

**А.А. Оджарова, М.Б. Долгушин, В.Б. Матвеев, А.И. Михайлов, Н.А. Мещерякова,
Д.И. Невзоров, Е.Н. Соколов**
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФТОРХОЛИНОМ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: mdnadya@gmail.com

Реферат

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фторхолином, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), основанная на оценке биораспределения фосфатидилхолина, является эффективным методом диагностики при биохимических рецидивах рака предстательной железы (РПЖ). По результатам нашего исследования, основанном на анализе 79 наблюдений пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ (уровень простатспецифического антигена в сыворотке крови 1,775 нг/мл), чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином составила 66,7 %, доверительный интервал 95 % (ДИ) 55,3–78,0, при специфичности 80 % (ДИ 44,9–100,0), общая точность метода колебалась от 56,7 до 78,5 %. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах РПЖ.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, рак предстательной железы, ^{18}F -фторхолин, биохимический рецидив, радикальная простатэктомия

Введение

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России раком предстательной железы (РПЖ) удельный вес заболевания увеличился с 1,5 % в 1998 г. до 5,2 % в 2010 г. и занял 4-е место после злокачественных новообразований органов дыхания, желудка, кожи. РПЖ занимает третье место (6,2 %) в структуре смертности мужского населения России от онкологических заболеваний, уступая раку легкого и желудка. В минувшее десятилетие наметилась тенденция к увеличению частоты распространенности РПЖ у мужчин сравнительно молодого и работоспособного возраста – более 30 % больных погибают в возрасте моложе 60 лет, что свидетельствует о чрезвычайно высокой медико-социальной значимости ранней диагностики, профилактики и лечения больных с этим видом опухоли [1–4]. На ранних стадиях РПЖ характеризуется длительным бессимптомным течением – у 90–97 % пациентов с подтвержденным при биопсии РПЖ может не быть никаких клинических проявлений [5]. На момент постановки диагноза от 10 до 20 % пациентов имеют отдаленные метастазы, которые чаще всего определяются в костях, легких, печени [6, 7].

Аденокарциномы предстательной железы отличаются от большинства других злокачественных новообразований тем, что пролиферация опухолевых клеток в существенной мере зависит от внешних регуляторных сигналов, а именно от андрогенной стимуляции. Хирургическая или лекарственная кастрация обеспечивает резкое снижение концентрации циркулирующих андрогенов, что сопровождается немедленным замедлением роста опухоли. Однако молекулярные механизмы феномена приводят к тому, что опухоль постепенно адаптируется к новой ситуации и обретает способность увеличиваться в условиях низкого содержания андрогенов – развивается гормонорефрактерный рак [8].

К основным методам ранней диагностики РПЖ относятся: пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и определение концентрации простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови [9, 10]. Пальцевое исследование – самый простой, недорогой и безопасный метод диагностики рака предстательной железы. Однако результаты исследования во многом

определяются размерами опухоли и ее локализацией, поэтому специфичность исследования не высока. Выявление пальпируемых изменений при ПРИ у пациентов с уровнем ПСА < 2 нг/мл имеет скудную положительную прогностическую ценность – 5–30 % [11]. С учетом современных возможностей, данные ПРИ необходимо оценивать в комплексе с определением уровня ПСА и данными ТРУЗИ [10, 12, 13].

С введением в практику скринингового анализа оценки уровня ПСА в крови кардинально улучшилась диагностика РПЖ. По данным Etzioni et al, в условиях отсутствия анализа ПСА 75 % пациентам не был бы поставлен диагноз на доклиническом этапе [5]. Кроме того, данный маркер может использоваться не только для первичной диагностики заболевания, но и для оценки эффекта терапии и диагностики рецидивов болезни после проведенного радикального лечения (простатэктомии, лучевой терапии, брахитерапии и т.д.) [13, 14]. Рецидивы после радикального лечения наблюдаются у 27–53 % больных [11]. Биохимический рецидив практически всегда опережает появление клинического рецидива, что делает ПСА основным методом наблюдения за пациентами после проведенного радикального лечения. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологии (EAU), биохимическим рецидивом РПЖ считается увеличение уровня ПСА более чем на 0,20 нг/мл при двух последовательных измерениях [13]. Важно помнить, что у пациентов, прошедших радикальные виды лечения по поводу РПЖ, высокую прогностическую ценность имеет время удвоения уровня ПСА [13, 15–17]. Быстрое повышение уровня ПСА (короткое время удвоения) может свидетельствовать о появлении отдаленных метастазов, в то время как более медленное и позднее увеличение концентрации ПСА с большей вероятностью предполагает развитие местного рецидива [18, 19].

Среди методов визуализации наибольшее распространение в первичной диагностике заболеваний предстательной железы получило ультразвуковое исследование, выполняемое трансректально (трансабдоминальное исследование уступает ему в диагностической точности). На сегодняшний день около половины опухолей более 1 см в диаметре выявляются с помощью ТРУЗИ. К сожалению, метод оператор-зависимый и имеет низкую чувствительность (60–85 %) и

специфичность (49–79 %) для субклинических стадий заболевания [20]. Поэтому направленная биопсия очагов предполагаемого поражения под УЗИ-контролем не является эффективной заменой многофокусной систематической биопсии [13].

В последнее время особую роль в ранней, а также в уточняющей диагностике РПЖ приобрела магнитная резонансная томография (МРТ). Анализ результатов гистологического материала, полученного после радикальной простатэктомии, показал как высокую чувствительность мультипараметрической МРТ, включающей T_2 -взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), динамическое контрастное усиление и 1H -спектроскопию, при РПЖ с Глисон более 7, так и точность определения местной распространённости, в том числе пенетрации капсулы железы, прорастания семенных пузырьков и сосудисто-нервных пучков. При размерах опухолей менее $0,5\text{ см}^3$ и более $2,0\text{ см}^3$ и показателях Глисон менее 6 значения чувствительности, специфичности и точности МРТ-диагностики составили 21–29, 43–54 и 67–75 %, при Глисон, равном 7, – 63, 82–88 и 97 %, при Глисон более 8 – 80, 93 и 100 % соответственно [21–24].

Мультипараметрическая МРТ хорошо зарекомендовала себя для выявления опухолей предстательной железы передней локализации (фибромускулярной зоны), которые даже при систематической биопсии могут быть не включены в зону интереса [11]. По данным Ноекс, у 265 пациентов с подозрением на РПЖ, подвергнутых повторной биопсии, образцы, полученные при навигации МРТ, были положительными в 41 %, а 87 % находок были признаны клинически значимыми [25]. Прицельные биопсии с использованием данных МРТ, по сравнению с систематическими, показывают большее количество клинически значимых положительных результатов (67 vs 52 %, $p < 0,0011$) [26].

МРТ имеет некоторые ограничения, из-за которых этот метод нельзя широко использовать в стадировании РПЖ, например, трудности при интерпретации изменений, связанных с геморрагическими, воспалительными процессами в предстательной железе после биопсии. Деформированные периферические зоны при крупных аденомах, артефакты от имплантантов после брахитерапии, артефакты от металлических скрепок в ложе после радикальной простатэктомии также влияют на качество МР-исследований [27–31].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ, а также гибридные технологии – ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, – заняли важное место в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей. При РПЖ интерес вызывают радиофармпрепараты (РФП) на основе холина, меченные ^{11}C или ^{18}F . Биологической основой для накопления меченого холина клетками РПЖ является избыточная экспрессия в них фермента холинкиназы, которая осуществ-

ляет фосфорилирование холина до фосфатидилхолина – основного компонента клеточных мембран. Соответственно, поглощение холина в опухолях коррелирует со степенью клеточной пролиферации и митотической активности [31–38].

^{11}C -холин в качестве РФП впервые был применен в 1998 году Т. Нара et al для диагностики РПЖ. Согласно результатам ряда исследований, ПЭТ с ^{11}C -холином является достаточно точным и чувствительным методом в предоперационном стадировании, рестадировании, диагностике рецидивов, выявлении метастазов РПЖ и потенциально может исключить необходимость применения КТ и/или сканирования костей [38, 39].

С другой стороны, ^{18}F -фторхолин отличается большей секрецией через мочевыводящие пути, что создает определенные трудности в визуализации ложа предстательной железы, по сравнению с ^{11}C -холином, однако больший период полураспада (110 vs 20 мин) позволяет оценить распределение РФП в динамике [37, 40, 41]. Установлено, что увеличение или стабильное накопление ^{18}F -холина в выявленных патологических очагах (ложе предстательной железы, лимфатические узлы) на втором этапе соответствует злокачественным изменениям, в то время как уменьшение поглощения РФП связано с доброкачественным процессом (например, гиперплазия). Впервые этот феномен описан Beheshti et al, которые наблюдали снижение накопления ^{18}F -холина в регионарном лимфатическом узле при отсроченном исследовании. Метастатическое поражение было исключено на основании гистологического исследования [42, 43]. В 2013 г. Tilki et al на основе анализа 1149 лимфатических узлов подтвердили высокую специфичность (96 %) применения ^{18}F -холина для дифференциации нормальных и пораженных лимфатических узлов при рецидивах РПЖ [44].

Уровень накопления ^{18}F -холина при двухэтапном исследовании снижается в неизменной ткани простаты, узлах гиперплазии и семенных пузырьках. Kwee et al в 2006 г. предложили в качестве возможного объяснения данного эффекта процесс дефосфорилирования ^{18}F -холина простатической кислотой фосфатазой – ферментом, являющимся одним из компонентов семенной жидкости, содержание которого в узлах гиперплазии повышено, а в раковых клетках, напротив, снижено [45].

Оптимальный алгоритм исследований при РПЖ и его рецидивах до сих пор обсуждается, так как каждый из методов имеет свои ограничения. Значительные трудности возникают при достоверном биохимическом рецидиве у больных после радикальной простатэктомии, когда стандартные методы визуализации позволяют выявить какие-либо значимые отклонения, даже при использовании всего спектра методик и технологий [7, 11, 13, 20, 28, 46].

Целью нашего исследования является оптимизация двухэтапного протокола ПЭТ/КТ исследования с ^{18}F -холином у больных с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии.

Материал и методы

В исследование было включено 79 пациентов, перенесших в разные сроки (не ранее 6 нед до исследования) радикальную простатэктомию по поводу РПЖ, у которых был установлен биохимический рецидив, либо по данным УЗИ, МРТ, КТ – подозрение на рецидив. Из них 35 пациентов (44,3 %) дополнительно подвергались гормональной и спасительной лучевой терапии. Возраст пациентов составил от 50 до 80 лет (медиана 64 года), уровень ПСА в сыворотке крови – 1,775, сумма баллов Глисон = 7.

Все пациенты соблюдали «безхолиновую» диету в течение нескольких суток перед исследованием (исключались продукты с повышенным содержанием холина – яйца, печень и субпродукты, бобовые и т.д.) [47].

ПЭТ/КТ-исследования проводились в два этапа, перед каждым сканированием пациент опорожнял мочевой пузырь.

Первый этап исследования выполнялся непосредственно после внутривенного введения РФП и включал ПЭТ/КТ-исследование области таза в течение 4 мин. Второй этап сканирования начинался через 40 мин после первого этапа (т.е. через 50 мин после внутривенного введения РФП) – исследование всего тела в стандартном режиме от основания черепа до середины бедра в течение 3 мин.

Всем пациентам в/в введение РФП проводили непосредственно на столе томографа с помощью автоматического инжектора Intego 2010, с одномоментным запуском ПЭТ-гантри.

Исследования проводились на ПЭТ/КТ-томографе Biograph mCT (Siemens, Германия). КТ – в спиральном режиме 70 мАс, 120 кВ, ПЭТ – на 4-рядном кольце детекторов на основе ортосиликата лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) составляла 21,6 см.

Наработку радионуклида ^{18}F для синтеза РФП проводили на циклотроне IBA Cyclone18/9. В качестве мишени использовали обогащенную воду по изотопу ^{18}O (H_2^{18}O). Синтез радиофармпрепарата осуществляли на двух автоматизированных модулях синтеза IBA SynthERA II, расположенных в защитном шкафу BBS. Процесс синтеза включал два основных этапа: образование ^{18}F -фторбромметана [$\text{CH}_2^{18}\text{FBr}$] при реакции ^{18}F -фтора и дибромметана [CH_2Br_2], а на финальном этапе – синтез ^{18}F -фторметилхолина [N,N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний] из промежуточного продукта ^{18}F -фторбромметана и диметиламиноэтанола. Очистку продукта проводили посредством поочередной промывки этанолом и водой.

В среднем вводимая пациенту активность РФП составляла 380–420 МБк.

Количественный анализ патологического накопления РФП проводили путем вычисления максимального стандартизированного уровня накопления (maxSUV). Значения maxSUV определялись на обоих этапах исследования в следующих зонах интереса:

очаги в ложе предстательной железы, лимфатические узлы малого таза, забрюшинные лимфатические узлы.

Значения, фиксируемые на первом этапе, обозначались как maxSUV₁, на втором этапе – maxSUV₂. Для анализа динамического изменения уровня накопления РФП вычислялось процентное соотношение значений maxSUV₁ к maxSUV₂. Оценка состояния тазовых лимфатических узлов основывалась на визуальной оценке соответствия очагового повышения накопления ^{18}F -холина в лимфатических узлах, определяемых на КТ. Лимфатические узлы с очаговым повышением накопления ^{18}F -холина считались патологическими, а лимфатические узлы без накопления РФП признавались доброкачественными, без учета их размеров по данным КТ. Увеличение или стабильное накопление ^{18}F -холина в выявленных очагах в терминах maxSUV₂ (ложе ПЖ или регионарные лимфатические узлы) на втором этапе соответствовало злокачественным изменениям, в то время как уменьшение поглощения РФП расценивалось как гиперпластический процесс.

На втором этапе исследования, кроме изменений в малом тазу, оценивали наличие отдаленных метастазов, в первую очередь – в забрюшинных лимфоузлах и костях.

95 %-е доверительные интервалы (ДИ) использовали как для описания и визуализации изучаемых признаков, так и в качестве критериев значимости. Данные на рисунках и в таблицах представлены как медиана (2,5 перцентиль; 97,5 перцентиль). Доверительные интервалы для долей строили с использованием биномиального распределения и z-статистики. Для сравнения данных применяли U-критерий Манна-Уитни, критерий Данна. Для выявления принадлежности изучаемых признаков нормальному распределению сравнивали выборочные средние и медианы, выборочные коэффициенты асимметрии и эксцесса с критическими значениями для нормального распределения ($p = 0,05$). При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Количественную обработку данных проводили с использованием программы электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 с пакетом «Анализ данных», он-лайн калькуляторов Clinical Decision Making Calculators, 2004 University of Oklahoma Health Sciences Center, [<http://www.fammed.ouhsc.edu/robhamm/cdmcalc.htm>].

С учетом рекомендаций EAU (2014), у пациентов после радикальной простатэктомии биохимическим рецидивом РПЖ считали увеличение уровня ПСА более чем на 0,20 нг/мл [34]. Истинно положительным результатом считалось выявление причины повышения ПСА более 0,20 нг/мл. Истинно отрицательным результат считался тогда, когда опухолевого субстрата выявлено не было при ПСА менее 0,20 нг/мл. Ложноположительный результат – рецидив выявлен по данным ПЭТ при ПСА менее 0,20 нг/мл; ложноотрицательный результат – не выявлено опухолевой патологии при ПСА более 0,20 нг/мл.

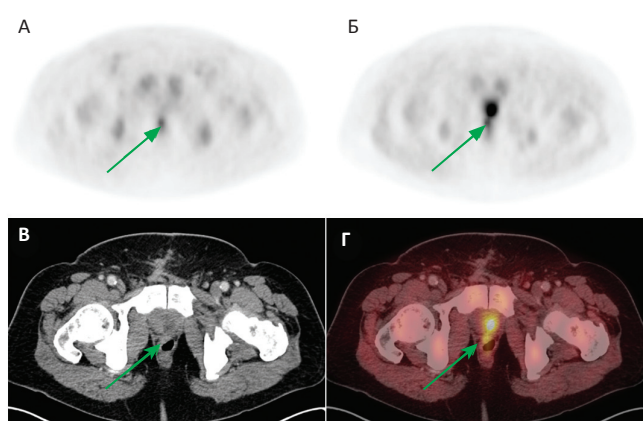


Рис. 1. Рецидив в ложе удаленной опухоли. А, Б – на ПЭТ-исследованиях в аксиальной проекции на первом и втором этапах в ложе предстательной железы (кзади от цистуретероанастомоза) отмечается очаговое повышение накопления РФП до maxSUV 3,12 и 3,55 соответственно; В – КТ с в/в контрастированием в аксиальной проекции: в ложе удаленной предстательной железы визуализируется узловое образование до $1,8 \times 1,1$ см с умеренным накоплением рентгеноконтрастного препарата; Г – ПЭТ/КТ в аксиальной проекции (второй этап): отмечается очаговое накопление РФП в ложе удаленной предстательной железы, соответственно определяемому на КТ узловому образованию

Результаты

Чувствительность двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолином составила 66,7 % (ДИ 55,3 – 78,0 %) при специфичности 80 % (ДИ 44,9 – 100,0 %). Таким образом, с достоверностью 95 % точность метода будет составлять от 56,7 до 78,5 %. Прогностическая ценность положительного результата, т.е. вероятность наличия рецидива при положительном (патологическом) результате ПЭТ/КТ, составила 93,4–100,0 %. Прогностическая ценность отрицательного результа-

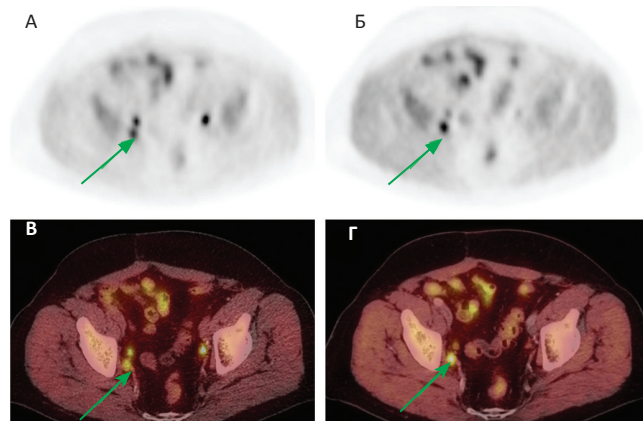


Рис. 2. Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии. ПЭТ (А, Б) и ПЭТ/КТ (В, Г) изображения в аксиальной проекции. Определяется очаг патологического накопления РФП в одиночном внутреннем подвздошном лимфатическом узле справа. А, В – I этап: накопление РФП в одиночном внутреннем подвздошном лимфатическом узле справа (кзади от мочеточника) до maxSUV 4,25; Б, Г – II этап: отмечается увеличение уровня накопления РФП на втором этапе в указанном лимфатическом узле до maxSUV 5,80

та, т.е. вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате ПЭТ/КТ составила 15,4–29,2 %.

Повышенное накопление ^{18}F -холина в ложе удаленной предстательной железы было выявлено у 24 пациентов (30,4 %) (рис. 1), в лимфатических узлах таза – у 18 больных (22,8 %), в лимфатических узлах таза и костях у 7 мужчин (8,9 %), отдаленные метастазы были выявлены в 27 наблюдениях (34,2 %) (в том числе у 14 пациентов (17,8 %) при отсутствии патологических изменений в малом тазу).

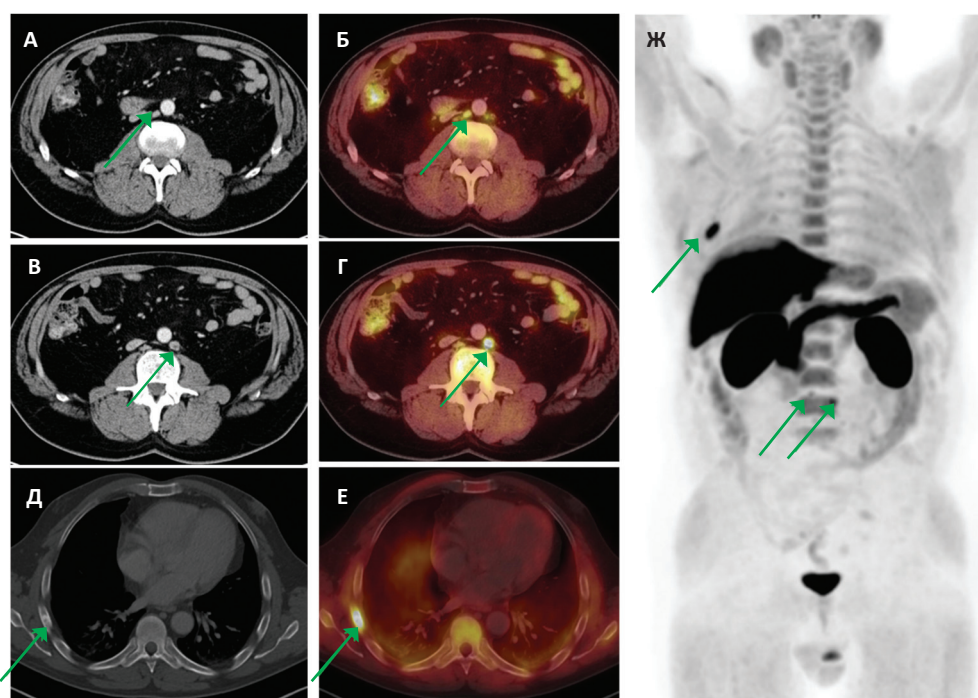


Рис. 3. Биохимический рецидив РПЖ после радикальной простатэктомии, метастазы в забрюшинных лимфатических узлах и задне-боковом отрезке 6 ребра справа. КТ (А, В, Д) и ПЭТ/КТ (Б, Г, Е) изображения в аксиальной проекции; Ж – ПЭТ-реконструкция (МР) всего тела. Определяются очаги патологического накопления ^{18}F -фторхолина в забрюшинных лимфатических узлах на уровне L2–L4 (А, Б, В, Г) с maxSUV 7,26 до 1,3 см, в задне-боковом отрезке 6 ребра справа (Д, Е) с maxSUV 10,59, соответственно зоне смешанной деструкции по КТ

Медиана значений $\max\text{SUV}$ в очагах местного рецидива составила 2,58 (1,11; 10,38) на первом этапе и 4,5 (1,58; 10,97) на втором. Прирост накопления РФП составил 28,4 (4,5; 60,2) %. $\max\text{SUV}_1$ и $\max\text{SUV}_2$ в пораженных лимфатических узлах таза – 2,08 (1,22; 17,41) и 3,12 (1,47; 20,81), соответственно, с приростом в 17,8 (4,1; 44,5) % (рис. 2). Отдаленные метастазы характеризовались более высокой медианой $\max\text{SUV}$ 5,73 (1,96; 18,97) и 5,57 (1,88; 15,33) соответственно.

У всех пациентов отдельно был проведен анализ результатов ПЭТ/КТ только второго этапа (всего тела), который определил, что чувствительность метода в целом не изменилась (66,7 %), в то время как специфичность значительно снизилась из-за увеличения числа ложноположительных результатов до 16,7 – 46,5 %, прежде всего, за счет отсутствия возможности дифференцировать гиперплазированные лимфатические узлы таза (рис. 3).

Обсуждение

На сегодняшний день общепринята методика двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином. Но разработке подобного протокола предшествовало множество работ, в которых были предложены различные модели протоколов ПЭТ для изучения динамики накопления РФП с проведением целого ряда повторных исследований, вплоть до так называемой 5-ступенчатой модели [49].

На основании полученных результатов был сделан вывод, что оптимальным режимом исследования является двухфазный протокол на основе ранних (3–5 мин) и отсроченных (до 1 ч) сканов. Раннее исследование позволяет получать изображения для визуализации рецидивов заболевания в ложе предстательной железы (объективнее оценивать наличие или отсутствие рецидивов) и в то же время избегать ложноположительных результатов, связанных с экскрецией мочи. При отсроченном сканировании всего тела возможно оценить не только область малого таза, но и наличие отдаленных метастазов.

По результатам ряда исследований, чувствительность, специфичность и общая точность ПЭТ/МРТ с ^{18}F -холином в среднем составила 96,6, 76,5 и 93,3 % соответственно, в то время как МРТ, включая режим сканирования всего тела (ДВИ), – 78,4, 94,1 и 81,0 %. ПЭТ с ^{18}F -холином имеет высокую корреляцию с ДВИ и показывает высокую эффективность в диагностике метастазов в лимфатических узлах и костях. Преимуществом МРТ является детальная анатомическая визуализация, а ПЭТ-исследование дает четкое выявление патологических очагов. Поэтому сочетание этих методов позволяет получить максимально возможную диагностическую информацию [30, 31, 41, 50–54].

Разработка новых РФП для ПЭТ открывает широкие возможности в оценке различных аспектов опухолевого процесса. Перспективными биомаркерами для РФП при РПЖ могут быть жирные кислоты и аминокислоты, например, ^{18}F -анти-FACBC, антигены (простатспецифический мембранный антиген ^{68}Ga -PSMA); простатспецифический антиген стволовых клеток (PSCA), рецепторы андрогенов (^{18}F -FDHT), маркеры ангиогенеза, гипоксии, синтеза ДНК (^{18}F -FMAU). Некоторые из этих радиоактивных индикаторов находятся на ранних этапах оценки их эффективности, на уровне доклинических исследований, а некоторые из них уже внедряются в клиническую практику [46, 55–58].

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином может быть использована как для первичной диагностики рака предстательной железы, например, в случаях неоднократных отрицательных результатах биопсий, или невозможности использования мультипланарной МРТ, так и для выявления опухолевого процесса при биохимических рецидивах после реализации радикальных методов лечения (радикальной простатэктомии или лучевой терапии).

Двухэтапное ПЭТ/КТ-исследование позволяет не только дифференцировать изменения в лимфатических узлах малого таза (опухолевые и гиперпластические), но и выявлять отдаленные метастазы.

Насегодняшний день в России двухэтапная ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -холина – наиболее перспективная методика радионуклидной диагностики в алгоритме мониторинга РПЖ, особенно у больных с биохимическим рецидивом.

Внедрение новых интегрированных ПЭТ/МРТ-систем с использованием мультипараметрических МРТ-методик (диффузионно-взвешенных исследований, МР-спектроскопии и т.д.), а также новых высокоспецифичных РФП позволит значительно расширить возможности диагностики РПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. № 21.
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под. ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2011. 256 с.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2014.
4. Budiharto T., Joniau S., Lerut E. et al. Prospective evaluation of ^{11}C -choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. P. 125–130.
5. Etzioni R., Cha R., Feuer E.J., Davidov O. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer // Amer. J. Epidemiol. 1998. Vol. 148. № 8. P. 775–785.
6. Cimitan M., Bortolus R., Morassut S. et al. [^{18}F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients // Eur. J. Nucl. Med. 2006. Vol. 33. № 12. P. 1387–1398.
7. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline // J. Nucl. Med. 1998. Vol. 39. № 6. P. 990–995.

8. Basch E. et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 30. P. 3436–3448.
9. Котляров П.М. Лучевая диагностика рака предстательной железы // *Росс. онкол. журнал.* 2008. № 2. С. 49–53.
10. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // *JAMA.* 1992. Vol. 267. № 16. P. 2215–2020.
11. Leventis K., Shariat S.F., Slawin K.M. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings // *Radiology.* 2001. Vol. 219. № 2. P. 432–439.
12. Hudson M.A., Bahnson R.R., Catalona W.J. Clinical use of PSA in patients with prostate cancer // *J. Urol.* 1989. Vol. 142. № 4. P. 1011–1017.
13. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Update April 2014. European Association of Urology. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>. Accessed 25 April 2014.
14. Arlen P.M., Bianco F., Dahut W.L. et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time // *J. Urol.* 2012. Vol. 179. № 6. P. 2181–2185.
15. Schmid D.T., John H., Zweifel R. et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience // *Radiology.* 2005. Vol. 235. P. 623–628.
16. Schmid H.-P., McNeal J.E., Stamey T.A. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume // *Cancer.* 1993. Vol. 71. № 6. P. 2031–2040.
17. Sanz G., Rioja J., Zudaire J. et al. PET and prostate cancer // *World J. Urol.* 2004. Vol. 22. P. 351–352.
18. Theodorescu D., Broder S.R., Boyd J.C. et al. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate // *J. Urol.* 1997. Vol. 158. № 1. P. 131–137.
19. MacGrogan D., Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer // *Semin. Cancer Biol.* 1997. Vol. 8. № 1. P. 11–19.
20. Karam J.A., Mason R.P., Koenen K.S. et al. Molecular imaging in prostate cancer // *J. Cell Biochem.* 2003. Vol. 90. P. 473–483.
21. Turkbey B., Pinto P.A., Mani H. et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3T for detection – histopathologic correlation // *Radiology.* 2010. Vol. 255. № 1. P. 89–99.
22. Turkbey B., Mani H., Shah V. et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 5. P. 1818–1824.
23. Selnaes K.M., Heerschap A., Jensen L.R. et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3T: unbiased cancer identification by matching to histopathology // *Invest. Radiol.* 2012. Vol. 47. № 11. P. 624–633.
24. Bratan F., Niaf E., Melodelima C. et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study // *Eur. Radiol.* 2013. Vol. 23. № 7. P. 2019–29.
25. Hoeks C.M., Schouten M.G., Bomers J.G. et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62. № 5. P. 902–909.
26. Puech P., Rouviere O., Renard-Penna R. et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric mr-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy-Prospective Multicenter Study // *Radiology.* 2013. Vol. 268. № 2. P. 461–469.
27. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. P. 2031–2041.
28. Husarik D.B., Miralbell R., Dubs M. et al. Evaluation of [18 F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008. Vol. 35. P. 253–263.
29. Effert P.J., Bares R., Handt S. et al. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18 F-labeled deoxyglucose // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. P. 994–998.
30. Wetter A., Lipponer C., Nensa F. et al. Evaluation of the PET component of simultaneous [18 F]choline PET/MRI in prostate cancer: comparison with [18 F]choline PET/CT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Vol. 41. № 1. P. 79–88.
31. Wu L.M., Xu J.R., Gu H.Y. et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy // *Clin. Oncol.* 2013. Vol. 25. № 4. P. 252–264.
32. Джужа Д.А. Позитронная эмиссионная томография в онкоурологии // *Лучевая диагностика и терапия.* 2013. № 2/3. С. 67–75.
33. Mease R.C. Radionuclide based imaging of prostate cancer // *Curr. Top Med. Chem.* 2010. Vol. 10. P. 1600–1616.
34. Heidenreich J., Bellmunt M., Bolla K. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 59. № 1. P. 61–71.
35. Emonds K.M., Swinnen J.V., Mortelmans L., Mottaghy F.M. Molecular imaging of prostate cancer // *Methods.* 2009. Vol. 48. P. 193–199.
36. Gutman F., Aflalo-Hazan V., Kerrou K. et al. 18 F-choline PET/CT for initial staging of advanced prostate cancer // *AJR.* 2006. Vol. 187. P. W618–W621.
37. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M. et al. 18 F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer // *Nucl. Med. Commun.* 2010. Vol. 31. P. 39–44.
38. Sutinen E., Nurmi M., Roivainen A. et al. Kinetics of 11 C-choline uptake in prostate cancer: a PET study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004. Vol. 31. P. 317–324.
39. Chiti A. The rising PET: the increasing use of choline PET/CT in prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 38. P. 53–54.
40. Greco C., Cascini G. L., Tamburini O. Is there a role for positron emission tomography imaging in the early evaluation of prostate cancer relapse? // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2008. Vol. 11. P. 121–128.
41. Piccardo A., Paparo F., Picazzo R. et al. Value of fused 18 F-choline-PET/MRI to evaluate prostate cancer relapse in patients showing biochemical recurrence after EBRT: Preliminary results // *BioMed. Res. Intern.* Article ID 103718, 9 pages, 2014. doi:10.1155/2014/103718
42. Beheshti M., Langsteger W., Fogelman I. Prostate cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases // *Semin. Nucl. Med.* 2015. Vol. 48. P. 73–79.
43. Beheshti M., Imamovic L., Broiger G. et al. 18 F 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. Vol. 254. P. 925–933.
44. Tilki D., Reich O., Graser A. et al. 18 F-fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 63. P. 792–796.
45. Kwee S. A. et al. Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18 F-fluorocholine PET // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47. № 2. P. 262–269.
46. O'Brien M.F., Cronin A.M., Fearn P.A. et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 22. P. 3591–3597.

47. Zeisel S.H. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology // *Ann. Rev. Nutr.* 1981. Vol. 1. P. 95–121.
48. Carolan P., Hunt C., McConnell D. et al. Radiation exposure reduction to PET technologists with the use of an automated dosage infusion system // *J. Nucl. Med. Meeting Abstracts*. 2012. Vol. 53. P. 2185.
49. Massaro A. et al. Optimising ^{18}F -choline PET/CT acquisition protocol in prostate cancer patients // *N. Amer. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 4. № 9. P. 416–424.
50. Vali R., Loidl W., Pirich C. et al. Imaging of prostate cancer with PET/CT using ^{18}F -Fluorocholine // *Amer. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. Vol. 5. № 2. P. 96–108.
51. Beaugregard J.-M., Pouliot F. New developments in the imaging of metastatic prostate cancer // *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*. 2014. Vol. 8. № 3. P. 265–270.
52. Evangelista L., Cervino A.R., Guttilla A. et al. ^{18}F -fluoromethylcholine or ^{18}F -fluoroethylcholine PET for prostate cancer imaging: which is better? A literature revision // *Nucl. Med. Biol.* 2015. Vol. 42. № 4. P. 340–348.
53. Beheshti M., Haroon A., Bomanji J.B., Langsteger W. Fluorocholine PET/computed tomography: physiologic uptake, benign findings, and pitfalls // *PET Clin.* 2014. Vol. 9. № 3. P. 299–306.
54. Beaugregard J.-M., Beaulieu A. How we read FCH-PET/CT for prostate cancer? // *Cancer Imaging*. 2016. Vol. 16. № 1. P. 44–51.
55. Agarwal N., Sonpavde G., Sternberg C.N. Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. P. 950–960.
56. Holland-Letz T., Giesel F.L., Kratochwil C., Haufe S. PET imaging with a [^{68}Ga] 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. Vol. 40. P. 486–495.
57. Hong H., Zhang Y., Sun J., Cai W. Positron emission tomography imaging of prostate cancer // *Amino Acids*. 2010. Vol. 39. P. 11–27.
58. Rauscher I., Maurer T., Fendler W.P et al. ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report // *Cancer Imaging*. 2016. Vol. 16. P. 14. doi:10.1186/s40644-016-0072-6.

^{18}F -fluorocholine PET/CT for Recurrences of Prostate Cancer

**A.A. Odzharova, M.B. Dolgushin, V.B. Matveev A.I. Mihailov, N.A. Meshcheryakova,
D.I. Nevzorov, E.N. Sokolov**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: mdnadya@gmail.com

Abstract

PET/CT with ^{18}F -fluorocholine, based on the assessment of phosphatidylcholine biodistribution, is an effective method in the diagnosis of biochemical recurrence of prostate cancer. According to results of our study on 79 patients (PSA level 1.775 ng/mL), the sensitivity of two-stage PET/CT with ^{18}F -fluorocholine was 66.7 % (CI 55.3–78.0 %), and specificity – 80 % (CI 44.9–100.0 %), the overall accuracy of the method ranged from 56.7 to 78.5 %. The results show the feasibility of two-staged PET/CT with ^{18}F -fluorocholine in biochemical recurrence of prostate cancer.

Key words: PET/CT, prostate cancer, ^{18}F -fluorocholine, biochemical recurrence, prostatectomy