

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы

М.Б. Долгушин¹, А.А. Оджарова¹, А.И. Михайлов¹, С.В. Ширяев², П.Е. Тулин¹, Д.И. Невзоров¹, В.Б. Матвеев³

¹Отделение позитронной эмиссионной томографии,

²отдел радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии,

³урологическое отделение ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Азам Игоревич Михайлов azatmihailov@gmail.com

Позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фторхолином, основанная на оценке биораспределения фосфатидилхолина, является эффективным методом диагностики при биохимических рецидивах рака предстательной железы (РПЖ). По результатам нашего исследования, основанном на анализе 71 наблюдения пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ (уровень простатспецифического антигена в сыворотке крови 1,775 (0,0245; 56,0975) нг/мл, чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином составила 66,7 %, доверительный интервал (ДИ) 55,3–78,0, при специфичности 80 % (ДИ 44,9–100,0), общая точность метода колебалась от 56,7 до 78,5 %. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах РПЖ.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография, двухэтапное сканирование, рак предстательной железы, ^{18}F -фторхолин, холин, биохимический рецидив, радикальная простатэктомия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-46-54

Dual-stage ^{18}F -fluorocholine PET/CT scanning for biochemical recurrences of prostate cancer

M.B. Dolgushin¹, A.A. Odzharova¹, A.I. Mikhailov¹, S.V. Shiryayev², P.E. Tulin¹, D.I. Nevzorov¹, V.B. Matveev³

¹Department of Positron Emission Tomography,

²Department of Radionuclide Diagnosis and Radionuclide Therapy,

³Urology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

PET/CT with ^{18}F -fluorocholine, based on an assessment of phosphatidylcholine biodistribution, is an effective method in the diagnosis of biochemical recurrence of prostate cancer. According to results of our study on 71 patients (PSA level 1,775 (0.0245, 56.0975) ng/mL), the sensitivity of two-stage PET/CT with ^{18}F -fluorocholine was 66.7 % (CI 55.3–78.0 %), and specificity – 80 % (CI 44.9–100.0 %), the overall accuracy of the method ranged from 56.7 to 78.5 %. The results show the feasibility of two-staged PET/CT with ^{18}F -fluorocholine in biochemical recurrence of prostate cancer.

Key words: PET/CT, two-staged, prostate cancer, ^{18}F -fluorocholine, choline, biochemical recurrence, prostatectomy

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенный солидный рак, заболеваемость которым у мужчин опережает рак легких и колоректальный рак. РПЖ занимает 3-е место (6,2 %) в структуре онкологической смертности мужского населения России после рака легкого и желудка [1–4]. РПЖ на ранних стадиях может длительно, до 10–12 лет, протекать бессимптомно. По данным R. Etzioni, 90–97 % пациентов с подтвержденным при биопсии РПЖ, не имели клинических проявлений [5]. От 10 до 20 % пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы, чаще всего в костях, легких, печени [6, 7].

Диагностика РПЖ кардинально улучшилась с введением в практику анализа уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови. По данным R. Etzioni и соавт., в условиях отсутствия анализа ПСА 75 % пациентам не был бы поставлен диагноз на доклиническом этапе [5]. Данный маркер используется не только для первичной диагностики заболевания, но и для мониторинга лечения и диагностики рецидивов болезни после проведенного радикального лечения (радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия (ЛТ), брахитерапия и т. д.) [8, 9]. Рецидивы после РПЭ и ЛТ наблюдаются у 27–53 % больных [10]. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации

урологов (EAU) биохимическим рецидивом РПЖ считается увеличение уровня ПСА $> 0,20$ нг/мл при 2 последовательных измерениях [8]. Важно помнить, что у пациентов, прошедших радикальные виды лечения по поводу РПЖ, высокую прогностическую ценность имеет время удвоения уровня ПСА [8,11–13]. Быстрое повышение уровня ПСА (короткое время удвоения) может быть свидетельством отдаленных метастазов, в то время как более медленное и позднее увеличение концентрации ПСА с большей вероятностью предполагает развитие местного рецидива [8, 9, 12].

Среди методов визуализации наибольшее распространение в первичной диагностике заболеваний предстательной железы (ПЖ) получило ультразвуковое исследование (УЗИ), выполняемое трансректально (трансабдоминальное исследование уступает ему в диагностической точности). На сегодняшний день около половины опухолей в диаметре > 1 см выявляют с помощью трансректального УЗИ (ТРУЗИ). К сожалению, метод операторозависимый, имеет низкую чувствительность (60–85 %) и специфичность (49–79 %) для субклинических стадий заболевания [14].

В последнее время определенную роль как в ранней диагностике, так и в диагностике рецидивов приобрела магнитная резонансная томография (МРТ). Анализ результатов гистологического материала, полученного после РПЭ, показал как высокую чувствительность мультипараметрической МРТ (включающей T2-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), динамическое контрастное усиление и H1-спектроскопию) при РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) > 7 , так и точность определения местной распространенности (пенетрации капсулы железы, прорастания семенных пузырьков и сосудисто-нервных пучков). При размерах опухолей $< 0,5$ см³ и $> 2,0$ см³ и индексе Глисона < 6 чувствительность, специфичность и точность МРТ-диагностики составили 21–29, 43–54 и 67–75 %, при индексе Глисона 7 – 63, 82–88 и 97 %, индексе Глисона > 8 – 80, 93 и 100 % соответственно [15–19]. МРТ имеет некоторые ограничения в диагностике местных рецидивов после простатэктомии – трудности при интерпретации изменений, связанных с геморрагическими и воспалительными процессами, артефакты от металлических крепок [19–25] (рис. 1.).

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). За последнее десятилетие ПЭТ и гибридные технологии ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ заняли важное место в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей. При РПЖ растущий интерес вызывают радиофармпрепараты (РФП) на основе холина, меченные ¹¹C или ¹⁸F. Биологической основой для повышенного накопления меченого холина клетками РПЖ является избыточная экспрессия в них холинкиназы даже по сравнению с другими опухолями [25–33].

В онкоурологической практике ¹¹C-холин в качестве РФП впервые был применен относительно недавно, в 1998 г., Т. Нага и соавт. для диагностики РПЖ, и в настоящее время с этой целью его используют чаще всего. Согласно результатам ряда исследований ПЭТ с ¹¹C-холином достаточно точный и чувствительный метод в предоперационном стадировании, рестадировании, диагностике рецидивов, метастазирования РПЖ и потенциально может исключить необходимость применения КТ и/или сканирования костей [32,33].

¹⁸F-фторхолин отличается несколько большей секрецией через мочевыводящие пути, что создает определенные трудности в визуализации ложа ПЖ по сравнению с ¹¹C-холином, однако его большой период полураспада (110 мин против 20 мин) позволяет оценить динамику распределения РФП [31, 34, 35]. Установлено, что увеличение или стабильное накопление ¹⁸F-холина в выявленных патологических очагах (ложе ПЖ, лимфатические узлы – ЛУ) на 2-м этапе соответствует злокачественным изменениям, в то время как уменьшение поглощения РФП связано с доброкачественным процессом (например, гиперплазия) [36–39].

Оптимальный алгоритм исследований при РПЖ и его рецидивах до сих пор обсуждается, так как каждый из методов имеет свои ограничения. Значительные трудности возникают при биохимическом рецидиве у больных после РПЭ, когда стандартные методы визуализации не выявляют каких-либо значимых отклонений даже при использовании всего спектра методик и технологий [7, 8, 11, 14, 22, 40].

Цель исследования – оптимизация двухэтапного протокола ПЭТ/КТ-сканирования с ¹⁸F-холином у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ по поводу РПЖ.

Материалы и методы

В исследование было включено 71 наблюдение пациентов, перенесших в разные сроки (не ранее 6 нед до исследования) РПЭ по поводу РПЖ, с биохимическим рецидивом либо с подозрением на рецидив по результатам УЗИ, МРТ, КТ. Из них 31 (43,7 %) пациент подвергался дополнительно гормональной и спасительной лучевой терапии. Возраст пациентов составил от 50 до 80 лет, медиана 64 (51,45; 77,00) года, уровень ПСА в сыворотке крови 1,775 (0,0245; 56,0975), индекс Глисона 7 (5; 9).

Все пациенты соблюдали «бесхолиновую» диету в течение нескольких суток перед исследованием (исключались продукты с повышенным содержанием холина – яйца, икра, говядина, свинина, печень и субпродукты и т. д.) [41].

ПЭТ/КТ проводили в 2 этапа, перед каждым сканированием пациент опорожнял мочевой пузырь.

Первый этап сканирования проводился непосредственно после внутривенного (в/в) введения РФП

и включал ПЭТ/КТ-исследование только области таза — 4 мин/кровать. Второй этап сканирования начинался через 40 мин после первого этапа (т. е. через 50 мин после в/в введения РФП) и включал исследование всего тела в стандартном режиме от основания черепа до середины бедра по 3 мин/кровать.

По способу в/в введения РФП все пациенты условно были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 43 пациента, которым РФП в/в вводили в процедурном кабинете и далее проводили сканирование (время на транспортировку и укладку пациента не превышало 5 мин), во 2-ю — 28 пациентов, в/в введение РФП которым проводили непосредственно «на столе» томографа, с помощью автоматического инжектора «Intego 2010», с одномоментным запуском гентри ПЭТ-сканера.

Исследования «всего тела» на 2-м этапе в обеих группах проводили в стандартном, идентичном режиме.

ПЭТ/КТ-исследования проводили на ПЭТ/КТ-томографе Biograph mCT, КТ — в спиральном режиме 70 mAs, 120 кВт, ПЭТ — на 4-рядном кольце детекторов на основе лютеция (48 блоков на каждый), ширина 1 зоны сканирования (slab-кровать) составляла 21,6 см.

Наработку радионуклида ^{18}F для синтеза РФП проводили на циклотроне IBA Cyclone-18/9. В качестве мишенного вещества использовали обогащенную воду по изотопу ^{18}O (H_2^{18}O). Синтез РФП осуществляли на 2 автоматизированных модулях синтеза IBA SynthERA II, расположенных в защитном шкафу BBS. Процесс синтеза включал 2 основных этапа: на 1-м этапе происходит образование ^{18}F -фторбромметана ($\text{CH}_2^{18}\text{FBr}$) при реакции ^{18}F -фтора и дибромметана (CH_2Br_2). На финальном этапе синтеза образуется сам продукт — ^{18}F -фторметилхолин (N, N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний) из промежуточного продукта ^{18}F -фторбромметана и диметиламиноэтанола. Очистку продукта проводили поочередной промывкой этанола и водой.

Вводимая активность РФП составляла в среднем 350–400 МБк.

Полуколичественный анализ патологического накопления РФП проводили путем вычисления максимального стандартизированного уровня накопления (максSUV). Значения максSUV определяли на обоих этапах обследования в следующих зонах интереса: очаги в ложе ПЖ, ЛУ таза, забрюшинных ЛУ.

Значения, фиксируемые на 1-м этапе, обозначали как максSUV1, на 2-м этапе как максSUV2. Для анализа динамического изменения уровня накопления РФП вычисляли процентное соотношение значений максSUV1 и максSUV2. Оценка состояния тазовых ЛУ основывалась прежде всего на визуальной оценке соответствия очагового повышения накопления ^{18}F -холина в ЛУ, определяемых при КТ. ЛУ с очаговым повышением накопления ^{18}F -холина считали патоло-

гическими, а ЛУ без накопления РФП признавали доброкачественными без учета размерных критериев. Увеличение или стабильное накопление ^{18}F -холина в выявленных очагах — максSUV2 (ложе ПЖ или регионарные ЛУ) — на 2-м этапе соответствовало злокачественным изменениям, в то время как уменьшение поглощения РФП было расценено как доброкачественный процесс.

На 2-м этапе исследования, кроме изменений в малом тазу, оценивали распространенность заболевания (в первую очередь в забрюшинные ЛУ по ходу аорты и нижней полой вены, кости, легкие).

Методы статистического анализа. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы электронных таблиц (Microsoft Office Excel 2010 с пакетом «Анализ данных»), онлайн калькуляторов (Clinical Decision Making Calculators, 2004 University of Oklahoma Health Sciences Center, [<http://www.fammed.ouhsc.edu/robhamm/cdmcalc.html>]).

95 % доверительные интервалы (ДИ) использовали как для описания и визуализации изучаемых признаков, так и в качестве критериев значимости. Данные на рисунках и в таблицах представлены как медиана (2,5 перцентиль; 97,5 перцентиль). ДИ для долей строили с использованием биномиального распределения и z-статистики. Для сравнения данных применяли U-критерий Манна–Уитни, критерий Данна. Для выявления принадлежности изучаемых признаков нормальному распределению сравнивали выборочные средние и медианы, выборочные коэффициенты асимметрии и эксцесса с критическими значениями для нормального распределения ($p = 0,05$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Следуя рекомендациям EAU (2014), у пациентов после РПЭ биохимическим рецидивом РПЖ было принято увеличение уровня ПСА $> 0,20$ нг/мл [8, 28]. Истинно положительным результатом считали обнаружение причины повышения ПСА $> 0,20$ нг/мл; истинно отрицательным результатом — отсутствие опухолевого субстрата при ПСА $< 0,20$ нг/мл. Ложноположительный результат отмечали, если рецидив был выявлен по данным ПЭТ при ПСА $> 0,20$ нг/мл; ложноотрицательный результат — если опухолевой патологии не выявлено при ПСА $> 0,20$ нг/мл.

Результаты

Чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином составила 66,7 % (ДИ 55,3–78,0), при специфичности 80 % (ДИ 44,9–100,0). Таким образом, с 95 % достоверностью точность метода будет составлять от 56,7 до 78,5 %. Прогностическая ценность положительного результата, т. е. вероятность наличия рецидива при положительном (патологическом) результате ПЭТ/КТ, составит 93,4–100,0 %. Прогностическая ценность отрицательного результата — вероятность

отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате ПЭТ/КТ — составила 15,4–29,2 %.

В группах пациентов с «ручным» введением РФП и введением с помощью автоматического инжектора как в уровнях накопления ^{18}F -фторхолина в патологических очагах на 1-м этапе (макс SUV1), так и в приросте значений на 2-м этапе (макс SUV2) статистически достоверной разницы не выявлено ($p > 0,05$), т. е. диагностическая точность была одинакова. Тем не менее неоспоримым преимуществом введения РФП с помощью инжектора стало отсутствие «активной» мочи в мочевом пузыре и уретре на 1-м этапе исследования, что облегчало как визуальный, так и полуколичественный анализ ложа удаленной ПЖ. На 2-м этапе такое преимущество уже нивелировалось (рис. 1).

Важный момент с точки зрения радиационной безопасности заключается в том, что применение автоматического инжектора для РФП позволяет снизить лучевую нагрузку на медицинский персонал до 30 % [42].

Повышенное накопление ^{18}F -холина в ложе удаленной ПЖ было выявлено у 19 пациентов (26,7 %) (рис. 2), в ЛУ таза — у 16 (22,5 %) больных, в ЛУ таза и костях — у 7 (9,8 %) мужчин, отдаленные метастазы были выявлены в 20 (28,2 %) наблюдениях, в том числе у 14 (19,7 %) пациентов при отсутствии патологических изменений в малом тазу.

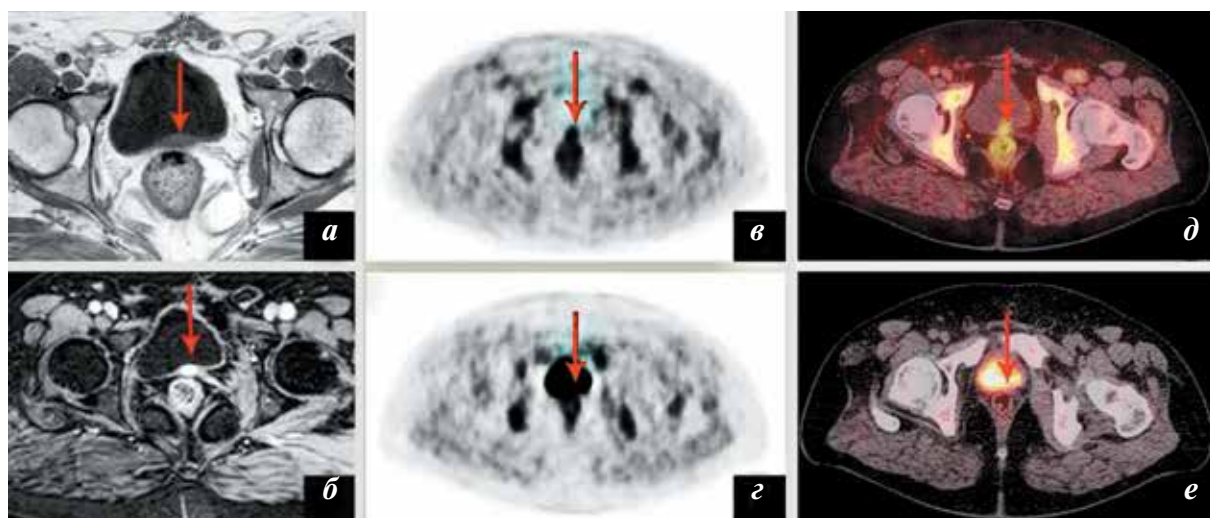


Рис. 1. Рецидив РПЖ в ложе удаленной ПЖ: а, б — на T2-ВИ и T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной проекции определяется местный рецидив с врастанием в стенку мочевого пузыря (стрелки); в, г — ПЭТ-изображения на 1-м и 2-м этапах сканирования в аксиальной проекции, на 1-м этапе визуализируется очаг патологического накопления ^{18}F -холина в ложе ПЖ с врастанием в заднюю стенку мочевого пузыря, на 2-м этапе патологический очаг не дифференцируется на фоне «меченой» мочи (стрелки); д, е — соответствующие ПЭТ/КТ-изображения в аксиальной проекции с определением рецидива (стрелки)

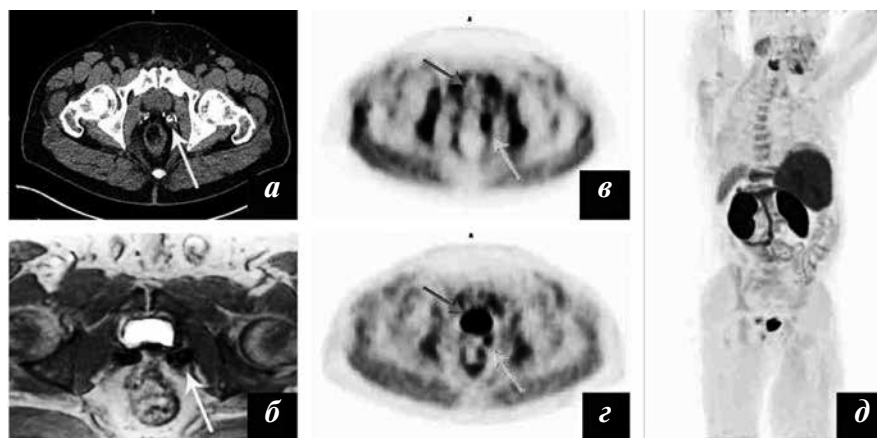


Рис. 2. КТ, МРТ и ПЭТ. Биохимический рецидив РПЖ в ложе удаленной опухоли: а — на КТ в аксиальной проекции в ложе удаленной опухоли отмечаются симметрично расположенные скрепки повышенной плотности (стрелка); б — на МР-томограммах в режиме T1 выявляются гипointенсивные участки, соответствующие артефактам от вышеуказанных скрепок (стрелка); в, г — ПЭТ-изображения 1-го и 2-го этапов сканирования в аксиальной проекции, в зоне скрепок слева отмечается участок повышенного накопления РФП (зеленые стрелки), РФП с мочой в мочевом пузыре на 1-м этапе не визуализируется (красные стрелки); д — ПЭТ в режиме реформата 2-го этапа сканирования — отдаленных метастазов нет

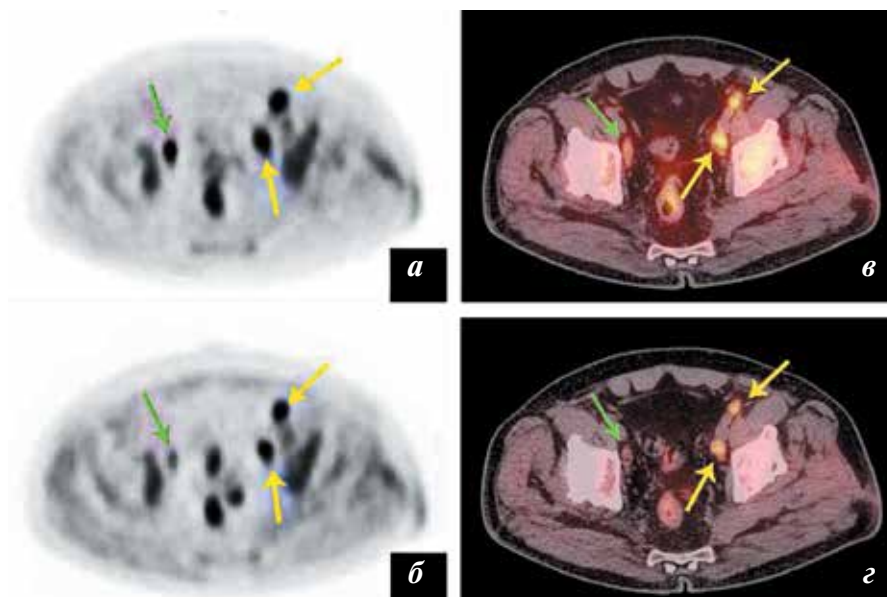


Рис. 3. Биохимический рецидив после РПЭ. ПЭТ (а, б) и ПЭТ/КТ (в, г) изображения в аксиальной проекции. Определяются очаги повышенного накопления РФП в наружных подвздошных ЛУ с обеих сторон: а, в — 1-й этап, в ЛУ справа максSUV1 — 4,27, в ЛУ слева максSUV1 — 3,46; б, г — 2-й этап, в ЛУ справа максSUV2 — 2,57, в ЛУ слева максSUV2 — 5,42. Снижение максSUV на 2-м этапе в ЛУ справа (зеленая стрелка) свидетельствует о гиперпластической природе изменений. Увеличение максSUV в ЛУ слева (желтые стрелки) соответствует метастатическому поражению

Медиана значений максSUV в очагах местного рецидива составила 2,58 (1,11; 10,38) на 1-м этапе и 4,5 (1,58; 10,97), соответственно прирост накопления РФП составил 28,4 (4,5; 60,2) %. МаксSUV1 и максSUV2 в пораженных ЛУ таза — 2,08 (1,22; 17,41) и 3,12 (1,47; 20,81) соответственно, с приростом 17,8 (4,1; 44,5) % (рис. 3). Отдаленные метастазы характеризовались более высокой медианой: максSUV 5,73 (1,96; 18,97) и 5,57 (1,88; 15,33) соответственно.

У всех пациентов отдельно был проведен анализ результатов ПЭТ/КТ-сканирования только на 2-м этапе (всего тела), который определил, что чувствительность метода в целом не изменилась (66,7 %), в то время как специфичность значительно снижается из-за увеличения числа ложноположительных результатов — до 16,7–46,5 %, прежде всего за счет отсутствия возможности дифференцировать гиперплазированные ЛУ таза (рис. 4).

Обсуждение

В онкологической практике 80–90 % ПЭТ выполняется с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ), и для многих клинических ситуаций точность диагностики достигает 95–100 %. Клетки же РПЖ имеют низкую экспрессию glut-1-транспортеров, что обуславливает слабое накопление ^{18}F -ФДГ в опухоли. Более того, при доброкачественной гиперплазии ПЖ и простатите могут наблюдаться более высокие уровни накопления ^{18}F -ФДГ, чем при РПЖ [4, 5, 9]. Поэтому применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может быть оправдано лишь для диагностики отдаленных

метастазов у пациентов с установленной местной распространенностью [22, 34, 36].

Клетки РПЖ обладают повышенной экспрессией холинкиназы — фермента, катализирующего фосфорилирование холина до фосфатидилхолина, важнейшего компонента липидного бислоя клеточных мембран. Соответственно, поглощение холина в опухоли коррелирует со степенью клеточной пролиферации и митотической активности. Холин преимущественно необходим для формирования новых клеточных мембран. Наибольшее распространение при РПЖ получили РФП, основанные на холине, меченные позитронизлучающими радионуклидами углеродом-11 или фтором-18.

На сегодняшний день общепринята методика двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином. Но разработке подобного протокола предшествовало много работ, в которых рассматривали различные модели ПЭТ-исследований, направленные на изучение динамики накопления РФП с проведением целого ряда повторных исследований, вплоть до так называемой 5-ступенчатой модели (см. таблицу) [43].

Уровень накопления ^{18}F -холина со временем снижается в неизменной ткани ПЖ, узлах гиперплазии и семенных пузырьках. S.A. Kwee и соавт. в 2006 г. предложили в качестве возможного объяснение данного процесса дефосфорилированием ^{18}F -холина простатической кислой фосфатазой — ферментом, который является одним из компонентов семенной жидкости и содержание которого в узлах гиперплазии повышено, а в раковых клетках, напротив, снижено [39].

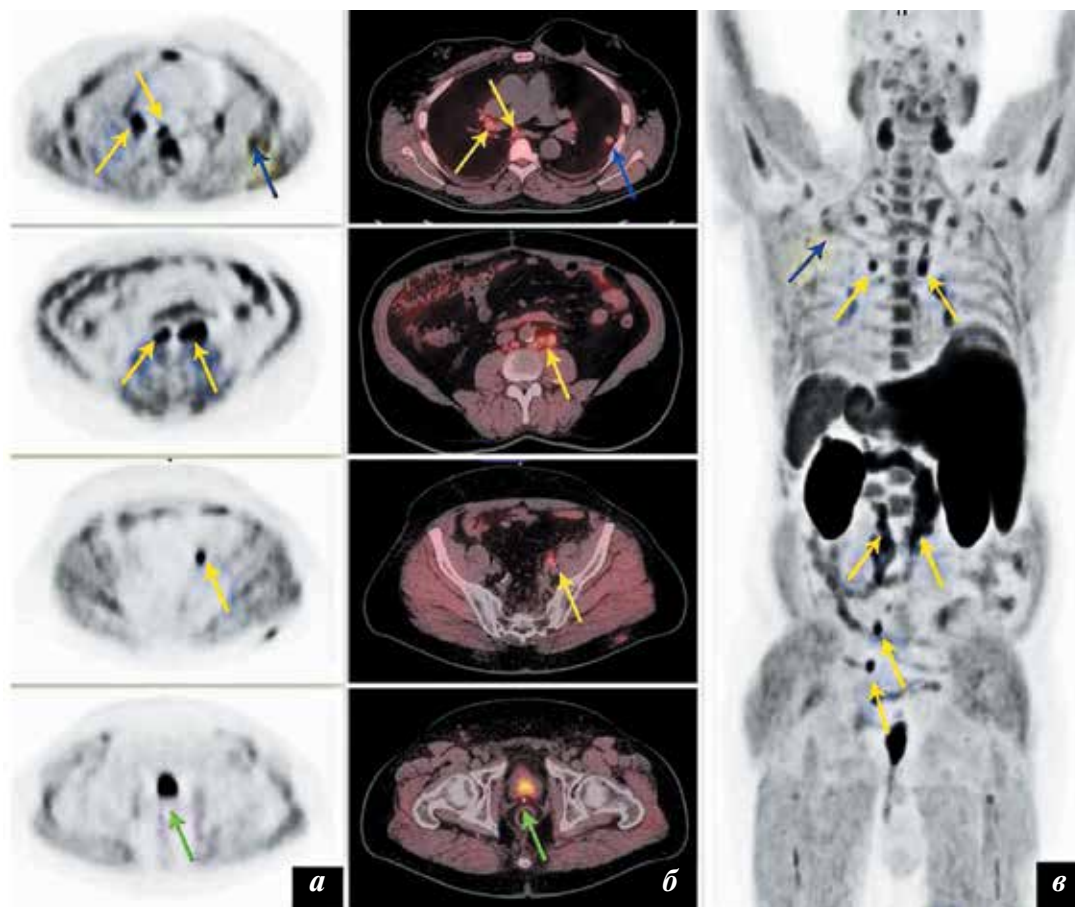


Рис. 4. Биохимический рецидив РПЖ после РПЭ, множественные отдаленные метастазы: а – ПЭТ, б – ПЭТ/КТ, в – ПЭТ-реконструкция всего тела. Определяются множественные очаги патологического накопления ^{18}F -фторхолина в тазовых, забрюшинных и внутригрудных ЛУ (желтые стрелки) и верхней доле левого легкого (синяя стрелка), без признаков поражения в ложе удаленной ПЖ (зеленая стрелка)

Клинические протоколы ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в режиме двухэтапного исследования с проведением на первом этапе статических исследований (по данным литературы)

Авторы	Год публикации	«Ранние» статические исследования таза*	«Отсроченные» исследования*	Число больных
Kwee et al.	2006	через 7 мин, 7 мин на кровать	через 60 мин, 7 мин /1 кровать (таз)	26 («моно»-ПЭТ)
Cimitan et al.	2006	через 5–15 мин, 2 кровати/по 5 мин	через 65–220 мин, 6–7 кроватей/по 5 мин	100
Vees et al.	2007	через 2 мин, 7 кроватей/по 3 мин	не проводили	11
Igerc et al.	2008	через 3–5 мин, 1 кровать/2 мин	через 30 мин, все тело/по 2 мин	20
Husarik et al.	2008	через 2 мин, 6–7 кроватей/3 мин	не проводили	111
Massaro et al.	2012	немедленно, 1 кровать/10 мин, через 12 мин 1 кровать/4 мин	через 20 мин 3 мин/кровать – все тело, через 55 мин – таз, через 1 ч – таз	30
Soyka et al.	2012	через 3–4 мин, все тело/по 2 мин	через 15–20 мин, пациент оставался на столе аппарата и не мочился	156
Opera-langer et al.	2012	через 2 мин, таз/2 мин	через 30 мин, все тело/по 2 мин	25
Marzola et al.	2013	через 5–10 мин, таз/4 мин	через 60 мин, 6–7 кроватей/по 3 мин	233
Detti et al.	2014	через 1 мин, 2–3 кровати/по 2 мин	через 60 мин, 8–9 кроватей/по 2 мин	129

* Время после введения, время на 1 зону (кровать).

Впервые феномен снижения уровня накопления РФП в неизмененных или гиперплазированных ЛУ — «вымывание» ^{18}F -холина из регионарного ЛУ при отсроченном исследовании — был описан М. Beheshti [36], при этом гистологическое исследование не показало метастатического поражения [36, 37]. В 2013 г. D. Tilki и соавт. на основе анализа 1149 ЛУ подтвердили высокую специфичность (96 %) применения ^{18}F -холина для дифференциации нормальных и пораженных ЛУ при рецидиве РПЖ [38].

При анализе полученных результатов был сделан вывод о том, что оптимальным режимом исследования является двухфазный протокол на основе ранних (3–5 мин) и отсроченных (до 1 ч) «сканов». Данный режим кажется достаточно адекватным для получения хорошего качества изображений при визуализации рецидивов заболевания в ложе ПЖ (для более объективной оценки наличия или отсутствия рецидивов), а также для избежания ложноположительных результатов, связанных с экскрецией с мочой. В то же время при отсроченном сканировании всего тела оценивали и область таза, и возможную отдаленную распространенность (см. таблицу) [43].

Метаанализ оригинальных исследований по применению ПЭТ/КТ с холином при РПЖ в период с 1998 по 2013 г. (47 исследований с общим числом пациентов 3167, из них 2348 с биохимическим рецидивом) показал: общая чувствительность определения метастазов в ЛУ таза составила 62 % (ДИ 51–66), а специфичность — 92 % (ДИ 89–94). Прямое сравнение среди 280 пациентов подтвердило в 2,8 раза (ДИ 1,9–4,1) более эффективное выявление метастазов в кости с помощью ПЭТ/КТ в сравнении с остеосцинтиграфией [44].

Сравнительный анализ данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и ДВИ МРТ таза и результатов гистологического исследования показал, что чувствительность и специфичность в определении поражения ЛУ таза составили соответственно 56 и 98 % для ПЭТ/КТ и 17 и 99 % для ДВИ. Общая чувствительность и специфичность составили 78 и 94 % для ПЭТ/КТ, и 33 и 91 % для МРТ соответственно [45]. При сравнении результатов расширенной лимфодиссекции у 112 пациентов с РПЖ с данными ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 33, 92, 76 и 65 % соответственно [46]. В работах ряда авторов чувствительность, специфичность и общая точность использования комбинированного аппарата ПЭТ/МРТ с ^{18}F -холином в среднем составили 96,6; 76,5 и 93,3 % соответственно, в то время как МРТ, включая режим сканирования «всего тела» (ДВИ), — 78,4; 94,1 и 81,0 %. Авторы делают вывод о том, что ПЭТ с ^{18}F -холином имеет высокую корреляцию с ДВИ и показывают высокую эффективность в диагностике метастазов в ЛУ

и кости. Преимущество МРТ — детальная анатомическая визуализация, тогда как ПЭТ дает четкое выявление патологических очагов, сочетание этих методов позволяет получить максимально возможную диагностическую информацию [24, 25, 35].

Полученные нами результаты позволяют с уверенностью сказать, что метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином у пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ обладает высокой специфичностью. Проведенный в данной работе анализ показал, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином является высокоинформативным методом, дополняющим полученные данные при МРТ или ТРУЗИ, а в некоторых случаях (проведенная брахитерапия, послеоперационные скрепки) безальтернативным. Основное преимущество ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином перед ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином заключается в возможности двухэтапного исследования, при котором нивелируется искажение сигнала от скопления РФП в мочевом пузыре и повышается специфичность определения пораженных ЛУ.

В России методика двухэтапного сканирования с использованием автоматического инжектора РФП практически не применяется, хотя помимо высокой диагностической ценности, она также в значительной степени позволяет снизить лучевую нагрузку на медицинский персонал.

Достижения в понимании патофизиологии рака и разработка новых РФП для ПЭТ открывают беспрецедентные возможности оценки различных аспектов опухолевого процесса. Перспективными биомаркерами для РФП при РПЖ могут быть жирные кислоты и аминокислоты, например ^{18}F -анти-FACBC, антигены (простатспецифический мембранный антиген — ^{68}Ga -PSMA, простатспецифический антиген стволовых клеток — PSCA), рецепторы андрогенов (^{18}F -FDHT), маркеры ангиогенеза, гипоксии, синтеза ДНК (^{18}F -FMAU). Некоторые из этих радиоактивных индикаторов находятся на ранних этапах оценки их эффективности, на уровне доклинических исследований, а некоторые уже внедряются в клиническую практику [40, 43, 47–49].

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином может быть использована как для первичной диагностики РПЖ, например в случаях неоднократных отрицательных результатов биопсий или невозможности использования мультипланарной МРТ, так и для выявления опухолевого процесса при биохимических рецидивах после проведения радикальных методов лечения (РПЭ или ЛТ).

Методика двухэтапного ПЭТ/КТ-сканирования с ^{18}F -холином позволяет исключить диагностические ошибки, связанные с повышенной физиологической экскрецией РФП с мочой, в структурах, прилежащих к мочевому пузырю и мочевыводящим путям.

Методика двухэтапного сканирования позволяет не только дифференцировать реактивные изменения от опухолевого поражения структур малого таза, включая ложе ПЖ и ЛУ таза (первый этап), но и определить локализацию метастазов при диссеминации заболевания.

Сегодня в России двухэтапная ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -холина — наиболее перспективная методика радиоизотопной диагностики в алгоритме мони-

торинга РПЖ, особенно у больных с биохимическим рецидивом.

Внедрение новых интегрированных ПЭТ/МРТ-систем с использованием мультипараметрических МРТ-методик (диффузионно-взвешенных исследований, МР-спектроскопии и т. д.), а также новых высокоспецифичных РФП позволит значительно расширить возможности диагностики РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. Т. 21.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136: E359–86.
4. Budiharto T., Joniau S., Lerut E. et al. Prospective evaluation of ^{11}C -choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011;60:125–30.
5. Etzioni R., Cha R., Feuer E.J., Davidov O. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1998;148(8):775–85.
6. Cimitan M., Bortolus R., Morassut S. et al. ^{18}F fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med* 2006;33(12):1387–98.
7. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998;39(6):990–5.
8. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Update April 2014. European Association of Urology. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
9. Arlen P.M., Bianco F., Dahut W.L. et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008;179(6):2181–5.
10. Leventis K., Shariat S.F., Slawin K.M. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001;219(2):432–9.
11. Schmid D.T., John H., Zweifel R. et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 2005;235:623–8.
12. Schmid H.P., McNeal J. E., Stamey T.A. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71(6):2031–40.
13. Sanz G., Rioja J., Zudaire J. et al. PET and prostate cancer. *World J Urol* 2004;22:351–2.
14. Karam J.A., Mason R.P., Koenen K.S. et al. Molecular imaging in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2003;90:473–83.
15. Turkbey B., Pinto P.A., Mani H. et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection — histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255(1):89–99.
16. Turkbey B., Mani H., Shah V. et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186(5):1818–24.
17. Selnaes K.M., Heerschap A., Jensen L.R. et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol* 2012;47(11):624–33.
18. Bratan F., Niaf E., Melodelima C. et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013;23(7):2019–29.
19. Hoeks C.M., Schouten M.G., Bomers J.G. et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62(5):902–9.
20. Puech P., Rouviere O., Renard-Penna R. et al. Prostate Cancer Diagnosis: Multiparametric MR-targeted Biopsy with Cognitive and Transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy—Prospective Multicenter Study. *Radiology* 2013;268(2):461–9.
21. 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.
22. Husarik D.B., 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;35:253–63.
23. Effert P.J., Bares R., Handt S. et al. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with ^{18}F -labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994–8.
24. Wetter A., Lipponer C., Nensa F. et al. Evaluation of the PET component of simultaneous ^{18}F choline PET/MRI in prostate cancer: comparison with ^{18}F choline PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):79–88.
25. Wu L.M., Xu J.R., Gu H.Y. et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. *Clin Oncol* 2013;25(4):252–64.
26. Джужа Д.А. Позитронная эмиссионная томография в онкоурологии. Лучевая диагностика, лучевая терапия 2013;2(3):67–75.
27. Mease R.C. Radionuclide based imaging of prostate cancer. *Curr Top Med Chem* 2010;10:1600–16.
28. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer — part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61–71.
29. Emonds K.M., Swinnen J.V., Mortelman S.L., Mottagh F.M. Molecular imaging of prostate cancer. *Methods* 2009;48:193–9.
30. Gutman F., Aflalo-Hazan V., Kerrou K. et al. ^{18}F -Choline PET/CT for initial staging of advanced prostate cancer. *AJR* 2006;187:618–21.
31. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M., Ciccio C. et al. ^{18}F -choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2010;31:39–4.

32. Sutinen E., Nurmi M., Roivainen A. et al. Kinetics of ^{11}C Choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:317–24.
33. Chiti A. The rising PET: the increasing use of choline PET/CT in prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2011;38:53–54.
34. Greco C., Cascini O., Tamburini G. et al. Is there a role for positron emission tomography imaging in the early evaluation of prostate cancer relapse? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008;11:121–8.
35. Piccardo A., Paparo F., Picazzo R. et al. Value of Fused ^{18}F -Choline-PET/MRI to Evaluate Prostate Cancer Relapse in Patients Showing Biochemical Recurrence after EBRT: Preliminary Results. *BioMed Research International* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022120/>.
36. Beheshti M., Langsteger W., Fogelman I. Prostate cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 2009;39(6):396–407.
37. Beheshti M., Imamovic L., Broiger 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;254:925–33.
38. Tilki D., Reich O., Graser A. et al. ^{18}F -Fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent. *Eur Urol* 2013;63:792–6.
39. Kwee S.A., Wei H., Sesterhenn I. et al. Localization of primary prostate cancer with dual-phase ^{18}F -fluorocholine PET. *J Nucl Med* 2006; 47(2): 262–9.
40. O'Brien M.F., Cronin A.M., Fearn P.A. et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3591–7.
41. Zeisel S.H. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Ann Rev Nutr* 1981;1:95–121.
42. Carolan P., Hunt C., McConnell D. et al. Radiation exposure reduction to PET technologists with the use of an automated dosage infusion system. *J Nucl Med* 2012;53:2185.
43. Massaro A., Ferretti A., Secchiero C. et al. Optimising ^{18}F -choline PET/CT acquisition protocol in prostate cancer patients. *North Am J Med Sci* 2012;4(9):416.
44. Von Eyben F.E., Kairemo K. Meta-analysis of ^{11}C -choline and ^{18}F -choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):221–30.
45. Pinaquy J.B., Clermont–Galleran D., Pasticier G. et al. Comparative effectiveness of ^{18}F -fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate* 2015;75(3):323–31.
46. Kjölhede H., Ahlgren G., Almquist H. et al. ^{18}F -fluorocholine PET/CT compared with extended pelvic lymph node dissection in high-risk prostate cancer. *World J Urol* 2014;32(4):965–70.
47. Agarwal N., Sonpavde G., Sternberg C.N. Novel molecular targets for the therapy of castrationresistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:950–60.
48. Holland-Letz T., Giesel F.L., Kratochwil C., Haufe S. PET imaging with a ^{68}Ga gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: Biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:486–95.
49. Hong H., Zhang Y., Sun J., Cai W. Positron emission tomography imaging of prostate cancer. *Amino Acids* 2010;39:11–27.