

ПЭТ/КТ С ¹¹С-ХОЛИНОМ В ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ С НИЗКИМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ПСА

Асланиди И.П.¹, Пурсанова Д.М.¹, Мухортова О.В.¹, Катунина Т.А.¹,
Широкорад В.И.², Роцин Д.А.³

Цель исследования. Изучить возможности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ¹¹С-Холином у больных РПЖ с низкими значениями ПСА (<2,0 нг/мл) после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 63 ПЭТ/КТ исследований с ¹¹С-Холином; среднее значение ПСА составило 0,94±0,51 (0,21–1,98) нг/мл, медиана – 0,93 нг/мл. Сканирование выполнялось на гибридной системе «Biograph-64» True Point PET/CT (Siemens) через 10 минут после внутривенного введения ¹¹С-Холина (700–950 МБк).

Результаты. По результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ при ПСА<2,0 нг/мл диагностирован в 30% (19/63) случаев. Группы больных с ПЭТ-позитивными (n=19) и ПЭТ-негативными (n=44) результатами значимо не отличались по возрасту, времени между первичным лечением и развитием биохимического рецидива, индексу Глисона и получению гормонотерапии на момент выполнения ПЭТ/КТ.

Выявлена прямая корреляция (p=0,007) между получением ПЭТ-позитивного результата и уровнем ПСА: при ПСА менее 2,0 нг/мл, 1,5 нг/мл, 1,0 нг/мл и 0,5 нг/мл рецидив РПЖ диагностирован в 30% (19/63), в 23% (12/53), в 17% (6/36) и в 20% (3/15) случаев соответственно.

Статистически значимая взаимосвязь была также получена для следующих параметров: времени удвоения ПСА<6 месяцев и категорий опухоли >T3 и N1 по TNM (p<0,05 для всех). При этом все эти параметры являлись достоверными предикторами получения ПЭТ-позитивного результата. По результатам множественного регрессионного анализа, сочетание перечисленных предикторов, за исключением N1, повышало вероятность диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ.

По локализации рецидива выявлено преобладание местнораспространенных рецидивов в 63% (12/19) случаев, в 26% (5/19) диагностировано изолированное отдаленное метастазирование, в 11% (2/19) – сочетанный рецидив.

Выводы. У больных с низкими значениями ПСА (< 2,0 нг/мл) результаты ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином позволили диагностировать рецидив заболевания (как локорегионарный, так и генерализованный) в 30% случаев, что явилось определяющим в выборе дальнейшего лечения. Вероятность диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ выше у больных с исходно неблагоприятной стадией опухоли (>T3, N1), ростом ПСА и быстрой его кинетикой, что следует учитывать при отборе пациентов на исследование.

Ключевые слова: рецидив рака предстательной железы, ПЭТ/КТ, ¹¹С-Холин, ПСА, биохимический рецидив, холин.

Контактный автор: Пурсанова Д.М., dipoursanidou@gmail.com

Для цитирования: Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В., Катунина Т.А., Широкорад В.И., Роцин Д.А. Применение системы по предоперационному моделированию на основе данных компьютерной томографии у больного эхинококкозом печени. REJR. 2016; 6 (2):60-71. DOI:10.21569/2222-7415-2016-6-2-60-71

Статья получена: 23.03.2016

Статья принята: 04.04.2016

1 - ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»

Минздрава России.

2 - ГАУЗ Московская

Городская

Онкологическая

Больница № 62.

3 - НИИ урологии и

интервенционной

радиологии им.

Н.А. Лопаткина –

филиал ФГБУ «НМИРЦ»

Минздрава России.

Москва, Россия.

¹¹C-CHOLINE PET/CT IN RECURRENCE DETECTION IN SURGICALLY TREATED PROSTATE CANCER PATIENTS WITH LOW PSA LEVELAslanidis I.P.¹, Pursanova D.M.¹, Mukhortova O.V.¹, Katunina T.A.¹, Shirokorad V.I.², Roshchin D.A.³

Purpose. To evaluate the usefulness of ¹¹C-Choline PET/CT in patients after radical prostatectomy with low PSA level for detection of PCa relapse.

Materials and methods. PET/CT was performed in 63 patients on PET/CT scanner (Biograph-64, Siemens) 10 min after injection of ¹¹C-Choline (700–950 Mbq). The mean PSA value in the group was 0.94±0.51 (0.21–1.98) ng/ml, median – 0.93 ng/ml.

Results. Overall, ¹¹C-Choline PET/CT detected PCa relapse in 30% (19/63) of cases. There was no statistical difference between PET-positive (n=19) and PET-negative (n=44) patients according to age, time to biochemical relapse after surgery, Gleason score and ongoing hormone therapy.

The detection rate of relapse according to ¹¹C-Choline PET/CT showed correlation (p=0,007) with serum PSA: positive PET/CT results were obtained in 30% (19/63) patients with PSA<2,0 ng/ml, in 23% (12/53) – with PSA<1,5 ng/ml, in 17% (6/36) – with PSA<1,0 ng/ml, and in 20% (3/15) – with PSA<0,5 ng/ml.

PSA doubling time <6 months, stage >T3 and N1 were significantly associated with an increased probability of positive PET/CT findings (p<0,05 for all). All these parameters were found to be independent predictive factors for PET-positive result at simple linear regression analysis. The combination of mentioned predictors, except N1, was statistically significant in the prediction of a positive PET/CT at multiple linear regression analysis.

Local relapse was detected in 63% (12/19) patients, distant metastases – in 11% (2/19) cases, and both local and distant metastases – in 11% (2/19) cases.

Conclusions. ¹¹C-Choline PET/CT was able to detect and correctly identify the localization of PCa relapse (local and distant) in 30% of patients with PSA<2,0 ng/ml, and therefore was useful in selection of further therapeutic approach. Pathological stage (>T3, N1), trigger PSA and short PSA doubling time were found to be significant predictors for PET-positive result and should be considered in patient selection for ¹¹C-Choline PET/CT.

Keywords: prostate cancer recurrence, PET/CT, ¹¹C-Choline, PSA, biochemical recurrence, choline.

Corresponding author: Pursanova D.M., dipoursanidou@gmail.com

For citation: Aslanidis I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V., Katunina T.A., Shirokorad V.I., Roshchin D.A. ¹¹c-choline pet/ct in recurrence detection in surgically treated prostate cancer patients with low psa level REJR. 2016; 6 (2):60-71. DOI:10.21569/2222-7415-2016-6-2-60-71.

Received: 23.03.2016

Accepted: 04.04.2016

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место среди причин смерти мужчин от злокачественных новообразований, и частота его неуклонно растет [1, 2]. В России стандартизированный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2003 году составил 16,51, а в 2013 году – 34,62 (среднегодовой темп прироста 7,09%) [2]. В настоящее время к основным методам радикального лечения местно-распространенного РПЖ относятся радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия и брахитерапия [3, 4]. Однако, несмотря на успешное применение данных видов лечения, уровень рецидивов в

течение пяти лет достигает 27–53% [3]. Поэтому одной из актуальнейших проблем современной онкоурологии является ранняя диагностика рецидива РПЖ.

С введением в практику анализа уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови диагностика рецидива заболевания кардинально улучшилась. Изолированное повышение этого маркера без клинико-диагностических признаков опухоли принято расценивать как биохимический рецидив, который, согласно решению международного консенсуса, определяется при двух последовательных повышениях уровня ПСА, равных или вы-

1 - Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery.
2 - Moscow City Oncology Hospital № 62.
3 - N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology. Moscow, Russia.

ше 0,2 нг/мл после радикальной простатэктомии [3, 4]. Однако бессимптомное повышение данного маркера не позволяет определить точную локализацию рецидивного процесса, что является определяющим фактором при выборе лечебной тактики [3, 4-7]. В случае местного рецидива после радикальной простатэктомии основным и общепризнанным методом лечения является спасительная лучевая терапия, а при наличии отдаленных метастазов – системная терапия [3, 5-7]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, спасительная лучевая терапия после радикальной простатэктомии должна назначаться при отсутствии отдаленных метастазов и низких значениях ПСА (менее 1,0–2,0 нг/мл), при этом лечение наиболее эффективно при ПСА менее 0,5 нг/мл [3, 5, 6].

Считается, что о генерализации процесса могут свидетельствовать такие факторы, как высокая степень злокачественности опухоли по данным послеоперационного морфологического исследования, малый временной промежуток между первичным лечением и развитием биохимического рецидива, а также быстрая кинетика ПСА [3]. Тем не менее, для выбора лечебной тактики нужно четко дифференцировать наличие местного рецидива и отдаленных метастазов [3, 5-7], для чего в настоящее время используется целый ряд методов диагностической визуализации: трансректальное УЗИ, КТ, мультипараметрическая МРТ и остеосцинтиграфия [3, 8-10]. На сегодняшний день «золотого» стандарта диагностики рецидива РПЖ нет, а перечисленные методы имеют ограниченные возможности в диагностике анатомической локализации рецидива РПЖ, особенно у пациентов с низкими значениями ПСА [8-10].

Появившаяся в последнее десятилетие гибридная технология ПЭТ/КТ представляет собой высокоинформативный метод радионуклидной диагностики, позволяющий одновременно оценивать метаболические (по данным ПЭТ) и структурные (по данным КТ) изменения в органах и тканях [3, 7, 9, 10]. Важным преимуществом метода является одномоментное обследование всего тела, что позволяет проводить дифференциальную диагностику местнораспространенного и диссеминированного процессов, а именно это является определяющим фактором при выборе правильной лечебной тактики. В настоящее время наиболее широко в клинической практике у больных РПЖ применяется ПЭТ/КТ с холином, меченным углеродом-11 (11С-Холин) либо фтором-18 (18F-Холин) [3, 7, 9].

В большинстве опубликованных исследований проанализированы диагностические показатели ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином в группах больных с большим диапазоном уровней ПСА:

от 0,2 нг/мл (критерий биохимического рецидива) до 17,8 нг/мл, 25,4 нг/мл, 48,6 нг/мл, 45,0 нг/мл и 98,0 нг/мл [11, 12–15].

Целью данного исследования явилось изучение возможностей ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином в диагностике рецидива РПЖ у больных после радикальной простатэктомии с низкими значениями ПСА – менее 2,0 нг/мл.

Материал и методы.

В исследование включены результаты ПЭТ/КТ исследований с ¹¹С-Холином 63 амбулаторных больных местнораспространенным РПЖ с наличием биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, которые были обследованы в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики НЦССХ им. А.Н. Бакулева в период с февраля 2013 года по январь 2016 года. У всех пациентов имел место морфологически подтвержденный диагноз ацинарной аденокарциномы различной степени злокачественности (индекс Глисона от 4 до 9) стадии T1–3 N0–1 M0. Средний возраст пациентов составил 62±6,6 (44–77) лет. Время между первичным лечением и возникновением биохимического рецидива составило от 5 месяцев до 12 лет (3,2±2,3).

У всех пациентов после первичного лечения был достигнут минимальный уровень ПСА. Критерием включения больных в исследование являлось наличие биохимического рецидива,

который, как указано выше, диагностировался при двух последовательных повышениях ПСА более 0,2 нг/мл. Учитывались результаты анализа уровня общего ПСА сыворотки крови, выполненного не ранее, чем за месяц до проведения ПЭТ/КТ исследования. Среднее значение ПСА в анализируемой группе составило 0,94 ± 0,51 (0,21–1,98) нг/мл, медиана – 0,93 нг/мл.

В 27 из 63 случаев (43%) определялась быстрая кинетика ПСА: время удвоения ПСА менее 6 месяцев. В 17 из 63 случаев (27%) ПЭТ/КТ исследование проводилось у пациентов в процессе гормонотерапии, причем в короткие сроки (в течение недели) после введения лекарственных препаратов.

Исследования выполнялись на гибридной системе ПЭТ/КТ «Biograph-64» True Point фирмы Siemens. ПЭТ/КТ проводилась натощак, не ранее, чем через 5–8 часов после последнего приема пищи; накануне исследования больным рекомендовалось исключить из питания продукты, содержащие белки. Сканирование начиналось через 10 минут после внутривенного введения ¹¹С-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 КТ-сканирование (170 мА,

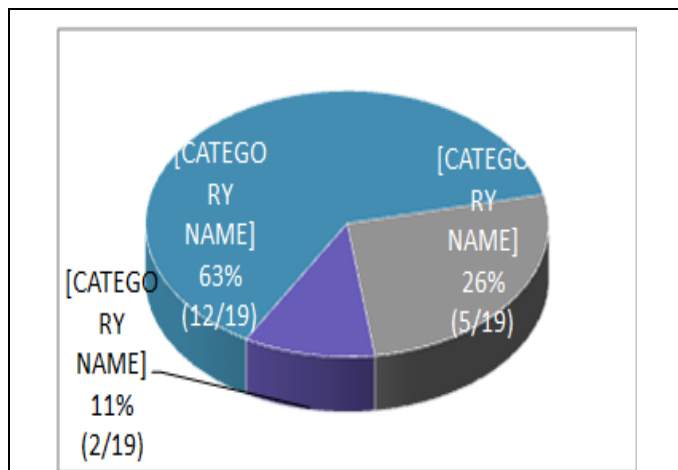


Рис. 1.

Рис. 1. Диаграмма. Распределение положительных результатов ПЭТ/КТ с ^{11}C -Холином по локализации выявленного рецидива, n = 19.

120 kV, 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. Сбор данных осуществлялся в статическом режиме при 7–8 последовательных перемещениях диагностического стола относительно гентри. Сканирование проводилось в режиме 3D, состояло из записанных в стандартной последовательности 3-х минутных сканов для каждого положения стола сканера. Коррекция аттенуации ПЭТ-данных (коррекции эмиссионных данных на поглощение и рассеивание излучения окружающими тканями) осуществлялась по данным КТ. Также в стандартном автоматическом режиме проводилось совмещение (фузионирование) реконструированных ПЭТ и КТ данных.

Полученные изображения оценивались визуально и полуколичественно. Визуальный анализ проводился по виртуальному трехмерному ПЭТ-изображению, а также по всем трем типам изображений (КТ, ПЭТ и фузионированному) в трех проекциях. Очаги повышенного накопления препарата (гиперметаболизма), не связанные с его физиологическим распределением, расценивались как патологические, с автоматизированным расчетом стандартизированного уровня накопления (standard uptake volume) ^{11}C -Холина в патологическом очаге – SUVmax.

При возникновении сложности интерпретации состояния ложа предстательной железы проводилось дополнительное ПЭТ/КТ сканирование области таза, которое осуществлялось непосредственно после первичного сканирования и повторного опорожнения мочевого пузыря.

Результаты ПЭТ/КТ были верифицирова-

ны данными гистологических исследований, 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) месяцев после проведения ПЭТ/КТ исследования.

Значения средних представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение, 95% - доверительный интервал, который учитывает объем малой выборки. Была проанализирована взаимосвязь между получением ПЭТ-положительного результата и такими параметрами, как возраст, время между лечением и развитием биохимического рецидива, уровень ПСА, время удвоения ПСА (менее 6 месяцев), степень дифференцировки злокачественности опухоли (индекс Глисона > 7), исходная стадия опухоли – категории T и N по классификации TNM (> T3 и N1), а также получение гормонотерапии на момент исследования. Оценка взаимосвязей между параметрами проводилась на основе бивариантного корреляционного анализа методом Пирсона и Спирмена с подтверждениями методами простой и множественной линейной регрессии. Различия показателей признавали статистически значимым в том случае, если вычисленный уровень значимости (p) не превышал критического уровня 0,05. Для обработки данных использовался пакет статистических программ SPSS (v. 19; SPSS Inc.) и электронные таблицы Microsoft Excel.

Результаты исследования.

В анализируемой группе в целом у больных с уровнем ПСА менее 2,0 нг/мл ПЭТ-положительные результаты, свидетельствовавшие о наличии рецидива заболевания, были получены в 19 из 63 случаев (30%).

Проанализирована локализация рецидивного процесса, диагностированного по результатам ПЭТ/КТ с ^{11}C -Холином (рис. 1). Выявлено преобладание местно-распространенных рецидивов – в 12 из 19 случаев (63%): в ложе предстательной железы (n = 2) и в тазовых лимфоузлах (n = 10). У 5 из 19 (26%) ПЭТ-положительных больных диагностировано изолированное отдаленное метастазирование: в экстрапельвикальные лимфатические узлы (n = 3), в кости (n = 1) и в легкие (n = 1); и у двух больных (11%) – поражение тазовых лимфоузлов в сочетании с метастазами в забрюшинный паракаваальный лимфоузел (n = 1) и в левую лонную кость (n = 1). Наличие отдаленных метастазов диагностировано у 37% (7/19) больных с ПЭТ-положительными результатами и у 11% (7/63) больных анализируемой группы в целом.

Минимальное значение ПСА, при котором получен ПЭТ-положительный результат, составило 0,21 нг/мл – у пациента с исходно неблагопри-

ятными характеристиками опухоли (pT3bN1M0, индекс Глисона 10) диагностированы метастазы в регионарные лимфатические узлы нормальных размеров: от 6х6 мм (минимальный ПЭТ-позитивный лимфатический узел в данном исследовании) до 10х10 мм; кроме того, данные ПЭТ/КТ позволили исключить наличие метастазов иной локализации (рис. 2).

На рисунке 3 представлен случай диагностики местного рецидива в ложе предстательной железы, и также исключена генерализация рецидивного процесса.

Метастатическое поражение лимфатических узлов диагностировано в 24% (15/63) случаев в анализируемой группе в целом. Метастазы выявлены в 79% (15/19) случаев с диагностированным рецидивом по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-Холином, 33% (5/15) из которых – экстрапельвикальной локализации. Всего диагностировано 35 метастатически пораженных лимфатических узлов размерами от 6х6 мм до 19х22 мм, средняя интенсивность накопления препарата в них составила: SUVmax = 3,5±1,4 (1,5-6,5). Доля метастазов в лимфоузлы нормальных размеров от общего количества диагностированных метастатически пораженных лимфоузлов составила 51% (18/35).

Метастатическое поражение костей диагностировано в 3% (2/63) случаев в анализируемой группе в целом и в 11% (2/19) случаев с выявленным рецидивом РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-Холином. У этих больных значения ПСА на момент исследования составили 1,13 нг/мл и 1,65 нг/мл, причем у одного из них выявлен патологический очаг гиперметаболической активности без убедительных структурных изменений по данным КТ.

На рисунках 4 и 5 представлены пациенты, у которых по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-Холином, помимо местнораспространенного рецидивного процесса в тазовых лимфоузлах, выявлено наличие отдаленных метастазов в экстрапельвикальный лимфоузел (рис. 4) и в кость (рис. 5).

Также были проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ¹¹C-Холином в зависимости от уровня ПСА (рис. 6): при ПСА менее 0,5 нг/мл рецидив РПЖ диагностирован в 3 из 15 случаев (20%), при ПСА менее 1,0 нг/мл – в 6 из 36 случаев (17%), при ПСА менее 1,5 нг/мл – в 12 из 53 случаев (23%), при ПСА менее 2,0 нг/мл – в 19 из 63 случаев (30%). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем ПСА и вероятностью получения ПЭТ-позитивного результата (p=0,007).

Отдельно проанализирована подгруппа пациентов с быстрой кинетикой ПСА – временем его удвоения менее 6 месяцев, в которую вошли 27 из 63 больных (43%). В данной подгруппе ПЭТ-позитивные результаты получены в

48% (13/27) случаев: местнораспространенный рецидив (n=7), изолированное отдаленное метастазирование (n=4) и сочетанный рецидивный процесс (n=2). Выявлена статистически значимая взаимосвязь между временем удвоения ПСА и вероятностью получения ПЭТ-позитивного результата (p=0,006). Среди ПЭТ-позитивных результатов анализируемой группы в целом ПЭТ-позитивные случаи в подгруппе больных с быстрой кинетикой ПСА составили 68% (13/19).

Также проанализирована подгруппа больных, получавших гормонотерапию на момент выполнения ПЭТ/КТ, в которую вошло 17 из 63 случаев (27%). Рецидив РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-Холином был диагностирован в 24% (4/17) этих случаев. Среди всех ПЭТ-негативных больных анализируемой группы в целом в процессе гормонотерапии на момент исследования находились 30% (13/44) случаев.

Группы больных с ПЭТ-позитивными (n=19) и ПЭТ-негативными (n=44) результатами значимо не отличались по возрасту (p=0,705), времени между первичным лечением и развитием биохимического рецидива (p=0,975), индексу Глисона (p=0,159) и получению ГТ на момент выполнения ПЭТ/КТ (p=0,102). Однако статистически значимая взаимосвязь с получением ПЭТ-позитивных результатов была выявлена для следующих параметров: ПСА, время удвоения ПСА менее 6 месяцев, категории опухоли > T3 и N1 по классификации TNM (таб. №1).

По результатам простого линейного регрессионного анализа все статистически значимые параметры явились достоверными предикторами получения позитивного результата ПЭТ/КТ: ПСА (p=0,004), время удвоения ПСА менее 6 месяцев (p=0,006), категории опухоли по классификации TNM: >T3 (p=0,001) и N1 (p=0,006). Мы также провели множественный регрессионный анализ, по результатам которого сочетание указанных параметров, за исключением категории N1, сохранили значимость (p=0,001 для всех). Таким образом, по результатам проведенного исследования, вероятность диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-Холином при уровне ПСА менее 2,0 нг/мл наиболее высока у пациентов с исходно неблагоприятной стадией опухоли (>T3) в сочетании с ростом ПСА и быстрой его кинетикой (временем удвоения ПСА менее 6 мес.).

Обсуждение результатов.

У пациентов с повышением уровня ПСА после радикальной простатэктомии определяющим фактором для выбора лечебной тактики являются раннее выявление рецидива РПЖ и точная дифференциальная диагностика местнораспространенного и диссеминированного процессов [16]. Использование ПЭТ/КТ с ¹¹C-

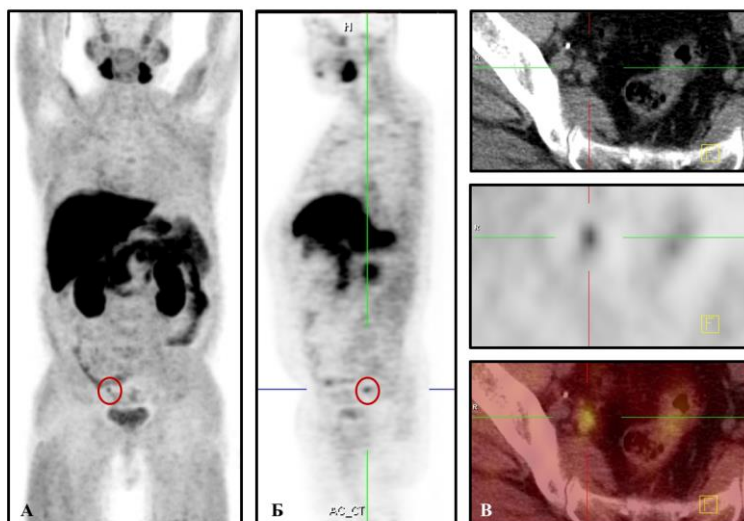


Рис. 2.

Рис. 2.

А - Виртуальное 3D-ПЭТ-изображение, коронарная проекция.

Б - ПЭТ-изображение, сагиттальная проекция.

В - Сверху вниз: КТ, ПЭТ и фузионированное ПЭТ/КТ изображение, аксиальная проекция.

Пациент П., рТЗbN1M0, индекс Глисона 10, через 9 мес. после радикальной простатэктомии рост ПСА до 0,21 нг/мл, время удвоения ПСА менее 6 мес., состояние в процессе гормонотерапии. Патологический очаг гиперметаболической активности в двух рядом расположенных правых внутренних подвздошных лимфоузлах размерами 6x6 мм и 8x8 мм (SUVmax до 3,5).

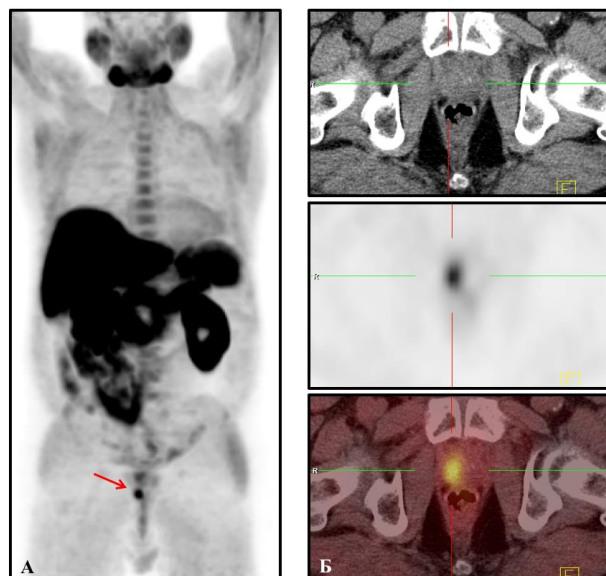


Рис. 3.

Рис. 3.

А - Виртуальное 3D-ПЭТ-изображение, коронарная проекция.

Б - Сверху вниз: КТ, ПЭТ и фузионированное ПЭТ/КТ-изображение, аксиальные проекции.

Пациент А., рТ2N0M0, индекс Глисона 4, через 5 лет после радикальной простатэктомии рост ПСА до 1,90 нг/мл, время удвоения ПСА менее 6 мес. Патологический очаг гиперметаболической активности в мягкотканном образовании в ложе предстательной железы справа (SUVmax = 4,4).

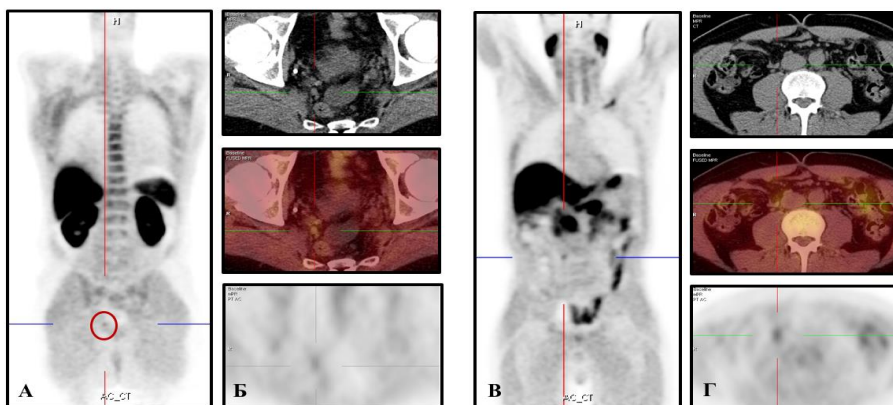


Рис. 4.

Рис. 4. А, В – ПЭТ, коронарная проекция. Б, Г – Сверху вниз: КТ, ПЭТ, фузионированное ПЭТ/КТ, аксиальная проекция.

Пациент Ф., рТ2N0M0, индекс Глисона 6, через 19 месяцев после радикальной простатэктомии рост ПСА до 1,58 нг/мл, время удвоения ПСА более 6 мес.

А, Б - Патологические очаги гиперметаболической активности в лимфоузлах: в правом запирательном размерах 8x8 мм (SUVmax = 2,0).

В, Г - Патологические очаги гиперметаболической активности в лимфоузлах: в забрюшинном паракавальном на уровне L3-L4 позвонков размерами 14x5 мм (SUVmax = 2,8).

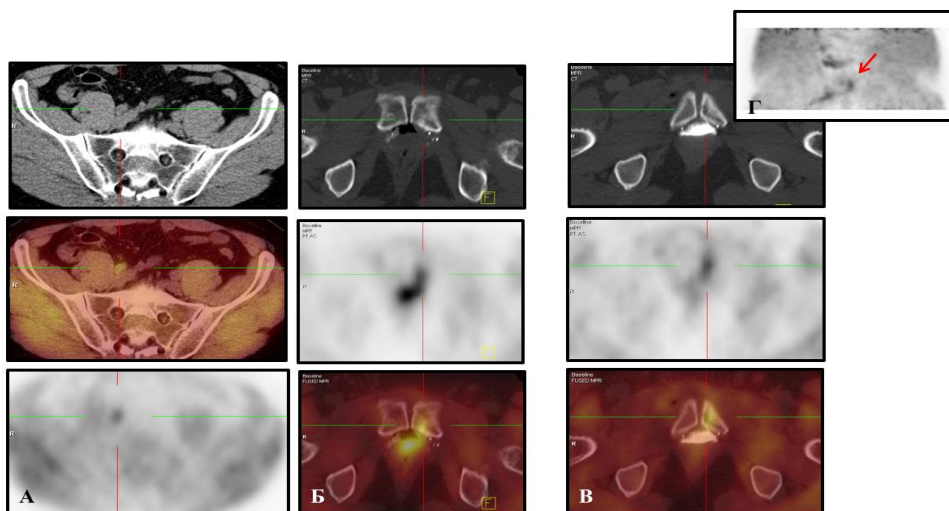


Рис. 5.

Рис. 5. А, Б, В - сверху вниз: КТ, ПЭТ и фузионированное ПЭТ/КТ, аксиальная проекция; Г - виртуальное 3D ПЭТ-изображение.

Пациент С., Т3N0M0, индекс Глисона 7, через 3 года после радикальной простатэктомии рост ПСА до 1,13 нг/мл, время удвоения ПСА менее 6 мес.

А - Патологические очаги гиперметаболической активности: в двух рядом расположенных правых общих подвздошных лимфоузлах общим размером 15x11 мм (SUVmax до 2,8);

Б - Патологические очаги гиперметаболической активности: в участках смешанной трансформации в левой лобковой кости (SUVmax = 4,2). Физиологическое накопление ¹¹С-Холина в мочевом пузыре затрудняет оценку накопления препарата в патологическом очаге.

В, Г - Патологические очаги гиперметаболической активности: в участках смешанной трансформации в левой лобковой кости (SUVmax = 4,2). Дополнительное отсроченное сканирование области малого таза после повторного опорожнения мочевого пузыря.

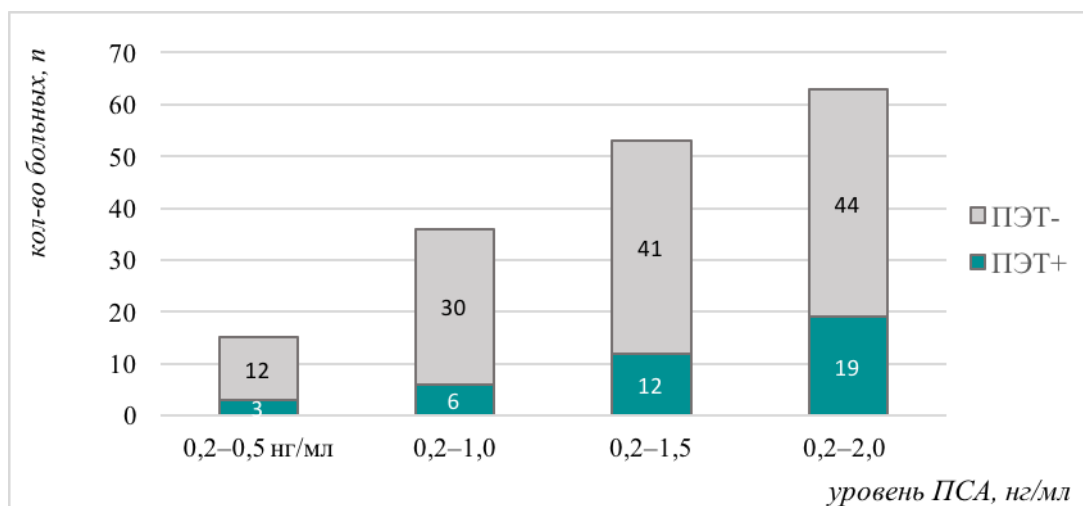


Рис. 6.

Рис. 6. Диаграмма. Распределение результатов ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином в зависимости от уровня ПСА.

Таблица №1. Распределение ПЭТ-положительных и ПЭТ-негативных результатов в зависимости от анализируемых параметров.

Параметр	р	Результаты ПЭТ/КТ, n		ВСЕГО
		ПЭТ+	ПЭТ-	
индекс Глисона ≥ 7	0,724	14/19 (74%)	24/44 (55%)	38/63 (60%)
$\geq T3$	0,001	10/19 (53%)	17/44 (39%)	27/44 (61%)
N1	0,006	3/19 (16%)	3/44 (7%)	6/63 (10%)
время удвоения ПСА < 6 мес.	0,006	13/19 (68%)	14/44 (32%)	27/63 (43%)
Получение гормонотерапии при ПЭТ/КТ	0,394	4/19 (21%)	13/44 (30%)	17/63 (27%)

Холином в диагностике рецидива РПЖ находит все большее применение в клинической практике и, согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов, с 2014 г. включено в алгоритм обследования больных с биохимическим прогрессированием РПЖ [3].

Целью данного исследования явилось изучение возможности ранней диагностики прогрессирования РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином у наиболее сложной категории больных с низкими значениями ПСА.

По результатам нашего исследования у больных со значениями ПСА менее 2,0 нг/мл результаты ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином позволили диагностировать рецидив заболевания в 30% случаев. Сходные результаты – по 28% – получены в исследованиях последних лет Castellucci

на значительно большей группе пациентов (172/605) и Kjolhede на сопоставимой группе больных (16/58) [16, 17]. Несколько более высокое значение – 39% получено в исследовании Schillaci, что может быть связано с меньшей выборкой пациентов (7/18) [18].

Castellucci и соавт. отметили преобладание локальных рецидивов, которые выявлены в 48% случаев, тогда как отдаленное метастазирование определялось в 42%, а сочетанное – в 10% случаев [17]. В нашем исследовании результаты распределены аналогичным образом: также преобладали местные рецидивы – в 63% случаев, отдаленные метастазы диагностированы в 26%, а сочетанное поражение – в 11% случаев.

Особенно важно, что метод позволил вы

Таблица №2. Частота выявления рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином по данным других исследований.

Исследование	N	Метка Холина	Уровень ПСА, нг/мл	Частота выявления (% , n)
Krause, 2008	[21]	11C	< 1,0	36%
			1,0 – 2,0	43%
Castellucci, 2009	[12]	11C	≤ 1,0	19% (10/51)
			1,0 ≤ 2,0	25% (10/39)
Giovacchini, 2010	[14]	11C	≤ 1,0	19%
Castellucci, 2011	[22]	11C	< 1,5	28% (29/102)
Schillaci, 2012	[19]	18F	< 1,0	20%
			1,0 – 2,0	55%
			≤ 2,0	39% (7/18)
Mamede, 2013	[23]	11C	< 0,5	21% (15/71)
Castellucci, 2014	[17]	11C	< 2,0	28% (172/605)
Rodado-Marina, 2015	[20]	18F	< 1,5	31%
Kjohede, 2015	[18]	18F	< 2,0	28% (16/58)
			< 1,0	25%

явить метастазы в лимфатические узлы нормальных размеров – менее 10 мм (в 51% выявленных метастатически пораженных лимфатических узлов), которые не могли быть расценены как патологические по данным других методов диагностической визуализации. Кроме того, исследование, выполненное в режиме обследования «всего тела», позволило выявить отдаленные метастазы в экстрапельвикальные лимфатические узлы (n=5), кости (n=2) и легкие (n=1). По данным Kjohede и соавт. метастазы РПЖ в скелет выявлены у 31% (5/16) ПЭТ-позитивных пациентов с уровнем ПСА менее 1,0 нг/мл [18]. В исследовании Rodado-Marina и соавт. в группе пациентов с уровнем ПСА менее 1,5 нг/мл рецидив РПЖ по данным ПЭТ/КТ выявлен в 31% случаев, у 7% из которых также отмечено костное метастазирование [20]. По результатам нашего исследования метастазы в скелет диагностированы в 10% (2/19) ПЭТ-позитивных случаев при уровне ПСА менее 2,0 нг/мл. Полученные результаты сопоставимы, а разница, вероятнее всего, обусловлена небольшой выборкой больных.

В анализируемой группе частота выявления рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином у пациентов со значениями ПСА менее

0,5 нг/мл, 1,0 нг/мл, 1,5 нг/мл и 2,0 нг/мл составила 20%, 17%, 23% и 30% соответственно. Полученные результаты сопоставимы с данными исследований других авторов (табл. №2). Таким образом, вероятность диагностики рецидива РПЖ с увеличением уровня ПСА возрастает.

В анализируемой группе статистически значимая взаимосвязь выявлена между вероятностью получения ПЭТ-позитивного результата и ростом ПСА, временем удвоения ПСА менее 6 месяцев, а также исходной морфологической стадией опухоли, что совпало с результатами исследований на аналогичных группах больных с низкими значениями ПСА [17, 23].

Возраст, степень дифференцировки опухоли (индекс Глисона >7), время между первичным лечением и развитием биохимического рецидива не влияли на вероятность диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином, что совпало с результатами Castelluci и соавт. [22]. Кроме того, в отличие от исследований Mamede и Castellucci, в анализируемой группе не было выявлено взаимосвязи между диагностикой рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-Холином и получением гормонотерапии на момент выполнения ПЭТ/КТ [23, 17]. Однако результаты в подгруппе больных,

находящихся в процессе гормонотерапии на момент выполнения ПЭТ/КТ, позволили косвенно судить об эффективности проводимого лечения. Диагностика рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -Холином в 24% (4/17) случаев в процессе гормонотерапии при ПЭТ/КТ свидетельствовала о появлении гормонорезистентности у этих больных. Тогда, как получение ПЭТ-негативных результатов у больных в процессе гормонотерапии, с одной стороны, свидетельствовало об эффективности проводимого лечения (появлении метаболического ответа на гормонотерапию), но, с другой – не позволило определить локализацию рецидива в данной подгруппе больных.

Статистически достоверными предикторами получения позитивного результата ПЭТ/КТ явились рост ПСА, время удвоения ПСА менее 6 месяцев и категории опухоли $>\text{T3}$ и N1 по классификации TNM, что также совпало с результатами Castellucci и соавт. [22].

Заключение.

Таким образом, у больных с низкими значениями ПСА (менее 2,0 нг/мл) результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -Холином подтвердили рецидив заболевания, позволили определить его локали-

зацию и распространенность в 30% случаев, что явилось определяющим в выборе дальнейшего лечения. Важно отметить, что более трети больных (37%) с диагностированными рецидивами имели отдаленные метастазы в экстрапельвикальные лимфатические узлы, в том числе нормальных размеров, а также в кости и легкие.

Выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -Холином в короткие сроки после введения гормональных препаратов не всегда позволяет определить локализацию рецидива РПЖ и оценить его распространенность.

Вероятность диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -Холином выше у больных с исходно неблагоприятной морфологической стадией опухоли ($>\text{T3}$, N1), ростом ПСА и быстрой его кинетикой, что следует учитывать при отборе пациентов на исследование.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M.J. *Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin, 2008; 58 (2): 71–96.*
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Москва, ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.*
3. Mottet N., Bastian P. J., Bellmunt J., R.C.N. van de Burgh, Bolla M., N.J. van Casteren et al. *EAU guidelines on prostate cancer. Update April 2014. European Association of Urology. Available at: <http://www.uroweb.org/guidelines/onlineguidelines/>.*
4. Kataja V.V., Bergh J. *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. Ann Oncol. 2005; 16 (Suppl. 1): 34–36.*
5. Сивков А.В., Муравьев В., Кешишев Н.Г., Шадеркин И.А., Шкабко О.В. *Спасительные методы лечения рака предстательной железы после радикальной терапии. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 4: 10–16.*
6. Гришина Ю.А., Хмелевский Е.В. *Лучевая терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Вопросы онкологии. 2015; 61 (1): 7–13.*
7. 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.*
8. Бозушев Е.В., Демешко П.Д., Красный С.А., Ролевич А.И. *Возможности различных методов медицинской визуализации в диагностике причин биохимического рецидива после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы. Онкологический журнал. 2009; 9 (1): 65–71.*
9. Рыбалов М.А., Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю. *Современные методы визуализации рецидивов рака предстательной железы и перспективы их развития. Урологические ведомости. 2015; 1: 7–10.*
10. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В., Катунина Т.А., Карякин О.Б., Бирюков В.А. и соавт. *Роль ПЭТ/КТ с ^{11}C -Холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014; 59 (5): 37–54.*
11. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В., Сильченков А.В., Роцин Д.А., Корякин А.В. и соавт. *ПЭТ/КТ с ^{11}C -Холином в диагностике рецидива рака предстательной железы у пациентов с биохимическим прогрессированием. Онкоурология. 2015; 11 (3): 79–86.*
12. Castellucci P., Fuccio C., Nanni C., Santi I., Rizzello A., Lodi F. 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): 1394–1400.*
13. Giovacchini G., Picchio M., Parra R.G., Briganti A., Gianolli L., Montorsi F., Messa C. *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 (4): 325–331.*
14. Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E., Bettinardi V., Gianolli L., Scattoni V. 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 (2): 301–309.*
15. Detti B., Scoccianti S., Franceschini D., Cipressi S., Villari D., Gacci M. et al. *Predictive factors of [18F]-Choline PET/CT in 170 patients with increasing PSA after primary radical treat-*

ment. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013; 139 (3): 521–528.

16. National Collaborating Centre for Cancer. Managing relapse after radical treatment. In *Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical Guidelines*. Cardiff. 2008; 58 (5): 42–48.

17. Castellucci P., Ceci F., Graziani T., Schiavina R., Brunocilla E., Mazzarotto R. et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med*. 2014; 55 (9): 1424–1429.

18. Kjolhede H., Ahlgren G., Almquist H., Liedberg F., Lyttkens K., Ohlsson T., Bratt O. 18F-choline PET/CT for early detection of metastases in biochemical recurrence following radical prostatectomy. *World J Urol*. 2015; 33 (11): 1749–1752.

19. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M., Caracciolo C.R., Finazzi Agro E., Miano R. 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 (4): 589–596.

20. Rodado-Marina S., Coronado-Poggio M., García-Vicente A.M.,

García-Garzon J.R., Alonso-Farto J.C., de la Jara A.C. 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.

21. Krause B.J., Souwatzoglou M., Tuncel M., Herrmann K., Buck A.K., Praus C. 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 (1): 18–23.

22. Castellucci P., Fuccio C., Rubello D., Schiavina R., Santi I., Nanni C. 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 (1): 55–63.

23. Mamede M., Ceci F., Castellucci P., Schiavina R., Fuccio C., Nanni C. et al. The role of 11 C-choline pet imaging in the early detection of recurrence in surgically treated prostate cancer patients with very low PSA level < 0.5 ng/mL. *Clin Nucl Med*. 2013; 38 (9): 342–345.

References:

1. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M.J. *Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin*, 2008; 58 (2): 71–96.

2. Kaprin A.D. Starinskyj V.V., Petrova G.V. *Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidity and mortality)*. Moscow, MORI P. Herzen, 2014. 250 p. (in Russian).

3. Mottet N., Bastian P. J., Bellmunt J., R.C.N. van de Burgh, Bolla M., N.J. van Casteren et al. *EAU guidelines on prostate cancer. Update April 2014. European Association of Urology*. Available at: <http://www.uroweb.org/guidelines/onlineguidelines/>.

4. Kataja V.V., Bergh J. *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. Ann Oncol*. 2005; 16 (Suppl. 1): 34–36.

5. Sivkov A.V., Murav'ev V., Keshishev N.G., Shaderkin I.A., Shkabko O.V. «Salvage» therapy methods after radical prostatectomy. *Experimental and clinical urology*. 2010; 4: 10–16 (in Russian).

6. Grishina Yu.A., Khmelevsky E.V. *Radiotherapy in patients with prostate cancer local relapse after radical prostatectomy. Problems in oncology*. 2015; 61 (1): 7–13 (in Russian).

7. 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.

8. Bogushevich E.V., Demeshko P.D., Krasny S.A., Rolevich A.I. The role of medical visualization methods in diagnostics of causes of biochemical recurrences after radical prostatectomy because of prostate cancer. *Oncological journal*. 2009; 9 (1): 65–71 (in Russian).

9. Rybalov M.A., Al-Shukri S.H., Borovets S.Yu. *Modern imaging modalities in the detection of recurrent prostate cancer and perspectives of their development. Urologicheskie vedomosti*. 2015; 5 (1): 7–10 (in Russian).

10. Aslanidi I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V., Katunina T.A., Karyakin O.B., Biryukov V.A. The role of 11C/18F-Choline PET/CT in the detection of recurrent prostate cancer in patients with biochemical recurrence. *Journal of medical radiology and radiation safety*. 2014; 59 (5): 37–54 (in Russian).

11. Aslanidi I.P., Pursanova D.M., Mukhortova O.V., Silchenkov A.V., Roshin D.A., Koryakin A.V. 11C-Choline PET/CT in the Detection of Prostate Cancer Relapse in Patients with Rising PSA. *Oncourologiya*. 2015; 11 (3): 79–86 (in Russian).

12. Castellucci P., Fuccio C., Nanni C., Santi I., Rizzello A., Lodi F. 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.

13. Giovacchini G., Picchio M., Parra R.G., Briganti A., Gianolli L., Montorsi F., Messa C. 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 (4): 325–331.

14. Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E., Bettinardi V., Gianolli L., Scattoni V. 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 (2): 301–309.

15. Detti B., Scoccianti S., Franceschini D., Cipressi S., Villari D., Gacci M. 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): 521–528.

16. National Collaborating Centre for Cancer. Managing relapse after radical treatment. In *Prostate cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical Guidelines*. Cardiff. 2008; 58 (5): 42–48.

17. Castellucci P., Ceci F., Graziani T., Schiavina R., Brunocilla E., Mazzarotto R. et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med*. 2014; 55 (9): 1424–1429.

18. Kjolhede H., Ahlgren G., Almquist H., Liedberg F., Lyttkens K., Ohlsson T., Bratt O. 18F-choline PET/CT for early detection of metastases in biochemical recurrence following radical prostatectomy. *World J Urol*. 2015; 33 (11): 1749–1752.

19. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M., Caracciolo C.R., Finazzi Agro E., Miano R. 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 (4): 589–596.

20. Rodado-Marina S., Coronado-Poggio M., García-Vicente A.M., Garcia-Garzon J.R., Alonso-Farto J.C., de la Jara A.C. 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.*

21. Krause B.J., Souvatzoglou M., Tuncel M., Herrmann K., Buck A.K., Praus C. 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 (1): 18–23.

22. Castellucci P., Fuccio C., Rubello D., Schiavina R., Santi I., Nanni C. 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 (1): 55–63.*

23. Mamede M., Ceci F., Castellucci P., Schiavina R., Fuccio C., Nanni C. et al. *The role of 11 C-choline pet imaging in the early detection of recurrence in surgically treated prostate cancer patients with very low PSA level < 0.5 ng/mL. Clin Nucl Med. 2013; 38 (9): 342–345.*