

## КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОМ ОФЭКТ/КТ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ХЛОРИДОМ РАДИЯ-223 КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Николаева<sup>1</sup>, А.С. Крылов<sup>1</sup>, А.Д. Рыжков<sup>1,2</sup>, Т.М. Гелиашвили<sup>1</sup>, А.И. Пронин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Контакты: Магамедова Султанат Сиражутдиновна, sultanat0111@mail.ru

### Реферат

Оценка эффективности терапии костных метастазов является актуальной проблемой для пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ), в основном из-за связи между метастазами в костях, выживаемостью и качеством жизни, что напрямую зависит от правильной интерпретации результатов ответа на лечение. Известно, что у некоторых пациентов может наблюдаться разнонаправленный терапевтический эффект в виде положительного ответа для одних костных метастазов и прогрессированием для других. Кроме того, в настоящее время существует множество новых терапевтических препаратов с различным профилем действия и часто чрезвычайно дорогих, поэтому важно быстро распознать, имеет ли место истинное или псевдо-прогрессирование заболевания, и это более очевидно у пациентов, включенных в клинические исследования с фиксированными протоколами, часто требующими рентгенографической оценки на раннем этапе после начала лечения. Следовательно, использование дополнительных методов визуализации в клинической практике наряду с оценкой ПСА сможет улучшить раннее прогнозирование исхода и контролировать реакцию на терапию у пациентов с метастатическим КРРПЖ, оптимизируя использование этого дорогостоящего лечения.

**Ключевые слова:** метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, количественная ОФЭКТ/КТ, сцинтиграфия скелета, SUV, костные метастазы, радионуклидная терапия, хлорид радия-223

**Для цитирования:** Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Гелиашвили Т.М., Пронин А.И. Количественная оценка методом ОФЭКТ/КТ эффективности радионуклидной терапии хлоридом радия-223 костных метастазов при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(3):29-42.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-29-42

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре смертности мужчин от злокачественных новообразований, несмотря на возможность раннего выявления с помощью тестирования на простат-специфический антиген (ПСА) и современные достижения терапии [1]. Базовое лечение впервые выявленного рака предстательной железы включает кастрацию (химическую или хирургическую), закономерным исходом которой с течением времени является развитие кастрационно-резистентности, при которой показатели выживаемости

значительно ниже. При РПЖ независимо от его чувствительности к кастрации чаще наблюдается метастазирование в кости, а не во внутренние органы. Более чем у 90 % пациентов с метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ) развиваются костные метастазы, что неизменно связано с ухудшением качества жизни и повышенной смертностью [2]. Терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) представляет собой более значимую проблему, поскольку выбор эффективного лечения в этой ситуации ограничен. На сегодняшний момент существует несколько классов

доступных терапевтических препаратов, достоверно увеличивающих общую выживаемость при костных метастазах КРРПЖ: таксаны (доксетаксел, кабазитаксел), ингибиторы андрогенового сигнала второго поколения (абиратерона ацетат, энзалутамид), системная радионуклидная терапия (хлорид радия-223,  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА) и таргетная терапия олапарибом. 5-летняя выживаемость больных локализованным раком предстательной железы приближается к 100 %, при метастатическом процессе — к 29 % [3], а в случае мКРРПЖ — всего 3 % [4]. Поэтому точное М-стадирование, а именно раннее обнаружение метастазов в костях, помогает в выборе наиболее подходящего вида индивидуально-го лечения для данного пациента.

Таким образом, развитие кастрационной резистентности и наличие костных метастазов, приводящее к снижению продолжительности жизни и ухудшению ее качества, делает проблему терапии рака предстательной железы и оценку ее эффективности актуальной задачей.

### Терапия больных мКРРПЖ

Пациенты с метастазами в костях подвержены высокому риску осложнений (боли, переломы), поэтому эффективная терапия костных метастазов особенно важна для них. На сегодняшний день андроген-депривационная терапия (АДТ) для этих пациентов является пожизненной, несмотря на недоказанность её эффекта при развитии резистентности [5], и включает применение аналогов лютеинизирующего гормона релизинг гормона центрального действия, которые не влияют на андрогенные рецепторы (АР), а блокируют синтез тестостерона. Также возможно применение ингибиторов АР (абиратерон, энзалутамид) в интермиттирующем или последовательном режиме. При этом у 60 % пациентов происходит рентгенологически выявляемое прогрессирование во время терапии ингибиторами АР в первой линии, и до 30 % пациентов отмечают прогрессирование болевого синдрома через 6 мес [6].

Проведение цитотоксической терапии (доцетаксел, кабазитаксел) возможно в любой линии. Активное вещество этих препаратов способствует накоплению тубулина в

микротрубочках клеточного цитоскелета, препятствует их распаду, что приводит к нарушению фазы митоза и межфазных процессов в опухолевых клетках. К недостаткам можно отнести развитие цитотоксического эффекта и развитие гематологических осложнений.

В последнее десятилетие генетические исследования позволили выявить новые молекулярные мишени при раке предстательной железы. В 2021 г. в РФ зарегистрировано применение ингибитора полирибозополимеразы (PARPi) олапариба (Lynparza, AstraZeneca Pharmaceuticals, LP) для лечения мКРРПЖ в монорежиме. Ферменты PARP требуются для эффективной репарации однонитевых разрывов ДНК, а олапариб, связываясь с активным участком фермента PARP, блокирует репарацию, что приводит к возникновению двунитевых разрывов ДНК. Его эффективность достигается при отсутствии функциональных генов BRCA1 или BRCA2, которые в норме устраняют двунитевые разрывы ДНК. Увеличивается геномная нестабильность, достигая неприемлемых уровней, что приводит к гибели опухолевых клеток, т.к. они подвергаются большему количеству повреждений ДНК по сравнению с нормальными клетками [7].

Хлорид радия-223 является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включая подгруппу пациентов с наличием или отсутствием болевого синдрома (вне зависимости от его выраженности), костными поражениями и без висцеральных метастазов [8]. Он является метаболитическим радионуклидным препаратом и обладает двойным механизмом действия, который заключается в цитотоксическом воздействии на опухолевые клетки и ингибировании метастатического процесса в костях путем воздействия на остеокласты и остеобласты [9]. Радий-223 действует как миметик кальция, накапливаясь в области повышенного метаболизма, характерного для биологически активных костных метастазов, вызывая впоследствии апоптотические эффекты посредством двухцепочечных разрывов ДНК в опухолевых клетках и клетках костной ткани [10]. Малый пробег альфа-частиц, испускаемых ради-

ем-223 (~100 мкм или не более 10 диаметров клеток), минимизирует неблагоприятное воздействие на окружающие нормальные ткани, а также на красный костный мозг.

Радий-223 был введен в клиническую практику еще в 2013 г., его преимущества и рекомендации по применению описаны во всех основных европейских и американских руководствах по лечению мКРРПЖ [11]. Утвержденный режим дозирования радия-223 предполагает шесть введений с интервалами в 4 нед, активностью 55 кБк на 1 кг массы тела. Радий-223 является первым и единственным доступным альфа-эмиттером, используемым в радионуклидной терапии, который достоверно увеличивает выживаемость при мКРРПЖ [8].

В марте 2022 г. в США для клинического применения был одобрен первый таргетный радионуклидный препарат  $^{177}\text{Lu}$ -Pluvicto. Он представляет собой бета-излучающий радионуклид, который доставляет бета-излучение к клеткам, экспрессирующим ПСМА. Его применение показано начиная с третьей линии, т.е. после прогрессирования на терапии таксанами и ингибиторами АР. Радиолигандная терапия с использованием  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 продлевает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при добавлении к стандартной терапии (андрогенная депривация, цитотоксическая терапия) у пациентов с распространенным ПСМА-положительным мКРРПЖ [12]. Несмотря на одобрение терапии  $^{177}\text{Lu}$ -Pluvicto, она еще не внесена в клинические рекомендации и является ограниченно доступной в РФ.

Не все пациенты с мКРРПЖ получают должный клинический эффект при лечении костных метастазов, поэтому необходимо оценивать эффективность терапии современными диагностическими методами, чтобы не упустить прогрессирование заболевания и оперативно изменить тактику в случае неудачи.

### **Диагностика метастазов в костях при мКРРПЖ**

Диагностика метастазов в костях при КРРПЖ является комплексной и включает оценку биохимических маркеров (ПСА, ЩФ, и др.), результатов лучевых методов иссле-

дования (КТ, МРТ, ПЭТ, планарная сцинтиграфия), клинического статуса пациента (уровень активности пациента по шкале Карновского), общесоматического статуса (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), оценку болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ, visual analog scale VAS), и др. Роль диагностики состоит в определении начальной опухолевой нагрузки и изменения ее характеристик в динамике в процессе лечения.

Наиболее часто измеряемый сывороточный маркер ПСА имеет низкую специфичность в отношении костных метастазов, что обуславливает, например, возможность рентгенологически выявляемого прогрессирования без повышения уровня этого маркера. Использование только уровня ПСА в мониторинге заболевания у пациентов с мКРРПЖ не является достаточно надежным методом [13].

Щелочная фосфатаза более приемлема для оценки эффективности терапии костных метастазов. Результаты исследования Jung et al позволяют предположить, что ЩФ является полезным маркером (см. ниже) для дифференциации феномена вспышки и прогрессирования заболевания при сцинтиграфии костей у пациентов с метастазами в костях [14]. В исследовании Sartor et al показано, что снижение ЩФ к 12-й нед от начала лечения хлоридом радия-223 является достоверным маркером его эффективности [15].

В настоящее время помимо ЩФ изучается роль новых биохимических маркеров для оценки эффективности терапии костных метастазов, которые представлены в исследовании Wood et al [16] (табл. 1).

Нельзя забывать, что правильная оценка течения заболевания не может быть основана только на оценке клинического статуса пациента, поскольку ощущения, которые он испытывает, часто субъективны, а боли в области костей и суставов могут быть связаны с сопутствующими дегенеративно-дистрофическими изменениями, которые часто встречаются у этих пациентов.

Согласно последним клиническим рекомендациям для рака предстательной железы 2020 г. [17], для диагностики отдаленных метастазов, первичного стадирования и оценки эффективности терапии необходи-

Таблица 1

### Новые биохимические маркеры для оценки эффективности терапии костных метастазов

#### New biochemical markers for evaluating the effectiveness of therapy for bone metastases

Маркер	Применение
Маркеры резорбции кости	
N-телопептид коллагена I типа (NTX)	Прогнозирование ответа на лечение при раке предстательной железы и раке молочной железы
	Прогностическая роль при лечении костно-таргетными агентами
C-телопептид коллагена I типа (CTX)	Диагностика костных метастазов при раке легкого и предстательной железы
Маркеры формирования костей	
N-концевой пропептид проколлагена типа I (P1NP)	Метастазы рака предстательной железы/молочной железы в костях — диагностика
C-концевой пропептид проколлагена I типа (P1CP)	Рак предстательной железы — прогноз ответа на лечение

мо применять сцинтиграфию скелета, рентгенографию и КТ.

При сомнительных результатах остеосцинтиграфии рекомендовано проводить ПЭТ/КТ или МРТ всего тела, которые также позволяют диагностировать висцеральные метастазы [18]. В настоящее время доступно ПЭТ/КТ-исследование с ПСМА, который является перспективным радиофармпрепаратом (РФП) для диагностики рецидивов рака предстательной железы, так как обладает высокой диагностической эффективностью. ПЭТ/КТ может выполняться с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА или  $^{18}\text{F}$ -ПСМА, которые отличаются друг от друга качеством визуализации и диагностической эффективностью. Изображения, полученные при мечении РФП  $^{18}\text{F}$ , в сравнении с ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ , более качественные и позволяют визуализировать мелкие очаги, метод обладает большей чувствительностью — 95 % (ДИ: 0,90–0,98), 89 % (ДИ: 0,83–0,93) соответственно, но меньшей специфичностью — 0,71 (95 % ДИ: 0,48–0,86) и 0,92 (95 % ДИ: 0,16–0,71) соответственно [19, 20].

В современных российских и зарубежных клинических рекомендациях его роль не до конца определена, но наблюдается тенденция к увеличению спроса и расширению показаний для этого исследования.

Новым таргетным диагностическим РФП для ПЭТ/КТ можно назвать одобренный FDA в марте этого года  $^{68}\text{Ga}$ -Locametz (гозетотид галлия-68), являющийся тераностической

парой для  $^{177}\text{Lu}$ -Pluvicto (випивотид тетраксетан лютеция-177). Его применение показано для выявления ПСМА-положительных метастазов КРРПЖ, рецидива и для отбора пациентов на радионуклидную терапию  $^{177}\text{Lu}$ -Pluvicto [21].

Несмотря на широкий спектр методов визуализации костных метастазов, остается еще множество нерешенных вопросов, связанных с их надежностью, в частности это касается оценки эффективности терапии. Сцинтиграфия костей и ОФЭКТ/КТ с остеотропными РФП остаются наиболее подходящими претендентами для рутинного использования благодаря их дешевизне, надежности и доступности.

Аномальное поглощение остеотропных РФП отражает остеогенную активность и локальный кровоток в очаге поражения [22], поэтому сцинтиграфия может дать дополнительную, в том числе и количественную, информацию о костных метастазах у пациентов с КРРПЖ. Целью количественных измерений в ядерной медицине является оценка в численном выражении локальных концентраций радиоактивного индикатора. Но только количественная оценка недостаточна, поскольку повышенное поглощение может быть вызвано, например, усилением местного кровотока из-за травмы или воспаления, при этом даже небольшие повреждения кости можно увидеть на остеосцинтиграммах [23].

Для эффективного клинического наблюдения пациентов, получающих лечение  $^{223}\text{Ra}$ , необходимы эффективные радиологические критерии ответа, чтобы стратифицировать пациентов для последующих линий лечения. Необходима оптимизация правильной и ранней оценки ответа на лечение методами радионуклидной диагностики. Известно, что у 21–30 % пациентов, получающих лечение абиратероном или энзалутамидом без клинических признаков прогрессирования или повышения уровня ПСА, развивается рентгенологически выявляемое прогрессирование, а у 40 % пациентов с поражением костей при лечении только  $^{223}\text{Ra}$  появляются висцеральные метастазы [24]. В связи с этим был предложен индекс автоматизированного сканирования костей (aBSI) для количественной оценки радиологического ответа у пациентов мКРРПЖ.

В многоцентровом ретроспективном исследовании в 7 больницах Швеции [25] были изучены результаты сцинтиграфии костей пациентов с мКРРПЖ, получавших ежемесячные инъекции  $^{223}\text{Ra}$ . Индекс aBSI рассчитывался на исходном уровне и при завершении лечения. Исходный уровень aBSI (медиана 4,5; межквартильный диапазон 2,4–6,5) умеренно коррелировал с ЩФ ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,0001$ ) и с ПСА ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,003$ ); aBSI ( $p = 0,01$ ) и ЩФ ( $p = 0,001$ ) коррелировали с общей выживаемостью (ОВ), а значения ПСА — нет ( $p = 0,059$ ). После прекращения лечения у 36 % (24/67), 80 % (54/67) и 13 % (9/67) пациентов наблюдалось снижение уровня aBSI, ЩФ и ПСА соответственно. Авторы пришли к выводу, что исходный уровень aBSI и его изменение после завершения лечения были значимыми параметрами, связанными с ОВ.

Также в недавнем метаанализе ZEUS/SPCG11 показатель aBSI использовался в качестве объективного маркера визуализации для прогнозирования исход заболевания у пациентов с раком предстательной железы. Анализ изменения aBSI от исходного уровня до 48-мес был связан с ОВ пациентов, а возраст и изменение уровня ПСА — нет. aBSI также может быть полезным инструментом для наблюдения за больными раком предстательной железы с недавно развившимися метастазами в костях [26].

К сожалению, несмотря на обнадеживающие результаты применения aBSI, его расчет

возможен только при использовании дополнительного коммерческого программного обеспечения, которое не зарегистрировано на территории РФ. Локальное накопление РФП при планарной сцинтиграфии можно измерить другими способами, но такой подход не всегда информативен для оценки ответа на лечение из-за сцинтиграфического феномена вспышки на ранних этапах после положительного ответа на лечение, поэтому необходим дальнейший поиск возможностей для количественной оценки.

Неоднозначное поглощение РФП при планарном исследовании может потребовать проведения ОФЭКТ/КТ, которая дает возможность наблюдать накопление радиофармпрепарата в областях наложения других анатомических структур. ОФЭКТ/КТ дополняет метаболические данные анатомическими ориентирами и позволяет дать точную информацию и точно локализовать метаболический очаг. На основании данных КТ-сканирования формируется карта распределения рентгеновских плотностей ткани с целью коррекции ослабления гамма-квантов в тканях, пропорционально их поглощающей способности. Такое гибридное исследование позволяет иначе взглянуть на методы количественной оценки, дополнив их контрастными КТ-изображениями и 3D-визуализацией. Повышение специфичности и положительной прогностической ценности при использовании ОФЭКТ/КТ были продемонстрированы в некоторых исследованиях [24, 27].

Однако метастазы в костях и доброкачественные процессы часто имеют сходные визуализационные характеристики [28]. Кроме того, правильность интерпретации результатов ОФЭКТ/КТ в основном зависит от личного опыта врача, который неизбежно субъективен. Специалисту бывает трудно на глаз оценить интенсивность, однородность, локализацию очагов, что говорит о необходимости введения объективного показателя.

Конечная цель количественной ОФЭКТ/КТ с диагностической точки зрения должна состоять в том, чтобы помочь в дифференциации различных патологических состояний. Это может быть достигнуто путем установления числовых порогов: если числовой результат соответствует ожидаемому диапазону, это даст больше уверен-

ности в определении характера патологии. Количественная оценка может также позволить лучше оценить состояние пациента на стадии первичного обследования или контролировать его в процессе терапии, получая объективную информацию для сравнения.

Совсем недавно появилась возможность получения количественной оценки при ОФЭКТ/КТ. Для количественной оценки возможно использование обычно применяемого в ПЭТ показателя SUV (Standardized Uptake Value, стандартизированный показатель накопления РФП) — это величина, отражающая уровень накопления РФП в зоне интереса, например, в опухоли. Сообщается, что определение SUV в современной ОФЭКТ/КТ-системе имеет достаточную точность для количественной оценки концентрации РФП [29].

Пока неясно, имеет ли SUV какую-либо клиническую и диагностическую ценность для контроля за костными метастазами у больных раком предстательной железы. Umeda et al [30] пытались создать новый метод трехмерной количественной оценки метастазов в костях и сравнили его с уже используемым aBSI. Для оценки был введен новый показатель — общий объем поражения костей (TBU — total bone uptake), который отражает биологически активное метастатическое поражение кости и который рассчитывается как  $SUV_{\text{выше порогового уровня}} \times \text{объем поражения}$ . Авторы достоверно определили пороговое значение  $SUV > 7,0$  при трехмерной TBU для дифференциации биологически активных костных метастазов. Несмотря на небольшое количество пациентов, авторы сделали вывод, что изменение TBU может быть более точным и чувствительным, чем изменение aBSI у пациентов, получавших терапию  $^{223}\text{Ra}$ .

Целью другого исследования [31] было уточнение клинической значимости SUV в мониторинге биологически активных костных метастазов, которые были обнаружены с помощью ОФЭКТ/КТ. Для этого исследовали 170 больных с раком предстательной железы, которым была проведена количественная ОФЭКТ/КТ скелета с использованием  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метилендифосфоната. В норме

$SUV_{\text{max}}$  составил  $7,58 \pm 2,42$  для грудного отдела позвоночника ( $n = 100$ ),  $8,12 \pm 12,24$  — для поясничного отдела ( $n = 140$ ),  $16,73 \pm 6,74$  для дегенеративно-дистрофических изменений ( $n = 114$ ) и  $40,90 \pm 33,46$  для костных метастазов ( $n = 126$ ). Для биологически активных костных метастазов  $SUV_{\text{max}}$  был достоверно выше, чем для дегенеративно-дистрофических изменений у больных с раком предстательной железы. Таким образом,  $SUV_{\text{max}}$  при количественной оценке с помощью ОФЭКТ/КТ может помочь в различении костных метастазов у пациентов с раком предстательной железы от часто сопутствующих дегенеративно-дистрофических изменений. Однако их результаты могут ввести в заблуждение. Для характеристики аномального патологического поглощения авторы использовали данные для трех самых «горячих» очагов. Кроме того, авторы не рассматривали технические ограничения (см. ниже) и не пытались охарактеризовать надежность параметра SUV для технологии ОФЭКТ/КТ.

В другом исследовании [32] была проведена количественная ОФЭКТ/КТ (xSPECT, Siemens Symbia Intevo, Эрланген, Германия) и определены стандартизированные значения поглощения РФП с измерениями  $SUV_{\text{max}}$  и  $SUV_{\text{medium}}$  (г/мл) во всех метастазах в костях для группы пациентов с раком предстательной железы и дистрофическими изменениями позвоночника и таза для контрольной группы. В общей сложности было проанализировано 264 костных метастаза рака предстательной железы, показавших в среднем значения  $SUV_{\text{max}}$  и  $SUV_{\text{medium}}$   $34,6 \pm 24,6$  и  $20,8 \pm 14,7$  соответственно. В 24 областях дистрофических изменений позвоночника и таза в среднем значения  $SUV_{\text{max}}$  и  $SUV_{\text{medium}}$  составляли  $14,2 \pm 3,8$  и  $8,9 \pm 2,2$  соответственно.  $SUV_{\text{max}}$  и  $SUV_{\text{medium}}$  значительно различались между группами с метастазами в костях и группой с остеоартритом ( $p \leq 0,0001$ ). Авторы установили максимальное пороговое значение SUV, равное 19,5 для костных метастазов рака предстательной железы. Чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения этого метода составили 87, 92, 99 и 49 % соответственно.

## Перспективы развития метода количественной ОФЭКТ/КТ

### Показатели накопления РФП

Абсолютная количественная оценка уровня накопления РФП сама по себе не дает специфичных данных, и не корректируется с учетом введенной пациенту радиоактивности. Следовательно, ее клиническое значение ограничено. Относительные показатели накопления РФП, которые включают его определение в непораженных участках кости в качестве эталонных участков, могут быть более полезными. Если можно доказать постоянство поглощения в одной анатомической области, как это было показано для печени при ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, метод можно было бы стандартизировать. В этом случае необходима и гармонизация — повсеместное использование единообразных стандартизированных протоколов. Такой областью сравнения могут стать непораженные зоны, например, многообещающие результаты были продемонстрированы в исследованиях для пораженных и нормальных позвонков в поясничном отделе позвоночника [33] и костей таза [34].

В качестве альтернативы относительной оценке результаты могут быть выражены в абсолютных единицах объемной активности РФП (Бк/см<sup>3</sup> или Бк/мл), что полезно для исследования тропности (например, при диагностике опухолей). Этот подход, однако, не учитывает размеры тела пациента. Конституция тела пациента может существенно влиять на качество изображения и количественную оценку методом ОФЭКТ/КТ. Для оптимизации качества изображения эффективно увеличение времени сбора данных в соответствии с телосложением пациента. Значение SUV, приведенное к показателю размеров тела, представляет собой предпочтительный вариант [35]. Среднее значение SUV по всему объему ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) можно рассчитать, но размер и форма области исследования будут зависеть от выбора метода сегментации, будь то ручное выделение, пороговое значение или выделение с применением искусственного интеллекта. Вместо этого можно использовать максимальное значение яркости вокселя  $\text{SUV}_{\text{max}}$ . Это наиболее часто используемый показа-

тель в технологиях ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, несмотря на то, что его воспроизводимость зависит от шумовых характеристик изображения, где более зашумленное изображение может привести к положительному смещению результата. Альтернативным параметром SUV, который был предложен для ПЭТ и может быть применен в количественной ОФЭКТ/КТ, является  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  [36]. Данный показатель выражает максимальное среднее значение яркости вокселя в пределах сферического объема 1 см<sup>3</sup>, уменьшая неблагоприятное влияние шума. Однако этот показатель часто недоступен в коммерческом программном обеспечении ОФЭКТ/КТ для количественного анализа.

Возможно, SUV является наиболее подходящим параметром объемной активности РФП, в основном потому, что ее нормализация производится с учетом размеров тела пациента, что облегчает сравнение между пациентами и между различными временными точками визуализации (например, для мониторинга эффективности терапии). Хотя SUV изначально был приложением, предназначенным для количественного определения участков повышенного метаболизма  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при ПЭТ-сканировании, нет никаких причин, по которым подобная нормализация поглощения в соответствии с телосложением не была бы применима для ОФЭКТ/КТ. Однако нет единого мнения о том, какие показатели размеров тела (вес, площадь тела) использовать.

Проблема в том, что числа, которые можно получить с относительной легкостью, сами по себе не имеют клинического значения, поскольку отсутствуют исследования, определяющие достоверную границу между нормой и патологией. Определение референсных значений должно быть основано на знании диапазонов поглощения РФП для конкретных групп пациентов. Но даже когда сканирование выполняется на одной гамма-камере с одним и тем же протоколом сбора данных и алгоритмом реконструкции, существуют широкие межпациентные диапазоны SUV, связанные с физиологическими или биохимическими процессами, лежащими в основе поглощения РФП костями. Было показано, например, что SUV существенно зависит от возраста, веса и роста [37]. Кроме того, отсутствие гармонизации в разных

центрах приводит к различиям в количественных показателях и их неадекватной интерпретации.

Независимо от способа расчета, установить диагноз, используя одно численное значение, невозможно. Получить количественный результат, который характерен для конкретного синдрома, сложно, поскольку одно число может ошибочно попасть в диапазон для ряда других патологических состояний, и, учитывая отсутствие статистической точности, он может ложно выйти за пределы правильного диапазона. По этим причинам более убедительной является последовательная сравнительная оценка.

#### **Технические ограничения ОФЭКТ/КТ**

Ведущие поставщики медицинского оборудования уже сейчас предлагают различные коммерческие программные пакеты, снабженные инструментами количественной оценки. Их специализированные приложения предоставляют пользователям средства на уровне графического пользовательского интерфейса, которые позволяют выбирать область интереса и работать с ней. Каждая выбранная платформа имеет свои плюсы (например, модели Монте-Карло для компенсаций погрешностей), но имеет и свои минусы (например, стоимость). Каждое подразделение ядерной медицины должно сопоставить финансовые затраты не только с текущими клиническими потребностями, но и с предполагаемыми преимуществами.

Численные результаты количественной визуализации неразрывно связаны с качеством изображения [38]. В частности, при ОФЭКТ/КТ костей неопределенности могут возникать из-за взаимодействия РФП с лекарственными препаратами (например, с добавками железа), из-за артефактов, вызванных металлами от протезов, влияющих на расчетные значения поглощения, а также вследствие зависимости от уровней гормонов (например, эстрогена) и индивидуальных особенностей фармакокинетики. Пространственное разрешение метода, время сбора данных и условия реконструкции, фильтрация изображений, коррекция рассеяния излучения, а также методы и параметры коррекции его ослабления, также могут влиять на конечный результат [39].

Эффекты частичного объема для ОФЭКТ/КТ будут приводить к тому, что объекты диаметром менее 2 см будут демонстрировать пониженный уровень накопления РФП, что характерно для многих костных метастазов. Увеличение размера вокселя пропорционально увеличивает амплитуду сигнала, но никак не влияет на шум, поэтому также приводит к увеличению отношения сигнал/шум ценой увеличения влияния эффекта частичного объема. Коррекция коэффициента восстановления для конкретного объема может быть получена из кривой восстановления, относящейся к фантому, содержащему ряд различных объемных вставок известных активностей [40]. Однако этот тип коррекции в настоящее время не часто реализуется в коммерчески доступном программном обеспечении. Более того, не так просто скорректировать получаемые данные на размер объекта, его форму и ослабление излучения, поскольку именно эти свойства и необходимо определить.

Введение поправки на разрешающую способность, которое входит в стандартную комплектацию некоторых коммерческих приложений для количественной ОФЭКТ/КТ, является еще одним вариантом коррекции SUV, но может привести к артефактам усиления краев, особенно при большом количестве итераций, что повлияет на количественную точность сегментации [41]. Мало того, пространственное разрешение ОФЭКТ/КТ может быть камнем преткновения, препятствующим тому, чтобы количественная оценка вообще была эффективной [42].

Все эти факторы, приводящие к различиям качества изображений внутри и между когортами пациентов, угрожают стандартизации метода. Рабочая группа IPEM Nuclear Medicine Software провела аудит количественных характеристик различных пакетов программного обеспечения для реконструкции ОФЭКТ по всей Великобритании [43]. Выводы, опубликованные в 2002 г., продемонстрировали серьезные различия в числовых результатах, полученных при использовании одних и тех же режимов, даже, в некоторых случаях, при сравнении результатов, полученных с использованием разных версий одного и того же программного обеспечения. Перед клиническим применением

выбранного метода следует провести проверку используемых параметров [44].

Тем не менее, за 20 лет многое изменилось. Точность метода со временем увеличилась, улучшились методы коррекции рассеяния и ослабления излучения [45]. Твердотельные гамма-камеры обещают повысить чувствительность и улучшить разрешение метода. Отдельные органы и ткани уже могут быть полуавтоматически сегментированы, благодаря внедрению искусственного интеллекта, а не просто оконтурены вручную [46].

Таким образом, количественная ОФЭКТ/КТ костей — это полезная опция для онкологической практики. Несмотря на то, что ПЭТ/КТ костей обычно обладает большей чувствительностью, сама эта технология остается недостаточно доступной и распространенной.

### **Оценка эффективности терапии хлоридом радия-223**

Благодаря бурному развитию технологий появились новые возможности ядерной медицины, которые позволили по-новому взглянуть на уже вошедшие в рутинную клиническую практику методы. Потенциальные возможности количественной ОФЭКТ/КТ костей неоспоримы, но недостаточно изучены.

Внедрение новой метаболической радионуклидной терапии дихлоридом радия-223 требует от клинициста своевременной и правильной оценки эффективности лечения. Она направлена на костные очаги с повышенной остеометаболической активностью и рассчитана на длительное лечение в течение 6 мес. При этом у части пациентов в процессе лечения возможно развитие осложнений или прогрессирование основного заболевания в виде появления новых метастазов в лимфатических узлах или органах. В настоящее время решение о прекращении терапии дихлоридом радия-223 и переходе к другой линии лечения принимается при выполнении любых двух из трёх условий: ухудшения клинического состояния, роста уровня биохимических маркеров, рентгенологически выявляемого прогрессирования. Однако следует отличать истинное прогрессирование от псевдо. При псевдо-прогресси-

ровании могут наблюдаться такие процессы, как: усиление болевого синдрома, рост количества и размеров очагов по данным рентгенологической визуализации и феномен вспышки при сцинтиграфии (см. ниже).

Усиление болевого синдрома — субъективная характеристика, которая может быть связана со вторичными процессами: дистрофическими изменениями, острой лучевой реакцией на введение радия-223 или патологическими переломами.

С оценкой биохимических маркеров ситуация не так однозначна. Наиболее часто измеряемый сывороточный маркер ПСА имеет серьезные недостатки. Во многих исследованиях показано отсутствие корреляции между уровнем ПСА и состоянием костных поражений на фоне терапии  $^{223}\text{Ra}$ -хлоридом. Новые сывороточные биомаркеры могут быть использованы в качестве дополнительного метода оценки, но их роль до сих пор не определена.

Рентгенологически выявляемое прогрессирование также невозможно назвать специфическим, поскольку у пациентов с мКРРПЖ в процессе терапии может наблюдаться увеличение плотности, размеров и количества очагов по данным рентгенологических исследований. Этот процесс может наблюдаться как при стандартной терапии (андрогенная депривация, химиотерапия, лучевая терапия, абиратерон, энзалутамид), так и при использовании новых препаратов (иммунотерапия, РНТ). Клинические и доклинические данные показали непосредственную роль абиратерона в антирезорбтивной и анаболической активности в костной микросреде, которая может быть ответственна за этот процесс, независимо от изменения уровня ПСА [47].

В ходе терапии метастатического заболевания процессы репарации в костях могут вызвать временное увеличение накопления радионуклидного индикатора (сходно с образованием костной мозоли). Сканирование скелета, проведенное на этом этапе, может показать увеличение уровня накопления РФП в ранее выявленных очагах и появление «новых» очагов, которые могли быть ранее «немыми», приводя к ложному выводу о прогрессировании заболевания.

Разрушение опухолевых клеток может вызвать опухолеспецифический иммунный

ответ, что, в свою очередь, может способствовать лизису опухолевых клеток. Кроме того, микроокружение опухоли может быть вовлечено в феномен вспышки, поскольку оно может способствовать активации иммунных клеток с высвобождением провоспалительных цитокинов, инициируя реципрокное взаимодействие с клетками РПЖ [48].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела с использованием комбинации различных последовательностей, включая T<sub>1</sub>-взвешенную, коротковолновую T<sub>1</sub>-инверсию-восстановление (STIR) и диффузионно-взвешенную визуализацию (DWI) показала высокую диагностическую эффективность в выявлении метастазов в костях [49]. Тем не менее, при МРТ также может быть зафиксировано псевдопрогрессирование из-за отека вследствие реконверсии красного костного мозга при анемии, химиотерапии и препаратов, стимулирующих красный костный мозг [50].

В нескольких исследованиях при ПЭТ изучалось возникновение эффекта так называемой вспышки, вызванного усилением кровотока в ответ на воспалительную реакцию или вследствие повышенной проницаемости сосудов [51–53]. Частота возникновения феномена вспышки до сих пор не определена. Первоначально этот феномен был обнаружен у пациентов с гормоночувствительным РПЖ в диапазоне от 6 % до 23 % случаев через 2–18 нед после начала лечения [54, 55].

Феномен вспышки часто недооценивают, что в ряде случаев может негативно сказаться на исходе заболевания. При подозрении на наличие вспышки лечение следует продолжать как минимум еще 12 нед, прежде чем можно будет принимать дальнейшие решения о его эффективности. Рабочая группа по раку предстательной железы 3 (PCWG3) рассмотрела вероятность феномена вспышки и предложила увеличить интервал пока только для сканирования скелета до 16 нед. PCWG3 признала, что раннее обнаружение новых очагов заболевания при сцинтиграфии может быть обусловлено проявлением ранее существовавшего субклинического метастатического поражения [56]. Врачи и пациенты должны знать об этом эффекте, чтобы избежать необоснованного раннего прекращения лечения. Для примера,

сцинтиграфия скелета при лечении <sup>223</sup>Ra-хлоридом должна выполняться перед первой инъекцией РФП и не раньше, чем через 4 нед после 6-го введения. В этом случае бластические процессы замедляются и, соответственно, поглощение остеотропного РФП постепенно снижается к окончанию срока лечения. Промежуточное сканирование может привести к ложной интерпретации результата из-за возможного феномена вспышки [57]. Таким образом, важно не только определить достоверный способ оценки эффективности терапии мКРРПЖ, но и оптимальный диагностический временной интервал во избежание артефакта вспышки.

## Заключение

Не все пациенты с мКРРПЖ получают должный клинический эффект лечения костных метастазов <sup>223</sup>Ra-хлоридом, поэтому необходимо оценивать эффективность терапии современными диагностическими методами, чтобы не упустить прогрессирование заболевания и оперативно изменить тактику в случае неудачи. Однако следует отличать истинное прогрессирование от псевдо-прогрессирования. В этом может помочь соблюдение сроков диагностики и внедрение новых перспективных методов с количественной оценкой уровня накопления РФП: ОФЭКТ/КТ с остеотропными РФП и ПЭТ/КТ с ПСМА. Однако роль этих методов до конца не изучена. Также требуется стандартизация и гармонизация не только самих оценочных методов, но и временного интервала их применения в процессе терапии из-за возможного негативного влияния феномена вспышки.

## Список литературы / References

1. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018; 124(13):2801-14. DOI: 10.1002/cncr.31549.
2. Rizzini EL, Dionisi V, Ghedini P. Clinical aspects of mCRPC management in patients treated with radium-223. *Sci Rep*. 2020;10(1):6681. DOI: 10.1038/s41598-020-63302-2.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.

4. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397-406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467-79. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
6. Attard G, Borre M, Gurney H, Lortot Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, Pham T, Taplin ME; PLATO collaborators. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 1;36(25):2639-46. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.9827.
7. LeVeé A, Lin CY, Posadas E, et al. Clinical Utility of Olaparib in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Review of Current Evidence and Patient Selection. *Onco Targets Ther.* 2021;14:4819-32. DOI: 10.2147/OTT.S315170.
8. Parker C, Nilsson S, Heinrich D. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
9. Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, et al. Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4335-46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2955.
10. Nilsson S. Radionuclide therapies in prostate cancer: integrating radium-223 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016;18:14.
11. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(Suppl 5): v69-v77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222.
12. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, et al; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
13. Ozdemir S, Ersay AR, Koc Ozturk F, et al. Predictive value of standard serum markers for bone metastases in prostate cancer. *Afr J Urol.* 2021;27:69. DOI: 10.1186/s12301-021-00170-w
14. Jung JH, Hong CM, Jo I, et al. Reliability of Alkaline Phosphatase for Differentiating Flare Phenomenon from Disease Progression with Bone Scintigraphy. *Cancers (Basel).* 2022;14(1):254. DOI: 10.3390/cancers14010254
15. Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1090-97. DOI: 10.1093/annonc/mdx044.
16. Wood SL, Brown JE. Personal Medicine and Bone Metastases: Biomarkers, Micro-RNAs and Bone Metastases. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2109. DOI: 10.3390/cancers12082109
17. Клинические рекомендации: рак предстательной железы. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2020 [Clinical guidelines: prostate cancer. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russian)].
18. Heck MM. Prospective comparison of computed tomography, diffusionweighted magnetic resonance imaging and [<sup>11</sup>C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:694.
19. Mingels C, Bohn KP, Rominger A, Afshar-Oromieh A, Alberts I. Diagnostic accuracy of [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT in biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Jun;49(7):2436-44. DOI: 10.1007/s00259-022-05693-0.
20. Wang X, Wen Q, Zhang H, Ji B. Head-to-Head Comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT and Multiparametric MRI for Pelvic Lymph Node Staging Prior to Radical Prostatectomy in Patients With Intermediate to High-Risk Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Oct 20;11:737989. DOI: 10.3389/fonc.2021.737989
21. FDA Approves Pluvicto/Locametz for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2022;63(5):13N. PMID: 35487569.
22. Kapsoritakis N, Stathaki M, Bourogianni O. Clinical impact of targeted single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) bone scintigraphy on the assessment of bone metastasis in cancer patients. *Nucl Med Commun.* 202; 42:1202-8. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001455
23. Ross JC, Vilić D, Sanderson T, Vöö S, Dickson J. Does quantification have a role to play in the future of bone SPECT? *Eur J Hybrid Imaging.* 2019;3(1):8. DOI: 10.1186/s41824-019-0054-6.
24. Dickson JC. Quantitative SPECT: a survey of current practice in the UK Nuclear Medicine Commu-

- nity. *Nucl Med Commun.* 2019 Oct;40(10):986-94. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001059.
25. Anand A, Trägårdh E, Edenbrandt L. Assessing Radiographic Response to <sup>223</sup>Ra with an Automated Bone Scan Index in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2020; 61(5):671-5. DOI: 10.2967/jnumed.119.231100.
  26. Reza M, Wirth M, Tammela T, Cicalese V. Automated Bone Scan Index as an Imaging Biomarker to Predict Overall Survival in the Zometa European Study/SPCG11. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(1):49-55. DOI: 10.1016/j.euo.2019.05.002.
  27. Abikhzer G, Srour S, Keidar Z, Bar-Shalom R. Added value of SPECT/CT in the evaluation of benign bone diseases of the appendicular skeleton. *Clin Nuclear Med.* 2016;41:e195. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001042.
  28. Guezennec C, Keromnes N, Robin P, Abgral R. Incremental diagnostic utility of systematic double-bed SPECT/CT for bone scintigraphy in initial staging of cancer patients. *Cancer Imaging.* 2017;17:16. DOI: 10.1186/s40644-017-0118-4.
  29. Zeintl J, Vija AH, Yahil A, Hornegger J, Kuwert T. Quantitative accuracy of clinical <sup>99m</sup>Tc SPECT/CT using ordered-subset expectation maximization with 3-dimensional resolution recovery, attenuation, and scatter correction. *J Nucl Med.* 2010;51:921-8. DOI: 10.2967/jnumed.109.071571.
  30. Umeda T, Koizumi M, Fukai S. Evaluation of bone metastatic burden by bone SPECT/CT in metastatic prostate cancer patients: defining threshold value for total bone uptake and assessment in radium-223 treated patients. *Ann Nucl Med.* 2018;32(2):105-13. DOI:10.1007/s12149-017-1224-x.
  31. Kuji I, Yamane T, Seto A, Yasumizu Y, Shirotake S, Oyama M. Skeletal standardized uptake values obtained by quantitative SPECT/CT as an osteoblastic biomarker for the discrimination of active bone metastasis in prostate cancer. *Eur J Hybrid Imaging.* 2017;1(1):2. DOI: 10.1186/s41824-017-0006-y.
  32. Tabotta F, Jreige, M, Schaefer N. Quantitative bone SPECT/CT: high specificity for identification of prostate cancer bone metastases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20:619. DOI: 10.1186/s12891-019-3001-6.
  33. Chirindel A, Alluri KC, Tahari AK. Liver standardized uptake value corrected for lean body mass at FDG PET/CT: effect of FDG uptake time. *Clin Nucl Med.* 2015;40:e17-e22. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000446.
  34. Wang Ruifeng, Duan Xiaoyi, Shen Cong, et al. A retrospective study of SPECT/CT scans using SUV measurement of the normal pelvis with Tc-99m methylene diphosphonate. *J X-Ray Science and Technology.* 2018;26(6):895-908. DOI: 10.3233/XST-180391.
  35. Fukai S, Daisaki H, Umeda T, et al. Impact of patient body habitus on image quality and quantitative value in bone SPECT/CT. *Ann Nucl Med.* 2022 May 11. DOI: 10.1007/s12149-022-01746-4.
  36. Sher A, Lacoeyille F, Fosse P, Vervueren L. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time. *EJNMMI Res.* 2016;6:21. DOI: 10.1186/s13550-016-0177-8.
  37. Kaneta T, Ogawa M, Daisaki H, Nawata S, Yoshida K, Inoue T. SUV measurement of normal vertebrae using SPECT/CT with Tc-99m methylene diphosphonate. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;6:262-8.
  38. Buchbender C, Hartung-Knemeyer V, Forsting M, Antoch G, Heusner TA. Positron emission tomography (PET) attenuation correction artefacts in PET/CT and PET/MRI. *Br J Radiol.* 2013;86(1025):20120570. DOI: 10.1259/bjr.20120570.
  39. Ljungberg M, Pretorius PH. SPECT/CT: an update on technological developments and clinical applications. *Br J Radiol.* 2018;91(1081):20160402. DOI: 10.1259/bjr.20160402.
  40. Sanderson T, Gear JI, Murray I, Flux G. The impact of background ratios in calibration phantoms on the accuracy of dosimetry for Y-90 DOTATATE. *Nucl Med Commun.* 2015;36(5):512-47. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000310.
  41. O'Mahoney E, Murray I. Evaluation of a matched filter resolution recovery reconstruction algorithm for SPECT-CT imaging. *Nucl Med Commun.* 2013;34(3):240-8. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835ce5b5.
  42. Bailey DL, Willowson KP. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. *J Nucl Med.* 2013;54:83-9. DOI: 10.2967/jnumed.112.111476.
  43. Jarritt PH, Whalley DR, Skrypniuk JV, Houston AS, Fleming JS, Cosgriff PS. UK audit of single photon emission computed tomography reconstruction software using software generated phantoms. *Nucl Med Commun.* 2002;23:483-91. DOI: 10.1097/00006231-200205000-00009.
  44. Beck M, Sanders JC, Ritt P, Reinfelder J, Kuwert T. Longitudinal analysis of bone metabolism using SPECT/CT and <sup>99m</sup>Tc-diphosphonopropanedicarboxylic acid: comparison of visual and quantitative analysis. *EJNMMI Res.* 2016;6:60. DOI: 10.1186/s13550-016-0217-4.
  45. Nakahara T, Daisaki H, Yamamoto Y, Iimori T, Miyagawa K, Okamoto T. Use of a digital phantom developed by QIBA for harmonizing SUVs obtained from the state-of-the-art SPECT/CT systems: a multicenter study. *EJNMMI Res.* 2017;7:53. DOI: 10.1186/s13550-017-0300-5.
  46. Stokke C, Gabiña PM, Solný P. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy:

- a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. *EJNMMI Phys.* 2017;4:27. DOI: 10.1186/s40658-017-0194-3.
47. Iuliani M, Pantano F, Buttigliero C, et al. Biological and clinical effects of abiraterone on anti-resorptive and anabolic activity in bone microenvironment. *Oncotarget.* 2015;6:12520-8.
  48. Schreiber RD, Old LJ and Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011; 331:1565-70
  49. Larbi A, Omoumi P, Pasoglou V, et al. Whole body MRI to assess bone involvement in prostate cancer and multiple myeloma: comparison of the diagnostic accuracies of the T<sub>1</sub>, short tau inversion recovery (STIR), and high b-values diffusion-weighted imaging (DWI) sequences. *Eur Radiol.* 2019;8:4503-13.
  50. Yu YS, Li WH, Li MH, et al. False-positive diagnosis of disease progression by magnetic resonance imaging for response assessment in prostate cancer with bone metastases: a case report and review of the pitfalls of images in the literature. *Oncol Lett.* 2015;10:3585-90.
  51. Aggarwal R, Wei X, Kim W. Heterogeneous flare in prostate-specific membrane antigen positron emission tomography tracer with initiation of androgen pathway blockade in metastatic prostate cancer. *Eur Urol Oncol.* 2018;1:78-82.
  52. Plouznikoff N, Artigas C, Sideris S. Evaluation of PSMA expression changes on PET/CT before and after initiation of novel antiandrogen drugs (enzalutamide or abiraterone) in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Ann Nucl Med.* 2019;33:945-54.
  53. Messiou C, Cook G, de Souza NM. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *Br J Cancer.* 2009;101:1225-32.
  54. Cook GJ, Venkitaraman R, Sohaib AS, et al. The diagnostic utility of the flare phenomenon on bone scintigraphy in staging prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:7-13.
  55. Messiou C, Cook G, Reid AH, et al. The CT flare response of metastatic bone disease in prostate cancer. *Acta Radiol.* 2011;52:557-61.
  56. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
  57. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer

displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res.* 2011;17:4854-61.

#### **Вклад авторов**

Статья подготовлена с равным участием авторов.

#### **Authors' contributions**

Article was prepared with equal participation of the authors.

**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.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.

#### **Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией**

Николаева Екатерина Андреевна — аспирант лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, nikoka1901@gmail.com

#### **Сведения об остальных авторах статьи**

Крылов Александр Сергеевич — к.м.н., заведующий лабораторией, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 4254-3930, AuthorID: 723683, ScopusID: 57192816516.

Рыжков Алексей Дмитриевич — д.м.н., в.н.с., врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 6472-4859.

Гелиашвили Тамара Мамуковна — к.м.н., заведующая отделением радионуклидной терапии, врач-радиолог отделения радионуклидной терапии отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 5217-6844, AuthorID: 1051967.

Пронин Артём Игоревич — к.м.н., заведующий отделением ПЭТ, врач-радиолог, руководитель отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 2833-8191, AuthorID: 901077.

## Quantitative evaluation by SPECT/CT of Radionuclide Therapy with Radium-223 Chloride of Bone Metastases in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer

E.A. Nikolaeva<sup>1</sup>, A.S. Krylov<sup>1</sup>, A.D. Ryzhkov<sup>1,2</sup>, T.M. Geliashvili<sup>1</sup>, A.I. Pronin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;  
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; nikoka1901@gmail.com

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;  
2/1, p. 1, Barricadnaya str., Moscow, Russia 125993

### Abstract

Evaluation of the effectiveness of bone metastasis therapy is an urgent problem for patients with prostate cancer, mainly due to the relationship between bone metastases, survival and quality of life, which directly depends on the correct interpretation of the results of treatment response. It is known that some patients may experience a multidirectional therapeutic effect in the form of a positive response of some bone metastases and the progression of others. In addition, there are now many new therapeutics with different action profiles and often extremely expensive, so it is important to quickly recognize whether true or pseudo-disease progression is occurring, and this is more evident in patients enrolled in clinical trials with fixed protocols, often requiring radiographic assessment early after the start of treatment. Therefore, the use of additional imaging modalities in clinical practice along with PSA assessment may help improve early prediction of outcome and monitor response to therapy in patients with metastatic CRPC, optimizing the use of this costly treatment.

**Key words:** *metastatic castration-resistant prostate cancer, quantitative SPECT/CT, skeletal scintigraphy, SUV, bone metastases, radionuclide therapy, radium-223 chloride*

**For citation:** Nikolaeva EA, Krylov AS, Ryzhkov AD, Geliashvili TM, Pronin AI. Quantitative evaluation by SPECT/CT of Radionuclide Therapy with Radium-223 Chloride of Bone Metastases in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(3):29-42. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-29-42

### Information about the authors:

Nikolaeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>

Krylov A.S., <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Ryzhkov A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

Geliashvili T.M., <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

Pronin A.I., <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>