

ÚJ MŰTÉTEK, ELJÁRÁSOK

Magyar Urológia, XIV. évfolyam, 4. szám (2002)

Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Debrecen
Urológiai Klinika
(igazgató: Tóth Csaba dr.)¹
PET Centrum
(igazgató: Trón Lajos dr.)²
Patológiai Intézet
(igazgató: Nemes Zoltán dr.)³
HUNIKO Képképző Diagnosztikai Központ⁴

Pozitronemissziós tomográfia a korai prosztatatarák diagnosztikájában

Tóth György dr.¹, Lengyel Zsolt dr.², Flaskó Tibor dr.¹,
Varga Attila dr.¹, Dezső Balázs dr.³, Berényi Ervin dr.⁴,
Trón Lajos dr.², Tóth Csaba dr.¹

ÖSSZEFOGLALÁS: A pozitronemissziós tomográfia urológiai daganatos betegségekben való alkalmazhatóságát befolyásolja a vizsgálathoz használt radiofarmakon típusa. A szerzők [C^{11}]-jelölt metionint használtak a prostatán belüli kóros terület kimutatására olyan betegen, ahol az addig elvégzett diagnosztikus eljárásokkal nem sikerült az elváltozást igazolni. A pozitronemissziós tomográfia használata a prosztatatarák diagnosztikájában új lehetőség az álnegatív prosztatabiopsziák számának és ezzel a beteg megterhelésének csökkentésére.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF EARLY PROSTATIC CANCER

SUMMARY: The efficacy of positron emission tomography in the diagnosis of early prostate cancer mostly depends on the radiopharmaceuticals used for the examinations. [C^{11}]-methionin was used for the detection of malignant lesion of the prostate in a patient whose previous investigations could not reveal the suspected disease. Positron emission tomography is a new technique in the diagnosis of prostate tumour, which in selected cases, can decrease the number of unnecessary prostate biopsy.

KEY WORDS: PET, prostate cancer, biopsy

Bevezetés

Esetbemutatásunkban a korai prosztatatarák diagnosztikájában alkalmazott új eljárásról számolunk be. A pozitronemissziós tomográfia (PET) relatíve fiatal, funkcionális képalkotó eljárás, melynek során speciális izotóppal jelzett molekulák segítségével a szervezet biokémiai folyamatairól in vivo lehet képi információt nyerni. A PET urológiai alkalmazhatóságáról az irodalomban még kevés adat áll rendelkezésre (1, 2). Elsősorban előrehaladott klinikai stádiumú, szövettanilag igazolt daganatok esetében, a távoli metasztázisok kimutatására történtek nagyobb esetszámú vizsgálatok. A szervre lokalizált és szövettanilag még nem verifikált prosztatatarák

eseteiben a [^{11}C]-jelölt acetát, illetve a ^{11}C vagy ^{18}F izotóppal jelölt kolin alkalmazásával történtek kísérletek a primer folyamat kimutatására. Mindkét radiofarmakon ígéretesnek mutatkozott a prosztatatarák, a benignus prostatahyperplasiától (BPH) és a focalis prostatistól való elkülönítésében. A Debreceni Egyetem PET Centrumában jelenleg [^{11}C]-jelölt metionin felhasználására van lehetőség, amennyiben gyulladásos elváltozások és malignus szövetek megkülönböztetése a cél. Ennek a jelölt aminosavnak a hasznát a prosztata primer rákjának azonosításában még nem vizsgálták. A PET-vizsgálatra olyan betegünkben került sor, ahol a rutinszerűen alkalmazott diagnosztikai eljárások nem vezettek eredményre. Magyarországon első alkalommal számolhatunk be a PET alkalmazásáról korai prosztatatarák diagnosztikája kapcsán.

Esetismertetés

A 62 éves férfi beteg 1996-ban jelentkezett első alkalommal urológiai vizsgálaton 1,5 éve fennálló vizeelési panaszai miatt. Az elvégzett fizikális vizsgálat megnagyobbodott, enyhén érzékeny, izom-tapintatú prosztatát talált. Transabdominalis ultrahang-vizsgálat során a prosztata térfogatát 61 ml-nek mértük. A prosztata-specifikus antigén (PSA) vizsgálat 9,019 ng/ml értéket mutatott. Uroflowmetria során 15,8 ml/s maximális vizeletáramlást mértünk. A beteg vizeelési panaszai miatt finasteridkezelésben részesült.

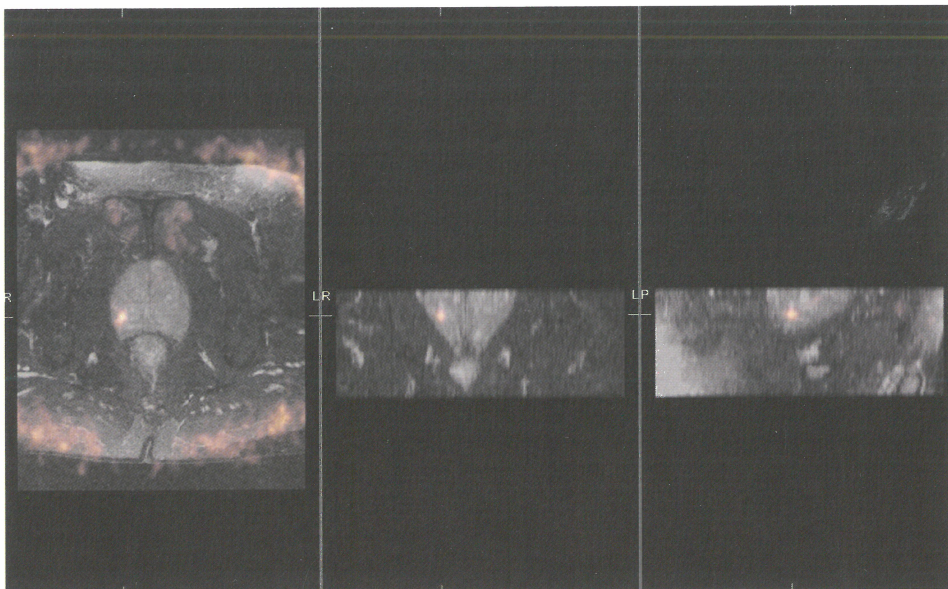
Az 1997 áprilisában végzett urológiai vizsgálat fizikális státusában lényeges változást nem mutatott. UH-vizsgálattal a prosztata térfogata 74 ml volt, a PSA értéket 10,3 ng/ml-nak mértük. Az emelkedett PSA miatt 1997 novemberében transrectalis UH segítségével tűbiopsia történt. A szövettani vizsgálat malignitást nem igazolt.

1998 áprilisában 10,2 ng/ml, majd októberben 9,8 ng/ml PSA-szinteket észleltünk. A prosztata térfogat 78 ml volt. A továbbra is emelkedett PSA-érték miatt ismételt transrectalis sextans biopsziát végeztünk. A szövettani vizsgálat rosszindulatú elváltozást ekkor sem mutatott. 1998 decemberében a PSA ellenőrzése során 13,8 ng/ml értéket mértünk, 0,11-es szabad/kötött PSA-arány (F/T) mellett.

1999 májusában PSA-kontroll: 10,2 ng/ml. A beteg nagyobb fokú vizeelési panaszt nem említett. Éjjelente kétszer vizelt, fizikális státusában a korábbi vizsgálatokhoz képest változás nem történt. UH-vizsgálattal a prosztata térfogata továbbra is 78 ml volt.

2000 januárjában a PSA-érték 10,2 ng/ml volt. A prosztataavolumen 90 ml. Uroflowmetria: 7,3 ml/s-os maximális áramlás. Residualis vizeletmennyiség 50 ml. Vizeelési panaszai miatt tamsulasint kapott. 2000 márciusában $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-vel csontszcintigráfias és kismencedei CT-vizsgálat történt. Metasztázisra utaló focalis dúsulás, valamint esetleges extraprostatikus idegenszövet nem igazolódott. Ismételt, kiterjesztett biopsziát végeztünk, mely során nyolc mintavétel történt a prosztatából. Két anyagban felvetődött ugyan a malignitás lehetősége, azonban a patológus nem tudott egyértelműen állást foglalni, rebiopsziát javasolt. 2000. áprilisban a megismételt biopszia malignitást továbbra sem mutatott.

2001 májusában történt a következő urológiai ellenőrzés. Vizeelési panaszok miatt a beteg továbbra is tamsulasint szedett. Fizikális státusa a korábbiakhoz képest változatlan. Prostatavolumen: 87 ml, PSA: 14,1 ng/ml, F/T arány: 0,10. Az emelkedő PSA és az alacsony F/T arány miatt 2001 augusztusában ismételt szövettani min-



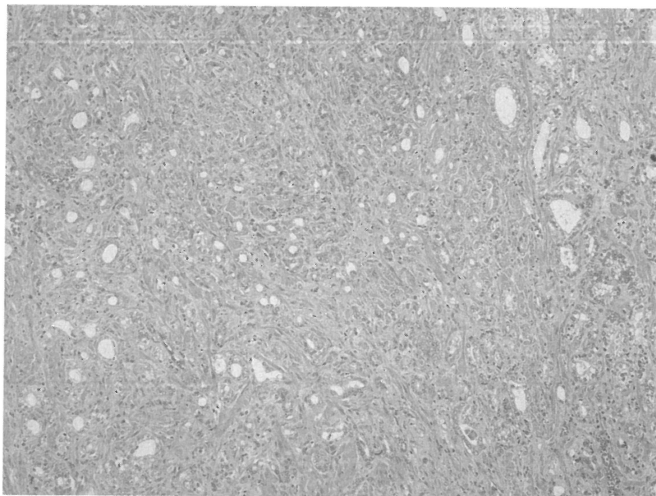
1. ábra. Pet- és MR-kép fúziója. Magas aktivitású góc a prostata jobb lebenyében

tavétel történt. Ennek diagnózisa „prostatitis chronica cum exacerbationem acuta” volt. Malignitás nem merült fel.

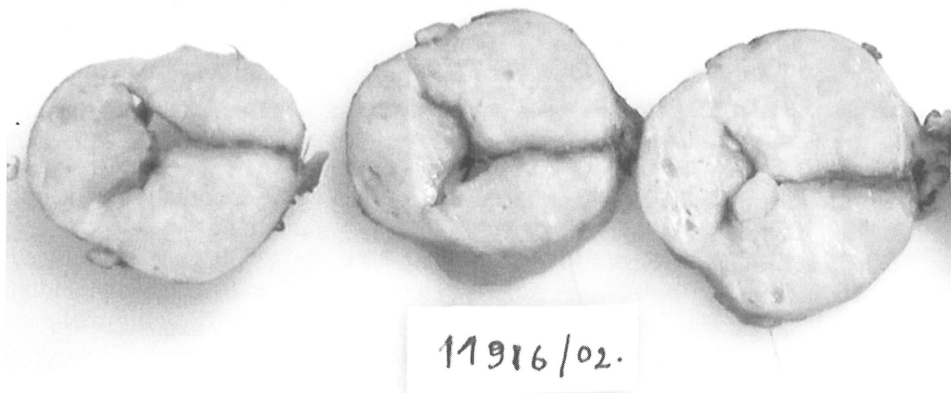
A 2002 áprilisában elvégzett PSA-vizsgálat 12,7 ng/ml-es plazmaszintet jelzett. A továbbra is fennálló vizeleti panaszok miatt a tamsulasin alkalmazása folytatódott.

A konzekvensen emelkedő PSA és a kórjelzően alacsony F/T arány mellett a prosztatarák fennállására alapos klinikai gyanú volt. 2002 áprilisáig mindösszesen 5 alkalommal történt mintavétel a gyanú szövettani alátámasztása céljából, eredménytelenül.

A feltételezett carcinomás focus azonosítására dinamikus metionin-PET-vizsgálatot végeztünk. Ennek során a [^{11}C]-jelölt aminosavat a prosztata leképezésének indításával egyidejűleg juttatuk be, intravénás injekció formájában. Az adatgyűjtés a PET-kamera tengelyirányban megközelítőleg 10 cm-es látóterében 50 percen keresztül, folyamatosan történt. A gyűjtött adatokból dinamikus képsort rekonstruáltunk. A metioninnal nyert PET-képeket a beteg egy héten belül készített MR-képeivel digitális képregisztráció során egyesítve a radiofarmakon-halmozás anatómiailag pontosan lokalizálhatóvá vált. Az MR-vizsgálat kifejezetten megnagyobbodott, rendkívül inhomogén, a középvonaltól jobbra cystás, degeneratív jellegű részeket is tartalmazó prosztátát írt le. A térbeli regisztrációt, alkalmas szoftver segítségével, a vizsgálatok háromdimenziós elektronikus adatállományain hajtottuk végre, olyan anatómiai pontok kézi megjelölésével, melyek mindkét képalkotó modalitással egyértelműen azonosíthatók voltak (pl. symphysis, ramus superior ossis pubis, trigonum vesicae urinariae, tuber ischiadicum stb.). A PET-vizsgálat 40. és 50. perce közötti adatgyűjtésből rekonstruált kép a prosztata jobb lebenyében, dorsalisan, caudal felé egy solitaer, 6×6×8 mm-es jól körülírt, kóros metionin-akkumulációt mutatott (1. ábra). A jelzett terület célzott biopsziáját UH segítségével végeztük el. A mintavétel során 8 szúrás történt. A szövettani vizsgálat egyrészt magasan differenciált,



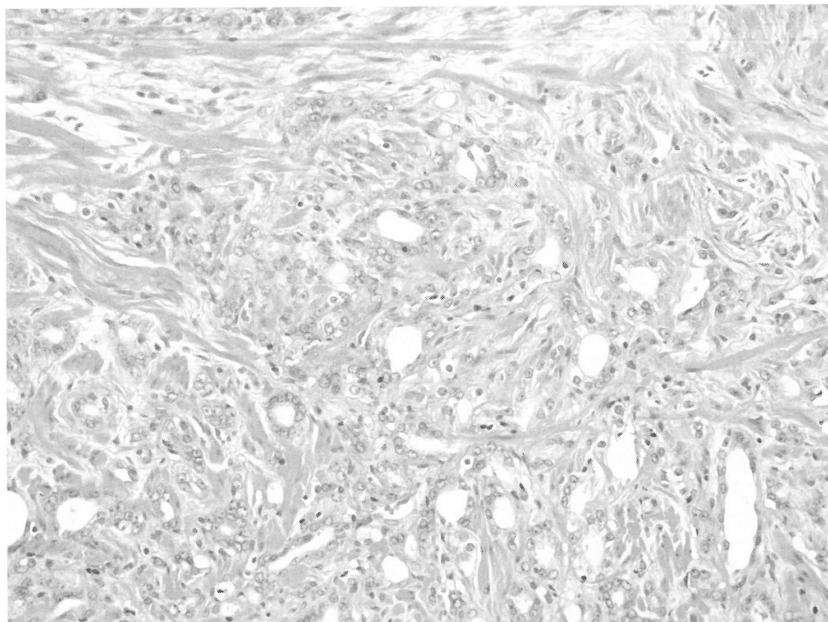
2. ábra. Műtét előtti biopsziás anyag: kötegekben növekvő közepesen differenciált adenocarcinomás infiltráció (Hematoxylin-eosin festés, kis nagyítás, 10x)



3. ábra. Frontálisan korongolt prosztataszeletek szövettani feldolgozás előtt

cribriform szerkezetet mutató adenocarcinomát, másrészt kevésbé differenciált, kötegekben növekvő carcinomás infiltrációt mutatott (2. ábra). A daganatsejtekben a hámtumorokra jellegzetes pan-cytokeratin, a prosztatára specifikus PSA, valamint gócokban p53 pozitivitást találtunk, CEA és oestrogen receptor negativitás mellett. A beteg 3 hónapos antiandrogén-kezelést kapott, majd a daganat szervre lokalizált jellege és a beteg jó általános állapota miatt a prosztata radikális eltávolítása mellett döntöttünk.

2002 augusztusában radikális, perinealis prostatectomiát végeztünk. A műtét során eltávolított preparátumon a patológus számára jeleztük a PET által gyanúsaknak leírt régiót a prosztata jobb lebenyében. Az egészben műtétiileg eltávolított prosztatát a patológus frontális metszésekkel 3-4 mm vastag szeletekre vágta, melyekről digitális fotót készített (3. ábra). Az így nyert szövettani blokkokból formalin-fixálás és paraffinba ágyazás után ún. whole mount metszeteket készítettünk, melyeket – az anatómiai viszonyokat figyelembe véve – mikroszkóposan vizsgáltuk. A szövettani vizsgálat a prosztata jobb lebenyében igazolta a daganat jelenlétét (4. ábra). A tumoros góc a prosztata tokjától mintegy 5 mm-re helyezkedett el. A tumor átmérője a



4. ábra. Műtési preparátum, prosztata jobb lebeny. Hólyagos magvú sejtekből felépülő közepesen differenciált invazív adenocarcinoma (Haematoxylin-eosin festés, közepes nagyítás, 20×)

mikroszkópos vizsgálat során 3-4 mm-nek bizonyult. A vesicula seminalisok nem voltak infiltráltak.

A posztoperatív szak eseménytelenül zajlott. A 10. napon végzett cystographia paravasatumot nem mutatott. A beteg a katéter eltávolítása után jó sugárban vizelt, continens. A két hónappal a műtét után végzett PSA-vizsgálat eredménye: 0,08 ng/ml.

Megbeszélés

A prosztatarák diagnosztikájában rutinszerűen alkalmazott vizsgálómódszerek széles körben elterjedtek. A szűrővizsgálat jelleggel alkalmazott prosztata-specifikus antigén meghatározás, a rectalis digitális vizsgálat és a transrectalis ultrahangvizsgálat felvethetik a prosztatarák gyanúját, melyet szövettani vizsgálatnak kell megerősítenie (3). A prosztatabiopsziák találati arányának növelése érdekében számos biopsziás technika terjedt el. A kezdetben vakon végzett beavatkozásokat felváltották a transrectalis UH segítségével végzett, célzott mintavételek. A ma már hagyományos sextans biopszia eredményességének javítása érdekében egyrészt a szúrások számának növelése, másrészt új képkötő eljárások alkalmazása vált szükségessé (4). Az ultrahangvizsgálat alacsony specificitása, a tumoros terület ultrahangképének változatossága nem teszi alkalmassá a prosztatarák kimutatására. A prosztatarák sok esetben hypoechogén területként látható, ugyanakkor nem minden echoszegény területről igazolódik a tumoros infiltráció (5, 6). A CT-, valamint az MR-képkötés ugyancsak nem képes egyértelműen állást foglalni a prosztatában

észlelhető, különböző sugárelnyelésű, illetve jeladású terimék malignitását illetően. A nagy felbontóképességű, anatómiai metszetképalkotó módszerek mellett új lehetőséget jelent a prosztatarák diagnosztikájában a funkcionális jellegű képi információt szolgáltató, pozitronemissziós tomográfia alkalmazása. A PET-vizsgálat során a szervezetbe bejuttatott, biológiaiilag aktív molekulák eloszlása a szövetekben zajló biokémiai folyamatokról szolgáltat információt. Mivel a betegségek kialakulása során ezen biokémiai folyamatok megváltozása az elsődleges, melyet az anatómiai, strukturális elváltozások általában csak jelentős késéssel követnek, érthető, hogy a PET-módszer nagyobb érzékenységgel és korábban képes a patológiás folyamatok felismerésére és lokalizálására. A PET-vizsgálatokban felhasznált radiofarmakonok térbeli eloszlásának az anatómiai struktúrákhoz való hozzárendelését és ezáltal a kóros folyamatok lokalizálását CT- vagy MR-képek segítségével határozhatjuk meg a vizsgálatok térbeli regisztrációja révén (7).

A prostata PET-vizsgálatára több radiofarmakon is használható. A radiofarmakonok között a leggyakrabban a 18-fluoro-dezoxiglükózzal (FDG) végzett vizsgálatokkal találkozunk (8). Előrehaladott stádiumú, carcinomás betegek eseteiben a távoli metastasisok kimutatására vannak. Sajnos az FDG-vel végzett metabolikus képalkotás nem képes számottevően javítani a primer rák felismerésének megbízhatóságát, ugyanis a leggyakrabban előforduló benignus terimék (a focalis gyulladások és a BPH) a malignus laesiókkal azonos tartományba eső FDG-akkumulációt produkálhatnak. Ennek hátterében az áll, hogy a prosztatarakok túlnyomó része a malignomák lassan növekvő, alacsony metabolikus rátával jellemezhető csoportjába tartozik. Mindemellett a módszer korlátozott térbeli felbontóképessége miatt a biopsziával igazolt és FDG-pozitív esetekben sem lehet a PET-képek alapján nyilatkozni a szerv tokjának vagy a vesicula seminalisoknak az érintettségéről, azaz a lokális invázió mértékéről.

Az esetünkben használt, [^{11}C]-jelzett metionin alkalmazásának eredményességéről a korai prostatacarcinomák kimutatásában még nem közöltek adatokat. A metionin szöveti akkumulációja nagymértékben függ a sejtek alfa-típusú, felszíni aminosav-transzporter molekuláinak számától, így a legtöbb malignus tumor esetében a normál szöveteknél magasabb intracelluláris koncentráció alakul ki. Ugyanakkor a BPH és a gyulladásos infiltrátumok esetében nem várható számottevő metioninhalmozás, mivel nem tartalmaznak nagy számban fokozott aminosav-igényű sejteket. Ez a kedvező szituáció képezheti a carcinomák kimutathatóságának alapját. Figyelembe kell venni ugyanakkor, hogy minden szekretoros funkciójú szövet a produktum fehérjetartalmának és a működés intenzitásának függvényében a többi szövetnél jelentősen magasabb, fiziológias aminosav-felvétellel rendelkezik. Ugyancsak igaz ez a megállapítás a fiziológiásan magas sejtosztódási rátával jellemezhető szövetekre (csontvelő, vékonybélhám stb.). Ennek megfelelően a prostata metioninhalmozása is globálisan magas a radiofarmakon beadását követő első 10-20 percben. Ezt követően azonban a normál mirigyszövet, és feltehetően a gyulladásos területek, valamint a BPH egyaránt gyorsan csökkenő metioninfelvételt mutatnak, míg a malignus karakterű szövetből monoton növekvő aminosav-akkumuláció várható.

Esetünkben a PET-vizsgálat 40. percét követően a normál mirigyszövet metionintartalma a környező lágyrészekével vált azonossá, ugyanakkor a jobb lebeny periferiáján észlelt, focalis halmozás nagyságrendjében összemérhető volt a látótérbe eső csontok funkcionáló csontvelőjében detektálható értékkel.

A PET-MR fúziós képek alkalmasnak bizonyultak a célzott biopszia irányításához, melyet követően az eltávolított prosztatában a szövettani vizsgálattal lokalizált tumor helye azonos volt a PET-képen észlelt halmozás elhelyezkedésével. A teljes mirigy részletes hisztológiája BPH és krónikus gyulladás mellett más lokalizációban nem jelzett malignus transzformációt.

Fentiek alapján elmondhatjuk, hogy alapos klinikai gyanú mellett a prosztata dinamikus PET-vizsgálata [^{11}C]-metionin radiofarmakonnal esetünkben alkalmas eljárásnak bizonyult a malignus góc kimutatására és így célzott biopsziák irányítására. A módszert kismencedei MR-vizsgálattal célszerű kiegészíteni a detektálásra kerülő focusok pontos anatómiai lokalizálása érdekében. Sikeres biopszia esetén a carcinoma korai stádiumban igazolható, és a beteg megkímélhető a sorozatos biopsziák terhelésétől és az esetleges késői diagnózissal együtt járó kedvezőtlenebb prognózistól.

Irodalom

1. Brush, J. P.: Positron emission tomography in urological malignancy. *Curr. Opin. Urol.* 2001 Mar; 11(2): 175–79. Review.
2. Hoh, C. K., Seltzer, M. A., Franklin, J., de Kernion, J. B., Phelps, M. E., Beldegrun, A.: Positron emission tomography in urological oncology. *J. Urol.* 1998 Feb; 159(2): 347–56. Review.
3. Schroder, F. H., Roobol-Bouts, M., Vis, A. N., van der Kwast, T., Kranse, R.: Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology.* 2001; 57: 83–90.
4. Babaian, R. J., Toi, A., Kamoi, K., Troncoso, P., Sweet, J., Evans, R. et al.: A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J. Urol.* 2000; 163(1): 152–57.
5. Sedelaar, J. P., Vijverberg, P. L., De Reijke, T. M., de la Rosette, J. J., Kil, P. J., Braeckman, J. G. et al.: Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and future perspectives. *Eur. Urol.* 2001; 40(3): 275–84.
6. Ellis, W. J., Brawer, M. K.: The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J. Urol.* 1994; 152(6 Pt 2): 2304–307.
7. Lengyel Zs., Fekésházy A., Kálvin B., Galuska L., Szakáll Sz.: Standard PET-vizsgálati protokollok. *Orv. Hetil.*, 2002; 21(Suppl. 3): 1243–48.
8. Price, D., T., Coleman, R. E., Liao, R., P., Robertson, C., N., Polascik, T., J., DeGrado, T., R.: Comparison of [^{18}F]fluorocholine and [^{18}F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J. Urol.* 2002 Jul; 168(1): 273–80.
9. Oyen, W. J., Witjes, J., A., Corstens, F. H.: Nuclear medicine techniques for the diagnosis and therapy of prostate carcinoma. *AU: Eur. Urol.* 2001 Sep; 40(3): 294–99.
10. Morris, M., J., Akhurst, T., Osman, I., Nunez, R., Macapinlac, H., Siedlecki, K., Verbel, D., Schwartz, L., Larson, S. M., Scher, H. I.: Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology.* 2002 Jun; 59(6): 913–18.
11. Nunez, R., Macapinlac, H., A., Yeung, H., W. D., Akhurst, T., Cai, S., Osman, I., Gonen, M., Riedel, E., Scher, H. I., Larson, M. S.: Combined ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *Med. J. Nud.* 2002 Jan; 43(1): 46–55.