

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Вязьмин Вадим Викторович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

3.1.25 – лучевая диагностика

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Зуков Руслан Александрович

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Чернов Владимир Иванович

Красноярск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Современные представления о распространенности и диагностике рака предстательной железы.....	16
1.2. Методы радионуклидной диагностики рака предстательной железы.....	19
1.2.1. Остеосцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография при раке предстательной железы.....	20
1.2.2. Позитронная эмиссионная компьютерная томография при раке предстательной железы.....	22
1.3. Факторы риска, системы стратификации и прогнозирования течения рака предстательной железы.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Общая характеристика материалов исследования	35
2.1.1 Характеристика пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования (первый этап)	35
2.1.2 Характеристика пациентов, включенных в проспективную часть исследования (второй этап)	39
2.2. Методы исследования	41
2.2.1 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и остеосцинтиграфия, совмещенная с МСКТ	41
2.2.2 МРТ органов малого таза и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА.....	46
2.3 Статистический анализ	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при диагностике костных метастазов рака предстательной железы	50

3.2. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином при диагностике костных метастазов рака предстательной железы	56
3.3. Возможности остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ в диагностике и прогнозировании при метастатическом поражении костной системы у больных РПЖ	61
3.4. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у пациентов с подозрением на РПЖ.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
Список литературы	92

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДТ – андрогенная депривационная терапия
- БХР – биохимический рецидив
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
- ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- ЗНО – злокачественные новообразования
- ИН – индекс накопления
- ИКМ – индекс костного метастазирования
- ИМТ – индекс массы тела
- ИЧР – индекс человеческого развития
- ИП – истинно положительные
- ИО – истинно отрицательные
- КМИ – костный метастатический индекс
- КТ – компьютерная томография
- КРРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы
- ЛП – ложноположительные
- ЛО – ложноотрицательные
- мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
- мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
- ОСГ – остеосцинтиграфия
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- ОМТ – органы малого таза

- ПСА – простатспецифический антиген
- ПСМА – простатспецифический мембранный антиген
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
- ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
- РПЖ – рак предстательной железы
- РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат
- РПЭ – радикальная простатэктомия
- САКД – система автоматизированной компьютерной диагностики
- ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ^{18}F -ФДГ – фтордезоксиглюкоза
- ^{18}F -NaF – натрия фторид
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – изомер изотопа технеция
- BSI – bone scan index (индекс сканирования костей)
- CGP – Cambridge Prognostic Group (Кембриджская прогностическая группа)
- ISUP – international society of urologists (международная ассоциация уропатологов)
- SUV – standardized uptake value (стандартизированный уровень накопления)
- PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System (система оценки данных и составления заключения при интерпретации МРТ предстательной железы)
- RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин. Ежегодно в мире диагностируется около 1,6 миллиона новых случаев РПЖ, и около 366 тысяч мужчин погибают от данной патологии. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. Это наиболее часто выявляемое ЗНО в более чем 50% стран мира (112 из 185) и ведущая причина смертности от ЗНО в 48 странах. При этом заболеваемость РПЖ существенно различается между странами с высоким индексом человеческого развития (ИЧР) и странами с низким ИЧР: 37,5 случаев против 11,3 на 100 000 человек соответственно [1, 12, 13].

Радионуклидные методы диагностики относятся к функциональным методам визуализации, позволяющим оценить физиологические и патофизиологические процессы, происходящие в организме. Методы радионуклидной визуализации уже прочно закрепились в онкологической практике для диагностики регионарных и отдаленных метастазов, а также оценки ответа на лечение. Учитывая бурное развитие рынка радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) от наиболее простых, позволяющих отследить уровень метаболизма клеток, до таргетных – аккумулирующихся избирательно в опухолевых очагах, радионуклидная диагностика продолжает наращивать свою долю среди методов лучевой визуализации [14, 15].

К радионуклидным методам визуализации относятся планарная сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Неоспоримыми преимуществами данного подвида лучевой диагностики является его высокая чувствительность (80-100%), возможность оценить распространенность

опухолевого процесса в режиме «всё тело» за одно исследование, а оснащение практически всех современных аппаратов компьютерными или магнитно-резонансными томографами, позволяющими совместить радионуклидные данные со структурными изменениями, увеличивает показатели специфичности до вышеобозначенных показателей чувствительности [2, 14, 15].

Несмотря на актуальность и востребованность радионуклидных методов диагностики в онкологии, существенной проблемой остается низкая распространенность методов радионуклидной визуализации по сравнению с компьютерной и магнитно-резонансной томографиями, что обуславливает невысокую осведомленность врачей о возможностях данного способа визуализации, а также отсутствие четких критериев использования методов радионуклидной диагностики [4]. В отечественных клинических рекомендациях к РПЖ основным методом диагностики костных метастазов указана планарная остеосцинтиграфия (в первую очередь при выявлении неблагоприятных факторов, таких как ПСА более 20 нг/мл, наличие в биопсийном материале опухоли с дифференцировкой 4 или 5 по Глиссону (ISUP 2–5)). Позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -холином рекомендуется как альтернатива при сомнительных результатах скинтиграфии костей, а ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ вообще не упоминается [7]. В рекомендациях NCCN прослеживается тенденция к переходу от остеосцинтиграфии к ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) и МРТ всего тела, что трудно реализуемо из-за большой стоимости и малой доступности данных исследований [34].

Несмотря на доказанную эффективность применения методов радионуклидной диагностики в стадировании, мониторинге и оценке ответа на лечение рака предстательной железы, использование методов радионуклидной визуализации, а именно ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ/КТ с холином, в первичном выявлении опухолей предстательной железы показало свою невысокую диагностическую ценность [51, 52, 58, 59, 60]. Механизмы

аккумуляции данных трейсеров не позволяют достоверно провести первичную диагностику ЗНО предстательной железы при небольших размерах (менее 5 мм) и умеренно или высокодифференцированных (Глисон ≤ 7) опухолях предстательной железы [55, 56, 61, 62].

К методам лучевой визуализации при инициальном выявлении РПЖ относятся трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) [7, 34]. Несмотря на высокие диагностические возможности данных методов диагностики, в первую очередь мпМРТ, после дальнейшей биопсии около трети случаев клинически значимых форм РПЖ остаются не выявленными, сохраняя риски гипердиагностики клинически незначимого рака предстательной железы [32, 126].

Внедрение ПСМА-таргетных РФЛП в широкую клиническую практику вызвало интерес к использованию данных препаратов для первичной диагностики РПЖ. Благодаря своей способности накапливаться от 100 до 1000 раз чаще на поверхности опухолевых клеток, чем на поверхности нормальных клеток предстательной железы, данный трейсер является более перспективным, чем ^{18}F -ФДГ и холин при первичной диагностике ЗНО предстательной железы [125].

Большим преимуществом радионуклидных методов диагностики является возможность количественной и полуколичественной оценки накопления РФЛП, которые можно использовать для прогнозирования развития опухолевого процесса и оценки ответа на лечение. Наиболее известным показателем является *standardized uptake value (SUV)* – стандартизированный уровень накопления, обозначающий отношение удельной радиоактивности в измеряемой области к общей введенной удельной радиоактивности. Данный показатель применяется для полуколичественного анализа накопления РФЛП и используется в первую очередь при ПЭТ-исследованиях [16, 17].

Несмотря на более раннее появление гамма-камер, чем ПЭТ томографов, количественная оценка накопления РФЛП при планарных и ОФЭКТ-исследованиях не так распространена. Наиболее известен метод вычисления индекса накопления (ИН) «опухоль/фон» основанный на сравнении накопления фотонов в патологическом очаге к физиологическому [2].

В настоящее время активно внедряются альтернативные способы подсчета количественного накопления РФЛП при радионуклидных исследованиях. Все современные ОФЭКТ-системы начинают оборудовать программными комплексами, позволяющими оценивать SUV по аналогии с ПЭТ-системами. Что касается планарных исследований, то наиболее известен показатель bone scan index (BSI) – индекс сканирования костей [116]. Этот количественный индекс отражает процентное поражение костной системы метаболически активным метастатическим процессом. Более упрощенным способом подсчета количественного индекса метастатического поражения костной системы по данным остеосцинтиграфий (ОСГ) является вычисление соотношения количества фотонов в патологических очагах к суммарному количеству фотонов в костной системе [3].

Несмотря на разнообразие вышеизложенных способов количественной и полуколичественной оценки накопления РФЛП при радионуклидных методах диагностики, в широкой практике на сегодняшний день используется только показатель SUV при ПЭТ-исследованиях [16, 17]. Кроме того, в доступной литературе мы практически не встретили отечественных работ, посвященных количественной оценке накопления РФЛП при остеосцинтиграфии или ОФЭКТ [3].

Проведенный анализ литературы показывает, что на данный момент отсутствует единый подход к использованию методов радионуклидной диагностики при РПЖ [7, 34]. Отталкиваясь от возможностей каждого метода, можно определить четкий порядок их использования в диагностическом алгоритме пациентов с РПЖ.

Степень разработанности темы исследования

Методы радионуклидной диагностики в настоящее время широко применяются в онкологической практике и, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, включены в алгоритм обследования пациентов с ЗНО предстательной железы [7, 34].

В то же время в клинических рекомендациях отсутствует единый подход к выбору метода радионуклидной диагностики и определенного РФЛП при ПЭТ/КТ. Лишь при назначении остеосцинтиграфии учтены клиничко-морфологические параметры заболевания (стадия заболевания, индекс Глисона и уровень ПСА), а ПЭТ/КТ рассматривается как альтернативный способ диагностики костных метастазов без учета конкретного трейсера. Не указаны такие способы визуализации, как ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и остеосцинтиграфия, совмещенная с МСКТ [7, 34].

С внедрением в широкую практику ПСМА-таргетных трейсеров использование данных РФЛП в первичной диагностике РПЖ является одной из самых интересных и спорных проблем. Единственный на данный момент мета-анализ включает в себя 7 исследований, проведенных с целью первичной диагностики опухолевого процесса по данным ПЭТ/КТ с ПСМА-трейсерами. Основываясь на относительно небольших выборках пациентов (от 15 до 97), исследования показали высокую чувствительность (от 88,8% до 100%) и разнообразные показатели специфичности (от 44,6% до 100%), что требует дальнейшего детального изучения [125].

Крайне перспективным и малоизученным является также вопрос о роли количественных оценок накопления РФЛП при остеосцинтиграфии. Учитывая превалирование в Российской Федерации скintiграфических исследований над ПЭТ-диагностикой, представляется актуальной разработка и внедрение методов количественной оценки накопления препарата при ОСГ, как прогностического показателя при РПЖ в дополнении к традиционным клиничко-морфологическим параметрам.

Основываясь на вышеизложенном, актуальным является разработка диагностического алгоритма, который бы помог выбрать конкретный метод радионуклидной диагностики костных метастазов у пациентов с РПЖ с учетом клинико-морфологических параметров заболевания.

Представляет интерес более детальное изучение ПЭТ/КТ с ПСМА в первичной диагностике РПЖ и количественной оценки ОСГ как прогностического показателя данного заболевания.

Цель исследования

Совершенствование подходов к применению радионуклидных методов исследования для диагностики, стадирования и прогнозирования течения опухолевого процесса у больных раком предстательной железы

Задачи исследования

1. Провести анализ диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ при метастатическом поражении костной системы у больных раком предстательной железы.
2. Определить основные клинико-морфологические параметры рака предстательной железы, ассоциированные с метастатическим поражением костей, выявленного по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ
3. Проанализировать возможности количественной оценки остеосцинтиграфии в качестве предиктора общей выживаемости и времени до развития кастрационной резистентности при раке предстательной железы.
4. Оценить диагностические возможности использования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у пациентов с подозрением на рак предстательной железы по данным мпМРТ (PI-RADS 3) и ПСА в «серой зоне» (2-10 нг/мл).

5. Разработать алгоритм применения методов радионуклидной диагностики для выявления костных метастазов при раке предстательной железы, прогнозирования течения данного заболевания и определения показаний к биопсии предстательной железы.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале обосновано использование индекса Глисона в качестве основного показателя, определяющего выбор метода радионуклидной диагностики.

Впервые проанализирована взаимосвязь между количественной оценкой метастатического поражения костной системы по данным остеосцинтиграфии, показателями общей выживаемости и временем до развития кастрационной резистентности при раке предстательной железы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определена диагностическая эффективность радионуклидных методов визуализации при выявлении костных метастазов в зависимости от клинкоморфологических параметров, что способствует их более обоснованному использованию в диагностическом алгоритме у больных раком предстательной железы.

Обосновано применение и внедрение в клиническую практику количественной оценки метастатического поражения костной системы по данным остеосцинтиграфии в качестве предиктора общей выживаемости и времени до развития кастрационной резистентности у больных раком предстательной железы.

Показана роль и место ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА в качестве информативного метода стратификации пациентов с подозрением на рак предстательной железы для выполнения биопсии простаты.

Разработан алгоритм применения методов радионуклидной диагностики для выявления костных метастазов при раке предстательной

железы, прогнозирования течения данного заболевания и определения показаний к биопсии предстательной железы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выбор метода радионуклидной диагностики (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ) при выявлении костных метастазов должен определяться с учетом индекса Глисона.

2. Количественный показатель метастатического поражения костной системы, рассчитанный по данным остеосцинтиграфии, может быть успешно использован как предиктор общей выживаемости и времени до развития кастрационной резистентности у больных раком предстательной железы.

3. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА показан к использованию у пациентов с подозрением на рак предстательной железы по данным мПМРТ (PI-RADS 3) и уровнем ПСА в «серой зоне» (2-10 нг/мл) в качестве дополнительного информативного метода, позволяющий стратифицировать пациентов на подгруппы нуждающихся в биопсии и подлежащих динамическому наблюдению.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов определяется использованием современных методов исследований, достаточным объемом выборки (300 больных РПЖ, включенных в ретроспективную часть исследования, 30 пациентов с высоким риском развития РПЖ, включенных в проспективную часть исследования), соответствие дизайна исследования поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием

современных методов обработки и статистического анализа полученной информации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в планировании исследования, изучении и анализе литературы по теме диссертации, отборе пациентов, включенных в исследование, выполнении и анализе результатов радионуклидных методов исследования, формировании баз данных, статистической обработке и интерпретации полученных результатов.

Автором написаны все главы диссертации, а также оформлены полученные результаты в виде научных статей, тезисов и выступлений с докладами на российских и зарубежных конференциях.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практическую клиническую деятельность отделения радионуклидной диагностики КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского и центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. Полученные данные используются в педагогическом процессе при обучении студентов и ординаторов на кафедре онкологии и лучевой терапии с курсом ПО и кафедре лучевой диагностики ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Апробация результатов работы

Результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на различных мероприятиях: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения онкологии в клинической практике» (Красноярск, 2019 г.), VI Съезде специалистов по лучевой диагностике и лучевой терапии Сибирского федерального округа «Диагностическая интроскопия. Реальность многое оставляет воображению» (Кемерово, 2020 г.), Третьем международном форуме онкологии и радиологии «FOR LIFE» (Москва, 2020 г.),

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения онкологии в клинической практике» (Красноярск, 2021 г.), «JAPAN-RUSSIA INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MEDICAL SCIENCE» (Красноярск, 2021 г.), Четвертом международном форуме онкологии и радиологии «FOR LIFE» (Москва, 2021 г.), II Осеннем онкологическом онлайн марафоне «ONLINE-ОСЕНЬ» (Москва, 2021 г.), III Весеннем онкологическом онлайн-марафоне «ONLINE-ВЕСНА» (Москва, 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации и результатам, полученным в процессе исследования, опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав (аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, алгоритма, списка условных сокращений и указателя литературы. Работа изложена на 108 страницах машинописного текста и иллюстрирована 21 рисунком и 22 таблицами. Библиография включает 126 литературных источников, из них 11 отечественных и 115 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о распространенности и диагностике рака предстательной железы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рак предстательной железы (РПЖ) занимает третье место среди всех злокачественных новообразований (ЗНО). В 2020 г. зарегистрировано 1 414 259 новых случаев (7,3% от общего числа) при этом РПЖ превосходят только рак легкого и колоректальный рак с 2 206 771 и 1 148 515 случаями соответственно (11,4% и 10%) [1]. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы. РПЖ наиболее часто выявляемое ЗНО среди мужчин в 112 странах и ведущая причина смертности от ЗНО в 48 странах. В 2020 г. смертность от рака предстательной железы во всем мире составила 375 тыс. (3,8%) случаев [12, 13].

В Российской Федерации РПЖ занимает второе место (14,9%) в структуре онкозаболеваемости мужского населения и 3-е место (8,2%) в структуре смертности от ЗНО после рака трахеи, бронхов, легкого и опухолей желудка. В 2020 г. было диагностировано более 38 тыс. (7,3%) новых случаев РПЖ. Смертность составила почти 13,5 тыс. (3,8%) случаев [1].

За последние 10 лет «грубые» показатели заболеваемости РПЖ в России выросли на 58%, а стандартизированные – на 30,6%. Смертность от РПЖ также увеличилась в течение последних 10 лет. Так, за 10 лет (с 2010 по 2020 гг.) «грубый» прирост показателя смертности составил 28,2% при среднегодовом темпе прироста 2,4%, стандартизированные показатели – 4,8% при среднегодовом темпе прироста 0,5% [1].

Несмотря на значительные успехи в выявлении ЗНО с помощью совершенствования методов инструментальной диагностики РПЖ и внедрении мониторинга простатспецифического антигена (ПСА)

заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. В 2020 г. метастатический РПЖ диагностирован у 20,6% пациентов. Местно-распространенный РПЖ, без наличия регионарных и отдаленных метастазов (III стадия) был диагностирован у 18% пациентов, локализованный РПЖ I-II стадии выявлен у 61,4% пациентов [1].

Рак предстательной железы представляет собой опухоли с неоднородной морфологической структурой, различными клиническими проявлениями, исходами и ответом на терапию. Возможность определить на раннем этапе диагностики морфологические свойства опухоли, распространенность процесса и стратифицировать опухоли по группам риска важна для принятия решения о тактике и виде лечения. К традиционным прогностическим факторам РПЖ относят размер первичной опухоли, метастатический статус регионарных лимфатических узлов, наличие или отсутствие отдаленных метастазов, морфологическую классификацию РПЖ, степень дифференцировки опухоли по классификации Глисона с поправкой на систему ISUP (International Society of Urologists – международная ассоциация уропатологов), сывороточные онкомаркеры – в первую очередь, уровень простатспецифического антигена (ПСА) [21].

Первичным методом лучевой диагностики предстательной железы остается трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Этот способ имеет ряд достоинств, включая простоту и доступность метода, отсутствие ионизирующего излучения и относительно низкую стоимость. Главный недостаток метода – невысокая чувствительность и специфичность в первичном выявлении злокачественных опухолей предстательной железы (от 40% до 50%) перевешивает все его преимущества. Процент злокачественного поражения среди всех находок в предстательной железе, визуализируемых при ТРУЗИ, составляет от 17% до 57%, к тому же поражение переходной зоны простаты визуализируются гораздо хуже, чем периферической, из-за гетерогенности первой при УЗИ [22]. Добавление дополнительных диагностических опций, таких как доплерография,

контрастное усиление и эластография, позволяет несколько повысить показатели чувствительности и специфичности при первичной диагностике РПЖ. К примеру, применение цветового доплеровского картирования повышает чувствительность диагностики до 77%, а специфичности – до 69% [5]. Контрастное усиление увеличивает чувствительность и специфичность ТРУЗИ в первичной диагностике РПЖ до 70% и 74% соответственно [23].

Что касается эластографии, в инициальной диагностике РПЖ были исследованы оба основных метода: компрессионный и сдвиговой волной. Показатели чувствительности и специфичности при компрессионной эластографии ранжировались от 71% до 82% и от 60% до 95% соответственно [24]. При эластографии сдвиговой волны чувствительность и специфичность составили 81% и 69% [25].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в первую очередь используется для оценки распространенности опухолевого процесса при метастатическом поражении легких, органов брюшной полости и лимфатических узлов, но показывает посредственные результаты при первичном выявлении РПЖ [26]. По данным различных исследований, инициальная диагностика РПЖ с помощью МСКТ органов малого таза (ОМТ), в том числе с добавлением контрастного усиления и интерпретации полученных изображений с помощью нейронных сетей, демонстрирует невысокую чувствительность – от 64% до 74%, при этом специфичность колеблется от 60% до 100% [27, 28]. Что касается диагностики злокачественных опухолей центральной зоны предстательной железы, чувствительность и специфичность МСКТ ОМТ возросла до 83% и 92% соответственно [29].

Учитывая вышесказанное, на первый план в вопросе первичной диагностики РПЖ выходит мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ), которая обладает несомненными преимуществами в чувствительности перед другими лучевыми методами исследований в первичной диагностике опухолей предстательной железы (87% согласно

крупному мета-анализу, включившему в себя 29 исследований с 8503 пациентами) [30]. При этом показатели чувствительности и специфичности мПМРТ варьируют в зависимости от морфологической классификации и анатомической зоны поражения предстательной железы от 50% до 100% и от 96% до 100% соответственно [31, 32]. К примеру, при поражении передней поверхности предстательной железы чувствительность и специфичность составили 80% и 99%, а при поражении задней поверхности – 88% и 98% соответственно [31].

1.2. Методы радионуклидной диагностики рака предстательной железы

Помимо первичного выявления опухолевого поражения предстательной железы всем больным РПЖ высокого риска (сумма Глисона >7 (ISUP 2-5), ПСА >20 нг/мл, местно-распространенные опухоли, наличие болевого синдрома) и пациентам с биохимическим рецидивом (БХР) (повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл после хирургического лечения или повышение уровня ПСА на 2,0 нг/мл относительно надира после различных видов лучевой терапии) в современных клинических рекомендациях обязательно проведение стадирования заболевания [6, 33, 34]. При оценке распространенности опухолевого процесса, помимо МСКТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза, большую роль играют радионуклидные исследования, такие как остеосцинтиграфия (ОСГ), однофотонная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [7, 34].

Главными преимуществами методов изотопной диагностики перед стандартными методами лучевой диагностики является высокая чувствительность (80-100%) и возможность обследовать организм в режиме “всё тело” за одно исследование [26].

1.2.1. Остеосцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография при раке предстательной железы

Остеосцинтиграфия (ОСГ) остается краеугольным камнем в диагностике костных метастазов у больных РПЖ. Это высокочувствительный диагностический метод, использующий фосфатные комплексы, меченные короткоживущей радиоактивной меткой – изомером изотопа технеция (^{99m}Tc). Данный метод позволяет за одно исследование полностью визуализировать всю костную систему и выявить физиологическое и патологическое распределение радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП).

Характер распределения препарата пропорционален трем факторам: повышению активности костного ремоделирования (в результате нарушения физиологического равновесия между остеокластами и остеобластами), увеличению проницаемости сосудов и усилению локального кровотока [2]. Индикатор усиленно поглощается костной системой, быстро выходясь из мягких тканей после внутривенной инъекции, что способствует высокой контрастности получаемых изображений. Несмотря на появление более чувствительных, специфичных и точных способов диагностики костных метастазов, таких как диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ-МРТ) всего тела и ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F-NaF}$, $^{68}\text{Ga-ПСМА}$, $^{18}\text{F-ПСМА}$ [26, 35], ОСГ остается наиболее широко используемым методом диагностики костных метастазов у больных РПЖ. Обусловлено это в первую очередь высокой чувствительностью метода (79%), даже на фоне вышеперечисленных исследований, доступностью (особенно на фоне ПЭТ/КТ) и относительно невысокой стоимостью [2, 26]. Таким образом, ОСГ в режиме “всё тело” (“whole body”) остается стандартом в оценке распространенности поражения костной системы при РПЖ. К тому же важным преимуществом ОСГ является оценка ответа на терапию костных метастазов, а динамичное развитие радионуклидной терапии и тераностики

делает ОСГ и другие методы радионуклидной диагностики обязательным условием для начала терапии и её продолжения [36, 37].

Не стоит на месте и собственное развитие остеосцинтиграфий. Всё активнее начинают внедряться методы количественных оценок поражения метастазами скелета по данным ОСГ, обладающие несомненным преимуществом перед визуальным способом [38, 39], в первую очередь в плане мониторинга проведенной терапии, особенно радионуклидной, где наличие метаболически активных очагов поражения является обязательным условием для начала лечения [36, 40, 41].

Огромным шагом вперед стало появление технологии однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и совмещение с компьютерной томографией (КТ) – ОФЭКТ/КТ. Данный метод визуализации позволяет получить полноценные трехмерные изображения распределения РФЛП в организме пациента, усиливая контрастность получаемых снимков, определить более четкую визуализацию очагов накопления РФЛП и более точную анатомическую привязку [42]. Появление гибридных ОФЭКТ/КТ предоставило уникальную возможность визуализировать, сопоставить и совместить метаболические и структурные изменения за одно исследование, что значительно повысило чувствительность, специфичность и точность данного типа диагностики [42, 43].

Дальнейшим шагом является развитие новых алгоритмов реконструкции наподобие xSPECT, обеспечивающих полную интеграцию ОФЭКТ и КТ данных во время реконструкции. Данные компьютерной томографии с высоким пространственным разрешением используются в качестве системы отсчета и улучшают пространственное разрешение ОФЭКТ данных, что позволяет получить изображения с гораздо более высоким разрешением [44, 45]. Согласно проспективному исследованию, напрямую сравнившему 200 исследований костной системы одних и тех же пациентов, полученных с помощью стандартного алгоритма ОФЭКТ/КТ и нового алгоритма реконструкции xSPECT/CT, диагноз пациента меняется в 20%

случаев после применения xSPECT. В 71% случаев xSPECT предоставил большее количество диагностической информации – на каждое диагностическое исследование было выявлено в среднем на 2,4 дополнительных очага поражения костной системы [46]. А технологии количественной оценки данных позволяют внедрить в ОФЭКТ/КТ-исследования значения standardized uptake value (SUV) как при ПЭТ/КТ, что позволяет объективнее оценивать эффективность терапии и изменить ее при необходимости [47, 48].

1.2.2. Позитронная эмиссионная компьютерная томография при раке предстательной железы

Позитронная эмиссионная томография имеет ключевую роль при дифференциальной диагностике местного рецидива и/или метастатического поражения лимфоузлов, костей у пациентов с выявленным биохимическим рецидивом (БХР) после проведенного радикального лечения [7, 28]. Основную роль при ПЭТ/КТ играет выбор РФЛП, позволяющий как отразить физиологические процессы организма, так и избирательно накопиться в определенном органе или клетках [8].

Со времен внедрения в клиническую практику ПЭТ/КТ и по настоящее время наиболее распространенным и универсальным РФЛП для диагностики опухолевых процессов является фтордезоксиглюкоза, меченая изотопом фтора-18 (^{18}F -ФДГ). С данным препаратом выполняется около 90-95% всех ПЭТ/КТ исследований. В основе механизма накопления данного РФЛП лежит принцип эффекта Варбурга – стремительно пролиферирующие клетки производят энергию преимущественно при помощи очень активного гликолиза с последующим образованием молочной кислоты, а не посредством медленного гликолиза и окисления пирувата в митохондриях с использованием кислорода, как в большинстве нормальных клеток. Скорость метаболизма в быстро делящихся клетках увеличивается до 200 раз, что обуславливает активное накопление ^{18}F -ФДГ в данных клетках, к которым

помимо опухолей относятся очаги воспаления и инфекций, что приводит к трудностям при дифференциальной диагностике вышеописанных патологий [49]. В частности, аккумуляция ^{18}F -ФДГ может происходить как в нормальной ткани при доброкачественной гиперплазии, так и в злокачественных клетках предстательной железы, что предполагает невысокую диагностическую ценность данного РФЛП при первичной визуализации РПЖ [50].

Это предположение подтверждается в исследованиях Minamimoto et al. где было рассмотрено использование ^{18}F -ФДГ при выявлении РПЖ у 50 пациентов с повышенным уровнем ПСА в сыворотке крови с последующей морфологической верификацией процесса. Чувствительность и специфичность составили 51,9% и 75,7% для всей предстательной железы, 73% и 64% для периферической зоны и 22,7% и 85,9% для центральной зоны соответственно [51]. На гораздо большей выборке при анализах результатов японской общенациональной программы скрининга ЗНО в период с 2006 по 2009 гг., где 155 456 бессимптомным пациентам было выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, чувствительность метода при обнаружении РПЖ составила всего 37% [52].

Такая невысокая чувствительность ^{18}F -ФДГ именно при диагностике РПЖ объясняется медленным развитием данного патологического процесса и, соответственно, низким метаболизмом глюкозы [53]. В современных клинических рекомендациях ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не рекомендована для первичной диагностики ЗНО предстательной железы и оценки распространенности опухолевого процесса у больных РПЖ из-за низкой чувствительности данного РФЛП, проигрывая в приоритетности выбора метода как другим РФЛП (^{11}C -холин, ПСМА-трейсеры), так и МСКТ с МРТ [34, 54]. Стоит отметить полезность применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в подгруппе пациентов с низкодифференцированными (сумма Глисона >7) опухолями предстательной железы [55, 56].

Низкая диагностическая эффективность глюкозы в визуализации РПЖ поставила задачу поиска альтернативных РФЛП, способных улучшить чувствительность и специфичность метода. Одним из таких препаратов стал холин, меченный углеродом-11 (^{11}C -холин) или фтором-18 (^{18}F -холин). Холин является субстратом для синтеза фосфатидилхолина, который интегрируется в фосфолипиды клеточных мембран. Увеличение активности ферментов холинкиназы и фосфолипазы в клетках РПЖ приводит к интенсификации транспорта холина в клетку и его накоплению в липидных комплексах мембран злокачественно трансформированных клеток. Являясь неспецифичным РФЛП, как и ^{18}F -ФДГ, холин может накапливаться как в нормальной ткани и при доброкачественной гиперплазии, так и в злокачественных клетках рака предстательной железы [57].

В различных исследованиях был проанализирован потенциал применения ^{11}C -холина и ^{18}F -холина для первичной диагностики РПЖ. Полученные результаты свидетельствовали о разбросе показателей чувствительности от 63,8% до 86,5% [58, 59, 60]. При этом единственным статистически значимым фактором ($p < 0,001$) в накоплении РФЛП, по всей видимости, является размер опухолевого процесса [61]. В частности, в исследовании Martorana et. al. холин продемонстрировал чувствительность в 83% и 4% при обнаружении образований размером более 5 мм и менее 5 мм соответственно и общую чувствительность в 66% [62]. Полученные данные также не позволяют рекомендовать трейсеры на основе холина в качестве рутинного способа первичной диагностики РПЖ.

В то же время холин неплохо показал себя при визуализации метастатического поражения лимфатической и костной систем. В работе, включившей в себя 130 пациентов с РПЖ среднего и высокого риска, чувствительность в обнаружении опухолевого поражения лимфатических узлов составила 66%, специфичность – 96%, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 82% и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 92% [63]. Эти показатели

соответствуют полученным данным в исследовании Schiavina et al., проводивших оценку 57 пациентов с той же целью – чувствительность составила 60%, специфичность – 97%, ПЦПР – 90%, ПЦОР – 87% [64].

Еще одной опцией для применения ПЭТ/КТ с холином является диагностика костного метастазирования. Холин не накапливается в дегенеративных изменениях костной системы, что выгодно отличает его от фосфатных комплексов – основных РФЛП, используемых при поиске костных метастазов у больных РПЖ. Таким образом, ПЭТ/КТ с холином является хорошей альтернативой для ОСГ, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторидом натрия (NaF) [65, 66]. По данным нескольких исследований, сравнивающих результаты ПЭТ/КТ с холином, ПЭТ/КТ с ^{18}F - NaF , ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ и ОСГ в диагностике костного метастазирования у пациентов, страдающих раком предстательной железы в различных комбинациях – ПЭТ/КТ с холином, с ^{18}F - NaF и ОФЭКТ/КТ продемонстрировали преимущество в чувствительности и специфичности по сравнению с ОФЭКТ и ОСГ. При этом ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином показал выше специфичность и ниже чувствительность, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F - NaF в выявлении костных метастазов у пациентов, страдающих РПЖ [67, 68, 69, 70].

Значимость холина отмечена и в диагностике рецидивов рака простаты при БХР. В работе И.П. Асланиди и др. проанализированы 85 ПЭТ/КТ-исследований с ^{11}C -холином, в результате чего были получены следующие данные метода: чувствительность – 66%, специфичность – 86%, диагностическая точность – 74%, ПЦПР – 87%, ПЦОР – 64% [9]. Более высокие показатели были получены в исследовании G. Giovacchini et. al., составив: 85%, 93%, 89%, 91% и 87% соответственно, что, скорее всего, обусловлено гораздо большей выборкой пациентов ($n=358$) включенных в исследование [71]. При этом стоит отметить, что назначение ПЭТ/КТ с холином непосредственно после недавно проведенной гормональной терапии снижает показатели чувствительности метода из-за блокировки включения

холина в опухолевые клетки на фоне недавнего приема гормональной терапии [72, 73].

Как уже было сказано выше, ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F-NaF}$ показывает большую чувствительность и специфичность в диагностировании вторичного поражения скелета, чем остеосцинтиграфия. Фторид натрия, меченный 18-фтором, был впервые предложен для сканирования костной системы в 1962 г. Vlaui et al. [74] и одобрен для клинического применения в 1972 г.

Из-за бурного развития рынка производства генераторов молибдена-99 (Mo-99) и лучших характеристик изомера дочернего изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для гамма-камер по сравнению с фотонами высокой энергии 18-фтора, данный РФЛП не приобрел широкой популярности, уступив место фосфатным комплексам, меченным $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Но широкое распространение ПЭТ/КТ сканеров в последние несколько десятилетий по всему миру снова пробудило интерес к данному препарату [75].

Главный вывод, который можно сделать из исследований, сравнивающих возможности ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F-NaF}$ и ОСГ, заключается в том, что ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F-NaF}$ опережает по чувствительности и специфичности ОСГ [26, 76, 77, 78]. $^{18}\text{F-NaF}$ лучше и быстрее накапливается в костной системе, чем фосфатные комплексы, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$, что позволяет добиться улучшенной контрастности изображения. Важными преимуществами являются лучшая разрешающая способность ПЭТ-детекторов по сравнению с гамма-камерами и более интенсивное накопление $^{18}\text{F-NaF}$ в литических метастазах, чем фосфатные комплексы, что позволяет выявить более мелкие очаги поражения, не определяемые при планарной ОСГ [79, 80].

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) – это мембранный гликопротеин, изначально выявленный в 1987 г., как высокоэкспрессированный белок эпителиальных клеток у пациентов с РПЖ. Физиологически ПСМА экспрессируется на мембранах клеток предстательной железы, слезных и слюнных железах, печени, селезенке, тонкой и толстой кишке, почках. При этом количество ПСМА на

поверхности опухолевых клетках при РПЖ значительно повышается (от 100 до 1000 раз) по сравнению с нормальными клетками, что позволяет не только проводить опухолеспецифичную таргетную диагностику РФЛП основанными на данном антигене, но также использовать данные ПЭТ/КТ с ПСМА-трейсерами как независимый прогностический фактор агрессивности течения опухолевого процесса [10].

Превосходство ПЭТ/КТ с ПСМА по диагностической точности над холином показано группой авторов в исследовании Afshar-Oromieh A. et al., сравнивших диагностическую эффективность ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА и с ^{18}F -холином в визуализации патологических очагов у 37 больных с биохимическим рецидивом при РПЖ. Диагностическое превосходство ^{68}Ga -ПСМА над ^{18}F -холином в обнаружении метастазов рака простаты было неоспоримо: 78 очагов у 32 пациентов против 56 очагов у 26 пациентов соответственно. Главным фактором, влияющим на чувствительность ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА и с ^{18}F -холином, является уровень ПСА на момент исследования. Так, при ПСА $>2,82$ нг/мл с помощью ^{68}Ga -ПСМА удалось обнаружить очаги у 100% пациентов, а с помощью ^{18}F -холина — у 91% пациентов, в то время как при ПСА $<2,82$ нг/мл разница в чувствительности была гораздо существеннее — 69% против 44% соответственно [81].

Согласно современным клиническим рекомендациям, применение ПЭТ/КТ с ПСМА у больных РПЖ наиболее целесообразно выполнять с целью первичного стадирования больных РПЖ, а также при поиске опухолевых очагов у больных с БХР [34]. При этом стоит отметить важный нюанс – ПСМА-таргетные РФЛП имеют значительные различия в фармакокинетике и фармакодинамике. На данный момент существуют 4 основных ПСМА препарата:

- циклотронные: ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{18}F Piflufolastat (DCFPyL);
- генераторные: ^{68}Ga -ПСМА-11 и ^{68}Ga -ПСМА-617.

В рекомендациях National Comprehensive Cancer Network – Национальной Всеобщей Онкологической Сети (NCCN) указаны для

применения только 2 препарата – ^{68}Ga -ПСМА-11 и ^{18}F Piflufolastat (DCFPyL) [34], при этом в клинической практике России данные препараты практически не применяются, на рынке РФЛП главенствуют ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{68}Ga -ПСМА-617. Главным преимуществом первых двух препаратов по сравнению с ^{18}F -ПСМА-1007 является значительно большая специфичность в диагностике рецидивирующего РПЖ – 96%, 97% и 81% соответственно, что обусловлено ложноположительным накоплением ^{18}F -ПСМА-1007 в ганглиях, лимфоузлах и костных структурах [82]. В исследовании Alberts I. et. al., где было проведено прямое сравнение ^{18}F -ПСМА-1007 и ^{68}Ga -ПСМА-11, процент ложноположительных и неопределенных результатов, полученных при сканировании 122 пациентов обоими препаратами, составил 13% против 1% и 17,2% против 8,25% соответственно [83].

К тому же следует помнить о различиях в эффективности ПЭТ/КТ с ПСМА-трейсерами в зависимости от уровня ПСА на момент проведения сканирования, что связано с влиянием андрогенной депривационной терапии (АДТ) на экспрессию ПСМА на поверхности опухолевых клеток. Результаты различных исследований показывают, что краткосрочная АДТ увеличивает экспрессию ПСМА, в то же время длительная АДТ уменьшает накопление ПСМА-лигандов за счет уменьшения размеров опухолевых поражений [84, 85, 86].

Анализ крупнейших отечественных и англоязычных баз данных (Elibrary, PubMed, Elsevier) показал редкую встречаемость исследований, оценивающих возможности ПЭТ/КТ с ПСМА-таргетными РФЛП в дифференцировке доброкачественных и злокачественных процессов в предстательной железе, что легко объяснить относительно недавним внедрением данного РФЛП в широкую клиническую практику.

Единственный на данный момент мета-анализ включает в себя 7 исследований, проведенных с целью первичной диагностики опухолевого процесса по данным ПЭТ/КТ с ПСМА-трейсерами. Основываясь на относительно небольших выборках пациентов (от 15 до 97) исследования

показали высокую чувствительность (от 88,8% до 100%) и разнообразные показатели специфичности (от 44,6% до 100%) [125].

Еще одной опцией проведения ПЭТ-КТ с ПСМА является навигация для прицельной биопсии предстательной железы у пациентов с высоким риском РПЖ и отрицательными результатами предыдущих биопсий [87].

И, конечно же, в условиях бурного развития ПСМА терапевтических РФЛП на основе ^{177}Lu и ^{225}Ac ПЭТ/КТ с ПСМА является важнейшим инструментом для назначения данной терапии и оценки её эффективности [88, 89].

1.3. Факторы риска, системы стратификации и прогнозирования течения рака предстательной железы

Накопленный клинический опыт позволяет с уверенностью говорить о гетерогенности развития и течения РПЖ. У одних пациентов болезнь протекает латентно и не влияет на качество и продолжительность жизни, у других выявляется на поздних стадиях и быстро приводит к летальному исходу. Исходя из этих факторов, становится очень важным найти предикторы, которые могут предсказать течение заболевания и подобрать оптимальную тактику лечения.

У пациентов с РПЖ наиболее значимыми факторами риска являются предикторы развития БХР, метастатического прогрессирования и развития КРРПЖ.

При анализе различных источников наиболее значимыми предикторами развития БХР являются предоперационный уровень ПСА ($>7,25-7,5$ нг/мл), морфологическая дифференцировка по шкале Глисон (≥ 7), объем первичной опухоли по классификации Т ($\geq 2\text{c}-3\text{a}$), а также наличие позитивного хирургического края после проведенной радикальной простатэктомии [90, 91, 92, 93].

При этом в исследовании Allot E. N. et al. ожирение является фактором риска биохимического рецидива (БХР) рака простаты после проведенной

радикальной простатэктомии (РПЭ) вне зависимости от возраста пациента и гетерогенных особенностей опухоли [94].

Существуют установленные опухоль-специфические факторы, которые играют роль в прогрессировании РПЖ или уменьшении времени перехода заболевания в кастрационно-резистентную форму РПЖ. К ним относятся – индекс Глисона (>7), надир ПСА $>0,2$ нг/мл и время до достижения надира ПСА больше чем 6 месяцев [95]. Время до появления метастазов и объем заболевания признаны доказанными независимыми прогностическими факторами времени до развития КРРПЖ [97].

Коллегия американских патологов (College of American Pathologists) разделили прогностические факторы на 3 подтипа:

I подтип - факторы, прогностическая ценность которых доказана, и они успешно применяются в клинической практике;

II подтип - факторы, изученные теоретически, но нет крупных исследований, где их значимость статистически доказана;

III подтип - все другие факторы, которые недостаточно изучены, чтобы показать их прогностическую ценность.

Факторы I категории включают в себя инициальный уровень ПСА, сумму баллов по шкале Глисон, стадию заболевания по системе TNM и состояние краев резекции. Ко II категории относятся объем опухолевой ткани, гистологический подтип и ДНК-плоидность. В III категорию факторов входят периневральная инвазия, нейроэндокринная дифференцировка, ядерная атипия, микрососудистая плотность, уровень пролиферативной активности и различные молекулярные маркеры (онкогены и опухолевые супрессоры). Эта классификация была подтверждена и рекомендована к использованию экспертами ВОЗ [11].

На основе вышеперечисленных факторов I категории (кроме состояния краев резекции) была разработана классическая система прогнозирования локализованного РПЖ, состоящая из трех категорий риска (низкий, средний

и высокий). В зависимости от организации, составляющей систему, есть небольшие отличия, но в целом можно прийти к следующей градации:

- Низкий риск: T1-T2a, индекс Глисона ≤ 6 , ПСА ≤ 10 нг/мл;
- Средний риск: T2b или T2c, индекс Глисона =7, ПСА от 10 до 20 нг/мл;
- Высокий риск: T3-4, индекс Глисона от 8 до 10, ПСА >20 нг/мл [97].

Также можно отметить разработанную в последние годы пятиуровневую классификацию Кембриджской прогностической группы (Cambridge Prognostic Group - CGP). Было продемонстрировано, что она является лучшим предиктором смерти от РПЖ, чем традиционные трехуровневые классификации [98, 99].

Система CGP состоит из пяти категорий:

- 1 категория: T1-T2, индекс Глисона ≤ 6 , ПСА ≤ 10 нг/мл;
- 2 категория: T1-T2 и ПСА от 10 до 20 нг/мл или индекс Глисона 3+4 =7;
- 3 категория: T1-T2, ПСА от 10 до 20 нг/мл, индекс Глисона 3+4 =7 или T1-T2 и индекс Глисона 4+3 =7;
- 4 категория: T3 или ПСА >20 нг/мл или индекс Глисона =8;
- 5 категория: любые комбинации из индекса Глисона =8, ПСА >20 нг/мл или T3; или индекс Глисона 9-10 или T4 [100].

Основные различия между системой CPG и традиционными трехуровневыми системами заключаются в подразделении промежуточного риска на CPG2 с благоприятным прогнозом (индекс Глисона 3+4 или ПСА 10–20 нг/мл) и CPG3 с неблагоприятным прогнозом (индекс Глисона 3+4 и ПСА 10–20 нг/мл или индекс Глисона 4+3), а также разбивка группы высокого риска на CPG4 (индекс Глисона =8, ПСА >20 нг/мл или стадия T3) и CPG5 (с двумя подтипами – первый из комбинации индекса Глисона =8, ПСА >20 нг/мл или T3, второй - индекс Глисона 9–10 или T4) [100, 101]. Такое подразделение дает более тонкую и клинически значимую степень детализации по сравнению с традиционными трехуровневыми системами стратификации, что позволяет подобрать оптимальный метод терапии.

Отдельно хочется отметить совершенствование стандартной системы дифференцировки РПЖ по классификации Глисона в 2014 г. В классической устоявшейся системе Глисона уровень дифференцировки опухоли оценивают по 5-балльной шкале: 1 балл – наиболее высокодифференцированные клетки опухоли, 5 баллов – наиболее низкодифференцированные клетки опухоли, при этом учитывается сумма баллов наиболее распространенной и следующей за ней градации дифференцировки [102]. В 2014 г. на Международной конференции общества уропатологов на основе вышеописанной классической системы Глисона разработана новая классификация гистологической стратификации пациентов с РПЖ (табл. 1). В 2016 г. ВОЗ одобрила данную классификацию к применению [102, 103].

Таблица 1 – Гистологическая прогностическая классификация РПЖ международной ассоциации уропатологов (ISUP – International Society of Urologists)

Сумма баллов по Глисон	Группа ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 или 3+5 или 5+3)	4
9-10	5

Менее изученной остается ситуация со стратификацией риска метастатического рака предстательной железы. Как известно, наибольшей проблемой в лечении РПЖ является переход заболевания в кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) ассоциированный с прогрессией заболеваний и неблагоприятным прогнозом [105, 106].

Согласно современным клиническим рекомендациям КРРПЖ фиксируют при наличии уровня тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл или 1,7 нмоль/л в сочетании с:

- биохимическим прогрессированием: три последовательных повышения уровня ПСА с разницей в одну неделю с увеличением на 50% в двух измерениях от надира при уровне ПСА >2,0 нг/мл или

- рентгенологическим прогрессированием: появлением новых очагов – двух или более очагов в костной ткани или очага в мягких тканях, согласно Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей – RECIST [34].

Наиболее частой мишенью поражения метастазами являются кости, далее идут лимфатические узлы, менее часто выявляются висцеральные метастазы [106]. Практически у 90% пациентов с распространенной формой рака простаты определяются метастазы в кости, и примерно у 50% мужчин, перешедших в стадию кастрационной резистентности, поражение скелета метастазами произойдет в течении двух лет [107, 108]. Метастазы преимущественно поражают позвоночник, кости таза и ребра [109, 110].

Как уже было описано выше, остеосцинтиграфия остается основным методом визуализации вторичного поражения костной системы, обладая достаточно высоким уровнем чувствительности, относительно широкой доступностью и невысокой стоимостью по сравнению с альтернативными способами визуализации [2, 26, 35]. При этом до сих пор не разработан однозначный подход к интерпретации ОСГ. Есть системы, учитывающие количество и локализацию очагов поражения [111, 112], также существуют критерии, выработанные Prostate Cancer Working Group 3 – Рабочей Группой по Раку Простаты (PCWG3) [113], призванной избежать ошибок при оценке результатов ОСГ по типу симптома “вспышки”. Особняком на этом фоне стоят разработки количественных критериев оценки объема поражения костной системы, позволяющие наиболее объективно выявить объем поражения, вывести количественный коэффициент, от которого затем можно отталкиваться для оценки эффективности проводимой терапии [114, 115]. Наиболее известен показатель bone scan index (BSI) – индекс сканирования костей [116]. Этот количественный индекс отражает процентное поражение

костной системы метаболически активным метастатическим процессом. Вычисление BSI основано на результатах исследования, в котором была проведена аутопсия 158 костей тела человека и получены доли веса этих костей в целом скелете [18]. BSI рассчитывается путем суммирования долей каждой кости, выраженной в процентах от всего скелета [19].

Перспективным применением BSI является прогностическая оценка. Исследования пациентов с метастатическим поражением скелета показали, что повышение BSI приводит к увеличению риска смерти и уменьшению времени до наступления КРПЖ [117, 118, 119]. В отечественной литературе описан только один аналог – «костный метастатический индекс» (КМИ) рассчитываемый с использованием систем автоматизированной компьютерной диагностики (САКД) скелетных метастазов, что значительно упрощает расчеты и нивелирует субъективный фактор [3].

В заключение необходимо отметить, что на сегодняшний момент существуют различные методы радионуклидной диагностики при РПЖ. Однако только комплексный подход к выбору определенного метода и РФЛП для каждой конкретной ситуации с учетом клинико-морфологических особенностей заболевания поможет в выборе адекватной тактики лечения больных раком предстательной железы. Что касается применения методов количественной оценки накопления РФЛП по данным ОСГ в качестве предикторов развития неблагоприятного исхода заболевания и развития кастрационной резистентности при РПЖ, имеются различные публикации об этом, однако, остается нерешенной проблема стратификации пациентов по данным количественной оценки накопления РФЛП при ОСГ в дополнении к традиционным клинико-морфологическим предикторам.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре онкологии и лучевой терапии с курсом ПО (заведующий кафедрой д.м.н., профессор Зуков Р.А.) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (ректор д.м.н., профессор Протопопов А.В.) в период с 2019 по 2022 гг. Проведено ретро- и проспективное исследование по оптимизации подходов к ранней диагностике и прогнозированию течения заболевания с использованием радионуклидных методов исследования у больных раком предстательной железы.

Для выполнения поставленных задач были отобраны две группы пациентов. Сбор данных производился на базе КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского (главный врач д.м.н., профессор Зуков Р.А.) и Центра Ядерной Медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (директор Чанчикова Н.Г.). Все пациенты, входящие в группу проспективного исследования, подписали добровольное информированное согласие, проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

2.1. Общая характеристика материалов исследования

2.1.1 Характеристика пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования (первый этап)

В основу I этапа (ретроспективного) положены результаты наблюдения за 300 больными с морфологически подтвержденным диагнозом – аденокарцинома предстательной железы, которым на фоне АДТ с целью оценки распространенности опухолевого процесса были проведены радионуклидные исследования костной системы (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -холином и ОСГ, совмещенная с МСКТ). Был проведен анализ клинικο-морфологических параметров, оказывающих влияние на течение РПЖ, а также выявленных в результате обследования лабораторных и

радионуклидных (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, с ^{18}F -холином и остеосцинтиграфия, совмещенная с МСКТ) показателей.

Исследованы результаты 182 ПЭТ/КТ с ^{18}F ФДГ, 82 ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и 174 ОСГ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирфотехом, совмещенной с МСКТ вышеуказанных пациентов. Пациентам были проведены вышеперечисленные радионуклидные исследования с целью оценки распространенности опухолевого процесса.

Были проанализированы возможности оценки опухолевого поражения костной системы с помощью количественного радионуклидного индекса в качестве предиктора выживаемости и времени до развития кастрационной резистентности у больных РПЖ. У 51 пациента с первично выявленными костными метастазами по данным остеосцинтиграфии был вычислен количественный индекс костного метастазирования. У 37 пациентов были проведены контрольные ОСГ в период 24-36 недель после начального исследования на фоне проведенной лекарственной терапии костных метастазов и ИКМ рассчитан в динамике.

Критерии включения:

1. Аденокарцинома предстательной железы;
2. Проведенное радионуклидное исследование после выявления РПЖ.

Критерии исключения:

1. ЗНО другой локализации.

Распространенность опухолевого процесса у больных РПЖ была представлена следующим образом: I-II стадия – 137 (45,7%), III – 102 (34%), IV – 61 (20,3%) (рисунок 1).

Распределение пациентов по категории Т: Т1 – 22 (7,3%), Т2 – 132 (44%), Т3 – 128 (42,7%) и Т4 – 18 (6%). Подавляющее количество пациентов – 275 (91,7%) на момент проведения радионуклидного исследования имело статус поражения лимфоузлов N0 и только 25 (8,3%) N1. У 238 (79,3%)

пациентов отсутствовали отдаленные метастазы – категория M0 и у 62 (20,7%) пациентов были диагностированы диссеминированный опухолевый процесс в виде поражения нерегионарных лимфатических узлов – категория M1a.

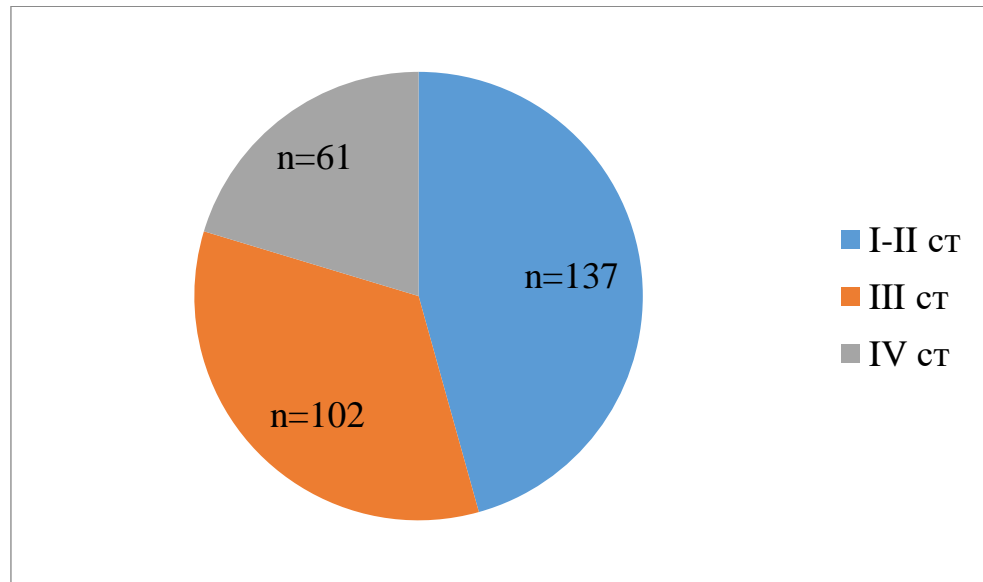


Рисунок 1 – Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания

Анализ морфологических свойств биопсийного материала показал следующее распределение на подгруппы высокой (2-6 баллов) – 138 (46%), умеренной (7 баллов) – 77 (25,7%) и низкой (8-10 баллов) – 85 (28,3%) степени дифференцировки (рисунок 2).

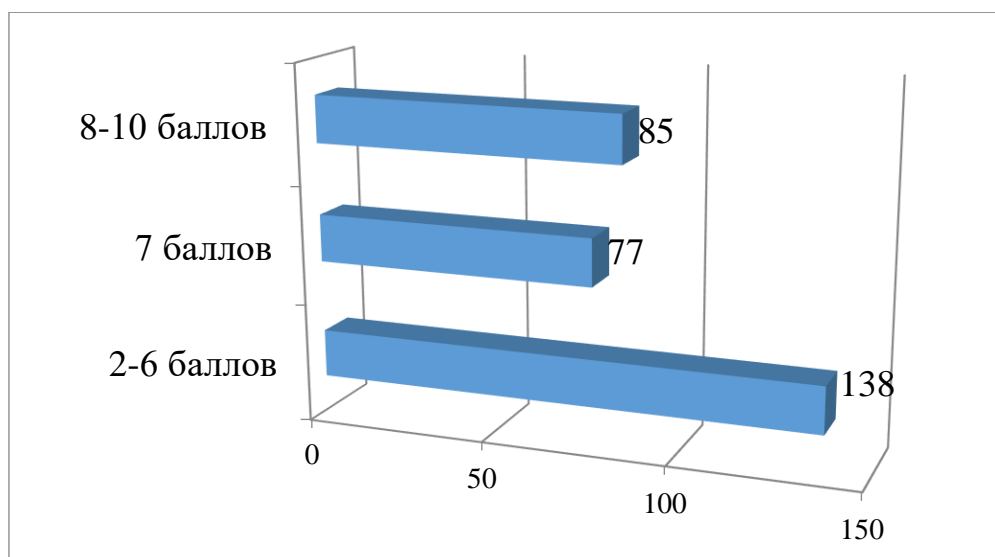


Рисунок 2 – Распределение пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Глиссону

На момент проведения радионуклидного исследования (ОСГ или ПЭТ/КТ) у подавляющего большинства пациентов – 226 (75,33%) уровень ПСА составлял меньше 10 нг/мл. Медиана ПСА на момент ОСГ или ПЭТ/КТ составила 1,7 [0,1-36,9] нг/мл. Общее распределение пациентов по уровню ПСА на момент радионуклидного исследования представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика больных по уровню ПСА

Уровень ПСА	Количество больных РПЖ	
	п	%
до 10 нг/мл	226	75,3
11-20 нг/мл	26	8,7
21-100 нг/мл	33	11,0
более 100 нг/мл	15	5,0
Всего	300	100

Медиана ПСА на момент проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составила 1,4 [0,1-49,3] нг/мл, на момент проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином 1,8 [0,13-18,9] нг/мл, а при проведении ОСГ, совмещенной с МСКТ – 1,7 [0,15-47,8] нг/мл.

Из 300 пациентов – 277 (92,3%) получали гормонотерапию, 88 (29,3%) были прооперированы в объеме радикальной простатэктомии (РПЭ),

радикальный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) был проведен 117 (39%) пациентам, 37 (12,3%) брахитерапия.

Медиана наблюдения за пациентами составила 52 [16-86] мес.

2.1.2 Характеристика пациентов, включенных в проспективную часть исследования (второй этап)

При II этапе (проспективном) были отобраны 30 пациентов без морфологически верифицированного РПЖ с подозрением на наличие опухолевого процесса по следующим лабораторно-инструментальным критериям: уровень ПСА в «серой зоне» 2-10 нг/мл и PI-RADS 3 по данным мпМРТ ОМТ.

Всем им было проведено ПЭТ/КТ с опухолетропным РФЛП ^{18}F -ПСМА и биопсия предстательной железы.

Критерии включения:

1. мпМРТ (Pi-RADS 3);
2. Уровень ПСА (2-10 нг/мл).
3. Подписанное пациентом информированное согласие.

Критерии исключения пациентов второй группы из исследования:

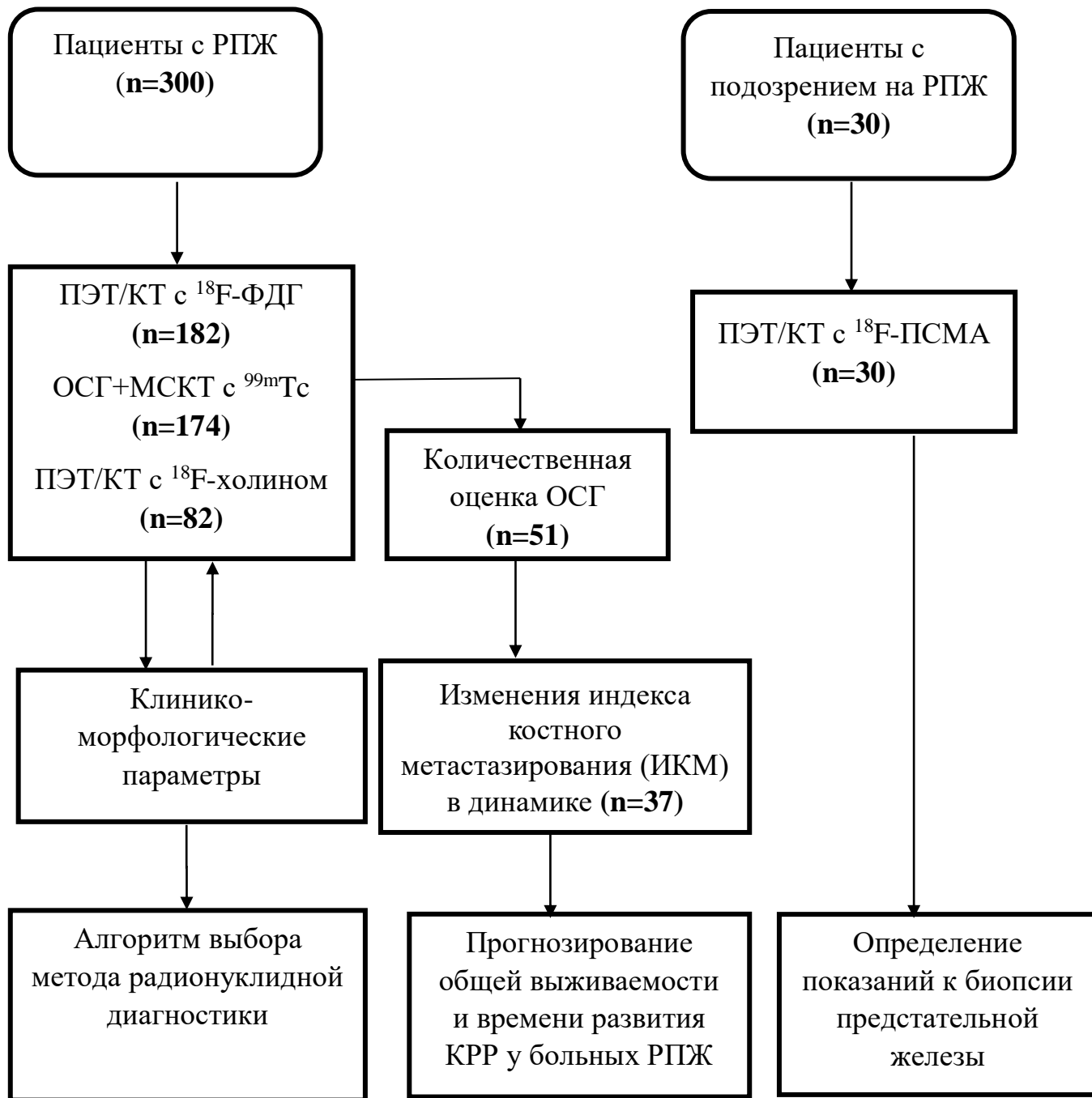
1. Наличие в анамнезе заболеваний, при которых может происходить гипераккумуляция ^{18}F -ПСМА (болезнь Педжета, саркоидоз);
2. Отказ пациента от участия в исследовании.

Медиана уровня ПСА на момент проведения ПЭТ/КТ составила 8,6 [3,5-9,1] нг/мл.

Все пациенты были отслежены в течении последующих 12 мес. после проведения ПЭТ/КТ и биопсии с контрольными измерениями уровня ПСА в сыворотке крови через каждые 3 мес. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП

ПРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП



2.2. Методы исследования

2.2.1 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и остеосцинтиграфия, совмещенная с МСКТ

ПЭТ/КТ выполнялись на томографе GE Discovery 600 (рисунок 4) на базе Центра ядерной медицины ФГБУЗ СКЦ ФМБА России (г. Красноярск).



Рисунок 4 – ПЭТ/КТ томограф GE Discovery 600

Использовались 2 протокола сканирования в зависимости от введенного РФЛП:

- при использовании ^{18}F -ФДГ исследования проводились натощак (последний приём пищи максимум за 6 часов до исследования, накануне исследования пациентам рекомендовалось исключить из питания продукты с высоким содержанием углеводов и сахара), РФЛП ^{18}F -ФДГ вводился

внутривенно в дозе 300-550 МБк и через 60-90 минут проводилось сканирование;

- при использовании ^{18}F -холина исследования проводились натощак (последний прием пищи максимум за 6 часов до исследования без водной нагрузки – с утра полностью исключалось потребление жидкости). РФЛП вводился внутривенно в дозе до 350 МБк, сканирование проводилось в два этапа: сразу после введения препарата и через 40 минут.

Всем пациентам, вне зависимости от выбранного РФЛП, проводилось стандартное исследование в режиме «всего тела» (от уровня глазниц до средней трети бедра) в сочетании с низкодозным КТ-сканированием для коррекции аттенуации ПЭТ-данных. Реконструкция изображения выполнялась автоматически с дальнейшим совмещением (fusion) реконструированных ПЭТ- и КТ-данных.

Остеосцинтиграфии выполнялись на двухдетекторном гибридном ОФЭКТ/КТ томографе Siemens SYMBIA T16 (рисунок 5) в режиме «Whole Body» по стандартной методике через 2-3 часа после внутривенного введения остеотропного РФЛП пирфотех $^{99\text{m}}\text{Tc}$ активностью 3-6 МБк на 1 кг массы тела пациента.

При недостаточной убедительности данных сцинтиграфии костей пациенту дополнительно выполнялось МСКТ зоны интереса с целью структурного подтверждения метастатического характера изменений, выявленных при ОСГ.



Рисунок 5 – ОФЭКТ/КТ томограф Siemens SYMBIA T16

Оценка изображений. Исследования ПЭТ/КТ, ОСГ и МСКТ оценивались врачами, имеющими специализацию по рентгенологии и радиологии.

Радионуклидные части исследований описывались первыми. К очагам, подозрительным на злокачественный процесс, относились все находки с гиперфиксацией РФЛП. Учитывались количество очагов, локализация (типичными для метастатического поражения являются позвонки, кости таза, ребра). При этом интенсивность накопления РФЛП не учитывалась в качестве критерия дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений.

Для всех отобранных ОСГ с гиперфиксацией РФЛП дополнительно высчитывался индекс костного метастазирования (ИКМ) в виде соотношения количества накопленных фотонов в патологических очагах к общему уровню фотонов всего скелета (рисунки 6, 7).

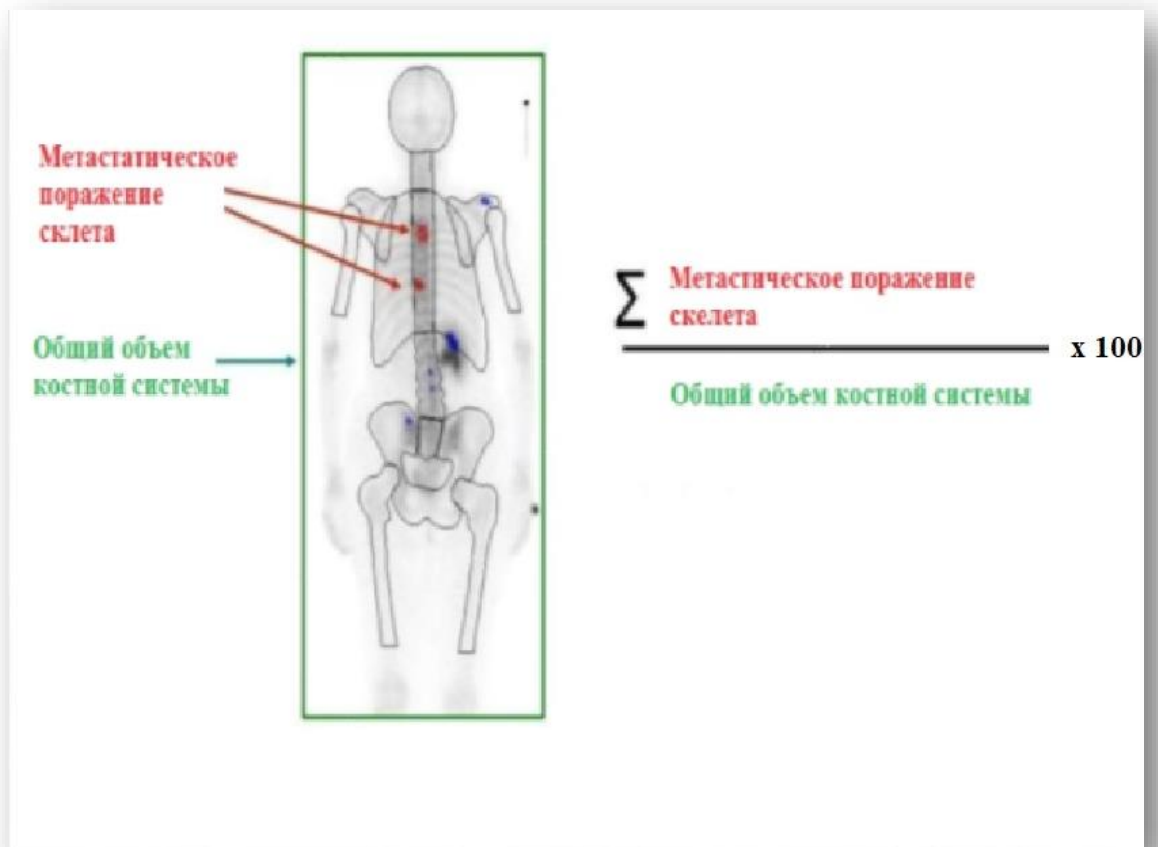


Рисунок 6 – Формула расчета ИКМ

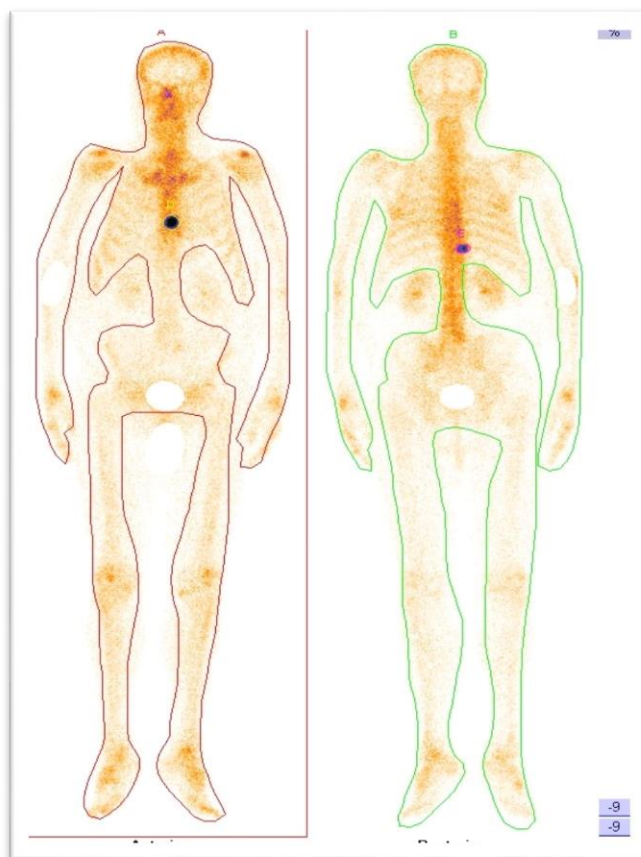


Рисунок 7 – Обработанная остеосцинтиграмма для расчета ИКМ

Выявление метастатических очагов по результатам КТ-частей исследований основывалось на типичной семиотике для данного метода визуализации (разнокалиберные очаги, участки повышенной плотности <885 единиц Хаунсфилда) и сопоставлении с радионуклидной частью исследования для оценки метаболической активности структурных изменений.

Поскольку гистологическое подтверждение костных метастазов практически не проводится, были приняты следующие стандарты оценки достоверности выявленных очагов:

- соответствие метаболической активности и характерной для метастазов структуры по данным остеосцинтиграфии, МСКТ, ПЭТ/КТ и МРТ;
- результаты повторных исследований при динамическом наблюдении.

Таким образом, при выявлении очага гиперфиксации РФЛП в костной системе по данным остеосцинтиграфии или ПЭТ/КТ результат трактовался как ОСГ-положительный или ПЭТ-положительный, при отсутствии гиперфиксации препарата – как ОСГ-отрицательный или ПЭТ-отрицательный соответственно.

Далее очаг гиперфиксации препарата сопоставлялся со структурными изменениями по данным МСКТ или МРТ. Если структурные изменения были характерны для метастатического поражения, результаты трактовались как ОСГ или ПЭТ истинно положительные. При результатах, не позволяющих однозначно интерпретировать результат как истинно положительный, для верификации диссеминации патологического процесса использовались результаты других методов лучевой визуализации костной системы (МРТ, ОСГ, МСКТ), повторных ПЭТ/КТ, клинические данные в процессе наблюдения, динамика ПСА, а также сочетание вышеперечисленного.

2.2.2 МРТ органов малого таза и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА

Протокол выполнения МРТ. Согласно современным рекомендациям, МРТ органов малого таза входит в обязательный объем обследований при диагностике РПЖ. Учитывая большое количество пациентов с данной патологией, провести им МРТ ОМТ в рамках одного медицинского учреждения не представляется возможным. Таким образом, пациентам, отобраным нами в проспективную часть исследования МРТ были проведены в различных медицинских учреждениях. Но все исследования были выполнены по стандартному протоколу мультипараметрической МРТ (мпМРТ). Этот протокол объединяет анатомические T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) и T1-ВИ с функциональной оценкой, включающей получение диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и построение карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), а также динамическое контрастное усиление (ДКУ) с внутривенным введением гадолиний содержащих препаратов и МР-спектроскопию.

Протокол выполнения ПЭТ/КТ. Обследования выполнялись на томографе GE Discovery 600 на базе Центра ядерной медицины ФГБУЗ СКЦ ФМБА России (г. Красноярск). Исследования проводились натощак (последний приём пищи максимум за 6 часов до исследования). РФЛП ^{18}F -ПСМА вводился внутривенно в дозе 300 МБк и через 60-90 минут проводилось сканирование. Всем пациентам выполнялся стандартный протокол обследования в режиме «всего тела» (от уровня глазниц до средней трети бедра) в сочетании с низкодозным КТ-сканированием для коррекции аттенуации ПЭТ-данных. Реконструкция изображения выполнялась автоматически с дальнейшим совмещением (fusion) реконструированных ПЭТ- и КТ-данных.

Оценка изображений. Исследования МРТ и ПЭТ/КТ оценивались врачами, имеющими специализацию по рентгенологии и радиологии.

Интерпретация полученных при МРТ ОМТ изображений предстательной железы проводилась согласно системе PI-RADS v2:

- PI-RADS 1: вероятнее всего доброкачественное;
- PI-RADS 2: вероятно доброкачественное;
- PI-RADS 3: неопределенное;
- PI-RADS 4: вероятно злокачественное;
- PI-RADS 5: вероятнее всего злокачественное.

При оценке ПЭТ/КТ с ПСМА оценивалась гиперфиксация РФЛП в предстательной железе, её характер (очаговый и/или диффузный), локализация и уровень накопления препарата (SUVmax).

2.3 Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовались компьютерные программы «Microsoft Office Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 26».

В работе применялись стандартные методы описательной, параметрической и непараметрической статистики. Оценка нормальности распределения количественных признаков выполнена с помощью критерия

Шапиро–Уилка. Если распределение признаков находилось в нормальных границах, для описания использовалось стандартное отклонение и среднее арифметическое. Сравнение между группами проводилось при помощи параметрического метода статистики (критерий Стьюдента).

Непараметрические показатели были представлены в виде медианы (Me), 10-й и 90-й перцентилей (С10–С90). Для сравнения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверность различий независимых выборок оценивали с помощью метода χ^2 . Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Корреляционные связи между исследуемыми переменными выявлялись через применение коэффициента корреляции Пирсона (для нормально распределенных количественных переменных), а также коэффициента Спирмена (в прочих случаях).

Количественную оценку статистических связей между клинко-морфологическими факторами и радионуклидными показателями опухолевого процесса проводили через расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена, оценки направленности, значимости и силы корреляционной связи. При этом направленность корреляции характеризовалась обратной и прямой связью. Сила корреляции оценивалась через означенные показатели: до 0,2 – очень слабая; 0,2 до 0,49 – слабая; 0,5 - 0,69 – средняя; в интервале 0,7-0,9 – высокая; свыше данных значений: 0,9 – как очень высокая; с допустимой значимостью $p = 0,05$.

Был проведен анализ диагностической эффективности радионуклидных методов исследования по следующим показателям:

- Чувствительность = истинно положительные (ИП)/истинно положительные (ИП)+ложноотрицательные (ЛО)
- Специфичность = истинно отрицательные (ИО)/истинно отрицательные (ИО)+ложноположительные(ЛП)
- Точность = (ИП+ИО)/(ИП+ИО+ЛП+ЛО)

- Прогностическая ценность положительного результата = $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП})$
- Прогностическая ценность отрицательного результата = $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО})$

С помощью ROC-анализа были определены значения ПСА, при которых рекомендуется назначение конкретного метода радионуклидной диагностики.

Анализ выживаемости и времени развития КРРПЖ выполнен по методу Каплана–Мейера. Вероятность худшей выживаемости и развития КРРПЖ была рассчитана с помощью показателя относительного риска (ОР).

Достоверность различий оценивали с помощью логрангового критерия и критерия χ^2 . Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

С целью исследования влияния ИКМ на наступление смертельного исхода и развития КРРПЖ были построены модели логистического регрессионного анализа с их калибровкой с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при диагностике костных метастазов рака предстательной железы

Были проанализированы ретроспективные данные 182 ПЭТ/КТ исследований с ^{18}F -ФДГ, проведенные у пациентов с морфологически верифицированным РПЖ с целью оценки распространенности опухолевого процесса. Отобраны ПЭТ-положительные результаты с ^{18}F -ФДГ, при которых отмечалось патологическое накопление РФЛП в костной системе, составившие 42 (23,1%) из 182 исследований, ПЭТ-отрицательные данные (без признаков патологического накопления РФЛП в костях) были выявлены при 140 (76,9%) из 182 исследований.

Очаги патологической гиперфиксации РФЛП, свидетельствующие о наличии метастатического поражения костей у пациентов с РПЖ, были получены в 39 из 42 (92,9%) случаев. При доброкачественных изменениях накопление препарата было выявлено в 3 из 42 (7,1%) случаев (таблица 3).

Таким образом, чувствительность и специфичность метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при выявлении метастатического поражения костной системы у пациентов с РПЖ составили 83% и 97,8%. Полные показатели информативности метода представлены в таблице 4.

Таблица 3 – Данные для расчета диагностических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, n=182

Результат ПЭТ/КТ	Подтвержден	Не подтвержден	Всего
ПЭТ-положительные	39 (ИП)	3 (ЛП)	42
ПЭТ-негативные	8 (ЛО)	132 (ИО)	140

Всего	47	135	182
--------------	----	-----	-----

Прим.: ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные

Таблица 4 – Диагностические показатели ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, n=182

Чувствительность	83%
Специфичность	97,8%
Диагностическая точность	94%
ПЦПР	92,9%
ПЦОР	94,3%

Пациенты были стратифицированы по стандартным предикторам течения РПЖ (стадия опухоли, классификация по TNM, сумма баллов по шкале Глисона) в зависимости от корректных результатов ПЭТ/КТ (ИП и ИО) – таблица 5.

Таблица 5 – Характеристика пациентов с корректными (ИП и ИО) результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, n=171

Характеристика	ПЭТ- позитивные (ИП = 39)	ПЭТ- негативные (ИО = 132)	p*	Всего (n = 171)
Стадия опухоли:				
I	0	2	-	2
II	1	68	=0,0001	69
III	11	55	-	66
IV	23	11	=0,0001	34
Категория по классификации TNM:				

T1	0	2	-	2
T2	3	71	=0,0001	74
T3	25	60	=0,0001	85
T4	7	3	=0,0001	10
N0	31	130	=0,1146	161
N1	4	6	=0,1146	10
M0	11	127	=0,0001	138
M1a	24	9	=0,0001	33
Сумма Глисона				
<7	6	66	=0,0003	72
=7	10	39	=0,0003	49
>7	19	31	=0,0003	50

* – статистическая значимая разница при $p < 0,05$

Проанализирована взаимосвязь между частотой поражения костной системы метастатическим процессом и стадией опухоли. Из полученных данных следует закономерность вероятности выявления костных метастазов по данным ПЭТ и стадией опухолевого процесса: 31,4% при III стадии и 65,7% при IV стадии (таблица 5), при этом различия были статистически значимыми при IV стадии ($p=0,0001$).

Выявлена взаимосвязь между метастатическим поражением костей и характеристикой опухоли предстательной железы (категория T по классификации TNM). Подавляющее большинство ПЭТ-положительных результатов было получено при T3 – 71,4 %, затем при T4 – 20,0 % (таблица 5), различия были статистически значимыми ($p=0,0001$).

Оценена вероятность выявления ПЭТ-позитивных костных метастазов и поражения лимфатических узлов (категория N по классификации TNM). В анализируемой группе значительно преобладали пациенты с категорией N0

(таблица 5). Подавляющее большинство положительных ПЭТ данных (88,6%) были получены в подгруппе N1, при N0 процент ПЭТ-позитивных исследований составил 11,4%, однако статистически значимой взаимосвязи выявлено не было ($p=0,1146$).

При оценке взаимосвязи диагностики метастазов в кости по данным ПЭТ-КТ и наличия отдаленных метастазов (категория М по классификации TNM) в анализируемой группе преобладали больные с категорией M1a (68,6%), при M0 положительные ПЭТ-данные были получены в 31,4% случаев (таблица 5). При этом различия были статистически значимыми ($p=0,0001$).

Изучена взаимосвязь критерия морфологической дифференцировки опухоли (сумма Глисона) и вероятности получения диагностики ПЭТ-положительных костных метастазов. Пациенты были разделены на три подгруппы: высокой дифференцировки (Глисон <7), умеренной (Глисон=7) и низкой (Глисон >7). При снижении дифференцировки опухоли вероятность получения ПЭТ-позитивного результата возрастала: 17,1% при Глисон <7 , 28,6% при Глисон=7 и 54,3% при Глисон >7 (таблица 5). Статистическая значимость различий между подгруппами была подтверждена ($p=0,0003$).

На рисунке 8 представлен пример выявления множественного распространенного поражения костной системы у пациента с первично выявленным РПЖ и неблагоприятными клинико-морфологическими показателями.

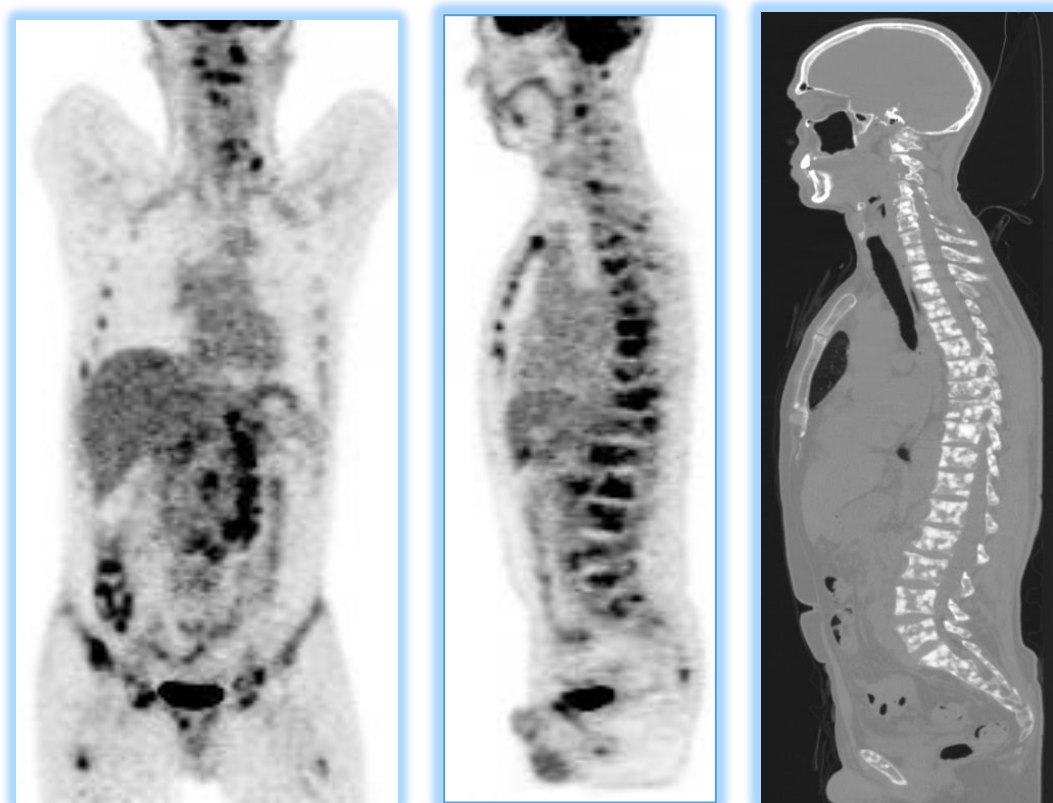


Рисунок 8. Пациент В. 64 г. T3bN1M1a, индекс Глисона 9, ПСА =107,3 нг/мл. Многочисленные очаги патологической гиперметаболической активности ($SUV_{max} = 7,8$) в участках остеосклеротической перестройки практически во всех костных структурах в зоне сканирования.

Медиана ПСА на момент проведения пациентам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составила 1,4 [0,1-49,3] нг/мл.

С целью определения показателя уровня ПСА для назначения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ был проведен ROC-анализ с определением площади (AUC) под кривой (рисунок 9).

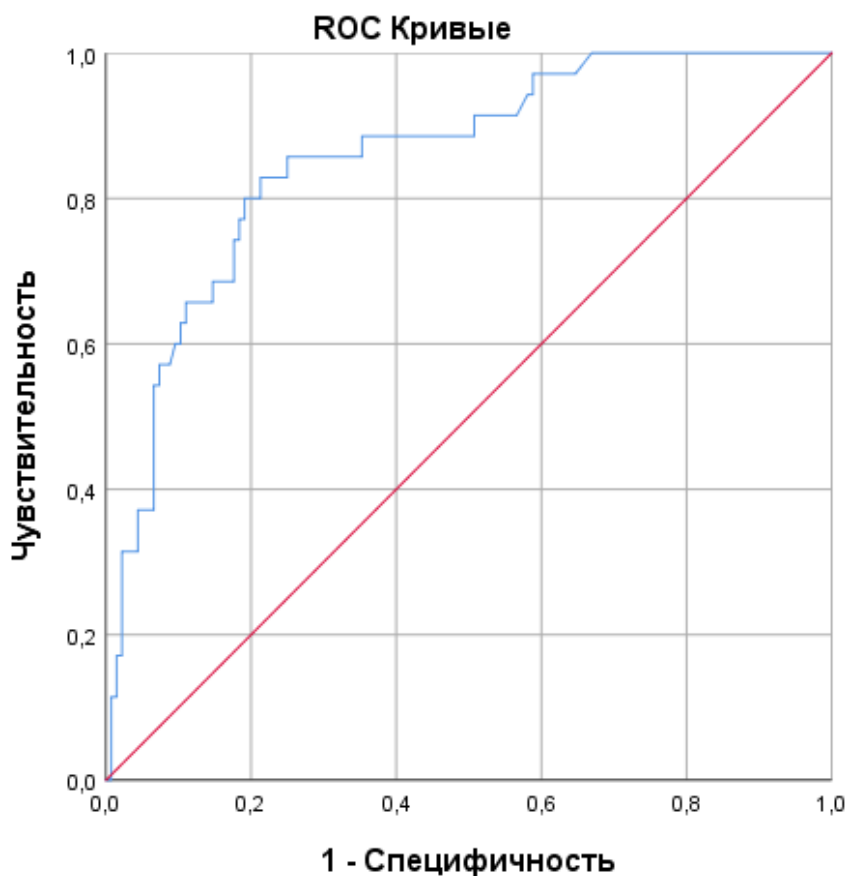


Рисунок 9 – ROC-кривая уровня ПСА у пациентов с РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

Точка отсечения ПСА составила 5,4 нг/мл при показателях чувствительности (80%) и специфичности (80,9%). При этом площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,86 \pm 0,034$ (ДИ 95% 0,78-0,92; $p=0,0001$), что указывает на очень хорошее качество прогностической модели.

Таким образом, анализ клинико-морфологических параметров у больных РПЖ показал наличие ряда показателей, ассоциированных с вероятностью выявления метастатического поражения костной системы по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных РПЖ: IV стадия заболевания, категории T3, T4 и M1a по классификации TNM, уровень Глисона >7 .

Полученные данные свидетельствуют о 80% чувствительности и 80,9% специфичности диагностики костных метастазов РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при уровне ПСА $\geq 5,4$ нг/мл.

3.2. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином при диагностике костных метастазов рака предстательной железы

Были проанализированы ретроспективные данные 82 ПЭТ/КТ исследований с ^{18}F -холином, проведенных у пациентов с морфологически верифицированным РПЖ для оценки диссеминации опухолевого процесса. ПЭТ-положительные результаты с ^{18}F -холином (при которых отмечалось патологическое накопление РФЛП в костной системе) составили 18 (21,9%) из 82, ПЭТ-отрицательные данные (без патологического накопления препарата в костных структурах) были выявлены при 64 (78,1%) из 82 исследований.

Истинно положительные (ИП) результаты ПЭТ/КТ, свидетельствующие о наличии метастатического поражения скелета у пациентов с РПЖ, были получены в 15 из 18 (83,3%) ПЭТ-позитивных случаев. Ложноположительные (ЛП) результаты получены в 3 из 18 (16,7%) ПЭТ-позитивных случаев (таблица 6).

Таким образом, чувствительность и специфичность метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином при выявлении метастазов в кости при РПЖ составили 88,2% и 95,4%. Полные показатели информативности метода представлены в таблице 7.

Таблица 6 – Расчет диагностических показателей ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином, n=82

Результат ПЭТ/КТ	Подтвержден	Не подтвержден	Всего
ПЭТ-позитивные	15 (ИП)	3 (ЛП)	18

ПЭТ- негативные	2 (ЛО)	62 (ИО)	64
Всего	17	65	82

Прим.: ИП – истинно положительные, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные, ЛО – ложноотрицательные

Таблица 7 – Диагностические показатели ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином, n=82

Чувствительность	88,2%
Специфичность	95,4%
Диагностическая точность	93,9%
ПЦПР	83,3%
ПЦОР	96,9%

Пациенты были стратифицированы по стандартным предикторам РПЖ (стадия опухоли, классификация по TNM, индекс Глисона) в зависимости от корректных результатов ПЭТ/КТ (ИП и ИО) – таблица 8.

Проанализирована взаимосвязь между выявлением метастазов в кости по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином и стадией опухоли. При увеличении стадии заболевания повышалась вероятность обнаружения костных метастазов (таблица 8), при этом различия при II и IV стадиях были статистически значимыми ($p=0,0001$).

При оценке взаимосвязи между вероятностью ПЭТ-положительных костных метастазов и характеристикой опухоли предстательной железы по категории T согласно классификации TNM (таблица 8) статистически достоверной взаимосвязи установлено не было ($p=0,1602$).

Таблица 8 – Характеристика пациентов с корректными (ИП и ИО) результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином, n=77

Характеристика	ПЭТ- позитивные (ИП = 15)	ПЭТ- негативные (ИО = 62)	p*	Всего (n = 77)
Стадия опухоли:				
I	1	5	-	6
II	3	38	=0,0001	41
III	4	17	-	21
IV	7	2	=0,0001	9
Категория по классификации TNM:				
T1	1	5	=0,1602	6
T2	7	39	=0,1602	46
T3	6	18	=0,1602	24
T4	1	0	=0,1602	1
N0	13	60	=0,1134	73
N1	2	2	=0,1134	4
M0	6	60	=0,0001	66
M1a	9	2	=0,0001	11
Индекс Глисона:				
<7	8	36	=0,5067	44
=7	3	17	=0,5067	20
>7	4	9	=0,5067	13

* – статистически значимая разница при $p < 0,05$

Также оценена взаимосвязь диагностики метастазов в кости по данным ПЭТ/КТ и статуса поражения лимфатических узлов (категория N по классификации TNM). Значительная часть положительных ПЭТ обследований (86,7%) были получены в подгруппе N0, при N1 процент

позитивных ПЭТ исследований составил 13,3% (таблица 8), при этом статистическая значимость взаимосвязи не была подтверждена ($p=0,1134$).

При оценке взаимосвязи ПЭТ-положительных результатов и отдаленных метастазов (категория М по классификации TNM) вероятность диагностики костных метастазов с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином составила 60% при М1а и 40% при М0 (таблица 8). При этом различия были статистически значимыми ($p=0,0001$).

Изучена взаимосвязь критерия морфологической дифференцировки опухоли (сумма Глисона) и вероятности получения ПЭТ-положительных обследований. Пациенты разделены на три подгруппы: высокой дифференцировки (Глисон <7), умеренной (Глисон $=7$) и низкой (Глисон >7). При Глисон <7 вероятность получения ПЭТ-позитивных данных составила 53,3%, при Глисон $=7$ – 20%, а при Глисон >7 – 26,7% (таблица 8). При этом доказать статистическую достоверность взаимосвязи между подгруппами доказать не удалось ($p=0,5067$).

Таким образом, анализ клинико-морфологических параметров у больных РПЖ показал наличие ряда показателей, ассоциированных с вероятностью выявления метастатического поражения костной системы по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином у больных РПЖ: II, IV стадии заболевания и категория М1а по классификации TNM.

Медиана ПСА на момент проведения пациентам ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином составила 1,8 [0,1-18,9] нг/мл.

С целью определения показателя уровня ПСА для назначения ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином был проведен ROC-анализ с определением площади (AUC) под кривой (рисунок 10).

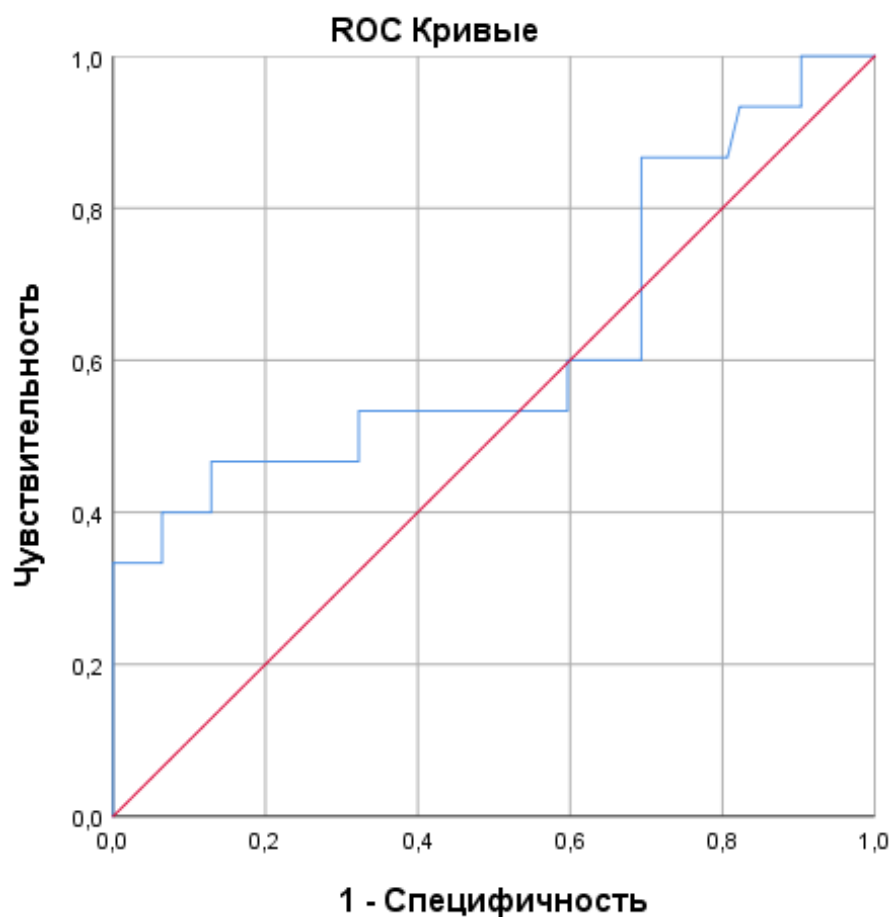


Рисунок 10 – ROC-кривая уровня ПСА у пациентов с РПЖ при ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином

Уровень ПСА составил 3,9 нг/мл при достаточно невысоких показателях чувствительности (53%) и специфичности (67,7%). Показатель значения площади под ROC-кривой (AUC) – $0,63 \pm 0,094$ (ДИ 95% 0,44-0,81; $p=0,131$), что также свидетельствует о среднем качестве прогностической модели.

3.3. Возможности остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ в диагностике и прогнозировании при метастатическом поражении костной системы у больных РПЖ

Были проанализированы ретроспективные данные 174 ОСГ с ^{99m}Tc -пирфотехом, проведенные у пациентов с морфологически верифицированным РПЖ с целью выявления костных метастазов. Патологическое накопление РФЛП в костной системе было выявлено в 64 (36,8%) из 174 исследований, отрицательные результаты ОСГ составили 110 (63,2%) из 174 исследований.

При неоднозначности результатов ОСГ (одиночные очаги, нетипичная локализация очагов, несовпадение клинико-морфологических данных) дополнительно проводилось МСКТ зоны интереса.

Истинно положительные результаты ОСГ, свидетельствующие о наличии метастатического поражения костной системы у больных РПЖ, были получены в 62 из 64 (96,8%) ОСГ-позитивных случаев. ЛП результаты получены в 2 из 64 (3,1%) ОСГ-позитивных случаев (таблица 14).

Таким образом, показатели чувствительности и специфичности ОСГ, совмещенной с МСКТ при определении метастатического поражения скелета у больных РПЖ составили 76,5% и 97,9%. Полные показатели информативности метода представлены в таблице 15.

Таблица 14 – Данные для расчета диагностических показателей ОСГ с ^{99m}Tc -пирфотехом, совмещенных с МСКТ, n=174

Результат ОСГ	Подтвержден	Не подтвержден	Всего
ОСГ- позитивные	62 (ИП)	2 (ЛП)	64
ОСГ- негативные	19 (ЛО)	91 (ИО)	110
Всего	81	93	174

Таблица 15 – Диагностические показатели ОСГ с ^{99m}Tc -пирфотехом, совмещенных с МСКТ, n=174

Чувствительность	76,5%
Специфичность	97,9%
Диагностическая точность	87,9%
ПЦПР	96,9%
ПЦОР	82,7%

Пациенты были сгруппированы по стандартным предикторам РПЖ (стадия опухоли, классификация по TNM, индекс Глисона, уровень ПСА на момент исследования) в зависимости от корректных результатов ОСГ (ИП и ИО) – таблица 16.

Проанализирована взаимосвязь между частотой ИП ОСГ результатов и стадией опухоли. Из полученных данных следует тенденция к наличию взаимосвязи между увеличением стадии опухолевого процесса и вероятностью диагностики костных метастазов по данным остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ: 16,1% при II стадии, 25,8% при III стадии и 58,1% при IV стадии (таблица 16), при этом различия были статистически значимыми при II и IV стадиями ($p=0,0001$).

Таблица 16 – Характеристика пациентов с корректными (ИП и ИО) результатами ОСГ с ^{99m}Tc -пирфотехом, совмещенных с МСКТ, n=153

Характеристика	ОСГ- позитивные (ИП = 62)	ОСГ- негативные (ИО = 91)	p*	Всего (n = 153)
Стадия опухоли:				
I	0	2	-	2
II	10	49	=0,0001	59

III	16	37	-	54
IV	36	3	=0,0001	39
Категория по классификации TNM:				
T1	0	3	-	3
T2	17	49	=0,0001	66
T3	34	38	-	72
T4	11	1	=0,0001	12
N0	45	90	=0,0001	135
N1	17	1	=0,0001	18
M0	22	89	=0,0001	111
M1a	40	2	=0,0001	42
Индекс Глисона:				
<7	19	52	=0,0037	71
=7	18	20	-	38
>7	25	19	=0,0037	44

* – статистически значимая разница при $p < 0,05$

Проанализирована взаимосвязь между вероятностью получения выявления костных метастазов по данным остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ и характеристикой опухоли предстательной железы (категория Т по классификации TNM). Распределение ОСГ-положительных исследований составило 27,4 %, 54,8 %, 17,7 % при Т2, Т3, Т4, соответственно, при этом была статистически значимая разность ($p = 0,0001$) при Т2 и Т4 (таблица 16).

Также оценена взаимосвязь получения ОСГ-позитивных результатов и статуса поражения регионарных лимфатических узлов (категория N по классификации TNM). В анализируемой группе значительно преобладали

пациенты с категорией N1 – 72,6 %, при N0 процент положительных ОСГ исследований составил 27,4 % (таблица 16), при этом была статистически подтверждена достоверность взаимосвязи ($p=0,0001$).

При оценке взаимосвязи вероятности получения положительных ОСГ результатов и наличия отдаленных метастазов (категория М по классификации TNM), 64,5% костных метастазов были диагностированы в подгруппе больных, относящихся к M1a, а 35,5% в подгруппе M0 (таблица 16). При этом различия были статистически значимыми ($p=0,0001$).

Изучена взаимосвязь критерия морфологической дифференцировки опухоли (индекс Глисона) и вероятности получения ИП ОСГ обследований. Большая часть (40,3%) всех ИП ОСГ исследований были в подгруппе низкодифференцированных (Глисон >7) опухолей предстательной железы (таблица 16). Достоверность различий была статически подтверждена ($p=0,0037$).

Рисунок 11 демонстрирует результаты одиночного поражения костной системы по данным ОСГ, совмещенной с МСКТ.

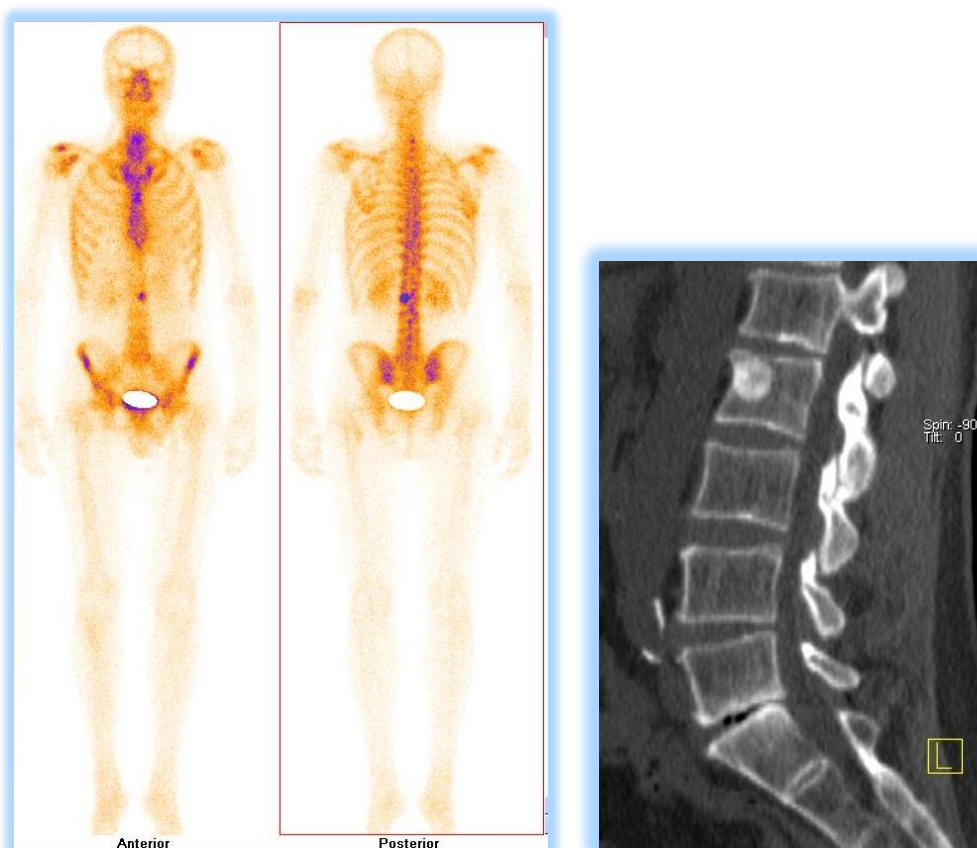


Рисунок 11. Пациент М. 66 л. T2N0M0, индекс Глисона 7, ПСА=17,3 нг/мл, в процессе АДТ. Одиночный очаг гиперфиксации препарата на уровне левых боковых отделов L2 позвонка, соответствующий участку остеосклеротической перестройки по МСКТ.

Медиана ПСА на момент проведения пациентам остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ составила 1,7 [0,2-47,8] нг/мл.

С целью определения показателя уровня ПСА для назначения ОСГ был проведен ROC-анализ с определением площади (AUC) под кривой (рисунок 12).

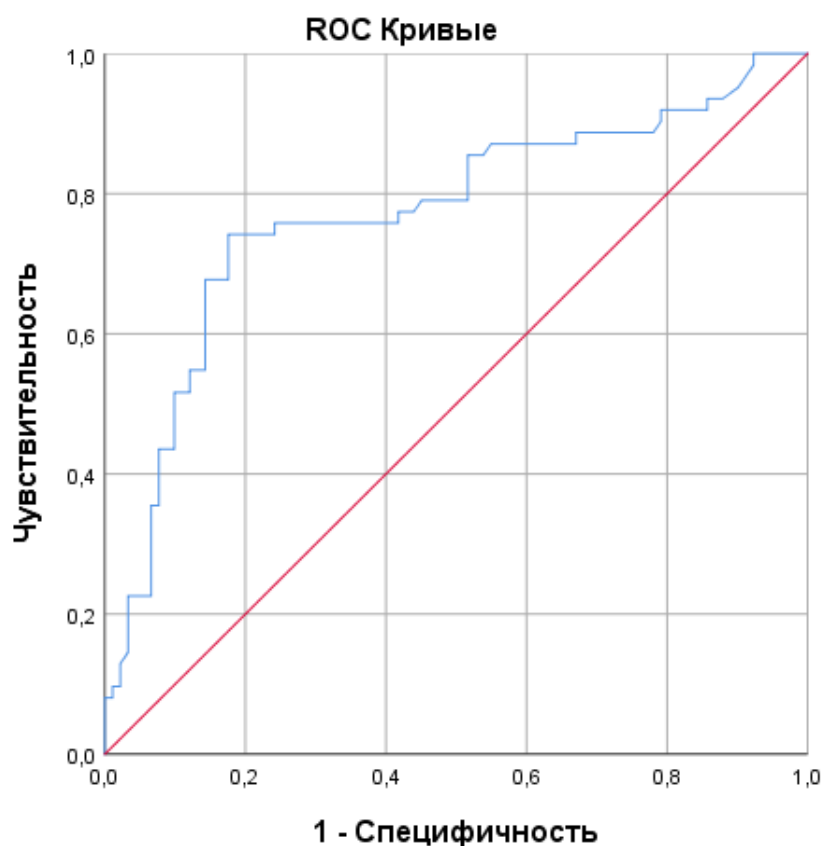


Рисунок 12 – ROC-кривая уровня ПСА у пациентов с РПЖ при ОСГ с ^{99m}Tc -пирфотех

Уровень ПСА составил 3,8 нг/мл при показателях чувствительности (72,6%) и специфичности (82,4%). При этом площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,77 \pm 0,041$ (ДИ 95 % 0,69-0,85; $p=0,0001$), что указывает на хорошее качество прогностической модели.

Таким образом, анализ клинико-морфологические параметров у больных РПЖ показал наличие ряда показателей, ассоциированных с вероятностью выявления метастатического поражения по данным ОСГ, совмещенной с МСКТ у пациентов с РПЖ: II, IV стадии заболевания, категории T2, T4, N1, M1a по классификации TNM, уровень Глисона >7 .

Полученные данные свидетельствуют о 72,6% чувствительности и 82,4% специфичности диагностики костных метастазов РПЖ по данным ОСГ, совмещенной с МСКТ при уровне ПСА $\geq 3,8$ нг/мл.

Далее была поставлена задача оценить прогностическую значимость количественной оценки метастатического поражения костной системы по данным планарных ОСГ. Для решения поставленной задачи был отобран 51 пациент с морфологически подтвержденным РПЖ и структурными изменениями костной системы, характерными для метастатического поражения костной системы по данным МСКТ.

Для оценки распространённости поражения и метаболической активности структурных изменений была проведена ОСГ в планарном режиме. По полученным сцинтиграммам были рассчитан количественный индекс метастатического поражения костной системы сокращенно индекс костного метастазирования (ИКМ) для каждого пациента (рисунок 13).

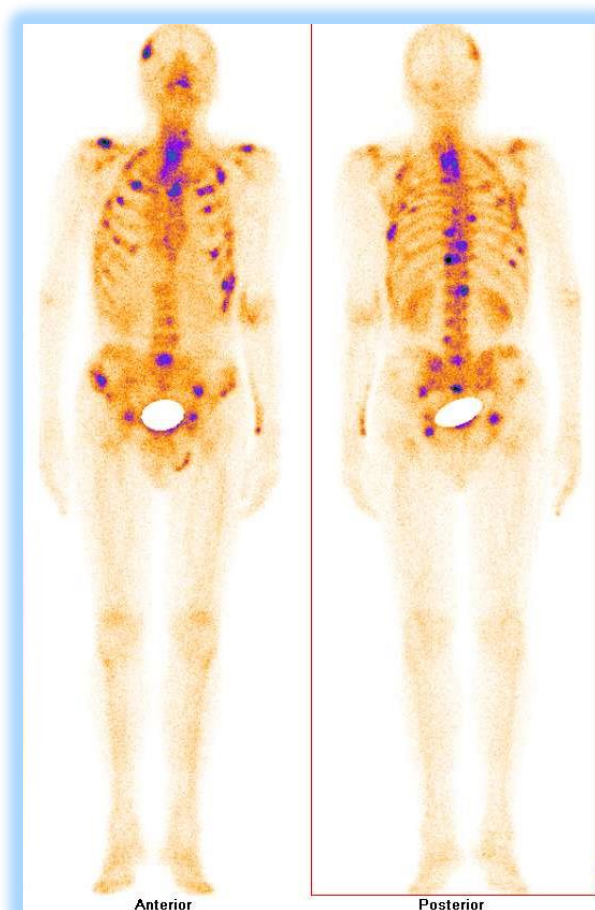


Рисунок 13. Пациент Г. 59 л. T3N1M1, индекс Глисона 8, ПСА=150 нг/мл. Многочисленные очаги гиперфиксации препарата в костной системе вторичного характера. ИКМ = 19,1.

Обработанные сцинтиграммы 51 пациента были разделены на три группы в зависимости от величины количественного индекса метастатического поражения костной системы: 1 группа <1– 20 (39,2%) пациентов, 2-я группа – от 1 до 5 – 16 (31,4%) пациентов и 3-я группа – >5 – 15 (29,4%) пациентов. Распределение данных групп по уровню ПСА и индексу Глисона представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Распределение исследуемых групп пациентов по уровню ПСА и индексу Глисона.

	Количество (n)	ПСА (нг/мл)	Глисон		
			<7	=7	>7
Общая группа	51 (100%)	11,7 [0,5-117,2]	15 (29,4%)	15 (29,4%)	21 (41,2%)
1-я группа	20 (39,2%)	5,8 [0,2-31,2]	9 (45%)	5 (25%)	6 (30%)
2-я группа	16 (31,4%)	12,5 [0,1-68,7]	6 (37,5%)	5 (31,3%)	5 (31,3%)
3-я группа	15 (29,4%)	34,0 [1,1-2429,2]	-	5 (33,3%)	10 (66,7%)

Путем корреляционного анализа была выявлена прямая, статистически значимая связь между ИКМ и уровнем ПСА, ИКМ и индексом Глисона ($r=0,28$, $p=0,005$ и $r=0,29$, $p=0,005$).

Медиана индекса количественного метастатического поражения костной системы составила 1,9 [0,5-17,5]. По группам значения ИКМ разделились на: 1-я группа – 0,3 [0,1-0,9], 2-я группа – 2,7 [1,2-4,4], 3-я группа – 14,4 [6,6-28,3].

Медиана наблюдения за пациентами – 45 [16-106,8] мес. За это время 16 (31,4%) из 51 исследуемых погибли. Оценка выживаемости больных в

зависимости от ИКМ была произведена с помощью построения кривых Каплана-Мейера (рисунок 14).

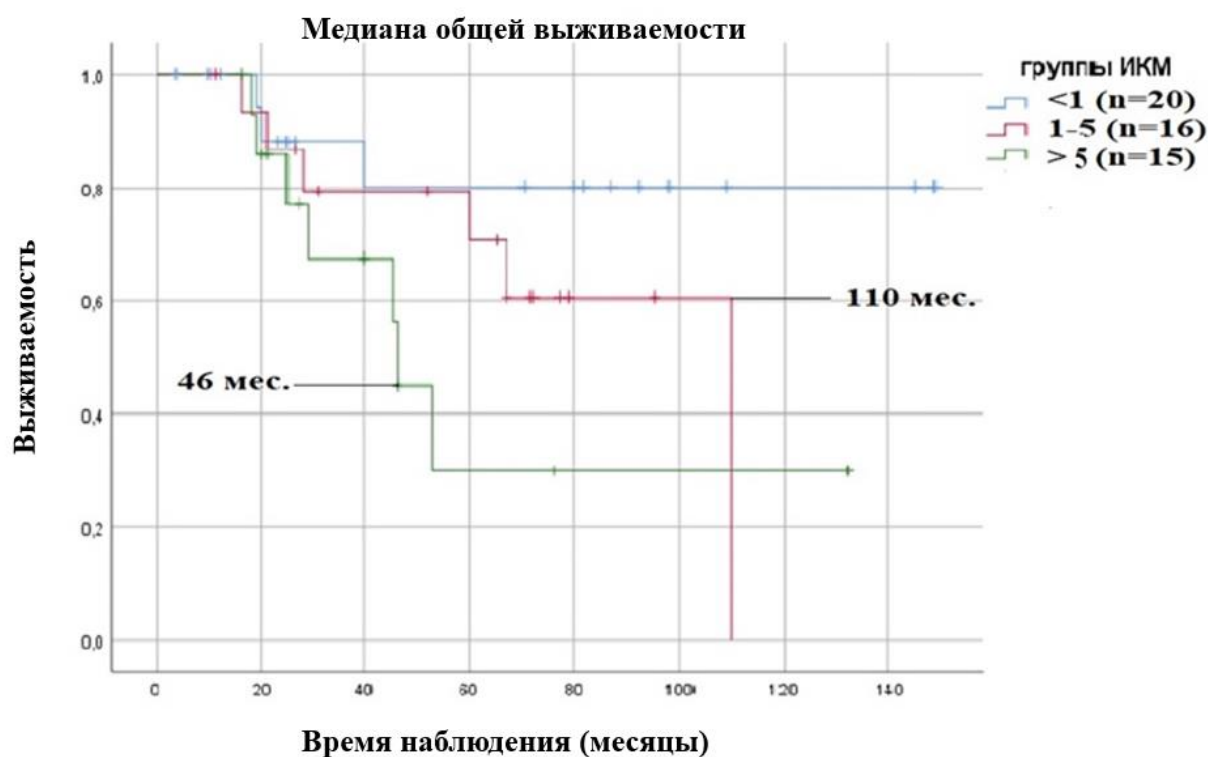


Рисунок 14 – Кривые Каплана-Мейера оценки выживаемости у больных РПЖ в зависимости от ИКМ

Медиана выживаемости не была достигнута только в первой группе пациентов, значения Me во второй группе составили 110 мес., как и общая медиана выживаемости всех пациентов, в третьей – 46 мес.

При оценке различий во времени выживаемости между группами были получены статистически значимые значения ($p=0,0442$) между временем выживаемости 1-ой и 3-ей групп. В других сравнениях статистически значимых отличий во времени выживаемости не было.

Показатели относительного риска (ОР) при сравнении исследуемых групп представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Относительный риск выживаемости при сопоставлении исследуемых групп

	Относительный риск	Значимость (p)
1-я и 2-я группы	2,5 (95% ДИ 0,7-8,5)	=0,1410
1-я и 3-я группы	3,1 (95% ДИ 0,9- 10,1)	=0,0584
2-я и 3-я группы	1,2 (95% ДИ 0,5-2,9)	=0,6066

При сравнении групп статистически значимых отличий в риске развития летального исхода найдено не было.

У 37 пациентов были также проведены контрольные ОСГ и ИКМ рассчитан в динамике. По результатам динамического наблюдения больные были разделены на две группы: группа А – ИКМ уменьшился или не изменился у 25 (67,6%) пациентов, группа Б – ИКМ вырос при динамическом исследовании у 12 (32,4%) наблюдаемых.

Медиана выживаемости у группы А не была достигнута, а у группы Б составила 46 мес. При этом различия во времени между группами были статистически значимыми $p=0,0031$ (рисунок 15).

Относительный риск при сопоставлении двух групп был равен 14,5 (95% ДИ 2,01-105,5), $p=0,008$.

Следующим шагом были проанализированы возможности ИКМ как предиктора развития кастрационной резистентности. Из 51 пациента, включенного в исследование, 23 (45,1%) за время наблюдения достигли кастрационно-резистентной формы РПЖ.

Общая медиана до времени развития КРРПЖ составила 82 [40-145] мес. Медиана времени до развития кастрационной резистентности в 1-й группе составила 145 [109-149] мес., во 2-й группе – 79 [52-110] мес. и 40 [20-46] мес. в третьей группе (рисунок 16).

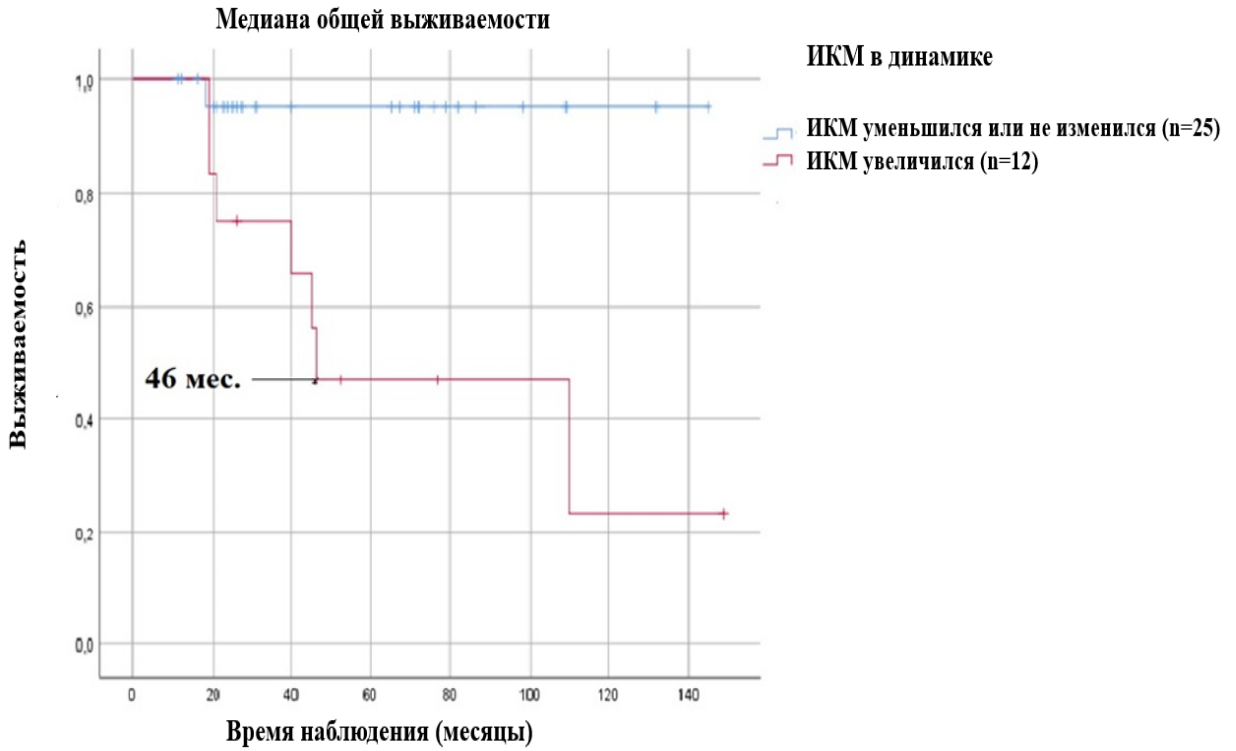


Рисунок 15 – Кривые Каплана-Мейера оценки выживаемости у больных РПЖ в зависимости от динамики ИКМ

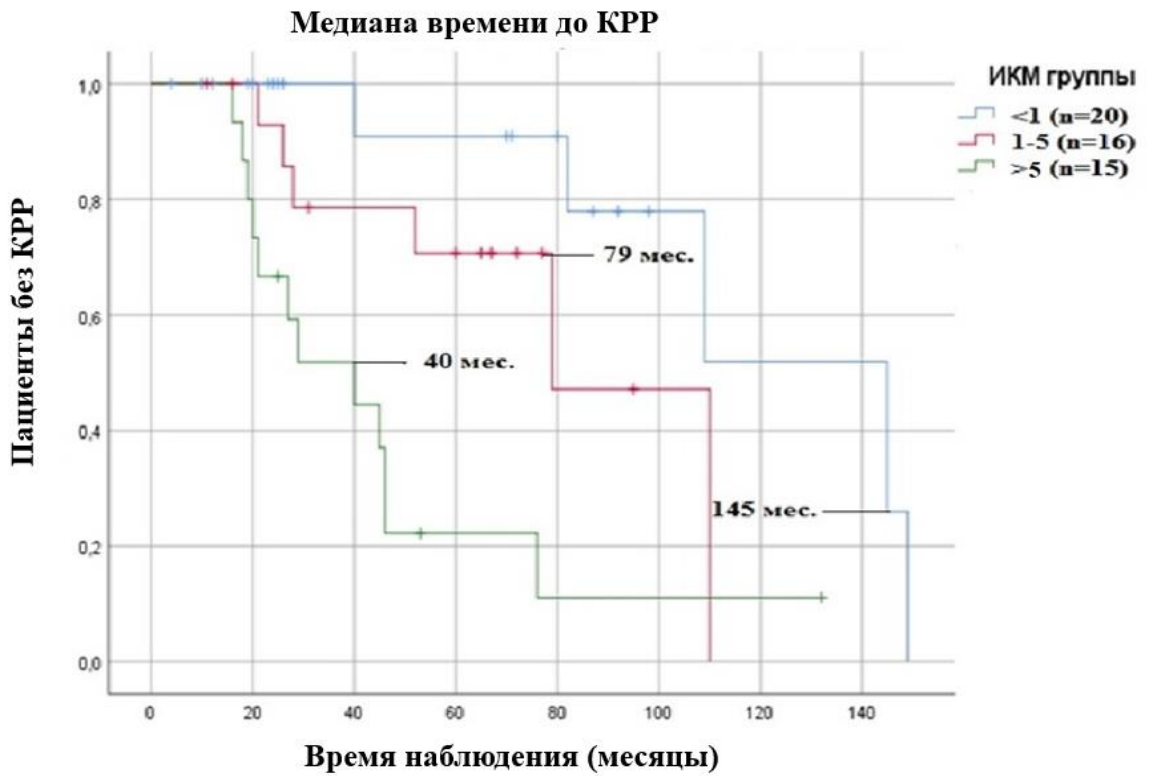


Рисунок 16 – Кривые Каплана-Мейера оценки времени развития КРРПЖ в зависимости от ИКМ

При сопоставлении групп были выявлены статистически значимые различия между временем до развития кастрационной резистентности между 1-й и 3-й группами ($p=0,0031$) и между 2-й и 3-й группами ($p=0,0199$).

При расчете показателей относительного риска развития КРРПЖ статистически достоверно было установлено уменьшение времени до наступления кастрационной резистентности при увеличении ИКМ (таблица 19).

Таблица 19 – Относительный риск развития КРРПЖ при сопоставлении исследуемых групп

	Относительный риск	Значимость (p)
1-я и 2-я группы	1,5 (95% ДИ 0,5-4,0)	=0,4212
1-я и 3-я группы	3,2 (95% ДИ 1,4- 7,1)	=0,0044
2-я и 3-я группы	2,1 (95% ДИ 1,1-4,2)	=0,0293

При сравнении исследуемых групп пациенты с показателем ИКМ >5 в 3,2 раза раньше достигли кастрационно-резистентной формы заболевания, чем пациенты с ИКМ <1 ($p=0,0044$) и в 2,1 раза, чем пациенты с ИКМ от 1 до 5 ($p=0,0293$).

Что касается влияния динамики ИКМ на развитие КРРПЖ, общая медиана времени развития кастрационно-резистентной формы составила 76 [40-110] мес. Различия Ме времени достижения КРРПЖ в А и Б группах оказались статистически не значимыми ($p=0,3266$) и составили 82 [40-145] мес. и 46 [26-110] мес. соответственно (рисунок 17).

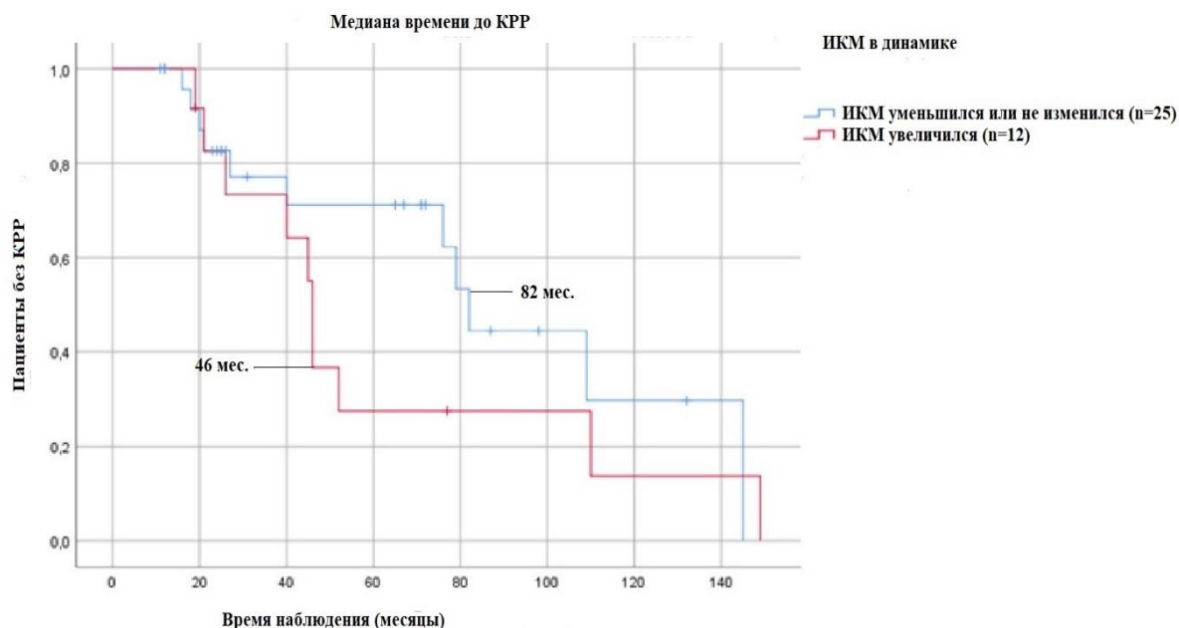


Рисунок 17 – Кривые Каплана-Мейера оценки времени развития КРРПЖ в зависимости от динамики ИКМ

Показатель ОР вероятности времени до наступления КРРПЖ при сопоставлении двух групп был равен 1,9 (95% ДИ 1,1-3,2), $p=0,014$.

Для дальнейшего исследования влияния ИКМ на наступление смертельного исхода и развития КРРПЖ были построены модели логистического регрессионного анализа и ROC-кривые.

В качестве потенциальных предикторов были отобраны:

- ПСА, нг/мл
- ИКМ
- Увеличение ИКМ при контрольном исследовании через 24-36 недель
- Увеличение ПСА при контрольном исследовании через 24-36 недель
- Индекс Глисона.

Выполнен логистический регрессионный анализ предикторов, влияющих на повышение смертности пациентов с РПЖ. Выбранные предикторы представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Предикторы, включенные в модель вероятности смертельного исхода пациентов с РПЖ

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значимость (p)	Exp (b)
ПСА, нг/мл	0,000	0,001	0,018	0,894	1,000
ИКМ	0,118	0,073	2,586	0,108	1,125
Увеличение ИКМ	18,268	40192,962	0,000	1,000	858673 40,87
Увеличение ПСА	-13,467	40192,962	0,000	1,000	0,000
Индекс Глисона	0,701	0,581	1,457	0,227	2,017
Константа	-8,586	11,708	0,538	0,463	0,000

По результатам полученной модели статистически значимых предикторов, повышающих вероятность развития смертельного исхода больных РПЖ, не выявлено.

При этом модель является согласованной с исходными данными (проверка согласия Хосмера-Лемешева $p=0,967$) и статистически значимой ($\chi^2=20,869$; $p=0,001$). Обладает высокой чувствительностью 93,1% в отношении предсказания наступления смертельного исхода и 62,5% специфичностью. Общий процент корректных предсказаний составил 86,5%.

По данным построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,671 \pm 0,085$ (ДИ 95% 0,504-0,839, $p=0,051$), что свидетельствует о слабой диагностической информативности (рисунок 18).

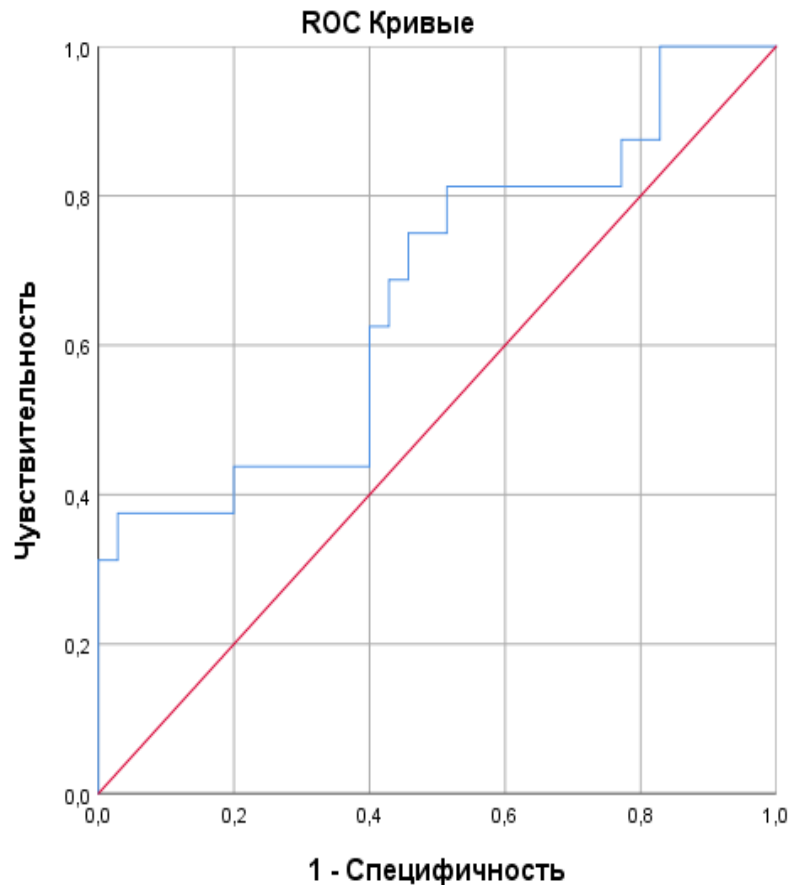


Рисунок 18 – ROC-кривая прогнозирования наступления смертельного исхода у пациентов с РПЖ на основании показателей ИКМ

Аналогичная модель была построена для тех же самых предикторов, но в качестве исследуемого исхода была выбрана кастрационно-резистентная форма РПЖ (таблица 21).

По результатам полученной модели показатель ИКМ является статистически значимым предиктором ($p=0,026$), указывающим на уменьшение времени до перехода больного в кастрационную форму РПЖ.

Модель является согласованной (по Хосмеру-Лемешеву $p=0,862$) и статистически значимой ($\chi^2=23,049$; $p=0,001$). Показатели чувствительности и специфичности в отношении развития КРРПЖ составили 81,3% и 76,2% соответственно. Общий процент корректных предсказаний равен 78,4%.

Таблица 21 – Предикторы, включенные в модель вероятности развития КРРПЖ

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значимость (p)	Exp (b)
ПСА, нг/мл	- 0,001	0,001	1,649	0,199	0,999
ИКМ	0,397	0,179	4,929	0,026	1,487
Увеличение ИКМ	20,584	40192,969	0,000	1,000	869642 513,9
Увеличение ПСА	-18,370	40192,969	0,000	1,000	0,000
Индекс Глисона	- 0,161	0,351	0,211	0,646	0,851
Константа	-10,436	7,225	2,086	0,149	0,000

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,719 \pm 0,079$ (ДИ 95% 0,565-0,873, $p=0,008$), что свидетельствует о средней диагностической точности изучаемого предиктора (рисунок 19).

Таким образом, показатель ИКМ и его увеличение в динамике являются предикторами, указывающими на уменьшение времени до перехода больного в кастрационную форму РПЖ. Сам ИКМ статистически значимо не влияет на выживаемость при метастатическом РПЖ. Увеличение ИКМ в динамике заболевания является предиктором худшей выживаемости.

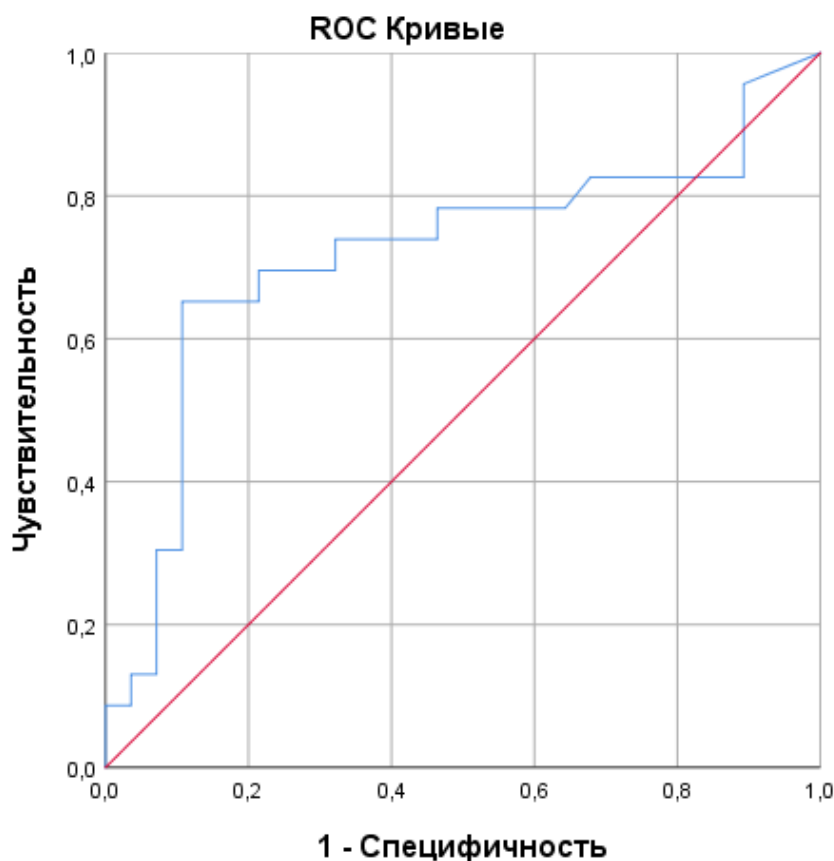


Рисунок 19 – ROC-кривая прогнозирования достижения пациентом КРРПЖ на основании показателей ИКМ

3.4. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у пациентов с подозрением на РПЖ

На втором этапе исследования было отобрано 30 пациентов с подозрением на РПЖ, основанным на показателях уровня ПСА в «серой зоне» 2-10 нг/мл и Pi-RADS 3 по данным мПМРТ. Всем пациентам было проведено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА с дальнейшей верификацией процесса морфологически по данным биопсии. При получении отрицательных значений биопсии пациенты отправлялись на динамическое наблюдение с проведением контрольных измерений уровня ПСА через 3, 6 и 12 месяцев.

Из 30 пациентов у 6 (20%) были получены позитивные данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА. Медиана значения SUV_{max} составила 6,32 [3,34-9,46]. При сравнении с морфологическими данными у всех 6 (100%) пациентов с признаками накопления РФЛП в предстательной железе был подтвержден РПЖ.

У оставшихся 24 (80%) пациентов без признаков накопления РФПЛ в предстательной железе результаты биопсии не подтвердили наличие злокачественного процесса и только у 1 (4,2%) пациента при динамическом наблюдении через 6 мес. по результатам повторной биопсии были получены опухолевые клетки (таблица 22).

Таблица 22 – Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у пациентов с подозрением на РПЖ, n=30

Результат	Количество пациентов
Истинно положительный	6
Истинно отрицательный	23
Ложноположительный	0
Ложноотрицательный	1

Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА показал высокие значения чувствительности (86%), специфичности (100%), диагностической точности (96,7%), положительной прогностической значимости (100%) и отрицательной прогностической значимости (95,8%) метода.

Для демонстрации возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у пациентов с подозрением на РПЖ приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример №1.

Пациент С. 60 лет обратился в поликлинику КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского с подозрением на РПЖ в связи с повышением уровня ПСА до 6,9 нг/мл. По данным УЗИ, объем предстательной железы составил 27,3 см³, остаточной мочи – 63 мл. Пациенту проведено мпМРТ ОМТ, изменения в предстательной железе оценены как PI-RADS 3. При обращении жалобы на учащенное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. При проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА предстательная железа размерами 4,0x3,8x3,6 см. Контуры железы четкие, структура неоднородная

за счет мелких кальцинатов, очагов патологической гиперфиксации РФЛП в железе не определяется (рисунок 20).

Больному выполнена биопсия, морфологически выставлен диагноз доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Пациент был отправлен под динамическое наблюдение.

Через 6 мес. у обследуемого выявлен рост ПСА до 19,3 нг/мл. Повторно проведена биопсия предстательной железы, морфологически подтвержден диагноз РПЖ – Глисон 7 (3+4).

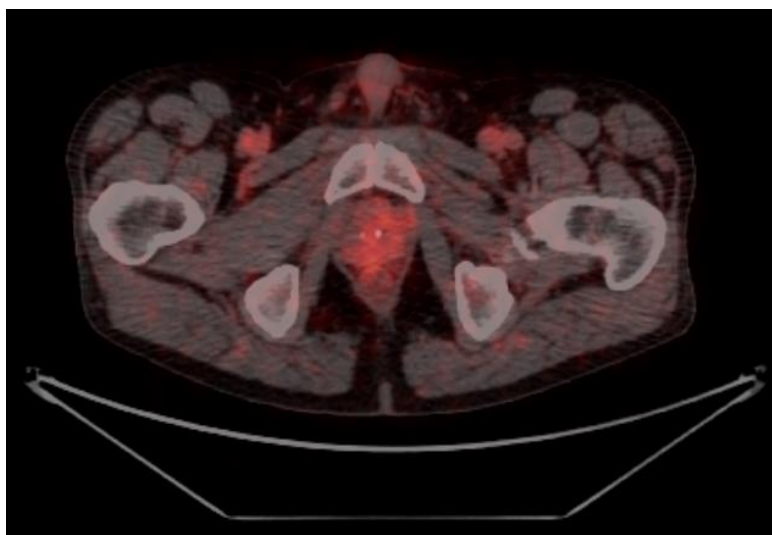


Рисунок 20 – Пациент С. Структура предстательной железы неоднородная за счет кальцинированных включений, очагов патологической гиперфиксации РФЛП в железе не определяется.

Клинический пример №2.

Пациент Т. 76 лет поступил в поликлинику КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского с подозрением на РПЖ в связи с повышением уровня ПСА до 8,75 нг/мл и данными мпМРТ PI-RADS 3. При обращении жалобы на учащенное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. При проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА предстательная железа увеличена в размерах, контуры железы четкие неровные, с диффузно-неоднородным накоплением РФЛП. Максимальный участок накопления индикатора отмечается в центральных отделах железы, $\text{SUV}_{\text{max}}=4,9$ (рисунок 21).

Больному выполнена биопсия, морфологически подтвержден диагноз РПЖ – Глисон 7 (3+4).

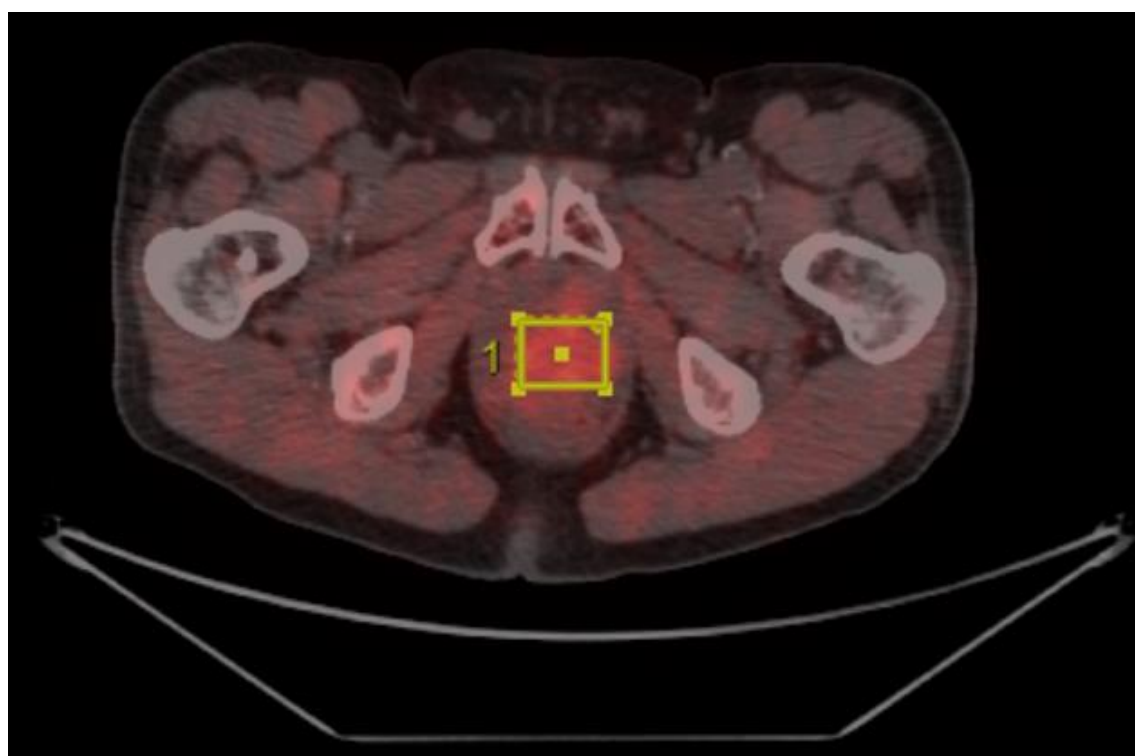


Рисунок 21 – Пациент Т. Участок патологического накопления РФЛП в центральных отделах железы ($\text{SUV}_{\text{max}} = 4,94$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА является высокочувствительным (86%), высокоспецифичным (100%) и диагностически точным (96,7%) методом диагностики, позволяющий разделить пациентов на две подгруппы: нуждающихся в биопсии предстательной железы (при накоплении РФЛП в ткани предстательной железы) и подлежащих динамическому наблюдению (при отсутствии накопления РФЛП в ткани предстательной железы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре онкозаболеваемости рак предстательной железы находится на 3-й позиции среди всех злокачественных новообразований в мире. Ежегодно диагностируется свыше 1,6 млн. новых случаев заболеваний, летальность составляет более 366 тыс. человек в год [1, 2].

Своевременное выявление РПЖ и корректная оценка распространённости опухолевого поражения являются определяющими факторами для выбора тактики лечения. Радионуклидные методы диагностики – это важнейший инструмент для достижения указанных целей, а применение количественной оценки накопления РФЛП в качестве прогностического показателя при РПЖ может быть успешно использовано в дополнении к традиционным клинико-морфологическим предикторам [4, 5, 6, 7, 8, 10].

Целью данной работы явилось совершенствование подходов к диагностике и стадированию рака предстательной железы с помощью методов радионуклидной визуализации, а также изучение возможностей применения количественной оценки результатов остеосцинтиграфии в качестве предиктора течения заболевания.

В исследование включены две группы пациентов. Ретроспективная – больные с морфологически подтвержденным РПЖ (n=300) и проспективная – пациенты (n=30) с подозрением на РПЖ по данным МРТ (Pi-RADS 3) и уровню ПСА в «серой» зоне (2-10 нг/мл). Ретроспективной группе больных проводились ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (n=182), ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином (n=82) и остеосцинтиграфии, совмещенные с МСКТ (n=174). Всем пациентам из проспективной группы были выполнены ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА.

Также проводился количественный анализ результатов остеосцинтиграфий – индекс костного метастазирования (ИКМ) и оценка изменения ИКМ после проведенной терапии.

Была проведена оценка ПЭТ/КТ исследований с ^{18}F -ФДГ, выполненные у пациентов с морфологически верифицированным РПЖ. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при диагностике костных метастазов у пациентов с РПЖ составили 83%, 97,8% и 94% соответственно.

В исследовании установлена взаимосвязь между исходными характеристиками опухоли (IV стадия заболевания, категории T3, T4 и M1a по классификации TNM) и вероятностью выявления костных метастазов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, при этом была подтверждена статистическая значимость взаимосвязи ($p=0,0001$).

Кроме того, установлено влияние степени дифференцировки опухоли (индекс Глисона) и вероятности диагностики костных метастазов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Выявление метастатического поражения костной системы увеличивалось по мере снижения степени дифференцировки опухоли: больше половины (54,3 %) костных метастазов были выявлены в подгруппе низкодифференцированных опухолей предстательной железы (Глисон >7), достоверность различий между подгруппами была статически подтверждена ($p=0,0003$).

При проведении ROC-анализа были получены данные, свидетельствующие о 80% чувствительности и 80,9% специфичности диагностики костных метастазов РПЖ по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при уровне ПСА $\geq 5,4$ нг/мл.

Таким образом, назначение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для выявления костных метастазов у пациентов с РПЖ целесообразно для больных группы высокого риска РПЖ (Глисон >7). Вышеописанные данные были схожи с результатами, полученными в исследованиях Hwang I. et.al. и Chen R. et.al. где также отмечалась полезность применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов в подгруппах с низкодифференцированными (Глисон >7) опухолями предстательной железы [54, 55].

Далее были проанализированы данные 82 ПЭТ/КТ исследований с ^{18}F -холином, проведенные у пациентов с морфологически верифицированным РПЖ.

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином при выявлении костных метастазов РПЖ составили 88,2%, 95,4%, 93,9% соответственно. В исследованиях Beheshti M. et al. и Schiavina R. et al. проанализировавших возможности ПЭТ/КТ с холином в визуализации метастатического поражения костей, показатели чувствительности и специфичности были практически идентичны полученным нами: 85,2%, 89% и 96,5% соответственно [63, 64].

Определена взаимосвязь между исходными характеристиками опухоли (II, IV стадии заболевания и категория M1a по классификации TNM) и вероятностью выявления метастазов в кости по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином ($p=0,0001$).

По результатам исследования степень дифференцировки опухоли (индекс Глисона) не влияла на вероятность диагностики костных метастазов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином ($p=0,5067$).

Уровень ПСА для назначения ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином составил 3,9 нг/мл при достаточно невысоких показателях чувствительности (53,0%) и специфичности (67,7%).

Таким образом, назначение ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином для выявления костных метастазов целесообразно всем пациентам с РПЖ вне зависимости от степени дифференцировки опухоли.

Были проанализированы данные 174 остеосцинтиграфий, совмещенных с МСКТ. Показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности при определении метастатического поражения скелета у больных РПЖ составили 76,5%, 97,9% и 87,9% соответственно. По данным мета-анализа из 27 исследований, проведенного G. Shen et al., объединенные показатели чувствительности и специфичности ОСГ при выявлении метастатического поражения костной системы у больных РПЖ составили

79% и 82%. При этом стоит отметить, что дополнительно проведенная ОФЭКТ увеличивала специфичность и диагностическую точность метода до 91% и 90% [69].

В нашем исследовании выявлена взаимосвязь между исходными характеристиками опухоли (II, IV стадии заболевания, категории T2, T4, N1, M1a по классификации TNM) и вероятностью получения диагностики костных метастазов по данным остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ, при этом была подтверждена статистическая достоверность взаимосвязи ($p=0,0001$).

Вероятность выявления метастазов в кости увеличивалась по мере снижения степени дифференцировки опухоли. Большая часть (40,3%) ИП ОСГ результатов были получены в подгруппе низкодифференцированных опухолей предстательной железы (Глисон >7), достоверность различий была статически подтверждена ($p=0,0037$).

При проведении ROC-анализа были получены данные, свидетельствующие о 72,6% чувствительности и 82,4% специфичности диагностики костных метастазов РПЖ по данным ОСГ, совмещенной с МСКТ при уровне ПСА $\geq 3,8$ нг/мл.

Таким образом, ОСГ рекомендуется к выполнению у пациентов группы высокого риска РПЖ (Глисон >7) для диагностики метастатического поражения костной системы. В исследовании А. Chong и соавт., проанализировавшие наиболее крупные клинические рекомендации европейских и американских ассоциаций урологов и онкологов, были выработаны оптимальные показатели для назначения ОСГ у больных РПЖ – Глисон >7 и ПСА > 20 нг/мл, что схоже с полученными нами данными [123].

Далее была поставлена задача оценить прогностическую значимость количественной оценки метастатического поражения костной системы – ИКМ по данным планарных ОСГ.

Обработанные скintiграммы 51 пациента были разделены на три группы в зависимости от уровня количественного метастатического

поражения костной системы: 1-я группа (<1 – 20 (39,2%)) пациентов, 2-я группа (от 1 до 5 – 16 (31,4%)) пациентов и 3-я группа (>5 – 15 (29,4%)) пациентов.

Медиана наблюдения за пациентами составила 45 [16-106,8] мес. За это время 16 (31,4%) из 51 наблюдаемого больного погибли.

Медиана выживаемости не была достигнута только в первой группе пациентов, значения во второй группе составили 110 мес., как и общая медиана выживаемости всех пациентов, в третьей – 46 мес.

При оценке различий в показателях выживаемости между группами были получены статистически значимые значения ($p=0,0442$) между временем выживаемости 1-ой и 3-ей групп. В других сравнениях статистически значимых отличий не было.

У 37 пациентов были также проведены контрольные ОСГ и ИКМ рассчитан в динамике. По результатам динамического наблюдения больные были разделены на две группы: группа А – ИКМ уменьшился или не изменился у 25 (67,6%) пациентов, группа Б – ИКМ вырос при динамическом исследовании у 12 (32,4%) наблюдаемых.

Медиана выживаемости у группы А не была достигнута, а у группы Б составила 46 мес. При этом различия во времени между группами были статистически значимыми ($p=0,0031$).

Относительный риск при сопоставлении двух групп был равен 14,5 (95 % ДИ 2,0-105,5), $p=0,008$.

Следующим шагом были проанализированы возможности ИКМ как предиктора развития кастрационной резистентности. Из 51 пациента, включенного в исследование, 23 (45,1%) за время наблюдения достигли кастрационно-резистентной формы РПЖ.

Общая медиана времени до развития КРРПЖ составила 82 [40-145] мес. Медиана времени до развития кастрационной резистентности в 1-й группе составила 145 [109-149] мес., во 2-й группе – 79 [52-110] мес. и 40 [20-46] мес. в третьей группе (рисунок 13).

При сопоставлении групп были выявлены статистически значимые различия между временем до развития кастрационной резистентности между 1-й и 3-й группами ($p=0,0031$) и между 2-й и 3-й группами ($p=0,0199$).

При сравнении исследуемых групп пациенты с показателем ИКМ >5 в 3,2 раза раньше достигли кастрационно-резистентной формы заболевания, чем пациенты с ИКМ <1 ($p=0,0044$) и в 2,1 раза, чем пациенты с ИКМ от 1 до 5 ($p=0,0293$).

Что касается влияния динамики ИКМ на развитие КРРПЖ, общая медиана времени развития кастрационно-резистентной формы составила 76 [40-110] мес. Различия Ме времени до достижения КРРПЖ в А и Б группах оказались статистически не значимыми ($p=0,3266$) и составили 82 [40-145] мес. и 46 [26-110] мес. соответственно.

Показатель ОР вероятности наступления КРРПЖ при сопоставлении двух групп был равен 1,9 (95 % ДИ 1,1-3,2), $p=0,0140$.

Таким образом, количественная оценка метастатического поражения костной системы по данным ОСГ – ИКМ, а также его увеличение в динамике может использоваться как предиктор худшей выживаемости и сокращения времени до развития КРРПЖ. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований различных авторов, показывающих, что увеличение значений количественных индексов костного метастазирования по данным ОСГ ассоциировано с худшей выживаемостью и более ранним переходом РПЖ в кастрационно-резистентную форму заболевания [3, 38, 39, 40, 41, 117, 118, 119].

Для оценки возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у пациентов с подозрением на РПЖ (основанным на показателях уровня ПСА в «серой зоне» 2-10 нг/мл и Pi-RADS 3 по данным мПМРТ) в исследование было отобрано 30 пациентов. Всем пациентам было проведено ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА с дальнейшей верификацией процесса морфологически по данным биопсии. При получении отрицательных значений биопсии пациенты отправлялись на динамическое наблюдение через 3, 6 и 12 месяцев.

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 86%, 100% и 96,7% соответственно. В мета-анализе Satapathy S. et al. включившем в себя исследования с такими же небольшими выборками пациентов (от 15 до 97) и проанализировавшие диагностические возможности первичной диагностики ПЭТ/КТ с ПСМА у пациентов с подозрением на РПЖ чувствительность составила от 88,8% до 100%, а специфичность от 44,6 % до 100 % [124]. Наиболее схожие результаты на сопоставимой выборке пациентов (25) были получены в исследовании Hoffmann et al. – чувствительность, специфичность, диагностическая точность составили 91,3 %, 100 %, 92 % соответственно [125].

Таким образом, пациентам с подозрением на РПЖ и сомнительными результатами традиционных методов исследований (мпМРТ, ПСА) рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА в качестве метода стратификации пациентов на подгруппы нуждающихся в биопсии и подлежащих динамическому наблюдению.

Проведенное исследование позволило оптимизировать подходы к диагностике метастатического поражения костной системы у больных РПЖ по данным методов радионуклидной диагностики на основании основных клинико-морфологических параметров заболевания. Установлены количественные критерии ОСТ, которые можно использовать как предикторы худшей выживаемости и времени до развития КРРПЖ, что позволяет персонализировать подходы к динамическому наблюдению данной категории больных. Доказаны возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА как дополнительного информативного метода дифференциальной диагностики РПЖ у пациентов с подозрением на злокачественный процесс.

ВЫВОДЫ

1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином является наиболее чувствительным (88,2%) и диагностически точным (93,9%) методом диагностики костных метастазов рака предстательной железы. По этим показателям метод превосходит остеосцинтиграфию, совмещенную с МСКТ (чувствительность 76,5%, диагностическая точность 87,9 %) и опережает ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ по чувствительности – 83%, при практически идентичном показателе диагностической точности – 94%.

2. Индекс Глисона >7 является основным показателем, ассоциированным с выявлением метастатического поражения костей по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ ($p=0,0003$) и остеосцинтиграфии, совмещенной с МСКТ ($p=0,0037$).

3. Индекс костного метастазирования >5 при остеосцинтиграфии является статистически значимым предиктором худшей выживаемости ($p=0,0442$) и сокращения времени до развития кастрационной резистентности у больных раком предстательной железы ($p=0,0031$).

4. У пациентов с подозрением на рак предстательной железы ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА является информативным неинвазивным методом диагностики (чувствительность 86%, специфичность 100%, диагностическая точность 96,7%), позволяющим стратифицировать пациентов на подгруппы нуждающихся в биопсии и подлежащих динамическому наблюдению.

5. Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать применение методов радионуклидной визуализации для выявления костных метастазов при раке простаты, прогнозирования течения данного заболевания и определения показаний к биопсии предстательной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

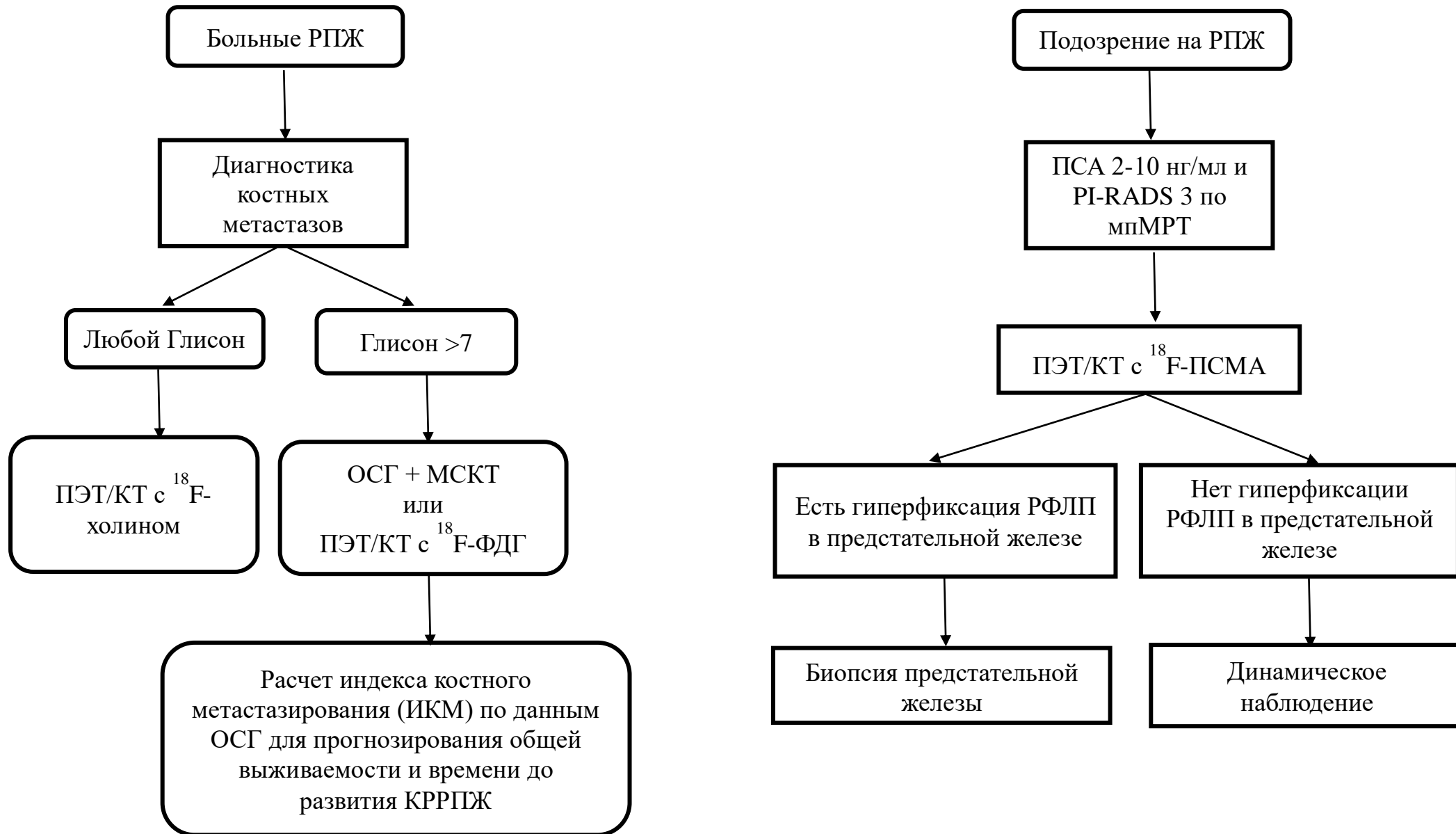
1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином рекомендуется в качестве предпочтительного метода диагностики костных метастазов при раке предстательной железы вне зависимости от исходных характеристик опухоли.

2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и остеосцинтиграфию, совмещенную с МСКТ целесообразно использовать для диагностики метастатического поражения костной системы у пациентов с низкодифференцированными опухолями рака предстательной железы (Глисон >7).

3. Рекомендуется вычислять индекс костного метастазирования по данным остеосцинтиграфии, а также его изменения в динамике с целью прогнозирования времени общей выживаемости и времени до развития кастрационной резистентности у больных раком предстательной железы.

4. Пациентам с подозрением на рак простаты и сомнительными результатами традиционных методов исследований (мпМРТ, ПСА) рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА в качестве информативного метода определения показаний к биопсии простаты.

Алгоритм применения методов радионуклидной диагностики для выявления костных метастазов при РПЖ, прогнозирования развития данного заболевания и определения показаний к биопсии предстательной железы



Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2021. - 252 с.
2. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – В 2-х т. – Томск : STT, 2010. – Т. 2. – 418 с.
3. Косых Н.Э. Оценка факторов прогноза у больных с диссеминированным раком предстательной железы с учетом объема метастатического поражения скелета / А.В. Еременко, С.З. Савин // Сибирский онкологический журнал – 2017 - Т. 16 - №1. - С. 39-44. doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-1-39-44.
4. Ядерная медицина. Радионуклидная диагностика: учебное пособие для академического бакалавриата / В. А. Климанов. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Издательство Юрайт, 2019. – 307 с.
5. Мухомор А.И. Комплексное трансректальное ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским кодированием, доплерографией и соноэластографией в выявлении рака предстательной железы / Г.И. Ахвердиева, Э.Б. Санай, В.О. Панов [и др.] // Онкоурология – 2013 – Т. 9 -№2 - С. 42-52.
6. Брахитерапия / Под общей ред. академика А.Д. Каприна, чл.-корр. РАН Ю.С. Мардынского. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017 – 245 с.
7. Каприн А.Д. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. / Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, Д.Ю. Пушкарь [и др.] // Современная онкология – 2021 - Т. 23 - №2 - С. 211-247. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959

8. Чернов В.И. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований // А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, Р.В. Зельчан [и др.] // Бюллетень сибирской медицины – 2018 - Т.17 - №1 - С. 220–231 - doi:10.20538/1682-0363-2018-1-220-231.
9. Асланиди И.П. ПЭТ / КТ с ¹¹С-холином в диагностике рецидива рака предстательной железы у пациентов с биохимическим прогрессированием / Д.М. Пурсанова, О.В. Мухортова, А.В. Сильченков [и др.] // Онкоурология – 2015 - Т.11 - №3 - С.79-86. doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-79-86.
10. Брагина О.Д. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы / В.И. Чернов, М.С. Ларькина, Р.В. Зельчан [и др.] // Молекулярная медицина – 2018 - Т.16 - №4 - С. 3–8 - doi: 10.29296/24999490-2018-04-01.
11. Горбань Н.А. Факторы прогноза при раке предстательной железы / А.О. Карякин // Онкоурология – 2018 - Т.6 - №4 - С. 47-53. doi.org/10.17650/1726-9776-2010-6-4-47-53.
12. The Epidemiology of Prostate Cancer / S. Giona – In: Bott SRJ, Ng KL, editors. Prostate Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications – 2021– Chapter 1 - doi: 10.36255/exonpublications.prostatecancer.epidemiology.2021.
13. Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2021 May – Vol.71(3) – p. 209-249 - doi: 10.3322/caac.21660.
14. Hricak H. Medical imaging and nuclear medicine: a Lancet Oncology Commission / M. Abdel-Wahab, R.M.M. Atun Lette, D. Paez [et al.] // Lancet Oncol. – 2021 – Vol. 22(4) - doi: 10.1016/S1470-2045(20)30751-8.
15. Weber W.A. The Future of Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Theranostics / J. Czernin, C.J. Anderson, R.D. Badawi [et al.] // J Nucl Med. – 2020 – Vol. 61(Suppl 2) - doi: 10.2967/jnumed.120.254532.

16. Hofman M.S. How We Read Oncologic FDG PET/CT / R.J. Hicks, // *Cancer Imaging* – 2016 – Vol.16 (35). doi.org/10.1186/s40644-016-0091-3.
17. Brendle C. Is the standard uptake value (SUV) appropriate for quantification in clinical PET imaging? - Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods / J. Kupferschläger, K. Nikolaou, C. la Fougère [et al.] // *Eur J Radiol* – 2015 – Vol. 84(1) – p.158-162 - doi: 10.1016/j.ejrad.2014.10.018.
18. Sabbatini P. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer / S.M. Larson, A. Kremer [et al.] // *J Clin Oncol* – 1999 – Vol. 17 – p. 948-957.
19. Erdi YE. Quantitative bone metastases analysis based on image segmentation /J.L. Humm, M. Imbriaco, H. Yeung [et al.] // *J Nucl Med* – 1997 – Vol. 38(9) – p.1401-1406.
20. The Epidemiology of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. *Prostate Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications / S. Giona – 2021 – Chapter 1.
21. Van Leenders G.J.L.H. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma / T.H. van der Kwast, D.J. Grignon, A.J. Evans [et al.] // *J Surg Pathol* – 2020 –Vol. 44(8) – doi: 10.1097/PAS.0000000000001497.
22. Frank K. Chen. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer / Andre Luis de Castro Abreu, Suzanne L. Palmer // *State of the Art. Journal of Nuclear Medicine* – 2016 – Vol. 57 (Supplement 3) – doi: 10.2967/jnumed.116.177196.
23. Li Y. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis / J. Tang, X. Fei, Y. Gao // *Acad Radiol* – 2013 – Vol.20(2) – p.156-64 – doi: 10.1016/j.acra.2012.09.018.
24. Aboumarzouk O.M. Diagnostic accuracy of transrectal elastosonography (TRES) imaging for the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Ogston, Z. Huang, A. Evans [et al.] //

BJU Int. – 2012 – Vol.110(10) – p.1414-23; discussion 1423 – doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11106.x.

25. Boehm K. Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: implications for targeted biopsies and active surveillance protocols / G. Salomon, B. Beyer, J. Schiffmann [et al.] // J Urol. – 2015 – Vol.193(3) – p. 794-800 – doi: 10.1016/j.juro.2014.09.100.

26. Turpin A. Imaging for Metastasis in Prostate Cancer: A Review of the Literature / E. Girard, C. Baillet, D. Pasquier [et al.] // Front Oncol – 2020 – Vol.31;10:55 – doi: 10.3389/fonc.2020.00055.

27. Jia J.B. Prostate cancer on computed tomography: A direct comparison with multi-parametric magnetic resonance imaging and tissue pathology / R. Houshyar, S. Verma, E. Uchio [et al.] // Eur J Radiol – 2016 – Vol. 85(1) – p. 261-267 – doi: 10.1016/j.ejrad.2015.10.013.

28. Korevaar S. Incidental detection of prostate cancer with computed tomography scans / R. Tennakoon, M. Page, P. Brotchie [et al.] // A. Scientific Reports – 2021 – Vol. 11(1) – p.1-10. – doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86972-y>.

29. Huang G. Diagnostic Value of CT in Detecting Peripheral Zone Prostate Cancer // G. Lebovic, P.A. Vlachou // AJR Am J Roentgenol – 2019 – Vol. 213(4) – p.831-835 – doi: 10.2214/AJR.18.21013.

30. Zhen L. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate Cancer: a systematic review and meta-analysis / X. Liu, C. Yegang [et al.] // BMC Cancer – 2019 – Vol.19 – p.1244. doi.org/10.1186/s12885-019-6434-2.

31. Martins. The diagnostic accuracy of multiparametric MRI for detection and localization of prostate cancer depends on the affected region / Martina & Regusci, Stefano & Rohner, Stephane & Szalay-Quinodoz Ildiko & De Boccard [et al.] // BJUI Compass. – 2021 – Vol. 2(3) – p.178-187 – doi: 10.1002/bco2.62.

32. Ahmed (2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study / U. Hashim & El-Shater Bosaily, Ahmed & Brown, Louise & Gabe Rhian & Kaplan [et al.] // *The Lancet* – 2017 – Vol. 389(10071) – p.815-822 – doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.

33. Froehner M. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent / R. Koch, M. Re. Graefen Nicolas Mottet, C.N. Roderick van den Bergh [et al.] / *Eur Urol* – 2021 – Vol. 79(5) – p.243-62 – doi: 10.1016/j.eururo.2021.02.005.

34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)/Prostate cancer/version 2.2022. November 30, 2021 // www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

35. Liu F. Comparison of PET/CT and MRI in the Diagnosis of Bone Metastasis in Prostate Cancer Patients: A Network Analysis of Diagnostic Studies / J. Dong, Y. Shen, Y. C. R. Wang [et al.] // *Front Oncol.* – 2021 – Vol.11:736654 – doi: 10.3389/fonc.2021.736654.

36. Handkiewicz-Junak D. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides / T.D. Poeppel, L. Bodei, C. Aktolun [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2018 – Vol.45(5) – p.846-859. doi: 10.1007/s00259-018-3947-x.

37. Iagaru A.H. Bone-Targeted Imaging and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer / E. Mitra, P.M. Colletti, H.J. Jadvar // *Nucl Med.* – 2016 – Vol.57(Suppl 3) – p.19S-24S. – doi: 10.2967/jnumed.115.170746.

38. Nakajima K. Bone scan index: A new biomarker of bone metastasis in patients with prostate cancer / L. Edenbrandt, A. Mizokami // *Int J Urol.* – 2017 – Vol.24(9) – p.668-673. – doi: 10.1111/iju.13386.

39. Nakajima K. PROSTAT-BSI Investigators. Role of bone scan index in the prognosis and effects of therapy on prostate cancer with bone metastasis: Study design and rationale for the multicenter Prostatic Cancer Registry of Standard

Hormonal and Chemotherapy Using Bone Scan Index (PROSTAT-BSI) study / G. Kaneko, S. Takahashi, H. Matsuyama [et al.] // *Int J Urol.* – 2018 – Vol.25(5) – p.492-499 – doi: 10.1111/iju.13556.

40. Naito M. Bone scan index can be a useful biomarker of survival outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 / R. Ukai, K. Hashimoto // *Cancer Rep (Hoboken).* – 2019 – Vol.2(5):e1203. – doi: 10.1002/cnr2.1203.

41. Roque V. Bone scan index as metastatic bone disease quantifier and predictor of radium-223-dichloride biochemical response / M. Jessop, L. Pereira, P. Gape [et al.] // *Nucl Med Commun.* – 2019 – Vol. 40(6) – p.588-596. – doi: 10.1097/MNM.0000000000001005.

42. Franc B.L. Preclinical SPECT and SPECT-CT in Oncology / Y. Seo, R. Flavell, C.M. Aparici // *Recent Results Cancer Res.* – 2020 – Vol.216 –p.359-404. – doi: 10.1007/978-3-030-42618-7_11.

43. Chowdhury F.U. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications / A.F. Scarsbrook // *Clin Radiol.* – 2008 – Vol. 63(3) – p.241-51. – doi: 10.1016/j.crad.2007.11.008.

44. Armstrong I.S. Activity concentration measurements using a conjugate gradient (Siemens xSPECT) reconstruction algorithm in SPECT/CT / S.A. Hoffmann // *Nucl Med Commun.* – 2016 – Vol.37(11) – p.1212-7. – doi: 10.1097/MNM.0000000000000586.

45. Miyaji N. Phantom and clinical evaluation of bone SPECT/CT image reconstruction with xSPECT algorithm / K. Miwa, A. Tokiwa, H. Ichikawa [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2020 – Vol.10(1):71 – doi: 10.1186/s13550-020-00659-5.

46. Duncan I. The clinical value of xSPECT/CT Bone versus SPECT/CT. A prospective comparison of 200 scans / N. Ingold // *Eur J Hybrid Imaging* – 2018 –Vol.2(1):4. – doi: 10.1186/s41824-017-0024-9.

47. Tabotta F. Quantitative bone SPECT/CT: high specificity for identification of prostate cancer bone metastases / M. Jreige, N. Schaefer, F. Becce

[et al.] // BMC Musculoskelet Disord – 2019 – Vol.26;20(1):619. – doi: 10.1186/s12891-019-3001-6.

48. Helmut D. The Prognostic Value of Quantitative Bone SPECT/CT Before ²²³Ra Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer / S. Kaltenbach, M. Weissinger, F. Fiz // Journal of Nuclear Medicine. – 2021 – Vol.62 (1) – p.48-54 – DOI: 10.2967/jnumed.119.240408.

49. Shen B. Revisit ¹⁸F-fluorodeoxyglucose oncology positron emission tomography: «systems molecular imaging» of glucose metabolism / T. Huang, Y. Sun, Z. Jin [et al.] // Oncotarget – 2017 – Vol.8(26) – p.43536-43542. – doi: 10.18632/oncotarget.16647.

50. Cho S.K. Incidental Focal (¹⁸F)-FDG Uptake in the Prostate: Clinical Significance and Differential Diagnostic Criteria / J.Y. Choi, J. Yoo, M. Cheon [et al.] // Nucl Med Mol Imaging. – 2011 – Vol.45(3) – p.192-6. – doi: 10.1007/s13139-011-0092-x.

51. Minamimoto R. The potential of FDG-PET/CT for detecting prostate cancer in patients with an elevated serum PSA level / H. Uemura, F. Sano, H. Terao [et al.] // Ann Nucl Med. – 2011 – Vol.25(1) – p.21-7. – doi: 10.1007/s12149-010-0424-4.

52. Minamimoto R. The current status of an FDG-PET cancer screening program in Japan, based on a 4-year (2006-2009) nationwide survey / M. Senda, S. Jinnouchi, T. Terauchi // Ann Nucl Med. – 2013 – Vol.27(1) – p.46-57. doi: 10.1007/s12149-012-0660-x.

53. Liu Y. Dominant uptake of fatty acid over glucose by prostate cells: a potential new diagnostic and therapeutic approach // L.S. Zuckier, N.V. Ghesani // Anticancer Res. – 2010 – Vol.30(2) – p.369-74.

54. Shen K. The Evolving Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in Diagnosis and Prognosis Prediction in Progressive Prostate Cancer / B. Liu, X. Zhou, Y. Ji [et al.] // Front Oncol. – 2021 Vol.29;11:683793. – doi: 10.3389/fonc.2021.683793.

55. Hwang I. Is further evaluation needed for incidental focal uptake in the prostate in 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed

tomography images? / A. Chong, S.I. Jung, E.C. Hwang // *Ann Nucl Med.* – 2013 – Vol. 27(2) – p.140-5. – doi: 10.1007/s12149-012-0663-7.

56. Chen R. Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer and negative ^{68}Ga -PSMA PET/CT / Y. Wang, Y. Shi, Y. Zhu [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2021 – Vol.48(9) – p.2970-2977. – doi: 10.1007/s00259-021-05221-6.

57. Apolo A.B. Novel Tracers and Their Development for the Imaging of Metastatic Prostate Cancer / N. Pandit-Taskar, M.J. Morris // *J Nucl Med.* – 2008 – Vol. 49 (12) – p. 2031–2041. – doi: 10.2967/jnumed.108.050658.

58. Farsad M. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis / R. Schiavina, P. Castellucci, C. Nanni *J Nucl Med.* 2005 Oct;46(10):1642-9. PMID: 16204714.

59. Giovacchini G. [(11)C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy / M. Picchio, E. Coradeschi, V. Scattoni [et al.] // *C.Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2008 – Vol.35(6) – p.1065-73. – doi: 10.1007/s00259-008-0716-2.

60. Scher B. Value of ^{11}C -choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer / M. Seitz, W. Albinger, R. Tiling [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2007 – Vol.34(1) – p.45-53. – doi: 10.1007/s00259-006-0190-7.

61. Souvatzoglou M. The sensitivity of [^{11}C]choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration / G. Weirich, S. Schwarzenboeck, T. Maurer [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2011 – Vol.17(11) – p.3751-9. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2093.

62. Martorana G. ^{11}C -choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy / R. Schiavina, B. Corti, M. Farsad [et

al.] // J Urol. – 2006 – Vol.176(3) – p.954-60; discussion 960. doi: 10.1016/j.juro.2006.04.015.

63. Beheshti M. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients / L. Imamovic, G. Broinger, R. Vali [et al.] // Radiology – 2010 – Vol.254(3) – p.925–33. doi: 10.1148/radiol.09090413.

64. Schiavina R. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms / V. Scattoni, P. Castellucci, M. Picchio [et al.] // Eur Urol – 2008 – Vol.54(2) – p.392–401. – doi: 10.1016/j.eururo.2008.04.030.

65. Wondergem M. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer / F.M. van der Zant, T. van der Ploeg, R.J. Knol // Nucl Med Commun – 2013 – Vol.34(10) – p. 935-45. – doi: 10.1097/MNM.0b013e328364918a. PMID: 23903557.

66. Guo Y. Diagnostic performance of choline PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis / L. Wang, J. Hu, D. Feng [et al.] // PLoS ONE – 2018 – Vol.13(9): e0203400. – doi.org/10.1371/journal.pone.0203400.

67. Picchio M. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy / E.G. Spinapolice, F. Fallanca, C. Crivellaro [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2012 – Vol.39(1) – p.13-26. – doi: 10.1007/s00259-011-1920-z. Epub 2011 Sep 20. PMID: 21932120.

68. Dyrberg, E. A prospective study determining and comparing the diagnostic accuracy of fluoride-PET/CT, choline-PET/CT, whole-body bone SPECT/CT and whole-body MRI for the detection of bone metastases in patients with prostate cancer / H.W. Hendel, V.B. Løgager // European J Hybrid Imaging – 2018 – Vol.2, 19 – doi.org/10.1186/s41824-018-0038-y.

69. Shen, G. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis / H. Deng, S. Hu [et al.] // *Skeletal Radiol* – 2014 – Vol.43–p.1503-1513 – doi.org/10.1007/s00256-014-1903-9.

70. Beheshti M. Evaluation of Prostate Cancer Bone Metastases with ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT / A. Rezaee, H. Geinitz, W. Loidl [et al.] // *J Nucl Med.* – 2016 – Vol.57(Suppl 3) – p.55-60. – doi: 10.2967/jnumed.115.169730.

71. Giovacchini G. Predictive factors of [(11)C] choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy / M. Picchio, E. Coradeschi, V. Bettinardi [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2010 – Vol.37 (2) – p.301–9. – doi: 10.1007/s00259-009-1253-3.

72. Fuccio C. Androgen deprivation therapy influences the uptake of ¹¹C-choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study / R. Schiavina, P. Castellucci, D. Rubello [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2011 – Vol.38(11) – p.1985-9. – doi: 10.1007/s00259-011-1867-0.

73. Emonds K.M. Evaluation of androgen-induced effects on the uptake of [¹⁸F]FDG, [¹¹C]choline and [¹¹C]acetate in an androgen-sensitive and androgen-independent prostate cancer xenograft model / J.V. Swinnen, E. Lerut, M. Koole [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2013 – Vol.3(1):31. doi: 10.1186/2191-219X-3-31.

74. BLAU M. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning / W. NAGLER, M.A. BENDER // *J Nucl Med.* – 1962 – Vol.3 – p.332-4.

75. Eberlein U. Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine - a review / J. H. Bröer, C. Vandevoorde, P. Santos [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2011 – Vol.38(12) – p.2269-81. – doi: 10.1007/s00259-011-1904-z.

76. Minamimoto R. Prospective Comparison of ^{99m}Tc-MDP Scintigraphy, Combined ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-FDG PET/CT, and Whole-Body MRI

in Patients with Breast and Prostate Cancer / A. Loening, M. Jamali, A. Barkhodari [et al.] // J Nucl Med. – 2015 – Vol.56(12) – p.1862-8. – doi: 10.2967/jnumed.115.162610.

77. Langsteger W. ^{18}F -NaF-PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer / A. Rezaee, C. Pirich, M. Beheshti // Semin Nucl Med. – 2016 – Vol.46(6) – p.491-501. – doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.003.

78. Fengyu W. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy vs. ^{18}F -NaF PET/CT for detection of skeletal metastases / J. Mehran, H. Negin, S. Ida [et al.] // Journal of Nuclear Medicine – 2016 – Vol.57 (supplement 2) - 599.

79. Araz M. The role of ^{18}F -NaF PET/CT in metastatic bone disease / G. Aras, Ö.N. Küçük // J Bone Oncol – 2015 – Vol.16;4(3) – p.92-7. – doi: 10.1016/j.jbo.2015.08.002.

80. Bastawrous S. Newer PET application with an old tracer: role of ^{18}F -NaF skeletal PET/CT in oncologic practice / P. Bhargava, F. Behnia, D.S. Djang [et al.] // Radiographics. – 2014 – Vol.34(5) – p.1295-316. – doi: 10.1148/rg.345130061.

81. Afshar-Oromieh A. Comparison of PET imaging with a (^{68}Ga) -labelled PSMA ligand and (^{18}F) -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer / C.M. Zechmann, A. Malcher, M. Eder [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2014 – Vol.41(1) – p.11–20 – doi: 10.1007/s00259-013-2525-5.

82. Rauscher I. Matched-Pair Comparison of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT and ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy / M. Krönke, M. König, A. Gafita [et al.] // J Nucl Med. – 2020 – Vol.61(1) – p.51-57. – doi: 10.2967/jnumed.119.229187.

83. Alberts I. Comparing the clinical performance and cost efficacy of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -PSMA-11 and $[^{18}\text{F}]\text{PSMA}$ -1007 in the diagnosis of recurrent prostate cancer: a Markov chain decision analysis / C. Mingels, H.D. Zacho, S. Lanz [et al.]

// Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2021 – Vol.13. – doi: 10.1007/s00259-021-05620-9.

84. Afshar-Oromieh A. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer / N. Debus, M. Uhrig, T.A. Hope [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging – 2018 – Vol.45(12) – p.2045-2054. – doi: 10.1007/s00259-018-4079-z.

85. Meller B. Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy / F. Bremmer, C.O. Sahlmann, S. Hijazi [et al.] // EJNMMI Res. – 2015 – Vol.5(1) - 66. – doi: 10.1186/s13550-015-0145-8.

86. Ettala O. Prospective study on the effect of short-term androgen deprivation therapy on PSMA uptake evaluated with ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI in men with treatment-naïve prostate cancer / S. Malaspina, T. Tuokkola, P. Luoto [et al.] // J. Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2020 – Vol.47(3) – p.665-673. – doi: 10.1007/s00259-019-04635-7.

87. Liu C. ^{68}Ga -PSMA PET/CT Combined with PET/Ultrasound-Guided Prostate Biopsy Can Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Men with Previous Negative Biopsy Results / T. Liu, Z. Zhang, N. Zhang [et al.] // J Nucl Med. – 2020 – Vol.61(9) – p.1314-1319. – doi: 10.2967/jnumed.119.235333.

88. Bouchelouche K. Advances in prostate-specific membrane antigen PET of prostate cancer / P.L. Choyke // Curr Opin Oncol. – 2018 – Vol.30(3) – p.189-196. – doi: 10.1097/CCO.0000000000000439.

89. Rosar F. Efficacy and Safety of [^{225}Ac]Ac-PSMA-617 Augmented [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Patients with Highly Advanced mCRPC with Poor Prognosis / J. Krause, M. Bartholomä, S. Maus [et al.] // Pharmaceutics. – 2021 – Vol.13(5) - 722. doi: 10.3390/pharmaceutics13050722.

90. Nkengurutse G. Preoperative Predictors of Biochemical Recurrence-Free Survival in High-Risk Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy / F. Tian, S. Jiang, Q. Wang [et al.] // Front Oncol. – 2020 Vol.10 - 1761. – doi: 10.3389/fonc.2020.01761.

91. Jia Z.W. Factors influencing biochemical recurrence in patients who have received salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis / K. Chang, B. Dai, Y.Y. Kong [et al.] // *Asian J Androl.* – 2017 – Vol.19(4) – p.493-499. – doi: 10.4103/1008-682X.179531.

92. Shahabi A. Predictors of time to biochemical recurrence in a radical prostatectomy cohort within the PSA-era/ R. Satkunasivam, I.S. Gill, G. Lieskovsky [et al.] // *Urol Assoc J* – 2016 Vol.10(1-2) – p.17-22. – doi: 10.5489/cuaj.3163.

93. Lee R.J. Proposed prognostic scoring system evaluating risk factors for biochemical recurrence of prostate cancer after salvage radiation therapy / K.S. Tzou, M.G. Heckman, C.J. Hobbs [et al.] // *BJU Int.* – 2016 – Vol.118(2) – p.236-42. – doi: 10.1111/bju.13229.

94. Allott E.H. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence / E.M. Masko, S.J. Freedland // *Eur Urol.* – 2013 – Vol.63(5) – p.800-9. – doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.013.

95. Lin T.T. Risk factors for progression to castration-resistant prostate cancer in metastatic prostate cancer patients / Y.H. Chen, Y.P. Wu, S.Z. Chen [et al.] // *J Cancer.* – 2019 Vol.10(22) – p.5608-5613. – doi: 10.7150/jca.30731.

96. Francini E. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). / K.P. Gray, W. Xie, G.K. Shaw [et al.] // *Prostate.* – 2018 – Vol.78(12) – p.889-895. doi: 10.1002/pros.23645.

97. Rodrigues G. Genitourinary Radiation Oncologists of Canada. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review / P. Warde, T.Pickles, J. CrookCan [et al.] // *Urol Assoc J.* – 2012 – Vol.6(2) – p.121-7. doi: 10.5489/cuaj.11085.

98. NICE Guidance - Prostate cancer: diagnosis and management: © NICE (2019) Prostate cancer: diagnosis and management / *BJU Int.* // – 2019 – Vol. 124(1) – p.9-26. – doi: 10.1111/bju.14809. PMID: 31206997.

99. Zelic R. Corrigendum re "Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study" / H. Garmo, D. Zugna, P. Stattin [et al.] // *Eur Urol* – 2020 – Vol.77 – p.180-8.

100. Gnanapragasam V.J. Improving Clinical Risk Stratification at Diagnosis in Primary Prostate Cancer: A Prognostic Modelling Study / A. Lophatananon, K.A. Wright, K.R. Muir [et al.] // *PLoS Med.* – 2016 – Vol. 13(8) - e1002063. doi: 10.1371/journal.pmed.1002063.

101. Gnanapragasam V.J. Using prognosis to guide inclusion criteria, define standardised endpoints and stratify follow-up in active surveillance for prostate cancer / T. Barrett, V. Thankapannair, D. Thurtle [et al.] // *BJU Int.* – 2019 – Vol.124(5) – p.758-767. – doi: 10.1111/bju.14800.

102. Humphrey P.A. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours / H. Moch, A.L. Cubilla, T.M. Ulbright [et al.] // *Eur Urol.* – 2016 – Vol.70(1) – p.106-119. – doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.

103. Epstein J.I. Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System / L. Egevad, M.B. Amin, B. Delahunt [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2016 – Vol.40(2) – p.244-52. – doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.

104. Whitney C.A. In Men with Castration-Resistant Prostate Cancer, Visceral Metastases Predict Shorter Overall Survival: What Predicts Visceral Metastases? Results from the SEARCH Database / L.E. Howard, E.M. Posadas, C.L. Amling [et al.] // *J.Eur Urol Focus.* – 2017 – Vol.3(4-5) – p.480-486. – doi: 10.1016/j.euf.2016.08.007.

105. Terrisse S. MORPHEP Collaborative Group. Overall Survival in Men With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Bone-Targeting Radioisotopes: A Meta-analysis of Individual Patient Data From

Randomized Clinical Trials / E. Karamouza, C.C. Parker, A.O. Sartor [et al.] // JAMA Oncol. – 2020 – Vol.6(2) – p.206-216. – doi:10.1001/jamaoncol.2019.4097.

106. Gandaglia G. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis / F. Abdollah, J. Schiffmann, V. Trudeau [et al.] // Prostate. – 2014 – Vol.74(2) – p.210-6. doi: 10.1002/pros.22742.

107. Hegemann M. Current concepts and trends in the treatment of bone metastases in patients with advanced prostate cancer / M. Maas, S. Rausch, S. Walz [et al.] // Asian J Androl. – 2017 – Vol.21(1) – p.12–8. – doi: 10.4103/aja.aja_59_17.

108. Mollica V. Bone Targeting Agents in Patients with Metastatic Prostate Cancer: State of the Art. / A. Rizzo, M. Rosellini, A. Marchetti A [et al.] // Cancers (Basel). – 2021 – Vol.13(3):546. doi: 10.3390/cancers13030546.

109. Bagi C.M. Skeletal implications of prostate cancer. J Musculoskelet Neuronal Interact. – 2003 – Vol.3(2) – p.112-7.

110. Wong S.K. Prostate Cancer and Bone Metastases: The Underlying Mechanisms. / N.V. Mohamad, T.R. Giaze, K.Y. Chin [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019 – Vol.20(10) - 2587. – doi: 10.3390/ijms20102587.

111. Soloway M.S. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan / S.W. Hardeman, D. Hickey, J. Raymond [et al.] // Cancer – 1988 – Vol.61(1) – p.195-202. – doi: 10.1002/1097-0142(19880101)61:1<195::aid-cncr2820610133>3.0.co;2-y.

112. Carmona Echeverria L.M. Bone scan is of doubtful value as a first staging test in the primary presentation of prostate cancer / L. Drudge-Coates, C.J. Wilkins, G.H. Muir // ISRN Oncol. – 2012 - 585017. – doi: 10.5402/2012/585017.

113. Scher H.I. 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 / M.J. Morris, W.M. Stadler, C. Higano [et al.] // J Clin Oncol. – 2016 –Vol. 34(12) – p.1402-18. – doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702.

114. Citrin D.L. Systemic treatment of advanced prostatic cancer: development of a new system for defining response / A.I. Cohen, J. Harberg. // *J Urol.* – 1981. – № 125. – p. 224-227.

115. Noguchi M. Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer / H. Kikuchi, M. Ishibashi, S. Noda // *British Journal of Cancer.* – 2003. – № 88 (2). – p.195-201.

116. Imbriaco M. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index / S.M. Larson, H.W. Yeung, O.R. Mawlawi [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 1998 – Vol.4(7) – p.1765-72.

117. Song H. Prognostic value of the bone scan index in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Jin, P. Xiang, S. Hu [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020 – Vol.20(1) - 238. – doi: 10.1186/s12885-020-06739-y.

118. Reza M. Bone Scan Index and Progression-free Survival Data for Progressive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Received ODM-201 in the ARADES Multicentre Study / R. Jones, J. Aspegren, C. Massard [et al.] // *Eur Urol Focus.* – 2016 – Vol.2(5) – p.547-552. – doi: 10.1016/j.euf.2016.01.005.

119. Zacho H.D. Bone Scan Index Is an Independent Predictor of Time to Castration-resistant Prostate Cancer in Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Prospective Study / M. Gade, J.C. Mortensen, H. Bertelsen [et al.] // *Urology.* – 2017 – Vol108 – p.135-141. – doi: 10.1016/j.urology.2017.05.058.

120. Breeuwsma A.J. Correlation of [11C]choline PET-CT with time to treatment and disease-specific survival in men with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy / M. Rybalov, A.M. Leliveld, J. Pruim [et al.] // *J. Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* – 2012 – Vol.56(5) – p.440-446.

121. Wang R. The Diagnostic Role of 18F-Choline, 18F-Fluciclovine and 18F-PSMA PET/CT in the Detection of Prostate Cancer With Biochemical

Recurrence: A Meta-Analysis / G. Shen, M. Huang, R. Tian // *Front Oncol* – 2021 Vol11 - 684629. – doi: 10.3389/fonc.2021.684629.

122. Beheshti M. Prostate cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases / W. Langsteger, I. Fogelman // *Semin Nucl Med.* – 2009 – Vol.39(6) – p.396-407. – doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.05.003.

123. Chong A. Application of bone scans for prostate cancer staging: Which guideline shows better result? / I. Hwang, J.M. Ha, S.H. Yu [et al.] // *Can Urol Assoc J.* – 2014 – Vol.8(7-8) – p.515-9. – doi: 10.5489/cuaj.2054.

124. Satapathy S. Diagnostic Accuracy of ^{68}Ga -PSMA PET/CT for Initial Detection in Patients With Suspected Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Singh, R. Kumar, B.R. Mittal // *AJR Am J Roentgenol* – 2021 – Vol.216(3) – p.599-607. – doi: 10.2214/AJR.20.23912.

125. Hoffmann M.A. Diagnostic performance of ^{68}Ga Gallium-PSMA-11 PET/CT to detect significant prostate cancer and comparison with ^{18}F FEC PET/CT / M. Miederer, H.J. Wieler, C. Ruf [et al.] // *Oncotarget.* – 2017 – Vol. 8(67) – p. 111073-111083. – doi: 10.18632/oncotarget.22441.

126. Hübner N. Prostate biopsy: guidelines and evidence / N. Hübner, S. Shariat, M. Remzi // *Curr Opin Urol* – 2018 – Vol.28(4) – p.354-359. – doi: 10.1097/MOU.0000000000000510.