

**И.П. Асланиди¹, Д.М. Пурсанова¹, О.В. Мухортова¹, А.В. Сильченков¹,
О.Б. Карякин², В.А. Бирюков², В.И. Широкоград³**

**ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПО ДАННЫМ ПЭТ/КТ С ¹¹C-ХОЛИНОМ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЕКТОМИИ**

**I.P. Aslanidis¹, D.M. Pursanova¹, O.V. Mukhortova¹, A.V. Silchenkov¹,
O.B. Karyakin², V.A. Biryukov², V.I. Shirokorad³**

**Detection of Prostate Cancer Relapse with ¹¹C-choline PET/CT in Patients
after Radical Prostatectomy**

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить возможность ранней диагностики прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ) по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином у больных после радикальной простатэктомии (РПЭ). Определить наличие корреляции между уровнем ПСА и частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином.

Материал и методы: Проанализированы результаты 58 ПЭТ/КТ исследований с ¹¹C-холином у больных с биохимическим рецидивом РПЖ (возраст 63 ± 6 лет). Сканирование выполнялось на гибридной системе Biograph-64 TruePoint PET/CT (Siemens) через 10 мин после внутривенного введения от 700 до 950 МБк ¹¹C-холина. Среднее значение уровня ПСА на момент исследования составляло 2,25 ± 2,87 (0,22–17,80) нг/мл.

Результаты: По результатам ПЭТ/КТ больные были разделены на две подгруппы: ПЭТ-позитивные, у которых результаты ПЭТ свидетельствовали о наличии рецидива РПЖ — 18/58, что составило 31 %, и ПЭТ-негативные, у которых данные ПЭТ не выявили наличия рецидива заболевания — 40/58, что составило 69 %.

Выявлена прямая корреляция между частотой диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ и уровнем ПСА: у больных с уровнем ПСА менее 2 нг/мл ПЭТ-позитивные результаты получены в 8/39 (21 %) случаев, при ПСА 2–9 нг/мл — в 8/17 (47 %) случаев и при ПСА более 9 нг/мл — в 2/2 (100 %) случаев.

В подгруппе ПЭТ-позитивных больных преобладали местные рецидивы — 10/18, что составило 55 %. Локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами определен у 5/18 (28 %) больных: с поражением костей (2), экстрапельвикальных лимфоузлов (2), экстрапельвикальных лимфоузлов и надпочечника (1). Только отдаленные метастазы выявлены в 3/18 (17 %) случаев: в кости (2) и в легкие (1).

В группе ПЭТ-негативных больных 25 % (10/40) исследования проводились на фоне гормонотерапии в короткие сроки после введения лекарственных препаратов. Получение ПЭТ-негативных результатов у данных больных, вероятнее всего, свидетельствовало о снижении метаболической активности опухоли на фоне проводимой гормонотерапии, что не позволяло определить локализацию рецидивного процесса и повлияло на показатель чувствительности ПЭТ/КТ в диагностике рецидива РПЖ.

Выводы: 1) Результаты ПЭТ/КТ подтвердили рецидив заболевания, позволили определить его локализацию и распространенность у 31 % пациентов, что имело принципиальное значение для последующего лечения. 2) Выявлена статистически значимая сильная прямая корреляция между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином и уровнем ПСА ($r = 0,9$). 3) Выполнение ПЭТ/КТ в короткие сроки после введения гормональных препаратов не позволяет определить локализацию рецидива РПЖ.

Ключевые слова: рецидив рака предстательной железы, ПЭТ/КТ, ¹¹C-холин, ПСА

ABSTRACT

Purpose: 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.

Methods and materials: ¹¹C-choline PET/CT was performed in 58 patients (age range 50–79) with biochemical relapse after radical prostatectomy. Examinations were performed on PET/CT scanner (Biograph-64, Siemens) 10 min after injection of ¹¹C-choline (700–950 MBq). The mean PSA value was 2.25 ± 2.87 (0.22–17.8) ng/ml. Patients were divided into three groups according to PSA level: ≤ 2 ng/ml, 2 to 9 ng/ml and ≥ 9 ng/ml.

Results: Overall, ¹¹C-choline PET/CT detected PCa relapse in 18 of 58 patients (31 %).

Positive PET/CT results were obtained in 8 of 39 patients (21 %) with PSA of ≤ 2 ng/ml, in 8 of 17 patients (47 %) with PSA of 2 to 9 ng/ml, and in 2 of 2 patients (100 %) with PSA of ≥ 9 ng/ml.

Local relapse was detected in 55 % (10/18) patients. Both local and distant metastases were diagnosed in 28 % (5/18) cases: bone lesions (2), lymph nodes (2), lymph nodes and adrenal gland (1). Distant relapse was identified in 17 % (3/18) cases: bone (2) and lungs (1).

PET/CT allowed to assess the efficacy of treatment in 25 % (10/40) 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 46 % 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 ($r = 0.9$). 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 recurrence, PET/CT, ¹¹C-choline, PSA

¹ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва. E-mail: dipoursanidou@gmail.com

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск

³ Московская городская онкологическая больница № 62, Москва

¹ A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia. E-mail: dipoursanidou@gmail.com

² A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

³ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у мужчин старше 50 лет, и частота его неуклонно растет. В структуре заболеваемости мужского населения России злокачественными новообразованиями РПЖ в 2004 г. составлял 6,9 %, а в 2009 году — 10,7 % [1].

Ежегодно РПЖ диагностируется более чем у миллиона мужчин во всем мире, причем около двух третей случаев (70 %) приходится на развитые страны [2]. В Европе РПЖ является наиболее распространенным среди солидных раков, опережая рак легких и колоректальный рак [2, 3]. К тому же, в настоящее время РПЖ занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [4].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) в настоящее время является одним из основных методов лечения РПЖ. Несмотря на то, что эффективность такого лечения способствует увеличению продолжительности жизни больных, уровень рецидивов заболевания достаточно высок. Так, в течение пяти лет после РПЭ рецидив заболевания диагностируется у трети больных [5, 6]. Поэтому ранняя диагностика рецидива заболевания является чрезвычайно важной проблемой.

На данный момент мониторинг уровня простатического специфического антигена (ПСА) и его кинетики является наиболее точным и ранним методом диагностики рецидива РПЖ, существенно опережающим все методы диагностической визуализации. У пациентов с наличием биохимического рецидива важно различать наличие локального рецидива и/или отдаленных метастазов, т.к. это является определяющим для выбора лечебной тактики [7].

Для диагностики локализации и степени распространенности рецидива РПЖ у пациентов с биохимическим рецидивом в настоящее время доступны следующие методы диагностической визуализации [8]: трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с проведением последующей биопсии (при необходимости), остеосцинтиграфия (ОС), рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). На определенных этапах диагностики рецидива заболевания 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 [9, 10–13].

За последнее десятилетие позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), заняла важное место в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей. ПЭТ/КТ представ-

ляет собой высокоинформативный метод радионуклидной диагностики, позволяющий одновременно оценивать структурные и метаболические изменения в органах и тканях. Важным преимуществом ПЭТ/КТ является одномоментное обследование всего тела, что позволяет диагностировать локорегиональные рецидивы, отдаленные метастазы, а также их сочетания.

В настоящее время у больных РПЖ наиболее широко в клинической практике применяется ПЭТ/КТ с холином, меченым углеродом-11 (^{11}C -холин) либо фтором-18 (^{18}F -холин). Холин является субстратом для синтеза фосфатидилхолина, основного фосфолипидов клеточных мембран [14]. Увеличение активности ферментов холинкиназы и фосфолипазы в клетках рака простаты приводит к интенсификации транспорта холина в клетку и его накоплению в липидных комплексах мембран злокачественно трансформированных клеток.

Результаты предыдущих исследований свидетельствуют об успешном определении точной локализации рецидива РПЖ в 36–76 % случаев [22, 23–29]. Данное исследование проведено с целью изучить возможности ранней диагностики прогрессирования рака РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ, а также определить наличие корреляции между уровнем ПСА и частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином.

Материал и методы

В исследование включены 56 амбулаторных больных после первичного лечения РПЖ с наличием биохимического рецидива, которым была выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики НЦССХ им. А.Н. Бакулева с января 2013 по декабрь 2014 г. Всего было выполнено 58 исследований: один пациент обследовался трижды.

Средний возраст пациентов составил $63,3 \pm 6,3$ (50–79) лет. Исследования проводились в интервале от 3 месяцев до 16 лет ($3,2 \pm 2,9$) после РПЭ. Предшествующие рецидивы имели место у 31 из 56 (55 %) больных, в связи с чем им впоследствии было выполнено дальнейшее лечение: 4 пациентам — лучевая терапия (ЛТ), 6 пациентам — ЛТ и гормональная терапия (ГТ), 21 пациенту — ГТ.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, биохимический рецидив у пациентов после РПЭ диагностируется при уровне ПСА более 0,2 нг/мл. У всех пациентов после первичного лечения был достигнут минимальный уровень ПСА (менее 0,01 нг/мл).

Учитывались результаты анализа уровня общего ПСА сыворотки крови, выполненного в течение ме-

сяца до проведения ПЭТ/КТ исследования. Средний уровень ПСА составил $2,3 \pm 2,9$ (0,2–17,8) нг/мл. Для последующего анализа результатов ПЭТ/КТ в зависимости от уровня ПСА пациенты были разделены на три группы: менее 2,0 нг/мл, от 2,0 нг/мл до 9,0 нг/мл и более 9,0 нг/мл.

В 11 из 58 (19 %) случаев ПЭТ/КТ исследование проводилось у пациентов в процессе ГТ, причем в короткие сроки после введения лекарственных препаратов.

В 27 из 58 (47 %) случаев была выявлена быстрая кинетика ПСА: время удвоения ПСА (ВУПСА) менее 6 месяцев с расчетом по формуле:

$$\text{ВУПСА} = [\lg(2) \times t] / [\lg \text{ПСА}_2 - \lg \text{ПСА}_1];$$

где: t — временной интервал между анализами (месяцы), ПСА_1 — минимальный уровень ПСА перед началом роста, ПСА_2 — уровень ПСА на момент сканирования.

Исследования выполнялись на гибридной системе ПЭТ/КТ Biograph-64 True Point фирмы Siemens (Германия). ПЭТ/КТ проводилась 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 выполнялась по стандартному протоколу в режиме обследования всего тела (от уровня глазниц до уровня верхней трети бедра).

После выполнения топограммы осуществлялось низкодозное КТ-сканирование (170 мА, 120 кВ, FOV 700 мм, с толщиной среза 5,0 мм). 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 проводилось дополнительное сканирование области таза, которое осуществлялось непосредственно после первичного сканирования и повторного опорожнения мочевого пузыря. Коррекция ПЭТ-данных на эффект ослабления излучения осуществлялась по данным низкодозной КТ. Реконструкция изображения осуществлялась автоматически. Также в стандартном автоматическом режиме проводилось совмещение реконструированных ПЭТ и КТ данных.

Результаты и обсуждение

У больных РПЖ чрезвычайно важно точное определение степени распространенности рецидива, т.к.

это является определяющим для выбора дальнейшей лечебной тактики [8]. В частности, важно различать наличие локального рецидива и/или отдаленных метастазов у пациентов с повышением ПСА. В случае локального рецидива ЛТ эффективна у 48–56 % пациентов, и дальнейшее прогрессирование не ожидается как минимум в течение последующих трех лет [9, 10]. При наличии отдаленных метастазов лучшим выбором является системная терапия.

На сегодняшний день общепризнано, что наилучшим способом выявления рецидива РПЖ является мониторинг уровня ПСА в сыворотке крови [15]. По данным Европейской ассоциации урологов, контроль уровня ПСА позволяет выявить прогрессирование заболевания у 20–30 % пациентов [16]. Однако повышение уровня ПСА не позволяет точно определить степень распространенности рецидива, т.е. наличия локального, регионального или диссеминированного процесса. У 25–35 % пациентов с биохимическим рецидивом развивается локальный рецидив, у 20–25 % — отдаленное метастазирование и у 45–55 % больных отмечается локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами [4, 16].

Для оценки местного рецидива у пациентов после РПЭ с ростом ПСА общедоступным и распространенным методом до недавнего времени считалось ТРУЗИ в сочетании с прицельной биопсией подозрительных зон [17]. Однако отрицательный результат указанной процедуры не исключает наличия местного рецидива [18].

Оценка состояния лимфатических узлов по данным КТ и/или МРТ осуществляется на основании их размера: общепризнанным пороговым значением является размер более 10 мм. С другой стороны, также известно, что метастатическое поражение лимфатических узлов не всегда приводит к увеличению их размеров.

Поражение скелета у больных РПЖ определяется в 65–75 % случаев, причем у 85–90 % пациентов кости являются единственным местом распространения метастатического процесса [19]. Этот факт определяет важность ранней диагностики поражения скелета. Наиболее широко используемым методом диагностики поражения скелета в клинической онкологии является 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 более 6 месяцев) диагностические возможности остеосцинтиграфии ограничены [20].

Более подробный анализ преимуществ и недостатков традиционных методов диагностики рецидива РПЖ, а также возможностей ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратами был проведен нашей группой авторов ранее [21].

В настоящем исследовании в целом в группе по результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ выявлен в 31 % (18/58) случаев. Аналогичный результат (36 %) был получен в соизмеримой по количеству обследованных больных (22/61) группе в исследовании Rybalov и соавт. [22]. В исследованиях других авторов, выполненных в более крупных группах пациентов, были получены более высокие показатели: 39 % (74/190), 44 % (75/170), 45 % (161/358) и 76 % (129/170) [23–26]. Следует отметить, что в указанные исследования были включены пациенты со значительно более высокими уровнями ПСА — до 25,4 нг/мл, 48,6 нг/мл, 45,0 нг/мл, 98,0 нг/мл и 56,1 нг/мл соответственно. В нашем исследовании максимальный уровень ПСА составил 17,8 нг/мл. Пациенты с высокими значениями ПСА (более 18 нг/мл) были исключены из исследования, несмотря на наличие ПЭТ-положительных результатов.

Основные характеристики пациентов, стратифицированные в зависимости от результатов ПЭТ, представлены в табл. 1.

В анализируемой группе наиболее частой локализацией диагностированного прогрессирования РПЖ был местный рецидив — в 10 из 18 (55 %) случаев. На втором месте по частоте — локальный рецидив в сочетании с отдаленными метастазами в 5 из 18 (28 %) случаев: с поражением отдаленных лимфатических узлов ($n = 2$), костей ($n = 2$), отдаленных лимфатических узлов и надпочечника ($n = 1$). Изолированное отдаленное метастазирование выявлено в 3 из 18 (17 %) случаев: в кости ($n = 2$) и в легкие ($n = 1$). В исследовании М.Б. Долгушина и соавт. также отмечено преобладание локорегиональных рецидивов — в 56 % случаев; отдаленное метастазирование выявлено в 32 %, сочетанное поражение тазовых лимфоузлов и костей — в 11 % случаев [31].

Таблица 1

Общая характеристика больных в зависимости от результатов ПЭТ/КТ исследования

Характеристика	ПЭТ-положительные ($n = 18$)	ПЭТ-негативные ($n = 40$)	ВСЕГО ($n = 58$)
Время после первичного лечения, лет	$4,4 \pm 3,9$ (1–16)	$2,7 \pm 1,9$ (0,3–9)	$3,2 \pm 2,9$ (0,3–16)
Наличие предшествующих рецидивов	10	21	31
ПСА среднее, нг/мл	$4,0 \pm 4,2$ (0,2–17,8)	$1,5 \pm 1,4$ (0,3–7,0)	$2,3 \pm 2,9$ (0,2–17,8)
медиана	2,9	1,1	1,3
ВУПСА < 6 мес	9	18	27
в процессе ГТ	1	10	11

В целом в группе больных средний уровень ПСА был сравнительно невысоким и составил $2,3 \pm 2,9$ (0,22–17,8) нг/мл. В исследованиях групп других авторов, по результатам которых частота выявления РПЖ была выше, средние значения ПСА обследованных больных также были выше: от $3,5 \pm 8,8$ нг/мл до $5,9 \pm 9,7$ нг/мл [23, 25–29].

В группе больных с ПЭТ-положительными результатами средний уровень ПСА был достоверно выше, чем в группе с ПЭТ-негативными результатами ($p < 0,001$): $3,98 \pm 4,22$ (0,22–17,80) нг/мл и $1,48 \pm 1,39$ (0,27–7,0) нг/мл соответственно (рис. 1). Аналогичная тенденция прослеживалась и в результатах других исследований [22–30].

Минимальное значение ПСА, при котором был получен ПЭТ-положительный результат, составило 0,22 нг/мл. У пациента были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы — в единичном левом наружном подвздошном лимфоузле и в конгломерате правых запирательных лимфоузлов (рис. 2).

Метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено у 9 пациентов. Диагностировано 26 метастатически пораженных лимфатических узлов размерами от 7 мм в диаметре до 20×13 мм, средний уровень накопления препарата в них составил $SUV_{max} 5,2 \pm 1,6$ (3,5–8,0). Среднее значение ПСА у этих пациентов составило $5,33 \pm 5,43$ (0,22–17,80) нг/мл. На рис. 3 представлены результаты ПЭТ/КТ у пациента с самым мелким (7×7 мм) диагностированным в данном исследовании метастатически пораженным лимфатическим узлом.

Отдельно проанализирована подгруппа больных с низкими значениями ПСА — от 0,22 до 2,0 нг/мл, в которую вошла большая часть пациентов — 39 из 58 (67 %). Именно в этой подгруппе была выявлена высокая частота отрицательных результатов ПЭТ — 31 из 39, что составило 79 % (рис. 4). В исследовании Castellucci и соавт. получены сходные данные в подгруппе больных с уровнем ПСА менее 1,50 нг/мл: ПЭТ-отрицательные результаты получены у 73/102 больных, что составило 72 % [30]. Мы считаем, что

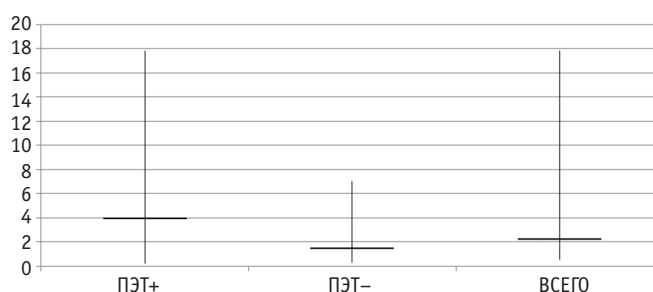


Рис. 1. Уровень ПСА в подгруппах ПЭТ-положительных (ПЭТ+) и ПЭТ-негативных (ПЭТ-) больных

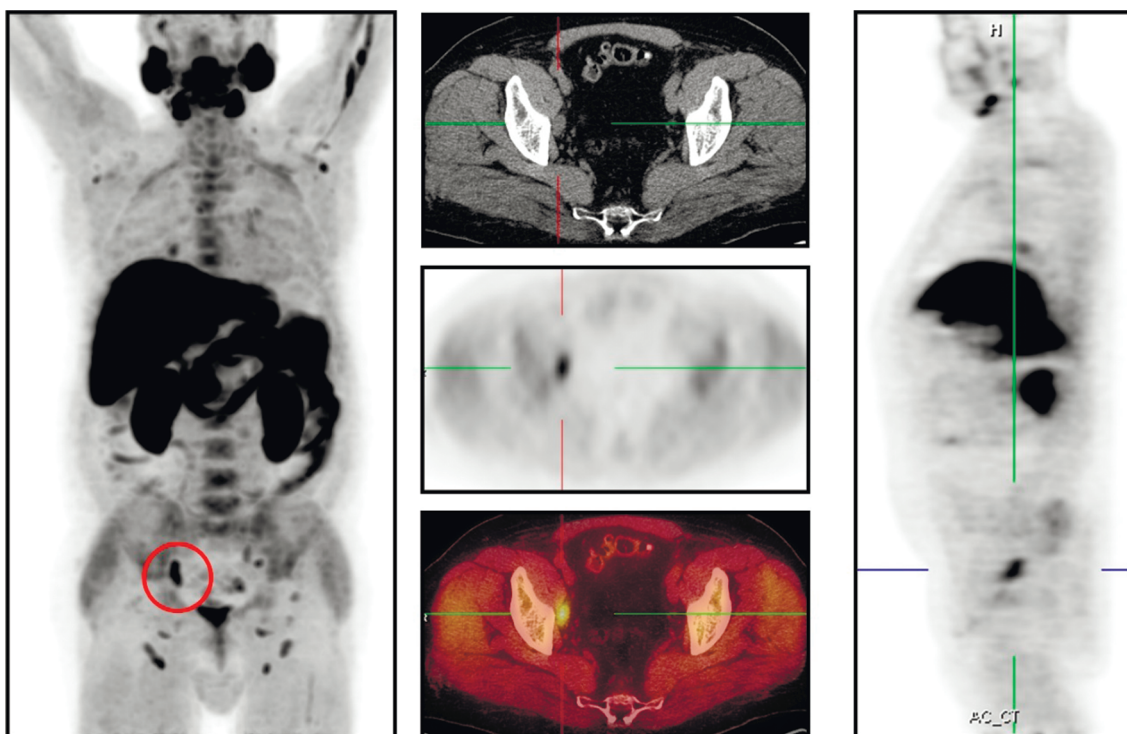


Рис. 2. Пациент Г., 55 л., $pT_2N_0M_0$, ПСА = 0,2 нг/мл, состояние после РПЭ. Патологический очаг гиперметаболической активности в конгломерате правых запирательных лимфоузлов размером 19×13×29 мм ($SUV_{max} = 5,3$)

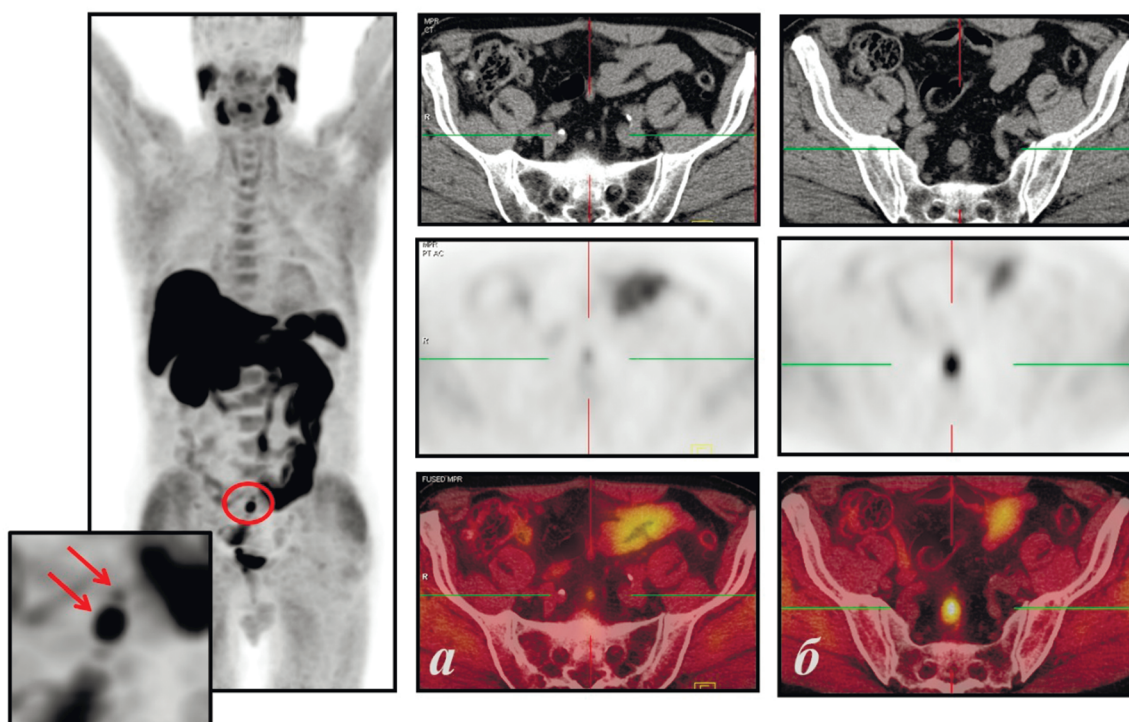


Рис. 3. Пациент Т., 73 г., $T_{3b}N_0M_0$, Глисон 8, ПСА = 0,4 нг/мл, через 5 лет после РПЭ. Диагностирован локорегиональный рецидив: патологические очаги в пресакральных лимфоузлах на уровне S1 диаметром 7 мм, $SUV_{max} = 2,2$ (а) и диаметром 17 мм, $SUV_{max} = 6,1$ (б)

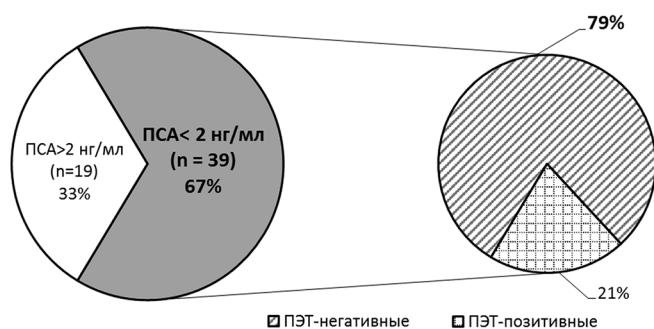


Рис. 4. Результаты ПЭТ/КТ в подгруппе пациентов с низкими значениями ПСА (< 2 нг/мл)

наличие в анализируемой группе больных большого количества пациентов с низкими значениями ПСА могло повлиять на полученный невысокий показатель диагностики рецидивного процесса.

Тем не менее, в подгруппе больных с низкими значениями ПСА положительные результаты ПЭТ, свидетельствующие о наличии рецидива заболевания, были получены в 8 из 39 случаев, что составило 21 %. У пяти больных диагностирован локорегиональный рецидив, у двух выявлено отдаленное метастазирование в кости и в легкие, и у одного больного — сочетанное поражение регионарных лимфоузлов и скелета. Небольшое количество ПЭТ-положительных результатов ($n = 8$) не позволило определить преобладание какой-либо локализации рецидива.

На рис. 3 и 5 представлены примеры выявления локально распространенного и генерализованного рецидивного процессов у пациентов после РПЭ с низкими значениями ПСА.

Таким образом, в подгруппе с низкими значениями ПСА результаты ПЭТ позволили диагностировать рецидив заболевания (как локорегиональный, так и генерализованный) в 21 % случаев. По данным исследований других авторов, аналогичные показатели составили от 19 до 55 % [23, 24–28, 30].

Проанализированы средние значения ПСА в зависимости от локализации рецидивного процесса (табл. 2). У пациентов с наличием локального рецидива в сочетании с отдаленными метастазами определялись достоверно более высокие средние значения ПСА, чем у пациентов с отдаленными метастазами ($7,8 \pm 6,1$ и $2,5 \pm 1,9$ нг/мл соответственно). Средние значения ПСА у пациентов с локальным рецидивом и изолированным отдаленным метастазированием достоверно не отличались: $2,5 \pm 1,6$ и $2,5 \pm 1,9$ нг/мл соответственно. Кроме того, обращает на себя внимание низкий уровень ПСА у пациентов с отдаленными метастазами: медиана ПСА составила 1,7 нг/мл. Результаты Giovacchini и соавт. свидетельствовали, что у пациентов с выявленными при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином отдаленными метастазами (в частности,

Таблица 2

Значения ПСА в зависимости от локализации выявленного рецидива ($n = 18$)

	Локальный рецидив	Локальный рецидив и отдаленные метастазы	Отдаленные метастазы
Число пациентов ($n = 18$)	10	5	3
ПСА среднее, нг/мл	$2,5 \pm 1,6$ (0,2–5,3)	$7,8 \pm 6,1$ (1,1–17,8)	$2,5 \pm 1,9$ (0,6–5,1)
медиана	2,3	5,4	1,7

в кости) отмечались достоверно более высокие уровни ПСА, чем у пациентов с метастазами другой локализации [25].

Учитывая важность диагностики поражения скелета у больных РПЖ, отдельно проанализирована подгруппа больных с метастазами в кости. Метастатическое поражение костей диагностировано у 4 из 18 (22 %) ПЭТ-положительных больных. Среднее значение ПСА у больных с поражением костей составило $2,8 \pm 1,5$ (1,1 – 5,1) нг/мл. Полученные данные не соответствуют общепринятому мнению о диагностике диссеминированных рецидивных процессов у пациентов с высокими значениями ПСА [25].

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-негативных результатах (рис. 6). Одиночный КТ-негативный костный метастаз в теле С7 позвонка, при отсутствии других признаков рецидивного процесса, выявлен у пациента с уровнем ПСА 1,7 нг/мл. У другого пациента результаты ПЭТ/КТ, помимо локального рецидива, позволили выявить КТ-негативные костные метастазы.

В целом в подгруппе пациентов с метастазами в скелет ($n = 4$) одиночные очаги диагностированы у троих пациентов, у двоих из них метастазы были КТ-негативными. Среднее значение ПСА у больных с одиночными метастазами в кости было низким — $2,0 \pm 0,9$ (1,1 – 3,2) нг/мл.

Проанализирована взаимосвязь между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ и уровнем ПСА. ПЭТ-положительные результаты были распределены следующим образом: с уровнем ПСА менее 2,0 нг/мл — 8 из 39 (21 %) пациентов, с уровнем ПСА от 2,0 до 9,0 нг/мл — 8 из 17 (47 %), с уровнем ПСА более 9,0 нг/мл — 2 из 2 (100 %) пациентов (рис. 7). Выявлена статистически значимая сильная прямая корреляция между уровнем ПСА и вероятностью получения ПЭТ-положительных результатов ($p = 0,961$). Аналогичные результаты получены в других исследованиях [23–25, 27, 28].

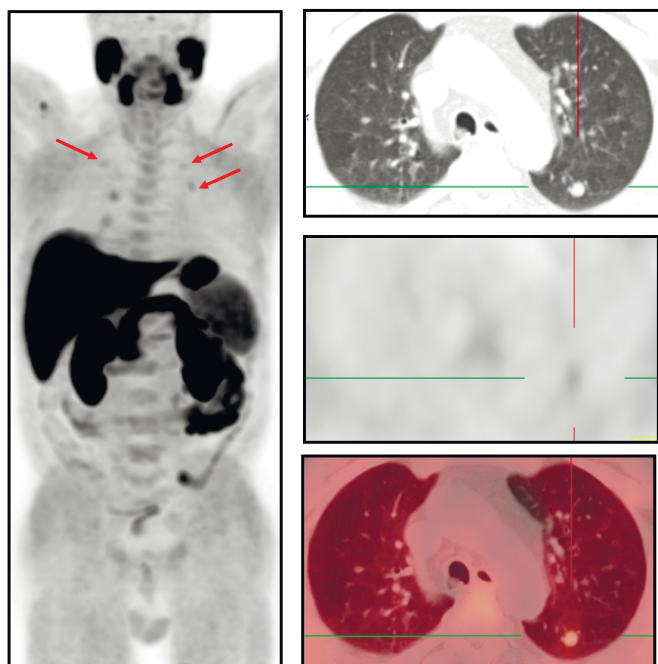


Рис. 5. Пациент А., 63 г., $T_2N_0M_0$, Глисон 5, ПСА = 0,4 нг/мл, через 1,3 года после РПЭ. Диагностированы полисегментарно расположенные метастазы в легких (общим количеством до 8). Представлено патологическое накопление ^{11}C -холина в очаге S6 левого легкого размерами 10×8 мм (SUV_{max} до 1,7)

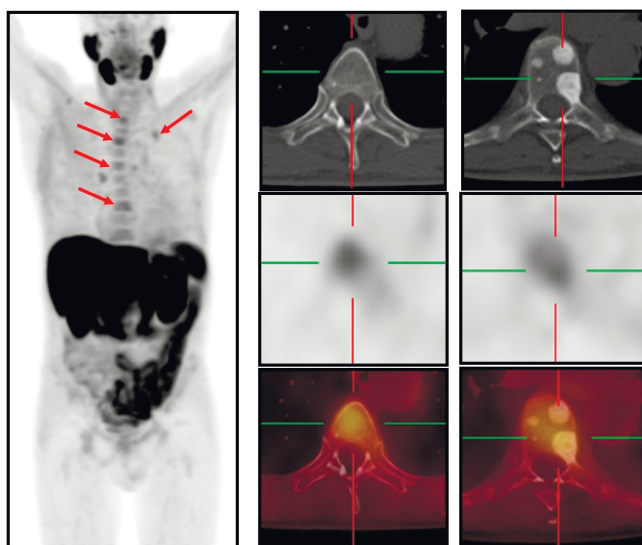


Рис. 6. Пациент Т., 68 л., $pT_3N_0M_1$, Глисон 8, ПСА = 2,6 нг/мл, состояние в процессе ГТ. Множественные патологические очаги гиперметаболической активности низкой интенсивности в телах Th2, Th4, Th6 и Th9 позвонков, в переднем отрезке I ребра слева (SUV_{max} до 3,4)

Отдельно изучена группа пациентов ($n = 27$) с быстрой кинетикой ПСА — ВУПСА менее 6 месяцев. ПЭТ-положительные результаты получены в 9 из 27

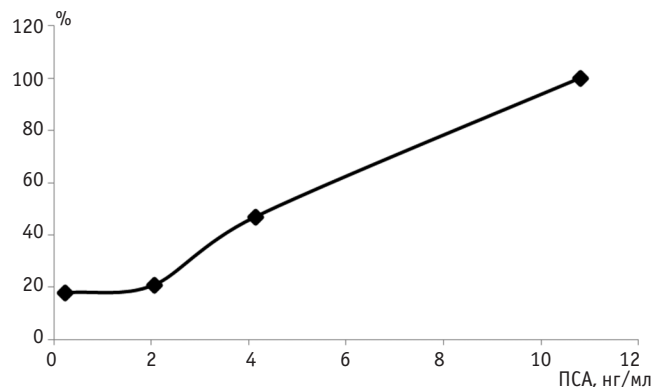


Рис. 7. Частота выявления рецидива РПЖ в зависимости от уровня ПСА, $n = 18$

(33 %) случаев: локальный рецидив ($n = 6$), сочетанное поражение ($n = 2$), изолированное поражение позвонка ($n = 1$). Таким образом, в нашем исследовании у больных с быстрой кинетикой ПСА преобладали локальные рецидивы. Полученные данные не позволили подтвердить предположение других исследователей о том, что у пациентов с ВУПСА менее 6 мес, вероятнее всего, преобладает системный рецидив [33, 34].

Полученные данные не выявили взаимосвязи между частотой диагностики рецидива РПЖ и быстрой кинетикой ПСА, тогда как другие авторы указывают на наличие сильной прямой корреляции между указанными параметрами [23, 24, 35].

На момент выполнения ПЭТ/КТ сканирования 11 из 58 (19 %) пациентов находились в процессе ГТ — в короткие сроки после введения лекарственных препаратов. В данной подгруппе больных ПЭТ-положительный результат был получен только у одного больного с высоким значением ПСА: 17,8 нг/мл. В группе ПЭТ-негативных результатов (40/58) в процессе ГТ находились 10 больных (10/40), что составило 25 %. Среднее значение ПСА в подгруппе ПЭТ-негативных больных в процессе ГТ было низким и составило $1,6 \pm 1,5$ (0,3–5,4) нг/мл. Авторы других исследований также отмечают, что у гормоночувствительных пациентов с низкими значениями ПСА значительно снижается частота выявления рецидива, что обусловлено уменьшением метаболической активности имеющихся метастазов и невозможностью их визуализации по результатам ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином [25, 30, 32].

На рис. 6 представлены данные для пациента в процессе ГТ, у которого при невысоком значении ПСА (2,6 нг/мл) по результатам ПЭТ/КТ диагностировано поражение скелета: выявлена низкая активность опухолевого процесса как в участках остеосклеротической трансформации, так и в костной ткани, без наличия структурных изменений. Полученные

данные свидетельствовали о гормоночувствительности опухоли и проявлении частичного ответа на проводимое лечение.

Среди общего количества больных ПЭТ-негативные пациенты, находящиеся в процессе ГТ, составили 17 % (10/58) — наличие таких больных в группе также могло повлиять на общий показатель диагностики рецидивного процесса по результатам ПЭТ/КТ.

Выводы

1. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином является точным неинвазивным методом, позволяющим в одном исследовании идентифицировать больных с локальным, региональным и диссеминированным процессами.

2. Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином подтвердили рецидив заболевания и позволили определить его локализацию и распространенность у 31 % пациентов.

3. Выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволяет диагностировать метастатическое поражение лимфатических узлов нормальных размеров (менее 10 мм).

4. У больных с низкими значениями ПСА (< 2,0 нг/мл) результаты ПЭТ позволили диагностировать рецидив заболевания (как локорегиональный, так и генерализованный) в 21 % случаев.

5. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволила выявить костные метастазы у пациентов с низкими значениями ПСА (медиана 2,4 нг/мл), а также у пациентов без каких-либо структурных изменений, определяемых при КТ.

6. Выявлена статистически значимая сильная прямая корреляция между частотой выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и уровнем ПСА ($r = 0,9$).

7. Выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в короткие сроки после введения гормональных препаратов не всегда позволяет определить локализацию рецидива РПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. // Эксперим. и клин. урология, 2011, **3**, № 2, С. 6–7.
2. GLOBOCAN 2012 (IARC), Cancer Incidence and Mortality Worldwide, Section of Cancer Surveillance, <http://globocan.iarc.fr/> (доступ от 21/03/2015)
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**, No. 2, P. 71–96.
5. Freedland S.J., Presti J.C. Jr., Amling C.L. et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. // Urol., 2003, **61**, P. 736–741.
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**, P. 517–23.
7. Reske S.N., Blumstein N.M., Glatting G. [^{11}C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2008, **35**, No. 1, P. 9–17.
8. National Collaborating Centre for Cancer. Managing relapse after radical treatment. // In: Prostate cancer: diagnosis and treatment. — NICE Clinical Guidelines, Cardiff, 2008, No. 58, Chap. 5, P. 42–48.
9. Cher M.L., Bianco F.J., Lam J.S. et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. // J. Urol., 1998, **160**, No. 4, P. 1387–1391.
10. 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. // Urol., 2003, **61**, No. 3, P. 607–611.
11. Olsson A.Y., Bjartell A., Lilja H., Lundwall A. Expression of prostate-specific antigen (PSA) and human glandular kallikrein 2 (hK2) in ileum and other extraprostatic tissues. // Int. J. Cancer, 2005, **113**, No. 2, P. 290–297.
12. Partin A.W., Pearson J.D., Landis P.K. et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. // Urol., 1994, **43**, No. 5, P. 649–659.
13. 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, P. 1962–1968.
14. 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**, P. 2031–2041.
15. Kataja V.V., Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. // Ann. Oncol., 2005, **16**, Suppl. 1, P. 34–36.
16. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, — Arnhem, 2012.
17. Salomon C.G., Flisak M.E., Olson M.C. et al. Radical prostatectomy: transrectal sonographic evaluation to assess for local recurrence. // Radiology, 1993, **189**, No. 3, P. 713–719.
18. Deliveliotis C., Manousakas T., Chrisofos M. et al. Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA fol-

- lowing radical prostatectomy. // *World J. Urol.*, 2007, **25**, No. 3, P. 309–313.
19. *Beheshti M., Vali R., Waldenberger P. et al.* Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by ^{18}F fluorocholine and ^{18}F fluoride PET-CT: a comparative study. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, **35**, P. 1766–1774.
 20. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. // *Eur. Urol.*, 2012, **61**, P. 8–10.
 21. *Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В.* и соавт. Роль ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы. // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*, 2014, **59**, № 5, С. 37–54.
 22. *Rybalov M., Breeuwsma A.J., Leliveld A.M. et al.* Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of ^{11}C -choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. // *World J. Urol.*, 2013, **31**, No. 2, P.319–323.
 23. *Castellucci P., Fuccio C., Nanni C. et al.* Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ^{11}C -choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. // *J. Nucl. Med.*, 2009, **50**, № 9, P. 1394–400.
 24. *Giovacchini G., Picchio M., Parra R.G. et al.* Prostate-specific antigen velocity versus prostate specific antigen doubling time for prediction of ^{11}C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. // *Clin. Nucl. Med.*, 2012, **37**, P. 325–331.
 25. *Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E. et al.* Predictive factors of ^{11}C choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, **37**, P. 301–309.
 26. *Detti B., Scoccianti S., Franceschini D. et al.* Predictive factors of ^{18}F -choline PET/CT in 170 patients with increasing PSA after primary radical treatment. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2013, **139**, No. 3, P. 521–528.
 27. *Krause B.J., Souvatzoglou M., Tuncel M. et al.* The detection rate of ^{11}C 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**, P. 18–23.
 28. *Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M. et al.* Influence of PSA, PSA velocity and PSA doublingtime on contrast-enhanced ^{18}F -choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **39**, P. 589–596.
 29. *Graute V., Jansen N., Ubleis C. et al.* Relationship between PSA kinetics and ^{18}F fluoro-choline PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, **39**, P. 271–282.
 30. *Castellucci P., Fuccio C., Rubello D. et al.* Is there a role for ^{11}C -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**, P. 55–63.
 31. *М.Б. Долгушин, А.А. Оджарова, А.И. Михайлов и соавт.* ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двух-этапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы. // *Онкоурология*, 2015, **11**, № 2, С. 46–54.
 32. *Fuccio C., Schiavina R., Castellucci P. et al.* Androgen deprivation therapy influences the uptake of ^{11}C -choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011, **38**, P. 1985–1989.
 33. *Moul J.W.* Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. // *J. Urol.*, 2000, **163**, P. 1632–1642.
 34. *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**, P. 576–581.
 35. *Giovacchini G., Picchio M., Scattoni V. et al.* PSA doubling time for prediction of ^{11}C -choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, **37**, P. 1106–1116.

Поступила: 12.05.2015

Принята к публикации: 23.06.2015