

Nuklearnomedicinske pretrage u bolesnika s karcinomom prostate

Pavanić, Matej

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:072859>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Matej Pavanić

**Nuklearnomedicinske pretrage u bolesnika s
karcinomom prostate**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dražena Huića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Dražen Huić, dr. med.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA:

PSA - prostata specifičan antigen

PSMA - prostata specifičan membranski antigen

CT - računalna tomografija rendgenskim zračenjem

MR - magnetska rezonancija

PET - pozitronska emisijska tomografija

TRUS - transkrektralna ultrasonografija (*transrectal ultrasonography*)

SPECT – jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (*single-photon emission tomography*)

PHE - analizator jačine pulsa (*pulse hight analyzer*)

BHP - benigna hiperplazija prostate

CRCP - kastracijski rezistentni karcinom prostate (*castration-resistant prostate cancer*)

WBBS - oslikavanje cijelog skeleta (*whole body bone scan*)

Bq - (bekerel) mjerna jedinica za aktivnost ionizirajućeg izvora zračenja

Sv – (sivert) mjerna jedinica za efektivnu dozu zračenja

SADRŽAJ:

Sažetak.....
Summary.....
1. UVOD.....	1
2. KARCINOM PROSTATE.....	3
2.1. Epidemiologija.....	3
2.2. Patologija.....	3
2.3. Dijagnostika.....	4
3. NULEARNOMEDICINSKE TEHNIKE OSLIKAVANJA.....	5
3.1. Fizikalna načela.....	5
3.2. Planarna scintigrafija.....	6
3.3. Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija.....	7
3.4. Pozitronska emisijska tomografija.....	9
4. RADIOFARMACI.....	11
4.1. Osnovne karakteristike i proizvodnja.....	11
4.2. Tc-99m-difosfonati.....	13
4.3. F-18-kolin.....	14
4.4. F-18-fluciklovin.....	15
4.5. Ga-68-PSMA.....	16
4.6. Teranostika.....	17
5.0 PROCJENA PROŠIRENOSTI KARCINOMA PROSTATE.....	18
5.1 Primarno molekularno oslikavanje.....	18

5.2 Metastatski i rekurentni karcinom prostate.....	19
6. ZAKLJUČAK.....	21
7. ZAHVALE.....	22
8. LITERATURA.....	23
9. ŽIVOTOPIS.....	30

SAŽETAK

Naslov rada: Nuklearnomedicinske pretrage u bolesnika s karcinomom prostate

Autor rada: Matej Pavanić

Tekst sažetka: Karcinom prostate najčešći je karcinom u muškaraca uopće. Prvenstveno pogađa stariju populaciju, a gotovo nikad se ne javlja prije 50. godine. Pravodobno dijagnosticiranje karcinoma prostate uvelike poboljšava prognozu i preživljenje. Izvorna dijagnostika karcinoma prostate započinje digitorektalnim pregledom, nalazom razine PSA, a karcinom se potvrđuje nalazom biopтата iglom s transrektalnom ultrasonografijom.

Nuklearnomedicinska dijagnostika karcinoma prostate temelji se na scintigrafiji, SPECT dijagnostici i PET dijagnostici, često uparenima s CT-om i MR-om. Fokus se stvara na dijagnostici prvenstveno koštanih metastaza, razlog kojemu je dostupnost radiofarmaka koji se vežu na kost. Ostali radiofarmaci koji pokazuju višu osjetljivost i bolju specifičnost, poput PSMA biljega i kolina bivaju korišteni većinom za procjenu proširenosti bolesti nakon nejasnih rezultata dobiveni konvencionalnom dijagnostikom.

Danas najviše korišteni radiofarmaci za prikaz koštanih metastaza su ^{99m}Tc – difosfonati, dok razvoj novih radiofarmaka koji ciljano djeluju na membrane neoplastičnih stanica, ^{68}Ga -PSMA, ^{18}F - fluciklovin i ^{18}F -kolin, pokazuju tkivnospecifičnu perspektivu dijagnosticiranja karcinoma prostate. Uz nove metode javlja se i dijagnostičko-terapijska mogućnost teranostike, prominentno s ^{177}Lu -PSMA.

Ključne riječi: karcinom prostate, scintigrafija, PET, radiofarmaci, PSMA

SUMMARY

Title: Nuclear medicine diagnostics in patients with prostatic cancer

Author: Matej Pavanić

Text: Prostate cancer is the most common cancer in men in general. It primarily affects the elderly population and almost never occurs before the age of 50. Timely diagnosis of prostate cancer greatly improves prognosis and survival. The original diagnosis of prostate cancer begins with a digital rectal examination, findings of PSA serum levels, and the cancer is confirmed by biopsy with a needle with transrectal ultrasonography.

Nuclear medicine diagnosis of prostate cancer is based on scintigraphy, SPECT diagnostics, and PET diagnostics, often paired with CT and MR. Focus is on the diagnosis of primarily bone metastases, and the reason for that is the availability of radiopharmaceuticals that bind to bone. Other radiopharmaceuticals that show greater sensitivity and better specificity, such as PSMA markers and choline, are mostly used to assess disease prevalence following unclear results obtained by conventional diagnostics.

Today, the most widely used radiopharmaceuticals for the display of bone metastases are ^{99m}Tc - bisphosphonates, while the development of new radiopharmaceuticals is concentrated on the membrane of neoplastic cells. ^{68}Ga -PSMA, ^{18}F -flucyclovin and ^{18}F -choline are showing a tissue-specific perspective of prostate cancer diagnostics. In addition to new methods, diagnostic-therapeutic possibilities of theranostics are highlighted with ^{177}Lu -PSMA.

Key words: prostate cancer, scintigraphy, PET, radiopharmaceuticals, PSMA

1. UVOD

Karcinom prostate druga je najčešća novotvorina u muškaraca, čime je važnost takvog malignog tumora bitna u sveopćoj muškoj populaciji. U svijetu postoji varijabilnost pojavnosti, međutim i dalje je u Europi najčešće dijagnosticirani karcinom u muškaraca dok u SAD-u zauzima drugo mjesto čiji je nesrazmjer moguće povezan s PSA dijagnostikom (1). Dijagnosticiranje karcinoma prostate prvenstveno se bazira određivanje vrijednosti PSA u serumu, transrektalnim ultrazvukom, digitorektalnim pregledom, a konačna potvrda dijagnoze postavlja se nakon patohistološke potvrde, najčešće nakon TRUS-biopsije. Međutim, dijagnosticiranje proširenosti malignosti ili čak ranijih, početnih stadija karcinoma prostate i dalje je ograničeno konvencionalnim metodama magnetske rezonancije, CT-a ili scintigrafije kostiju(2). Stoga su dodatna istraživanja i nova znanstvena postignuća u nuklearnoj medicini pokušala odgovoriti na taj izazov, čime se vjerojatnost nuklearnomedicinske dijagostike karcinoma prostate osigurala u bližoj budućnosti (3).

Nuklearna medicina specifična je po svojoj tehnici dobivanja slike. Oslikavanje se bazira na detektiranju i pozicioniranju distribucije različitih radiofarmaka te se nakon toga slika detekcije kombinira s drugom metodom oslikavanja, najčešće CT-om. Takve hibridne metode danas se rutinski rade zajedno, tako da i sama oprema i aparati imaju inkorporirane načine detekcije radiofarmaka i anatomije(PET/CT, SPECT/CT, PET/MRI). Također, specifičnost nuklearne medicine jest korištenje intracelularnih agensa, čime se anatomska, ali i metabolička promjena u bolesti može jasnije i preciznije obilježiti. Nadalje, prostorna rezolucija oslikavanja je u početku bila problem, međutim, nakon uvođenja hibridnih metoda, funkcionalno i anatomske oslikavanje dobilo je svoj značaj. Glavne metode nuklearne medicine, SPECT i PET omogućuju nam, stoga, selektivnost obilježavanja, pogotovo tumorskih stanica bazirano na njihovoj metaboličkoj aktivnosti. Glavnu zaslugu u toj detekciji imaju radiofarmaci. Trenutno, najšire korišteni radiofarmak u PET dijagnostici je analog glukoze, 2-deoksi-2-(¹⁸F) fluor-D-glukoza, fluordeoksiglukoza (FDG), obilježena radioaktivnim fluorom koja svojom emisijom pozitrona i suksecivnom proizvodnjom gama zraka omogućuje detektiranje, sukladno tome i detektiranje nakupljanja. Nažalost, ovaj radiofarmak nije primjeren u detekciji karcinom prostate radi njegovog niskog metabolizma glukoze (4). Stoga, istraživanja su usmjerena na pronalazak novih radiofarmaka koji će biti precizniji i selektivniji (3).

U novije vrijeme, nove metode detekcije, osobito skupa s novijim radiofarmacima pokušavaju usmjeriti se na karcinom prostate, zajedno s konvencionalnim izazovima koje pruža histopatologija ove maligne bolesti. Stoga najnovije smjernice Europske asocijacije za nuklearnu medicinu (EANM) i Društva nuklearne medicine i molekularnog oslikavanja (SNMMI) usklađene za neke od novopridošlih radiofarmaka pokušavaju dati standarde i naposljetku bolju interpretaciju i rezultate ovim novim agensima (5-8). Sukladno tome, vjerojatnost pronalaska novijih i pristupačnijih radiofarmaka i njihovo uvođenje u praksu je velika. Cilj ovoga rada je sistematizirano prikazati dijagnostičke metode za karcinom prostate u nuklearnoj medicini, kao i prikaz radiofarmaka za tu dijagnostičku svrhu u kliničkoj medicini i njihovih novijih, obećavajućih varijanti.

2. KARCINOM PROSTATE

2.1. Epidemiologija

U posljednjem objavljenom izvješću Registra za rak Republike Hrvatske objavljenom 2020. za 2017. godinu, karcinom prostate zauzima prvo mjesto po učestalosti u muškaraca (21%). Stopa incidencije u Hrvatskoj u 2017. godini iznosila je 140,4/100000 stanovnika, s 2794 oboljelim, prominentno najviše u rasponu od 70.do 74. godine života (9). Pojavnost je rijetka kod mlađih od 50 godina, a raste nakon 60. godine. Svjetske statistike sukladne su Hrvatskoj epidemiološkoj slici. GLOBOCAN je 2018. izvijestio o globalnom opterećenju rakom, gdje je za karcinom prostate prognozirani broj od 1,3 milijuna novooboljelih i 359,000 smrti povezanih s karcinomom prostate. To ga čini drugim po učestalosti i petim po vodećoj smrtnosti od karcinoma u svijetu (10).

2.2. Patologija

Periferne žlijezde prostate glavno su sjelo nastanka tumora prostate. Postupnim razvojem iz preinvazivnog karcinoma iz acinarnih stanica, tzv. prostatične intraepitelne novotvorine (PIN), gotovo uvijek dolazi do stvaranja adenokarcinoma. Rijetko se karcinom stvara iz prijelaznog epitela, kao rhabdomyosarkom ili leiomyosarkom. Često dolazi do multifokalnog stvaranja a metastaziranje je najčešće u kostima. Također, rak prostate metastazira i u limfne čvorove male zdjelice, a hematogenim metastaziranjem širi se u druge organe. U kostima, najčešće sjelo je u predjelu lumbalne kralježnice gdje češće stvara osteoblastične metastaze (11, 2). Diferencijacija karcinoma prostate je raznolika. Tumor može biti slabo ili dobro diferenciran tako da je radi heterogenosti uobičajeno mikroskopsko stupnjevanje. Najzastupljenije je stupnjevanje po Gleasonu gdje se prvo gradiraju stupnjevi diferencijacije na ljestvici od 1 do 5 za dva najzastupljenija gradusa. Potom se ta dva gradusa zbrajaju a broj koji se dobije ima prognostičko značenje gdje manji broj označuje bolju prognozu. Tako zbroj 2-4 označava dobro diferencirani tumor, 5-6 srednje diferencirani, a slabo diferencirani 8-10. Tumori zbroja 7 svrstavaju se ili u srednje ili slabo diferencirane tumore, ovisno o gradusu komponente koja prevladava. Što se tiče proširenosti bolesti, koristi se TNM-klasifikacija Američkog združenog komiteta za rak (AJCC)

zadnji puta revidirana u sedmom izdanju njihovog priručnika za stupnjevanje karcinoma, skupa s razinom serumskog PSA i Gleason zbroja kako bi se moglo lakše odlučiti za izbor terapije (12).

Biokemijski, normalna prostata na svojim epitelnim stanicama ima androgene receptore koji su nužni za njenu funkciju. Epitel prostate proizvodi, osim androgenih receptora, dva najvažnija proteina za domenu nuklearne medicine, PSA i PSMA. Prostata specifičan antigen je glikoprotein čija je primarna svrha razrijediti sjeme u sjemenom koagulu, omogućavajući spermatozoidima da slobodno plivaju. Prostata specifičan membranski protein transmembranski je protein koji je u velikoj ekspresiji u pacijenata s karcinomom prostate (13). Njegova uloga kao transmembranskog enzima je oslobađanje folata iz kompleksnog spoja za daljnje iskorištavanje. Ekspresija ovih proteina direktno je ovisna o androgenima koji djeluju na prostatu, a u tumorskom tkivu androgeni su odgovorni za proliferaciju neoplastičnih stanica, barem u svojem početnom stadiju. Upravo na tom temelju androgene ovisnosti razvijena je terapija koja djeluje na karcinom prostate pokušavajući zaustaviti daljnji rast i posljedično metastaziranje.

2.3. Dijagnostika

Prilikom dijagnosticiranja karcinoma prostate najveći fokus i dalje ostaje na određivanju razine PSA u serumu, digitorektalnom pregledu i biopsiji s transrektalnim ultrazvukom. Glavne značajke ovih metoda jest njihova brzina i indikacija za daljnju dijagnostiku. Palpatorni nalaz digitorektalnog pregleda povoljan je znak za biopsiju zbog njegove pozitivne prediktivne vrijednosti (14). Međutim, on može služiti samo kao zakašnjeli dijagnostički znak pošto većina karcinoma prostate otkrivena određivanjem PSA ima normalan digitorektalni nalaz (15). Normalne vrijednosti PSA u krvi iznose 0-4 ng/mL, međutim povišene razine mogu biti uzrok upale, traume, infekcije ili benigne hiperplazije prostate. Stoga ne iznenađuje podatak da čak 86% oboljelih od benigne hiperplazije prostate ima povišene vrijednosti PSA u serumu što svakako dovodi do pitanja korisnost ove pretrage kod starijih muškaraca (16). Iako nalaz PSA može dvoumiti između karcinoma i benigne hiperplazije što je najčešći slučaj, nedvojbeno je sigurna indikacija količine ovog antigena koja uvijek prati karcinom prostate, štoviše upravo radi biokemijske uloge ovog proteina.

Procjena proširenosti bolesti karcinoma prostate određuje se CT-om, MR-om i scintigrafijom skeleta. Kod pacijenata s velikim vrijednostima PSA bez poznatog relapsa ili sijela metastaza upotreba PET-CT-a s kolinom je danas najzastupljenija.

3. NUKLEARNOMEDICINSKE TEHNIKE OSLIKAVANJA

Kako bi se dobila adekvatna slika u nuklearnoj medicini iskorištava se svojstvo radioaktivnog raspada određenih izotopa. Radionuklid ima nestabilne jezgre koje postaju stabilne emitirajući alfa, beta i/ili gama zračenje. Takav radioaktivni raspad može se detektirati, pozicionirati i zabilježiti posebnim detektorima te je nužan u tehnikama oslikavanja. Dobivanjem podataka *in vivo* o distribuciji tih radioizotopa koji bivaju biljezi na funkcionalnim molekulama, kasnije unesene u ljudsko tijelo, pruža se specifična slika anatomije i fiziologije, čime se dobiva multivarijantan podatak koji nije samo vizualan.

3.1. Fizikalna načela

Radioaktivnost jest spontani proces koji nastaje u jezgrama atoma. Takvi atomi su nestabilni te im proces radioaktivnog raspada njihovih jezgri omogućuje oslobađanje energije i stabilizaciju. Proces radioaktivnog raspada uglavnom je sukcesivan, gdje novonastala jezgra i dalje biva radioaktivna, te se dalje raspada sve do stabilne konfiguracije ili nove, stabilne jezgre. Jezgre svakog atoma sastoje se od protona i neutrona koji stabilnoj konfiguraciji bivaju u ravnoteži. Sila koja drži nukleone na okupu zove se jaka nuklearna sila koja ima efektivni raspon od jednog femtometra (10^{-15} m) i djeluje specifično na protone i neutrone. Atomi s lakšim jezgrama, manjim masenim brojem A (do 40), svoju ravnotežu postižu jednakim brojem protona i neutrona. Oni atomi s težim jezgrama počinju pokazivati nestabilnost te im je potrebna veća količina neutrona nego protona da bi tu stabilnost održali. Prilikom raspada, dolazi do oslobađanja čestica ili elektromagnetnog zračenja. Alfa (α) zračenje, beta zračenje (β) koje ima svoja tri procesa radioaktivnog raspada i gama (γ) zračenje glavne su komponente radioaktivnog raspada važne za terapiju i dijagnostiku u današnjoj medicini.

Kod velike nestabilnosti protona i neutrona u jezgri dolazi do alfa raspada, gdje nestabilna jezgra emitira alfa čestice. Te α čestice viokoenergijske su jezgre atoma helija (${}^4_2\text{He}$) čiji je raspon 1 do 10 cm u zraku, odnosno 10 do 100 μm u tkivu. Beta raspad javlja se kod manjeg disbalansa protona i neutrona u jezgri s viškom ili protona ili neutrona. Kod neutronske viška, jezgra pretvara jedan neutron u proton koji ostaje u jezgri, a emitira elektron kao β^- česticu

i antineutrino, čime se ovaj raspad zove β^- -raspad. S druge strane, one jezgre s viškom protona raspadat će se β^+ -raspadom, gdje jedan proton pretvara u neutron koji ostaje u jezgri, a emitira se pozitron i neutrino. Pozitron je čestica iste mase kao i elektron, ali suprotnog naboja.

Radionuklidi koji se raspadaju β^+ -raspadom nazivaju se pozitron-emiteri, a njihovo svojstvo radioaktivnog raspada iskorištava se u nuklearnoj medicini PET dijagnostikom. Nadalje, γ zračenje oblik je radioaktivnog raspada gdje uz α ili β -raspad novonastala jezgra i dalje ima višak energije. Taj višak energije otpušta se u obliku jednog ili više γ -fotona. Klasični primjer γ -zračenja je raspad radioaktivnog kobalta. Prilikom β^- -raspada ($^{60}_{27}Co$) nastaje nikal u uzbuđenom stanju s viškom energije ($^{60}_{28}Ni$) a te energije rješava se emitiranjem 2 γ -fotona energija 1,17 i 1,33 MeV. U većine ovakvih raspada, iako gama raspad nije bio direktan od kobalta, već je slijedio njegov β^- raspad u nikal, to nazivamo gama raspadom kobalta, a ne beta raspadom, pošto se njegovo spuštanje iz ekscitiranog stanja odvija unutar 10^{-12} sekundi (17).

U nuklearnoj medicini primjena radioizotopa ponajviše se bazira na aplikaciji beta i gama emitera. Dijagnostičke metode se osnivaju na detekciji gama fotona, a to su planarna scintigrafija, danas korištena kao scintigrafija kostiju, računalna tomografija emisije jednog fotona (SPECT) i pozitronska emisijska tomografija.

3.2 Planarna scintigrafija

Scintigrafija je dobila svoje ime po uređaju koji detektira zračenje, scintilator. Scintilator je uređaj s kristalom koji ima svojstvo fluorescencije, odnosno pretvorbe apsorbirane energije gama zračenja u energiju vidljivih fotona. Ovi uređaji nalaze se u svakom dijagnostičkom aparatu u daljnjem tekstu te su apsolutno nužni. Oni mogu biti organski ili anorganski po svojem sastavu. Anorganski scintilatori imaju jaču luminiscenciju, međutim organski imaju manje vrijeme atenuacije, higroskopna svojstva te su u mogućnosti detektirani β zračenje i neutrone. Emitirani fotoni vidljive svjetlosti padaju na fotokatodu nakon čega dolazi do emisije elektrona te se u fotomultiplikatoru pojačava elektronički signal koji se kasnije može prikazati i na ekranu. Prethodno najčešći oblik planarne scintigrafije bila je scintigrafija kostiju, koja se i danas koristi kod dijagnostike metastaza karcinoma. Kao najraniji oblik detekcije, ovakva vrsta dijagnostike

koristila je reprezentaciju trodimenzionalne okoline na dvodimenzionalnoj plohi ili ravnini (eng. *plane*).

U scintigrafiji kostiju koristi se anorganski scintilator, natrijev jodid s dodatkom elementa talija u tragovima ((NaI(Tl)) s mogućnošću detekcije γ -zračenja. Stoga se ovakva dijagnostika koristi gama kamerom koja ima u sebi ugrađene već spomenute dijelove. Međutim, signal koji se dobije nakon fotomultiplikacijske cijevi ima tri komponente. Os apscisu i ordinatu, te os aplikatu. Prve dvije daju informaciju o prostornom položaju izvora zračenja(radionuklida), a os Z označava energiju gama zračenja. Signal iz Z osi prolazi kroz analizator jačine pulsa (PHE) koji mjeri je li intenzitet γ - zrake adekvatan očekivanom iz injiciranog radiofarmaka. Ukoliko jest, analizator daje signal da su osi X i Y zaista proistekle iz radiofarmaka te ih se bilježi na računalu.

Samostalnim korištenjem detektora ne bismo dobili adekvatnu sliku, jer sve zrake koje ne upadnu pod pravim kutem ne bi dale točnu poziciju izvora zračenja. Stoga se prije detekcije koriste kolimatori koji ne dopuštaju detektiranje ionizirajućeg zračenja koje ulazi na detektor pod kutem. To su suštinski rešetke koje se mogu pozicionirati pod raznim kutevima, ovisno koliko veliku površinu se želi detektirati ili koliko je velik izvor zračenja. Prolaskom γ -zraka kroz te rešetke, propuštaju se zrake koje odgovaraju poziciji izvora, a one koje ne odgovaraju bivaju apsorbirane u rešetkastu ploču kolimatora. Time se dobiva prostorna rezolucija, međutim, žrtvuje se osjetljivost, pošto se sama količina γ -zračenja koje se moglo detektirati smanjila. Kasnijom obradom signala i upotrebom algoritama korekcije dobiva se slika koja odgovara zabilježenim područjima distribucije radiofarmaka (18).

3.3. Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija

Kako bi se gama kamerom dobila trodimenzionalna slika, metoda SPECT (eng. *single-photon emission computed tomography*) koristi se kao sama nadogradnja scintigrafije. Kao i kod normalnog oslikavanja gama kamerom, γ -fotoni bivaju detektirani, samo što ovdje dolazi do rotacije detektora oko osi pacijenta. Također, ovdje se koriste radionuklidi koji emitiraju samo jedan γ -foton prilikom raspada (^{99m}Tc , ^{123}I ...). SPECT može, kako je spomenuto, imati jednu

kameru u rotaciji, međutim, najčešće se radi o paru kamera (jedan ili dva) koja su nasuprot jedna drugoj ili čak cjelokupni prstenasti detektor koji u sebi sadrži mnoštvo detektora.

Prikaz slike bazira se na dobivanju transaksijalnog presjeka iz podataka o položaju detektora, kutu upada zrake i rotacijskom načinu. Način rotacije može bit kontinuiran ili postepen (eng. *step rotation*). Uređaji koji imaju dva detektora mogu postići punih 360 stupnjeva okretanjem samo za 180 stupnjeva. Oni s tri detektora za isto se moraju rotirati samo 120 stupnjeva. Prstenasti detektori se ne rotiraju, međutim takvi detektori ne mogu dati planarnu sliku, što smanjuje varijabilnost upotrebe aparata. Glavni argument koji je išao u prilog SPECT-u otkada je postao komercijalno dostupan je njegova niža cijena nego PET uređaj i prilagodljivost. Također, s obzirom da detektira gama zračenje, mogu se koristiti isti radionuklidi kao i kod konvencionalne scintigrafije.

Hibridni model SPECT/CT uveo se kasnije radi boljeg anatomskog lokaliziranja i korekcije atenuacije. Također, činjenica da je dobivanje slike dualni modalitet koji se odvija u isto vrijeme, bez potrebe micanja pacijenta skraćuje vrijeme cjelokupnih pretraga. SPECT u prosjeku traje 15 do 60 minuta. CT posljednje generacije može dobiti sliku u vrlo kratko vrijeme, dok stariji uređaji zahtijevaju oko 5 minuta. Dodatno, CT služi isto tako za dobivanje atenuacijske mape koja kasnije služi u korekciji. Ona je reprezent linearnih koeficijenata atenuacije tkiva koje se dobiva s određenom prosječnom energijom X -zraka. Prosječna energija fotona rendgenskog snopa mora biti jednaka energiji γ -fotona radionuklida kojeg koristimo u pretrazi kako bi se dobio podatak kojim se može kalibrirati završna snimka (19). Atenuacijska mapa se inkorporira u završni algoritam slaganja slike a ovisno o potrebi pretrage, količina zračenja za njeno dobivanje može biti varijabilna. Ukoliko je potreba samo korekcija atenuacije fotona, tada je intenzitet rendgenskog snopa drastično manji nego kod dijagnostičkih pretraga kada je potrebna i vizualizacija. U tim situacijama radi jasnog vizualiziranja potrebna je jača prostorna rezolucija koja zahtjeva jači intenzitet, odnosno omjer signal/šum mora biti veći (20).

Korisnost SPECT/CT-a danas je najveća u onkologiji i kardiovaskularnoj medicini. Najveća prednost leži u boljoj preciznosti lokaliziranja i kvantificiranja unosa radiofarmaka u tijelo, odnosno razlikovanja fiziološkog od patološkog mehanizma. Ipak, i dalje se ne koristi često i nije preuzeo mjesto klasičnoj SPECT dijagnostici, vjerojatno radi fleksibilnosti koje

SPECT pruža ali i cijeni. Za razliku od ove vrste dijagnostike PET pretraga je danas gotovo uvijek inkorporirana s CT komponentom.

3.3. Pozitronska emisijska tomografija

Dijagnostički PET uređaj služi se pozitronima kao glavnim izvorima zračenja koje kasnije detektira. Pozitron je čestica koja ima naboj jednak naboju protona, a masu jednaku masi elektrona te se zato još naziva i antielektronom. Pozitron ima domet u tkivu najviše nekoliko milimetara jer na putu anihilira s jednim od slobodnih elektrona u tkivu. Anihilacijom pozitrona i elektrona nastaju dvije γ -zrake energija 511 keV koje zatvaraju kut od 180 stupnjeva (*back-to-back pair*). Ove anihilacijske zrake bivaju detektirane izvan tijela prstenastim detektorom tako da simultana detekcija dviju zraka može biti zabilježena u istom vremenu. Linija u kojoj se detektiraju γ -fotoni zove se linija odgovora (eng. *line of response*) ili linija detekcije. U određenom vremenskom okviru detekcije, registrirani fotoni se obilježavaju kao događaj koincidencije. PET uređaji detektiraju par fotona u prozoru od otprilike 10 nanosekundi i ukoliko dođe do koincidentalnog detektiranja fotona, smatra se da su oni došli iz istog događaja anihilacije pozitrona. Međutim, određeni dio γ -fotona koji se registrira dolazi iz različitih događaja anihilacije, tzv. nasumične koincidencije (*radnom coincideces*), kao i efekt raspršenja i atenuacije. Takvi događaji moraju se ispraviti računalnim softverom za rekonstrukciju slike.

Dobivanje slike zasniva se na događaju koincidencije registriran na liniji detekcije koja je točno pozicionirana u odnosu na os ležećeg pacijenta. Svaki registrirani događaj, stoga, ima svoj kut pod kojim je detektiran tako da je moguće odrediti točnu poziciju izvora zraka. Takav zapis je tomograf, presjek kroz dio tijela i kao zasebna jedinica je dvodimenzionalan, no kombiniranjem detekcija iz više smjerova, najmanje tri, dobiva se trodimenzionalni zapis pozicije izvora. Kako je detektor u PET uređaju prstenastog oblika, on će detektirati trodimenzionalnu sliku te mu sukladno tome ne treba kolimator.

Glavni izazov u ovakvoj vrsti detekcije nije detekcija fotona, već rekonstrukcija i bilježenje događaja koincidencije, odnosno vremenska rezolucija. Fotoni koji putuju do detektora brzinom svjetlosti preveliki su izazov za klasične PET uređaje tako da se uvijek moraju koristiti

matematičke korekcije i rekonstrukcije radi prethodno spomenutih razloga (21). Novije spoznaje i nove metoda pokušavaju izmjeriti vremenski interval između detekcije prvog i drugog γ - fotona, čime se teoretski ne bi povećala rezolucija (*time-of-flight detection*), ali značajno bi smanjilo količinu statističke greške rekonstrukcije. Dovoljno dobrim detektorom vjerojatno bi se izgubila potreba za matematičkom korekcijom, odnosno imalo bi direktne 3D koordinate izvora zračenja (22).

Svoju važnost u nuklearnoj medicini PET uređaji dobivaju implementacijom radionuklida koji mogu emitirati pozitrone. Naime, veliki broj može biti biljeg na funkcionalnim molekulama u metabolizmu (^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , ^{68}Ga , ^{13}N), što ih čini pogodnima za nuklearnu dijagnostiku. Danas se PET uređaji kombiniraju s CT uređajima kako bi se dobila anatomija tijela kojeg se dijagnosticira. Pacijent prvo prolazi kroz CT uređaj, da bi nakon toga u istoj poziciji prošao kroz PET uređaj. Hibridna metoda, PET/CT danas je neizostavna kod dijagnostike s pozitron-emiterima. Novije ideje o PET/MR uređajima predlažu moguću bolju vizualizaciju mekih tkiva i manje doze zračenja te su danas predmet istraživanja (23).

4. RADIOFARMACI

4.1. Osnovne karakteristike i proizvodnja

Temelj nuklearne medicine su radionuklidi koji se mogu unijeti u tijelo i pritom signalizirati svoj položaj u vremenu i prostoru. Da bi se radionuklid kao radiofarmaceutski pripravak mogao uopće upotrebljavati, mora imati određena svojstva. Također, distribucija radiofarmaka ovisi i o njegovom neradioaktivnom dijelu koji je ponajviše odgovoran za lokalizaciju i razdiobu u određenom organu. Glavna nakana unosa radiofarmaka i pritom težnje za idealnim oblikom jest najbolja moguća dijagnostička učinkovitost uz najmanju radijacijsku dozu. Idealan radiofarmak imao bi određene karakteristike: postupak proizvodnje je jeftin i brz, lokalizacija u ciljnom organu se razlikuje od one u okolnom tkivu, ima kratko efektivno vrijeme (polu)eliminacije, „čisti“ gama emiter, gama zračenje mora imati dovoljan intenzitet za odgovarajuću detekciju te gama izvor mora biti lako dostupan (24).

Proizvodnja radiofarmaka sastoji se od proizvodnje radionuklida, inkorporacija radionuklida u radiofarmak te njegovo purifikacija i reformulacija. Radionuklidi se proizvode u ciklotronu (β^+ -emiteri), nuklearnom reaktoru (β^- -emiteri) i radionuklidnom generatoru ($^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{89}\text{Sr}/^{89}\text{Rb}$). U nuklearnom reaktoru proizvodnja se bazira na izazivanju nuklearne reakcije, gdje se jezgra teškog elementa s nestabilnom jezgrom cijepa. Kako bi se dobila nestabilna jezgra, u nuklearnom reaktoru jezgra se bombardira neutronima. Pošto neutron nema naboja, nema ni njegove interakcije s nabijenim česticama tako da neutroni ne moraju biti ubrzani do velikih brzina da bi prodrli do jezgre. Jednom kada jezgra atoma (^{235}U) primi neutron te postane nestabilna (^{236}U) dolazi do fizijskog raspada jezgre atoma u dvije nove jezgre, skupa s oslobađanjem energije u obliku gama zraka i 2 do 5 neutrona. Dvije nastale jezgre odgovaraju drugim atomima koje su i dalje nestabilne i podležu radioaktivnom raspadu. Primjer radionuklida koji se dobivaju ovom metodom su ^{131}I , ^{99}Mo , ^{137}Cs te imaju svoju upotrebu u nuklearnoj medicini.

Ciklotron služi za proizvodnju radionuklida, velikom većinom za PET uređaje. To je linearni akcelerator koji ubrzava nabijene čestice (proton, deutron kao jezgru deuterija ili α -čestice) te ih potom usmjeruje na stabilne jezgre. Nabijene čestice se ubrzavaju u električnom polju akceleratora, energija nabijenih čestica se povećava što je nužan uvjet za događaj sudara s jezgrom atoma. Prilikom sudara dolazi do nuklearne pretvorbe gdje nastaje nova nestabilna jezgra koja kasnije sudjeluje u radioaktivnom raspadu. Neki od radionuklida proizvedeni ciklotronom su ^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{111}In , ^{18}F .

Radionuklidni generator služi za proizvodnju radionuklida koji imaju kratko vrijeme poluraspada, tako da se moraju proizvoditi na mjestu ili blizu mjesta primjene. Najbolji primjer u tome je najčešće korišten radionuklid uopće, tehnećij-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Tehnećij-99m nastaje iz molibdena -99 radioaktivnim raspadom. Najjednostavniji generator može se opisati kao staklena kolona s aluminijskim oksidom gdje je adsorbiran molibden-99-molibdat. Potom se ta kolona ispiru fiziološkom otopinom koja odvaja tehnećij -99m od kolone (eluiranje), te kasnije taj eluat može služiti ili kao direktan radiofarmak ili kao baza za dobivanje drugih radiofarmaka. Osim $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ovim načinom dobiva se i $^{81\text{m}}\text{Kr}$ drugi najčešći upotrebljavani radiofarmak dobiven ovom metodom (25).

Sve ove metode koriste se za proizvodnju radiofarmaka koji su najbitniji u dijagnostici karcinoma prostate. Svaki radiofarmak ima svoja svojstva, čije su varijabilnosti već spomenute, međutim za karcinom prostate postoje određeni radiofarmaci čija svojstva se bitno razlikuju od češće upotrebljavanih. Dugo vremena je trebalo da se nađu radiofarmaci koji bi mogli biti specifični za karcinom prostate, ne radi radionuklidnog dijela radiofarmaka, već radi neradioaktivnog organ-specifičnog faktora u radiofarmaku. Nakon limitirane korisnosti radiofarmaka, početkom novog tisućljeća pronađeni su novi oblici liganda koji su sposobni registrirati stanice karcinoma prostate i time bitno unaprijediti njegovu dijagnostiku.

4.2. Tc – 99m – difosfonati

Već je prije rečeno kako se dobiva ^{99m}Tc , međutim njegova je uporaba ovisna o kemijskom elementu na kojem služi kao biljeg. Za prostatu ovdje su najbitniji spojevi s fosfatima, koji su vezani s ugljikom. Takve P-C-P veze otporne su na djelovanje alkalne fosfataze, tako da su intrinzično bolje za prikaz nakupljanja u kostima. Spojevi poput MDP (metilen difosfonata) i HDP (hidroksimetilen difosfonata) upravo zbog toga najčešće se rabe u scintigrafiji kostiju. Oboje daju sličnu sliku na scintigrafiji, međutim, razlika je u zadržavanju u bubrezima i kostima. ^{99m}Tc ima svoje vrijeme poluraspada od 6 sati, a gama zračenje koje proizvodi jačine je 140 keV, koje je idealno za detekciju gama kamerom. MDP se može uporabiti do 6 sati, a HDP 8 sati nakon pripreve. Otprilike 30% do 40% radiofarmaka zadrži se u tijelu nakon 24 sata, ostatak se izlučuje bubrezima. Doza zračenja iznosi otprilike 740 MBq (24).

MDP ima afinitet za kristale hidroksiapatita u kostiju s velikom osteogenezom, kao što su osteogene metastaze, što ga čini adekvatnim za prikaz koštanih metastaza. Njegova prisutnost u kostima uzrok je kemijske adsorpcije i direktne inkorporacije u kristale hidroksiapatita (26). Također, postoje indikacije da prilikom promjene fizioloških mehanizama dolazi do nakupljanja radiofarmaka na drugim mjestima i davanje lažno pozitivnih rezultata (27, 28). Ali i dalje je jasan razlog korištena ^{99m}Tc - MDP jer je kvantificirana rekonstrukcija slika, pogotovo na SPECT/CT- u točna i jasna (29). I zaista, ovakav način detekcije potvrđuje sklonost metastaziranja karcinoma prostate u kralježnicu i ramen zglob i sakroilijakalni zglob (30).

Ovaj radiofarmak pruža adekvatnu sliku metastaza karcinoma prostate. Međutim rezultati studije iz 2011. govore o nepotrebnosti ove pretrage ukoliko je razina PSA manja od 20 ng./mL, a Gleasonov zbroj manji ili jednak 6, dakle niskorizični i dobro i srednje diferencirani karcinom prostate, pošto takvi pacijenti neće imati veliku vjerojatnost prisutnih koštanih metastaza (31). Također, Američka urološka asocijacija (AUA) ne predlaže rutinsku upotrebu ovakve pretrage kod pacijenata s dvostrukim povećanjem razine PSA duljim od 6 mjeseci i PSA razinom manjom od 10 ng/mL. Velika je vjerojatnost da takve indikacije stoje za sve radiofarmake koji detektiraju koštane metastaze, što govori u prilog kasnijoj detekciji razvoja karcinoma prostate i sukladno tome lošiju prognozu u liječenju.

4.3. F-18-kolin

Iako je detekcija karcinoma moguća s ^{18}F -FDG kao najčešćim radiofarmakom koji se koristi kod PET pretraga, specifičnost karcinoma prostate i malog obrtaja anaerobnog metabolizma glukoze ga čini neadekvatnim u dobro i srednje diferenciranim karcinomima. Stoga, novi ligandi su morali doći u upotrebu. Kolin i njegovi derivati izabrani su upravo radi sastava membrane stanice prostate, koja je bogata fosfatidilkolinom, čiji je kolin glavni sastav. U stanicama karcinoma dolazi do velike ekspresije ovog spoja tako da je kolin indikator oksidativnog metabolizma uzrokovanog diobom stanica. Vrlo je značajno da i kod dobro diferenciranog karcinoma sa sporim rastom je moguće nakupljanje radiofarmaka, što povećava njegovu korisnost. Međutim, relativno mala količina nakupljanja može dovesti do lažno negativnih ili pozitivnih rezultata. Ipak, on se i dalje preporučuje u procjeni rekurentne bolesti kod dijagnostike lokaliziranog karcinoma ili udaljenih metastaza (32).

^{18}F -kolin jest radiofarmak s dužim vremenom poluraspada, 110 minuta, što ga čini posebnim jer ga se može koristiti u ustanovama koje nemaju ciklotron. Suprotno tome, drugi radionuklid, ^{11}C -kolin koji je odobren 2012. od strane Agencije za hranu i lijekove SAD-a (FDA) zahtjeva ciklotron na mjestu pretrage, s vremenom poluraspada od samo 20 minuta. Stoga, PET dijagnostika daleko ovisi o preciznosti i brzini proizvodnje ove inačice radiofarmaka i jasno je zašto se ^{18}F preferira, ne samo u pretragama za karcinom prostate, nego sveukupno u cijeloj PET dijagnostici. Doduše, za predio zdjelice, ^{18}F -kolin ima manu koju treba računati a to je veća urinarna ekskrecija, što svakako otežava reevaluaciju bolesti.

U usporedbi s multiparametrijskim MR, PET/CT s ovim radiofarmakom bolji je kod dijagnosticiranja metastazi u limfnim čvorovima zdjelice, oba su jednako dobra pri dijagnostici metastaza u kostima, a ^{11}C -kolin PET/CT i MR samo su komplementarne metode procjene bolesti kod suspektne rekurencije (33). Za razinu PSA ispod 10 ng/mL, kod rekurentnog oblika, CT i MR, kao i scintigrafija najčešće su negativni, dok kolin -PET/CT može dati pozitivne rezultate, pogotovo u rasponu od 1 do 10 ng/mL. Razlika između ^{18}F i ^{11}C u upotrebi kolina kod ponovnog određivanja stadija nije značajna (34).

4.4. F-18-fluciklovin

Odobren 2016. godine, FACBC (anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorociklobutanat-1-karboksilna kiselina) analog je L -leucinu. Transportira se u stanicu preko membranskih transportera za aminokiseline, ali se ne metabolizira ili ulazi u sintezu novih proteina. Ovaj radiofarmak iskorištava svojstvo neoplastičnih stanica koji intrinzično imaju povećan promet tvari i građevnih elemenata. Ono što ga stavlja na popis važnih radiofarmaka za karcinom prostate je njegova mala ekskrecija bubrezima, nakupljanje u mokraćnom mjehuru kao i dobra biodistribucija. Najveće nakupljanje u normalnim okolnostima odvija se u jetrima i gušterači te varijabilno malim nakupljanjem u mišićima (35). Nespecifično nakupljanje se navodi kod upale, infekcije ili BHP, kao i kod drugih malignih pojava kao što su multipli mijelom, karcinomu kolona ili limfomima.

Za lokalizaciju primarnog tumora prostate ¹⁸F- fluciklovin nije pogodan radi neadekvatne razlike nakupljanja između benigne hiperplazije i karcinoma. Njegova upotreba za primodijagnostiku i dalje ostaje upitna, ali kombinacija s PET/CT-om i MR-om pokazuje visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost (36). Kod određivanja stadija nema prevelike razlike u usporedbi s scintigrafijom ili CT -om, ali pokazuje bolje određivanje manjih metastaza od 1 centimetar u limfnim čvorovima i kostima (37). U usporedbi s ¹¹C -kolinom pokazuje bolje rezultate s obzirom na osjetljivost i specifičnost, tako da je od strane FDA odobren za upotrebu kod pacijenata s biokemijskim relapsom te je djelotvoran u velikim rasponima razine PSA (38).

Također, istraživanje iz 2019. ukazuje da je ¹⁸F- fluciklovin može pomoći kod planiranja terapije spašavanja (eng. *salvage therapy*) kod pacijenata s biokemijskom rekurencijom. Isto tako, kada je ovaj radiofarmak bio uključen u planiranje, odgovor razine PSA bio je puno veći. Dakle, ¹⁸F- fluciklovin u kombinaciji s PET/CT-om pokazuje perspektivnu prednost kod planiranja terapije rekurentne bolesti (39).

Aktivnost inicijalno unesenog radiofarmaka u tijelo iznosi 370 MBq, što odgovara efektivnoj dozi od 5,2 mSv (40).

4.5. Ga-68-PSMA

PSMA transmembranski je protein koji se normalno nalazi na membrani stanica prostate, ali mu je iznimno povećana ekspresija kod neoplastičnih stanica karcinoma prostate, 100 do 1000 puta veća. Također, ekspresija se povećava s rastom stadija tumora i kod tumora rezistentnog na kastraciju. Isto tako, PSMA nije organ specifičan za prostatu već se nalazi na drugim oblicima benignih i malignih pojava (41).

U početku nastojalo se obilježiti ovaj antigen s ^{111}In -kapromad pendetidom, ali pokazalo se da pokazuje slabo nakupljanje i malu specifičnost jer se veže za intracelularni dio PSMA, koji je iznimno manji nego njegov ekstracelularni dio (42). Stoga novopronađeni radiofarmak ^{68}Ga -PSMA, prvi put objavljen 2013. godine, pruža nove mogućnosti detekcije i bolje vezanje za ekstracelularni dio PSMA. ^{68}Ga jest pozitron-emiter, vremenom poluraspada od 68 minuta i trenutno je najčešće korišten agens za obilježavanje PSMA u PET dijagnostici. Za aplicirani radiofarmak aktivnosti 150 MBq prosječna efektivna doza zračenja 3 mSv.

Pretraga se obavlja 45 – 75 minuta nakon aplikacije radiofarmaka aktivnosti 1,8 – 2,2 MBq po kilogramu tjelesne mase. Sam postupak dobivanja slike trebao bi krenuti od zdjelice prema kranijalno radi konfuznosti rezultata koja bi mogla nastati nakupljanjem u mokraćnom mjehuru (44). Normlana biodistribucija prikazuje nakupljanje u bubrezima, ureteru i mjehuru kao putu ekskrecije radiofarmaka, potom u lakrimalnim, paratireoidnim i submandibularnim žlijezdama s najmanjim nakupljanjem u celijačnim ganglijima (44-46).

Kod dijagnosticiranja primarnog karcinoma prostate, ^{68}Ga -PSMA se preporuča kod pacijenata s visokorizičnim tipom karcinoma (Gleason zbroj veći od 7, razina PSA veća od 20 ng/mL, klinički stadij T2c- T3a) naspram CT-a, MR-a ili scintigrafije kostiju u detektiranju metastaza. (5, 47). Međutim, većina studija govori o njenoj korisnosti kod kastracijski rezistentnog, biokemijski rekurentnog oblika (CRCP) karcinoma prostate gdje je preporučen s niskim razinama PSA, od 0,2 do 10 ng/mL, s dobrim rezultatima u razini ispod 0,5 ng/mL (48). Također, pokazuje visoku negativnu prediktivnu vrijednost kod metastaziranja limfnih čvorova u visokorizičnom tipu karcinoma (49.)

4.6. Teranostika

Teranostika označava pojam koji je nedavno nastao spajanjem dviju komponenti koje su osnova ove djelatnosti, terapija i dijagnostica (*therapy – diagnosis*). Ovdje se koristi radioaktivni biljeg za dijagnozu i lijek za terapiju u jednom postupku. Za karcinom prostate, terapija izotopima ^{177}Lu -PSMA, ^{225}Ac -PSMA, ^{213}Bi -PSMA i ^{223}Ra , koji su samo od nekih novopridošlih, predstavlja novu perspektivu u mogućem djelovanju kao terapija kod metastatskog kastracijski rezistentnog karcinoma prostate ili kao terapija spašavanja.

Svojedobno, najbolja perspektiva pokazuju se kod PSMA. Najviše podataka trenutno se može naći kod ^{177}Lu -PSMA, s mogućim konsenzusom onkologa oko primjene ovog radioliganda (50). Trenutno je on odobren od strane FDA, ali ne za karcinom prostate nego za gastroenteropankreatične neuroendokrine tumore. Efikasnost ove terapije u studiji iz 2016. govori o smanjenju razine PSA u 80% slučajeva (51). Nažalost, radi izostanka općeprihvaćenog protokola, usporedbe s drugim rezultatima i dalje ostaju upitne. Svi radioligandi s PSMA i dalje bivaju predmet istraživanja te je vrlo vjerojatno njihovo usvajanje nakon više publikacija koje govore o njihovoj korisnosti u bližoj budućnosti.

U vezi ^{223}Ra kao mogućeg terapijskog elementa, prvo se nameće njegovo djelovanje na koštane metastaze. To je alfa-emiter koji ima afinitet za hidroksiapatit u kostima, gdje imamo i veći obrtaj proizvodnje kod metastaza. Specifičan je po tome što ima veću linearni transfer energije (LET) u usporedbi s ostalim radiološkim pripravcima (LET 80 keV/ μm) (52). Također, treba imati u vidu da alfa zračenje ima vrlo kratak domet, kraći od 100 μm . Kako je domet alfa zračenja kraći od 10 stanica u nizu, interakcija dovodi do promjene na DNA i smrti tih stanica. Preliminarna analiza govori o većem preživljenju u usporedbi s placebo. Također pokazuje i manju mijelosupresiju s manjim štetnim posljedicama (53). Stoga zbog boljih sigurnosnih standarda i mehanizama djelovanja koji ne dolaze u koliziju, ova vrsta terapije bi se ubuduće mogla, nasuprot današnjoj primjeni u visokom stadiju bolesti, koristiti i u ranijim stadijima s asipmtomatskim koštanim metastazama (54).

5. PROCJENA PROŠIRENOSTI KARCINOMA PROSTATE

5.1. Primarno molekularno oslikavanje

Američka Nacionalna komprehenzivna mreža za rak (NCCN) stratificirala je bolesnike s karcinomom prostate u razinu niskog, srednjeg i visokog rizika za udaljene metastaze temeljem nalaza PSA, histopatologije Gleason zbroja i kliničkog stadija. U njoj za pacijente sa srednjim rizikom stadija T2b-T2c, sa Gleasonovim zbrojem većim od 7 ili razinom PSA u rasponu od 10-20 ng/mL preporuča oslikavanje zdjelice i abdomena, a scintigrafija kostiju tek s razinama PSA većim od 10 ng/mL i više od 50% pozitivnog bioptata. Visokorizični pacijenti s gradusom T3a-T4 i PSA većim od 20 ng/mL upućuju se odmah na scintigrafiju i oslikavanje zdjelice i abdomena. Preporuke Europske asocijacije urologa (EAU) predlažu isto, samo što je visoki stadij T2c ili viši, gdje je preporuka za Gleason zbroj viša od 7 za iste pretrage visokog stadija rizika. Stoga se molekularna oslikavanja u procjeni primarne bolesti odvijaju upravo u razini tih parametara (55, 56).

Molekularno oslikavanje karcinoma prostate zadnjih godina dobilo je svoj uspon otkrićem novih radiofarmaka, prvenstveno u PET dijagnostici. ^{18}F -FDG, ^{11}C i ^{18}F -kolin, skupa s ^{18}F -natrijevim fluoridom (NaF) i PSMA ligandima donosi donekle dobre rezultate u procjeni proširenosti. ^{18}F -FDG nije pogodan za dijagnostiku lokalnog karcinoma prostate radi male glikolitičke aktivnosti dobro diferenciranih stanica karcinoma. Međutim, adekvatan je za prikaz nakon androgen deprivacijske terapije pošto je metabolizam ovih stanica također reguliran androgenima (57). Spojevi s kolinom imaju veću osjetljivost za detekciju dominantnih malignih lezija u prostati kao i limfnih metastaza, tako da njihova uporaba je opravdana s time da je PET/CT pokazao najveću specifičnost, a PET/MR najveću osjetljivost (59).

Radiofarmak o kojem prije nije bilo riječi je ^{18}F -natrijev fluorid. To je, slično prethodno spomenutim spojevima analog kristalu hidroksiapatita, ali njegovoj hidroksilnoj skupini. Fluor se direktno apsorbira na površinu kosti u kojima se nalazi veća aktivnost metabolizma. U usporedbi s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonatima, ^{18}F -NaF pokazuje kraće vrijeme nakupljanja, dvostruko veće

nakupljanje i brži klirens plazme (59). Isto tako, pokazuje bolje rezultate kod PET/CT-a nego kod obične planarne scintigrafije ili SPECT-a.

PSMA radiofarmaci nametnuli su se na začelju u ovoj vrsti dijagnostike, a ako im se ne spusti cijena proizvodnje i ne poveća dostupnost tamo će i ostati. Također, treba napomenuti da ovi radiofarmaci nisu pogodni za detekciju lezija unutar prostate, a tek u kombinaciji s MR-om mogu povećati svoju osjetljivost (60).

Sukus pregleda literature pokazuje da je primarno određivanje najbolje odraženo u kombinaciji PET s multiplanarnim MR-om, gdje je PET dijagnostika bolja za procjenu limfnih čvorova, a MR bolja za procjenu lezije tumora u TNM klasifikaciji.

5.2. Metastatski i rekurentni karcinom prostate

Kod biokemijske rekurencije karcinoma prostate, postoji asimptomatski stadij gdje se nalazi malo povećanje razine PSA, koje kasnije može skočiti. Kod vrlo niskih razina PSA teško se može naći biomarker koji bi bio efikasan u dijagnostici. Gotovo svi odobreni radiofarmaci za upotrebu kod pacijenata s bilokemijskom rekurencijom odobreni su tek nakon prijašnje terapije (^{18}F -fluciklovin i ^{11}C -kolin) ili nakon neinformativne scintigrafije, CT-a ili MR-a. U usporedbi ova dva radiofarmaka, ^{18}F -fluciklovin pokazuje malenu prednost radi više osjetljivosti u pacijenata s PSA manjim od 1ng/mL (61).

Kod takvih pacijenata PSMA dijagnostika nameće se u smjeru smještaja u kliničku uporabu (62). Patološka validacija limfnih čvorova pokazala je veliku osjetljivost PSMA PET oslikavanja kod prethodno negativnih čvorova s detekcijom od tek 1.3 mm veličine (63). Zbog izvjesnog razloga, PSMA PET/CT je danas prihvaćen kod biokemijske rekurencije kao pretraga izbora.

Kod uznapredovalog karcinoma prostate scintigrafija skeleta ostaje i dalje najdostupnija metoda detektiranja metastaza. Pacijenti s kastracijski rezistentnim i osjetljivim karcinomom vjerojatno će imati prisutne metastaze u kostima nakon izvjesnog vremena tako da je primjena oslikavanja cijelog skeleta (WBBS) u kombinaciji s CT-om ili SPECT-om primjerena. MR

može biti metoda izbora kod pacijenata s bolovima u leđima zbog njegove mogućnosti dijagnosticiranja nemetastatskog uzroka boli (64).

S druge strane kod terapije izotopima ²²³radij diklorid pokazuje produženje vremena preživljenja s produljenjem vremena nastanka novih skeletalnih pojava, kao i poboljšanoj kvaliteti života pacijenata (65).

Procjena skeletnih metastaza i dalje ostaje u domeni scintigrafije kod rekurentnog i kastracijski rezistentnog karcinoma prostate. Iako publikacije navode korisnost PSMA i kolinskih derivata, njihovo opće prihvaćanje nije prisutno. Razlog tome može biti nedostatak čvrstih i nepobitnih dokaza koji bi mogli izbaciti duboko ukorijenjenu praksu. Međutim, napredak i nova istraživanja s novim radiofarmacima pokušat će napraviti upravo to, držeći se postulata idealnog radiofarmaka.

6. ZAKLJUČAK

Prisutnost karcinoma prostate u muškoj populaciji je zaista glavni indikator napretka njegove dijagnostike. Kao najčešći karcinom muškaraca u RH predstavlja i javnozdravstveni problem. Stoga bolje detektiranje i terapija mora biti imperativ kako u onkologiji tako i u nuklearnoj medicini.

Metode dijagnostike, od scintigrafije pa sve do kompleksnih hibridnih metoda PET/CT-a, PET/MR-a i SPECT/CT-a predstavljaju jednu od vodećih postupaka njegove detekcije. Glavnu ulogu u tome imaju radiofarmaci koji se napretkom tehnologije, pogotovo tehnologije detektiranja masa što manjih promjera svake godine sve više unapređuju. Tako je i ^{18}F -fluciklovin primjeren kod manjih metastaza u limfnim čvorovima. Razvoj novih biomarkera i antigena koji se mogu obilježiti i njihova perspektiva svakako je prepoznata u PSMA radiofarmacima, od kojih je trenutno najvažniji ^{68}Ga -PSMA. Ovdje je cilj biti što više organo-specifičan, sa što manjim nusproizvodima u detekciji, ali i dalje glavne preporuke za njega su kod visokorizičnog karcinoma prostate.

Gledajući znanstvene publikacije, sve više ima riječi o hibridnim metodama detekcije kojima se karcinom prostate pokušava pronaći što ranije i u što indolentnijem tijeku. ^{18}F -kolin stoga daje bolju sliku limfnih metastaza u PET/CT-u ili PET/MR-u, kao i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP u SPECT/CT-u koji u sažetku daje bolju vizualizaciju.

Iako je današnja nuklearnomedicinska dijagnostika karcinoma prostate koncentrirana na koštane metastaze, vjerojatnost novijih metoda detekcije koje će ubrzati dijagnostiku i poboljšati lokalizaciju, skupa s mogućim teranostičkim postupcima je velika. Stoga i perspektiva dijagnostike karcinoma prostate ostaje velika.

7. ZAHVALE

Prije svega zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Draženu Huiću na strpljivosti u pisanju ovoga rada. Također, zahvaljujem i članovima komisije, doc. dr. sc. Sanji Kusačić Kuna i doc. dr. sc. Sanji Dolanski Babić na uloženom vremenu za čitanje i ocjenjivanje ovog rada.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci tokom cijelog studija.

8. LITERATURA

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89.
2. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija-Medicinska naklada*; Zagreb, 2013.
3. Tanaka T, Yang M, Froeming AT, Bryce AH, Inai R, Kanazawa S, i sur. *Current Imaging Techniques for and Imaging Spectrum of Prostate Cancer Recurrence and Metastasis: A Pictorial Review*, *Radiographics* 2020;40(3):709-726
4. Wong TZ, Khandani AH, Sheikh A, Nuclear medicine. U: Tepper JL, Foote RL, Mischalski JM, ur. *Gunderson and Tepper's Clinical Radiation Oncology*, 5. izd, Philadelphia, Elsevier, 2020. Str 219-229.
5. Nanni, C., Zanoni, L., Bach-Gansmo, T. et al. [18F]Fluciclovine PET/CT: joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging—version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47, 579–591 (2020).
6. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):1014-1024.
7. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2536-2544.
8. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):824-845.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2017.* Šekerija M, ur., Bilten 42, Zagreb, 2020.

10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424
11. Damjanov I, Krušlin B, Ćorić M, Ulamec M, Bolesti muškog spolnog sustava U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, ur. *Patologija*, 4. izd, Zagreb, Medicinska naklada, 2014. str 575-595.
12. MB Amin, SB Edge, FL Greene, i sur. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8. izd. New York, Springer; 2017
13. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet.* 2003;361(9361):955-964.
14. Loeb S, Catalona WJ. What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels?. *Nat Clin Pract Urol.* 2009;6(2):68-69
15. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019;6(2):129-136.
16. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-916.
17. Bailey DL, Humm JL, Todd-Pokropek A, van Aswegen A, *Nuclear medicine physics : a handbook for students and teachers.* Vienna:International Atomic Energy Agency, 2014.
18. Hatazawa J, Fujino K, Shimosegawa E, Nakamura Y. ur. *Textbook of nuclear medicine*. 12. izd. Tokyo:Nankono;2010.
19. LaCroix KJ, Tsui BMW, Hasegawa BH, Brown JK. Investigation of the use of x-ray CT images for attenuation correction in SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1994;41:2793–2799.
20. Seo Y, Mari C, Hasegawa BH. Technological development and advances in single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2008;38(3):177-198.
21. Waller ML, Chowdhury FU. *The basic science of nuclear medicine.* Orthopaedics and Trauma. 2016;30(3):201-222.
22. Karp JS, Surti S, Daube-Whiterspoon ME, Muehllhner G. Benefit of time-of-flight in PET: experimental and clinical results. *J Nucl Med* 2008;49:462-470

23. Herzog H, Lerche C. Advances in Clinical PET/MRI Instrumentation. *PET Clin.* 2016;11(2):95-103.
- 24 Ivaničević D, Dodig D, Kušić Z., ur. *Klinička nuklearna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
25. Currie, G., Wheat, J., Davidson, R. and Kiat, H. (2011), Radionuclide production. *Radiographer*, 58: 46-52.
26. Kanishi D. ^{99m}Tc-MDP accumulation mechanisms in bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(2):239-246.
27. Sood A, Sethi S, Kumar R. Tracheal uptake on Tc-99m MDP bone scintigraphy can be a potential source of false-positive results in a prostate cancer patient. *Clin Nucl Med.* 2010;35(6):454-455.
28. Chakraborty D, Manohar K, Kamleshwaran KK, Bhattacharya A, Singh B, Mittal BR. Tc99m-MDP uptake in ascitic fluid in a patient with prostate carcinoma: A clue to detect metastases. *Indian J Nucl Med.* 2011;26(3):161-162.
29. Frederick, V., Galt, J., Fitz, J., & Parent, E. (2018). Clinical practicality of quantitative ^{99m}Tc-MDP SPECT/CT in patients with breast and prostate osseous metastatic disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 59, 2135-2135.
30. Memon, A. G., Jaleel, A., & Aftab, J. Pattern of prostatic carcinoma metastases in bones detected by bone scans using Technitium ^{99m}Tc Methyl Diphosphate (^{99m}Tc MDP) imaging technique. *Pak J Med Sci*,2006;22(2), 180-3.
31. Tanaka, N., Fujimoto, K., Shinkai, T., Nakai, Y., Kuwada, M., Anai, S., i sur. Bone scan can be spared in asymptomatic prostate cancer patients with PSA of ≤ 20 ng/ml and Gleason score of ≤ 6 at the initial stage of diagnosis. *Japanese journal of clinical oncology.*2011; 41(10), 1209-1213.
32. Evangelista L, Briganti, A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, i sur. (2016). New clinical indications for ¹⁸F/¹¹C-choline, new tracers for positron emission tomography and a promising hybrid device for prostate cancer staging: a systematic review of the literature. *European urology*, 70(1), 161-175.

33. Kitajima, K., Murphy, R. C., Nathan, M. A., Froemming, A. T., Hagen, C. E., Takahashi, N., & Kawashima, A. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of ¹¹C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014; 55(2), 223-232.
34. von Eyben FE, Kairemo K. Acquisition with (¹¹C)-choline and (¹⁸F)-fluorocholine PET/CT for patients with biochemical recurrence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med*. 2016;30(6):385-392.
35. Nye JA, Schuster DM, Yu W, Camp VM, Goodman MM, Votaw JR. Biodistribution and radiation dosimetry of the synthetic nonmetabolized amino acid analogue anti-¹⁸F-FACBC in humans [published correction appears in *J Nucl Med*. 2016 May;57(5):804]. *J Nucl Med*. 2007;48(6):1017-1020.
36. Turkbey B, Mena E, Shih J, et al. Localized prostate cancer detection with ¹⁸F FACBC PET/CT: comparison with MR imaging and histopathologic analysis. *Radiology*. 2014;270(3):849-856.
37. Suzuki H, Inoue Y, Fujimoto H, et al. Diagnostic performance and safety of NMK36 (trans-1-amino-3-[¹⁸F]fluorocyclobutanecarboxylic acid)-PET/CT in primary prostate cancer: multicenter Phase IIb clinical trial [published correction appears in *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(3):283]. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(2):152-162
38. Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh PT, et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine (¹⁸F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*. 2017;197(3 Pt 1):676-683.
39. Scarsbrook AF, Bottomley D, Teoh EJ, et al. Effect of ¹⁸F-Fluciclovine Positron Emission Tomography on the Management of Patients With Recurrence of Prostate Cancer: Results From the FALCON Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(2):316-324.
40. Wallitt KL, Khan SR, Dubash S, Tam HH, Khan S, Barwick TD. Clinical PET Imaging in Prostate Cancer. *Radiographics*. 2017;37(5):1512-1536.

41. Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun.* 2016;37(11):1169-1179.
42. Rieter WJ, Keane TE, Ahlman MA, Ellis CT, Spicer KM, Gordon LL. Diagnostic performance of In-111 capromab pendetide SPECT/CT in localized and metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2011;36(10):872–878.
43. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Radiographics.* 2018;38(1):200-217
44. Hofman MS, Irvani A. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen PET imaging. *PET Clin* 2017;12(2):219–234.
45. Kocur D, Przybyłko N, Hofman M i sur. Progressive regression of intracranial arteriovenous malformations after Onyx embolization. *Neurol Neurochir Pol* 2017;51(3):270–275.
46. Krohn T, Verburg FA, Pufe T i sur. [(68)Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(2):210–214.
47. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, i sur. Diagnostic efficacy of (68)gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol.* 2016;195:1436–43.
48. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, i sur. Evaluation of hybrid (6)(8)Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56:668–74.
49. Rahman LA, Rutagengwa D, Lin P, i sur. High negative predictive value of ^{68}Ga PSMA PET-CT for local lymph node metastases in high risk primary prostate cancer with histopathological correlation. *Cancer Imaging.* 2019;19(1):86.
50. Fanti S, Minozzi S, Antoch G, i sur. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):e696-e708.

51. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, i sur. 177Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *J Nucl Med* 2016; 57: 1006–13.
52. Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res.* 2006;12:6250–6257.
53. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, i sur. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223.
54. Aprile C, Persico MG, Lodola L, Buroni FE. Radium-223 and metastatic castration-resistant prostate cancer: All that glitters is not gold. *World J Radiol.* 2016;8(10):816-818.
55. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. (Internet) 2020. Dostupno na:<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#11>
56. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Prostate Cancer Early Detection. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(12):1534-1561
57. Jadvar H. Molecular imaging of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET. *Nat Rev Urol.* 2009;6(6):317-323
58. 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.* 2014;43(11):1503-1513.
59. Segall G, Delbeke D, Stabin MG, i sur. SNM practice guideline for sodium 18F-fluoride PET/CT bone scans 1.0 [published correction appears in *J Nucl Med.* 2011 Mar;52(3):495]. *J Nucl Med.* 2010;51(11):1813-1820.
60. Rhee H, Thomas P, Shepherd B, i sur. Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;196(4):1261-1267.

61. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, et al. ¹⁸F-FACBC (anti-1-amino-3-(¹⁸F)-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (¹¹C)-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(9):1601-1610.
62. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [⁶⁸Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions [published correction appears in *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 May;40(5):797-8]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):486-495.
63. Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, Beck T, Vach W, Schaal K, Wetterauer U, Schultze-Seemann W, Meyer PT. Diagnostic Accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand-PET/CT before Salvage Lymph Node Dissection for Recurrent Prostate Cancer. *Theranostics* 2017; 7(6):1770-1780.
64. Ware RE, Williams S, Hicks RJ. Molecular Imaging of Recurrent and Metastatic Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2019;49(4):280-293.
65. Hafeez S, Parker C. Radium-223 for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(3):379-387

9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 11. 1. 1994 u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu braće Radić u Kloštar Ivaniću, a nakon nje Srednju školu Ivan Švear, gimnazijski smjer, u Ivanić Gradu koju sam završio 2012. godine. Iste godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Služim se engleskim jezikom.