

Wędrowski Mateusz, Maruszak Marta, Wędrowska Ewelina, Piskorska Elżbieta, Małkowski Bogdan. Development and application of dedicated positron emission tomography (PET) systems in prostate cancer diagnostics. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(8):1206-1220. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1039884>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4930>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Authors 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 05.08.2017. Revised: 10.08.2017. Accepted: 31.08.2017.

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF DEDICATED POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) SYSTEMS IN PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

**Mateusz Wędrowski^{1,2}, Marta Maruszak^{1,2}, Ewelina Wędrowska³, Elżbieta Piskorska⁴,
Bogdan Małkowski^{1,2}**

**¹Department of Positron Emission Tomography and Molecular Diagnostics, Nicolaus
Copernicus University Collegium Medicum, Bydgoszcz, Poland**

²Nuclear Medicine Department, Oncology Centre, Bydgoszcz, Poland

**³Department of Gene Therapy, Faculty of Medicine, Nicolaus Copernicus University
Collegium Medicum, Bydgoszcz, Poland**

**⁴Department of Pathobiochemistry and Clinical Chemistry, Nicolaus Copernicus University
Collegium Medicum, Bydgoszcz, Poland**

Summary

Introduction: One of the most important parameter in prostate cancer diagnostics is fast and accurate diagnosis. The important role plays finding cancer markers in blood but also advanced medical imaging systems technology, that allows for faster and more efficient objects projection. There are ongoing efforts to develop new multimodal imaging systems and find new PET radiopharmaceuticals.

Aim of the study: The aim of this study is presentation of chosen information about dedicated PET systems in fusion with US and description of the most important PET radiopharmaceuticals for prostate cancer diagnosis that could confirm the meaning of new imaging technologies.

Short description of state of knowledge: The most interesting recent scientific trends in prostate cancer medical imaging is presented in this work. Discussion is based on grant projects under realization. Potential clinical application problems were analyzed. The motivation of these projects was explained. Advantages and drawbacks of most recent radiopharmaceuticals for prostate cancer diagnosis was also discussed.

Summation: New ideas in prostate cancer therapy are based on replacement the blind biopsy with guided biopsy in new meaning. Advanced medical imaging technology and application of new PET radiotracers in Poland (– the country with high ageing factor) may allow for cancer slowdown in early stage and minimize the treatment costs.

Key words: cancer, diagnostics, indicators, PET, prostate, radiopharmaceutics

ZNACZENIE ROZWOJU NOWYCH DEDYKOWANYCH SYSTEMÓW POZYTONOWEJ TOMOGRAFII EMISYJNEJ (PET) W DIAGNOSTYCE NOWOTWORÓW PROSTATY

**Mateusz Wędrowski^{1,2}, Marta Maruszak^{1,2}, Ewelina Wędrowska³, Elżbieta Piskorska⁴,
Bogdan Małkowski^{1,2}**

**¹Zakład Pozytonowej Tomografii Emisyjnej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet
Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy**

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

**³Zakład Genoterapii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w
Bydgoszczy**

**⁴Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy**

Streszczenie

Wprowadzenie: Bardzo duży wpływ na skuteczność leczenia nowotworu prostaty ma szybkość trafnego rozpoznania. Ważną rolę odgrywają tu zarówno rutynowe oznaczenia wskaźników choroby we krwi jak i zaawansowane systemy obrazowania, pozwalające na

bardziej szczegółowe odwzorowywanie obiektów. Trwają próby stworzenia coraz bardziej zaawansowanych multimodalnych systemów obrazowania oraz wykorzystania nowych znaczników pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie wybranych szczegółów nowych dedykowanych systemów PET (pozytonowej tomografii emisyjnej) w fuzji z ultrasonografią (US) oraz omówienie najważniejszych diagnostycznych radiofarmaceutyków PET, sugerowanych do potwierdzenia znaczenia dedykowanych systemów obrazowania.

Skrócony opis stanu wiedzy: W pracy przywołano najbardziej popularne w ostatnich latach trendy w rozwoju obrazowania medycznego. Przeanalizowano podstawy projektów, które uzyskały finansowanie z grantów naukowych. Rozważono przydatność rozwiązań pod kątem potencjalnych problemów ze zastosowaniem w realnych badaniach klinicznych. Z drugiej strony przedstawiono uzasadnienie potrzeby pracy nad systemami dedykowanymi w diagnostyce nowotworów prostaty. W oparciu o najnowsze doniesienia przedstawiono wady i zalety najpopularniejszych oraz najnowszych radiofarmaceutyków do diagnostyki nowotworu gruczołu krokowego.

Podsumowanie: Nowe pomysły w leczeniu nowotworów prostaty opierają się na zastąpieniu rutynowo wykonywanej tzw. "ślepej biopsji", biopsją celowaną w tzw. nowym wymiarze. Zaawansowana diagnostyka obrazowa oraz zastosowanie nowych znaczników PET w przypadku Polski - kraju o wysokim współczynniku starzenia społeczeństwa, pozwolą na zahamowanie choroby na wczesnych etapach rozwoju i tym samym zminimalizowanie kosztów leczenia.

Słowa kluczowe: diagnostyka, nowotwór, PET, prostata, znaczniki, radiofarmaceutyki

Wprowadzenie

Nowotwór prostaty jest drugą, co do częstości zachorowania, chorobą nowotworową u mężczyzn w Polsce. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów stanowił 15,5% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznanych u mężczyzn w 2013 roku [1]. Liczba rozpoznań złośliwych przypadków z roku na rok wzrasta. Obecnie wczesna diagnostyka jest mało efektywna i w związku z tym nowotwory złośliwe prostaty są często wykrywane na bardzo

zaawansowanym etapie rozwoju, co niestety uniemożliwia zastosowanie skutecznych form leczenia. W celu przeanalizowania słabych i mocnych stron poszczególnych podejść należy prześledzić standardową procedurę diagnostyczną nowotworu stercza.

Zazwyczaj pierwszy niepokój budzą dolegliwości związane z utrudnionym oddawaniem moczu, a z uwagi na fakt, że większość nowotworów rozwija się w części obwodowej gruczołu krokowego rutynowym badaniem w przypadku zaburzeń mikcji jest badanie DRE (ang. Digital Rectal Examination), które w prosty sposób pozwala ocenić wielkość i spistość gruczołu krokowego oraz obecność ewentualnych zmian ogniskowych [2, 3]. W sytuacji wykrycia guza uruchamiany jest mechanizm potwierdzenia tej diagnozy oraz ewentualnego określenia zaawansowania choroby, lokalizacji, zasięgu i złośliwości nowotworu oraz obecności przerzutów. Ten scenariusz prowadzi do stosunkowo szybkiego podjęcia działań terapeutycznych. Badanie DRE najczęściej jest wykonywane razem z oceną swoistego antygenu sterczowego - PSA (ang. Prostate Specific Antigen) we krwi w pierwszych krokach diagnostycznych [2, 3].

Ocena PSA jest stosunkowo prosta i małoinwazyjna, ale interpretację wyników utrudnia fakt, że zwiększone stężenie antygenu występuje nie tylko w stanach nowotworowych gruczołu krokowego, ale również w jego łagodnych przerostach i zapaleniach. Ponadto istnieją inne niezależne czynniki podwyższające PSA [4]. Wzrost antygenu sterczowego nie daje zatem jednoznacznych informacji i na jego podstawie nie można określić lokalizacji oraz stadium rozwoju potencjalnego guza. Z uwagi na często niewystarczającą swoistość otrzymanych wyników Europejskie Towarzystwo Urologiczne stworzyło kalkulator ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego, który poza poziomem PSA bierze pod uwagę również obecność i rodzaj objawów klinicznych, wiek pacjenta oraz rodzinny wywiad onkologiczny. Na podstawie otrzymanych danych oraz stanu klinicznego pacjenta urolog podejmuje decyzję o dalszej obserwacji lub poszerzaniu diagnostyki, najczęściej o USG transrektalne (TRUS, ang. Transrectal Ultrasonography) [5].

W sytuacji, kiedy wysoki poziom PSA budzi niepokój, a stan pacjenta jak również wyniki badań dodatkowych nie dają jasnej odpowiedzi, wykonywane są kolejne procedury medyczne w celu uzyskania jednoznacznej diagnozy. Jednym z rutynowych zabiegów jest tzw. ślepa biopsja. w celu pobrania materiału do oceny histopatologicznej, która jest jedną z najbardziej wiarygodnych analiz. Ślepa biopsja polega na pobraniu próbek guza za pomocą igły biopsyjnej

naprowadzanej przez urologa w oparciu o wykonywany podczas zabiegu obraz US (ang. ultrasonography). Iгла biopsyjna może być zamontowana na doodbytniczej sondzie ultrasonograficznej TRUS. Ze względu na ograniczoną jakość obrazu US, pobiera się próbki statystycznie z kilku miejsc w prostaty. Ten statystyczny charakter rozkładu próbek jest przyczyną nazywania zabiegu biopsją ślepą. Jednym z podejść jest pobranie sześciu próbek z lewego i prawego płata gruczołu krokowego, czyli w sumie 12 nakłuć [5, 6]. Zabieg wykonuje się z reguły w znieczuleniu miejscowym, jest on nieprzyjemny dla pacjenta i zazwyczaj powoduje dyskomfort, czasami krwawienie, zmiany zapalne. Wyniki biopsji ślepej wywołują wiele dyskusji. Nie dają one jednoznacznych odpowiedzi na najważniejsze pytania: czy trafiliśmy w potencjalne ognisko nowotworu? jakie jest stadium rozwoju guza? czy brak komórek nowotworowych w próbce oznacza brak choroby? i inne.

W najlepszej dla pacjenta sytuacji biopsja wskazuje brak obecności komórek nowotworowych w pobranym materiale, co może faktycznie zgadzać się z rzeczywistością. Niestety istnieje spore prawdopodobieństwo, że próbka nie zawiera komórek nowotworowych z powodu nietrafienia w istniejące ognisko choroby. W sytuacji, kiedy wyniki nie są jednoznaczne biopsja może być powtórzona, w skrajnych przypadkach do kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu razy. Wiąże się to z wydłużeniem czasu do podjęcia terapii i sporym dyskomfortem dla pacjenta. Sytuacja ta powoduje czasem podjęcie decyzji o profilaktycznym usunięciu gruczołu krokowego tak zwanym ang. overtreatment. Z tej samej przyczyny możliwe jest pominięcie drobnych nowotworowych zmian w prostaty, które przy kolejnej wizycie pacjenta mogą osiągnąć stadium guza złośliwego i przerzutów (ang. undertreatment) [7]. Niepewność biopsji ślepej w przypadku wykrytego już nowotworu polega na potencjalnym niedoszacowaniu stadium rozwoju guza. Tak jak w poprzednich przypadkach jest to związane z ograniczoną celnością biopsji ślepej.

Należy także wspomnieć, że nowotwór prostaty dotyczy najczęściej mężczyzn powyżej 40 roku życia. Należy on do grupy nowotworów rozwijających się stosunkowo wolno [1, 7]. W przypadku mężczyzn w podeszłym wieku sam proces terapeutyczny, wyczerpujący organizm może przynieść więcej szkód niż skutki obecności nowotworu prostaty, dlatego często rozważa się rezygnację z podejmowania działań. Przed podjęciem decyzji o dalszym postępowaniu bardzo ważne jest posiadanie dokładnej i pełnej informacji diagnostycznej.

W celu zwiększenia wydajności procesu diagnostycznego urolodzy sięgają do metod obrazowania medycznego takich jak: ultrasonografia (US), scyntygrafia kości, SPECT (ang.

Single Photon Emission Computed Tomography), PET (ang. Positron Emission Tomography) i MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging). Badania scyntygraficzne kości i ewentualnie SPECT stosowane są przy poszukiwaniu przerzutów do kości. MRI i CT (ang. Computed Tomography) wykorzystywane jest do określania anatomii gruczołu krokowego i okolicznych struktur. W metodzie PET zastosowanie odpowiedniego znacznika pozwala określić lokalizację ognisk nowotworów i stadium rozwoju guza. Najbardziej obiecującym badaniem wydaje się być PET oraz MRI ze względu na spory postęp w połączeniu obu technik w ostatnich latach oraz ewaluację nowych radionuklidów PET [8].

Każda z metod charakteryzuje się słabymi i mocnymi stronami, dlatego powszechne są rozwiązania multimodalne. Jednym z dodatkowych problemów do rozważenia podczas obrazowania jest czas zabiegu. W trakcie kilkunastominutowego obrazowania pęcherz potrafi znacznie zwiększyć swoją objętość i tym samym wpłynąć na zmianę układu anatomicznego tkanek w okolicy prostaty. Opierając biopsję o takie wytyczne można popełniać błąd. Rozwiązaniem takiej sytuacji byłoby jednoczesne obrazowanie i wykonywanie zabiegu biopsji. Taki kierunek przyjmuje środowisko fizyków w celu stworzenia komplementarnego urządzenia diagnostycznego nowej generacji.

Jedną z możliwości poprawy metod diagnostycznych, a w szczególności obrazowania medycznego, jest udoskonalenie technologii pozytonowej tomografii emisyjnej w kierunku wykrywania wczesnych zmian w gruczole krokowym. Poprzez rozwój PET rozumie się między innymi poszukiwanie nowych radiofarmaceutyków o wyższej swoistości, zwiększenie rozdzielczości i czułości detektorów oraz poprawę wydajności algorytmów rekonstrukcji obrazu. Pomysły, które przekonują recenzentów decydujących o przyznawaniu środków na badania naukowe, są związane z budową komplementarnego i multimodalnego systemu PET/TRUS w fuzji z inną metodą obrazowania medycznego. Poniżej przedstawiona zostanie filozofia rozbudowy systemu PET w oparciu o prowadzone obecnie badania nowych detektorów PET.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie wybranych szczegółów dedykowanych systemów PET w fuzji z ultrasonografią oraz omówienie najważniejszych diagnostycznych radiofarmaceutyków PET, sugerowanych do potwierdzenia znaczenia dedykowanych systemów obrazowania.

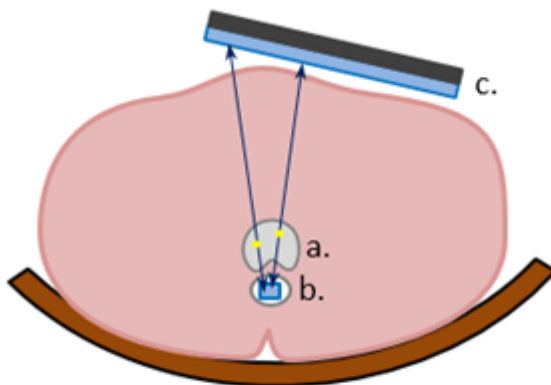
Skrócony opis stanu wiedzy

Analiza założeń proponowanych rozwiązań

Podstawą opracowania skutecznego nowego narzędzia do obrazowania medycznego jest m.in. współpraca klinicystów z fizykami. Rozwijanie zagadnień z pogranicza dziedzin jest dodatkowym utrudnieniem, wynikającym z potrzeby znalezienia tego samego toku rozumowania, priorytetów. Brak płynnej wymiany informacji pomiędzy tymi środowiskami przyczynił się między innymi do ograniczonego powodzenia niektórych projektów badawczych np. ClearPEM [9, 10, 11, 12]. Projekt ClearPEM zakładał budowę dedykowanego skanera PET w fuzji z ultrasonografią do diagnostyki nowotworów piersi. Urządzenie zostało zbudowane, zainstalowane w jednostce klinicznej i z powodzeniem uruchomione. Problematyczny okazał się etap komercjalizacji, finansowania badań klinicznych i pełnej akceptacji urządzenia przez środowisko medyczne.

Dyskusje na temat rozwoju dedykowanych skanerów PET trwają od kilku dobrych lat. W celu obrazowania nowotworów prostaty ustalono potrzebę kombinacji detektorów PET z TRUS. Takie rozwiązanie zaproponowało kilka grup naukowych. W ramach projektu EndoTOF PET [13, 14], który oryginalnie był rozwijany pod kątem diagnostyki nowotworów trzustki. Szybko zauważono jednak użyteczność zastosowania kombinacji sondy TRUS i detektorów PET w wykrywaniu nowotworów prostaty. Patent na zastosowanie dedykowanego skanera PET do obrazowania prostaty został przedstawiony w 2010 przez Stana Majewskiego obecnie z Virginia University [15]. Jednym z założeń patentu jest konstrukcja skanera o stosunkowo małych rozmiarach, co umożliwiłoby budowę urządzenia mobilnego. Większość proponowanych rozwiązań bazuje na podobnych założeniach. Wewnątrz czołowej części sondy TRUS zamontowano kryształ scyntylacyjny, który w koincydencji z zewnętrznymi detektorami PET generowałby obraz [**Error! Reference source not found.**]. Mały rozmiar kryształów scyntylacyjnych daje szansę na uzyskanie obrazu o rozdzielczości przestrzennej rzędu milimetra. Komercyjne skanery WB PET oferują rozdzielczość rzędu 2-4 mm. W odniesieniu do gruczołu krokowego, wielkości kasztana, wysoka rozdzielczość ma duże znaczenie diagnostyczne. Zakładając możliwość wykonywania biopsji w oparciu o US i ogniska generowane w technologii PET operator byłby w stanie pobrać próbkę z ogniska. W ten sposób ilość niezbędnych nakłód biopsyjnych jest znacznie zredukowana, a pewność właściwego miejsca pobrania znacznie podwyższona. W celu zapewnienia odpowiednio niedużych rozmiarów detektorów PET i

potencjalnej kompatybilności z MRI sugeruje się użycie fotodetektorów typu SiPMT [16,17]. Mają one zbliżone parametry do fotopowielaczy, a przy tym pozbawione są wad jakie wykazywały APD (ang. Avalanche Photodiodes).



Rycina 1. Schemat detekcji fotonów anihilacyjnych w obrazowaniu gruczołu krokowego (a.) przy zastosowaniu kryształu scyntylacyjnego PET w sondzie TRUS (b.) i zewnętrznego układu detektorów PET (c.). Na schemacie zaznaczono dwa przypadki zdarzeń koincydencyjnych.

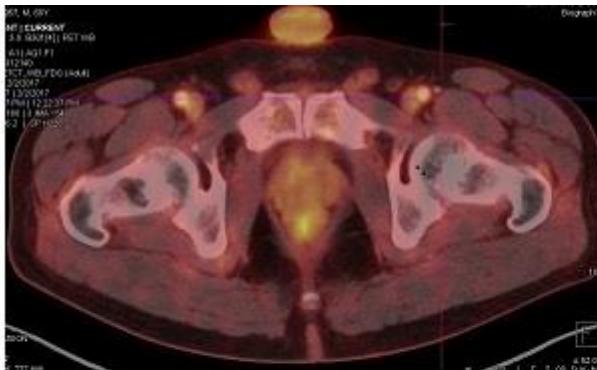
Przed inżynierami i fizykami stoją wyzwania instalacji elektroniki i odprowadzania ciepła z układu sondy TRUS. Fotodiody podczas pracy wymagają stabilnej temperatury. Dodatkowo temperatura ta musi być zbliżona do temperatury ciała człowieka. Kolejnym ograniczeniem jest średnica zewnętrzna sondy, w której musi zmieścić się układ detekcji PET. Zakłada się, że bez znieczulania pacjenta można akceptować średnice około 2-2.5 cm. W takiej średnicy musi zmieścić się zarówno układ elektroniczny, system odprowadzania ciepła jak i detektor scyntylacyjny.

Optymalnym rozwiązaniem byłoby połączenie dedykowanego systemu PET z MRI. To rozwiązanie jest bardziej skomplikowane ze względu na kompatybilność obu systemów i eliminację potencjalnych artefaktów w obrazach. Problem niekompatybilności klasycznych detektorów PET z polem magnetycznym częściowo rozwiązuje zastosowanie zamiast fotopowielaczy lub APD fotodetektorów SiPMT. Obecnie jest jeszcze sporo pytań dotyczących artefaktów w obrazach i konstrukcji odpowiednich cewek. Jedną z możliwości jest budowa dedykowanego, mobilnego skanera PET, który miałby być połączony z jednym z komercyjnych skanerów MRI, jednak wymagałoby to zgody producentów na ingerencje w zamknięty system.

Więszym wyzwaniem jest budowa niezależnego dedykowanego skanera MRI i takie podejście także znalazło swoich zwolenników.

Znaczniki PET do obrazowania gruczołu krokowego

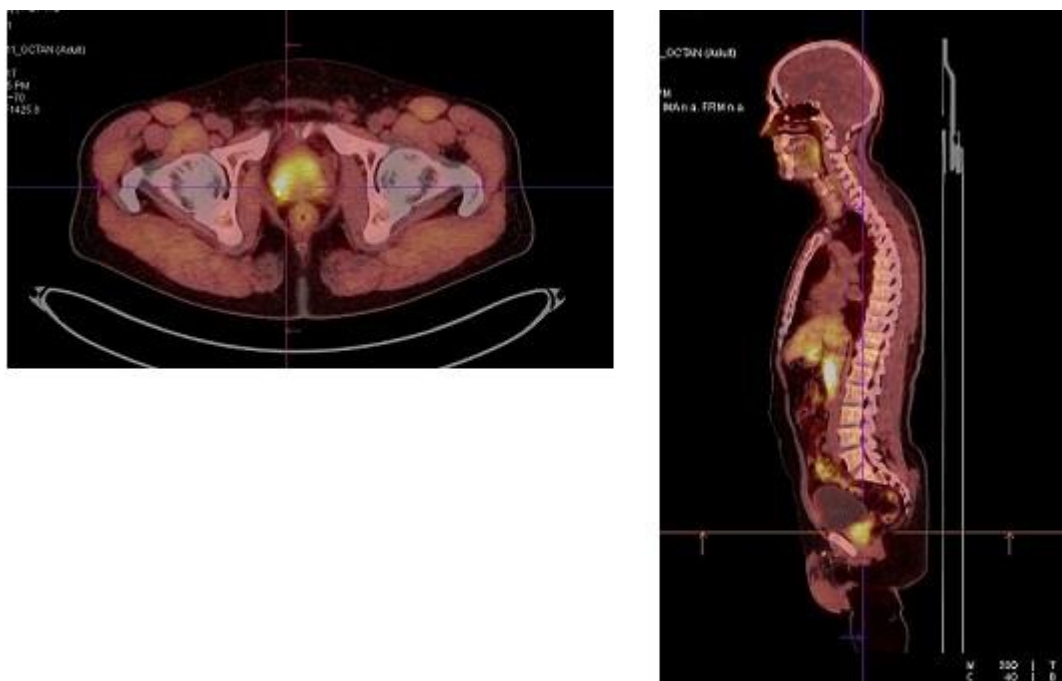
Rutynowo stosowanym w Polsce znacznikiem kojarzonym bezpośrednio z PET jest ^{18}F FDG. Radiofarmaceutyk ten usuwany jest z organizmu razem z moczem, więc tło promieniowania pochodzące od aktywności zgromadzonej w pęcherzu praktycznie uniemożliwia oszacowanie gromadzenia się znacznika w gruczole krokowym. Kolejnym problemem jest jego niewystarczająca swoistość – FDG niejednokrotnie nie pozwala na zróżnicowanie najczęściej występujących patologii prostaty, czyli łagodnych zmian o charakterze zapalnym od niskozróżnicowanego nowotworu. Fizjologicznie FDG wykazuje gromadzenie w sercu, wątrobie oraz ze względu na wydzielenie z moczem – w nerkach oraz pęcherzu moczowym. Z tego powodu radiofarmaceutyk FDG nie nadaje się do obrazowania prostaty [18, 19, 20].



Rycina 2. i 3. Badanie PET/CT z użyciem FDG u pacjenta bez klinicznych cech wskazujących na patologię prostaty. Widoczny wysoki poziom gromadzenia radiofarmaceutyku w pęcherzu moczowym oraz nierównomierne gromadzenie w całym gruczole krokowym

Do niedawna, do obrazowania gruczołu krokowego jednym z bardziej optymalnych rozwiązań było stosowanie znacznika octanu znakowanego izotopem węgla ^{11}C [20, 21, 22, 23,

24]. Znacznik ten ma znacznie krótszy czas połowicznego zaniku, dlatego jest bardziej wymagający z punktu widzenia logistyki samego procesu wytworzenia znacznika i przeprowadzania obrazowania PET. Przewagą ^{11}C octanu jest najczęściej brak podwyższonego tła z pęcherza moczowego. Jedną z ważniejszych wad jest brak jednoznaczności w rozróżnieniu zapaleń i komórek nowotworowych oraz stosunkowo niska czułość. ^{11}C octan wykazuje fizjologiczne gromadzenie w trzustce, nadnerczach, nierównomierne gromadzenie w kościach oraz gromadzenie na zróżnicowanym poziomie w wątrobie - co utrudnia wykluczenie obecności ewentualnych zmian przerzutowych w tych narządach [20].



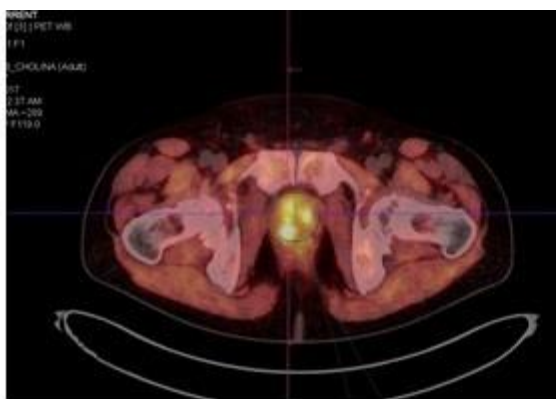
Rycina 4 i 5. Badanie PET/CT z użyciem ^{11}C octanu. Widoczny rozlany metabolizm w gruczole krokowym z naciekaniem prawego pęcherzyka nasiennego.

Nowocześniejszymi alternatywnymi znacznikami są ^{11}C cholina [25, 26] i ^{68}Ga PSMA [27]. ^{11}C -Cholina jest radiofarmaceutykiem opartym o znakowanie izotopem cyklotronowym węgla ^{11}C . Jego produkcja, podobnie jak w przypadku ^{11}C -octanu i ^{18}F -FDG wymaga dostępu do cyklotronu w miejscu produkcji znacznika. Ewentualnie znacznik może być dostarczony komercyjnie do zakładu medycyny nuklearnej, jednak ta opcja jest ograniczona krótkim czasem połowicznego zaniku węgla ^{11}C – około 20 minut.

Drugi z wymienionych znaczników oparty jest o izotop ^{68}Ga uzyskiwany z generatora germanowo-galowego [28]. Uzyskiwanie izotopu do znakowania PSMA jest zatem mniej

skomplikowane technicznie, nie wymaga tak zaawansowanej infrastruktury. Dostępne są metody do automatycznej produkcji 68-Ga PSMA, ale znakowanie można także przeprowadzić ręcznie z zachowaniem odpowiednich zabezpieczeń radiologicznych. Drugie podejście wymaga oczywiście większego doświadczenia i precyzji radiofarmaceuty.

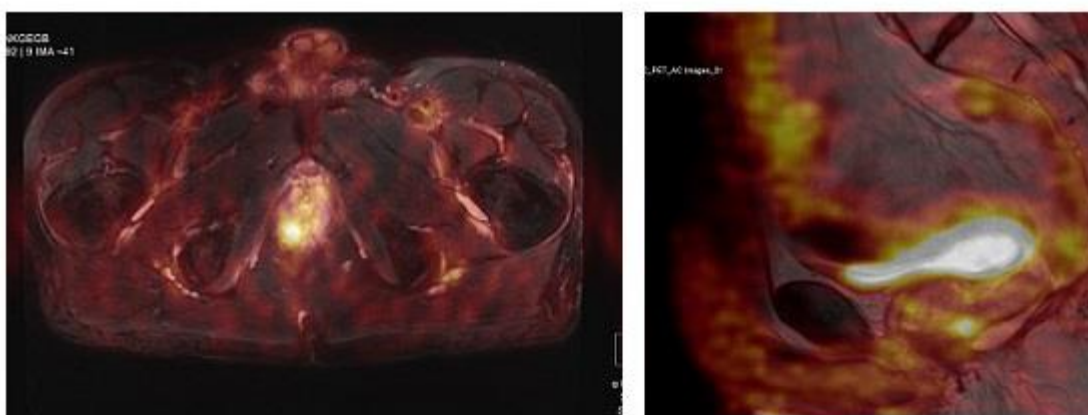
Cholina wykazuje lepszą swoistość od 11C - octanu. W badaniach PET z użyciem choliny w porównaniu do octanu obserwujemy wyższe wartości SUV oraz wyższy stosunek gromadzenia radiofarmaceutyku w guzie do gromadzenia w otaczających tkankach - co ułatwia wyróżnienie ognisk patologicznych. Mimo to, podobnie jak w badaniach z użyciem FDG oraz octanu, w niektórych przypadkach trudno zróżnicować zmiany o charakterze zapalnym od nowotworów. Fizjologiczne gromadzenie radiofarmaceutyku obserwujemy w korze nerek, nadnerczach, wątrobie oraz trzustce [29].



Rycina 6. i 7. Badanie PET/CT z użyciem 11C-Choliny. Widoczne ogniska pobudzenia metabolicznego z naciekiem na pęczek naczyniowy oraz ścianę odbytnicy.

Ostatnie konferencje EANM (ang. European Association of Nuclear Medicine) wskazują na wyraźny wzrost zainteresowania 68-Ga PSMA, co widać po rosnącej ilości prezentacji. Zdaje

się, że znacznik ten obecnie w najlepszy sposób optymalizuje oczekiwania klinicystów. PSMA charakteryzuje wysoka czułość, nadaje się zarówno do oceny stopnia zaawansowania świeżo rozpoznanego nowotworu jak również do poszukiwania ognisk w przypadku stwierdzenia wznowy biochemicznej. Ponadto, to co wyróżnia PSMA na tle pozostałych radiofarmaceutyków to wysoka czułość we wczesnym wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych. Fizjologiczne gromadzenie PSMA dotyczy między innymi śledziony, wątroby, jelita cienkiego, dwunastnicy. Trudnością związaną z użyciem PSMA jest wydzielanie radiofarmaceutyku z moczem, co skutkuje gromadzeniem w nerkach oraz pęcherzu moczowym [30, 31]. W związku z tym przed akwizycją konieczne jest podanie leku moczopędnego oraz opróżnienie pęcherza moczowego.



Rycina 8. i 9. Przykład badania PET/MR prostaty z użyciem ^{68}Ga -PSMA. Widoczne ognisko wzmożonego gromadzenia radiofarmaceutyku sugerujące nowotwór złośliwy.

Podsumowanie

Zainteresowanie środowiska klinicznego i kierunek rozwoju obrazowania medycznego wskazuje na rosnące znaczenie budowy dedykowanych skanerów PET i łączenie tej technologii z metodami dającymi informacje o anatomii. Najbardziej obiecującym, ale zarazem i najbardziej skomplikowanym rozwiązaniem byłaby fuzja PET z MRI przy umożliwieniu jednoczesności uzyskiwania obrazów. Możliwość wykorzystania tego podejścia przez chirurgów i urologów jest dyskutowana między innymi pod kątem zoptymalizowania warunków pracy i bezpieczeństwa podczas zabiegu. Jednak obecnie najbardziej realnym wydaje się być system oparty o fuzję PET i TRUS. Szacuje się, że w ciągu kilku najbliższych lat ilość doniesień naukowych, będzie na tyle duża aby faktycznie zainteresować środowisko medyczne oraz firmy do stworzenia komercyjnego urządzenia. Jeśli chodzi o zastosowanie znaczników, to najbardziej obiecujący,

który zdaje się wypierać inne radiofarmaceutyki w diagnostyce gruczołu krokowego jest ^{68}Ga -PSMA. Zaletą tego znacznika są nie tylko lepsze właściwości biochemiczne, ale także oparcie go o izotop generatorowy, a nie cyklotronowy. Redukuje to znacznie koszty produkcji znacznika i wymagania infrastruktury samego zakładu medycyny nuklearnej.

Podsumowując, rozwój i stosowanie zaawansowanej diagnostyki obrazowej w rozpoznawaniu i terapii nowotworów pozwoli na zahamowanie choroby na wczesnych etapach rozwoju, a tym samym na zminimalizowanie kosztów leczenia.

References

1. Dostępne na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/>
2. Galic J, Karner I, Cenan L et al. Comparison of digital rectal examination and prostate specific antigen in early detection of prostate cancer. *Coll Antropol* 2003;27:Suppl-6.
3. European Association of Urology: <http://uroweb.org/>
4. Haese A, Graefen M, Palisaar J. et al: Serum markers for early detection and staging of prostate cancer. Status report on current and future markers. *Urologe A*. 2003, 42(9): 1172-1187.
5. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J. et al: Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Radiol*. 2012, 85(1): 3–17.
6. Donovan J, Hamdy F, Neal D: Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess*. 2003, 7(14): 1-88.
7. Silberstein JL, Kumar Pal S, Lewis B, Sartor O: Current clinical challenges in prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2013 Sep; 2(3): 122–136.
8. Conti M: New prospects for PET in prostate cancer imaging: a physicist's viewpoint. *EJNMMI Physics*, 2014, 1:11.
9. Abreu M, Aguiar J.D, Almeida F.G. et al: Design and evaluation of the Clear-PEM scanner for positron emission mammography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2006, 53: 71-77.
10. Moadel R.M: Breast Cancer Imaging Devices. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2011, 41(3): 229-241.
11. Neves J: The ClearPEM breast imaging scanner. *Nucl Instr Meth A*, 2011: 444-447

12. Albuquerque E, Bexiga V, Bugalho R. et al: Experimental characterization of the 192 channel CLear-PEM fronted ASIC coupled to a multipixel APD read out of LYSO:Ce crystals. Nucl Instruments Methods Phys Res A, 2009: 802-814.
13. Endo TOFPET-US: <http://endotofpet-us.web.cern.ch/endotofpet-us>
14. Garutti E: Endotofpet-us a novel multimodal tool for endoscopy and positron emission tomography. Proc. IEEE Nuclear Science Symp. Conf. 2012: 2096–2101.
15. Majewski S: Dedicated mobile high resolution prostate PET imager with an insertable transrectal probe. USA Patent 7858944 B2, 28.12.2010.
16. Dolgoshein B, Balagura V, Buzhan P. et al. Status report on silicon photomultiplier development and its applications. Nucl. Instr. and Meth. A, 2006, 2: 368-376.
17. Buzhan P, Dolgoshein B, Filatov L. et al: Large area silicon photomultipliers: Performance and applications. Nucl. Instr. and Meth. A. 2006, 1: 78-82.
18. Caroli P, Nanni C, Rubello D *et al*: Non-FDG PET in the practice of oncology. Indian J Cancer 2010, 47: 120–125
19. Sahin E, Elboga U, Kalender E. et al: Clinical significance of incidental FDG uptake in the prostate gland detected by PET/CT. Int J Clin Exp Med. 2015, 8(7): 10577–10585.
20. Hossein J: Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. J Nucl Med. 2011, 52(1): 81-89.
21. Beheshti M, Treglia G, Zakavi Seyed R et al: Application of 11C-acetate positron-emission tomography (PET) imaging in prostate cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. BJU International. 2013, 8: 1062-1072.
22. Grassi I, Nanni C, Allegri V. et al. The clinical use of PET with 11C-acetate. Am J Nucl Med Mol Imaging 2012, 2: 33–47
23. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG: PET imaging of prostate cancer with 11C-acetate. J Nucl Med 2003, 44: 556–558
24. Oyama N, Miller TR, Dehdashti F. et al: 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. J Nucl Med. 2003, 44: 549–555
25. Yoshimoto M, Waki A, Obata A. et al: Radiolabeled choline as a proliferation marker: comparison with radiolabeled acetate. Nuclear Medicine and Biology, 2004: 859-865.
26. Hara T: 11C-Choline and 2-Deoxy-2-[18F]Fluoro-D-Glucose in Tumor Imaging with Positron Emission Tomography. Molecular Imaging and Biology. 2002, 4: 267-273.

27. Budaus L, Leyh-Bannurah S.R, Salomon G. et al: Initial Experience of ^{68}Ga -PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *European Urology*, 2015, 3: 393-396.
28. Rosch F: Past, present and future of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators. *Applied Radiation and Isotopes*. 2013: 24-30.
29. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M. et al: ^{18}F -choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2010, 31(1): 39-45.
30. Velikyan I: Prospective of ^{68}Ga -radiopharmaceutical development. *Theranostics*. 2013, 4(1): 47-80.
31. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M. et al: PET imaging with a [^{68}Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013, 40(5): 797-798.