

PET/CT s ^{18}F -fluórcholínom pri hodnotení terapeutickú odpovede kastračne rezistentného karcinómu prostaty

Doc. MUDr. Soňa Balogová, PhD.¹, MUDr. Lucia Noskovičová¹, MUDr. Lucia Kaliská FEBMN², MUDr. Marika Vereb, FEBMN³, MUDr. Marek Bartovic¹

¹Klinika nukleárnej medicíny LF UK a OÚSA, Bratislava

²Inštitút nukleárnej a molekulárnej medicíny, pracovisko Banská Bystrica

³Nuklearmedizin, Klinikum Kassel, Kassel, Nemecko

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty (CRPC) je progredujúce ochorenie so stúpajúcou sérovou hladinou PSA, progresiou metastatického postihnutia a klinických symptómov aj napriek kastračným sérovým hladinám testosterónu. Aj v tomto štádiu ochorenia sú k dispozícii možnosti liečby, ktorej cieľom je dosiahnutie kontroly, zmiernenie alebo eliminácia prejavov ochorenia prítomných v čase nasadenia liečby a zabránenie alebo oddialenie ďalších prejavov ochorenia. Detekcia progresie CRPC počas potenciálne toxické a nákladnej alebo inovatívnej liečby v klinickom skúšaní má význam, pretože môže byť signálom na jej prehodnotenie, najmä ak viaceré možnosti ostávajú ešte otvorené. V tejto situácii je významné identifikovanie spoľahlivého diagnostického testu, ktorý by mohol v klinickom skúšaní nahradiť ako ukazovateľ celkové prežívanie a/alebo prežívanie bez progresie. Sledovanie variácie sérovej hladiny PSA ako miery odpovede CRPC na liečbu je užitočné, ale jeho významnosť nie je jasne definovaná a samotný pokles sérovej hladiny PSA neumožňuje akceptovanie inovatívnej liečby ako efektívnej. Morfológické kritériá RECIST 1.1 sú pri CRPC použiteľné len obmedzene. Nepriama vizualizácia kostných metastáz pomocou scintigrafie alebo PET/CT skeletu nie je na včasné hodnotenie efektu liečby vhodná pre možný flare-up fenomén. Výhodnejšia je priama vizualizácia lézií CRPC. PET/CT s ^{18}F -cholínom (FCH) je akceptovaná pre staging a restaging karcinómu prostaty a má pre lézie CRPC lepšiu senzitivnosť ako PET/CT s ^{18}F -deoxyglukózou (FDG). PET/CT s FCH sa javí užitočnou pri včasnom hodnotení terapeutickú odpovede CRPC, kedy môže poskytnúť užitočnú prognostickú informáciu, jej rutinné akceptovanie v tejto indikácii však vyžaduje ďalšie overenie. Článok prináša zhrnutie dostupných údajov o PET/CT s FCH ako navrhovanej metóde pri včasnom hodnotení terapeutickú odpovede CRPC.

Kľúčové slová: kastračne rezistentný karcinóm prostaty, PET/CT, ^{18}F -cholín, terapeutická odpoveď, PSA.

^{18}F -choline PET/CT in evaluation of therapeutic response of castration-resistant prostate cancer

Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is a progressive disease with rising serum PSA levels, with progression of metastatic involvement and of clinical symptoms in spite of castrate serum testosterone levels. Also at this stage of disease, several therapeutic options are available. The aim of these treatments is to achieve a disease control, to relief or eliminate symptoms present at initiation of treatment and to prevent or delay the appearance of new symptoms of the disease. Detection of progression of CRPC during potentially toxic and expansive or innovative treatment investigated in a clinical trial is of interest since it may warn the need for its eventual change, particularly if several therapeutic options remain open. In this situation, it is important to identify a reliable diagnostic that could in clinical trials replace the progression free survival and overall survival as an end point. Monitoring the variations of serum PSA levels as a measure of therapeutic response of CRPC is useful, but its significance is not clearly defined and decrease in serum PSA levels itself does not permit to accept an innovative treatment as effective. Morphologic criteria RECIST 1.1 are in CRPC of limited applicability. Indirect visualisation of bone metastases with bone scintigraphy or PET/CT is not suitable for early evaluation of therapeutic effect due to possible flare-up phenomenon. More convenient is a direct visualisation of CRPC lesions. ^{18}F -choline (FCH) PET/CT is accepted for staging and restaging of prostate cancer and shows a better sensitivity for CRPC lesions than ^{18}F -deoxyglucose (FDG) PET/CT. FCH PET/CT seems also to be useful in early evaluation of therapeutic response of CRPC when it can also provide with useful prognostic information. However, its acceptance for routine use warrants further prospective studies. Present article summarise available data on use of FCH PET/CT as a potential method for early evaluation of therapeutic response of CRPC.

Key words: castration-resistant prostate cancer, PET/CT, ^{18}F -choline, therapeutic effect, PSA.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 170–173

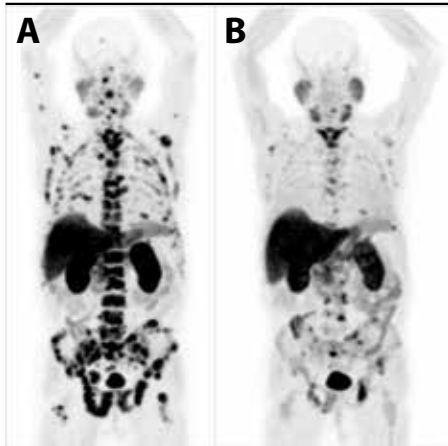
Úvod

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty (castration-resistant prostate cancer, CRPC) je bez ohľadu na jeho detegovateľný rozsah progredujúce ochorenie v zmysle stúpajúcej sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (prostate-specific antigen, PSA), progresie mäkkotkanivového a/alebo kostného metasta-

tického postihnutia a klinických symptómov aj napriek kastračným sérovým hladinám testosterónu dosiahnutým chirurgickou alebo chemickou kastráciou (1). Aj v tomto štádiu ochorenia sú k dispozícii efektívne možnosti liečby zahŕňajúce biologickú (sipuleucel-T), cytotoxickú (docetaxel, cabazitaxel), hormonálnu liečbu (abirateron a enzalutamid) alebo špecifickú

kostnú liečbu zahŕňajúcu metabolické rádioizotopové metódy (chlorid radnatý (^{223}Ra), chlorid stronnatý (^{89}Sr) a leixidronát sodno samaritý (^{153}Sm) s afinitou k novovytvorenému kostnému tkanivu) a protilátku inhibujúcu interakciu medzi kostným tkanivom a metastázou (denosumab) (1, 2). Cieľom liečby CRPC je dosiahnutie kontroly, zmiernenie alebo eliminácia prejavov ochorenia

Obrázok 1. PET/CT s FCH pred liečbou (A) a po 7 cykloch docetaxelu (B): parciálna terapeutická odpoveď, bez nových lézií. Pokles PSA z 1515 ng/ml na 234 ng/ml (-85 %). Konkordantný nález PET/CT s FCH a PSA.



prítomných v čase nasadenia liečby a zabránenie alebo oddialenie ďalších prejavov ochorenia (1).

Detekcia progresie CRPC počas potenciálne toxickéj a nákladnej alebo inovatívnej liečby v klinickom skúšaní má význam, pretože môže byť signálom na jej prehodnotenie, najmä ak viaceré možnosti ostávajú ešte otvorené. V tejto situácii je významné identifikovanie spoľahlivého diagnostického testu, ktorý by mohol v klinickom skúšaní nahradiť ako ukazovateľ (end-point) celkové prežívanie a/alebo prežívanie bez progresie, ktorého stanovenie je časovo náročné a závisí od organizácie a efektívnosti klinického sledovania.

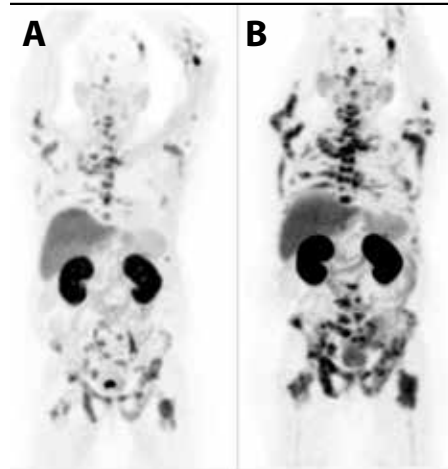
Cieľom článku je poskytnúť prehľad akceptovaných možností a zhrnúť dostupné údaje o PET/CT s FCH ako navrhovanej metóde pri včasnom hodnotení terapeutickéj odpovede CRPC.

Hodnotenie terapeutickéj odpovede CRPC pomocou sérovej hladiny PSA

Prostate cancer working group 2 (PCWG2) definuje progresu PSA ako vzostup jej relatívnej sérovej hladiny o $\geq 25\%$ alebo vzostup absolútnej hodnoty jej sérovej hladiny o ≥ 2 ng/ml hodnoty nadiru (1). Samotná progresia PSA však nie je nevyhnutne indikáciou na ukončenie liečby, pretože v niektorých prípadoch môže po iniciálnom poklese stúpať a stabilizovať sa na určitej hladine aj bez klinických prejavov progresie ochorenia (3).

Pre hodnotenie priaznivej terapeutickéj odpovede nie je indikovaná jasná hodnota poklesu relatívnej a/alebo absolútnej hodnoty PSA a v praxi akýkoľvek pokles sérovej hladiny PSA bez objavenia sa alebo zhoršenia klinických symptómov podporuje pokračovanie v liečbe (1).

Obrázok 2. PET/CT s FCH pred liečbou (A) a po 4 mesiacoch liečby abirateronom (B): metabolická, veľkostná aj početná progresia nálezu. Pokles PSA z 235 ng/ml na 188 ng/ml (-20 %). Diskordantný nález PET/CT s FCH a PSA.



Celkovo významnosť variácie sérovej hladiny PSA nie je pri hodnotení terapeutickéj odpovede CRPC jasne definovaná a samotná neumožňuje akceptovanie inovatívnej liečby ako efektívnej (1). Príklad hodnotenia terapeutickéj odpovede CRPC pomocou PET/CT s FCH a PSA znázorňuje obrázok 1 – 3.

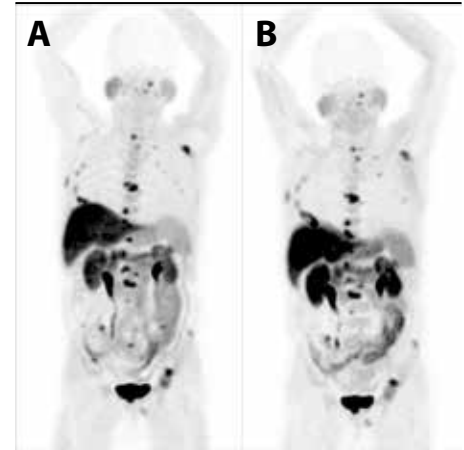
Hodnotenie terapeutickéj odpovede CRPC pomocou morfológických kritérií

Rádiologické hodnotenie terapeutickéj odpovede CRPC pomocou kritérií terapeutickéj odpovede pre solídne nádory (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1, RECIST 1.1) má pri tomto type ochorenia len obmedzené možnosti, pretože sú aplikovateľné najmä pre lézie v mäkkých tkanivách, prítomných len asi u $\frac{1}{4}$ pacientov s CRPC (3, 4). Ďalším obmedzením použiteľnosti kritérií RECIST 1.1 pri CRPC je požadovaný rozmer lézií pre hodnotenie terapeutického efektu: cieľovou môže byť lézia v mäkkých tkanivách alebo osteolytická lézia s rozmerom ≥ 10 mm v krátkej osi alebo lymfatická uzlina s rozmerom ≥ 15 mm v krátkej osi. Po predchádzajúcich líniiach liečby však čisto osteolytické kostné lézie nepatria pri CRPC k častým nálezom a objemná lymfadenopatia alebo viscerálne metastázy sa takisto vyskytujú len zriedkavo. Aj pri metastatickom CRPC je časté, že nie je možné identifikovať cieľové lézie zodpovedajúce kritériám RECIST 1.1 (3, 5).

Hodnotenie terapeutickéj odpovede CRPC pomocou scintigrafie alebo PET/CT skeletu

Pre celotelové zhodnotenie kostného metastatického postihnutia pri CRPC pomocou funk-

Obrázok 3. PET/CT s FCH pred liečbou (A) a po 5 cykloch docetaxelu (B): stabilný nález. Vzostup PSA z 196 ng/ml na 343 ng/ml (+75 %). Diskordantný nález PET/CT s FCH a PSA.



čných zobrazovacích metód nukleárnej medicíny sú k dispozícii konvenčná scintigrafia skeletu s bisfosfonátmi (^{99m}Tc) a hybridná pozitronová emisná tomografia/počítačová tomografia (PET/CT) s ^{18}F -fluoridom sodným (NaF). Technicky poskytujú PET/CT s NaF lepšiu senzitivnosť, priestorové rozlíšenie a reprodukovateľnosť ako konvenčná scintigrafia s bisfosfonátmi (^{99m}Tc) (6). Pre obe metódy je diagnostickým cieľom nešpecifická kostná reakcia na poškodenie akejkoľvek etiológie. Navyše, flare-up fenomén (fenomén vzplanutia) ako paradoxné zhoršenie nálezu konvenčnej scintigrafie alebo PET/CT skeletu po účinnej liečbe vedúcej k sklerotizácii kostných metastáz neumožňuje ich využitie na presné a včasné zhodnotenie efektu liečby a potrebné sú sekvenčné vyšetrenia s dostatočným časovým odstupom (6, 7, 8). Opísaná bola aj paradoxná kompletná normalizácia nálezu scintigrafie skeletu aj napriek stúpajúcej sérovej hladine PSA u pacienta s mnohopočetnými kostnými metastázami CRPC liečeného inhibítorom tyrozínkinázy sunitinobom (9).

Celkovo, konvenčná scintigrafia alebo PET/CT skeletu umožňujú pri CRPC skoršiu detekciu progresie, ako potvrdenie priaznivej efektu liečby, čo môže prispieť k nesprávnemu rozhodnutiu o predčasnom ukončení liečby pri predpokladanej absencii jej efektu (1, 6, 7, 8).

Hodnotenie terapeutickéj odpovede CRPC pomocou PET/CT s molekulovými markermi metabolizmu

Inú možnosť zhodnotenia celotelového rozsahu CRPC predstavuje priama vizualizácia kostných, uzlinových a viscerálnych lézií CRPC pomocou PET/CT s markerom glukózového metabolizmu ^{18}F -deoxyglukózou (FDG) alebo

s markerom lipidového metabolizmu FCH. FDG je referenčným rádiofarmakom pre onkologickú PET diagnostiku a hoci je jej použitie indikované v situáciách, keď je diagnostickým cieľom zvýšený influx značenej glukózy do nádorových buniek, FDG nie je explicitne registrovaná pre žiadnu z klinických situácií karcinómu prostaty. FCH vykazuje vo všetkých klinických situáciách karcinómu prostaty lepšie diagnostické parametre ako FDG a z dôvodu orientácie pivotných štúdií je v súčasnosti registrovaným rádiofarmakom na detekciu metastatických lézií karcinómu prostaty. Kritériá RECIST 1.1 akceptujú objavenie novej lézie na PET/CT s FDG ako kritérium pre progresiu ochorenia (4), čo možno aplikovať aj na PET/CT s FCH.

Pri metastatickom CRPC je len asi 44 % lézií FDG avidných (10) a vysoký glukózový metabolizmus léziami CRPC indikuje nepriaznivú prognózu v zmysle kratšieho celkového prežívania (11).

U pacientov s metastatickým CRPC identifikuje FCH celkovo viac lézií, ako FDG (12). Zhoda nálezov PET/CT s FCH, scintigrafie skeletu a CT bola pozorovaná pre 81 % lézií a v prípade nezgodných nálezov priniesla správnu informáciu PET/CT s FCH v 79% prípadov (13). Celkovo, pre kostné metastázy CRPC vykazuje FCH porovnateľnú senzitivnosť a lepšiu špecifickosť ako NaF (14). Pre metastatické lézie CRPC bez ohľadu na ich lokalitu vykazuje FCH lepšiu senzitivnosť ako FDG (10, 12, 13).

Hodnotenie terapeutick^e odpovede CRPC pomocou PET/CT s ¹⁸F-cholínom

Klinický význam PET/CT s FCH je dokumentovaný pre iničiálny staging vysokorizikového karcinómu prostaty a pre restaging recidivujúceho karcinómu prostaty.

PET/CT s FCH, podobne ako CT alebo MRI, neumožňuje vo včasných štádiách karcinómu prostaty detekciu mikrometastatického uzlinového postihnutia (15, 16). Pri hodnotení CRPC je však cieľom hodnotenie terapeutick^e odpovede makroskopických lézií a v tejto indikácii boli pre PET/CT s FCH potvrdené lepšie diagnostické parametre ako pre CT (15).

V súčasnosti sú k dispozícii štyri štúdie skúmajúce význam PET/CT s FCH pri hodnotení terapeutick^e odpovede CRPC.

Balogová et al. (5) retrospektívne porovnávali nález PET/CT s FCH, MRI chrbtice, (spine MRI) a evolúciu sérových hodnôt PSA u 9 pacientov s metastatickým CRPC počas 30 terapeutických intervalov (TI): abirateron (n = 6), iná hormonál-

na liečba (n = 2), cabazitaxel (n = 4), docetaxel (n = 3), iná cytotoxická liečba (n = 3), rôzna liečba (n = 3) alebo prestávka v liečbe (n = 9). Pri zaslepenom hodnotení PET/CT s FCH a sMRI realizovaných na začiatku a na konci TI bola vizuálne hodnotená progresia (početná, veľkostná, metabolická progresia), respektíve chýbajúca progresia nálezu. Kritériom na progresiu ochorenia podľa sérovej hladiny PSA bol jej vzostup o $\geq 25\%$. Pri vizuálnom hodnotení PET/CT s FCH chrbtice (sPET/CT s FCH) bol jej nález zhodný so sMRI pre 27/30 = 90 % TI a zodpovedal progresii v 11 prípadoch a chýbajúcej progresii v 16 prípadoch. V jednom prípade epidurálnej infiltračie a v jednom prípade lézie s priemerom 6 mm bol zaznamenaný falošne negatívny nález na sPET/CT s FCH a skutočne pozitívny nález na sMRI. Naopak, v jednom prípade bola lézia v sakre identifikovaná pomocou sPET/CT s FCH, ale nie pomocou sMRI. Ak bol porovnávaný nález celotelovej (whole-body) PET/CT s FCH (wbPET/CT s FCH) a sMRI: zhoda nálezov v zmysle progresie, respektíve chýbajúcej progresie CRPC bola pozorovaná v 24/30 = 80 % TI. Vo všetkých diskrepantných prípadoch indikovala wbPET/CT s FCH progresiu, zatiaľ čo sMRI priniesla falošne negatívny nález v zmysle progresie CRPC ($p < 0,03$). Progresia ochorenia a vzostup sérovej hladiny PSA o $\geq 25\%$ boli pozorované pre 16 TI pomocou sPET/CT s FCH, pre 13 TI pomocou sMRI a pri 19 TI pomocou wbPET/CT s FCH. Ak by bol za kritérium progresie ochorenia považovaný len vzostup sérovej hladiny PSA o $\geq 25\%$, falošne negatívny nález pre progresívne ochorenie by bol zaznamenaný na základe sPET/CT s FCH v 6 prípadoch, na základe sMRI v 5 prípadoch, ale len v dvoch prípadoch hodnotenia na základe wbPET/CT s FCH.

Celkovo, pri hodnotení terapeutick^e odpovede metastatického CRPC bola pozorovaná vysoká konkordancia nálezov sPET/CT s FCH a sMRI, zatiaľ čo wbPET/CT s FCH berúc do úvahy kostné lézie aj metastázy v mäkkých tkanivách identifikovala progresiu ochorenia signifikantne častejšie ako sMRI. Významným pozorovaním tejto štúdie je, že nebol zaznamenaný nález hibernácie ani metabolického flare-up fenoménu ako reakcie na podávanú liečbu.

Caffo et al. (17) prospektívne hodnotili terapeutický efekt enzalutamidu u 31 pacientov s metastatickým CRPC. PET/CT s FCH bola realizovaná pred liečbou a po 3 a 7 mesiacoch liečby. Pre kvantitatívnu analýzu terapeutick^e odpovede boli u každého pacienta identifikované metabolicky najaktívnejšie lézie. U 12/31 pacientov, ktorí nepodstúpili iničiálnu radikálnu liečbu bola

za cieľovú léziu považovaná aj prostata. Po liečbe bol zaznamenaný pokles metabolickej aktivity lézií CRPC o 25 % ($p = 0,012$) a 43 % ($p = 0,009$) po 3 a 7 mesiacoch liečby enzalutamidom. Objem cieľových lézií poklesol po 3 a 7 mesiacoch liečby enzalutamidom o 73 % ($p = 0,002$) a 90 % ($p = 0,005$). Celkovo bolo konštatované, že liečba enzalutamidom vedie na PET/CT s FCH k významnému poklesu metabolickej aktivity aj objemu cieľových lézií CRPC.

Kwee et al. (18) analyzovali prognostickú hodnotu stanovenia metabolicky aktívneho nádorového objemu (metabolically active tumour volume, MATV) pomocou PET/CT s FCH u 30 pacientov s CRPC. Metastatické ochorenie bolo kvantifikované na základe maximálnej štandardizovanej hodnoty akumulácie (SUVmax), MATV, a celkovej metabolickej aktivity lézií (total lesion activity, TLA) ako $TLA = MATV \times$ priemerná hodnota SUVmax. MATV sa pohyboval medzi 0,12 – 1543,9 ml (medián 52,6 ml), TLA sa pohybovala medzi 0,40 – 6688,7 g (medián 225,1 g). Sérová hladina PSA v čase PET/CT s FCH významne korelovala s MATV ($r = 0,65$, $p = 0,0001$) a TLA ($r = 0,60$, $p = 0,0005$), ale nie s SUVmax. Počas klinického sledovania v trvaní 6 – 38 mesiacov (medián 23 mesiacov) bolo celkové prežívanie pacientov s CRPC štatisticky významne asociované s MATV ($p = 0,0068$), TLA ($p = 0,0072$), a najvyššou hodnotou SUVmax ($p = 0,0173$). Pozorovaná bola aj hraničná korelácia so sérovou hladinou PSA ($p = 0,0458$). V univariantnej analýze ostali štatisticky významnými prediktormi celkového prežívania len MATV a TLA. Pri Kaplanovej-Meierovej analýze boli pozorované štatisticky významné rozdiely v prežívaní v rámci skupín stratifikovaných podľa mediánu MATV (log-rank $p = 0,0371$), TLA (log-rank $p = 0,0371$), a najvyššej hodnoty SUVmax (log-rank $p = 0,0223$).

Celkovo bolo konštatované, že kvantitatívne volumetrické a metabolické ukazovatele CRPC pri PET/CT s FCH môžu poskytnúť užitočnú informáciu o celkovej aktivite a prognóze ochorenia a môžu byť užitočné pri plánovaní individuálne adaptovanej liečby pacientov s CRPC.

De Giorgi et al. (19) hodnotili význam PET/CT s FCH pri včasnom hodnotení terapeutick^e odpovede a predikcii prežívania bez recidívy a celkového prežívania u pacientov s metastatickým CRPC. Analyzované boli údaje 43 pacientov s metastatickým CRPC liečených abirateronom po liečbe docetaxelom. Sérová hladina PSA bola v rámci monitorovania terapeutického efektu stanovená v mesačných intervaloch a PET/CT s FCH bola realizovaná pred 3 – 6

týždňami po nasadení liečby. Pokles sérovej hladiny PSA o $\geq 50\%$ bol pozorovaný u 21/43 = 49 % pacientov. Efekt liečby bol hodnotený pomocou PET/CT s FCH u 42/43 pacientov. Sklerotizácia kostných lézií bola pozorovaná u 4/42 = 10 % pacientov. V univariantnej analýze boli pokles PSA a terapeutická odpoveď na PET/CT s FCH prediktívne pre dĺžku prežívania bez recidívy a pokles PSA a progresia vs. chýbajúca progresia na PET/CT s FCH boli prediktívne pre celkové prežitie. V multivariantnej analýze ostala len progresia vs. chýbajúca progresia na PET/CT s FCH štatisticky významná pre prežitie bez recidívy a celkové prežitie ($p = 0,022$ a $p = 0,027$). Aj v tejto štúdii PET/CT s FCH poskytla pridanú prediktívnu informáciu o klinickom výsledku CRPC k informácii o terapeutickú odpovedi hodnotenej pomocou variácie sérovej hladiny PSA, čo podporuje ďalšie skúmanie klinického významu PET/CT s FCH v hodnotení terapeutickú odpovedi CRPC.

Záver

PET/CT s FCH prináša pri CRPC možnosť celotelového stanovenia rozsahu a metabolickej aktivity ochorenia. Pri hodnotení terapeutického efektu CRPC pomocou PET/CT s FCH nebola v jeho léziách pozorovaná hibernácia ani metabolický flare-up fenomén a PET/CT s FCH má potenciál priniesť v tejto indikácii pridanú informáciu k samotnému sledovaniu variácie sérovej hladiny PSA a poskytnúť aj užitočnú prognostickú informáciu. Na rutinné uplatnenie metódy je však potrebné jej ďalšie prospektívne zdokumentovanie.

Literatúra

- Scher HI, Morris MJ, Basch E, et al. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3695-704.
- Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, et al. Castration-resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies. *Drugs*. 2010;70(8):983-1000.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1148-1159.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
- Balogova S, Zakoun JB, Michaud L, et al. Whole-body 18F-fluorocholine (FCH) PET/CT and MRI of the spine for monitoring patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: a pilot study. *Clin Nucl Med*. 2014;39(11):951-959.
- Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: ^{99m}Tc -MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ^{18}F -Fluoride PET, and ^{18}F -Fluoride PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47:287-297.
- Pollen JJ, Witztum KF, Ashburn WL. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;142(4):773-776.
- Ryan CJ, Shah S, Efsthathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res*. 2011;17(14):4854-4861.
- Dror Michaelson M, Regan MM, Oh WK, et al. Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(5):913-920.
- Zukotynski KA, Kim CK, Gerbaudo VH, et al. (18)F-FDG-PET/CT and (18)F-NaF-PET/CT in men with castrate-resistant prostate cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;5(1):72-82.
- Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Baseline 18F-FDG PET/CT parameters as imaging biomarkers of overall survival in castrate-resistant metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2013;54(8):1195-1201.
- Price DT, Coleman RE, Liao RP, et al. Comparison of [18F]fluorocholine and [18F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(1):273-280.
- McCarthy M, Siew T, Campbell A, et al. ^{18}F -Fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(1):14-22.
- Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (^{18}F) and sodium fluoride (^{18}F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(4):448-457.
- Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Evaluation of (^{18}F)-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(2):253-263.
- Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. ^{18}F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010;254(3):925-933.
- Caffo O, Maines F, Donner D, et al. Impact of enzalutamide administration on primary prostate cancer volume: a metabolic evaluation by choline positron emission tomography in castration-resistant prostate cancer patients. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(5):312-316.
- Kwee SA, Lim J, Watanabe A, et al. Prognosis Related to Metastatic Burden Measured by 18F-Fluorocholine PET/CT in Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2014;55(6):905-910.
- De Giorgi U, Caroli P, Burgio SL, et al. Early outcome prediction on 18F-fluorocholine PET/CT in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. *Oncotarget*. 2014;5(23):12448-12458.

Doc. MUDr. Soňa Balogová, PhD.

Klinika nukleárnej medicíny LF UK a OUSA

Heydukova 10, 812 50 Bratislava
sona.balogova@ousa.sk

