

ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином в диагностике рецидива рака предстательной железы у пациентов с биохимическим прогрессированием

И. П. Асланиди¹, Д. М. Пурсанова¹, О. В. Мухортова¹, А. В. Сильченков¹,
Д. А. Рошин², А. В. Корякин², С. А. Иванов³, В. И. Широкопад⁴

¹ ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России;
Россия, 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135;

² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, 51, стр. 4;

³ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 249036, Калужская область, Обнинск, ул. Жукова, 10;

⁴ Московская городская онкологическая Больница № 62 ДЗ г. Москвы;
Россия, 143500, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, 27

Контакты: Диана Манолисовна Пурсанова dipoursanidou@gmail.com

Цель исследования — изучить возможности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ¹¹C-холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ) у больных после радикального лечения. Определить наличие корреляции между уровнем простатспецифического антигена (ПСА) и частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 85 ПЭТ/КТ- исследований с ¹¹C-холином у больных с биохимическим рецидивом РПЖ после различных видов лечения: радикальной простатэктомии (n = 64) и лучевой терапии (n = 21). В зависимости от уровня ПСА пациенты были разделены на 3 группы: < 2,0 нг/мл, 2,0–9,0 нг/мл и > 9,0 нг/мл. Среднее значение ПСА на момент исследования составляло 3,51 ± 3,87 (0,22–17,80) нг/мл.

Результаты. По результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ был диагностирован в 39 % (33/85) случаев. Средний уровень ПСА у ПЭТ-положительных больных составил 5,78 ± 4,95 (0,22–17,80) нг/мл и был значимо выше, чем у ПЭТ-отрицательных: 1,43 ± 1,08 (0,28–4,57) нг/мл.

Выявлена прямая корреляция между частотой диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ и уровнем ПСА: у больных с уровнем ПСА < 2 нг/мл ПЭТ-положительные результаты получены в 22 % (9/40), при ПСА 2–9 нг/мл — в 45 % (17/38) и при ПСА > 9 нг/мл — в 100 % (7/7) случаев.

Локальный и сочетанный рецидивы диагностированы с одинаковой частотой. Местный рецидив выявлен в 42 % (14/33) случаях, локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами — в 39 % (13/33), только отдаленные метастазы — в 19 % (6/33) случаев. В группе ПЭТ-отрицательных больных 26 % (12/47) исследований проводили на фоне гормонотерапии (ГТ) в короткие сроки (в течение 7 дней) после введения лекарственных препаратов, которые в дальнейшем были расценены как ложноотрицательные. Получение ПЭТ-отрицательных результатов у данных больных, вероятнее всего, свидетельствовало о снижении метаболической активности процесса на фоне проводимой ГТ, что не позволяло определить локализацию рецидивного процесса.

Выводы. 1) Результаты ПЭТ/КТ подтвердили рецидив заболевания, позволили определить его локализацию и распространенность у 39 % пациентов, что имело принципиальное значение для последующего лечения. 2) Выявлена прямая сильная корреляция между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином и уровнем ПСА (r = 0,9; p < 0,001). 3) Выполнение ПЭТ/КТ в короткие сроки после введения гормональных препаратов не позволяет определить локализацию рецидива РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином, ПЭТ/КТ, ¹¹C-холин, холин, позитронно-эмиссионная томография, биохимический рецидив, биохимическое прогрессирование, ПСА

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86

¹¹C-Choline PET/CT in the detection of prostate cancer relapse in patients with rising PSA

I. P. Aslanidis¹, D. M. Poursanova¹, O. V. Mukhortova¹, A. V. Silchenkov¹, D. A. Roshin², A. V. Koryakin², S. A. Ivanov³, V. I. Shirokorad⁴

¹ Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation;
135 Rublevskoye shosse, Moscow, 121552, Russia;

² N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Bldg, 51, 3end Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia;

³ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Zhukov st., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia

⁴ Moscow City Cancer Hospital Sixti-Two; Istra Township 27, Krasnorgorsky District, Moscow Region, 143500, Russia

Objective. To evaluate the diagnostic impact of 11C–Choline PET/CT in the detection of recurrent prostate cancer (PCa) in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy and to assess the correlation between PSA levels and PET/CT detection rate of PCa relapse.

Subjects and methods. 85 patients with biochemical relapse (mean PSA 3.51 ± 3.87 ng/ml) after radical prostatectomy ($n = 64$) and radiotherapy ($n = 21$) underwent 11C–Choline PET/CT. According to PSA level, patients were divided into three groups: ≤ 2 ng/ml, 2 to 9 ng/ml and > 9 ng/ml.

Results. Overall, 11C–Choline PET/CT detected PCa relapse in 33 of 85 patients (39 %).

The mean PSA value in PET-positive patients was 5.78 ± 4.95 (0.22–17.80) ng/ml, while in PET-negative patients – 1.43 ± 1.08 (0.28–4.57) ng/ml.

Positive PET/CT results were obtained in 9 of 40 patients (22 %) with PSA of < 2 ng/ml, in 17 of 38 patients (45 %) with PSA of 2 to 9 ng/ml, and in 7 of 7 patients (100 %) with PSA of > 9 ng/ml.

Local relapse was detected in 42 % (14/33) patients. Both local and distant metastases were diagnosed in 39 % (13/33) cases. Distant relapse was identified in 19 % (6/33) cases.

PET/CT allowed to assess the efficacy of treatment in 26 % (12/47) PET-negative patients under hormone therapy at the scan time. However, PET/CT wasn't able to localize the site of PCa recurrence in these hormone-sensitive patients what might have affected the overall detection rate.

Conclusion. 1) 11C–Choline PET/CT was able to detect and correctly identify the site of PCa relapse in 39 % cases and therefore was useful in determining the further therapeutic approach. 2) Our data confirmed the strong correlation between PSA levels and 11C–Choline PET/CT detection rate of PCa relapse ($r = 0.9$; $p < 0.001$). 3) 11C–Choline PET/CT has limited utility in localizing the site of PCa recurrence in some patients under hormone therapy.

Key words: prostate cancer, prostate cancer relapse, 11C-Choline PET/CT, PET/CT, 11C-Choline, choline, positron-emission tomography, biochemical relapse, biochemical recurrence, PSA

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у мужчин старше 50 лет и в настоящее время представляет серьезную медицинскую проблему среди мужского населения. Ежегодно РПЖ диагностируется более чем у 1 млн мужчин во всем мире, причем около 2/3 (70 %) случаев приходится на развитые страны [1].

Частота РПЖ неуклонно растет: в структуре заболеваемости мужского населения России злокачественными новообразованиями РПЖ в 2004 г. составлял 6,9 %, а в 2009 г. – 10,7 % [2]. В Европе РПЖ является наиболее распространенным среди солидных форм рака, опережая рак легких и колоректальный рак [1, 3]. В настоящее время РПЖ занимает 2-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [4].

К основным методам радикального лечения РПЖ относятся: хирургический метод лечения – радикальная простатэктомия (РПЭ) и 2 варианта лучевой терапии (ЛТ) – дистанционная лучевая терапия по радикальной программе и внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия). Уровень рецидивов в течение 5 лет после проведения радикального лечения достаточно высок. Так, после РПЭ он составляет 20–30 % [5, 6], а после ЛТ достигает 50 % [7]. Поэтому ранняя диагностика рецидива заболевания чрезвычайно важна.

На сегодняшний день общепризнано, что наилучшим способом выявления рецидива РПЖ является мониторинг уровня простатического

специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови [8, 9]. У пациентов с наличием биохимического рецидива (БХР) важно различать наличие локального рецидива и/или отдаленных метастазов, так как это определяющий момент для выбора лечебной тактики [10]. У 25–35 % пациентов с БХР развивается локальный рецидив, у 20–25 % – отдаленное метастазирование, и у 45–55 % больных отмечается локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами [3, 11]. Повышение уровня ПСА не позволяет точно определить степень распространенности рецидива.

Для диагностики локализации и степени распространенности рецидива РПЖ у пациентов с БХР в настоящее время доступны следующие методы диагностической визуализации: трансректальное ультразвуковое исследование с проведением последующей биопсии (при необходимости), остеосцинтиграфия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [12–16].

На определенных этапах диагностики рецидива РПЖ каждый из вышеперечисленных методов имеет свои преимущества и недостатки, однако в целом указанные методы имеют ограниченные возможности в диагностике рецидивного процесса у пациентов с низким уровнем ПСА [13, 14–16].

В последнее десятилетие в диагностический алгоритм обследования больных с подозрением на рецидив РПЖ включена ПЭТ/КТ. Метод позволяет одновременно оценивать структурные и метаболические изменения в органах и тканях, благодаря чему ПЭТ/КТ стала одним из ведущих методов диагности-

ческой визуализации, используемых в клинической онкологии. Важное преимущество данного метода — одномоментное обследование всего тела, что позволяет диагностировать локорегиональные рецидивы, отдаленные метастазы, а также их сочетание.

Наиболее широко в клинической практике у больных РПЖ применяется ПЭТ/КТ с холином, меченым углеродом-11 (^{11}C -холин) либо фтором-18 (^{18}F -холин). Холин является субстратом для синтеза фосфатидилхолина, основного фосфолипида клеточных мембран [11]. Увеличение активности ферментов холинкиназы и фосфолипазы в клетках РПЖ приводит к интенсификации транспорта холина в клетку и его накоплению в липидных комплексах мембран злокачественно трансформированных клеток.

Результаты предыдущих исследований по оценке возможностей ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива РПЖ свидетельствуют об успешном определении точной его локализации в 36–76 % случаев [17, 18, 21–26].

Цель исследования — изучение возможности ранней диагностики прогрессирования РПЖ у больных с БХР по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином, а также определение наличия корреляции между уровнем ПСА и частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином.

Материалы и методы

В исследование включены 80 амбулаторных больных после различных видов первичного радикального лечения РПЖ с наличием БХР, которым была выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики НЦССХ им. А.Н. Бакулева в период с января 2013 по март 2015 г. Всего выполнено 85 исследований: в группе после РПЭ 3 пациентов обследовались неоднократно (двое дважды и один трижды); в группе после ЛТ пациент после брахитерапии и последующей лимфодиссекции подвздошных лимфатических узлов (ЛУ) — дважды.

Средний возраст пациентов составил $64 \pm 6,4$ (50–79) года. Исследования проводились в интервале от 3 мес до 16 лет ($3,7 \pm 2,9$) после первичного лечения. Обследовано 60 пациентов после РПЭ (им выполнено 64 исследования) и 20 больных после ЛТ (выполнено 21 исследование), из них 9 пациентов — после брахитерапии.

У всех пациентов после первичного лечения был достигнут соответствующий минимальный уровень ПСА. Критерием включения больных в исследование являлось наличие БХР, который согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов диагностируется при следующих значениях ПСА: $> 0,2$ нг/мл после РПЭ и > 2 нг/мл после ЛТ.

Учитывались результаты анализа уровня общего ПСА сыворотки крови, выполненного не ранее

чем за месяц до проведения ПЭТ/КТ-исследования. В целом в группе средний уровень ПСА составил $3,51 \pm 3,87$ (0,22–17,80) нг/мл: у больных после РПЭ — $2,58 \pm 3,09$ (0,22–17,80) нг/мл, у пациентов после ЛТ — $6,34 \pm 4,57$ (2,11–16,92) нг/мл.

Для последующего анализа результатов ПЭТ/КТ в зависимости от уровня ПСА пациенты были разделены на 3 группы: $< 2,0$ нг/мл, $2,0$ – $9,0$ нг/мл и $> 9,0$ нг/мл.

В 39 (46 %) из 85 случаев определялась быстрая кинетика ПСА: время удвоения ПСА (ВУПСА) менее 6 мес.

В 18 (21 %) из 85 случаев ПЭТ/КТ-исследование проводили у пациентов в процессе гормонотерапии (ГТ), причем в короткие сроки (до 7 дней) после введения лекарственных препаратов.

Исследования выполняли на гибридной системе ПЭТ/КТ «Biograph-64» True Point (Siemens). ПЭТ/КТ проводили натощак, не ранее чем через 5–8 ч после последнего приема пищи; накануне исследования больным рекомендовалось исключить из питания продукты, содержащие белки.

Сканирование начиналось через 10 мин после внутривенного введения ^{11}C -холина (700–950 МБк, в среднем 825 МБк), после опорожнения мочевого пузыря. Всем больным ПЭТ/КТ выполняли по стандартному протоколу в режиме обследования «всего тела» (от уровня глазниц до уровня верхней трети бедра).

После выполнения топограммы осуществляли КТ-сканирование (170 мА, 120 кВ, FOV 700 мм, с толщиной среза 5,0). Следующим этапом в этом же положении пациента начиналось ПЭТ-сканирование в режиме 3D в направлении от верхней трети бедра до уровня глазниц.

При возникновении сложности интерпретации состояния ложа предстательной железы (преимущественно у пациентов после РПЭ) проводили дополнительное ПЭТ/КТ-сканирование области таза непосредственно после первичного сканирования и повторного опорожнения мочевого пузыря. Исчезновение накопления препарата в области интереса свидетельствовало о постоперационных особенностях распределения ^{11}C -холина в шейке мочевого пузыря.

Коррекция аттенуации ПЭТ-данных осуществлялась по данным КТ. Реконструкция изображения выполнялась автоматически. Также в стандартном автоматическом режиме проводилось совмещение (фузионирование) реконструированных ПЭТ- и КТ-данных.

Результаты ПЭТ/КТ были верифицированы: данными гистологических исследований — в 13 % случаев, в 87 % — результатами других методов визуализации, повторных ПЭТ/КТ-исследований, клиническими данными в процессе наблюдения, дальнейшей динамикой ПСА, а также на основании сочетания всего

вышеперечисленного в течение 9 ± 3 (1–12) мес после проведения ПЭТ/КТ-исследования.

Доверительный интервал (ДИ) для величин диагностической точности, чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности рассчитывали согласно методу Уилсона. Приведены 95 % ДИ. Значения средних по группам представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение, 95 % ДИ, который учитывает объем малой выборки. Различие показателей признавали статистически значимым в том случае, если вычисленный уровень значимости (p) не превышал критического уровня 0,05.

Результаты и обсуждение

Истинно положительные (ИП) результаты ПЭТ/КТ, свидетельствовавшие о наличии рецидива РПЖ, были получены в 33 (87 %) из 38 ПЭТ-положительных случаев. Ложноположительные (ЛП) результаты получены в 5 случаях: в ЛУ (3), в ложе предстательной железы (1), в левой доле предстательной железы (1).

Истинно отрицательные (ИО) результаты получены в 30 (64 %) из 47 ПЭТ-отрицательных случаев. Ложноотрицательные (ЛО) результаты получены в 17 случаях: в ложе предстательной железы (2), в ЛУ (2), в предстательной железе (1), а также у 12 пациентов, находящихся в процессе ГТ на момент ПЭТ/КТ-исследования.

Таким образом, диагностическая точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ППЦ) и прогностическая ценность отрицательного результата (ОПЦ) метода в целом в группе составили 74 % (95 % ДИ 68–82), 66 ± 12 %, 86 ± 8 %, 87 ± 7 % и 64 ± 12 % соответственно. В исследовании G. Giovacchini и соавт., включавшем результаты ПЭТ/КТ 358 случаев, аналогичные показатели составили 89, 85, 93, 91 и 87 % [17]. Более высокие показатели, полученные авторами, вероятнее всего, связаны со значительно большим числом пациентов, включенных в исследование. По результатам метаанализа 2014 г. G. Treglia и соавт., проанализировавших 14 наиболее актуальных статей, суммарная диагностическая точность ПЭТ/КТ с $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холином составила 58 % (95 % ДИ 55–60) [18].

В целом в группе результаты ПЭТ/КТ позволили подтвердить наличие рецидива РПЖ в 39 % (33/85) случаев. Сходный невысокий результат 47 % (111/233) получен в исследовании 2015 г. S. Rodado-Marina и соавт. [19]. В более ранних исследованиях D. V. Husarik и соавт., F. Casamassima и соавт. и V. J Krause и соавт. со смешанными группами пациентов (после РПЭ и ЛТ) были получены аналогичные показатели 53 % (36/68), 55 % (39/71) и 56 %

(35/63) соответственно [20–22]. В исследованиях M. Rybalov и соавт. и M. Beheshti и соавт., проведенных на более крупных группах пациентов, рецидив диагностирован в 65 % (124/185) и 74 % (185/250) случаев соответственно [23, 24].

В настоящем исследовании в группе пациентов после РПЭ по результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ выявлен в 33 % (21/64) случаев. Сходный результат (36 %) был получен в соизмеримой по числу обследованных больных группе (22/61) в одном из последних исследований M. Rybalov и соавт. [23]. В работах других авторов, выполненных на более крупных группах пациентов, получены более высокие диагностические показатели: 39 % (74/190), 44 % (75/170), 45 % (161/358) и 76 % (129/170) [17, 25–27]. Однако следует отметить, что в указанные исследования были включены пациенты со значительно более высокими уровнями ПСА – до 25,4; 48,6; 45,0 и 98,0 нг/мл соответственно, тогда как значения ПСА в нашей группе больных не превышали 17,8 нг/мл.

В нашем исследовании в группе больных после ЛТ по результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ выявлен в 57 % (12/21) случаев. Работы с детальным анализом изолированной группы больных РПЖ после ЛТ единичны. Исследования M. Rybalov и соавт. и F. Sesi и соавт. выполнены на значительно больших группах пациентов после ЛТ, и рецидив РПЖ по данным ПЭТ/КТ выявлен в 82 % (102/124) и 88 % (123/140) случаях соответственно [23, 28].

Как отмечено ранее, в исследованиях с более высокой частотой выявления рецидива РПЖ средние значения ПСА обследованных пациентов находились в диапазоне от $5,9 \pm 9,7$ до $46,9 \pm 314,7$ нг/мл [17, 22, 25, 27, 30]. В нашем исследовании средний уровень ПСА в целом в группе был существенно ниже и составил $3,51 \pm 3,87$ (0,22–17,8) нг/мл. Пациенты с высокими значениями ПСА ($> 17,8$ нг/мл) были исключены из исследования, так как ПЭТ-положительные результаты в данной подгруппе составили 100 %.

Проанализирована локализация рецидивного процесса, выявленного по результатам ПЭТ/КТ. В целом в группе число больных с диагностированным локальным и сочетанным рецидивами существенно не отличалось. Местный рецидив выявлен в 14 (42 %) из 33 случаев. Местный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами диагностирован в 13 (39 %) из 33 случаев: с поражением костей (8), экстрапельвикальных ЛУ (3), экстрапельвикальных ЛУ и надпочечника (1), экстрапельвикальных ЛУ и костей (1). Изолированное отдаленное метастазирование выявлено в 6 из 33 (19 %) случаев: в кости (3), в отдаленные ЛУ (1), в легкие (1), в кости и легкие (1). Указанная тенденция – преобладание местного и сочетанного рецидивного процесса – прослеживалась в каждой из анализируемых групп (после

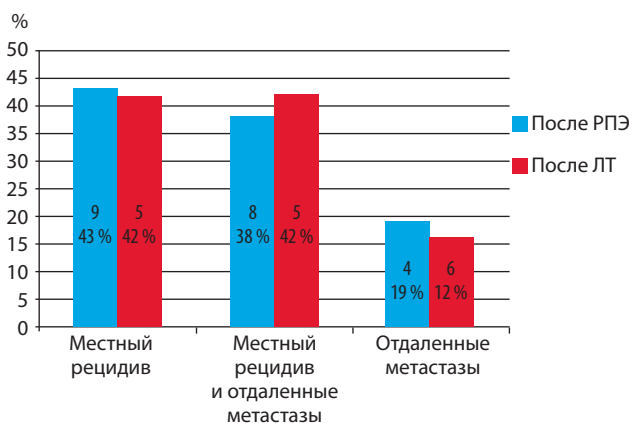


Рис. 1. Распределение ИП результатов ПЭТ/КТ в зависимости от локализации выявленного рецидива в группах больных после РПЭ и после ЛТ, n = 33

РПЭ и после ЛТ) и, таким образом, не зависела от вида первичного лечения (рис. 1).

В группе больных с ПЭТ-положительными результатами средний уровень ПСА был значимо выше, чем в группе с ПЭТ-отрицательными результатами ($p < 0,001$): $5,56 \pm 4,68$ (0,22–17,80) нг/мл и $1,88 \pm 1,79$ (0,27–8,89) нг/мл соответственно (рис. 2). Аналогичная тенденция прослеживалась в каждой из анализируемых групп (после РПЭ и ЛТ) и совпала с результатами других исследований [17, 22, 23, 25–27, 29, 30, 34].

Минимальное значение ПСА, при котором получен ПЭТ-положительный результат, составило 0,22 нг/мл. У пациента выявлены метастазы в регионарные ЛУ: в единичном левом наружном подвздошном ЛУ и в конгломерате правых запирательных ЛУ (рис. 3).

Метастатическое поражение ЛУ выявлено в 23 из 33 ПЭТ-положительных случаев: у 14 – после РПЭ и у 9 – после ЛТ. Диагностировано 67 метастатически пораженных ЛУ размерами от 5×5 до 25×33 мм, средняя интенсивность накопления препарата в них составила: $SUV_{max} 5,4 \pm 3,6$ (1,0–19,6). Среднее значение ПСА у этих пациентов составило $6,08 \pm 4,92$ (0,22–17,80) нг/мл и значимо не различалось в группах па-

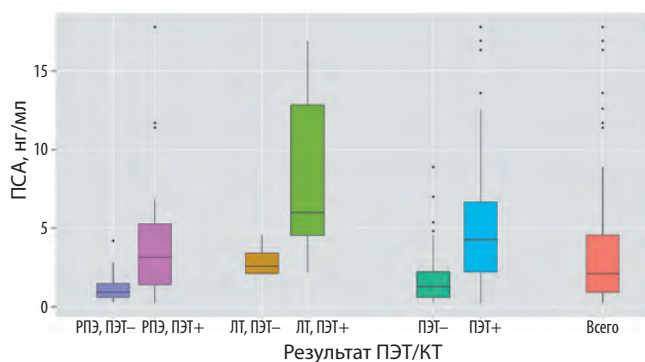


Рис. 2. Уровень ПСА в группах больных в зависимости от результатов ПЭТ/КТ

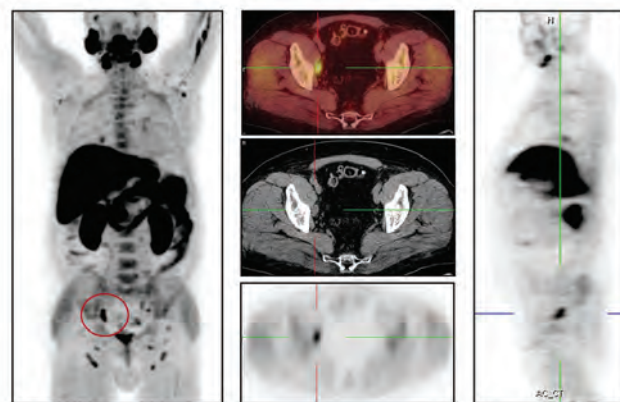


Рис. 3. Пациент Г., 55 лет, РПЖ pT2N0M0, ПСА 0,22 нг/мл, состояние после РПЭ. Патологический очаг гиперметаболической активности в конгломерате правых запирательных ЛУ размером $19 \times 13 \times 29$ мм ($SUV_{max} = 5,3$)

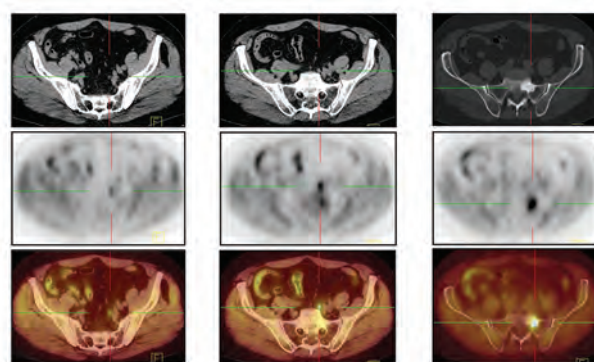


Рис. 4. Пациент Б., РПЖ T2N0M0, сумма баллов по шкале Глисона 8, ПСА 3,03 нг/мл, ВУПСА < 6 мес, состояние после РПЭ в 2011 г., состояние в процессе ГТ. Патологические очаги гиперметаболической активности: а – в левом внутреннем подвздошном ЛУ 5×5 мм ($SUV_{max} = 1,5$); б – в левом общем подвздошном ЛУ 6×6 мм ($SUV_{max} = 2,9$); в – в левой латеральной массе крестца на уровне S1 в участке замелованности размером 28×22 мм ($SUV_{max} = 3,1$)

циентов после РПЭ и после ЛТ. На рис. 4 представлены данные пациента после РПЭ с самыми мелкими (размерами 5×5 мм и 6×6 мм) метастатически пораженными подвздошными ЛУ, диагностированными по результатам ПЭТ/КТ. Кроме того, у данного пациента при невысоком уровне ПСА (3,03 нг/мл), но быстрой его кинетике (ВУПСА < 6 мес) также выявлено поражение крестца.

Отдельно проанализирована подгруппа больных с низкими значениями ПСА: от 0,22 до 2,0 нг/мл, в которую вошла большая часть случаев – 47 % (40/85). Именно в этой подгруппе была выявлена высокая частота отрицательных результатов ПЭТ – 78 % (31/40). В исследовании P. Castellucci и соавт. получены сходные данные в подгруппе больных с уровнем ПСА < 1,50 нг/мл: ПЭТ-отрицательные результаты получены у 73 из 102 больных, что составило 72 % [29]. Мы считаем, что наличие в нашем исследовании большого числа пациентов с низкими значениями ПСА среди

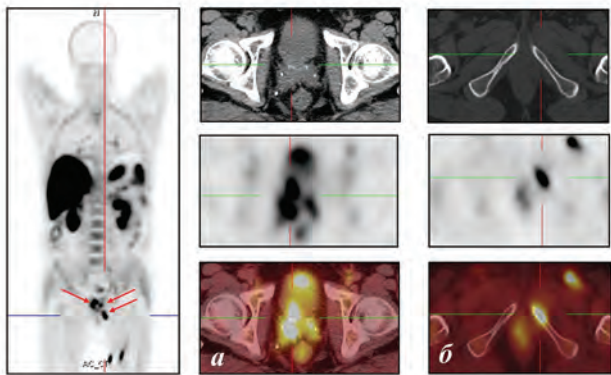


Рис. 5. Пациент М., 63 лет, РПЖ T1cN0M0, сумма баллов по шкале Глисона 5, ПСА 7,9 нг/мл, состояние после повторных сеансов брахитерапии и ГТ: а – патологические очаги гиперметаболической активности в обеих долях предстательной железы ($SUV_{max} < 7,1$); б – КТ-отрицательный патологический очаг гиперметаболической активности в верхней ветви левой лонной кости ($SUV_{max} = 8,6$)

ПЭТ-отрицательных пациентов (66 %, 31/47) могло повлиять на полученный невысокий показатель диагностики рецидивного процесса.

Тем не менее в подгруппе больных с низкими значениями ПСА положительные результаты ПЭТ, свидетельствовавшие о наличии рецидива заболевания, были получены в 22 % (9/40) случаев. По данным исследований других авторов, аналогичные показатели составили от 19 до 55 % [17, 22, 25, 26, 27, 29, 30].

В подгруппе пациентов с низкими значениями ПСА выявлено преобладание локорегиональных рецидивов – в 6 (67 %) из 9 случаев. У 2 больных выявлено отдаленное метастазирование в кости (1) и в легкие (1) и у 1 больного – сочетанное поражение регионарных ЛУ и скелета.

На рис. 5 представлен пример пациента группы после ЛТ с местно-распространенным рецидивом РПЖ в сочетании с одиночным костным очагом.

Поражение скелета у больных РПЖ определяется в 65–75 % случаев, причем у 85–90 % таких пациентов кости являются единственным местом распространения метастатического процесса [31]. Этот факт определяет важность ранней диагностики поражения скелета. Наиболее широко в диагностике поражения скелета в клинической онкологии используется остеосцинтиграфия. Хорошо известно, что метод имеет достаточно высокую чувствительность, но сравнительно низкую специфичность в диагностике костных метастазов, что обусловлено сложностью дифференциальной диагностики метастатического поражения костей и обменно-дегенеративных процессов. У пациентов с низкими значениями ПСА и его медленной кинетикой (ВУПСА > 6 мес) диагностические возможности остеосцинтиграфии ограничены [32].

Отдельно проанализированы случаи с выявленными метастазами в кости, количество которых состави-

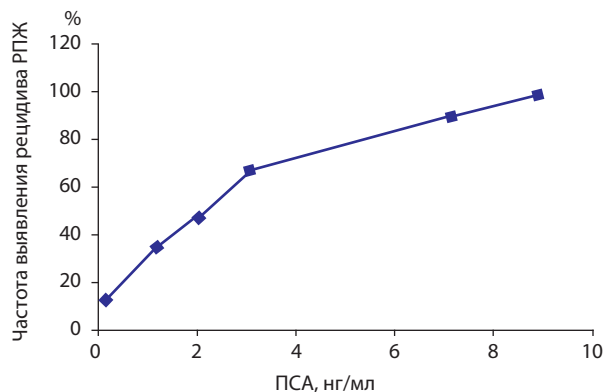


Рис. 6. Частота выявления рецидива РПЖ в зависимости от уровня ПСА

ло 36 % (12/33) выявленных рецидивов РПЖ. В нашем исследовании среднее значение ПСА в данной подгруппе составило $6,37 \pm 4,80$ (1,13–16,34) нг/мл. Полученные данные не соответствуют общепринятому мнению о диагностике диссеминированных рецидивных процессов у пациентов с высокими значениями ПСА [17].

В большинстве случаев (67 % – 9/12) диагностировано костное поражение в сочетании с экстраоссальными очагами (рис. 6): с локорегиональным рецидивом (8), поражением единичного подвздошного и экстрапельвикальных ЛУ (1).

Изолированное прогрессирование РПЖ в кости было выявлено в 3 (23 %) из 12 случаев, причем метастазы в кости по результатам ПЭТ/КТ были диагностированы как у пациентов с наличием структурных изменений по данным КТ, так и при их отсутствии, т. е. при КТ-отрицательных результатах

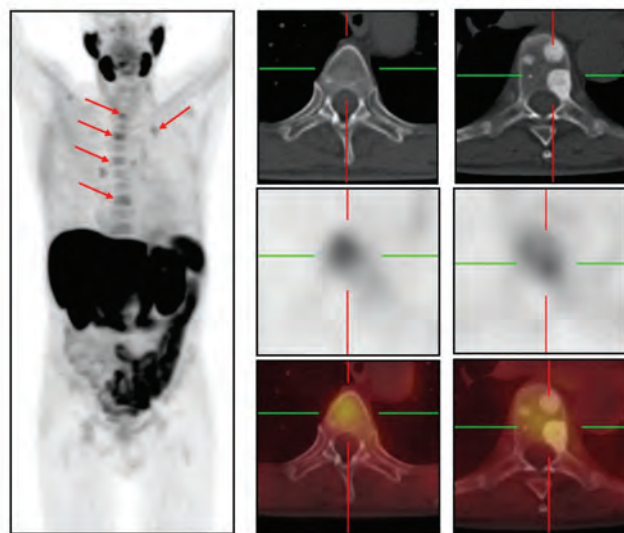


Рис. 7. Пациент Т., 68 лет, РПЖ pT3N0M1, сумма баллов по шкале Глисона 8, ПСА 2,61 нг/мл, состояние в процессе ГТ. Множественные патологические очаги гиперметаболической активности низкой интенсивности в телах Th², Th⁴, Th⁶ и Th⁹ позвонков, в передней отрезке I ребра слева (SUV_{max} до 3,4)

(рис. 6, 7). В подгруппе больных с костными метастазами выявлено преобладание КТ-отрицательных очагов – в 8 (62 %) из 12 случаев, 4 из которых одиночные.

В целом в подгруппе пациентов с метастазами в скелет ($n = 12$) одиночные очаги диагностированы в 7 случаях, в 4 из них метастазы были КТ-отрицательными. Среднее значение ПСА у больных с одиночными метастазами в кости было низким – $1,98 \pm 0,86$ ($1,13-3,15$) нг/мл.

Проанализирована взаимосвязь между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ и уровнем ПСА. ПЭТ-положительные результаты распределились следующим образом: с уровнем ПСА $< 2,0$ нг/мл – 22 % (9/40) случаев, с уровнем ПСА $2,0-9,0$ нг/мл – 45 % (17/38), с уровнем ПСА $> 9,0$ нг/мл – 100 % (7/7) случаев. Выявлена прямая сильная корреляционная взаимосвязь между уровнем ПСА и вероятностью получения ПЭТ-положительных результатов ($r = 0,9$; $p < 0,001$) (см. рис. 6). Аналогичные результаты получены в ряде других исследований [17, 22, 25, 26, 30].

Отдельно изучена группа пациентов ($n = 40$) с быстрой кинетикой ПСА – ВУПСА < 6 мес: 33 пациента после РПЭ и 7 пациентов после ЛТ. ПЭТ-положительные результаты получены в 17 (43 %) из 40 случаев: локальный рецидив (9), сочетанное поражение (5), изолированное поражение скелета (3). Таким образом, в нашем исследовании у больных с быстрой кинетикой ПСА преобладали локальные рецидивы (53 %). Полученные данные не позволили подтвердить предположение других исследователей о том, что у пациентов с ВУПСА < 6 мес, вероятнее всего, преобладает системный рецидив [33, 34].

Большинство авторов указывают на наличие сильной прямой корреляции между частотой диагностики рецидива РПЖ и быстрой кинетикой ПСА [25, 26]. Полученные результаты не позволили выявить взаимосвязи между быстрой кинетикой ПСА и вероятностью получения ПЭТ-положительного результата ($p = 0,977$).

В нашем исследовании 26 % (12/47) случаев группы ПЭТ-отрицательных результатов (47/85) составили пациенты в процессе ГТ на момент выполнения ПЭТ/КТ и были расценены как ложноотрицательные. Получение ПЭТ-отрицательных результатов свидетельствовало об эффективности проводимой ГТ, однако не позволяло определить локализацию рецидива. Авторы других исследований также отмечают, что у гормоночувствительных пациентов с низкими значениями ПСА значительно снижается частота выявления рецидива, что обусловлено уменьшением метаболической активности имеющих метастазов и невозможностью их визуализации по результатам ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином [17, 29].

На рис. 7 представлен пациент с поражением скелета, находящийся в процессе ГТ, у которого при невысоком значении ПСА (2,61 нг/мл) по результатам ПЭТ/КТ диагностировано поражение скелета: выявлена низкая метаболическая активность метастазов как в участках остеосклеротической трансформации, так и в костной ткани без наличия структурных изменений. Полученные данные свидетельствовали о гормоночувствительности опухоли и появлении частичного ответа на проводимое лечение.

Среди общего числа больных ПЭТ-отрицательные пациенты, находящиеся в процессе ГТ на момент исследования, расцененные как ложноотрицательные, составили 21 % (18/85) – наличие таких больных в группе также могло повлиять на общий показатель диагностики рецидивного процесса по результатам ПЭТ/КТ. Тем не менее данные ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволили исключить наличие рецидива в 30 (35 %) из 85 случаев.

Выводы

- ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином является точным неинвазивным методом, позволяющим в одном исследовании идентифицировать больных с локальным, региональным и диссеминированным процессами.
- Диагностическая точность, чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива РПЖ составили 74, 66, 86, 87 и 64 % соответственно.
- Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином подтвердили рецидив заболевания, позволили определить его локализацию и распространенность в 39 % (33/85) случаев, а также исключить наличие рецидива в 35 % (30/85) случаев.
- ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволяет диагностировать метастатическое поражение ЛУ нормальных размеров (< 10 мм).
- ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволила выявить костные метастазы у пациентов с невысокими значениями ПСА (от 1,13 нг/мл; медиана 6,2 нг/мл), а также у пациентов без каких-либо структурных изменений, определяемых при КТ.
- У больных с низкими значениями ПСА ($< 2,0$ нг/мл) результаты ПЭТ/КТ позволили диагностировать рецидив заболевания (как локорегиональный, так и генерализованный) в 22 % случаев.
- Выявлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и уровнем ПСА ($r = 0,9$; $p = 0,001$).
- Выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в короткие сроки после введения гормональных препаратов не всегда позволяет определить локализацию рецидива РПЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. GLOBOCAN 2012 (IARC), Cancer Incidence and Mortality Worldwide, Section of Cancer Surveillance, <http://globocan.iarc.fr/> (доступ от 21/03/2015).
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология 2011;3(2):6–7. [Chissov V.I., Rusakov I.G. Prostate Cancer Morbidity in the Russian Federation. *Experimental & Clinical Urology* 2011;3(2):6–7. (In Russ.)].
3. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Stat Fact Sheets: Prostate. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (доступ от 21/03/2015).
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71–96.
5. Freedland S.J., Presti Jr. J.C., Amling C.L. et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology* 2003;61:736–41.
6. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517–23.
7. Chism D.B., Hanlon A.L., Horwitz E.M. et al. A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:380–5.
8. Kataja V.V., Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 1):34–6.
9. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, Arnhem, 2012.
10. Reske S.N., Blumstein N.M., Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(1):9–17.
11. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2008;49:2031–41.
12. National Collaborating Centre for Cancer. Managing relapse after radical treatment. In Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical Guidelines. Cardiff 2008;(58):42–8.
13. Kane C.J., Amling C.L., Johnstone P.A. et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61(3):607–11.
14. Dotan Z.A., Bianco F.J. Jr. et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *JCO* 2005;23(9):1962–8.
15. Deliveliotis C., Manousakas T., Chrisofos M. et al. Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA following radical prostatectomy. *World J Urol* 2007;25():309–13.
16. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В. и др. Роль ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2014;59(5):37–54. [Aslanidi I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V. et al. Role of PET/CT with ¹¹C-Choline in Early Diagnostics of Prostate Cancer Advancement. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* = Journal of Medical Radiology and Radiation Safety 2014;59(5):37–54. (In Russ.)].
17. Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E. et al. Predictive factors of [11C] Choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:301–9.
18. Treglia G., Ceriani L., Sadeghi R. et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(5):725–33.
19. Rodado-Marina S., Coronado-Poggio M., Garcia-Vicente A.M. et al. Clinical utility of (18) F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. *BJU Int* 2015;115(6):874–83.
20. Husarik D.B., Mirabell R., Dubs M. et al. Evaluation of (18F)-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:253–63.
21. Casamassima F., Masi L., Menichelli C. et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011;97:49–55.
22. Krause B.J., Souvatzoglou M., Tuncel M. et al. The detection rate of [(11C)Choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:18–23.
23. Rybalov M., Breeuwsma A.J., Leliveld A.M. et al. Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of ¹¹C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. *World J Urol* 2013;31(2):319–23.
24. Beheshti M., Haim S., Zakavi R. et al. Impact of 18 F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *J Nucl Med* 2013;54:833–40.
25. Castellucci P., Fuccio C., Nanni C. et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009;50(9):1394–1400.
26. Giovacchini G., Picchio M., Parra R.G. et al. Prostate-specific antigen velocity versus prostate specific antigen doubling time for prediction of 11C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Clin Nucl Med* 2012;37:325–31.
27. Detti B., Scoccianti S., Franceschini D. et al. Predictive factors of [18F]-Choline PET/CT in 170 patients with increasing PSA after primary radical treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(3):521–8.
28. Cesi F., Castellucci P., Graziani T. et al. ¹¹C-Choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(5):878–86.
29. Castellucci P., Fuccio C., Rubello D. et al. Is there a role for 11C-Choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:55–63.
30. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M. et al. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doublingtime on contrast-enhanced 18F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:589–96.
31. Beheshti M., Vali R., Waldenberger P. et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1766–74.
32. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. *Eur Urol* 2012;61:8–10.
33. Roberts S.G., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001;76:576–81.
34. Giovacchini G., Picchio M., Scattoni V. et al. PSA doubling time for prediction of ¹¹C Choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1106–16.