

Využití ^{18}F -fluciklovinu v detekci karcinomu prostaty při biochemické recidivě po radikální prostatektomii

^{18}F -fluciclovine in the detection of prostate cancer in biochemical relapse after radical prostatectomy

Otakar Čapoun¹, Kateřina Astua Elizondo², David Zogala³, Tomáš Padrta⁴, Tereza Kohlová⁵

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

²Onkologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

³Ústav nukleární medicíny VFN a 1. LF UK v Praze

⁴Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

⁵Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV a 3. LF UK v Praze

Došlo: 1. 2. 2021

Přijato: 2. 3. 2021

Kontaktní adresa:

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Ke Karlovu 6, 120 00 Praha 2

e-mail: otakar.capoun@vfn.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

Podpořeno projektem MZ ČR RVO-VFN64165.

SOUHRN

Čapoun O, Astua Elizondo K, Zogala D, Padrta T, Kohlová T. Využití ^{18}F -fluciklovinu v detekci karcinomu prostaty při biochemické recidivě po radikální prostatektomii.

Prezentujeme kazuistiku pacienta s biochemickým relapsem po radikální prostatektomii, který byl vyšetřen pomocí PET/CT s radiofarmakem ^{18}F -fluciklovin.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty, biochemický relaps, PET/CT, fluciklovin.

SUMMARY

Čapoun O, Astua Elizondo K, Zogala D, Padrta T, Kohlová T. ^{18}F -fluciclovine in the detection of prostate cancer in biochemical relapse after radical prostatectomy.

We present a case report of a patient with biochemical relapse following radical prostatectomy, who was examined by PET/CT with radiopharmaceutical ^{18}F -fluciclovine.

KEY WORDS

Prostate cancer, biochemical relapse, PET/CT, fluciclovine.

.....

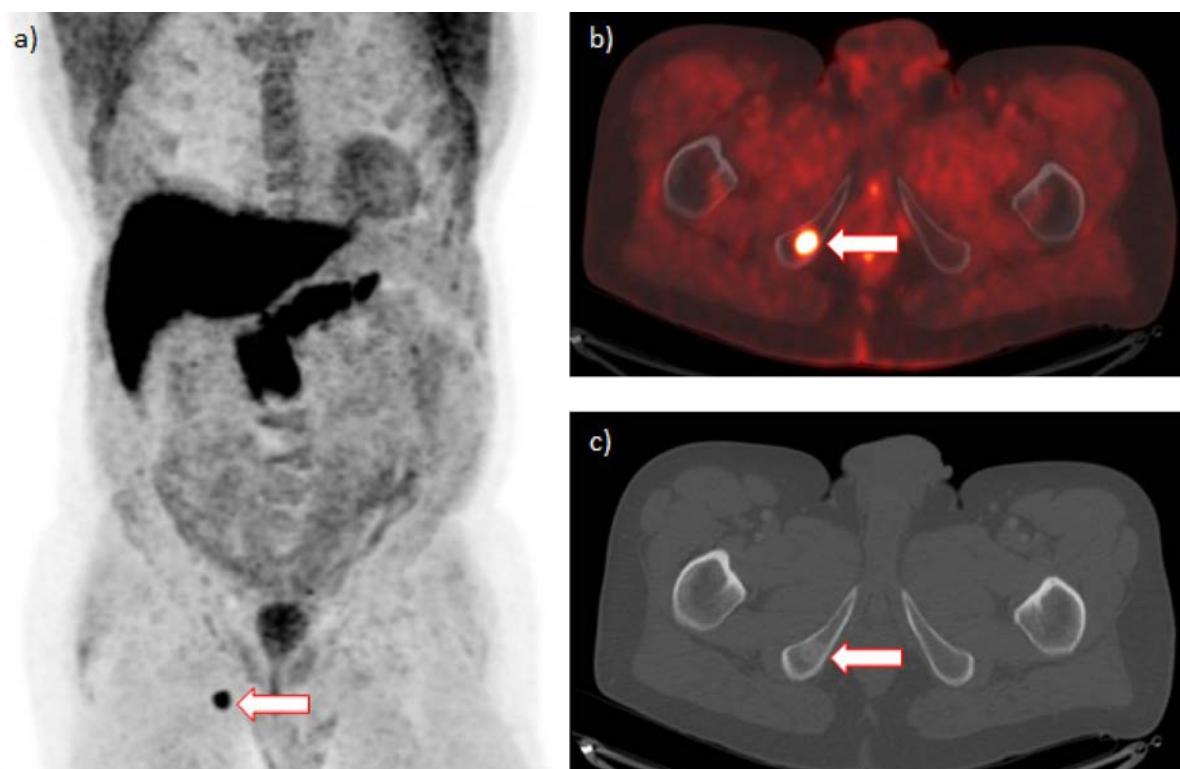
ÚVOD

Biochemický relaps (BR) karcinomu prostaty (KP) znamená nárůst hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) po radikální prostatektomii (RP) nebo radioterapii (RT). Podle současných doporučení Evropské urologické asociace (EAU) v případě RP neexistuje limitní hodnota PSA. Dříve to byl potvrzený vzestup nad 0,2 µg/ml. V době ultrasenzitivních testů PSA však jakékoli postupné zvýšení hladiny PSA splňuje definici BR. V případě RT zůstává pro stanovení BR vzestup PSA o 2 µg/ml nad nadir (1). Biochemický relaps nastane u 27–53 % všech pacientů podstupujících radikální léčbu, ale jen přibližně u třetiny z nich se objeví klinické známky relapsu a 6 % pacientů na KP posléze zemře. Mezi nepříznivé prognostické parametry patří v případě BR po RP doba od výkonu kratší než tři roky, skupina gradingu (grade group [GG]) 4–5, klasifikace pT3b a čas zdvojení PSA pod tři měsíce (2). Recentní metaanalýza

studií zabývajících se elevací PSA po radikální léčbě stanovila následující parametry pro tzv. BR vysokého rizika: po RP čas zdvojení PSA kratší než jeden rok nebo GG 4–5, po RT doba do BR < 18 měsíců nebo GG 4–5 (3).

Scintigrafie skeletu nebo výpočetní tomografie (CT) mají pro vyhledávání metastáz v případě BR velmi nízkou senzitivitu. U asymptomatických pacientů s BR je při hodnotě PSA < 7 µg/ml na kostní scintigrafii méně než 5% pravděpodobnost pozitivního nálezu. Pouze 11–14 % pacientů po RP má pozitivní nález na CT (1). Pozitronová emisní tomografie v kombinaci s výpočetní tomografií (PET/CT) přináší vyšší přesnost při relativně nižších hodnotách PSA.

Prezentujeme případ pacienta s BR po RP. V rámci restagingu jsme využili PET/CT s ¹⁸F-fluciklovinem, které je v ČR dostupné od srpna 2018. Vlastnosti tohoto radiofarmaka a jeho srovnání s dalšími PET/CT metodami hodnotíme v následující diskuzi.



Obr. 1. a–c. ¹⁸F-fluciklovin PET/CT s nálezem solitární metastázy v dolním raménku kosti stydké vpravo (šipka): a) maximální projekce intenzity, b) fúze pozitronové emisní tomografie/počítačové tomografie, c) počítačová tomografie (zobrazení skeletu)

Fig. 1. a–c. ¹⁸F-fluciclovine PET/CT positive for solitary metastasis in the inferior ramus of the right pubic bone (arrow): a) maximum intensity projection, b) positron emission tomography/computed tomography fusion, c) computed tomography (bone window)

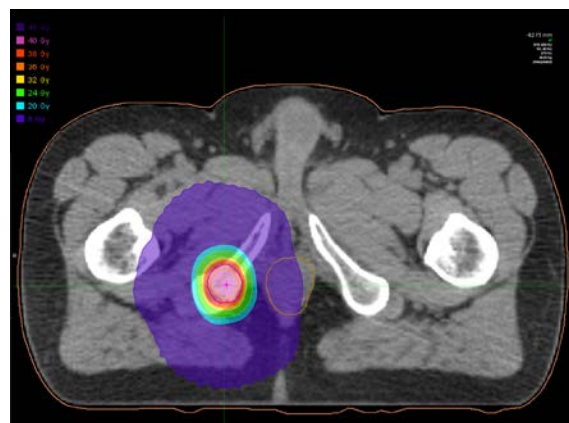
KAZUISTIKA

U stavebního inženýra, narozeného v roce 1948, jsme diagnostikovali KP při fúzní biopsii prostaty v září 2017. Klinická klasifikace byla T3bN0M0 při hodnotě PSA 7,59 µg/ml a poměru volného PSA k vázanému 17,0 %. Pacient neužíval žádné léky a neměl žádné významné komorbidity. V listopadu 2017 jsme provedli laparoskopickou RP s pánevní lymfadenektomií. V definitivní zprávě stanovil patolog klasifikaci pT3b pN0 (0/10 uzlin) cM0, GG 2 (dříve Gleasonovo skóre 3+4) s pozitivními chirurgickými okraji (R1). První hodnota PSA po operaci byla 0,05 µg/ml. Vzhledem k parametrům RP jsme indikovali adjuvantní RT, která proběhla v březnu 2018 (oblast lůžka, celkem 70 Gy/35 frakcí). Při hodnotě PSA 0,31 µg/ml podstoupil pacient v listopadu 2018 vyšetření ¹⁸F-fluciklovin PET/CT s nálezem solitární metastázy v dolním raménku kosti stydké vpravo (obrázek 1a–c). Po konzultaci na multidisciplinárním týmu (MDT) a po dohodě s pacientem jsme v prosinci 2018 tuto metastázu ozářili (celkem 40 Gy/5 frakcí) (obrázek 2). V lednu 2019 byla hodnota PSA 1,04 µg/ml, v únoru 2019 pak 0,88 µg/ml a o rok později 0,04 µg/ml. Onkologické konzilium doporučilo po radioterapii metastázy zahájit hormonální léčbu, po extenzivní konzultaci s pacientem jsme se dohodli na jejím odložení až podle vývoje PSA. Aktuální hodnota PSA v listopadu 2020 je 0,13 µg/ml a pacient je stále sledován bez další léčby.

DISKUZE

Informujeme o případě pacienta s BR po RP, kterého jsme vyšetřili pomocí PET/CT s ¹⁸F-fluciklovinem.

V současnosti můžeme využít tři modalit PET/CT v případě BR po radikální léčbě. Nejdelší zkušenosti máme s využitím PET/CT s ¹⁸F-fluorometylcholinem. Ve dvou metaanalýzách dosáhlo PET/CT s cholinem pro určení ložisek relapsu senzitivity 86–89 % a specifity 89–93 % (4, 5). Specifita PET/CT s cholinem pro kostní léze je také výrazně vyšší než u scintigrafie skeletu s méně nesprávně pozitivními nebo nejasných



Obr. 2. Plánovací CT s izodózami – solitární metastáza v dolním raménku kosti stydké vpravo

Fig. 2. Planning CT with isodoses – solitary metastasis in the inferior ramus of the right pubic bone

mi nálezy. Naopak má ale ve srovnání s dalšími PET/CT metodami mnohem nižší citlivost v hodnocení uzlinových metastáz. Výsledek vyšetření s cholinem zásadně ovlivňuje hodnota PSA. Při hodnotě < 1 µg/ml ukázalo pozitivní nález pouze 5–24 % skenů, zatímco při PSA > 5 µg/ml to bylo 67–100 % případů. Doporučení EAU pak zmiňují v případě BR možnost využití PET/CT s cholinem při PSA ≥ 1 µg/ml (1). Toto vyšetření má proti ostatním hybridním metodám výhodu v širší dostupnosti, nižší ceně a větších zkušenostech s hodnocením nálezů.

Další metoda PET/CT využívá vazbu radionuklidu (⁶⁸Ga, popř. ¹⁸F) značených ligandů prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) na povrch prostatických buněk. Jedná se o vyšetření s nejvyšší specificitou, která je dána právě vlastnostmi použitého ligandu. Metaanalýza 16 studií s celkem 1 309 pacienty ukázala jasnou závislost výsledku PSMA–PET/CT na hladině PSA v době vyšetření. Při hodnotě PSA 0,2–1,0 µg/ml to bylo 58 %, při PSA 1–2 µg/ml 76 % a v případě PSA > 2 µg/ml 95 % pozitivních skenů. Tato metoda ale vykazuje relativně vysoký záchyt i při zcela nízkých hladinách PSA (při PSA 0,0–0,2 µg/ml celkem 42 % pozitivních nálezů). Souhrnná senzitivita, respektive specifita, dosáhla vždy 86 % na úrovni pacienta a 80 %, respektive 97 % na úrovni jednotlivých lézí (6). Jedním z limitů pro masivní využití PSMA–PET/CT je především (v době psaní tohoto textu) chybějící registrace některého z možných

radiofarmak. Relativně krátký poločas rozpadu radionuklidu ^{68}Ga ve srovnání se značeným fluorem (67 minut vs. 109 minut) vyžaduje přítomnost „on-site“ generátoru, tedy představuje pro zdravotnické zařízení nemalou počáteční investici v řádu milionů Kč. Radiofarmaka značená fluorem lze naopak převážet na větší vzdálenost, i z produkčních míst v zahraničí. ^{18}F značené ligandy PSMA jsou však v ČR prakticky nedostupné. V roce 2021 je v ČR ^{68}Ga -PSMA-PET/CT dostupné v rámci Specifického léčebného programu ve FN Plzeň. Počátkem roku byl Ministerstvem zdravotnictví na žádost České společnosti nukleární medicíny s podporou Onkologické, Urologické společnosti a Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky schválen Specifický léčebný program pro použití PSMA PET/CT (^{68}Ga -PSMA-11) v rámci lokalizace zdroje BR u KP a primárního stagingu KP vysokého rizika. Tento program by měl postupně zpřístupnit vyšetření v širším rozsahu, iniciálně ve VFN Praha a Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Aktuální doporučení EAU zmiňují možnost provedení PSMA-PET/CT po RP při hodnotě PSA $> 0,2 \mu\text{g/ml}$, pokud ale výsledek vyšetření ovlivní další léčebný postup (1).

^{18}F -fluciklovin je syntetická aminokyselina, původně vyvinutá k lokalizační diagnostice mozkových nádorů. ^{18}F -fluciklovin PET/CT má mírně vyšší senzitivitu v detekci místa relapsu KP po radikální léčbě ve srovnání s ^{18}F -cholin PET/CT (7). Autoři citované studie zjistili při vyšetření celkem 100 pacientů u fluciklovinu senzitivitu 37 %, specifitu 67 %, přesnost 38 % a pozitivní, respektive negativní prediktivní hodnotu 97 %, respektive 4 %. U cholinu to pak bylo 32 %, 40 %, 32 % a 90 %, respektive 3 %. Multicentrická studie, která hodnotila celkem 596 pacientů s BR, zaznamenala ^{18}F -fluciklovin PET/CT pozitivní nález u 67,7 % případů. Celkem 38,7 %, respektive 32,6 %, pozitivních nálezů bylo v místě lůžka po operaci, respektive v pánevních uzlinách. Vzdálené metastázy se zjistily u 26,2 % pacientů. Ve skupině s nejnižším kvantilem hodnoty PSA ($< 0,79 \mu\text{g/ml}$) byl pozitivní nález v 41,4 %, při PSA $0,80\text{--}2,03 \mu\text{g/ml}$ pak téměř 60 % a při PSA $2,04\text{--}6,00$ více než 75 %. V rámci studie provedli autoři u 143 pacientů histologickou verifikaci. Pozitivní

prediktivní hodnota pro lokální recidivu dosáhla 71,8 % a pro postižení uzlin 92,3 %. Celková senzitivita vyšetření dosáhla 90,7 % a specifita 40,0 % (8). Dopad vyšetření na změnu terapeutického postupu hodnotila studie LOCATE (9), která zjistila pozitivní nález u 122 z 213 pacientů s mediánem PSA $1,0 \mu\text{g/ml}$. Změna léčebné strategie po vyšetření nastala u 126 (59 %) pacientů a 70 % těchto změn se řídilo podle pozitivivity PET/CT. Výsledek PET/CT může také ovlivnit volbu ozařovacích objemů. V jiné studii bylo po provedení ^{18}F -fluciklovin PET/CT u 41 pacientů nalezeno celkem 55 patologických lézí. Výsledek vyšetření ovlivnil volbu plánovacích objemů u 46 ložisek, přičemž jen devět lézí by bylo zahrnuto v cílových objemech při standardním plánování RT (10).

Jedinou indikaci ^{18}F -fluciklovin PET/CT představuje aktuálně detekce recidivy KP u dospělých mužů na základě zvýšených hladin PSA po primární kurativní léčbě (11). ^{18}F -fluciklovin obdržel v této indikaci schválení v USA i v Evropě. Výhodou fluorem značeného fluciklovinu proti PSMA značeného galiem je rutinní registrace a úhrada. Delší poločas rozpadu umožňuje jeho transport od zahraničních výrobců. Vyšetření fluciklovinem je tak dnes v ČR dostupné v řadě PET center. Podle doporučení EAU lze ^{18}F -fluciklovin využít pro restaging po RP při hodnotách PSA $\geq 1 \text{ ng/ml}$. Naše zkušenosti, včetně zmíněné kazuistiky, ale ukazují, že určitou míru pozitivivity vyšetření lze očekávat již při nižších hodnotách. Data Ústavu nukleární medicíny a Urologické kliniky 1. LF UK a VFN ze 170 vyšetření u 150 pacientů provedených pro BR KP s mediánem PSA $0,94 \mu\text{g/ml}$ vykazují ve shodě s předchozí literaturou celkovou detekabilitu patologických lézí na úrovni pacienta 74 %. Při PSA do $1 \mu\text{g/ml}$ byly léze detekovány u 41 % vyšetření, do $0,5 \mu\text{g/ml}$ pak u 30 % vyšetření (nepublikováno). Při detekci kostního postižení se ^{18}F -fluciklovin obvykle intenzivně akumuluje v lytických lézích, mírně ve smíšených a akumulace může chybět ve sklerotických metastázách. Kombinace CT a PET s ^{18}F -fluciklovinem vykazuje pro lokalizaci kostních metastáz lepší výsledky než konvenční kostní scintigrafie (12). V přímém srovnání s PSMA-PET/CT dosáhlo

vyšetření s ^{18}F -fluciklovinem horších výsledků – detekabilita lézí na úrovni pacienta byla 26 % pro ^{18}F -fluciklovin a 56 % u PSMA PET (13). Lze tedy předpokládat, že PSMA PET bude v budoucnosti preferovanou modalitou.

V současnosti při BR po RP obvykle indikujeme tzv. záchrannou RT na oblast lůžka po operaci. Při selhání radikální RT je nejčastější volbou hormonální léčba. Nové hybridní zobrazovací metody mohou buď upravit ozařovací pole po RP nebo naplánovat stereotaktickou RT na zjištěná metastatická ložiska. V léčbě relapsů po RT se stále více zvažuje záchranná (salvage) RP a v rámci klinických studií se i provádí. Je

však nutné pečlivě uvážit výrazně vyšší riziko komplikací ve srovnání s primární operací (14). Další možností je také tzv. záchranná lymfadenektomie v případě PET/CT pozitivního nálezu v uzlinách po RP.

ZÁVĚR

Ukazuje se, že správná indikace vyšetření pomocí ^{18}F -fluciklovin PET/CT dokáže identifikovat zdroj PSA v případě BR po RP. U prezentovaného pacienta jsme využili cílenou RT na oblast metastázy KP s cílem oddálení hormonální léčby.

LITERATURA

1. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020v4.pdf>. Přístup 23. 1. 2019.
2. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999; 281(17): 1591–1597.
3. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol 2019; 75(6): 967–987.
4. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Nucl Med 2013; 38(5): 305–314.
5. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43(1): 55–69.
6. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive ^{68}Ga -Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2016; 70(6): 926–937.
7. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43(9): 1601–1610.
8. Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh PT, et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine (18 F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. J Urol 2017; 197(3 Pt 1): 676–683.
9. Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, et al. LOCATE Study Group. The Impact of Positron Emission Tomography with 18 F-Fluciclovine on the Treatment of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Results from the LOCATE Trial. J Urol 2019; 201(2): 322–331.
10. Schreibmann E, Schuster DM, Rossi PJ, et al. Image Guided Planning for Prostate Carcinomas With Incorporation of Anti-3-[18 F]FACBC (Fluciclovine) Positron Emission Tomography: Workflow and Initial Findings From a Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 96(1): 206–213.
11. Souhrn údajů o přípravku. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/axumin-epar-product-information_cs.pdf. Přístup 24. 1. 2021.

12. **Chen B, Wei P, Macapinlac HA, Lu Y.** Comparison of ^{18}F -Fluciclovine PET/CT and $^{99\text{mTc}}$ -MDP bone scan in detection of bone metastasis in prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2019; 40(9): 940–946.
13. **Calais J, Ceci F, Eiber M, et al.** ^{18}F -fluciclovine PET-CT and ^{68}Ga -PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(9): 1286–1294.
14. **Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al.** Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 61(5): 961–971.