

Д.В. Рыжкова, М.Д. Пойда

ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 в оценке первичного опухолевого очага и диагностике рецидива рака предстательной железы

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель: изучение диагностических возможностей ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 в предоперационном стадировании и обнаружении рецидива рака предстательной железы (РПЖ).

Методы: Обследовано 28 пациентов, 10 — с первичной опухолью и 18 — с биохимическим рецидивом заболевания после радикального лечения. Всем пациентам выполнена ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 по протоколу всего тела. Интерпретация изображений производилась визуально и количественно с расчетом показателя SUL max.

Результаты: у всех пациентов с первичным РПЖ в паренхиме предстательной железы была обнаружена очаговая (у 7 пациентов) или диффузная (у 3 пациентов) гипераккумуляция ^{68}Ga -ПСМА-11, которая соответствовала опухолевому очагу. У 4 больных дополнительно диагностированы метастазы. Корреляционная зависимость между уровнем накопления ^{68}Ga -ПСМА-11 в первичной опухоли и индексом Глисона (R Spearman = 0,25, $p=0,57$) отсутствовала. ПЭТ-позитивные результаты получены у 14 из 18 пациентов с биохимическим рецидивом. ПЭТ-негативные результаты наблюдали у 4 из 9 пациентов с низкими значениями ПСА (менее 1,0 нг/мл), при уровне ПСА более 1,0 нг/мл очаги гипераккумуляции ^{68}Ga -ПСМА-11 наблюдали во всех случаях. Обнаружена слабая, но достоверная корреляция между частотой получения ПЭТ-позитивных результатов и стадией опухоли предстательной железы по категории Т (R Spearman = 0,49, $p=0,049$).

Выводы: ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 позволяет диагностировать первичную опухоль предстательной железы, установить стадию заболевания на дооперационном этапе по категории N и M, а также определить локализацию и распространённость опухолевого процесса при биохимическом рецидиве РПЖ. На вероятность получения ПЭТ-позитивного результата при биохимическом рецидиве РПЖ влияют уровень ПСА выше 1 нг/мл и высокая (Т3-Т4) стадия заболевания по категории Т.

Ключевые слова: ПЭТ-КТ, ^{68}Ga -ПСМА-11, рак предстательной железы

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [7, 8]. Важной задачей, решение которой существенно увеличит продолжительность жизни больных раком предстательной железы, является корректное стадирование заболевания на предоперационном этапе и ранняя диагностика его рецидива с установлением точной локализации опухолевого узла [10].

Ранним признаком развития рецидива заболевания после радикального лечения местнораспространенного РПЖ является повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА). Хорошо известно, что этот биомаркер обладает высокой чувствительностью, но не дает представления о форме рецидива — локализованной или системной, а также о месторасположении опухоли. Поэтому поиск диагностических технологий идентификации рецидива РПЖ является актуальной проблемой клинической онкологии.

Наиболее перспективными представляются методы функциональной визуализации различных патологических процессов, к которым относят некоторые разновидности магнитно-резонансной томографии (МРТ) — МР-спектроскопия, МР-перфузия и диффузионная МРТ и гибридные технологии ядерной медицины, в том числе совмещенная позитронная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с различными мечеными биомаркерами [2].

В последние годы большое внимание в отечественной и зарубежной литературе уделено новому радиофармацевтическому препарату (РФП) для ПЭТ ^{68}Ga -ПСМА -меченому аналогу ингибитора простатспецифического мембранного антигена (ПСМА). Простатспецифический мембранный антиген является гликопротеином, состоящим из внутриклеточного домена, трансмембранной области и внеклеточной части — рецептора ПСМА. Рецептор ПСМА представляет собой фермент глутаматкарбоксипептидазу 2 типа, с протеолитическим сайтом которого связывается ингибитор ПСМА или его меченый аналог, с последующим транспортом образовавшегося комплекса внутрь клетки в составе эндо-

Таблица. Сопоставление результатов ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА-11 и клинических данных у больных раком предстательной железы

	Возраст (лет)	Концентрация ПСА (нг/мл)	Степень дифференцировки опухоли по Глисон	Характер гипераккумуляции ⁶⁸ Ga-ПСМА-11 в предстательной железе	Показатель SUV max 1cm в первичной опухоли	Наличие лимфогенных метастазов	Наличие гематогенных метастазов
Пациент №1	52	8	6	диффузный, неоднородный	3,75	-	-
Пациент №2	73	582	8	очаговый	22,18	+	+
Пациент №3	62	17	7	очаговый	8,19	-	-
Пациент №4	63	8	4	очаговый	8,8	-	-
Пациент №5	72	35	9	очаговый	14,5	+	-
Пациент №6	58	12,8	9	диффузный, неоднородный	2,68	-	-
Пациент №7	59	4,2	5	диффузный, неоднородный	4,18	-	-
Пациент №8	65	8,53	7	очаговый	2,37	-	-
Пациент №9	48	7,07	9	очаговый	9,28	+	-
Пациент №10	66	8	7	очаговый	7,26	+	-

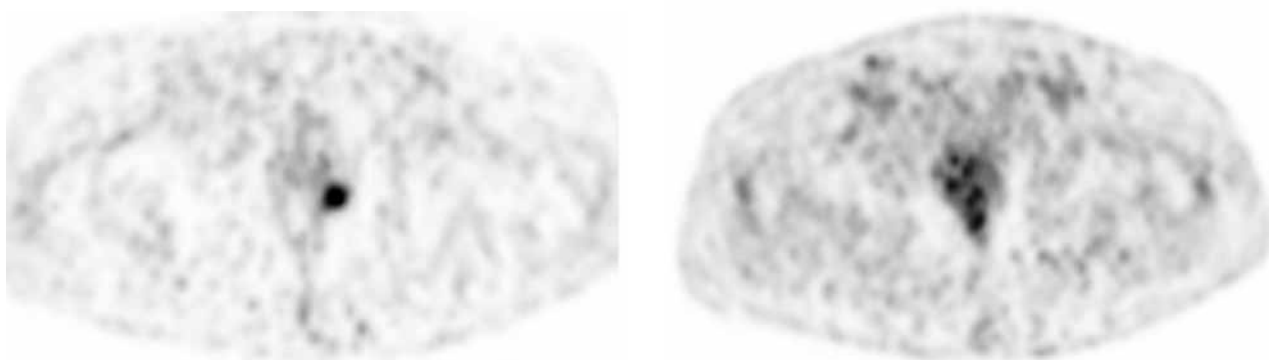


Рис. 1



Рис. 2

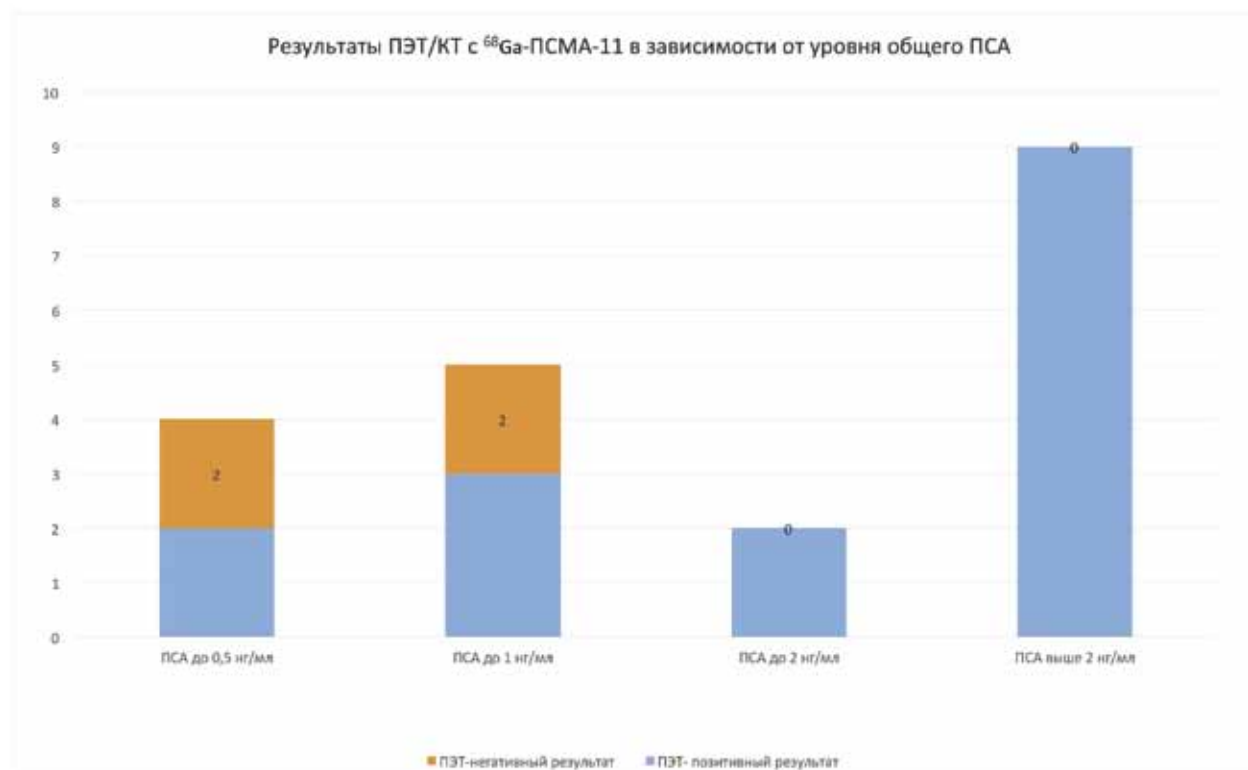


Рис. 3

сомы [12]. При злокачественной трансформации клеток, окружающих протоки предстательной железы, наблюдается избыточная внутрипротоковая экспрессия ПСМА [5].

Радиофармацевтический препарат ^{68}Ga -ПСМА представляет собой сложную молекулу, состоящую из пептидного домена, имеющего сродство к рецептору ПСМА, ароматической связки и хелатора — части молекулы, отвечающей за включение в ее состав изотопа ^{68}Ga . Разработаны три разновидности РФП на основе меченого аналога ингибитора ПСМА: ^{68}Ga -ПСМА-11, ^{68}Ga -ПСМА-617 и ^{68}Ga -ПСМА-I&T, которые отличаются друг от друга химическим составом хелатора.

В настоящее время в отечественной литературе представлены публикации, посвященные диагностической эффективности ПЭТ-КТ с одной из разновидностей РФП — ^{68}Ga -ПСМА-617 [1,3]. Целью настоящего исследования явилось изучение диагностических возможностей ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 в диагностике первичной опухоли предстательной железы, предоперационном стадировании и обнаружении рецидива РПЖ.

Материалы и методы

Обследовано 28 пациентов в возрасте $64,7 \pm 8,74$ лет, страдающих раком предстательной железы: 10 пациентов с первичной опухолью и 18 больных с биохимическим рецидивом заболевания после различных видов радикального

лечения местно-распространенного рака: радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией — 16 пациентов и лучевой терапии — 2 пациента. Биохимический рецидив был диагностирован на основании рекомендаций Европейской ассоциации урологов при значениях ПСА более 0,2 нг/мл после радикальной простатэктомии и увеличении значений ПСА на 2 нг/мл выше надира после лучевой терапии. У всех пациентов имел место морфологически подтвержденный диагноз ацинарной аденокарциномы разной степени дифференцировки: разброс значений индекса Глисона составил от 4 до 10.

Всем пациентам с первичной опухолью предстательной железы процедуру ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 выполняли на дооперационном этапе с целью диагностики регионарных и отдаленных метастазов. Диагноз РПЖ устанавливался на основании жалоб пациента, повышения концентрации простатспецифического антигена в плазме крови выше 4 нг/мл и наличия опухолевого узла по данным ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии. Морфологическая верификация заболевания производилась на основании результатов биопсии предстательной железы. Для предотвращения появления ложноположительных результатов временной интервал между биопсией предстательной железы и ПЭТ-КТ составлял не менее 2 недель.

У всех пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ, возникшим через 1 — 10 лет после радикальной простатэктомии, на послеоперационном этапе была установлена местно-распространенная стадия заболевания pT1–4 N0–1 M0 по классификации TNM по результатам гистологического исследования послеоперационного материала.

Процедуру ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 выполняли на совмещенной системе для позитронной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) «Discovery 710» производства GEHealthcare. ^{68}Ga -ПСМА-11 в виде стерильного раствора вводился исследуемым внутривенно струйно из расчета 2 МБк на 1 кг массы тела пациента. Для улучшения качества ПЭТ изображения и во избежание появления «halo-артефактов» вследствие высокого физиоло-

гического накопления РФП почками всем пациентам после введения ^{68}Ga -ПСМА-11 выполнялась внутривенная инъекция фуросемида в дозе 20 мг. Временной интервал между внутривенным введением РФП и началом сканирования составлял 60 минут. ПЭТ-КТ сканирование выполняли по протоколу «все тело». Коррекцию данных позитронной эмиссионной томографии на поглощение и рассеивание излучения окружающими тканями осуществляли на основании результатов низкодозной КТ. Реконструкция изображения производилась автоматически по итерационному алгоритму OSEM ПЭТ-данных и КТ-данных с толщиной реконструируемого среза 3,0 мм. В стандартном автоматическом режиме проводилось совмещение реконструированных ПЭТ и КТ данных. Интерпретация полученных изображений производилась визуально двумя независимыми экспертами в области рентгенологии и радиологии. Любые структурные изменения, характеризующиеся очаговой гипераккумуляцией ^{68}Ga -ПСМА-11, рассматривались как потенциально злокачественные. Количественный анализ ПЭТ изображений основан на расчете максимального значения стандартизированного показателя накопления РФП, нормализованного на безжировую массу тела ($\text{SUV}_{\text{max}}/\text{lbm}$).

Для статистической обработки все данные внесены в базу, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Для выполнения статистических расчетов и построения графиков использовали программное обеспечение Statistica версии 13.0.

Результаты

В табл. представлена подробная характеристика обследованных пациентов с первичным РПЖ. Во всех случаях в паренхиме предстательной железы обнаружена очаговая (у 7 пациентов) или диффузная (у 3 пациентов) гипераккумуляция ^{68}Ga -ПСМА-11 (рис. 1). У 4 больных диагностированы метастазы в лимфатических узлах подвздошной и/или запирающей групп, у одного пациента дополнительно обнаружены костные метастазы. Результаты статистического анализа для малых выборок продемонстрировали отсутствие корреляционной зависимости между уровнем накопления РФП и степенью дифференцировки первичной опухоли ($R_{\text{Spearman}}=0,25$, $p=0,57$), а также значением общего ПСА ($R_{\text{Spearman}}=0,35$, $p=0,34$).

У пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ очаговая гиперфиксация РФП (ПЭТ-позитивные результаты) была обнаружена в 14 из 18 случаев, в 4 из 18 случаев наблюдались ПЭТ-негативные результаты. Местный рецидив заболевания выявлен в 2 из 18 случаев. У 7 пациентов обнаружена очаговая гипераккумуляция РФП в подвздошных лимфатических узлах (внутренней группы - 1 случай, наружной группы — 2 случая, вовлечение в патологический процесс нескольких групп — 4 случая), изолированное метастатическое поражение костей, доказанное на основании типичной картины по данным компьютерной томографии, наблюдалось у 1 пациента. Сочетанное поражение лимфатических узлов и костей диагностировано у 2 пациентов. Комбинация местного рецидива заболевания

с поражением костей и экстрапельвикальных лимфатических узлов установлено в 2 случаях (рис. 2).

Взаимосвязи между ПЭТ-позитивным результатом и степенью злокачественности опухоли и на основании индекса Глисон выявлено не было ($R_{\text{Spearman}} = 0,2$, $p = 0,39$). Нами обнаружена слабая, но достоверная корреляция между частотой получения ПЭТ-позитивных результатов и стадией опухоли предстательной железы по категории Т ($R_{\text{Spearman}} = 0,49$, $p=0,049$), что свидетельствовало о большей вероятности получения ПЭТ-позитивных результатов у пациентов с более высокой стадией заболевания на момент радикальной простатэктомии.

Результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 в зависимости от уровня ПСА представлены на рис. 3. Минимальный уровень ПСА, при котором диагностирован рецидив РПЖ по данным ПЭТ/КТ, составил 0,45 нг/мл. При низких значениях ПСА (менее 1,0 нг/мл) в 4 из 9 случаев были получены ПЭТ-негативные результаты. У пациентов с уровнем ПСА более 1,0 нг/мл рецидив был диагностирован во всех случаях.

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 в первичной диагностике РПЖ и дифференциальной диагностике местной или локальной формы биохимического рецидива заболевания. На этапе первичного ПЭТ-КТ обследования у всех пациентов отмечалась гипераккумуляция РФП в паренхиме предстательной железы, которая носила диффузный (3 пациента) или очаговый (7 пациентов) характер. ПЭТ-КТ сканирование по протоколу «все тело» позволила обнаружить в рамках одного исследования у 3 пациентов метастазы в регионарные лимфатические узлы и у одного пациента — костные метастазы, что повлияло на выбор лечебной тактики. Нам не удалось проследить взаимосвязь между уровнем аккумуляции ^{68}Ga -ПСМА-11 в первичном опухолевом узле и степенью дифференцировки опухоли, что может быть следствием ее структурной и функциональной гетерогенности.

В настоящей работе установлена высокая диагностическая эффективность метода в оценке локализации и распространенности опухолевого процесса при биохимическом рецидиве РПЖ и низких значениях ПСА в плазме крови. Согласно зарубежным литературным источникам чувствительность ^{68}Ga -PSMA в идентификации рецидива РПЖ при значениях ПСА до 1 нг/мл составляет 58%, от 1 до 2 нг/мл — 76% и при уровне ПСА более 2 нг/

мл — 95% [11], по сравнению с ^{11}C -холином и ^{18}F -фторметилхолином, у которых этот показатель не превышает 40–60% [6,9]. Также нами установлена взаимосвязь между высокой стадией заболевания по категории T — T3-T4, диагностированной на основании результатов морфологического исследования послеоперационного материала, и вероятностью получения ПЭТ-позитивного результата при биохимическом рецидиве РПЖ. Наши данные согласуются с полученными ранее результатами другого исследования, посвященного диагностической эффективности ПЭТ-КТ с ^{11}C -холином [4].

Следует признать, что в настоящем исследовании выборка пациентов была немногочисленна, поэтому требуется дальнейшее изучение проблемы на большей по численности когорте пациентов.

Выводы

1. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 меченым биомаркером, позволяет диагностировать первичную опухоль предстательной железы, установить стадию заболевания на дооперационном этапе по категории N и M, а также определить локализацию и распространённость опухолевого процесса при биохимическом рецидиве рака предстательной железы.

2. Взаимосвязь между уровнем аккумуляции ^{68}Ga -ПСМА-11 в первичном опухолевом узле и степени дифференцировки опухоли в настоящем исследовании не обнаружена.

3. На вероятность получения ПЭТ-позитивного результата при биохимическом рецидиве РПЖ влияют уровень ПСА выше 1 нг/мл и высокая (T3-T4) стадия заболевания по категории T.

ЛИТЕРАТУРА

- Игнатова М.В., Тлостанова М.С., Станжевский А.А. Анализ диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА в группе пациентов с разной степенью дифференцировки рака предстательной железы // Лучевая диагностика и терапия. — 2018. — Т. 9. — № 1. — С. 138-144.
- Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. и др. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. — Томск: СТТ., 2010. — Т. 1. — 290 с.
- Пахомов А.Ю., Тлостанова М.С., Станжевский А.А. Сочетанное применение ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и ^{68}Ga -ПСМА у больных биохимическим рецидивом рака предстательной железы // Лучевая диагностика и терапия. — 2018. — Т. 9. — № 1. — С. 188-189.
- Пурсанова Д.М. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы. Дисс. канд. мед. наук. — Москва: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 2015.

- Bouchelouche K., Turkbey B., Choyke, P.L. PSMA PET/CT and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer // Semin. Nucl. Med. — 2016. — Vol. 46. — P. 522–535.
- Castellucci P., Picchio M. ^{11}C -choline PET/CT and PSA kinetics // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2013. — Vol. 40. — Suppl1. — S36–40.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Электронный ресурс]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. — 2013. — URL: <http://globocan.iarc.fr>, дата обращения 15.07.2018.
- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008 // CA. Cancer. J. Clin. — 2008. — Vol. 58(2). — P. 71–96.
- 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. — Vol. 35(1). — P. 18–23.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 // Eur. Urol. — 2014. — Vol. 65(1). — P. 124-137.
- Perera M., Papa N., Christidis D. et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (^{68}Ga -Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // Eur. Urol. — 2016. — Vol. 70. — P. 926–937.
- Rajasekaran S.A., Anilkumar G., Oshima E. et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen // Mol. Biol. Cell. — 2003. — Vol. 14. — P. 4835–4845.

Поступила в редакцию 18.07.2018 г.

D.V. Ryzhkova, M.D. Poyda

PET/CT with ^{68}Ga -PSMA-11 in Detection of Primary Tumor and Recurrence of Prostate Cancer

FSBI «Almazov National Medical Research Centre», Saint-Petersburg

Purpose: To study the diagnostic value of PET-CT with ^{68}Ga -PSMA-11 in the diagnosis of a primary prostate cancer, preoperative staging, and the detection of recurrence of prostate cancer (PCa).

Methods: 28 patients aged 64.7 ± 8.74 years were included. 10 patients primary prostate cancer, and 18 patients with biochemical recurrence of the disease after radical treatment were examined. All patients underwent PET-CT with ^{68}Ga -PSMA-11 according the whole body protocol. Interpretation of images was performed visually and quantitatively by calculation of SUL max.

Results: High focal or diffuse ^{68}Ga -PSMA-11 uptake was found in prostate parenchyma in patients with primary prostate cancer. Additionally metastases in regional lymph nodes were diagnosed in 4 patients and bone metastases were found in one patient. The correlation between ^{68}Ga -PSMA-11 uptake level and Gleason index

in the primary tumor (R Spearman = 0.25, p = 0.57) was not observed. PET-positive results were obtained in 14 patients and PET-negative results in 4 patients with biochemical recurrence of PCa. The relationship between the frequency of PET-positive results and Gleason index was not revealed (R Spearman = 0.2, p = 0.39). We found a weak but significant correlation between the frequency of PET-positive results and the prostate tumor stage according to the T category (R Spearman = 0.49, p = 0.049). In patients with low values of PSA (less than 1.0 ng/ml) in 4 out of 9 cases, PET-negative results were obtained. In patients with PSA level more than 1.0 ng/ml PET-positive results were obtained in all cases.

Conclusions: PET/CT with ^{68}Ga -PSMA-11 allows to diagnose the primary prostate cancer, to establish the stage of the disease in categories N and M, and also to determine the localization and dissemination of the tumor in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. The relationship between ^{68}Ga -PSMA-11 uptake in primary tumor and Gleason index was not found. The probability of obtaining PET-positive results in cases of biochemical recurrence is affected by a PSA level above 1 ng/ml and a high stage of the disease according to the T category (T3-T4).

Key words: PET/CT, ^{68}Ga -PSMA-11, prostate cancer