

Клинично приложение на SPECT-CT с ^{99m}Tc -PSMA при пациенти с рецидивиращ рак на простатата

С. Сергиева¹, Р. Мангалджиев², М. Димчева¹, В. Първанова³, К. Недев⁴, З. Захариев⁵, Б. Робев⁶, О. Гъцев⁷, К. Петкова⁷, И. Салтиров⁷

¹Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ, София

²Клиника по медицинска онкология, СБАЛОЗ, София

³Клиника по Радиотерапия, СБАЛОЗ, София

⁴Клиника по Радиотерапия, Ачибадем Сити Клиник, София

⁵Клиника по Радиотерапия, Уни Хоспитал, Панагюрище

⁶Клиника по Медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

⁷Клиника по Ендоурология и екстракорпорална литотрипсия, ВМА-София

Clinical Application of SPECT-CT Imaging with ^{99m}Tc -PSMA in patients with Recurrent Prostate Cancer

S. Sergieva¹, R. Mangalgiev², M. Dimcheva¹, V. Parvanova³, K. Nedev⁴, Z. Zahariev⁵, B. Robev⁶, O. Gatsev⁷, K. Petkova⁷, I. Saltirov⁷

¹Department of Nuclear Medicine, Sofia Cancer Center, Sofia

²Department of Medical Oncology, Sofia Cancer Center, Sofia

³Department of Radiotherapy, National Oncological Centre, Sofia

⁴Department of Radiotherapy, Acibadem City Clinic, Sofia

⁵Department of Radiotherapy, Uni Hospital, Panagyurishte

⁶Department of Medical Oncology, UH "St Ivan Rilsky", Sofia

⁷Department of Urology and Nephrology, Military Medical Academy, Sofia Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Въведение: Ракът на простатата е най-често срещаното злокачествено заболяване при мъжете в Европа. Един от важните клинични проблеми е ранното откриване и визуализиране на рецидиви след радикална простатектомия, лъчетерапия или друго радикално локално лечение, при пациенти със стойности на PSA над 0,2 ng/ml. С въвеждането на молекулярни високочувствителни образни методи след приложение на радиомаркиран простатно-специфичен мембранен антиген (PSMA), стана възможно откриването на ранни функционални промени, свързани с развитието на метастатичен процес при това заболяване, при негативен резултат от КТ или MRT. ^{99m}Tc -PSMA е нов радиофармацевтик, представляващ малък лиганд, свързващ се с активното ядро на PSMA.

Цел на нашето проучване беше да се оцени клиничната роля на ^{99m}Tc -PSMA за изобразяване на локален рецидив и/или локо-регионални и далечни метастази при пациенти с рецидивиращ рак на простатата и биохимична прогресия на заболяването.

Материал и методи: Беше изследвана кохорта от 36 пациенти с рак на простатата с установени лабораторни данни за биохимична прогресията на заболяването - повишаване на серумната стойност на туморния маркер PSA и неговото удвояване в рамките на 6 месеца. При 3/36 от пациентите простатния

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is the most common malignancy in men in Europe. One of the important clinical problems is the early detection and visualization of recurrence after radical prostatectomy, radiation therapy or other radical topical treatment, in patients with PSA values above 0.2 ng/ml. With the introduction of molecular highly sensitive imaging methods after administration of radiolabeled prostate-specific membrane antigen (PSMA), it became possible to detect early functional changes associated with the development of a metastatic process in this disease, with a negative CT or MRI result. ^{99m}Tc -PSMA is a new radiopharmaceutical and is a small ligand that binds to the active core of PSMA.

The aim of our study was to evaluate the clinical role of ^{99m}Tc -PSMA in imaging local recurrence and/or loco-regional and distant metastases in patients with recurrent prostate cancer and biochemical disease progression.

Material and methods: A cohort of 36 prostate cancer patients was evaluated with established laboratory data for biochemical progression of the disease - increase in the serum value of the tumor marker PSA and its doubling time within 6 months. In 3/36 of the patients, prostate adenocarcinoma was accidentally detected after transurethral resection of the prostate. Hormonal and cytoreductive radiotherapy was performed in these patients as a therapy. The remaining 33/36 patients underwent radical treatment of

аденокарцином е открит инцидентно в резекционен материал след извършена трансуретрална резекция на простатата. При тези пациенти като терапия беше провеждано хормонално и циторедуктивно лечение. При останалите 33/36 пациенти простатният карцином е диагностициран след извършена систематична или MRI/US fusion простатна биопсия. При тях е било проведено радикално лечение на първичния рак.

Резултати: При всички тези пациенти беше проведено целотелесно сканиране с последващо прицелно SPECT-CT изследване, 1–3 часа след интравенозно приложение на ^{99m}Tc -PSMA. Чувствителността на изследването SPECT-CT с ^{99m}Tc -PSMA за изобразяване на рецидивиращ рак на простатата при 36 проследени пациенти е 84,37% (27/32), специфичност - 100% (4/4) и точност - 86,11% (31/36).

Заклучение: За клиничното приложение на ^{99m}Tc -PSMA SPECT-CT можем да обобщим, че този метод намира най-голямо клинично приложение за ранна диагностика на рецидивиращо заболяване при пациенти с рак на простатата и биохимична прогресия, при нива на серумния $\text{PSA} \geq 0,50 \text{ ng/ml}$, с оглед определяне на персонализирано лечение за всеки отделен пациент.

Ключови думи: Простатен карцином, Рецидив на простатен карцином, SPECT-CT, ^{99m}Tc -PSMA

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на простатата е най-често срещаното злокачествено заболяване при мъжете в Европа. Според прогнозната статистика за 2018 г. броят на диагностицираните с това заболяване е 450 000 мъже или 20% от всички случаи на злокачествени заболявания при тях (1). Това заболяване е социално значимо както в България, така и в страните от Европейския съюз. Честотата през 2018 г. (стандартизиран показател на 100 000 мъже) варира от 80,2 в Румъния до 265,2 в Ирландия. В България честотата е 136,4, с 14% по-ниска от средната за Европейския съюз, но с тенденция към увеличаване. Смъртността през 2018 г. варира от 22,7 в Италия до 73,9 в Естония. В България смъртността е 40,1 и е със 7% по-висока от средната за Европейския съюз, с тенденция към нарастване, а средната преживяемост е най-ниската сред европейските - 68% (1,2). Тълкуването на тези фактически данни посочва, че липсата на ефективен скрининг, съвременните диагностични и терапевтични методи, все още не са оказали своето въздействие върху епидемиологичните показатели в България, както и в някои други европейски страни. Причините са мултифакторни за отделните страни.

Един от важните клинични проблеми е ранното откриване и визуализиране на рецидиви след простатектомия, лъчетерапия или друго радикално локално лечение, със стойности на PSA над 0,2 ng/ml. Най-често за диагностика и рестадиране се използват магнитно-резонансната томография (МРТ) и компютърна-

primary cancer after a systematic or MRI/US fusion prostate biopsy.

Results: All of these patients underwent a whole body scan followed by a targeted SPECT-CT study, 1–3 hours after intravenous administration of ^{99m}Tc -PSMA. The sensitivity of the SPECT-CT test with ^{99m}Tc -PSMA for the detection of recurrent prostate cancer in 36 followed patients was 84.37% (27/32), specificity - 100% (4/4) and accuracy - 86.11% (31/36).

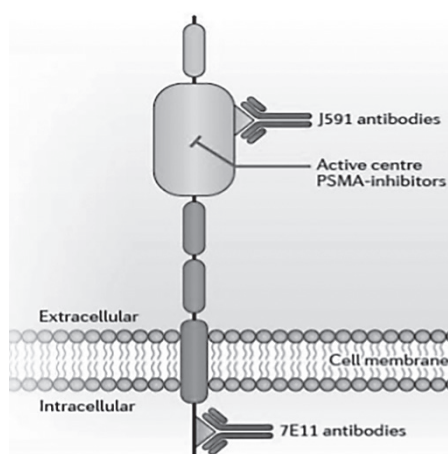
Conclusion: For the clinical application of ^{99m}Tc -PSMA SPECT-CT we can summarize that this method finds the greatest clinical application for early diagnosis of recurrent disease in patients with prostate cancer and biochemical progression, at serum PSA levels $\geq 0.50 \text{ ng/ml}$, in order to determine a personalized treatment for each individual patient.

Key words: Prostate cancer, recurrent prostate cancer, ^{99m}Tc -PSMA, SPECT-CT

та томография (КТ), но те не винаги са с достатъчна чувствителност и специфичност за изобразяване на локален рецидив, особено при ниски стойности на серумния туморен маркер PSA (3,4).

С въвеждането на молекулярни високочувствителни образни методи след приложение на радиомаркиран простатно-специфичен мембранен антиген (PSMA), стана възможно откриването на ранни функционални промени, свързани с развитието на метастатичен процес при това заболяване, при негативен резултат от КТ или MRT (5,6).

Специфичният за простатата мембранен антиген (PSMA) е повърхностноклетъчен гликопротеин с голям екстрацелуларен домен, с изразена свръхекспресия при простатните туморни клетки (Фигура 1).



Фигура 1. Молекулна структура на повърхностноклетъчния антиген PSMA, характеризиращ се с голям екстрацелуларен домен – таргет за лигандни молекули или свързващи инхибитори, маркирани с различни радионуклиди.

Този мембранен антиген е известен като карбоксипептидаза II, тип протеаза с цинков кофактор, който съществува в ниски концентрации в нормалните клетки на бъбреците, чревната мукоза и слюнчени жлези (7,8). PSMA свръхекспресия се наблюдава и в ендотела на туморната неоваскуларизация, както и при други солидни неоплазми и доброкачествени образувания на дебело черво, стомаха, гърдата, щитовидната жлеза, яйчниците; Болест на Пейджет, вероятно стимулирана от секретирани ангиогенни фактори. При свързване с екстрацелуларна лиганда, PSMA се интернализира чрез ендоцитоза в туморната клетка (7,8).

През последните години в клиничната практика беше въведена нова концепция за специфична диагностика и селективно радионуклидно лечение на метастатичен рак на простатата (PCa) след приложение на таргетна PSMA молекула, маркирана с различни радионуклиди, на принципите на терапистиката (терапия + диагностика) (9,10).

Интензивността на свръхекспресията на PSMA в епителни клетки при рак на простатата е пропорционална на степента на дедиференциация на злокачествените клетки и метастатичното разпространение (7,8). Усилията в областта на радиофармацията и радиохимията през последното десетилетие са фокусирани върху развитието на малки лигандни молекули или свързващи инхибитори с активното PSMA ядро, които се характеризират с висока специфичност, добра пропускливост при солидни тумори, оптимална фармакокинетика в нормални тъкани, лесно се маркират и синтезират, липсва имунен отговор на гостоприемника при реципиента (7,8).

Такива PSMA лиганди могат да бъдат маркирани с различни радионуклиди, съответно с ^{68}Ga , ^{18}F , ^{99m}Tc , $^{123/124}\text{I}$ (гама-излъчващи) за диагностични цели или с ^{177}Lu , ^{131}I , ^{90}Y , ^{225}Ac (излъчващи бета или алфа емисии) за провеждане на таргетна радиолигандна терапия. Най-често използваният диагностичен радиофармацевтик е ^{68}Ga PSMA-11 инхибитор (6,8,10).

След интравенозно приложение на гама-излъчващ радиофармацевтик ^{99m}Tc -PSMA/ ^{68}Ga -PSMA се визуализира наличието и плътността на свръхекспресия на PSMA, сигнификантни за злокачествен процес в областта на простатата и/или дисемина-

ция на заболяването (5,6).

Разработени са много малки молекули, които са PSMA лиганди или инхибитори. ^{99m}Tc -PSMA е нов радиофармацевтик, произведен от радиофармацевтична компания Polatom, Полша и представлява малък лиганд, свързващ се с активното ядро на PSMA.

Целта на нашето проучване беше да се оцени клиничната роля на ^{99m}Tc -PSMA за изобразяване на локален рецидив и/или локо-регионални и далечни метастази при пациенти с рецидивиращ рак на простатата и биохимична прогресия на заболяване.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Извърши се проспективно проучване, проведено за периода м.януари 2019 г. – м.януари 2020 г. Беھے изследвана кохорта от 36 пациенти с рак на простатата на възраст 60-80 години /средно 69,44 години/, след получаване на писмено информирано съгласие от всеки болен за изследване с ^{99m}Tc -PSMA. Всички пациенти бяха с установени лабораторни данни за биохимична прогресията на заболяването - повишаване на серумната стойност на туморния маркер PSA и неговото удвояване в рамките на 6 месеца. При 3/36 от пациентите простатният аденокарцином беше открит инцидентно в резекционен материал след извършена трансуретрална резекция на простатата. При тези пациенти като терапия беше провеждано хормонално и циторедуктивно лъчелечение. При останалите 33/36 пациенти простатният карцином е диагностициран след извършена систематична или MRI/US fusion простатна биопсия. При тях е било проведено радикално лечение на първичния рак. (радикална простатектомия, с или без лимфна дисекция, според категоризацията на риска или дефинитивна радиотерапия на тумора).

Средното серумно ниво на PSA преди изследването с ^{99m}Tc -PSMA беше 6,73 ng/ml (вариращо в границите от 0,1 до 73 ng/ml), /Таблица 1/.

Беше проведено цялостно сканиране по стандартен протокол в две позиции – вентрална и дорзална, с последващо прицелно SPECT-CT изследване, съответно в областта на малкия таз, абдомена и/или гръдния кош, 1–3 часа след интравенозно приложение на ^{99m}Tc -PSMA.

Pt № /Age	TNM Stage	Gleason Score	PSA преди СПЕКТ-СТ изследване	Терапия на първичния тумор
1/67 years	pT3bpN1M0	7(4+3)	0.271 ng/ml	РП*, ЛЛ**, АДТ***
2/73 years	T3NOM0	7(4+3)	12 ng/ml	ЛЛ, АДТ
3/71 years	T3NOM0	8(4+4)	73 ng/ml	ЛЛ, АДТ, Химиотерапия
4/68 years	pT2pNOM0	7(4+3)	0.30 ng/ml	РП
5/67 years	T3N1M0	9(5+4)	9.68 ng/ml	ЛЛ, АДТ
6/ 64 years	T3bN1M0	9(5+4)	2.15 ng/ml	Циторедуктивна ЛЛ, АДТ, Химиотерапия
7/63 years	pT2pNOM0	7(3+4)	0.12 ng/ml	РП
8/65 years	pT3pNOM0	6(3+3)	0.36 ng/ml	РП
9/ 70 years	pT2pNOM0	7(3+4)	0.24 ng/ml	РП, ЛЛ
10/64 years	pT2cpNOM1	7(4+3)	0.82 ng/ml	РП, АДТ
11/70 years	pT2pNOM0	7(4+3)	0.69 ng/ml	РП, АДТ
12/79 years	T3NOM0	10(5+5)	10.87 ng/ml	ЛЛ, АДТ, Химиотерапия
13/60 years	pT2pNOM0	5(3+2)	0.50 ng/ml	РП
14/64 years	T3aNOM0	7(4+3)	0.16 ng/ml	РП, АДТ
15/74years	pT3bpN1M0	9(5+4)	0.35 ng/ml	РП, ЛЛ, АДТ, Химиотерапия
16/75years	pT2cpNOM0	7(4+3)	0.57 ng/ml	РП, ЛЛ, АДТ
17/75years	pT2cpNOM0	7(4+3)	0.36 ng/ml	РП
18/70years	T3bNOM1	7(3+4)	58 ng/ml	ЛЛ, АДТ
19/62years	T3bN1M1	8(4+4)	0.66 ng/ml	Циторедуктивна ЛЛ, АДР
20/68years	T2NxM1	7(4+3)	0.41 ng/ml	ЛЛ, АДТ
21/63years	T3aNOM0	7(4+3)	1.78 ng/ml	ЛЛ, АДТ
22/77years	pT2pNOM0	7(3+4)	1.5 ng/ml	РП, АДТ
23/69years	T2NxM0	7(4+3)	7.3 ng/ml	ЛЛ, АДТ
24/79years	pT2pNOM0	6(3+3)	1.42 ng/ml	РП, ЛЛ, АДТ
25/64years	T4N1M1a	8(4+4)	14 ng/ml	ЛЛ, АДТ
26/77years	T3aNOM0	7(3+4)	0.8 ng/ml	ЛЛ
27/66years	T2NOM0	8(4+4)	1.88 ng/ml	ЛЛ
28/69years	pT2pNOM0	7(4+3)	0.25 ng/ml	РП, ЛЛ
29/60years	pT2pNOM0	5(3+2)	0.77 ng/ml	РП, АДТ
30/78years	T1cN1M1	8(4+4)	27 ng/ml	ЛЛ, АДР
31/69years	pT2NOM0	5(3+2)	1.6 ng/ml	РП, АДР
32/70years	pT2NOM0	7(4+3)	0.23 ng/ml	РП, ЛЛ
33/73years	T4N1M0	9(4+5)	0.30 ng/ml	Циторедуктивна ЛЛ, АДР
34/80years	T2NOM0	7(4+3)	5.90 ng/ml	ЛЛ, АДР
35/70years	pT3bpNOM0	8(4+4)	1.72 ng/ml	РП, АДР
36/71years	pT2cpNOM0	8(5+3)	0.47 ng/ml	ЛЛ, АДР

Абревиатура: *РП – Радикална простатектомия; **ЛЛ -Лъчелечение; ***АДТ- Андроген депривационна терапия

Таблица 1. Клинична и патохистологична характеристика на изследваните 36 болни с рецидивиращ карцином на простатата.

Радиомаркиране

Леофилизиранят комплекс PSMA е маркиран с ^{99m}Tc в съответствие с писмените указания на компанията:

1. Дезинфектира се запушалката на флакона с подходящ аналог на алкохола и се оставя да изсъхне на въздух.

2. Добавя се 1 ml физиологичен разтвор към 2,5 ml разтвор на ^{99m}Tc -натриев пертехнетат, (радиоактивност в диапазона 1000-1500MBq) към комплекса с помощта на екранирана стерилна спринцовка и се изравнява налягането.

3. Разклаща се внимателно в продължение на 30 секунди, за да се осигури пълно разтваряне.

4. Загрива се флаконът във вряща водна баня за 10 минути.

5. Оставя се флаконът да се охлади до стайна температура (10 минути).

6. Разрежда се радиофармацевтикът до 5 ml с 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид.

7. Съхранява се етикетираният флакон при температура под 25°C . Използва се в рамките на 4 часа след приготвяне.

8. Радиохимичната чистота беше проверена преди приложението на пациента в съответствие с изискванията на хартиената хроматография. Инжектиран е само радиофармацевтикът с радиохимична чистота над 95%.

Средната индикаторна доза активност, инжектирана интравенозно, е 6.3MBq/kg при мъж с тегло 70 kg.

Протокол за образното нуклеарномедицинско изследване

При всички блони бяха проведени целотелесно сканиране по стандартен протокол в две позиции – вентрална и дорзална, с последващо прицелно SPECT-CT изследване, съответно в областта на малкия таз, абдомена и/или гръдния кош, 1–3 часа след интравенозната апликация на ^{99m}Tc -PSMA. SPECT-CT гама камера Symbia T2, Siemens, беше използвана за топографската локализация на патологичните хиперфиксационни лезии и идентифициране на морфологичния субстрат на „горещите“ абнормни огнища. Протоколът за SPECT сканиране включва лежим на ротация 360° с 64 проекции, 25s/проекция, матрица 256x256, последвано от нискодозово нативно КТ сканиране със следните параметри – напрежение 130

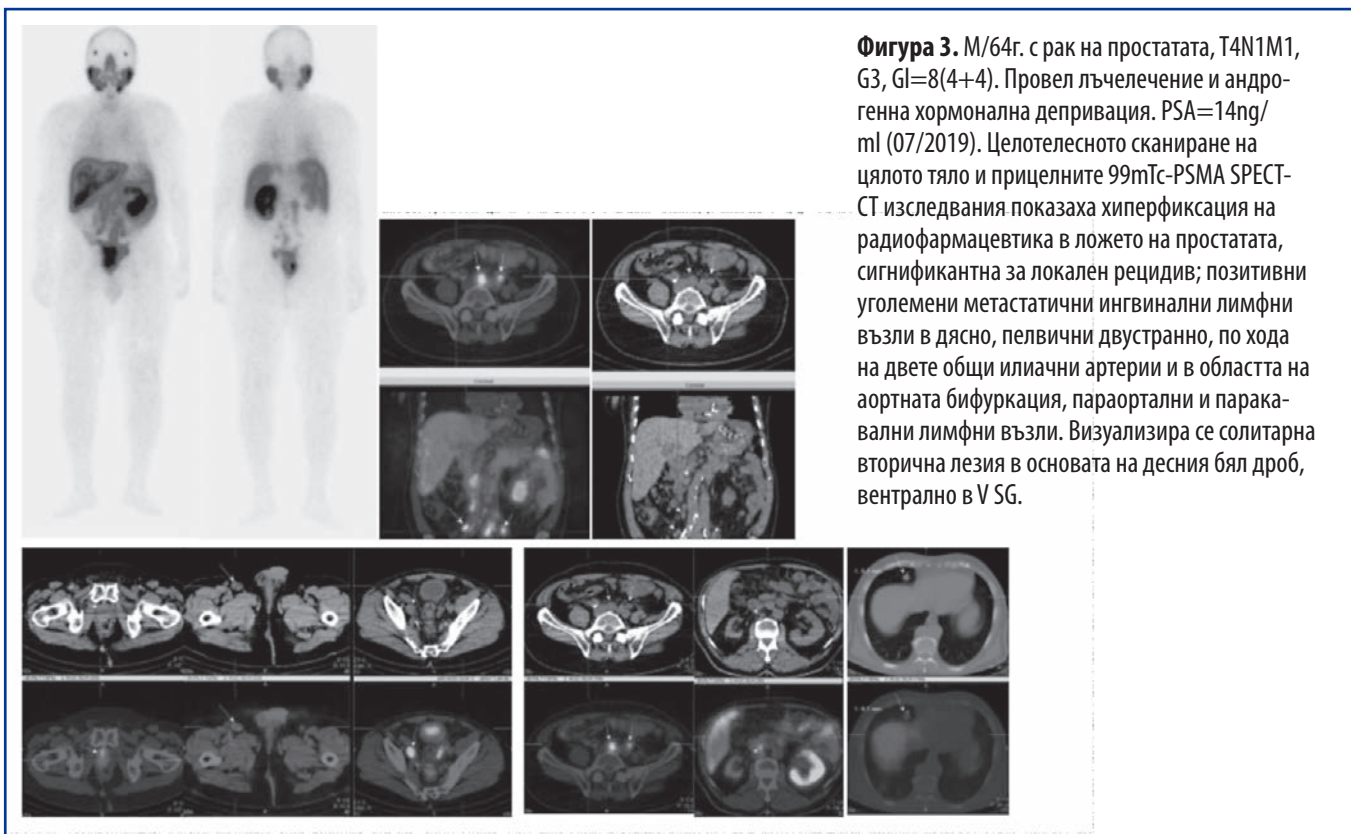
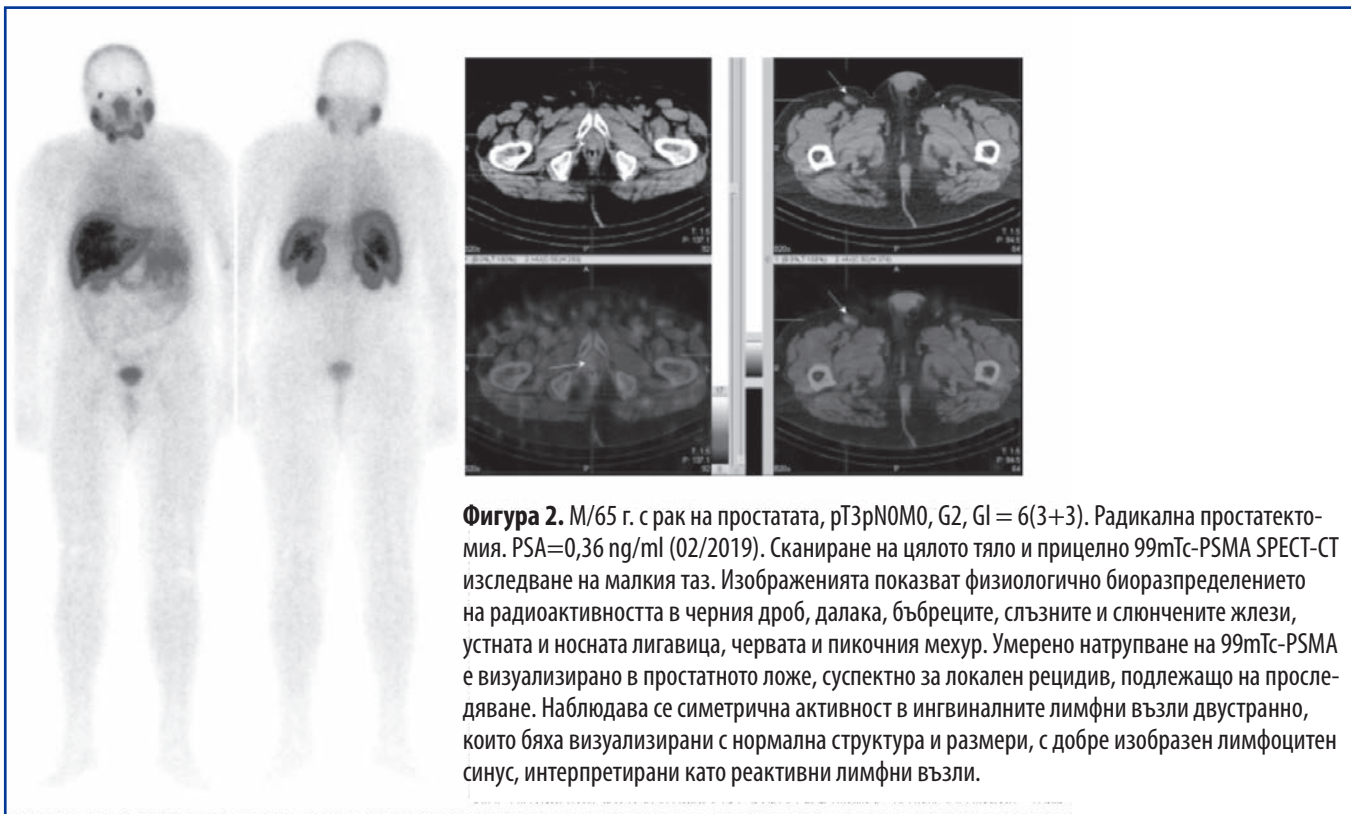
kV, големина на тока 30-50 mA; дебелина на среза 3–5 mm.

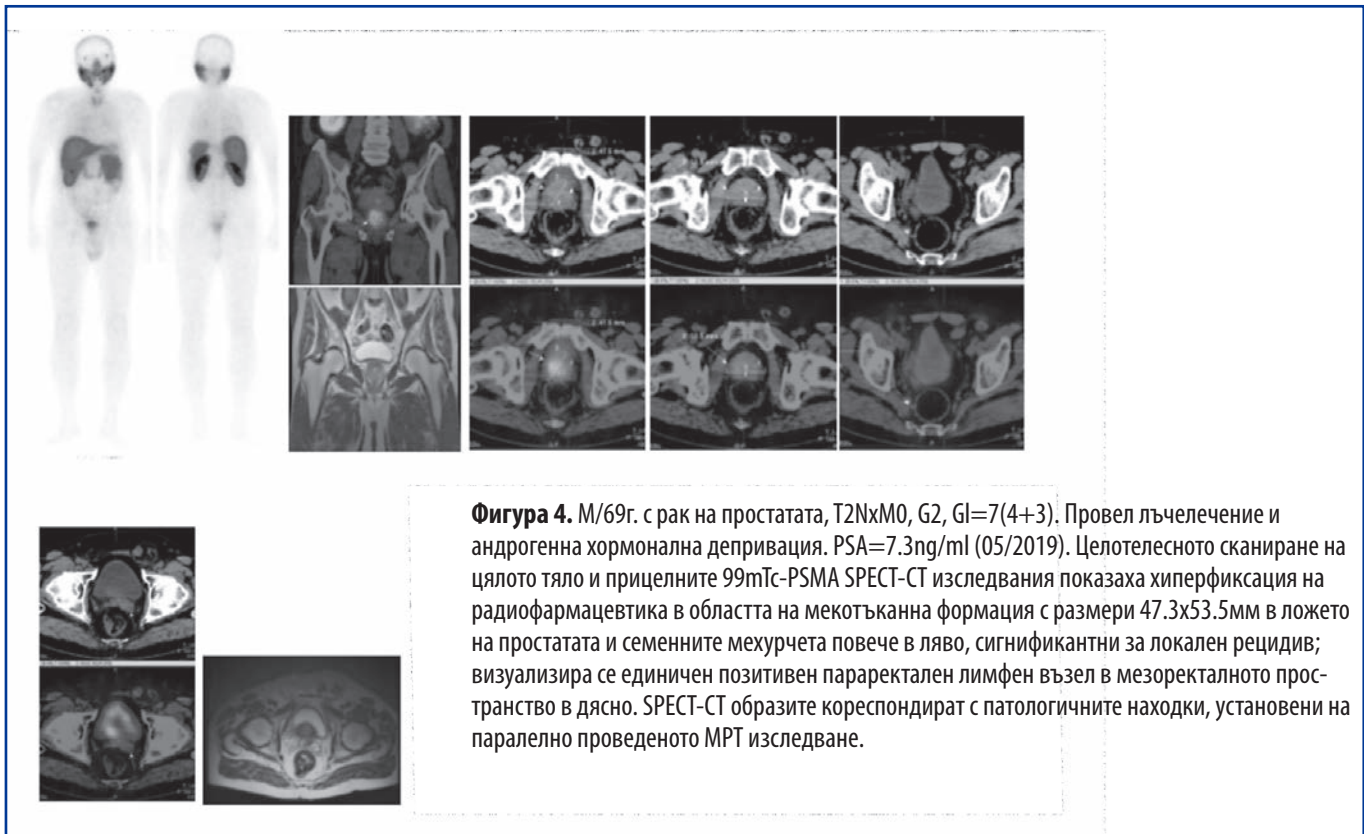
Всяко фокално абнормно натрупване на въведения радиофармацевтик над фоновото ниво, визуализирано на SPECT-CT образите, което не беше свързано с физиологично радиоактивно биоразпределение, беше анализирано във връзка с предполагаемо злокачествено разпространение на заболяването. Диагностичната диференциация между злокачествени и възпалителни лимфни възли се основава не само на интензивността на натрупване на активността в суспектните нодули, но също така и въз основа на морфологичната структура и анатомичната локализация, особено ако хиперфиксацията на радионуклида е двустранно симетрична в ингвиналните, хилусните или аксиларните лимфни възли. Получените резултати от SPECT-CT бяха са сравнени с данните от проведените преди това диагностични образни изследвания – компютърна томография, магнитно-резонансна томография, костна сцинтиграфия. Изображенията бяха интерпретирани въз основа на всички други клинични и лабораторни данни. Последващи контролни SPECT-CT изследвания с ^{99m}Tc -PSMA са проведени при 11/36 пациенти с оглед проследяване и оценка на резултатите от базисните сканирания и проведено лечение.

РЕЗУЛТАТИ

След интравенозното инжектиране на ^{99m}Tc -PSMA нормално биоразпределение на радиофармацевтиката с висока фонова активност беше наблюдавано в черния дроб, слезката, бъбреците, слъзните и слюнчените жлези, лимфоидната тъкан в устната и носната лигавица, чревния тракт и пикочния мехур (Фигура 2).

Положителни резултати, сигнификантни за локален рецидив при простата бяха установени при 21 пациенти, метастатични лезии в пелвичните и екстрапелвичните лимфни възли – в 16 случая, костни лезии – в 10 случая, висцерални метастази – в 3 случая: белодробни метастази – в 2 случая, чернодробни лезии и такава в едната надбъбречна жлеза – в един случай (фигури 2,3,4,5,6,7). Най-малкият визуализиран хиперфиксиращ лимфен възел беше с аксиален с размер 9,2 mm. Всички абнормни „горещи“ огнища бяха сканирани с интензивно натрупване на радиофармацевтика,





сигнификантно за свръхекспресия на PSMA.

Суспектни данни за локален рецидив в ложето на простатата бяха визуализирани при 4 пациенти с негативно MRT изображение, проследени след 6 месеца. Наличието на патологичните находки беше потвърдено на контролните изследвания с 99mTc-PSMA и сравнени с паралелно проведената компютърна томография или магнитна резонансна томография.

При други 4 болни бяха получени отрицателни резултати за локален рецидив на простатата, не беше визуализирано лимфогенно или хематогенно разпространение на заболяването. В тези случаи нивото на туморния маркер PSA беше непроменено или редуцирано 6 месеца по-късно, поради тези причини данните от образните изследвания с 99mTc-PSMA бяха интерпретирани като истински отрицателни.

При 3 случая с мултипли костни метастази, лекувани палиативно с лъчетерапия и остеомодулатори, е установено повишено натрупване на органотропния радиофармацевтик само при активни прогресиращи костни лезии. Не се визуализира хиперфиксация в повечето остеосклеротични огнища, вероятно поради потиснат остеобластичен процес след проведеното

лечение (Фигура 5,7). При един от тези пациенти изследването с 99mTc-PSMA е препоръчано, с оглед изключване на висцерална и лимфогенна дисеминация на заболяването, преди планиране на инфузионна терапия с Xofigo (Фигура 7).

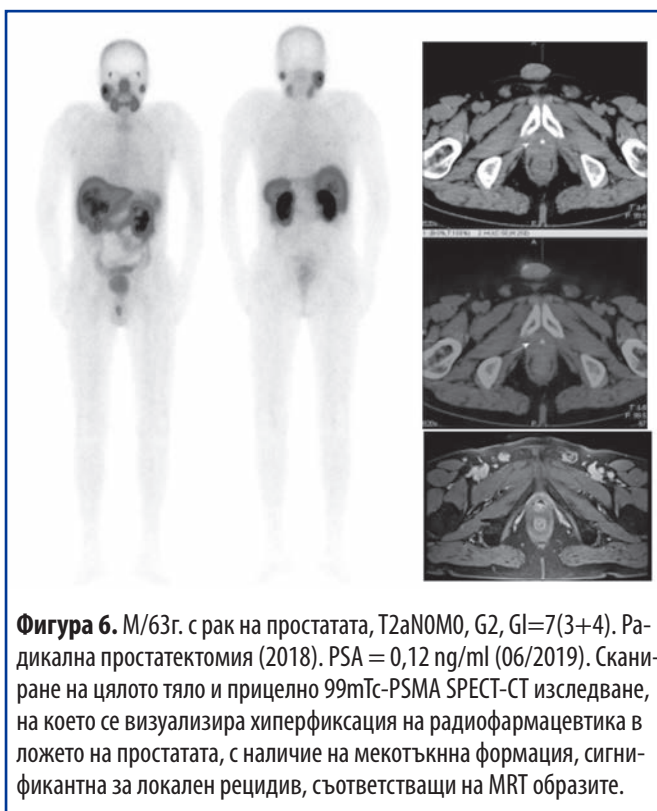
При седем пациенти с положителен резултат за развитие на локален рецидив в простатното легло и тазова лимфаденопатия е реализирана прицелна лъчетерапия. Изображенията на SPECT-CT бяха използвани за контуриране на същинския туморен обем (GTV) и клиничния туморен обем (CTV) при лъчетерапевтичното планирането (Фигура 8).

Отрицателни резултати за рецидив на заболяването са установени при 5 пациента. Те са проследени 6 месеца след първото сканиране с 99mTc-PSMA, като на второто контролно изследване не са визуализирани хиперфиксиращи патологични лезии, въпреки непрекъснато повишаващия се серумен PSA:

- при първия пациент стойността на PSA преди изходното изследване с 99mTc-PSMA е била 0,12 ng / ml, а 6 месеца по-късно PSA = 1,42 ng / ml;
- при втория пациент нивата на PSA са съответно



Фигура 5. М/64ур с рак на простатата, pT2cpN0M1, G2, GI=7(4+3). Проведена радикална простатектомия и андрогенна хормонална депривация. PSA=0.82ng / ml (03/2019). Целотелесното сканиране и прицелните 99mTc-PSMA SPECT-CT изследвания показват хиперфиксация в ложето на простатата, сигнификантно за локален рецидив, множество остеохондротични костни лезии, частично негативни, поради предишно лечение. Визуализирани са позитивни уголемени метастатични ингвинални и илиачни лимфи възли в дясно, по хода на обща илиачна артерия в дясно, хилусни и супраклавикуларни лимфни възли, белодробни лезии двустранно, хепатални огнища в десния дял. Данни за прогресия на заболяването. 5Б. Целотелесна кстна скитингграфия, извършена преди б месеца с положителен резултат за костни метастази в ребрата двустранон и раменните стави.



Фигура 6. М/63г. с рак на простатата, T2aN0M0, G2, GI=7(3+4). Радикална простатектомия (2018). PSA = 0,12 ng/ml (06/2019). Сканиране на цялото тяло и прицелно 99mTc-PSMA SPECT-CT изследване, на което се визуализира хиперфиксация на радиофармацевтика в ложето на простатата, с наличие на мекотъкнна формация, сигнификантна за локален рецидив, съответстващи на MRT образите.

- 0,23ng / ml и 0,84ng / ml;
- при третия пациент нивата на PSA са съответно 0,16 ng / ml и 0,25 ng / ml;
- при четвъртия пациент нивата на PSA са съответно 0,50 ng / ml и 0,77 ng / ml;
- при петия пациент нивата на PSA са съответно 0,24 ng / ml и 0,47 ng / ml.

Поради продължаващата биохимична прогресия и отрицателното сканиране с 99mTc-PSMA, резултатите в тези случаи бяха интерпретирани като фалшиво отрицателни изображения. При всички пациенти в тази група изходният PSA е бил по-малък или равен на 0,50 ng / ml.

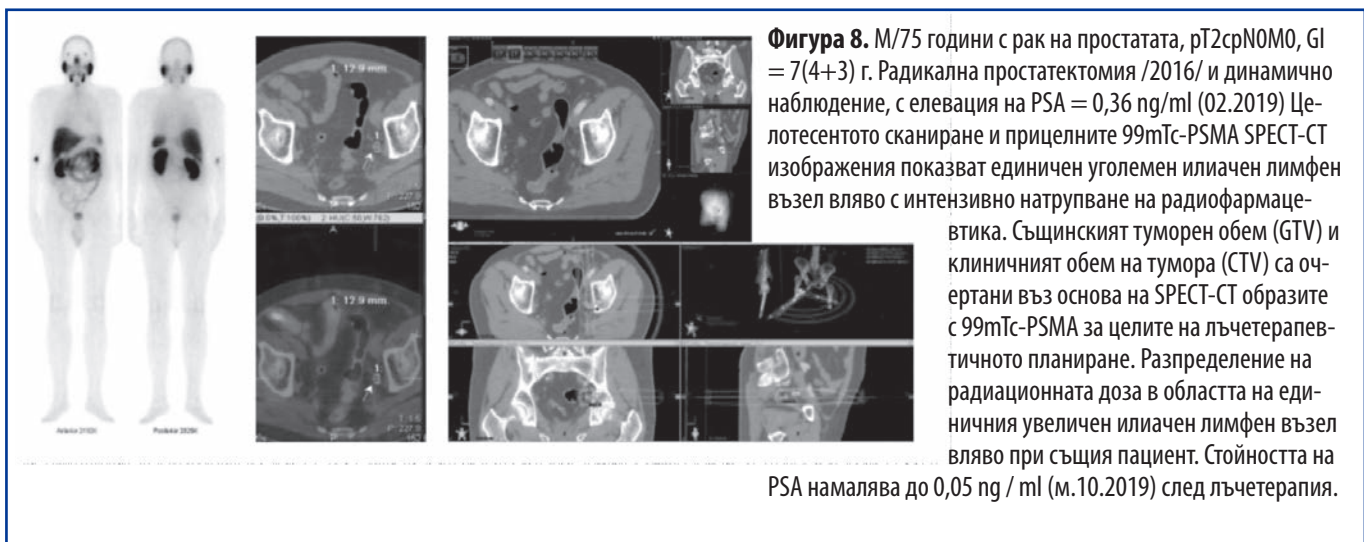
Чувствителността на изследването SPECT-CT с 99mTc-PSMA за изобразяване на рецидивиращ рак на простатата при 36 проследени пациенти е 84,37% (27/32), специфичност - 100% (4/4) и точност - 86,11% (31 / 36).

За клиничното приложение на 99mTc-PSMA SPECT-CT можем да обобщим следното:

1. За ранна диагностика на рецидивиращо заболяване при пациенти с рак на простатата и биохимична



Фигура 7А. М/62г. с рак на простатата, T3bN1M1, G3, GI = 10(5+5). Лъчетерапия (2017), андрогенна хормонална депривация, остеомодулатори. PSA = 0,66ng/ml (07/2019). Целотелесното сканиране и прицелните ^{99m}Tc-PSMA SPECT-CT изображения показват мултипли остеосклеротични костни лезии, негативни поради предишно лечение. **7В.** Костна скintiграфия, направена 6 месеца по-късно поради повишен PSA = 29ng/ml, с положителен резултат за активни метастази в торакалните и лумбални прешлени, ребрата двустранно, тазовите кости, лявото рамо. Няма данни за локален рецидив, лимфогенни и висцерални цели. Пациентът е планиран за терапия с Хофго.



Фигура 8. М/75 години с рак на простатата, pT2cpN0M0, GI = 7(4+3) г. Радикална простатектомия /2016/ и динамично наблюдение, с елевация на PSA = 0,36 ng/ml (02.2019) Целотелесното сканиране и прицелните ^{99m}Tc-PSMA SPECT-CT изображения показват единичен уголемен илиачен лимфен възел вляво с интензивно натрупване на радиофармацевтика. Същинският туморен обем (GTV) и клиничният обем на тумора (CTV) са очертани въз основа на SPECT-CT образите с ^{99m}Tc-PSMA за целите на лъчетерапевтичното планиране. Разпределение на радиационната доза в областта на единичния увеличен илиачен лимфен възел вляво при същия пациент. Стойността на PSA намалява до 0,05 ng / ml (м.10.2019) след лъчетерапия.

прогресия, при нива на серумния PSA $\geq 0,50$ ng/ml, с оглед определяне на персонализирано лечение за всеки отделен пациент.

2. За проследяване на болните след комплексна терапия за рестадиране на заболяването в случаи с неясни и несигурни находки от други образни методи.

3. За изобразяване на локален рецидив и/или метастази след терапия с цел провеждане на прицелна лъчетерапия или SRT (спасителна лъчева терапия).

4. Специфично натрупване на този радиофарма-

цевтик, визуализирано чрез SPECT-CT, може да има клинично значение за идентифициране и оценка на експресията на PSMA преди назначаване на радиолигандна терапията (RLT) с ¹⁷⁷Lu-PSMA.

ОБСЪЖДАНЕ

Първите резултати за клинично приложение на радиомаркиран PSMA бяха публикувани през 2013 г. (5) и това доведе до качествено нов подход на нуклеарната медицина към това заболяване, с възможност за

определяне на оптимална персонализирана терапия за отделния болен (6,10,11,12).

Чувствителността и специфичността на изследванията с ^{68}Ga -PSMA са много високи поради усъвършенстваната пространствена разделителна способност на PET-CT камерите, позволяваща детекция на малки лезии с размери под 10мм (13).

В сравнение с тях изображенията, получени от SPECT камерите, се характеризират с по-ниска пространствена разделителна способност, която е значително подобрена при комбинираните мултимодални SPECT-CT апарати, със значително повишено качество на получените образи (14).

Резултатите, получени в нашето проспективно проучване за клиничното приложение на $^{99\text{mTc}}$ -PSMA SPECT-CT при рецидивиращ рак на простатата, са сравними с тези, цитирани в научната литература (13,15). Rausher et al, установяват, че степента на откриване на метастази с $^{99\text{mTc}}$ PSMA-SPECT-CT, според нивата на PSA е била 30%, 80% и 100% за нива на PSA съответно > 1, 4-10, <10 ng/ml (16). В проучване на Albalooshi et al, се установи, че $^{99\text{mTc}}$ -PSMA SPECT / CT няма съществена разлика с ^{68}Ga -PSMA PET / CT в локализирането на рецидив при пациенти с нива на PSA над 2,1 ng/ml, като резултатите при нашите пациенти са съпоставими по отношение използването на $^{99\text{mTc}}$ -PSMA SPECT/CT метода (15). Нашите резултати съвпадат и с резултатите от друго проучване проведено в Южна Африка, Холандия и Белгия, показващи, че сканирането с $^{99\text{mTc}}$ -PSMA има клинично значение за визуализиране локален рецидив на заболяването и по-ниска чувствителност за откриване на малко по обем заболяване – 3 лезии с размери под 10мм. В същото проучване бяха открити всички лимфни възли, по-големи от 10мм, докато само 28% от лимфните възли под 10 мм бяха открити чрез сканиране с $^{99\text{mTc}}$ -PSMA (17).

В голямо проучване на 225 пациенти, докладвано от Schmidkonz et al (2018), е установено, че способностите за откриване на рак на простатата с биохимична прогресия на $^{99\text{mTc}}$ -MIP-1404 SPECT-CT са сравними с тези на ^{68}Ga -PSMA PET-CT при нива на PSA >2ng/ml. При по-ниски от тези стойности и при по-малък обем на субстрата на туморната тъкан, чувствителността на изследванията на SPECT-CT намалява до 54% (18).

Liu et al (2018), съобщават, че при по-ниски стойности на PSA <0,5 ng/ml диагностичната стойност на

$^{99\text{mTc}}$ -PSMA SPECT-CT е 48,6% (19).

Друго проучване показва, че сканирането с $^{99\text{mTc}}$ -PSMA е толкова чувствително, колкото ^{68}Ga -PSMA при 28 пациенти с рак на простатата по отношение на визуализация на костни и лимфогенни метастатични огнища, с нива на PSA > 2ng/ml. Диагностичната стойност на SPECT-CT е по-ниска за откриване на локален рецидив в ложето на простатата при пациенти с данни за биохимична прогресия с PSA <0,5 ng / ml (15).

Goffin et al (2017) публикуват данни, че диагностичната стойност на изследванията на SPECT-CT с $^{99\text{mTc}}$ -MIP-1404 корелира с клетъчната диференциация на първичния тумор по степенната скала на Gleason. При пациенти с междинен риск и високорисково заболяване с $\text{GI} \geq 7$ (3+4) чувствителността на детекция достига 94% (86% за MRT); за визуализация на метастатични лимфни възли чувствителността и специфичността са съответно 90% и 67% (20).

При пациенти с лекувани скелетни метастази и отрицателен резултат при сканиране с $^{99\text{mTc}}$ -PSMA, без установени лимфогенни и висцерални вторични лезии, но с прогресивно повишаване на PSA, се препоръчва целотелесна костна сцинтиграфия или проследяване чрез другите стандартни визуални методи. Би било подходящо да се обсъди възможността за лечение с Хофго при тези пациенти (21).

Друго клинично приложение на $^{99\text{mTc}}$ -PSMA SPECT-CT, което не се обсъжда в настоящото проучване, но се цитира в наскоро публикувани научни статии, е въвеждането на този метод за селективна интраоперативна гама детекция и биопсия на метастатични лимфни възли и/или локален рецидив в ложето на простатата. Първоначалните данни са много обнадеждаващи за бъдещото включване и използване на гама сонда в оперативния протокол за откриване на метастатични огнища в таза, изобразени преди това на SPECT-CT изследването (22,23).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на нашите резултати и анализа на публикуваната литература, можем да обобщим, че новият $^{99\text{mTc}}$ -PSMA радиофармацевтик е със значително биоразпределение и фармакокинетика, с интензивно натрупване в патологичните рецидивиращи и метастатични формации от простатен карцином.

Този радиофармацевтик може да бъде приготвен за кратко време, технически лесно се извършва ра-

диомаркирането и качественият контрол, характеризира се със значително по-ниска доза на облъчване за пациента. Препоръчва се сканиране на цялото тяло с провеждане на последващи прицелни SPECT-CT изображения в рамките на един до три часа след интравенозното приложение.

Използването на ^{99m}Tc-PSMA е отлична алтернатива като диагностичен метод при пациенти с рак на простатата в центрове по нуклеарна медицина, които нямат капацитет за производство на ⁶⁸Ga-PSMA.

SPECT-CT с ^{99m}Tc-PSMA е обещаващ образен метод, показващ висока чувствителност и специфичност, с голям диагностичен потенциал при пациенти с рецидивиращ рак на простатата, за детекция на локален рецидив в ложето на простатната жлеза, лимфогенните и хематогенни метастази с висока диагностична точност от 86,11%.

Тези параметри правят SPECT-CT изследването с ^{99m}Tc-PSMA многообещаващ визуален метод, икономически рентабилен и широко приложим в онкологичната практика.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ferlay J, 2018 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *EJC*2018; 103: 356-387.
2. European Cancer Information System-ECIS, European Commission 2018, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>, accessed on 12 March 2019.
3. Gary J. Kelloff, Peter Choyke, and Donald S. Coffey. Challenges in Clinical Prostate Cancer: Role of Imaging. *American Journal of Roentgenology* 2009 192:6, 1455-1470
4. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2002 Sep;12(9):2294-302. doi: 10.1007/s00330-002-1389-z. Epub 2002 Apr 19. PMID: 12195484.
5. Hillier SM, Maresca KP, Lu G, Merkin RD, Marquis JC, Zimmerman CN, et al. ^{99m}Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:1369-76.
6. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. ⁶⁸Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018 Sep;4(5):686-693. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.002.
7. Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, Becker F, et al Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol*. 2018 Dec 20;8:623
8. Oliveira JM, Gomes C, Faria DB, Vieira TS, Silva FA, Vale J, et al. ⁶⁸Ga-prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer Imaging: A Narrative Literature Review. *World J Nucl Med*. 2017;16:3-7
9. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med*. 2016 Aug;57(8):1170-6. doi: 10.2967/jnumed.115.171397. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26985056. .
10. Jones W., Griths K., Barata P.C., Paller C. J. PSMA Theranostics: Review of the Current Status of PSMA-Targeted Imaging and Radioligand Therapy. *Cancers* 2020, 12, 1367; doi:10.3390/cancers12061367.
11. Schwarzenboeck SM, Rauscher I, Bluemel C, Fendler WP, Rowe SP, Pomper MG, et al. PSMA ligands for PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:1545-52.
12. Beheshti M, Manafi-Farid R, Geinitz H, Vali R, Loidl W, Mottaghy FM, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in the Detection of Early Recurrence in Prostate Cancer Patients with a PSA Level of Less Than 1 ng/mL: A Prospective Study of 135 Patients. *J Nucl Med*. 2020 Oct;61(10):1484-1490. doi: 10.2967/jnumed.119.238071.
13. Krimphove MJ, Theissen LH, Cole AP, Preisser F, Mandel PC, Chun FKH. Performance and Impact of Prostate Specific Membrane Antigen-Based Diagnostics in the Management of Men with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer and its Role in Salvage Lymph Node Dissection. *World J Mens Health*. 2020 Jan;38(1):32-47. doi: 10.5534/wjmh.180133.
14. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, Kim EE, Flotats A, Israel O, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1959-85.
15. Albalooshi B, Al sharhan M, Bagheri F, Miyath Sh, Ray B, Muhasin M, Zakavi SR. Direct comparison of ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT and ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in patients with prostate cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2020; 8(1):1-7. doi: 10.22038/aojnmb.2019.43943.1293.
16. Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, Graner FP, Haller B, Weirich G, et al. Value of ⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016 Nov;57(11):1713-9.

17. Lawal IO, Ankrah AO, Mokgoro NP, Vorster M, Maes A, Satheke MM. Diagnostic sensitivity of 99m Tc- HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: A comparative analysis with 68Ga-PSMA PET/CT. *The Prostate*. 2017 Aug;77(11):1205–12.
18. Schmidkonz C, Hollweg C, Beck M, Reinfelder J, Goetz TI, Sanders JC, et al. 99m Tc-MIP-1404-SPECT/CT for the detection of PSMA-positive lesions in 225 patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Prostate* 2018;78:54-63.
19. Liu C, Zhu Y, Su H, Xu X, Zhang Y, Ye D, et al. Relationship between PSA kinetics and Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT detection rates of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *Prostate* 2018;78: 1215-21.
20. Goffin KE, Joniau S, Tenke P, et al: Phase 2 study of 99mTc-Trofolostat SPECT/CT to identify and localize prostate cancer in intermediate- and high-risk patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic LN dissection. *J Nucl Med* 58:1408-1413, 2017.
21. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1963-1996. doi: 10.1200/JCO.19.02757.
22. Maurer T, Robu S, Schottelius M, Schwamborn K, Rauscher I, van den Berg NS, van Leeuwen FWB, Haller B, Horn T, Heck MM, Gschwend JE, Schwaiger M, Wester HJ, Eiber M. ^{99m}Tc-based Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019 Apr;75(4):659-666. doi: 10.1016/j.eururo.2018.03.013.
23. Su HC, Zhu Y, Hu SL, Liu C, Lin GW, Dai B, Zhang YJ, Ye DW. The Value of ^{99m}Tc-PSMA SPECT/CT-Guided Surgery for Identifying and Locating Lymph Node Metastasis in Prostate Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb;26(2):653-659. doi: 10.1245/s10434-018-6805-y. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30324468.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Соня Сергиева
Отделение по нуклеарна медицина
СБАЛОЗ – София
Бул. „Андрей Сахаров“ 22
София 1784, България
Email: sergieva.sonya@yahoo.com

Address for correspondence:

Prof. Sonya Sergieva MD, PhD
Head, Department of Nuclear Medicine
Sofia Cancer Center
Blvd. "Andrey Saharov" 22
Sofia – 1784, Bulgaria
Email: sergieva.sonya@yahoo.com