

ПЭТ/КТ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ВАРИАНТЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

**А.Л. Долбов, А.А. Станжевский, Д.Н. Майстренко, М.И. Школьник,
Д.Г. Прохоров, О.А. Богомолов, М.Ш. Шихзадаев**

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова
Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

Контакты: Артём Леонидович Долбов, art.dolbov@yandex.ru

Реферат

Представлен обзор литературы по современным возможностям радионуклидной визуализации рака предстательной железы. Рассмотрены различные взгляды и опыт использования ПЭТ/КТ для визуализации рака предстательной железы. Особое внимание уделено применению различных радиофармпрепаратов (РФП), используемых в стадировании, рестадировании рака предстательной железы, а также мониторинге ответа на проведенное лечение. Освещены достоинства и недостатки большинства РФП, применяемых для поиска рецидива заболевания, а также особенности их использования в различных клинических ситуациях. Обсуждены особенности влияния гормональной терапии рака предстательной железы на визуализацию.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, рак предстательной железы, ^{68}Ga -ПСМА, ^{11}C -холин, ^{18}F -ПСМА, лимфатические узлы, гормональная терапия, ПЭТ/МРТ, ПЭТ-визуализация

Для цитирования: Долбов А.Л., Станжевский А.А., Майстренко Д.Н., Школьник М.И., Прохоров Д.Г., Богомолов О.А., Шихзадаев М.Ш. ПЭТ/КТ-визуализация рака предстательной железы. Современные варианты радиофармпрепаратов. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):23-36.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-23-36

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее часто встречаемых опухолей мочеполовой системы у мужчин. В структуре смертности от злокачественных новообразований среди мужского населения Российской Федерации РПЖ занимает одно из лидирующих положений [1]. У мужчин моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко, однако с увеличением возраста риск развития данной патологии увеличивается. В возрастной группе старше 75 лет частота заболеваемости РПЖ по сравнению с мужчинами 50–54 лет выше в 20–80 раз [2]. К факторам, ассоциированным с повышенным риском возникновения РПЖ, относят наследственность, наличие РПЖ у родственников первой линии (брат и/или отец), наличие герминальной мутации в гене BRCA2, рак молочной железы и/или рак яичников у родственниц первой ли-

нии, расовая принадлежность, употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения и жареного мяса, а также работа, сопряженная с профессиональными вредностями [3]. Метастазирование РПЖ осуществляется лимфогенным (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий), и гематогенным (кости, внутренние органы, лимфоузлы, мягкие ткани) путями [4]. В зависимости от стадии процесса подбирается адекватный способ лечения, а также последующий мониторинг результатов [5]. В связи с этим большое внимание уделяется диагностике и стадированию РПЖ, так как это напрямую связано с продолжительностью и качеством жизни мужчин.

Согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению РПЖ [6], пациентам с впервые выявленным РПЖ, находящимся в группе среднего и высокого

риска, показано проведение исследования брюшной полости и малого таза методами рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и/или рутинной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с целью стадирования заболевания по категориям Т, N и M. Для диагностики костных метастазов показано выполнение остеосцинтиграфии с радиофармпрепаратами (РФП), мечеными ^{99m}Tc .

Следует отметить, что КТ и МРТ основаны на анатомической визуализации и имеют определенные ограничения, связанные с возможностью оценки только структурных и количественных изменений в тканях, а их суммарная чувствительность и специфичность составляют около 40 % и 89 % соответственно [7, 8]. Существенным недостатком остеосцинтиграфии скелета является невысокая разрешающая способность, при этом чувствительность метода составляет в среднем 78 % и специфичность — 48 %. Большинство ложноположительных случаев обусловлено преимущественно неспецифическим накоплением РФП в доброкачественных поражениях костей (дегенеративные изменения, эозинофильная гранулема, фиброзная дисплазия), а также в области переломов [9, 10].

В последнее время стремительными темпами идет развитие методов функциональной визуализации на основе МРТ (МР-спектроскопия, МР-перфузия, диффузионная МРТ) и гибридных технологии ядерной медицины (прежде всего, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)) с различными метаболическими и рецепторными РФП. Анализ опубликованных работ, посвященных этому направлению в визуализации РПЖ, демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности на разных этапах диагностического поиска, будь это стадирование или оценка эффективности лечения.

Применение ^{18}F -ФДГ при стадировании РПЖ и мониторинге лечения

Одним из первых РФП для использования в онкологической практике стала

^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). Этот препарат активно накапливается в клетках злокачественных опухолей за счет усиленного анаэробного гликолиза (эффект Варбурга) [11]. Однако из-за низкой гликолитической активности, свойственной клеткам РПЖ, и неблагоприятного соотношения опухоль/фон вследствие физиологической гиперфиксации в мочевыводящих путях, эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при первичном стадировании рака предстательной железы оказалась невысокой: чувствительность и специфичность метода, как правило, не превышает 65 % и 85 % соответственно [12, 13]. В ряде работ была продемонстрирована взаимосвязь повышения накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани с увеличением показателя Глисона, клинической стадии и уровня ПСА в сыворотке крови [14–16]. Вследствие этой особенности применение ^{18}F -ФДГ у пациентов с умеренной и высокой степенью дифференцировки РПЖ не представляется целесообразным.

По данным литературы, чувствительность и специфичность ^{18}F -ФДГ в диагностике метастатического поражения лимфоузлов и костей скелета составляют 27, 98 и 8, 98 % соответственно [17, 18].

Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики местного рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ) не получило должного распространения из-за физиологического накопления РФП в мочевыводящих путях, что затрудняет визуализацию ложа предстательной железы [19]. При уровне ПСА 2,4 нг/мл ($9,5 \pm 2,2$ нг/мл) и скорости удвоения ПСА 1,3 нг/мл ПЭТ/КТ сканирование с ^{18}F -ФДГ позволило обнаружить местный рецидив только в 8–31 % случаев [20, 21].

При диагностике рецидива РПЖ после лучевой терапии чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составляют 61,6 и 75 % соответственно [22].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может применяться для мониторинга ответа на проведенное системное лечение: возникновение отчетливой тенденции к снижению уровня накопления РФП (SUV) свидетельствует об эффективности лечения и ответе опухоли на проводимую химиогормональную терапию [23].

В связи с вышеуказанными ограничениями и относительно невысокой информативности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при стадировании РПЖ, был разработан и внедрен в клиническую практику целый ряд метаболических и рецепторных РФП с различными механизмами накопления в опухолевой ткани.

Применение ^{11}C - и ^{18}F -холина и ^{11}C -ацетата при стадировании РПЖ

В 1997 г. был синтезирован первый туморотропный препарат для диагностики РПЖ — метилхолин, меченный ^{11}C . В 2002 г. были предложены новые РФП — метилхолин и этилхолин, меченные ^{18}F . Известно, что в злокачественной опухоли определяется усиление активности холинкиназы, что приводит к повышенному накоплению фосфорилхолина и синтезу фосфолипидов, необходимых для строительства клеточных мембран. Активный рост патологической ткани, наблюдаемый при РПЖ, сопровождается гиперфиксацией РФП в опухоли и её метастазах. В 1999 г. был представлен еще один радиофармпрепарат, применяемый для визуализации РПЖ — ^{11}C -ацетат [24], механизм работы которого также связан повышенным синтезом липидов клеточных мембран.

Исследования, посвященные применению этих РФП в первичной диагностике РПЖ, свидетельствуют о невысоких значениях чувствительности и специфичности метода. Так, для ^{18}F -холина эти показатели составляют 86,5 и 72 %, для ^{11}C -холина — 61,9 и 43 %, ^{11}C -ацетата — 62 и 80 % соответственно. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты обусловлены, прежде всего, повышенным накоплением ^{18}F - и ^{11}C -холина и ^{11}C -ацетата в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и воспалительных изменениях [25, 26].

С целью повышения диагностической информативности метода для РПЖ были определены пороговые значения накопления SUV. Так, при использовании ^{11}C -холина этот показатель составил $3,5 \pm 1,3$, ^{18}F -холина — $6,0 \pm 2,0$, ^{11}C -ацетата — $\text{SUV} = 4,3 \pm 1,2$. Аналогичные показатели при доброкачественных изменениях

определялись на уровне $2,1 \pm 0,6$, $3,8 \pm 1,4$ и $2,2 \pm 0,4$ соответственно [27–29].

При диагностике метастатического поражения скелета было показано, что чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F - и ^{11}C -холином выше, чем у МРТ: 93 и 98 % против 79 и 88 % соответственно [30, 31]. Однако при использовании ПЭТ/КТ с холином могут возникать ложноположительные результаты, обусловленные относительно невысокой пространственной разрешающей способностью ПЭТ (около 5 мм), а также неспецифическим накоплением РФП в областях дегенеративных изменениях костей скелета и зонах переломах [32].

Для диагностики костных метастазов достаточно широко используется ПЭТ/КТ с ^{18}F -NaF. Преимуществами данного остеотропного РФП является высокая чувствительность и специфичность не только при остеобластических метастазах, но и при метастатическом поражении костного мозга, которые не визуализируются с помощью остеосцинтиграфии или рентгенологических методов диагностики [33–35]. Так, в исследовании Even-Sapir et al [34] чувствительность и специфичность остеосцинтиграфии составили 70 и 57 % соответственно, в то время как при ПЭТ/КТ с фторидом натрия значения этих показателей определялись на уровне 100 % и 100 %. В 2019 г. Zhou et al провели сравнительное исследование ПЭТ/КТ с производными холина, ^{18}F -NaF, МРТ, а также остеосцинтиграфии в диагностике метастатического поражения скелета. При этом чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с производными холина составили 87–88 % и 91–99 %, ^{18}F -NaF — 83–98 %, МРТ — 91–96 % и остеосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — 86–95 % соответственно [36]. В опубликованных работах также был затронут вопрос о ложноположительных результатах, связанных с неспецифическим накоплением ^{18}F -NaF в доброкачественных и посттравматических изменениях костной ткани. С целью повышения специфичности метода и уменьшения числа диагностических ошибок авторами рекомендовано проводить детальный анализ полученных ПЭТ-изображений в сочетании с оценкой структурных изменений, выявляемых по данным КТ.

^{11}C - и ^{18}F -холин и ^{11}C -ацетат при рецидиве РПЖ

В мировой литературе широко изучены возможности применения ПЭТ/КТ с производными холина (^{11}C - и ^{18}F -), с ^{11}C -ацетата для диагностики рецидива РПЖ после радикального лечения. В систематическом обзоре и мета-анализе, посвящённом применению ПЭТ/КТ ^{11}C - и ^{18}F -холином у пациентов с биохимическим рецидивом, объединённая чувствительность и специфичность данных РФП составляли 85 % (95 % ДИ 79–89 %) и 88 % (95 % ДИ 73–95 %) соответственно [37]. В ряде крупных исследований была установлена взаимосвязь вероятности обнаружения рецидива РПЖ при повышении уровня ПСА: суммарный процент для ПЭТ/КТ с ^{11}C - и ^{18}F -холином при ПСА 0,23–1 нг/мл составлял 19–20 %, при ПСА 1–3 нг/мл — 44–46 % и для ПСА 3–5 нг/мл 82 %, а для ^{11}C -ацетата при ПСА менее 0,8 нг/мл — 55 %, при ПСА 0,8–2 нг/мл — 62 %, 2–5 нг/мл — 81 % [37–40].

Было показано, что для выявления местного рецидива РПЖ более оправдано применение мультипараметрической МРТ (mpMRT), чем ПЭТ/КТ с РФП на основе холина, так как ее чувствительность и специфичность превышают аналогичные показатели последней (88 и 92 % против 62 и 86 % соответственно) [41–44]. Однако при метастатическом поражении лимфоузлов суммарная чувствительность 40 % и специфичность 89 % МРТ и КТ [8] уступает ПЭТ/КТ с производными холина и с ^{11}C -ацетатом — 55 % и 98 % [45–47].

Таким образом, можно отметить, что с появлением РФП на основе холина, ^{11}C -ацетата и ^{18}F -NaF начался новый этап развития лучевой визуализации РПЖ. В зарубежной и отечественной литературе опубликованы многочисленные исследования и обзоры, посвященные применению этих РФП. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении показателей выживаемости больных, обусловленном изменением тактики лечения после совокупного анализа данных о распространенности процесса при стадировании и при мониторинге ответа на лечение РПЖ по результатам ПЭТ/КТ. Тем не менее, необходимость дальнейшего повышения показателей чув-

ствительности и специфичности метода в диагностике РПЖ неизбежно диктует необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых, более специфических туморотропных РФП с рецепторным механизмом накопления в опухоли.

Применение РФП на основе простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) при первичном стадировании РПЖ и при рецидиве заболевания

За последнее десятилетие в радионуклидной диагностике рака предстательной железы произошли большие перемены. Повышенное внимание теперь адресовано разработке и использованию рецепторных РФП на основе простат-специфического мембранного антигена (ПСМА), также известного как глутаматная карбоксипептидаза II (GCP II), N-ацетил-L-аспартил-L-глутаматная пептидаза I (NAALADase I). После внутривенного введения РФП взаимодействует с рецепторами ПСМА в мембранах клеток и проникает внутрь, накапливаясь в цитоплазме. Чем больше рецепторов ПСМА в клетках, тем активнее происходит процесс накопления РФП, который проявляется горячим очагом при ПЭТ-визуализации [48].

В норме рецепторы ПСМА присутствуют в клетках слезных и слюнных желез, печени, почках, селезенке, тонкой и толстой кишках, а также в здоровой ткани предстательной железы [49, 50]. При этом в клетках аденокарциномы предстательной железы и её метастазах наблюдается гиперэкспрессия рецепторов ПСМА [51]. Kabasakal et al [52] и Wright et al [53] выявили прямую зависимость между степенью дифференцировки опухоли (шкала Глисона) и гиперэкспрессией ПСМА в клетках РПЖ, в том числе при кастрат-резистентной форме заболевания — чем выше показатель Глисона, тем больше накапливается ^{68}Ga -ПСМА. При этом ПСМА может быть использован в качестве тканевого биомаркера РПЖ как в диагностике, так и при радионуклидной терапии.

В мировой литературе подробно проведен анализ доклинических испытаний РФП с радионуклидами ^{11}C , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I ,

^{99m}Tc , ^{68}Ga , ^{177}Lu , ^{44}Sc , ^{64}Cu , ^{111}In , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{225}Ac , ^{213}Bi и ^{211}At на основе ПСМА для ПЭТ/КТ-диагностики и радионуклидной терапии [54]. На основании полученных данных в состав молекулы были включены позитронно-излучающие изотопы, обладающие коротким периодом физического полураспада — ^{68}Ga и ^{18}F [55]. Радионуклид ^{68}Ga , в силу его физико-химических характеристик (небольшой период физического полураспада — 68 мин, высокая доля позитронного распада, способность связываться с целым рядом хелатирующих агентов и возможность производства на $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генераторе) является оптимальным радионуклидом для связывания с ПСМА, что наилучшим образом подходит для применения в ПЭТ/КТ [56].

Многочисленные доклинические исследования с ^{68}Ga -ПСМА-11 продемонстрировали высокую аффинность этого препарата к человеческому ПСМА, а в 2013 г. появились первые работы, выполненные на небольшой группе пациентов (37 человек), посвященные особенностям биораспределения и оценке диагностических возможностей ^{68}Ga -ПСМА у больных с биохимическим рецидивом после радикального лечения (химиотерапия/лучевая терапия/хирургическое лечение, средний уровень ПСА: 3,3 нг/мл, диапазон: 0,01–148 нг/мл, медиана индекса Глисона 7,0) [57]. При этом повышенное физиологическое накопление РФП наблюдалось в слезных и слюнных железах, печени, селезенке, тонкой кишке, почках и мочевыводящих путях, а также в неизмененной предстательной железе. У 31 пациента (83,8 %) на фоне физиологического накопления РФП выявлялись очаги гиперфиксации РФП в других органах и тканях, природа которых была расценена как метастатическая, что впоследствии было подтверждено результатами биопсии. В группе пациентов с уровнем ПСА менее 2,2 нг/мл очаги патологической гиперфиксации РФП выявлялись в 60 % случаев, а при ПСА свыше 2,2 нг/мл — у 100 % больных. Последовательное сканирование всех пациентов через 60 и 180 мин после введения РФП позволило установить наличие стабильной аккумуляции РФП в очагах поражения на протяжении 3 ч и отметить снижающийся с течением време-

ни уровень концентрации РФП в плазме крови и в неизмененных органах и тканях. В 2019 г. Perera M et al опубликовали результаты крупномасштабного ретроспективного исследования, основанного на анализе 37 опубликованных статей с суммарным количеством пациентов 4790, которым выполняли ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА для диагностики рецидива после радикальной простатэктомии. Положительные результаты ПЭТ/КТ сканирования с ^{68}Ga -ПСМА увеличивались при более высоких уровнях простат-специфического антигена (ПСА). Для категорий ПСА 0–0,19, 0,2–0,49, 0,5–0,99, 1–1,99 и ≥ 2 нг/мл положительные результаты составили 33, 45, 59, 75 и 95 % соответственно [58].

Таким образом, даже при относительно низких уровнях ПСА в плазме крови применение ^{68}Ga -НВЕС-СС-ПСМА (^{68}Ga -ПСМА-11) позволяло достаточно точно выявлять рецидив РПЖ и вторичные изменения в других органах и тканях с высоким отношением накопления РФП в опухоли к фону. Результаты проведенных клинических испытаний различных вариантов ^{68}Ga -ПСМА (^{68}Ga -ПСМА-11, ^{68}Ga -ПСМА-617 и ^{68}Ga -ПСМА-I&T) продемонстрировали, что существенных различий в биораспределении и диагностической эффективности среди них не выявлено [59].

Многообещающие результаты ПЭТ/КТ визуализации с РФП на основе ПСМА способствовали появлению многочисленных сравнительных исследований, в которых освещались преимущества и недостатки уже известных РФП, применяемых для стадирования РПЖ и поиска рецидива заболевания после радикального лечения.

В 2014 г. Afshar-Oromieh A et al одни из первых проводили сравнение диагностической эффективности препарата ^{68}Ga -ПСМА-11 с ^{18}F -холином в выявлении патологических очагов у 32 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ [60]. Результаты их исследования продемонстрировали высокую эффективность ^{68}Ga -ПСМА-11 в выявлении метастазов РПЖ. Так, при использовании лиганда ПСМА было обнаружено 78 очагов у 32 пациентов, в то время как ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином позволила выявить только

56 очагов у 26 пациентов. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 продемонстрировала высокую информативность в диагностике метастазов РПЖ при различных уровнях ПСА. При уровне ПСА более 2,82 нг/мл чувствительность ПЭТ/КТ ^{68}Ga -ПСМА-11 составляла — 100 %, тогда как при использовании ^{18}F -холина — 91 %. У пациентов с ПСА менее 2,82 нг/мл чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11 определялась на уровне 69 %, в то время как тот же показатель для ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином был заметно ниже (44 %).

Согласно рекомендациям NCCN-2019 [61] и EAU-2016 [62], при первичном стадировании РПЖ рекомендуется принимать во внимание критерии D'Amico [63], согласно которым ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА целесообразно выполнять тем пациентам, у которых показатель Глисона составляет более 7 баллов и уровень ПСА превышает 10 нг/мл. При диагностике местного распространения РПЖ возможности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА ограничены и уступают МРТ, так как пространственное разрешение МРТ выше, и это позволяет более детально определить морфологические изменения в предстательной железе и окружающих тканях [64]. Чувствительность и специфичность при экстракапсулярном распространении опухоли для МРТ составляют 58 % (95 % ДИ: 47–68 %) и 0,96 % (95 % ДИ: 95–97 %) соответственно [65]. Однако при визуализации метастатического поражения лимфоузлов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА превосходит МРТ и КТ по чувствительности и специфичности [66]. Этот тезис подтверждают результаты крупного исследования, которое включало 1597 пациентов со средним и высоким индексом риска РПЖ. Объединенная чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА составляли 65 % (95 % ДИ: 49–79 %) и 94 % (95 % ДИ: 88–97 %) соответственно, в то время как соответствующие значения мрМРТ равнялись 41 % (95 % ДИ: 26–57 %) и 92 % (95 % ДИ: 86–95 %) [67]. Полученная разница в информативности объясняется тем, что метастатическое поражение лимфатических узлов по данным КТ и МРТ определяется на основании увеличения их размера, тогда как ПЭТ/КТ позво-

ляет выявить метастазы в неувеличенных лимфатических узлах [68].

Тем не менее, следует отметить, что в 8–12 % случаев авторы перечисленных выше работ отмечают наличие ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА, обусловленных ограничением пространственного разрешения ПЭТ-сканера, из-за чего не выявляются метастатически измененные лимфоузлы диаметром менее 5 мм. Кроме того, было сделано предположение о существовании фенотипа РПЖ, характеризующегося низкой экспрессией ПСМА (5–10 % всех случаев заболевания) и отсутствием накопления РФП [69].

Активно проводят исследования, демонстрирующие высокую эффективность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА в диагностике метастатического поражения скелета. Так, например, Zhou et al оценивали возможности стандартных методов визуализации в диагностике метастатического поражения скелета по отношению к ^{68}Ga -ПСМА. Чувствительность и специфичность для ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА составили 97 % и 100 %, что уверенно опережало возможности ПЭТ/КТ с производными холина — 87 % и 88 % и 91 % и 99 %, ^{18}F -NaF — 83 % и 98 %, МРТ — 91 % и 96 % и остеосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — 86 % и 95 % [35] соответственно.

Применение меченных ^{18}F РФП на основе простат-специфического мембранного антигена

Визуализация методом ПЭТ/КТ на основе ПСМА при РПЖ с ^{68}Ga -мечеными соединениями быстро стала частью обычной клинической помощи во многих странах мира. Тем не менее, в последние годы наблюдается активное изучение и разработка новых соединений на основе ПСМА, меченных ^{18}F . Активный интерес к ^{18}F -ПСМА обусловлен рядом причин, таких как производство ^{18}F с помощью циклотрона, что обеспечивает получение большого объема препарата, более длинный период полураспада (110 мин у ^{18}F против 68 мин у ^{68}Ga). Это позволяет транспортировать РФП в другие отдаленные медицинские центры и выполнять отсроченное сканирование для улучшения точности диагностики. Кроме того,

имеется более высокий выход позитронов (96,86 % у ^{18}F против 89,14 % у ^{68}Ga) и более низкая энергия позитронов (633 кэВ против 1 899 кэВ у ^{68}Ga), что, в свою очередь, уменьшает шум изображения, улучшает контрастное разрешение и максимально увеличивает вероятность обнаружения поражений малого размера [70]. Помимо этого, отсутствие накопления ^{18}F -ПСМА в моче является еще одним преимуществом перед препаратами ^{68}Ga -ПСМА, так как это позволяет подробно изучить область анастомоза после радикальной простатэктомии.

Наибольшее применение в повседневной практике из группы РФП на основе ПСМА меченных ^{18}F , получил ^{18}F -ПСМА-1007, так как, в отличие от препаратов первого ^{18}F -DCFBC и второго ^{18}F -DCFpyL поколения, он не задерживался в кровеносном русле, выводился из организма гепатобилиарной системой, а также обладал способностью связывать терапевтические лиганды, что позволяло применять его в радионуклидной терапии РПЖ [71]. Еще одним значимым преимуществом ^{18}F -ПСМА-1007 являлась временная задержка в почках и минимальное накопление в мочевом пузыре, что позволяло детально оценить область анастомоза на наличие рецидива после радикальной простатэктомии. Для ^{18}F -ПСМА-1007 клиренс через мочевыводящие пути составлял всего 1,2 % от введенной активности в течение 0–2 ч и еще 0,7 % через 2–4 ч; для сравнения, 11 % ^{18}F -DCFpyL выводится в течение первых 2 ч через мочевыводящие пути и еще 5 % до 3 ч [72, 73].

Сравнение диагностических возможностей ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{68}Ga -ПСМА-11 с использованием данных иммуногистохимического анализа в качестве эталонного стандарта показало, что при первичном стадировании у 16 больных среднего и высокого риска РПЖ ^{18}F -ПСМА-1007 способен идентифицировать все доминантные поражения РПЖ, с практически идеальным совпадением с результатами ^{68}Ga -ПСМА-11 [74].

Основываясь на полученных данных, Rahbar et al изучили возможности визуализации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 у 100 пациентов с биохимическим рецидивом после

радикальной простатэктомии, которые имели различный уровень ПСА [75]. Оказалось, что при ПСА не более 0,5 нг/мл выявляемость составляла 86 %, при 0,51–1,0 нг/мл — 89 %, а при 1,1–2,0 и более 2,0 нг/мл — 100 %. Giesel et al предоставили дополнительную информацию о диагностической эффективности ^{18}F -ПСМА-1007 у 250 пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии [76]. Было зарегистрировано дальнейшее улучшение общей частоты выявления источника рецидива, в частности, при низком и сверхнизком уровнях ПСА 0,5 — 1 и 0,2 — 0,5 нг/мл с частотой обнаружения 74,5 и 61,5 % соответственно. Кроме того, было отмечено, что низкая почечная экскреция ^{18}F -ПСМА-1007 может дополнительно повысить диагностическую точность при метастазах в лимфатические узлы в малом тазу, особенно если они расположены вдоль мочеточников.

В 2020 г. Rauscher et al провели сравнение ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{68}Ga -ПСМА-11 у 204 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии [77]. Всего было выявлено 369 очагов поражения при сканировании с ^{18}F -ПСМА-1007 и 178 очагов при сканировании с ^{68}Ga -ПСМА-11. Было установлено что при сканировании с ^{18}F -ПСМА-1007 выявлено в 5 раз больше поражений, связанных с доброкачественным происхождением, чем с ^{68}Ga -ПСМА-11 (245 против 52 поражений, соответственно). Наиболее часто наблюдаемыми доброкачественными поражениями было накопление РФП в ганглиях, в лимфатических узлах неспецифического характера и в костях в количестве 43, 31 и 24 % для ^{18}F -ПСМА-1007 и 29, 42 и 27 % для ^{68}Ga -ПСМА-11 соответственно.

Таким образом, несмотря на высокие показатели выявляемости местного рецидива с помощью ^{18}F -ПСМА-1007 после простатэктомии, особенно при сверхнизких значениях ПСА, необходимо помнить о «подводных камнях» неспецифического распределения этого РФП в случае доброкачественных поражений.

Применение ПЭТ/МРТ для визуализации РПЖ

Визуализация РПЖ с помощью гибридных технологий активно совершенствуется и внедряется в повседневную клиническую практику. Появление РФП на основе ПСМА расширило применение ПЭТ/КТ у больных раком предстательной железы. Однако ПЭТ/КТ обладает рядом недостатков, обусловленных, прежде всего, ограничениями метода рентгеновской компьютерной томографии. К ним, относится, прежде всего, относительно невысокая тканевая специфичность, не позволяющая точно оценивать состояние предстательной железы или местное распространение опухоли, а также выявлять метастатическое поражение костного мозга. В связи с этим сравнительно недавно в мировой литературе стали появляться сообщения о применении ПЭТ/МРТ с ПСМА в диагностике РПЖ. Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют, что ПЭТ/МРТ с ПСМА имеет бóльшую диагностическую ценность при диагностике РПЖ, чем мрМРТ или ПЭТ/МРТ с ПСМА как отдельно взятые модальности [78, 79]. Так, например, экстракапсулярное распространение РПЖ выявлялось лучше при ПЭТ/МРТ с ПСМА, чем с помощью мрМРТ (69 % против 46 %) [80]. ПЭТ/МРТ с ПСМА также может играть важную роль в обнаружении метастатических очагов и диагностике местного рецидива РПЖ. Ряд исследований показал, что частота выявления рецидивов заболевания, достигнутая с помощью ПЭТ/МРТ, колеблется от 55 % [81] до 97 % [82]. В частности, при диагностике местных рецидивов информация полученная с помощью ПЭТ/МРТ, была более точной, чем при ПЭТ/КТ и мрМРТ, особенно улучшились показатели обнаружения источника при низких уровнях ПСА: при значении менее 0,5 нг/мл — 58–64 %, в то время как при более 2,0 нг/мл — 100 % [83]. Все авторы отметили, что МРТ как часть комплексного ПЭТ/МРТ-исследования имеет решающее значение для выявления местных рецидивов, так как их выявлению не препятствует наличие радиофармпрепарата в мочевом пузыре.

В диагностике метастатического поражения скелета результаты, полученные методом ПЭТ/МРТ для уровня ПСА более 2 нг/мл. сопоставимы с таковыми при ПЭТ/КТ, однако при ПЭТ/МРТ лучевая нагрузка от воздействия ионизирующего излучения ниже на 80 % в сравнении с ПЭТ/КТ [84]. Кроме того, гибридная ПЭТ/МРТ с ПСМА позволяет дополнять данные мрМРТ для выявления клинически значимых опухолей и для определения целевого поражения в клиническом сценарии подозрения на РПЖ у пациентов с отрицательными результатами ранее выполненной биопсии. К ограничениям данного метода визуализации можно отнести необходимость коррекции эффекта рассеяния излучения, длительное время сбора данных и ограниченное пространство в мире.

Гормональная терапия РПЖ и ПЭТ-визуализация

Известно, что рак предстательной железы является гормонально зависимой опухолью. В связи с этим гормональная (антиандрогенная терапия) является одним из ведущих и наиболее эффективных вариантов лечения, позволяющим добиваться ремиссии и стабилизации заболевания у большинства пациентов при генерализованном (метастатическом) РПЖ (IV стадия). У пациентов с локализованным (II стадия) и местнораспространенным (III стадия) РПЖ гормонотерапия (ГТ) также может применяться как самостоятельный метод лечения, но лечебная тактика дополнительно чаще всего предполагает проведение оперативного вмешательства или лучевого воздействия в зависимости от распространенности опухолевого процесса [2, 4, 11–13].

Определенное значение в последнее время придается влиянию гормонального лечения на результаты ПЭТ/КТ. В исследованиях Chiara et al [85] и Evangelista et al [86] было показано, что гормонотерапия у больных РПЖ приводит к снижению уровня захвата ^{11}C - и ^{18}F -холина в опухолевой ткани и метастатических очагах. Кроме того, был сделан вывод, что при планировании лучевой терапии у пациентов с РПЖ целесообразно проводить ПЭТ/КТ до начала курса ГТ. Это свя-

зано с тем, что ГТ приводит к уменьшению объема предстательной железы и снижению SUV в опухолевой ткани, что может привести к недооценке размера зоны при планировании облучения [87].

В настоящее время имеется ограниченное число публикаций, посвященных влиянию ГТ на результаты ПЭТ/КТ с ПСМА-лигандами у больных РПЖ. Так, в экспериментальных исследованиях, проведенных *in vitro* и *in vivo*, наблюдалось увеличение экспрессии ПСМА на фоне ГТ [88]. Однако имеются сведения, что после кастрации и применения энзалутамида общий размер опухоли уменьшался [89]. Дальнейшие исследования показали, что ингибирование рецепторов андрогенов приводит к увеличению экспрессии ПСМА. Однако, с другой стороны, успешное лечение ингибиторами андрогенных рецепторов приводит к уменьшению массы опухоли за счет терапевтически индуцированной гибели клеток. В более поздней работе [90] было выявлено, что у мыши с ксенографтом рака предстательной железы человека на фоне ГТ экспрессия ПСМА увеличивалась в 1,5–2 раза. При этом накопление РФП ^{68}Ga -ПСМА-11 у пациента после гормональной терапии увеличилась в 7 раз по сравнению с исследованием, выполненным до начала лечения. Кроме того, установлено влияние продолжительности приема препаратов-ингибиторов андрогеновых рецепторов на результаты ПЭТ/КТ с ПСМА. Так, при краткосрочном приеме антиандрогенов (диапазон от 1 до 7 нед) [92] определялось увеличение экспрессии ПСМА, в то же время при долгосрочном использовании ГТ (от 10 нед до 7 мес) [92] наблюдалось уменьшение плотности этих рецепторов. Эти данные следует учитывать при проведении ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА у больных РПЖ, несмотря на отсутствие четких рекомендаций по данному вопросу.

Заключение

В последнее время для определения тактики лечения больных РПЖ и индивидуализации используемых терапевтических подходов большое внимание уделяется применению технологий ядерной медицины, прежде всего, позитронно-эмис-

сионной томографии с различными РФЛП. Комплексный подход, включающий использование РФП с различным механизмом накопления в очаге поражения (метаболическим, остеотропным, рецепторным) дает уникальные возможности изучать различные биологические процессы, проходящие в опухолевой ткани, тем самым существенно повышая диагностическую точность метода. При этом у больных РПЖ большое значение в последнее время придается комбинированному применению ПЭТ с туморо-тропными РФП и технологиям мультипараметрической МРТ. Полученные с помощью ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ данные позволяют максимально эффективно использовать результаты лучевого исследования для раннего выявления, дифференциальной диагностики, определения рецидива, оценки распространенности рака предстательной железы и своевременной оценки эффективности проводимого лечения (оперативного, лучевого, гормонального, а также химиотерапии). Перспективы развития технологий молекулярной визуализации во многом связаны с синтезом новых эффективных высокоспецифичных РФП (в т.ч. с направленным транспортом), разработкой современного оборудования (томографических систем) с одномоментным сбором данных, программного обеспечения для количественного анализа результатов ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, а также подготовкой широкого круга высококвалифицированных специалистов.

Список литературы

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2016 г.: заболеваемость и смертность. МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России. 2018. 18 с.
2. Moyer VA. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157(2):120-34. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459. PMID: 22801674.
3. Пушкарь ДЮ, Говоров АВ, Сидоренков АВ и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации №19. М.: ИД «АБВ-пресс»; 2015:8-9 [Pushkar DY, Govorov AV, Sidorenkov AV, et al. Early diagnosis of prostate cancer. Methodical recommendations № 19. Moscow. 2015:8-9. (In Russian)].
4. Носов ДА, Волкова МИ, Гладков ОА, и др. Практические рекомендации по лекарственному

- лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019;9:519-32 [Nosov DA, Volkova MI, Gladkov OA, et al. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. Malignant tumors: Practical guidelines RUSSCO # 3s2, 2019;9:519-32 (In Russian)].
5. Hricak H, White S, Vigneron D, et al. Cancer of the prostate gland: MR imaging with pelvic-phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased – array coils. *Radiology*. 1994;193:703-9.
 6. NCCN Guidelines: Prostate Cancer. For Washington, Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network 2019.
 7. Ganeshalingam, Skandadas, and Dow-MuKoh. Nodal staging. *Cancer Imaging*. 2009;9(1):104-11. DOI: 10.1102/1470-7330.2009.0017.
 8. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *ClinRadiol*. 2008;63:387-95.
 9. Talbot JN, Paycha F, Balogova S. Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55:374-410.
 10. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer*. 2000;88:2927-33.
 11. Høilund-Carlsen PF, Poulsen MH, Petersen H, et al. FDG in Urologic Malignancies. *PET Clin*. 2014 Oct;9(4):457-68. DOI: 10.1016/j.cpet.2014.07.003. Epub 2014 Jul 30. PMID: 26050947.
 12. Liu X, Qi-lian R, Shi-liang Z, et al. The Diagnostic Accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in Prostate Cancer: A Systemic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2018;9:352. DOI: 10.4172/2155-9619.1000352.
 13. Minamimoto R, Uemura H, Sano F, et al. The potential of FDG PET/CT for detecting prostate cancer in patients with an elevated serum PSA level. *Ann Nucl Med*. 2011;25:21-7.
 14. Jadvar H. Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer? *Semin Nucl Med*. 2016 Nov;46(6):502-6. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.004. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27825430; PMCID: PMC5119923.
 15. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, et al. The increased accumulation of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:623-9.
 16. Kanamaru H, Oyama N, Akino H, et al. Evaluation of prostate cancer using FDG-PET. *Hinyokik Kyo*. 2000;46:851-3.
 17. Beauregard JM, Blouin AC, Fradet V, et al. FDG-PET/CT for pre-operative staging and prognostic stratification of patients with high-grade prostate cancer at biopsy. *Cancer Imaging*. 2015;15(1):2. DOI: 10.1186/s40644-015-0038-0. Published online March 3, 2015.
 18. Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Prospective evaluation of ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2012;37(7):637-43.
 19. Morris MJ, Akhurst T, Osman I, et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology*. 2002;59:913-8. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01509-1.
 20. Schoder H, Herrmann K, Gonen M, et al. 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin. Cancer Res*. 2005;11(13):4761-9.
 21. Seltzer M A, Barbaric Z, Belldegrun A, et al. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol*. 1999;162:1322-8.
 22. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, et al. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int*. 2003;70:311-5.
 23. Oyama N, Akino H, Kanamaru H, et al. ¹¹C-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2002 Feb;43(2):181-6. PMID: 11850482.
 24. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. [¹¹C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jun;35(6):1065-73. DOI: 10.1007/s00259-008-0716-2. Epub 2008 Jan 16. PMID: 18200444.
 25. Mena E, Turkbey B, Mani H, Adler S, et al. ¹¹C-acetate PET/CT in localized prostate cancer: a study with MRI and histopathologic correlation. *J Nucl Med*. 2012 Apr;53(4):538-45. DOI: 10.2967/jnumed.111.096032. Epub 2012 Feb 17. PMID: 22343504; PMCID: PMC3526004.
 26. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, et al. Imaging prostate cancer with ¹¹C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:1249-54.
 27. Kwee SA, Thibault GP, Stack RS, et al. Use of step-section histopathology to evaluate ¹⁸F-fluorocholine PET sextant localization of prostate cancer. *Mol Imaging*. 2008;7:12-20.
 28. Wieder H, Beer AJ, Holzapfel K, et al. ¹¹C-choline PET/CT and whole-body MRI including diffusion-weighted imaging for patients with recurrent prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8:66516-27. DOI: 10.18632/oncotarget.16227.
 29. Gillebert Q, Huchet V, Rousseau C, et al. ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in patients with occult biochemical recurrence of prostate cancer: detection rate, impact on management and adequacy of impact. A prospective multicenter study. *PLoS ONE*. 2018. 13:e0191487. DOI: 10.1371/journal.pone.0191487.
 30. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014;43:1503-13. DOI: 10.1007/s00256-014-1903-9.

31. Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2381-9.
32. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with ¹⁸F-choline PET/CT and comparison between ¹⁸F-fluoride PET and ¹⁸F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45(2):272-8.
33. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1356-67.
34. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastasis in patients with high-risk prostate cancer: ^{99m}Tc-MDP planar bone scintigraphy, single and multi-field-of-view SPECT, ¹⁸F-fluoride PET, and ¹⁸F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47:287-97.
35. Zhou J, Gou Z, Wu R, et al. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2019;48:1915-24. DOI: 10.1007/s00256-019-03230-z.
36. Umbehr MH, Muntener M, Hany T, et al. The role of choline and ¹⁸F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;64:106-17.
37. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [¹¹C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:301-9.
38. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Role of whole-body (¹⁸F)-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med (Torino).* 2008; 113:895-904.
39. Kotzerke P, Volkmer BG, Neumaier B, et al. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med.* 2002 (29):1380-84.
40. Almeida F. PET Imaging Characteristics of ¹¹C-Acetate in Patients With Recurrent Prostate Carcinoma." Arizona Molecular Imaging Center. 2011. NCT01304485.
41. Watanabe H, Kanematsu M, Kondo H, et al. Preoperative detection of prostate cancer: a comparison with ¹¹C-choline PET, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET and MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2010 May;31(5):1151-6. DOI: 10.1002/jmri.22157. PMID: 20432351.
42. Jambor I, Borra R, Kemppainen J, et al. Improved detection of localized prostate cancer using co-registered MRI and ¹¹C-acetate PET/CT. *Eur J Radiol.* 2012;81:2966-72.
43. Eschmann SM, Pfannenberger AC, Rieger A, et al. Comparison of ¹¹C-choline-PET/CT and whole body-MRI for staging of prostate cancer. *Nuklearmedizin.* 2007;46:161-8.
44. Poulsen H, Bouchelouche K, Høilund-Carlson PF, et al. [¹⁸F] fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int.* 2012;110:1666-77.
45. Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, et al. [¹¹C] choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. *J Urol.* 2010;184:938-43.
46. Haseebuddin M, Dehdashti F, Siegel BA, et al. ¹¹C-acetate PET/CT before radical prostatectomy: nodal staging and treatment failure prediction. *J Nucl Med.* 2013;54:699-706. DOI: 10.2967/jnumed.112.111153.
47. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. ¹⁸F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology.* 2010;254:925-33.
48. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1998 Sep 15;58(18):4055-60. PMID: 9751609.
49. Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol.* 2004;6 Suppl 10(Suppl 10):S13-8. PMID: 16985927; PMCID: PMC1472940.
50. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ и др. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии.* 2016;62(1):24-30. [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, et al. Radioimmunotherapy: current state of the problem. *Problems of Oncology.* 2016;62(1):24-30. (In Russian)].
51. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer.* 1998 Jun 1;82(11):2256-61. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cnrcr22>3.0.co;2-s. PMID: 9610707.
52. Kabasakal L, AbuQbeitah M, Aygün A, et al. Pretherapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Dec;42(13):1976-83. DOI: 10.1007/s00259-015-3125-3. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26227531.
53. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1995 Jan-Feb;1(1):18-28. DOI: 10.1016/1078-1439(95)00002-y. PMID: 21224086.
54. Ukihide Tateishi, Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-ligand positron emission tomography and radioligand therapy (RLT) of prostate cancer. *Japanese J Clin Oncol.* 2020;50(4): 349-56. DOI: 10.1093/jjco/hyaa004.
55. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ и др. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. *Сибирский онкологический журнал.* 2016;15(2):101-6 [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, et al. Radioimmunotherapy in the treatment of malignant tumors. *Siberian Journal of Clinical Oncology.* 2016;15(2):101-6].

- Ikin IG, et al. Radioimmunotherapy in the treatment of malignant tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2016;15(2):101-6. (In Russian)].
56. Maেকে HR, Hofmann M, Haberkorn U. (68)Ga-labeled peptides in tumor imaging. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:172S-8S. PMID: 15653666.
 57. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [⁶⁸Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):486-95. DOI: 10.1007/s00259-012-2298-2.
 58. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Apr;77(4):403-17. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.01.049. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30773328.
 59. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun;44(6):1014-24. DOI: 10.1007/s00259-017-3670-z. PMID: 28283702.
 60. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):11-20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24072344; PMCID: PMC3843747.
 61. James L, Mohler, Emmanuel S, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1; 17(5):479-505. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0023.
 62. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618-29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. Epub 2016 Aug 25.
 63. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-74.
 64. Hoeks CM, Barentsz JO, Hambroek T, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011;261(1):46-66. DOI: 10.1148/radiol.11091822.
 65. Брагина ОД, Чернов ВИ, Ларькина МС и др. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы. Молекулярная медицина. 2018;16(4):3-8. [Bragina OD, Chernov VI, Larkina MS, et al. Prostate specific membrane antigen: modern possibilities in the diagnosis of prostate cancer. *Molecular Medicine*. 2018;16(4):3-8 (In Russian)].
 66. Mottaghy FM, Heinze IA, Verburg FA. Molecular imaging using PSMA PET/CT versus multiparametric MRI for initial staging of prostate cancer: comparing apples with oranges? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(8):1397-9. DOI: 10.1007/s00259-016-3389-2.
 67. Wu H, et al. Diagnostic Performance of ⁶⁸Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health*. 2019.
 68. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (⁶⁸Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 May;195(5):1436-1443. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.025. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26682756.
 69. Schwarzenboeck SM, Rauscher I, Bluemel C, et al. PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017 Oct;58(10):1545-52. DOI: 10.2967/jnumed.117.191031. Epub 2017 Jul 7. Erratum in: *J Nucl Med*. 2017 Nov;58(11):1881. PMID: 28687599.
 70. Rowe SP, Drzezga A, Neumaier B, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Radiohalogenated PET and Therapeutic Agents for Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:90S-6S.
 71. Giesel FL, Cardinale J, Schäfer M, et al. ¹⁸F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1929-30. DOI: 10.1007/s00259-016-3447-9.
 72. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, et al. Initial evaluation of [(¹⁸F)]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. *Mol Imaging Biol*. 2015;17(4):565-74. DOI: 10.1007/s11307-015-0850-8.
 73. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:678-88.
 74. Kuten J, Fahoum I, Savin Z, et al. Head-to Head Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 with ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as Reference-Standard. *J. Nucl. Med*. 2019 DOI: 10.2967/jnumed.119.234187.
 75. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, et al. Diagnostic performance of (¹⁸F)-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:2055-61.
 76. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, et al. Detection efficacy of [(¹⁸F)]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2018.
 77. Rauscher I, Kronke M, König M, et al. Matched-pair comparison of (⁶⁸Ga)-PSMA-11 and (¹⁸F)-PSMA-1007

- PET/CT: frequency of pitfalls and detection efficacy in biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*; 2020.
78. Jena A, Taneja R, Taneja S, et al. Improving Diagnosis of Primary Prostate Cancer With Combined ^{68}Ga -Prostate-Specific Membrane Antigen-HBED-CC Simultaneous PET and Multiparametric MRI and Clinical Parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Dec;211(6):1246-53. DOI: 10.2214/AJR.18.19585. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30300002.
79. Domachevsky L, Bernstine H, Goldberg N, et al. Early ^{68}Ga -PSMA PET/MRI acquisition: assessment of lesion detectability and PET metrics in patients with prostate cancer undergoing same-day late PET/CT. *Clin Radiol*. 2017 Nov;72(11):944-50. DOI: 10.1016/j.crad.2017.06.116. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28716214.
80. Muehlematter UJ, Burger IA, Becker AS, et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI versus ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI for Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Patients with Prostate Cancer. *Radiology*. 2019 Nov;293(2):350-8. DOI: 10.1148/radiol.2019190687. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502937.
81. Kranzbühler B, Müller J, Becker AS, et al. Detection Rate and Localization of Prostate Cancer Recurrence Using ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI in Patients with Low PSA Values ≤ 0.5 ng/mL. *J Nucl Med*. 2020 Feb;61(2):194-201. DOI: 10.2967/jnumed.118.225276. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31375566.
82. Abufaraj M, Grubmüller B, Zeitlinger M, et al. Prospective evaluation of the performance of [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT(MRI) for lymph node staging in patients undergoing superextended salvage lymph node dissection after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Sep;46(10):2169-77. DOI: 10.1007/s00259-019-04361-0. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31254037; PMCID: PMC6667405.
83. Grubmüller B, Baltzer P, D'Andrea D, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 ligand PET imaging in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy — diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Feb;45(2):235-42. DOI: 10.1007/s00259-017-3858-2. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29075832; PMCID: PMC5745568.
84. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 May;41(5):887-97. DOI: 10.1007/s00259-013-2660-z. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24352789.
85. 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 Nov;38(11):1985-89. Published on line 2011 Jul 6. DOI: 10.1007/s00259-011-1867-0.
86. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. The effects of androgen deprivation therapy on the ^{18}F -choline uptake in prostate cancer patients undergoing neoadjuvant treatment. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jul 7.
87. Claflin SB, van der Mei IAF, Taylor BV. Complementary and alternative treatments of multiple sclerosis: a review of the evidence from 2001 to 2016. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jan; 89(1):34-41. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314490. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28768821.
88. Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*. 1996 Aug;48(2):326-34. DOI: 10.1016/s0090-4295(96)00184-7. PMID: 8753752.
89. Evans MJ, Smith-Jones PM, Wongvipat J, et al. Non-invasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Jun 7;108(23):9578-82. DOI: 10.1073/pnas.1106383108. Epub 2011 May 23. PMID: 21606347; PMCID: PMC3111331.
90. Hope TA, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med*. 2017 Jan;58(1):81-4. DOI: 10.2967/jnumed.116.181800. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27660139; PMCID: PMC5209643.
91. Zacho HD, Petersen LJ. Bone Flare to Androgen Deprivation Therapy in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer on ^{68}Ga -Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018 Nov;43(11):e404-6. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002273. PMID: 30222680.
92. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M, et al. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Nov;45(12):2045-54. DOI: 10.1007/s00259-018-4079-z. Epub 2018 Jul 7. PMID: 29980832; PMCID: PMC6182397.

Вклад авторов

А.А. Станжевский, Д.Н. Майстренко: разработка дизайна статьи.

А.Л. Долбов: обзор публикаций по теме статьи и написание текста статьи.

М.И. Школьник, Д.Г. Прохоров, О.А. Богомолов, М.Ш. Шихзадаев: анализ полученных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторах

Долбов Артём Леонидович — врач-рентгенолог, младший научный сотрудник отделения радиоизотопной позитронной эмиссионной томографии РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России; SPIN-код: 6447-7663, Author ID: 1096925; Scopus Author ID: 57203140829.

Станжевский Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Майстренко Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, директор РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Школьник Михаил Иосифович — доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отдела ин-

тервенционной радиологии и оперативной хирургии РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Прохоров Денис Георгиевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Богомолов Олег Алексеевич — врач-онколог отделения оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

Шихзадаев Махмуд Шихнесебович — аспирант отделения оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России.

NUCLEAR MEDICINE

**PET/CT Imaging of Prostate Cancer.
Modern Versions of Radiopharmaceuticals**

**A.L. Dolbov, A.A. Stanjevskiy, D.N. Maistrenko, M.I. Shkolnik, D.G. Prokhorov,
O.A. Bogomolov, M.Sh. Shikhzadaev**

A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;
70, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, Russia 197758; E-mail: art.dolbov@yandex.ru.

Abstract

A review of the literature on the current capabilities of radioisotope imaging of prostate cancer is presented. Various views and experience of using PET/CT for visualization of prostate cancer are considered. Particular attention is paid to the use of various radiopharmaceuticals used in staging, restaging prostate cancer, as well as monitoring the response to treatment. The advantages and disadvantages of most radiotracers used to search for disease recurrence are highlighted, as well as the peculiarities of their use in various clinical situations. The features of the effect of hormonal therapy for prostate cancer on imaging are discussed.

Key words: *PET/CT, prostate cancer, ⁶⁸Ga-PSMA, ¹¹C-choline, ¹⁸F-PSMA, lymph nodes, androgen deprivation therapy, PET/MRI, PET-imaging*

For citation: Dolbov AL, Stanjevskiy AA, Maistrenko DN, Shkolnik MI, Prokhorov DG, Bogomolov OA, Shikhzadaev MSh. PET/CT Imaging of Prostate Cancer. Modern Versions of Radiopharmaceuticals. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):23-36 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-23-36

Information about the authors:

Dolbov A.L. <https://orcid.org/0000-0002-2195-2401>.

Stanzhevsky A.A. <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>.

Maistrenko D.N. <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>.

Shkolnik M.I. <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>.

Prokhorov D.G. <https://orcid.org/0000-0001-5795-337X>.

Bogomolov O.A. <https://orcid.org/0000-0002-5860-9076>.

Shikhzadaev M.Sh. <https://orcid.org/0000-0001-6867-6478>.