

ZOBRAZENÍ KARCINOMU PROSTATY NA MOLEKULÁRNÍ ÚROVNI – NAŠE ZKUŠENOSTI

MOELCULAR IMAGING OF THE PROSTATIC CARCINOMA – OUR EXPERIENCE

přehledový článek

Jiří Ferda¹
Jan Kastner¹
Eva Ferdová¹
Hynek Mírka¹
Milan Hora²
Ondřej Hes³
Jindřich Fínek⁴
Boris Kreuzberg¹

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

³Šiklův ústav patologické anatomie LF UK a FN, Plzeň

⁴Onkologické a radioterapeutické oddělení FN, Plzeň

Přijato: 15. 8. 2012.

Korespondenční adresa:

prim. doc. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR: Koncepční rozvoj výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň.

SOUHRN

Ferda J, Kastner J, Ferdová E, Mírka H, Hora M, Hes O, Fínek J, Kreuzberg B. Zobrazení karcinomu prostaty na molekulární úrovni – naše zkušenosti

Indikace zobrazovacích metod prodělaly v posledních letech mimořádný vývoj. Spojené aplikace magnetické rezonance, jako jsou spektroskopie, difuzní zobrazení a farmakokinetická analýza pomohly zařadit do diagnostického algoritmu karcinomu prostaty efektivní komplexní vyšetřovací protokol pro nemocné se zvýšenými hladinami PSA. Pro případ nutnosti přesného posouzení lokálního šíření tumoru zůstávají nejefektivnější T2 vážené obrazy s vysokým prostorovým rozlišením. Zavedení cholinu značného fluorem 18 do klinické praxe umožnilo rutinní použití PET/CT nejen pro vlastní detekci nádoru, ale i pro hodnocení uzlinových a kostních metastáz. Při restagingu je odhalení příčiny biochemického relapsu onemocnění také možnou indikací ¹⁸F-FCH-PET/CT, které vykazuje vyšší úspěšnost než magnetická rezonance. Nádorem vyvolanou indukci osteoblastické aktivity u ve skeletu disseminovaného onemocnění je možné hodnotit pomocí ¹⁸F-NaF-PET/CT.

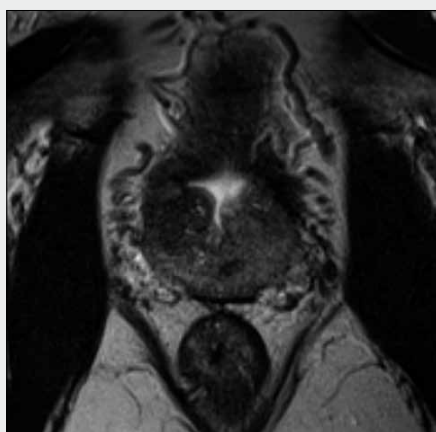
Klíčová slova: karcinom prostaty, spektroskopie, ¹⁸F-fluorocholin, ¹⁸F-natriumfluorid.

SUMMARY

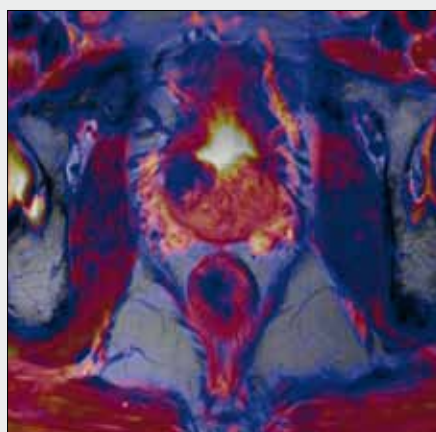
Ferda J, Kastner J, Ferdová E, Mírka H, Hora M, Hes O, Fínek J, Kreuzberg B. Molecular imaging of the prostatic carcinoma – our experience

The indications of the imaging methods underwent the exceptional evolution in last years. The united applications of the magnetic resonance imaging including the spectroscopy, diffusion imaging and pharmacokinetic evaluation helped to introduce the complex diagnostic algorithm to patients with pathologically elevated PSA levels. In cases of needed precise local staging, the most effective modality remains general T2 weighted imaging using high resolution data acquisition. The introduction of the choline labeled with fluorine 18 enables the routine clinical use of PET/CT not only in detection of the tumor, but also in detection of lymph node and skeleton dissemination. In cases of restaging of the disease including biochemically relapsing tumor, the ¹⁸F-FCH-PET/CT reached the important improvement in comparison to magnetic resonance. The tumor-induced osteoblastic activity in skel- etally disseminated prostatic cancer could be assessed using ¹⁸F-NaF-PET/CT.

Key words: prostatic carcinoma, spectroscopy, ¹⁸F-fluorocholine, ¹⁸F-natriumfluoride.

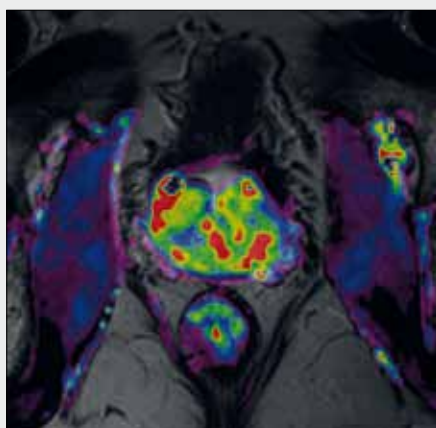


▲ Obr. 1A

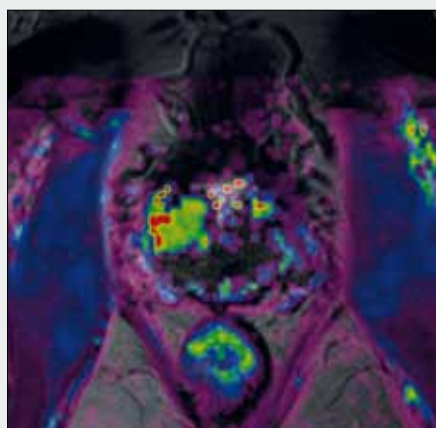


▲ Obr. 1B

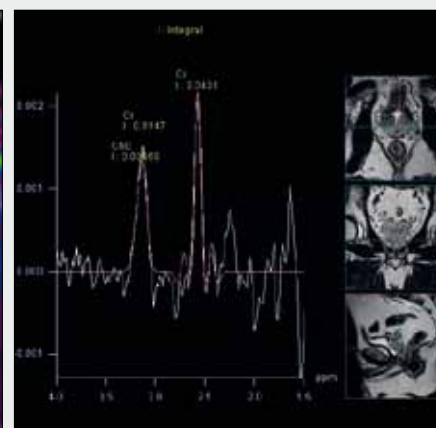
Obr. 1. 3T MRI, karcinom prostaty u nemocného po TURP. A – TSE T2; B – DWI; C – mapa průtočného objemu; D – mapa Ktrans; E – spektroskopie
 Fig. 1. 3T MRI, prostatic carcinoma in the gland after TURP. A – TSE T2; B – DWI; C – map of flow volume; D – Ktrans map; E – spectroscopy



▲ Obr. 1C



▲ Obr. 1D



▲ Obr. 1E

ÚVOD

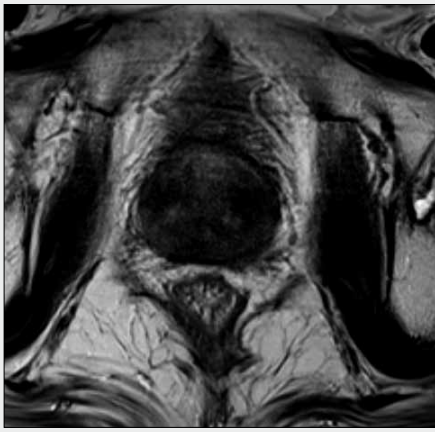
Karcinom prostaty představuje medicínský a socioekonomický problém mužské populace, jehož závažnost stoupá vzhledem k tomu, že se v celosvětovém měřítku jedná o jednu z nejčastějších příčin morbidit a mortality ve vyšším středním a starším věku (1, 2). Základními diagnostickými problémy u karcinomu prostaty je odhalení nádoru, rozlišení mezi nádory vyšší agresivity a nádory s perspektivou pomalé nebo žádné progresse. Dále jde o problémy plánování léčby a kontroly jejího efektu. Zobrazení vlastní tkáně nádoru prostaty je při použití postupů zobrazení obvyklých u jiných nádorů

velmi nesnadné, selhávají metody zobrazení pomocí kontrastního CT vyšetření, běžných postupů zobrazení magnetickou rezonancí i PET/CT s aplikací ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy. U metastatického onemocnění u karcinomu prostaty je široce známa tvorba osteoplastických metastáz viditelných na prostých snímcích, CT i zobrazitelných pomocí scintigrafie s ^{99m}Tc-difosfonáty. Jelikož se u karcinomu prostaty jedná v mnoha ohledech o onemocnění s podobnými medicínskými problémy, jako je známe u karcinomu prsu, vyvstává v moderní medicíně nutnost vytvoření racionálních diagnostických postupů. Z výše

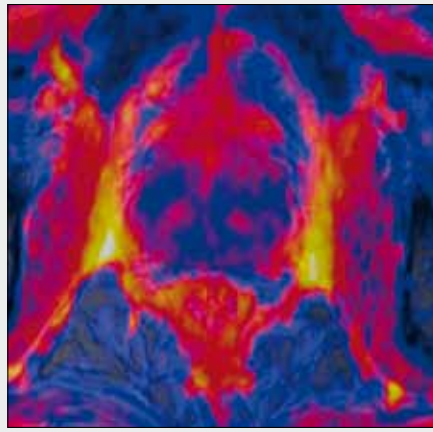
Tab. 1. Zobrazení prostaty – indikace leden – červen 2012

Table 1. Prostatic imaging – indications between january and june 2012

	Celkem	Hledání tumoru	Staging /RT	Restaging	Bioch. relaps	Kostní metastázy
MRI prostaty	189					
urologie		104	23		4	0
onkologie		4	34	15	5	0
¹⁸F-FCH-PET/CT	39					
urologie		7	11			
onkologie		2	0	7	8	4
¹⁸F-NaF-PET/CT	18					
urologie						0
onkologie						18

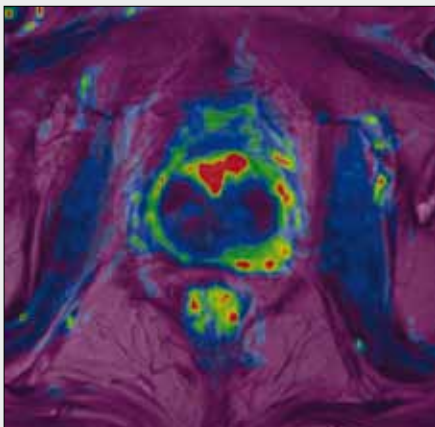


▲ Obr. 2A

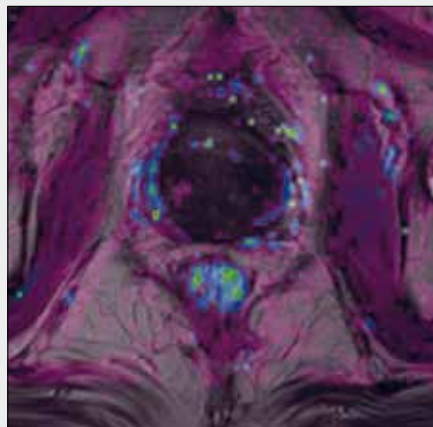


▲ Obr. 2B

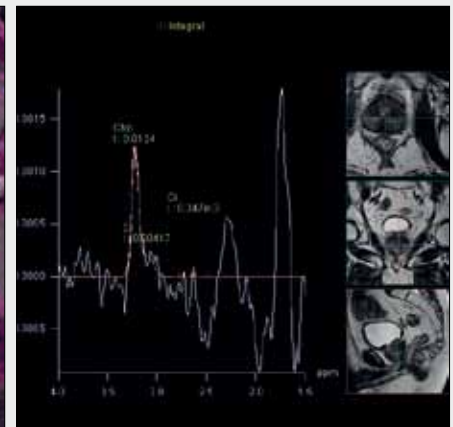
Obr. 2. 3T MRI, rekurence karcinom prostaty v dorzální části žlázy u nemocného po radioterapii. A – T2E T2; B – DWI; C – mapa průtočného objemu; D – mapa Ktrans; E – spektroskopie
Fig. 2. 3T MRI, recurrent prostatic carcinoma in the posterior part of the gland after radiotherapy. A – T2E T2; B – DWI; C – map of flow volume; D – Ktrans map; E – spectroscopy



▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D



▲ Obr. 2E

uvedených skutečností vyplývá, že je nutné využívat metody, které se často odlišují od konvenčních přístupů k zobrazování většiny nádorů. V práci se věnujeme využití magnetické rezonance a dále hybridního zobrazení PET/CT s aplikací ^{18}F -fluorocholinu (^{18}F -FCH-PET/CT) a ^{18}F -natriumfluoridu (^{18}F -NaF-PET/CT) u nemocných s karcinomem prostaty ve vyhledávání, stagingu a restagingu karcinomu prostaty. Vycházíme z vlastních zkušeností s využitím postupů molekulárního zobrazování a z analýzy indikací jednotlivých metod provedených na základě indikací z Urologické kliniky a Onkologického a radioterapeutického oddělení FN v Plzni.

MATERIÁL A METODA

Naše pracoviště působí jako jediné specializované pracoviště pro zobrazení karcinomu prostaty pro populaci nemocných 650 00 obyvatel. Z urologické kliniky bylo za 6 měsíců indikováno 149 nemocných, z onkologického a radioterapeutického oddělení 97 nemocných. V analýze souboru bylo hodnoceno zastoupení jednotlivých zobrazení a jejich rozložení z hlediska indikací – primární detekce nádoru, staging uzlinových metastáz, staging kostních metastáz, indikace z důvodu biochemického relapsu onemocnění, hodnocení účinku antian-

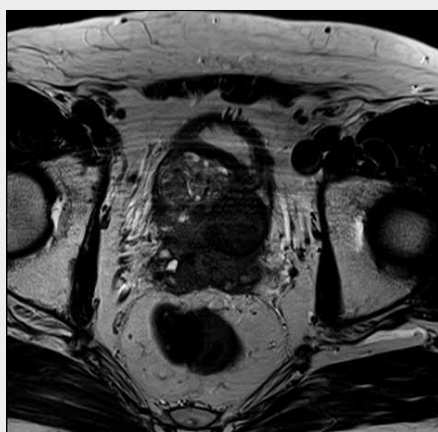
drogenní terapie na žlázu, hodnocení účinku terapie kostních metastáz.

Magnetická rezonance

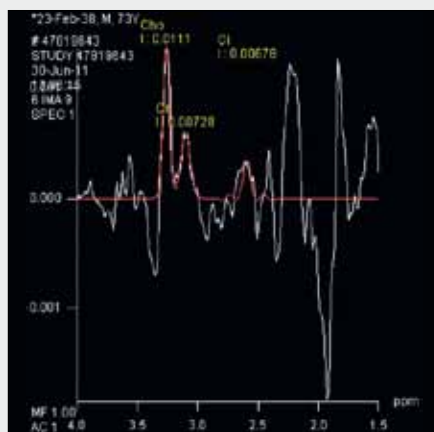
Vyšetření provádíme na 3 T přístroji (Skyra 3 T, Siemens, Erlangen, Německo) protokolem, který zahrnuje provedení T2 vážených obrazů rychlého spinového echa ve třech rovinách, T1 vážených obrazů, difuzního zobrazení, provedení MR spektroskopie technikou 3D-chemical-shift a poté dynamicky po podání gadoliniové k.l. Způsob hodnocení v sobě zahrnuje posouzení T2 vážených obrazů, difuzně vážených obrazů, přítomnosti elevace cholin-creatinového kmitu vůči citrátu a dále farmakodynamickou analýzy, jak již bylo publikováno (3, 5–8). Hlavními indikacemi metody je primární detekce karcinomu u nemocných s elevací PSA a s poklesem poměru volné k vázané frakci, lokální staging tumoru před radikální prostatektomií (RAPE), plánování radioterapie a hodnocení účinku antiandrogenní léčby (9, 10).

^{18}F -FCH-PET/CT

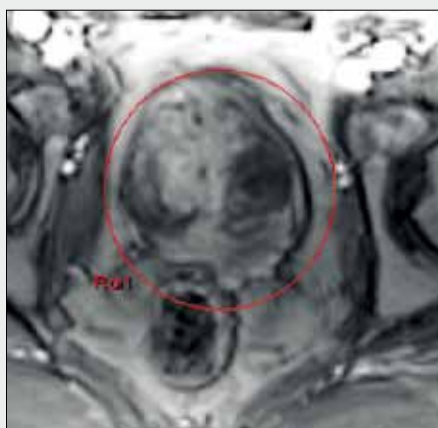
Vyšetření provádíme po aplikaci ^{18}F -FCH v dávce 2 MBq/kg, vzhledem k rychlému dosažení ustáleného stavu distribuce



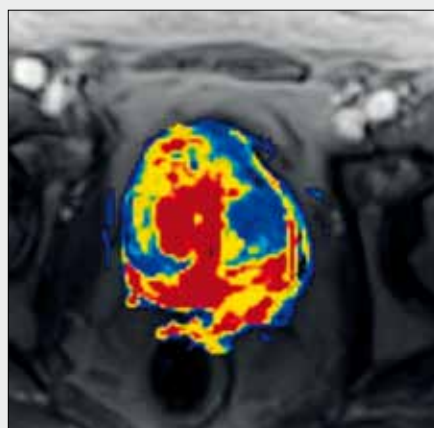
▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3C

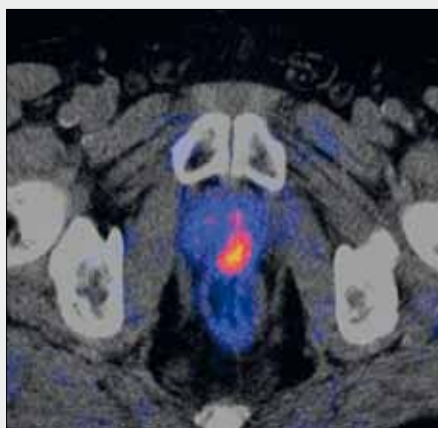


▲ Obr. 3D

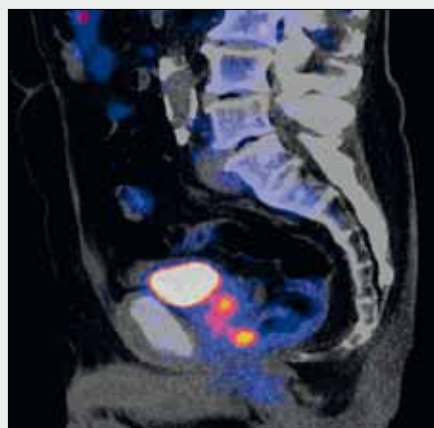
Obr. 3. 3T MRI, léčený karcinom prostaty, extra-kapsulární šíření. A – TSE T2; B – spektroskopie s poklesem citrátu při hormonoterapii; C – VIBE T1 po aplikaci kontrastní látky; D – mapa průtočného objemu
Fig. 3. 3T MRI, treated prostatic carcinoma extracapsulary spread. A – TSE T2; B – spectroscopy with hormonotherapy induced decline of citrate within the spectrum; C – VIBET T1 after contrast application; D – flow volume map

radiofarmaka se doporučuje provádění skenu v době od 10. do 90. minuty od aplikace. Přednost dáváme akumuláční době 45 minut (11–13). Samotná technika PET/CT zahrnuje v sobě nízkodávkové nativní vyšetření CT trupu v rozsahu od báze lební po horní třetinu steh, provedené kolimací 16 × 0,75 s rekonstrukcí dat pro měkké tkáně a HRCT skeletu.

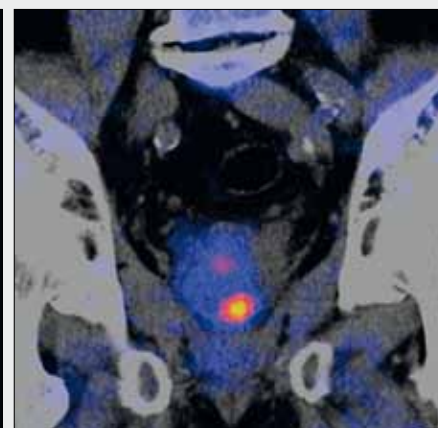
Jódovou kontrastní látku intravenózně nepodáváme. Následuje PET zobrazení v šesti až osmi pozicích dle délky trupu, kdy každá z pozic vyžaduje snímání dat pro PET po 3 minutách. Celé skenování trvá cca 30 minut. Vlastní hodnocení se sestává v hodnocení fúzí PET a CT obrazů s hodnocením metabolické aktivity se zaměřením na tkáň prostaty, akumulaci



▲ Obr. 4A

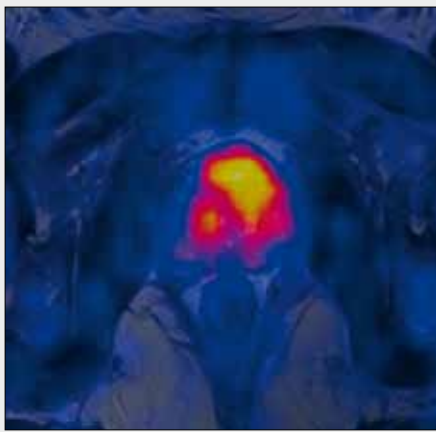


▲ Obr. 4B

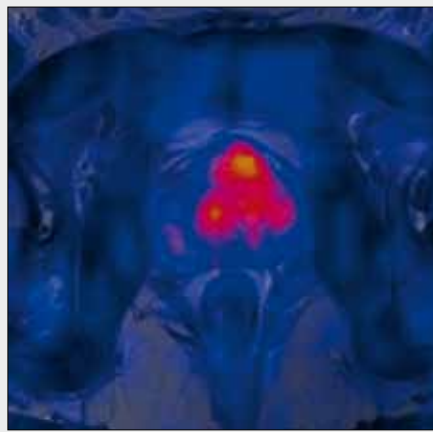


▲ Obr. 4C

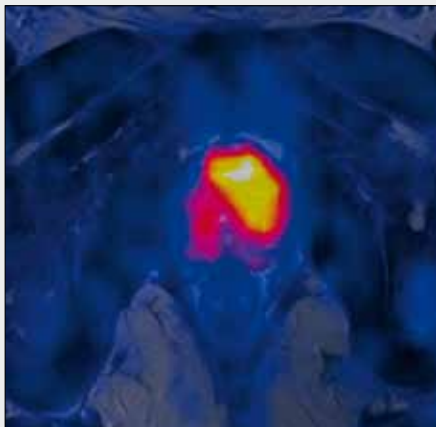
Obr. 4. ¹⁸F-FCH-PET/CT, karcinom prostaty akumulující radiofarmakum
Fig. 4. ¹⁸F-FCH-PET/CT, prostatic carcinoma accumulating radiopharmaceutical



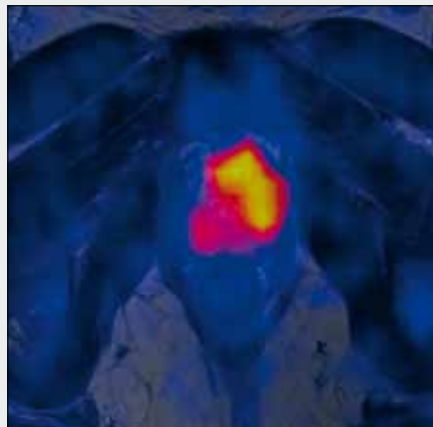
▲ Obr. 5A



▲ Obr. 5B



▲ Obr. 5C



▲ Obr. 5D

Obr. 5. ^{18}F -FCH-MR/PET, karcinom prostaty akumulující radiofarmakum
 Fig. 5. ^{18}F -FCH-MR/PET, prostatic carcinoma accumulating radiopharmaceutical

radiofarmaka v uzlinách a ve skeletu. Hlavními indikacemi jsou staging nádoru s vysokým Gleasonovým skóre před radikální prostatektomií (RAPE), hodnocení účinku antiandrogenní léčby a dále restaging onemocnění zejména u nemocných s tzv. biochemickým relapsem.

^{18}F -NaF-PET/CT

Vyšetření provádíme po aplikaci ^{18}F -NaF v dávce 150 MBq, vzhledem k rychlému dosažení ustáleného stavu distribuce radiofarmaka a jeho dlouhému setrvávání je možné provádění PET záznamu v době od 30. do 180. minuty do aplikace ^{18}F -NaF. Přednost dáváme akumulační době do 90 minut. Samotná technika PET/CT zahrnuje v sobě nízkodávkové nativní vyšetření CT trupu v rozsahu od lebky po horní třetinu steh, provedené kolimací $16 \times 0,75$ s rekonstrukcí dat pro měkké tkáně a HRCT skeletu. Jódovou kontrastní látku intravenózně nepodáváme. Následuje PET zobrazení v osmi pozicích po 3 minutách. Celé skenování trvá cca 30 minut. Vlastní hodnocení se sestává v hodnocení fúzí PET a CT obrazů s hodnocením metabolické aktivity se zaměřením kostní tkáň (14, 15). Hlavními indikacemi je hodnocení osteoblastické aktivity u postižení skeletu při cílené léčbě kostních metastáz.

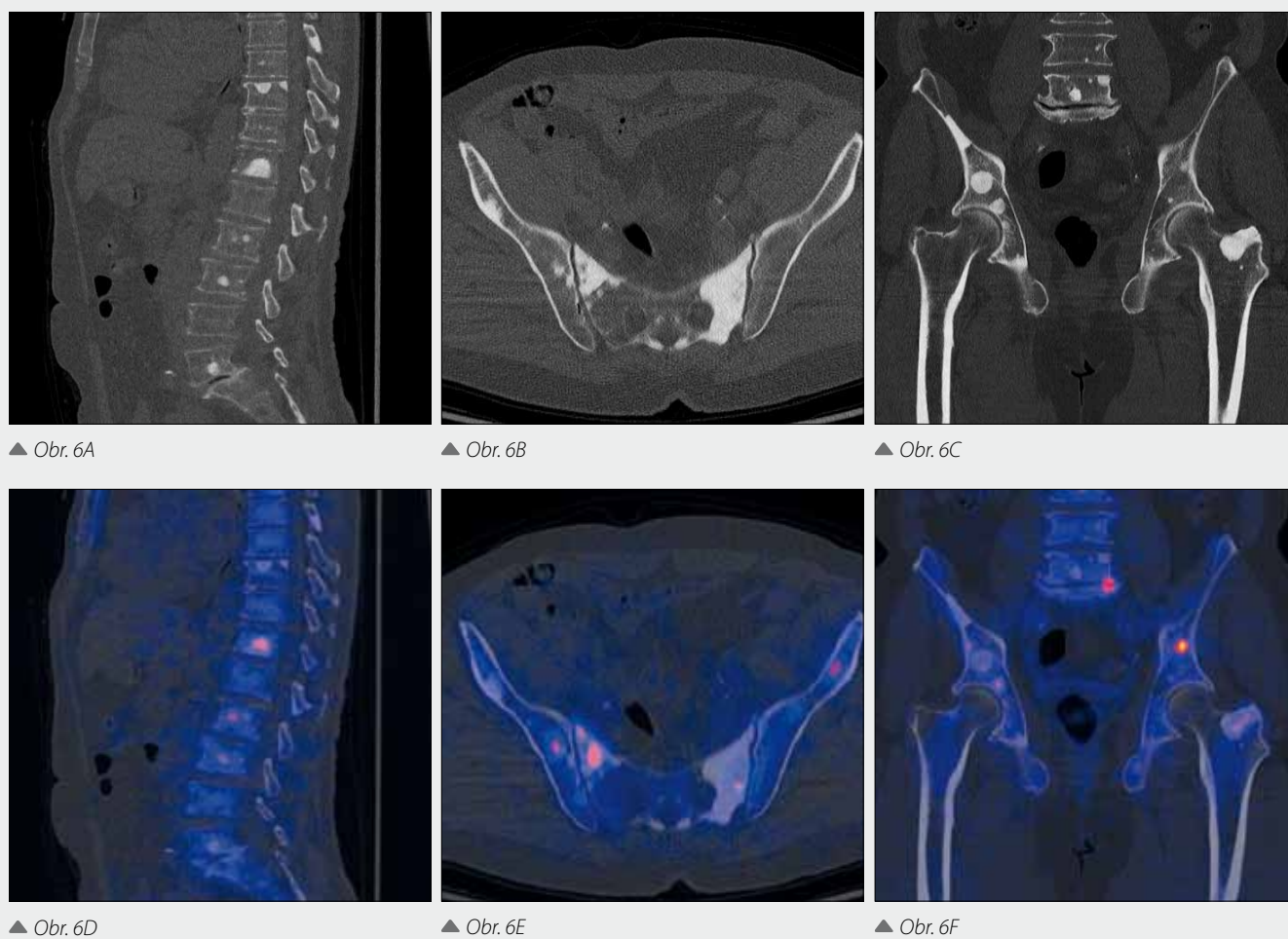
VÝSLEDKY

Zastoupení jednotlivých indikací zobrazovacích metod prostaty ukazuje tabulka 1. Ukazuje se, že zdaleka nejžádanějším vyšetřením je indikace při zvýšených patologických hodnotách PSA, tedy hledání nádoru. Tato indikace je především směřována k zobrazení pomocí MRI. U nemocných z onkologie jde již o nemocné léčené pro prokázaný karcinom a pak jde nejčastěji o vyšetření stagingové, často k plánování radioterapie.

DISKUSE

U nemocných s patologicky zvýšenými hodnotami PSA je nejvýznamnější odhalení vysoce agresivních forem karcinomu, a to zejména v případech významné elevace PSA a po opakovaném negativním výsledku transrektální punkční biopsie. Selhání bioptického odběru nastává dle jednotlivých studií až u 25% karcinomů.

Primární zobrazovací metodou je pak magnetická rezonance, která často poskytne exaktní zobrazení nádorové tkáň s typickými nálezy hyposignálního ložiska v T2 s restrikcí difuze, elevací cholinu ve spektru a patologickým syčením tkáň s urychleným přestupem kontrastní látky do extracelulárního prostoru (2–6). Jako doplňkovou metodu je možné využití ^{18}F -FCH-PET/CT, které lépe pomůže demarkovat patologickou tkáň od tkáň s normálním obratem cholinu. PET/CT



Obr. 6. ^{18}F -NaF-PET/CT, kostní metastázy karcinomu prostaty, pouze aktivní ložiska akumulují radiofarmakum
 Fig. 6. ^{18}F -NaF-PET/CT, prostatic carcinoma, only active bone metastases accumulating radiopharmaceutical

s FCH využívá de facto stejného principu jako MRS, tedy toho, že zvýšený podíl cholinu ve tkáni ukazuje na zvýšenou úroveň výstavby biogenních membrán. Rozdílem je však, že MRS ukazuje jen statickou úroveň koncentrace metabolitu, PET/CT s FCH jeho skutečný metabolický obrat, další výhodou je lepší prostorové zobrazení pomocí PET než MRS a také menší náchylnost k artefaktům (7, 8, 10, 12, 13).

Lokální extrakapsulární šíření, perineurální propagace i invaze do semenných váčků je s vysokou úspěšností zobrazena pomocí T2 vážených obrazů, pokud je tumor v T2 vážení hypointenzivní, u ostatních nádorů, bez typického hypointenzivního signálu je přesné ohraničení tumoru problematické. Farmakodynamická analýza sice přispívá lepšímu odlišení normální tkáně od tkáně nádorové, ale horší rozlišení prostorové je její hlavní nevýhodou. Metabolické zobrazení pomocí ^{18}F -FCH-PET/CT má sice výborné prostorové rozlišení CT subsystému, ale rozlišení PET se pohybuje kolem 3–5 mm z důvodu jednak prostorového rozlišení vlastní metody, ale i doletu pozitronu ve tkáni. Pro přesnější zobrazení metabolických změn, změn farmakokinetiky i difuzivity je výhodná multiparametrická analýza s fúzí jednotlivých zobrazení včetně PET obrazů s T2 váženými obrazy s vysokým rozlišením.

U nádorů s vysokým potenciálem agresivního chování (u nádorů Gleasonova skóre 7 a více) a vysokými hodnotami PSA je vhodné aktivně pátrat po uzlinových metastázách

a metastázách ve skeletu. Při zobrazení pomocí klasického vyšetřovacího protokolu magnetickou rezonancí je vyšetřena pouze oblast pánve a třísel, kdy v naprosté většině případů není možné odlišit uzlinové metastázy v nezvětšených uzlinách. K lepším výsledkům uzlinového stagingu přispívá zobrazení pomocí ^{18}F -FCH-PET/CT, kdy ovšem v části uzlin aktivovaných dochází ke zvýšené akumulaci radiofarmaka v oblasti plášťové zóny. Proto specifita uzlinového stagingu se dle studií s využitím ^{18}F -FCH pohybuje kolem 65 %, ovšem při zachování vysoké senzitivity. Zobrazení kostních metastáz u karcinomu prostaty je u iniciálního stagingu většinou prováděno pomocí kostní scintigrafie, je-li však použito ^{18}F -FCH-PET/CT ke stagingu lokálnímu a uzlinovému, je možné stejné vyšetření využít i pro hodnocení kostní diseminace (12, 13). Klasický obraz osteosklerotického postižení je již projevem dlouhodobější aktivity nádorové tkáně ve skeletu. V iniciálním stadiu je možné pozorovat i kostní metastázy, které nemají sklerotickou složku vyjádřenu, nebo naopak je možné diferencovat i osteolytickou komponentu. K detekci kostních metastáz je možné využít i ^{18}F -NaF-PET/CT (14, 15), podobně jako u ^{18}F -FCH-PET/CT je možné zobrazit i léze, které nejsou osteosklerotické, ale vykazují již vyšší obrat kostního minerálu, jde o projevy osteoblastické stimulace nádorovou infiltrací i v kostní tkáni, kde chybí makroskopické projevy osteosklerózy.

K posouzení lokálního účinku androgenní blokady slouží především zobrazení pomocí MR spektroskopie, ale lze využít i hodnocení změn vaskularizace, tedy změny farmakokinetických parametrů, eventuálně změn celularity pomocí difuze molekul vody. U léčené žlázy dochází postupně k vyhasínání produkce citrátu, ale také při dobrém účinku terapie ke snížení podílu cholinu ve spektru při MRS. Důležitým úkolem zobrazovacích metod je odhalení reziduální aktivity onemocnění při takzvaném biochemickém relapsu onemocnění. Vyšetření je indikováno tedy v době, kdy dochází k opětovnému vzestupu sérových hladin PSA (9, 10). K odhalení relapsu onemocnění může sloužit provedení MRI pánve, je možné odhalit lokální recidivu onemocnění, eventuálně zvětšení lokálních uzlin. Vzhledem k tomu, že není vzácným jevem relaps onemocnění v okultně postižených uzlinách či metastázách ve skeletu, jeví se jako výhodné provedení ^{18}F -FCH-PET/CT (10, 12, 13). Efektivita zobrazení aktivity v metastázách ve skeletu je relativně vysoká, protože u androgenní blokady se na snížení osteoblastické aktivity podílí nedostatek stimulace testosteronem, tedy je-li aktivita nádorového procesu přítomna v terénu tkáně kosti s utlumenou osteoblastickou aktivitou, nemusí být někdy pozitivní nález na ^{18}F -NaF-PET/CT. Pokud je metastatické postižení skeletu u hormonálně refrakterních tumorů léčeno cílenou terapií s přímým účinkem na osteoblastickou i osteoklastickou aktivitou (např. acidum zoledronicum), je možné účinek této terapie – tedy účinek na linii intercelulární aktivity osteoblast-osteoklast – sledovat

pomocí ^{18}F -NaF-PET/CT. Míra akumulace ^{18}F ukazuje přímo na osteoblastickou aktivitu, proto je možné hodnotit dynamiku vývoje postižení skeletu.

Jednoznačným dalším posunem v diagnostice karcinomu prostaty, a to ve všech jeho indikacích se může stát hybridní zobrazení MR/PET s podáním ^{18}F -FCH (16). Metoda nabízí vysoký potenciál v lokální zobrazení vlastní prostaty spolu s celotělovým zobrazením skeletu s obrazem cholinu v uzlinách a skeletu společně s jejich zobrazením pomocí T2 vážených inversion recovery zobrazení (T2 STIR) a možností difuzního zobrazení (DWI). Podobnou perspektivu může mít i zobrazení pomocí ^{18}F -NaF. Naše zkušenosti s offline fúzí obrazů PET a MRI na budoucí vysoký potenciál metody jednoznačně ukazují (3).

ZÁVĚR

Zatímco ještě v nedávné době byla diagnostika karcinomu prostaty zobrazovacími metodami velmi nesnadná a vedla k jejich výjimečnému indikování, v současnosti se jedná o velmi významnou část klientely center zabývajících se komplexní onkologickou péčí. K efektivní indikaci a správnému náhledu na zobrazování karcinomu prostaty vede především dostupnost všech základních metod s možností použití alternativ při jednotlivých důvodech zobrazení. Ke správnému postupu v indikacích vede především intenzivní komunikace mezi indikujícími pracovišti a provádějícím pracovištěm.

LITERATURA

1. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167: 2435–2439.
2. Vilanova JC, Comet J, Barcelo-Vidal C, et al. Periphreal zone prostate cancer in patients with elevated PSA and low free-to-total PSA ratio: detection with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 2009; 253: 135–143.
3. Doo KW, Sung DJ, Park BJ, et al. Detectability of low and intermediate or high risk prostate cancer with combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol* 2012; 22(8): 1812–1819.
4. Ferda J, Hora M, Hes O, et al. Zobrazení prostaty na 3T MRI u nemocných se zvýšenou hladinou PSA. *Ces Radiol* 2012; 66(1): 9–17.
5. Akin O, Gultekin DH, Vargas HA, et al. Incremental value of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MRI in the detection of locally recurrent prostate cancer after radiation treatment: preliminary results. *Eur Radiol* 2011; 21(9): 1970–1978.
6. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011; 259(2): 453–461. PubMed PMID: 21502392.
7. Klijn S, De Visschere PJ, De Meerleer GO, Villeirs GM. Comparison of qualitative and quantitative approach to prostate MR spectroscopy in peripheral zone cancer detection. *Eur J Radiol* 2012; 81(3): 411–416.
8. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3T for detection – histopathologic correlation. *Radiology* 2010; 255: 89–99.
9. Vargas HA, Wassberg C, Akin O, Hricak H. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology* 2012; 262(1): 26–42.
10. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, Gentile V, Laghi A, Passariello R. Prostate cancer: 1HMRSA-DCMR at 3T versus [(18)F] choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol* 2012; 81(4): 700–708.
11. Fuccio C, Rubello D, Castellucci P, Marzola MC, Fanti S. Choline PET/CT for prostate cancer: main clinical applications. *Eur J Radiol* 2011; 80(2): e50–56.
12. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(6): 936–943.
13. Graute V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F] fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(2): 271–282.
14. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Liovshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47(2): 287–297.
15. Ghanem N, Uhl M, Brink I, Schäfer O, Kelly T, Moser E, Langer M. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. *Eur J Radiol* 2005; 55(1): 41–55.
16. Lord M, Ratib O, Vallée JP. ^{18}F -Fluorocholine integrated PET/MRI for the initial staging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(12): 2288.