine PET/MRI for prostate cancer imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1744–1755, 2014
10. Souvatzoglou M, Eiber M, Martinez-Moeller A, et al. PET/MR in prostate cancer: technical aspects and potential diagnostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40(Suppl):S79–88, 2013
11. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol* 31:427–435, 2013
12. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 43:1503–1513, 2014
13. Calabria F, Chiaravallotti A, Schillaci O. (18F)-choline PET/CT pitfalls in image interpretation: an update on 300 examined patients with prostate cancer. *Clin Nucl Med* 39:122–130, 2014
14. Brunocilla E, Ceci F, Schiavina R, et al. Diagnostic accuracy of (11)C-choline PET/CT in preoperative lymph node staging of bladder cancer: a systematic comparison with contrast-enhanced CT and histologic findings. *Clin Nucl Med* 39:308–312, 2014
15. Torizuka T, Kanno T, Futatsubashi M, et al. Imaging of gynecologic tumors: comparison of (11)C-choline PET with (18F)-FDG PET. *J Nucl Med* 44:1051–1056, 2003