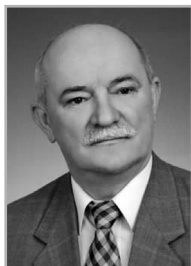


A ^{11}C -kolin PET/CT jelentősége a prosztaták diagnosztikájában

Prof. Dr. Galuska László, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Nukleáris Medicina Intézet



A prosztaták a férfiak leggyakoribb uroonkológiai megbetegedése, hazánkban évente 3600 új beteget diagnosztizálnak. A mortalitása 1100-1200 beteg/év, öt éves túlélése 52-60%. A prosztaták diagnosztikájára az egyébként széles körben használt ^{18}F -FDG PET/CT vizsgálat kevésbé alkalmas, viszont a ^{11}C -kolin

radiofarmakkal (kolin) végzett PET/CT vizsgálat a szakirodalom szerint az egyik leghatékonyabb orvosi leképezési módszer a prosztatatumor helyi és áttéti kiújulásának kimutatására, terápiájuk követésére. A Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Intézetében előállított kolin 2014-ben törzskönyvezték, így humán diagnosztikai alkalmazását engedélyezték, és a vizsgálatok elkezdődtek. Ez áttörést jelent a hazai prosztaták ellátásában, annak ellenére, hogy a ^{11}C izotóp rövid (20 perces) fizikai bomlási félideje csak a ciklotron melletti alkalmazást teszi lehetővé. A kolin ígéretesnek tartják még a hólyagrák-, a veserák-áttétek és egyes tüdőtumrok kimutatására is. A diagnosztikai eljárás elterjedésének feltétele még társadalombiztosítási finanszírozása. Ezek miatt szerző célszerűnek látja áttekinteni a kolin PET/CT-vel végzett uroonkológiai, ezen belül a prosztaták-diagnosztika irodalmát, hiszen külföldön már több mint 10 éve rutinszerűen alkalmazzák az eljárást.

Prostate cancer (PCa) is the most frequent uro-oncological illness of men. The incidence of PCa in Hungary is about 3600, the mortality is about 1100-1200/year, and the 5 years survival is about 52-60%. The most widely used PET radiopharmaceutical, FDG is not suitable for uro-oncological purposes, while [carbon-11] choline PET/CT is considered in the literature as one of the most efficient diagnostic imaging procedures for detecting the local recurrence and metastatic spreading as well as the follow-up of PCa. Choline produced at the Department of Nuclear Medicine of the University of Debrecen was registered by the authorities in 2014, and its human application has started. This is a breakthrough in the management of PCa patients in Hungary, in spite of the short (20 min) physical decay half-life of ^{11}C -choline that (similarly to ^{11}C -methionine) can be used only near the cyclotron, in Debrecen. Further promising applications of choline include the cancer of the urinary bladder, the investigation of metastatic spreading of renal cancer, and some pulmonary cancers. In order that this new diagnostic procedure becomes widely available, the Hungarian national health insurance

system should reimburse it. For this reason the author thinks that it would be useful to summarize the literature data and report our own initial experiences with choline PET/CT that has been routinely used in the international practice in the diagnostic procedures of PCa for more than 10 years.

BEVEZETÉS

Magyarországon évente 3600 körüli új prosztatárakos beteget diagnosztizálnak. Mortalitása 1100-1200 beteg/év; öt éves túlélése 52-60 % között van, ami jelentősen elmarad a nemzetközi 80% körüli túlélési mutatóktól. A helyi és/vagy áttéti daganatkiújulás hatékony kimutatására tehát nagy szükség lenne [1]. A hazai PET technika megjelenése óta [2] több radiofarmakkal és PET leképezési módszerrel [3,4] történtek kísérletek, de a prosztatában elhelyezkedő primer tumorok korai kimutatására a túbiopszián kívül egyelőre nincs megbízhatóbb módszer.

A nukleáris medicina a radioaktív nyomjelző izotópokkal jelzett gyógyszerek, vagyis radiofarmakonok alkalmazására épül. A hagyományos izotópokkal jelzett vegyületek mellett a ciklotronok megjelenése lehetőséget ad pozitronsugárzó izotópokkal jelzett radiofarmakonok előállítására és alkalmazására is [4,5,6]. Először a ^{18}F -FDG, majd a ^{11}C -metionin humán diagnosztikai alkalmazására került sor Debrecenben, de ezek kevésbé alkalmasak uroonkológiai diagnosztikára. A [metil- ^{11}C] kolin molekuláris szerkezete megegyezik a nem radioaktív kolinéval, így mind kémiai, mind biológiai-farmakológiai tulajdonságai azonosak az élő szervezetekben az egyébként esszenciális tápanyag kolinéval, mely számos biokémiai szintézis prekursora. Ez teszi lehetővé, hogy a fokozott kolinfelhasználással járó folyamatok nyomjelzésére alkalmazni tudjuk anélkül, hogy a vizsgálat bármilyen módon is befolyásolná a vizsgált biológiai rendszerek működését.

A hosszabb (110 perc) fizikai bomlási félidejű ^{18}F -ral jelzett vegyületek közül a gyakorlati PET diagnosztika számára a ^{18}F -FDG (a továbbiakban FDG) a leglényegesebb, immár 20 éve. Az FDG onkológiai alkalmazásának azonban jól ismert korlátai vannak, ezért a PET diagnosztikai alkalmazásának már a korai szakában szükségessé vált az FDG-n kívül más, egyes kórképekben előnyösebben alkalmazható radiógyógyszerek kifejlesztése és használata.

A ^{11}C -METIONIN PET/CT ALKALMAZÁSAI

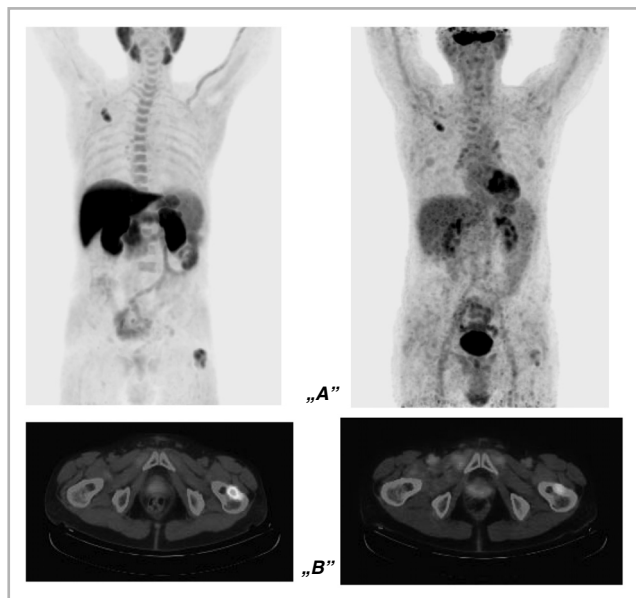
A ciklotron melletti helyi felhasználásra a ^{11}C -metionin volt az egyik legkorábbi, PET izotóppal jelzett radiofarmakon, melynek molekuláris biológiai előnyei a tumordiagnosztikában és differenciáldiagnosztikában, – elsősorban az

agytumrok kiterjedésének és kiújulásának vizsgálatában hazánkban is, – máig megmaradtak. Bár történt hazai próbálkozás a primer prosztaták kezdeti stádiumban metioninnal történő kimutatására is, ez azonban nem vezetett kielégítő eredményre a vizsgálat alacsony érzékenysége és fajlagossága miatt [6] más uroonkológiai kórképekben sem.

A KOLIN JELLEMZŐI, TÖRZSKÖNYVEZÉSE

A prosztaták diagnosztikában elsősorban a ^{11}C , ill. ^{18}F jelzett kolin alkalmazása indult el külföldön [7,8,10,11] és beszámoltak más radiofarmakonokkal (^{11}C -acetát) kapott kedvező eredményekről is. A kolin a szakirodalom véleménye alapján elsősorban az urológiai (prosztata-, hólyag-) tumoros betegek diagnosztikai ellátásában alapvető. A Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Intézetében a radiofarmakon előállítását és minőségellenőrzését megvalósították, így KOL-PET oldatos injekció néven törzskönyvezése is megtörtént, a betegellátásban alkalmazása elindult.

A kolin a foszfolipidek, vagyis valamennyi sejt falának elengedhetetlen építőköve. Esszenciális anyagként fokozottan épül be az osztódó sejtek (például a prosztadaganatok és áttétek) sejtjába. Intravénás beadás után néhány perccel a hasnyálmirigy, vesék, máj, lép és a vastagbél fiziológiás halmozása látszik. A vesében való megjelenése – tekintettel a vizelettel történő kiválasztás csekély voltára, – a parenchymához köthető (1. ábra). Az elhanyagolható vizelet kolin tartalom (az FDG vel szemben) jó lehetőséget ad a hólyagfali tumorok kolin PET/CT-vel történő kimutatására is [13]. Az injektált aktivitás kevesebb mint 2%-a választódik ki a vizelettel.



1. ábra
„A” Prostaták csontáttét anterior MIP (Maximal intensity projection). 3D szerű képmegjelenítés, amelyen a fekete és sötét színek a szürkületi skálán a magas, a világosabbak az alacsonyabb izotóp aktivitású területeket jelentik.) képe kolinnal (balra) és FDG vel (jobbra) „B” CT vel fuzionált metszet kép kolinnal (balra) és FDG vel (jobbra) Az FDG a prostaták csontáttéteinek kimutatásában a kolinnal korlátozottabban használható, de lágyszöveti (nyirok-csomó) áttétek keresésére nem ajánlják.

ADATOK A KOLIN TÖRTÉNETÉBŐL

A kolin állatkísérleti kipróbálása különböző daganatokban már 1983-ban elindult [7], az elmúlt években sikeres alkalmazásáról számos tapasztalatot közöltek [9, 20]. A PET/MR vizsgálatoknak is ez maradt az alapvető radiofarmakonja [21]. A ^{11}C -jelzett radiofarmakonoknak, így a kolinak is hátránya, hogy a jelölő izotóp rövid fizikai bomlási fél-ideje (20 perc) miatt csak ciklotron mellett végezhető vele vizsgálat. A ^{18}F -kolinnal szemben viszont előnye a kisebb sugárterhelés. A prostaták vizsgálatára kipróbált egyéb radiofarmakonok (^{18}F -kolin, ^{11}C -acetát) összehasonlítása során megállapították, hogy mindhárom radiofarmakon alkalmas a fenti indikációkban történő alkalmazásra, tehát a kolin ma is korszerű PET radiofarmakonnak tekinthető [22].

A PSA SZINT ÉS A KOLIN PET/CT INDIKÁCIÓ VISZONYA

A szakirodalom szerint a vizsgálat akkor indokolt, ha a tumor eltávolítása után a PSA szint 1 ng/ml fölé emelkedik. A PSA-szint mellett az emelkedés kinetikáját is döntőnek tartják egyes szerzők [24]. A kolin PET/CT első vizsgálatként akkor indokolt, ha a PSA-emelkedés duplázódási ideje 6 hónap vagy ennél rövidebb.

A hazai kolin PET/CT vizsgálatok engedélyezett indikációi:

„A”: Prostatatumorok helyi vagy áttéti kiújulásának keresése magasabb PSA szint alapján

„B”: Prostatatumorok terápiakezelése, a kezelési válasz becslése

A rendelkezésre álló szakirodalom alapján a jövőben a törzskönyvi indikáció további klinikai vizsgálatok alapján kiterjeszhető lehet még a következő malignómákra is:

„C”: Húgyhólyagrak kiterjedésének, onkológiai stádiumának megítélése

„D”: Nyelőcsőrak és áttéteinek kimutatása

„E”: Nem FDG-avid tüdőrákok onkológiai stádiumának megítélése

A KOLIN PET/CT VIZSGÁLAT JELENTŐSÉGE A HAZAI BETEGELLÁTÁSBAN

A prostaták PET/CT ellátása hazánkban nem volt megoldott. Ez az első hazai radiofarmakon, amelyet kifejezetten a prostaták diagnosztikában lehet és érdemes alkalmazni, így hiánypótló szerepe van és áttörést jelent az uroonkológia betegellátásban.

ELLENJAVALLATOK, KÖLCSÖNHATÁSOK

Androgén-deprivációs hormonkezelésben részesülő betegeknél a kolinnal végzett PET/CT vizsgálat álnegatív lehet, ezért a kezelés közben nem ajánlott elvégezni. A vizsgálat különösen a hormonkezelésre jól reagáló prostatadaganatos betegek esetében adhat fals eredményt [23]. A kolchicin szin-

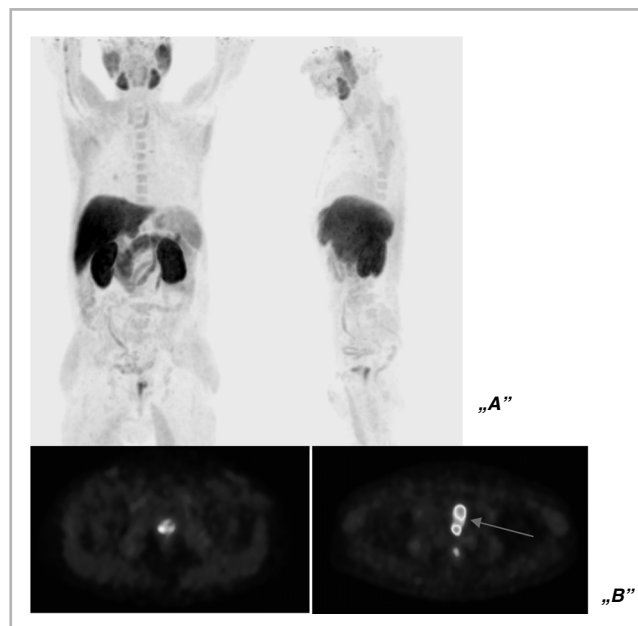
tén befolyásolhatja a kolin-PET/CT-vel történő képalkotást. A terápia kéthetes felfüggesztésével a kolchicin diagnosztikai vizsgálatra gyakorolt hatása kizárható. Kemoterápia esetén az optimális várakozási idő az utolsó beadás után 4-6 hét, különösen az álnegatív eredmények elkerülése miatt.

A BETEG ELŐKÉSZÍTÉSE A VIZSGÁLAT KIVITELEZÉSE

Speciális rendszabályokra a kolin vizsgálatához nincs szükség, de előtte legalább 6 óras éhezés szükséges. A beteg legyen jól hidratált állapotban. Egy beteg vizsgálatához javasolt aktivitás: 370-1250 MBq (5,28-17,85 MBq/testsúlykg). Az ajánlott egyszeri beadható maximális felnőtt aktivitás 2 GBq, legfeljebb 8 ml térfogatban. Átlagosan 740 MBq radiofarmakon beadása után 5 perccel indul az egésztest-leképezés a combtól felül a koponyabázis felé. Összesen 30 perc elegendő egy 15 cm axiális látóterű PET kamerával, 5-6 ágypozícióval a teljes test leképezésére. A vizsgálat becsült sugárterhelése 5 mSv.

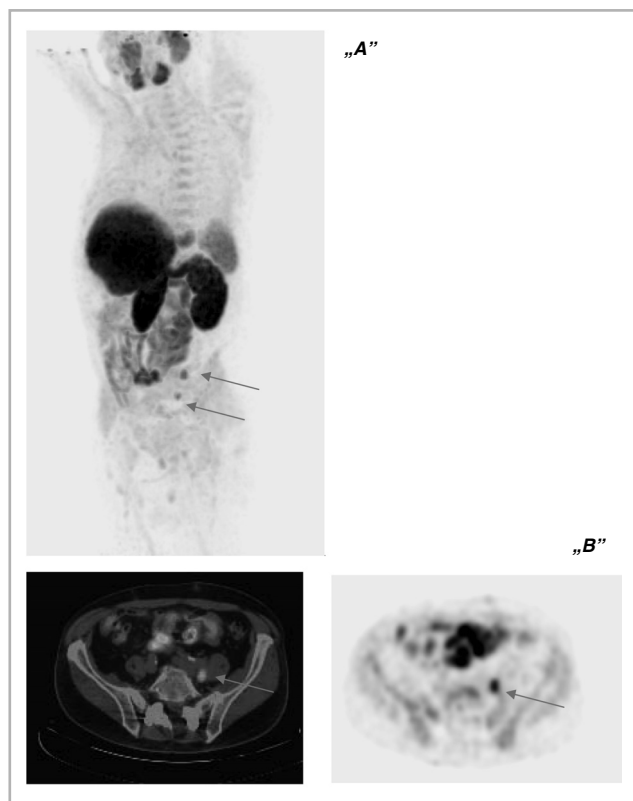
A VIZSGÁLAT ÉRTÉKELÉSI ELVEI

A vizsgálat minőségének (műtermékek, elmozdulások stb.) ellenőrzése után a fiziológiás dúsulások figyelembe vételével a kórosan magas fokális kolinhalmozások leírása a legfontosabb a prosztatataágyban és a medencében (2. ábra).



2. ábra
„A” prosztatatektómia után emelkedő PSA-értékeket mutató beteg MIP képe anterior és bal oldali irányból. A kolin fiziológiás dúsulása a nyálmirigyek, máj, pancreas, vesék és minimálisan a belek régiójában látható. Nem látható dúsulás a húgyhólyag vetületében. A prosztatata régiójában körülírt aktivitásemelkedés lokális recidívára utal.
„B” Tumormentes egyén (balra) és a carcinoma miatt prosztatatektómiával kezelt fenti beteg transzaxiális kolin PET metszetei (jobbra) a prosztatata síkjában. Utóbbin az intenzív fokális dúsulások helyi kiújulásra utalnak (nyíl).

Figyelmet igényel a normális méretű, de magas kolinhalmozású nyirokcsomók értékelése. Az áttétek értékeléséhez egyéb tumorok (húgyhólyag, vese, tüdő, nyelőcső stb.) lehetőségét is figyelembe kell venni.



3. ábra
„A” prosztatatektómia után emelkedő PSA-értékeket mutató beteg MIP képe bal ferde irányból. A fiziológiás kolineloszlás mellett a bal alhasi nyiroklánc 2 nyirokcsomójának megfelelően láthatók kóros dúsulások. (nyílak).
„B” transaxiális síkú metszet a proximális áttét síkjában a CT vel fúzionált, (balra) és önálló kolin PET képen (jobbra). A nyíllal jelzett áttét SUV max. értéke 7,7 volt.

AZ ÚJ VIZSGÁLATI KÉSZÍTMÉNY ÉS A KÓRHÁZI MENEDZSMENT

Mivel mindössze 20 perces fizikai bomlási félidejű izotóppal jelzett anyagról van szó, igen fontos a vizsgálat szervezése, a beteg időben történő vizsgálatra érkezése. A jelenlegi kapacitások heti két reggeli alkalommal 2-3 beteg vizsgálatát teszik lehetővé. A betegek által finanszírozott vizsgálatok elkezdődtek. Az OEP befogadás igénylése elindult. Szélesebb körű hozzáférés ennek jóváhagyása után várható. A 2014 nyarán Debrecenben beinduló 2. sz. PET/CT kamera olyan vizsgálati kapacitásbővülést eredményez, amellyel a vizsgálatok szám növekedését kompenzálni lehet.

ÖSSZEGZÉS

Bár vannak újabb leképezési technikák (PET/MR) és alternatív radiofarmakonok, a kolin már bevált, standard ra-

diófarmakon a prosztaták PET/CT diagnosztikában. Várhatóan a hólyagrák és a veserákok ellátásában is szerepe lehet. Alkalmazása a hazai uroonkológiai betegellátásban hiánypótló, sürgős feladatot jelent valamennyi érintett szakmának és finanszírozónak.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szerző köszöni a debreceni radiokémiai központ igazgatójának, Dr. Mikecz Pálnak és munkatársainak a kolin kifejlesztésével és törzskönyvezésével kapcsolatos munkáját, és a Scanomed Kft. orvosigazgatójának, Dr. Garai Ildikó igazgató asszonynak és munkatársainak a betegevizsgálatok elvégzését.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Borbély K., Géczi L., Kásler M.: Miért kell a PET/CT az uroonkológiában? *Magyar Onkologia* 2013; 57: 282-296.
- [2] Trón L.: A pozitronemissziós tomográfia és a magyar PET program. *Orvosi Hetilap Suppl.* 2002; 3 143/21, 1235-1240.
- [3] Mikecz P., Tóth Gy., Horváth G., Lehel Sz., Kovács Z., Pribóczki É., Boros I., Miklovicz T., Márián T.: Radiógyógyszerek előállítására pozitronemissziós tomográf vizsgálatokhoz. *Orvosi Hetilap Suppl.* 2002; 3 143/21, 1240-1242.
- [4] Lengyel Zs., Fekesházy A., Kálvin B., Galuska L., Szakáll Sz.: Standard PET-vizsgálati protokollok. *Orvosi Hetilap Suppl.* 2002; 3 143/21, 1243-1248.
- [5] Kálvin B., Márián T., Galuska L., Szakáll Sz., Géczi L., Ésik O., Trón L., Bodrogi I.: Pozitronemissziós tomográfia a malignus heredaganatok vizsgálatában. *Orvosi Hetilap Suppl.* 2002; 3 143/21, 1286-1289.
- [6] Tóth Gy., Lengyel Zs. és mtsai: Detection of prostate cancer with 11C methionin Positron Emission Tomography. *The Journal of Urology* 2005; 173, 66–69.
- [7] Friedland RP, Mathis CA, Budinger TF, Moyer BR, Rosen M.: Labeled choline and phosphorylcholine: body distribution and brain autoradiography: concise communication. *J Nucl Med* 1983; 24 (9):812–815.
- [8] Gauthier S, Diksic M, Yamamoto L, Tyler J, Feindel WH.: Positron emission tomography with 11C choline in human subjects. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 214.
- [9] Effert PJ, Bares R, Handt S, et al.: Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol.* 1996;155:994-98.
- [10] Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T.: PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline. *J Nuc! Med* 1997; 38: 842-847.
- [11] Hara T, Kosaka N, Kishi H.: PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998; 39: 990–995.
- [12] Hofer C, Laubenbacher C, Block T, et al.: Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 1999; 36: 31-35.
- [13] de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Jongen MM, Mensink HJ, Vaalburg W.: Visualisation of bladder cancer using (11)C-choline PET: first clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1283–1288.
- [14] de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ.: Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med.* 2003; 44: 331–335.
- [15] Tian M, Zhang H, Oriuchi N, Higuchi T, Endo K.: Comparison of 11C-choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(8): 1064–1072.
- [16] Apolo A,B, Taskar N,P. and Morris M,J.: Novel Tracers and Their Development for the Imaging of Metastatic Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2008; 49: 2031–2041.
- [17] Nanni C, Fantini L, Nicolini,S.,Fanti S.: Non FDG PET. *Clinical Radiology* 2010; 65: 536-548.
- [18] Ell PJ., Gambhir SS.: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Vol. 2. Churchill Livingstone 2004; 1298-1299.
- [19] Szilvási I. (szerk.): Nukleáris medicina 2010. Medicina Budapest.
- [20] Robert E. Henkin: Nuclear Medicine 2nd Edition. Mosby 2006; 1239-1254.
- [21] Souvatzoglou M., Eiber M., Martinez-Moeller A. Et al.: PET/MR in prostate cancer: technical aspects and potential diagnostic value. *NMMI* 40 suppl 1 2013; S79-S88.
- [22] Brogsitter C, Zöphel K., Kotzerke J.et al.: 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *NMMI* 40 suppl 1 2013; S18-S27.
- [23] Dost RJ., Gludemans AWJM, Breeuwsma AJ, de Jong IJ.: Influence of androgen deprivation therapy on choline PET/CT in recurrent prostate cancer. *NMMI* 40 suppl 1 2013;S41-S47.
- [24] Castelluci P, Picchio M.: 11C-cholin PET/CT and PSA kinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013, doi:10.1007/s00259-013-2377-z
- [25] Heck MM., Souvatzoglou M, Retz M. et al.: Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients *EJNMMI* 2014 41 1694-701

Dr. Galuska László bemutatása a www.imeonline.hu weboldalon olvasható.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Prof. Dr. Galuska László 1972-ben Szegeden szerzett általános orvosi diplomát. Ugyanitt 1978-ban belgyógyászatból, 1980-ban izotópdiaosztikából (ma: nukleáris medicina) szerzett szakképesítést. 1980 és 1996 között megalapította, vezette a Kecskeméti Megyei Kórház Izotópdiaosztikai osztályát. 1991-ben itt védte meg

kandidátusi disszertációját. 1996 óta a Debreceni Egyetemen a Nukleáris Medicina Intézetben, illetve jogelődjeiben dolgozik, 2011-ig vezetői-igazgatói beosztásban. Itt habilitált ill. kapott egyetemi tanári kinevezést, jelenleg is egyetemi tanárként itt dolgozik. A MONT vezetőségének, a Nukleáris Medicina szakmai tanácsnak, a Magyar Egészségügyi Társaság elnökségének tagja. A DAB nukleáris medicina munkabizottság elnöke.