

# PET/CT s <sup>18</sup>F-fluciklovinem v diagnostice karcinomu prostaty

MUDr. Václav Ptáčník, MUDr. David Zogala

Ústav nukleární medicíny 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Karcinom prostaty je nejčastějším maligním onemocněním mužů. I po radikální léčbě dochází u významné části pacientů k relapsu onemocnění, to je provázeno stoupající hladinou PSA. Pro optimální nastavení terapie je třeba relaps lokalizovat. Fluciklovin je radiofarmakem pro zobrazování pomocí PET. Vykazuje zvýšenou míru vychytávání v buňkách karcinomu prostaty, proto PET/CT s fluciklovinem představuje senzitivní metodu lokalizace rekurence karcinomu prostaty. Článek shrnuje poznatky o použití PET/CT s fluciklovinem u pacientů s karcinomem prostaty.

**Klíčová slova:** PET, fluciklovin, karcinom prostaty.

## <sup>18</sup>F-fluciclovine PET/CT in prostate cancer

Prostate cancer is the most common neoplasm in male population. Despite radical therapy in significant number of patients recurrence occurs. The recurrence is indicated by PSA level elevation. However for adequate treatment setup localisation of site of recurrence is essential. Fluciclovine is radiotracer used for PET imaging. It is well accumulated in prostate cancer cells. Therefore fluciclovine PET/CT stands for sensitive recurrence localisation method in patients suffering from prostate cancer. In this paper we summarize the use of fluciclovine PET/CT in recurrent prostate cancer patients.

**Key words:** PET, fluciclovine, prostate cancer.

## Úvod

Incidence karcinomu prostaty v České republice je v posledních deseti letech více než 100/100 000 mužů za rok. To z tohoto onemocnění činí s výjimkou zhoubných nádorů kůže nejčastější onkologické onemocnění v mužské populaci (1). U významné části pacientů dochází po radikální terapii k biochemickému relapsu. V případě pacientů s nádorem spadajícím do vysoce rizikové skupiny může být pravděpodobnost relapsu vyšší než 50 % (2).

Dojde-li k biochemickému relapsu, je pro stanovení další léčebné strategie nutné lokalizovat místa postižení a posoudit jeho rozsah. K dosud zavedeným metodám využívaným k tomuto účelu přibýlo v České republice v roce 2018 PET/CT s fluciklovinem (obchodní název Axumin®).

## Charakteristika a biodistribuce fluciklovinu

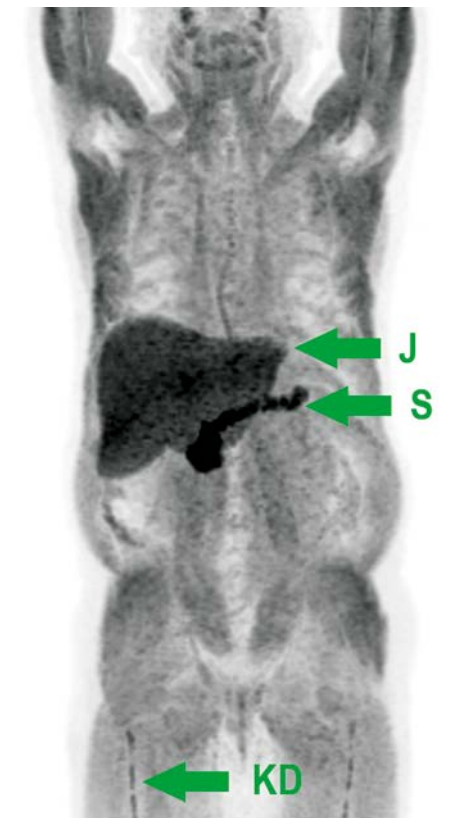
Fluciklovin neboli anti-1-amino-3-<sup>18</sup>F-fluorocyclobutan-1-karboxylová kyselina (FACBC) je syntetická aminokyselina, analog leucinu. Byl vyvinut s cílem zachytit anabolické aktivity v nádorových tkáních. Do buněk karcinomu prostaty je transportován Na<sup>+</sup> dependentními (především ASCT2) i Na<sup>+</sup> independentními (především LAT1) transportéry aminokyselin. Vstup do buněk Na<sup>+</sup> independentními transportéry aminokyselin je potencován nízkým pH, které je přítomno v nádorovém mikroprostředí. Fluciklovin není v buňkách metabolizován a může z nich být opět transportován do extracelulárního prostředí. Stejným mechanismem jako do buněk karcinomu prostaty vstupuje též do buněk mozkových nádorů a předpokládá se, že

i do buněk tumorů jiného origa. Mimo nádorové buňky je ve zvýšené míře akumulován též v aktivovaných T- i B-lymfocytech. Na rozdíl od řady dalších radiofarmak je však jen minimálně vychytáván v neutrofilních granulocytech a v makrofázích (3).

Fluciklovin je vylučován ledvinami, částečně játry a slinivkou břišní. Vylučování do moči je však opožděné a pomalé. Především v prvních minutách po aplikaci radiofarmaka bývá aktivita v močovém měchýři minimální. Nízká aktivita pozadí v malé pánvi umožňuje dobře posoudit oblast prostaty, resp. lůžka po prostatektomii (4).

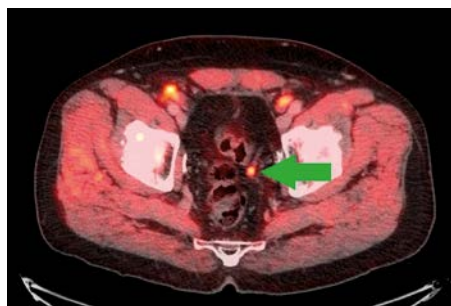
Iniciálně je fluciklovin fyziologicky intenzivně vychytáván v pankreatu a v játrech, kde v průběhu času intenzita akumulace klesá. Pro fluciklovin je typická akumulace v kosterních

**Obr. 1.** Fyziologická distribuce fluciklovinu; snímání PET zahájeno čtyři minuty po aplikaci radiofarmaka

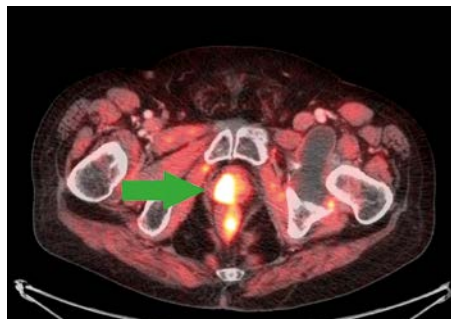


J – játra; S – slinika; KD – kostní dřeň

**Obr. 2.** PET pozitivní nezhvětšená uzlina v malé pánvi



**Obr. 3.** Lokální recidiva v pravé polovině prostaty u pacienta po radikální radioterapii



svalech, kde její intenzita v čase stoupá. Jak již bylo zmíněno, vylučování fluciklovinu do moči je opožděné a aktivita v močovém měchýři začíná při správné přípravě na vyšetření stoupat 5–6 minut po aplikaci radiofarmaka (obrázek 1) (4, 5).

V karcinomu prostaty včetně jeho metastáz dochází k rychlému vychytávání fluciklovinu. Radiofarmakum není v maligních buňkách dlouhodobě fixováno a v patologických lézích dochází k relativně rychlému poklesu intenzity akumulace (5).

### Indikace

Fluciklovin je v Evropské unii registrován pro lokalizaci recidivy karcinomu prostaty po kurativní léčbě při biochemickém relapsu (6). Po radikální prostatektomii je dle současných doporučení za biochemický relaps považován záchyt opakovaného nárůstu hladiny PSA, absolutní prahová hodnota dle doporučení European Association of Urology definována není. Po radikální radioterapii je to zvýšení hladiny PSA o 2 ng/ml od nejnižší hladiny dosažené po léčbě. Po radikální prostatektomii je PET/CT s fluciklovinem doporučeno zvážit u biochemického relapsu s aktuální hladinou PSA vyšší než 1 ng/ml, pokud lze očekávat vliv potenciálního výsledku na volbu léčebné strategie a není-li k dispozici PET s PSMA (7). Dle doporučení EANM a SNMMI není dána arbitrární hodnota PSA, kdy je vhodné vyšetření provést, uvádí však nízkou senzitivitu 21–39% u pacientů s PSA < 1 ng/ml; u pacientů s PSA 0,8–2 ng/ml je uváděna senzitivita zhruba 60% (8). Po primární radioterapii je vyšetření ke zvážení u pacientů způsobitelných lokální kurativní léčby (7). U těchto pacientů je PET/CT s fluciklovinem vysoce senzitivní, avšak málo specifické při detekci lokální recidivy. V případě pozitivního nálezu v oblasti prostaty je proto doporučováno histologické ověření (8). Obecně je PET/CT s fluciklovinem doporučováno u pacientů, u kterých je zvažována lokální záchraná terapie. Případně také u pacientů s primárně metastatickým onemocněním, kde výsledek zobrazovacího vyšetření může změnit léčebnou strategii, např. změna multimodální léčby oligometastatického postižení na samotnou systémovou léčbu (9). Mimo absolutní hodnoty PSA jsou pro predikci budoucího průběhu choroby užitečné další parametry, jako doba do biochemického relapsu, rychlost PSA a čas zdvojnásobení hodnoty PSA (10).

### Provedení vyšetření

Příprava na vyšetření zahrnuje vynechání větší fyzické zátěže 24 hodin před vyšetřením z důvodu co nejnižšího vychytávání fluciklo-

vinu ve svalech. Čtyři hodiny před vyšetřením je vhodné nejíst a nepít, což sníží nabídku volných aminokyselin, které mohou kompetitivně snižovat vychytávání fluciklovinu v cílových tkáních. Nižší hydratace způsobí pomalejší tvorbu moči a nižší aktivitu v močovém měchýři. Další faktor, který snižuje aktivitu moči, je plný močový měchýř v době aplikace fluciklovinu. Pacientům proto doporučujeme alespoň 30 minut před plánovanou aplikací nemočit. Toto opatření je v populaci pacientů s karcinomem prostaty někdy těžko proveditelné vzhledem k obtížím s kontinencí.

Aplikace radiofarmaka probíhá obvykle přímo na PET/CT kameře, následně je provedeno CT vyšetření a posléze je zahájeno snímání PET. Optimální doba od aplikace radiofarmaka do zahájení snímání PET je 3–5 minut. Celková radiační zátěž při vyšetření je srovnatelná s PET/CT s jinými radiofarmaky. Po vyšetření doporučujeme zvýšenou hydrataci a častější močení s cílem snížit ozáření stěny močového měchýře (5).

### Interpretace vyšetření

Hodnocení snímku se provádí vizuálně. V měkkotkáňových lézích větších než 1 cm je za suspektní považována akumulace fluciklovinu vyšší než v kostní dřeni. U lézí do 1 cm jsou jako pozitivní hodnoceny ty, které vykazují intenzitu akumulace fluciklovinu vyšší než v krevním poolu (obrázek 2) (6).

Hodnotíme-li prostatu po radikální radioterapii, typickým nálezem svědčícím pro lokální recidivu je ložisková akumulace fluciklovinu, případně heterogenní víceložisková akumulace v prostatě (obrázek 3).

V případě interpretace nálezu v lymfatických uzlinách je třeba přihlídnout i k lokalizaci uzliny. Sklerotické kostní metastázy nemusí vykazovat zvýšenou akumulaci fluciklovinu. Pro karcinom prostaty méně typické lytické nebo smíšené kostní metastázy většinou vykazují zvýšenou akumulaci fluciklovinu.

Fluciklovin není specifický pro karcinom prostaty. Symetrická akumulace v uzlinách netypických pro výskyt metastáz karcinomu prostaty (tríšelné, axilární atp.) může být fyziologickou variantou, eventuálně může jít o zánehtlivě změněné (reaktivní) uzliny. Fluciklovin je vychytáván nejen v karcinomu prostaty, ale i ve většině jiných nádorů. Při nálezů zvětšené

**Tab. 1.** Senzitivita vyšetření PET/CT s fluciklovinem, resp. cholinem u pacientů po radikální léčbě karcinomem prostaty a stoupající hladině PSA v závislosti na hladině PSA v době vyšetření dle (15)

	PSA < 1 ng/ml	PSA 1 ≤ 2 ng/ml	PSA 2 ≤ 3 ng/ml	PSA > 3 ng/ml
<sup>18</sup> F-fluciklovin	21 %	29%	45 %	59%
<sup>11</sup> C-cholin	14%	29%	36%	50%

**Tab. 2.** Srovnání detekční účinnosti (% pozitivních nálezů) u pacientů se stoupajícím PSA po radikální prostatektomii; dle (16)

Pozitivních nálezů	Celkem	Lůžko po PE	Pánevní LU	Extrapelvicke léze
<sup>18</sup> F-fluciklovin	26%	18%	8%	0%
<sup>68</sup> Ga – PSMA	56%	14%	30%	16%

PE – prostatektomie; LU – lymfatické uzlin

**Tab. 3.** Porovnání detekčních účinností PET/CT s fluciklovinem a PSMA v závislosti na hladině PSA; dle (17)

Pozitivních nálezů	PSA < 0,5 ng/ml	PSA 0,5–0,9 ng/ml	PSA 1,0–1,9 ng/ml
<sup>18</sup> F-fluciklovin	37%	48%	62%
<sup>68</sup> Ga – PSMA	45%	59%	80%

fluciklovin-avidní uzliny v lokalizaci atypické pro výskyt metastáz karcinomem prostaty, případně ložisek ve viscerálních orgánech, je třeba zvažovat i možnou duplicitu (5).

## Diagnostická přesnost

Obdobně jako u dalších radiofarmak užívaných k zobrazování karcinomem prostaty je senzitivita, respektive pravděpodobnost pozitivního nálezu na PET/CT s fluciklovinem závislá na hladině PSA v době snímání a také na dynamice PSA. Vyšší pravděpodobnost pozitivního nálezu je u pacientů s vyšší hladinou PSA a u pacientů s rychlejší dynamikou hladiny PSA. Ve srovnávací studii fluciklovinu s CT provedené na 53 pacientech s biochemickým relapsem medián PSA 4,0 ng/ml mělo na PET/CT s fluciklovinem 41/53 (77 %) pacientů pozitivní nález, vyšší pravděpodobnost pozitivního nálezu byla u pacientů s vyšší hladinou PSA, kratším časem zdvojnásobení PSA a vyšším Gleasonovým skóre při diagnóze. Při hodnocení lokální recidivy v lůžku po prostatektomii/prostatě byla senzitivita 89 %, specifická 56 %. Při hodnocení extraprostatických lézí byla senzitivita 46 %, specifická 100 % (11).

V recentní metaanalýze kvantitativně shrnující výsledky devíti studií (celkem 838 pacientů) hodnotících PET/CT resp. PET/MRI u pacientů s karcinomem prostaty (při biochemickém relapsu či primárním stagingu) je uváděna celková senzitivita 86 %, specifická 76 %. V oblasti lůžka, resp. prostaty dosahuje vyšetření senzitivity 90 %, specifický 45 %, v extraprostatických lokalizacích pak senzitivita 77 % a specifický 89 % (12).

Klinický přínos PET/CT s fluciklovinem byl demonstrován ve studii FALCON. U 104 pacientů se stoupajícím PSA (medián 0,79 ng/ml) po radikální terapii karcinomem prostaty byl proveden PET/CT s fluciklovinem. V 56 % případech byl detekován pozitivní nález. Počet pozitivních nálezů byl významně vyšší u pacientů s hodnotou PSA nad 2 ng/ml. Po provedení PET/CT byl v 63 % případů změněn terapeutický plán nejčastěji ze záchranné radioterapie na systémovou léčbu či další těsné sledování pacienta. Změna rozsahu plánované radioterapie byla provedena u 23 pacientů (13).

V dalších indikacích, jako je staging karcinomem prostaty či hodnocení efektu léčby, není fluciklovin schválen. Ve studii hodnotící diagnostickou přesnost PET/MR s fluciklovinem při stagingu vysoce rizikového karcinomem prostaty byla reportována (na bázi pacientů) senzitivita PET porce vyšetření 40 %, specifická 100 %. Problematická je detekce lézí menších než 5 mm, kde PET, ale i MRI vykazují vysokou míru falešně negativních nálezů. Senzitivita vyšetření není dostatečná, aby nahradila explorativní pánevní lymfadenektomii (14).

Klinický význam a benefit časně detekce metastáz při stagingu pro pacienta zůstává nejasný. Stejně tak není známo, jak terapeuticky přistupovat k pacientům s metastatickým postižením zachyceným pouze na PET/CT (7).

## Srovnání s dalšími radiofarmaky pro zobrazování prostaty

Pro PET vyšetření u pacientů s karcinomem prostaty se již řadu let využívá <sup>18</sup>F-cholin,

kteří je v ČR rutinně dostupný, případně <sup>11</sup>C-cholin (v ČR nedostupný). Další skupinou radiofarmak, které je věnována vysoká pozornost, jsou nízkomolekulární ligandy membránové formy PSA (PSMA ligandy). Jedná se o skupinu látek vážící se na extracelulární část membránové formy PSA. Existují varianty značené <sup>68</sup>Ga a nověji i <sup>18</sup>F. PSMA ligandy nejsou t. č. v ČR pro běžnou praxi k dispozici.

Komparativní studie porovnávající PET/CT s <sup>11</sup>C-cholinem a <sup>18</sup>F-fluciklovinem u 89 pacientů se stoupajícím PSA po radikální léčbě karcinomem prostaty ukázala mírně vyšší senzitivitu PET/CT s fluciklovinem oproti PET/CT s cholinem u pacientů s hladinou PSA nižší, než 1 ng/ml. U pacientů s vyššími hladinami PSA je senzitivita srovnatelná (tabulka 1) (15).

Ve studii porovnávající detekční účinnost PET/CT s fluciklovinem a <sup>68</sup>Ga-PSMA u 50 pacientů po radikální prostatektomii se stoupajícím PSA nižším než 2 ng/ml prokázalo vyšetření s PSMA vyšší detekabilitu lézí než fluciklovin (tabulka 2) (16).

Obdobné výsledky přinesla i srovnávací metaanalýza šesti studií s fluciklovinem (482 pacientů) a 38 studií s PSMA (3 217 pacientů) (tabulka 3) (17).

Vzhledem k těmto literárním údajům lze předpokládat, že dojde-li k rozšíření ligandů PSMA do běžné klinické praxe, dojde k omezení indikací PET/CT s fluciklovinem.

## Shrnutí

PET/CT s fluciklovinem je jedním ze dvou radiofarmak dostupným v ČR pro rutinní klinickou praxi při lokalizaci recidivy u pacientů s karcinomem prostaty. V porovnání s <sup>18</sup>F-cholinem dosahuje mírně lepších výsledků především u pacientů s nízkým PSA (PSA < 1 ng/ml). Je-li to možné, měl by být u této skupiny pacientů upřednostněn. K jeho výhodám patří rychlejší provedení vyšetření a standardizovaný systém hodnocení pozitivivity/negativity lézí definovaný v Souhrnu údajů o přípravku.

Za nevýhodu lze považovat vyšší nákupní cenu, nemožnost provedení vyšetření v rámci primárního stagingu a určité limitace přehlednosti pánve, pokud dojde k časně exkreci radiofarmaka do moči.

*Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

## LITERATURA

- Novotvary 2016 ČR [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [cit. 20. 5. 2020]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>.
- Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU International* 2012; 109: 22–29. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x.
- Oka S, Okudaira H, Ono M, et al. Differences in Transport Mechanisms of trans-1-Amino-3-<sup>[18F]</sup>Fluorocyclobutanecarboxylic Acid in Inflammation, Prostate Cancer, and Glioma Cells: Comparison with L-[Methyl-<sup>14</sup>C]Methionine and 2-Deoxy-2-<sup>[18F]</sup>Fluoro-d-Glucose. *Molecular Imaging and Biology* 2014; 16(3): 322–329. DOI: 10.1007/s11307-013-0693-0. ISSN 1536-1632. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s11307-013-0693-0>.
- Mcparland BJ, Wall A, Johansson, et al. The clinical safety, biodistribution and internal radiation dosimetry of <sup>[18F]</sup>fluciclovine in healthy adult volunteers. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online] 2013; 40(8): 1256–1264. doi: 10.1007/s00259-013-2403-1. ISSN 1619-7070. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-013-2403-1>.
- Gusman M, Aminsharif JA, Peacock JG, et al. Review of <sup>18</sup>F-Fluciclovine PET for Detection of Recurrent Prostate Cancer. *RadioGraphics* [online] 2019; 39(3): 822–841. DOI: 10.1148/rg.2019180139. ISSN 0271-5333. Dostupné z: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2019180139>.
- Souhrn údajů o přípravku [online]. [cit. 22-5-2020] Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/axumin-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/axumin-epar-product-information_cs.pdf).
- Mottet N, Cornford P, Van Den Bergh RCN, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020 [online]. Arnhem: European Association of Urology [cit. 22-5-2020]. Dostupné z: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- Nanni C, Zannoni L, Bach-Gansmo T, et al. <sup>[18F]</sup>Fluciclovine PET/CT: joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging – version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online] 2020; 47(3): 579–591. [cit. 2020-09-22]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi: 10.1007/s00259-019-04614-y.
- Trabulsi EJ, Rumble BR, Jadvar H, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(17): 1963–1996. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi: 10.1200/JCO.19.02757.
- Jarolim L, Veselý Š, Schmidt M, et al. Sledování a léčba pacientů po radikální prostatektomii s pozitivními okraji. *Ces Urol* 2017; 21(2): 139–146.
- Odevole OA, Tade FI, Nieh PT, et al. Recurrent prostate cancer detection with anti-3-<sup>[18F]</sup>FACBC PET/CT: comparison with CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online] 2016; 43(10): 1773–1783 [cit. 2020-05-28]. Doi: 10.1007/s00259-016-3383-8. ISSN 1619-7070. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3383-8>.
- Laudicella R, Albano D, Alongip, et al. <sup>18</sup>F-Facbc in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* [online] 2019; 11(9). [cit. 2020-05-28]. Doi: 10.3390/cancers11091348. ISSN 2072-6694. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/9/1348>.
- Scarsbrook AF, Bottomley D, Teoh EJ, et al. Effect of <sup>18</sup>F-Fluciclovine Positron Emission Tomography on the Management of Patients With Recurrence of Prostate Cancer: Results From the FALCON Trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* [online]. 2020; 107(2): 316–324. [cit. 2020-05-28]. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.050. ISSN 03603016. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301620302030>.
- Selnaes KM, Krüger-Stokke B, Elschot M, et al. <sup>18</sup>F-Fluciclovine PET/MRI for preoperative lymph node staging in high-risk prostate cancer patients. *European Radiology* [online]. 2018; 28(8): 3151–3159. [cit. 2020-05-28]. Doi: 10.1007/s00330-017-5213-1. ISSN 0938-7994. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-017-5213-1>.
- Nanni C, Zannoni L, Pultrone C, et al. <sup>18</sup>F-FACBC (anti-1-amino-3-<sup>18</sup>F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus <sup>11</sup>C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online] 2016; 43(9): 1601–1610. [cit. 2020-06-03]. Doi: 10.1007/s00259-016-3329-1. ISSN 1619-7070. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3329-1>.
- Calais J, Ceci F, Eiber M, et al. <sup>18</sup>F-fluciclovine PET-CT and <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *The Lancet Oncology* [online] 2019; 20(9): 1286–1294. [cit. 2020-06-03]. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30415-2. ISSN 14702045. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519304152>.
- Tan N, Oyoyo U, Bavadian N, et al. PSMA-targeted Radiotracers versus <sup>18</sup>F Fluciclovine for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* [online] 2020; 296(1): 44–55. [cit. 2020-06-04]. Doi: 10.1148/radiol.2020191689. ISSN 0033-8419. Dostupné z: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020191689>.