

# Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение

М.Б. Долгушин<sup>1</sup>, Н.А. Мещерякова<sup>1</sup>, А.А. Оджарова<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>,  
Д.И. Невзоров<sup>1</sup>, О.Е. Платонова<sup>2</sup>, П.В. Кочергин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ОАО «Медицина»; Россия, 125047 Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, 10

Контакты: Надежда Андреевна Мещерякова [mdpadya@gmail.com](mailto:mdpadya@gmail.com)

**Цель исследования** — демонстрация возможностей позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с  $^{18}\text{F}$ -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 ( $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007) в диагностике рецидива рака предстательной железы.

В статье представлено клиническое наблюдение за больным раком предстательной железы IV стадии с биохимическим рецидивом после комплексного лечения. По результатам наблюдения можно отметить, что ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 является высокочувствительным методом в выявлении рецидива рака предстательной железы, в том числе при низких уровнях простатического специфического антигена.

**Ключевые слова:** позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией,  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007, рак предстательной железы, рецидив

**Для цитирования:** Долгушин М.Б., Мещерякова Н.А., Оджарова А.А. и др. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 в диагностике рецидива рака предстательной железы: клиническое наблюдение. Онкоурология 2018;14(3):134–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-134-138

## $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of recurrent prostate cancer: clinical observation

M.B. Dolgushin<sup>1</sup>, N.A. Meshcheryakova<sup>1</sup>, A.A. Odzharova<sup>1</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>, D.I. Nevzorov<sup>1</sup>, O.E. Platonova<sup>2</sup>, P.V. Kochergin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Medicina; 10 2<sup>nd</sup> Tverskoy-Yamskoy Pereulok, Moscow 125047, Russia

**Objective:** demonstration of possibilities of  $^{18}\text{F}$ -prostate specific membrane antigen-1007 ( $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for diagnostic prostate cancer recurrence.

The article presents clinical observation of the patient with prostate cancer biochemical recurrence after the multiple treatment.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET/CT demonstrates high sensitivity in prostate cancer recurrence diagnostic, in particular with low prostatic specific antigen level.

**Key words:** positron emission tomography/computed tomography,  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007, prostate cancer, recurrence

**For citation:** Dolgushin M.B., Meshcheryakova N.A., Odzharova A.A. et al.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of recurrent prostate cancer: clinical observation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):134–8.

### Введение

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) является трансмембранным гликопротеином, который выполняет различные клеточные функции, в том числе действует как фермент при по-

глощении питательных веществ (фолата), участвует в миграции клеток, их выживаемости и пролиферации [1]. Экспрессия ПСМА в опухолевых клетках при раке предстательной железы (РПЖ) повышается в 1000 раз по сравнению с нормальными эпителиальными клет-

ками [2]. Рецептор ПСМА способствует поглощению связанных белков поверхности клетки с накоплением их внутриклеточно. Это свойство позволяет накапливаться в клетке радионуклидам на основе ПСМА [3]. Плотность экспрессии ПСМА в опухолевых клетках при РПЖ увеличивается в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона, а также при кастрационно-резистентных опухолях [2].

Радиофармацевтические препараты (РФП), основанные на меченных изотопами ПСМА, представляют большие перспективы в диагностике РПЖ. Наиболее часто применяемый изотоп  $^{68}\text{Ga}$  характеризуется коротким периодом полураспада и неидеальной энергией, что мотивировало на разработку аналогов на основе изотопа  $^{18}\text{F}$  [4].

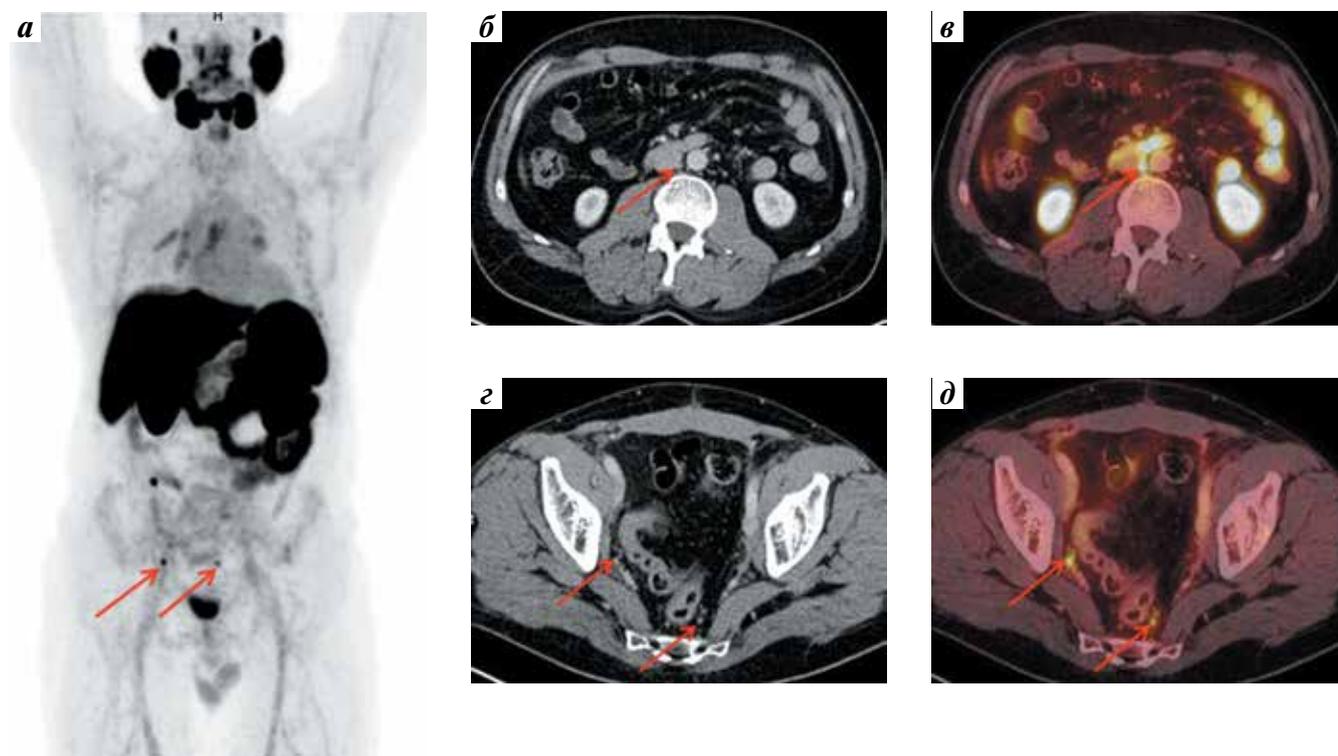
Первое поколение меченных  $^{18}\text{F}$  ПСМА-лигандов, таких как  $^{18}\text{F}$ -DCFBC, характеризуется высоким «фоновым» включением РФП [5]. Это стало причиной разработки препаратов 2-го поколения, таких как  $^{18}\text{F}$ -DCFpyL, с быстрой элиминацией по мочевыводящим путям [6]. Однако ни один из препаратов 1-го и 2-го поколений не имел хелатора, пригодного для формирования терапевтических радионуклидов.

ПСМА-617 содержит хелатор, совместимый как с диагностическими лигандами (например,  $^{68}\text{Ga}$ ), так и с альфа-излучающими ( $^{225}\text{Ac}$ ) и бета-излучающими ( $^{177}\text{Lu}$ ) изотопами [7–9].

$^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 – современный РФП, структурно напоминающий ПСМА-617, характеризующийся высоким «выходом» при синтезе, выраженным поглощением опухолевыми клетками, быстрым, преимущественно немочевым, клиренсом [4].

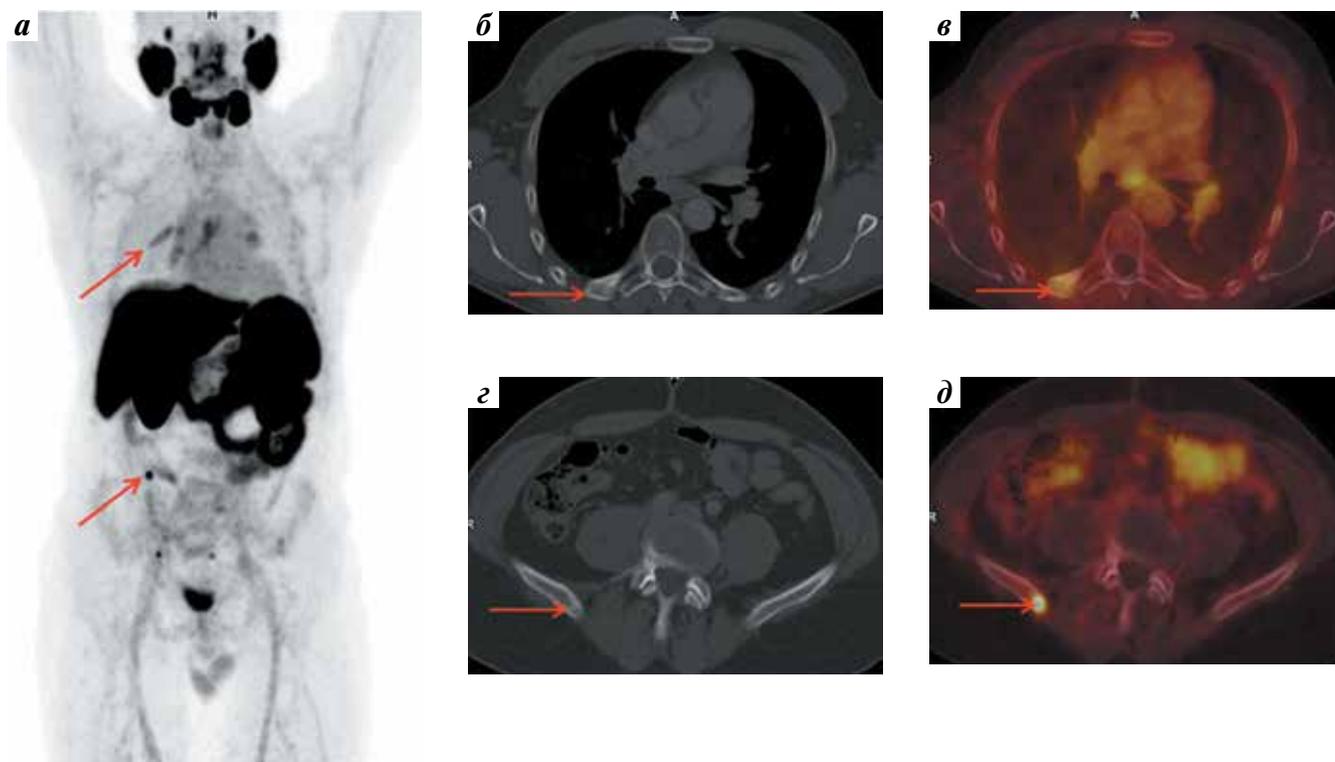
На настоящий момент опубликовано небольшое число статей по результатам применения в клинической практике  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007, однако данный РФП уже продемонстрировал высокую диагностическую значимость как в первичной оценке распространенности процесса, так и в выявлении рецидивов РПЖ [4].

$^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 обладает дополнительными преимуществами по сравнению с ранее используемым  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА: циклотронный синтез  $^{18}\text{F}$  по сравнению с генераторным  $^{68}\text{Ga}$ , высокое разрешение изображения ввиду низкой позитронно-эмиссионной энергии, оптимальная визуализация ложа предстательной железы и малого таза из-за частичного выведения РФП гепатобилиарной системой [10, 11].



**Рис. 1.** Метастатическое поражение лимфатических узлов забрюшинного пространства и малого таза. Позитронная эмиссионная томография (MIP-реконструкция) во фронтальной проекции (а), компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением (б, в), позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 (в, д) в аксиальной проекции. Стрелками отмечены лимфатический узел аорто-кавального промежутка (б, в), внутренний подвздошный лимфатический узел справа и лимфатический узел мезоректальной клетчатки (з, д)

**Fig. 1.** Metastases to retroperitoneal and pelvic lymph nodes. Positron emission tomography scan (MIP reconstruction), frontal projection (a); intravenous contrast-enhanced computed tomography scan (б, в);  $^{18}\text{F}$ -prostate specific membrane antigen-1007 positron emission tomography/computed tomography scan (в, д), axial projection. The aortocaval lymph node (б, в), right internal iliac lymph node, and mesorectal lymph node (з, д) are indicated by arrows



**Рис. 2.** Метастатическое поражение костей. Позитронная эмиссионная томография (MIP-реконструкция) во фронтальной проекции (а), компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением (б, в), позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с  $^{18}\text{F}$ -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 (в, д) в аксиальной проекции. Стрелками указаны изменения в ребре (б, в) и правой подвздошной кости (в, д)

**Fig. 2.** Bone metastases. Positron emission tomography scan (MIP reconstruction), frontal projection (a); intravenous contrast-enhanced computed tomography scan (б, в);  $^{18}\text{F}$ -prostate specific membrane antigen-1007 positron emission tomography/computed tomography scan (в, д), axial projection. Changes in the rib (б, в) and right ilium (в, д) are indicated by arrows

В дополнение к высокой диагностической чувствительности, специфичности и точности  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007, данный лиганд, как и его предшественник ПСМА-617, может впоследствии использоваться для формирования радиотерапевтических препаратов, основанных на изотопах  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ .

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов биохимическим рецидивом считается повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови  $>0,2$  нг/мл после радикальной простатэктомии или  $>2$  нг/мл выше надира после выполнения лучевой терапии. Точная локализация области рецидива необходима для выбора оптимальной тактики лечения. Однако не все методы визуализации позволяют выявить причину биохимического рецидива при низких уровнях ПСА. Трейсеры, основанные на холине, наиболее часто применяются в диагностике рецидивов РПЖ, но обладают недостаточной диагностической эффективностью при уровне ПСА  $<2$  нг/мл. РПП, основанные на лиганде ПСМА, характеризуются большей диагностической ценностью даже при низких уровнях ПСА ( $<0,5$  нг/мл) [12].

**Цель исследования** — демонстрация возможностей позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 в диагностике рецидива РПЖ.

Представляем клиническое наблюдение за больным РПЖ IV стадии с биохимическим рецидивом после комплексного лечения. Рецидив РПЖ был выявлен методом ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007.

#### Клинический случай

**Пациенту**, 1973 года рождения, в 2017 г. был установлен диагноз РПЖ T3aN1M1 (IV стадия) с метастатическим поражением VII ребра справа. Результат гистологического исследования: ацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4).

Пациенту было проведено лекарственное лечение, включающее доцетаксел и аналог гонадотропин-рилизинг-гормона, затем выполнены радикальная простатэктомия с лимфаденэктомией и дистанционная лучевая терапия на VII ребро справа. Лечение было завершено в декабре 2017 г. В январе 2018 г. отмечен рост уровня ПСА до 0,62 нг/мл.

Для выявления причины биохимического рецидива пациенту было проведено ПЭТ/КТ-исследование всего тела с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 на аппарате Siemens Biograph mCT (Германия). Исследование выполняли натощак (не менее 6 ч голодания). Доза введенного РФП составила 300 МБк. Сканирование проводили через 80 мин от момента введения. Продолжительность ПЭТ/КТ-исследования составляла 3 мин на одну «кровать».

По результатам ПЭТ/КТ-исследования с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 у пациента выявлены патологические изменения в единичных забрюшинных и тазовых лимфатических узлах и костях таза. Также получены данные о наличии остаточной опухолевой активности в VII ребре справа.

Было зарегистрировано выраженное очаговое накопление РФП в лимфатических узлах небольших размеров: лимфатические узлы до 5 мм в аорто-кавальном промежутке и по ходу внутренних подвздошных сосудов ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  7,54 и 5,42 соответственно), а также лимфатический узел 3 мм в мезоректальной клетчатке ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  3,86) (рис. 1).

Дополнительно было выявлено очаговое накопление РФП в костях: в участке уплотнения около 3 мм правой подвздошной кости ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  9,0), а также в ранее облученном VII ребре справа ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  3,41), соответственно уплотнению кортикального слоя с признаками вздутия (рис. 2).

### Заключение

Раннее и точное выявление причины биохимического рецидива позволяет своевременно корректировать тактику ведения больных РПЖ и подбирать оптимальный алгоритм терапии с учетом олигометастатического или множественного метастатического поражения.  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 – наиболее современный и перспективный РФП в диагностике РПЖ. По результатам наблюдения можно отметить, что основным преимуществом данного метода является высокая чувствительность, в том числе при очагах поражения малых размеров, а также при низких уровнях ПСА сыворотки крови (<1 нг/мл).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rajasekaran A.K., Anilkumar G., Christiansen J.J. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288(5):C975–81. DOI: 10.1152/ajpcell.00506.2004. PMID: 15840561.
- Wright G.L. Jr, Haley C., Beckett M.L., Schellhammer P.F. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1(1):18–28. PMID: 21224086.
- Liu H., Rajasekaran A.K., Moy P. et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1998;58(18):4055–60. PMID: 9751609.
- Giesel F.L., Hadaschik B., Cardinale J. et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(4):678–88. DOI: 10.1007/s00259-016-3573-4. PMID: 27889802.
- Cho S.Y., Gage K.L., Mease R.C. et al. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2012;53(12):1883–91. DOI: 10.2967/jnumed.112.104661. PMID: 23203246.
- Szabo Z., Mena E., Rowe S.P. et al. Initial evaluation of [(18F)]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2015;17(4):565–74. DOI: 10.1007/s11307-015-0850-8. PMID: 25896814.
- Kratochwil C., Giesel F.L., Stefanova M. et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with Lu-177 labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016;57(8):1170–6. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397.
- Ahmadzadehfard H., Eppard E., Kürpig S. et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(11):12477–88. DOI: 10.18632/oncotarget.7245. PMID: 26871285.
- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel F.L. et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA targeting alpha-radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016.
- Cardinale J., Schäfer M., Benesová M. et al. Preclinical evaluation of [18F] PSMA1007: a new PSMA-ligand for prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 2016.
- Giesel F.L., Hadaschik B., Cardinale J. et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017.
- Zaman M.U., Fatima N., Zaman A. et al. Diagnostic challenges in prostate cancer and 68Ga-PSMA PET imaging: a game changer? *Asian Pacific J Cancer Prev* 2017;18(10):2625–8. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.10.2625. PMID: 29072055.

### Вклад авторов

М.Б. Долгушин, В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, руководство исследованием;  
Н.А. Мешерякова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
А.А. Оджарова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;  
Д.И. Невзоров, П.В. Кочергин: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;  
О.Е. Платонова: разработка дизайна исследования.

### Authors' contributions

M. B. Dolgushin, V. B. Matveev: developing the research design, research management;  
N. A. Meshcheryakova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
A. A. Odzharova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

D.I. Nevzorov, P.V. Kochergin: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis;  
O.E. Platonova: developing the research design.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

М.Б. Долгушин/M. B. Dolgushin: <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>  
Н.А. Мещерякова/N.A. Meshcheryakova: <http://orcid.org/0000-0003-0770-3406>  
А.А. Оджарова/A.A. Odzharova: <http://orcid.org/0000-0003-3576-6156>  
В.Б. Матвеев/V. B. Matveev: <http://orcid.org/0000-0001-7748-9527>  
Д.И. Невзоров/D.I. Nevzorov: <http://orcid.org/0000-0003-2969-0191>  
О.Е. Платонова/O.E. Platonova: <http://orcid.org/0000-0003-0093-7285>  
П.В. Кочергин/P.V. Kochergin: <http://orcid.org/0000-0002-3899-3058>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Informed consent.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 25.05.2018. **Принята к публикации:** 28.06.2018.  
**Article received:** 25.05.2018. **Accepted for publication:** 28.06.2018.