**Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) в онкоурологии**

Сорокин Константин Владимирович

ПЭТ - функциональный метод визуализации, основанный на уникальных биохимических процессах, например, происходящих при метаболизме глюкозы в опухоли. Метод основан на том, что некоторые радиоизотопы распадаются с высвобождением позитронов или положительно заряженных электронов. Высвобождение данных радиоактивных субстанций можно измерить при помощи ядерных детекторов, а затем отобразить при помощи КТ. Данную технологию разрабатывали при помощи меченых радиоизотопов, которые в норме встречаются в организме, таким образом, изучая биохимические и физиологические процессы в тканях организма.

Клинические показания к применению ПЭТ находятся в области онкологии. Успешное применение метода основано на том, что многие злокачественные опухоли имеют повышенный уровень гликолиза по сравнению с нормальными тканями. Поэтому наиболее часто используемый радиоизотоп - это аналог глюкозы 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (ФДГ). После в/в введения ФДГ он преимущественно накапливается в опухолевых тканях и фосфорилируется гексогеназой до ФДГ-6-PO4. В отличие от глюкозо-6-Р04, ФДГ-6-РО4 не метаболизируется гликолизным путем и остается внутри клетки в неизмененном виде. По мере того, как опухолевые клетки накапливают ФДГ-6-РО4, то в этой области повышается его активность по сравнению с нормальными тканями.

В настоящее время ПЭТ с применением ФДГ рутинно используют в клинической практике для оценки различных видов рака, таких как рак легкого, колоректальный рак, рак пищевода, молочной железы, при лимфомах и меланомах. Роль ПЭТ в онкоурологии до сих пор не определена, продолжается ее изучение, при этом получены различные результаты. При некоторых онкоурологических опухолевых заболеваниях ПЭТ обладает высоким диагностическим потенциалом, в других же - не оправдал себя. В этом обзоре представлены литературные данные, которые помогут продемонстрировать новые достижения и показать возможность успешного применения ПЭТ в онкоурологии.

Таблица 1. Хар-ка основных радоизотопов, используемых для ПЭТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Радиоизотопы | Биологический аналог | Измеряемый биологический эффект | Время полураспада (мин) |
| [15O]water | Вода | Накопление в ткани | 2 |
| [13N]ammonia | Нет | Накопление в ткани | 10 |
| [11C]acetate | Ацетат | Липидный метаболизм | 20 |
| 68Gallium-ethylenediamine tetra-acetic acid | Нет | Гематоэнцефалический барьер | 68 |
| [18F]tyrosine | Тирозин | Аминокислотный метаболизм | 110 |
| 18FUdR | Уридин | Метаболизм нуклеиновых кислот | 110 |
| 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG) | Глюкоза | Метаболизм глюкозы | 110 |
| [F18] fluorodopamine | Допамин | Метаболизм нуклеиновых кислот | 110 |

**Рак простаты**

Проведено несколько исследований, в которых изучали ПЭТ при локализованном и местно-распространенном раке простаты. При локализованном раке простаты ПЭТ показал неудовлетворительные результаты, прежде всего из-за низкого уровня гликолиза в опухоли, и, следовательно, низкого накопления радиоактивного ФДГ. Кроме того, ФДГ накапливается в мочеточниках и мочевом пузыре, что затрудняет оценку прилежащих структур, таких как простата и тазовые лимфатические узлы. Проведено множество исследований, в которых безуспешно пытались удалить экскретируемый радиоизотоп из мочевого пузыря во время исследования при помощи дренирования мочевого пузыря катетером Фолея, постоянным промыванием мочевого пузыря или фуросемидом. В исследовании Liu et al. из 24 больных локализованным раком простаты, доказанным при помощи биопсии, у 23 выявлены ложно-отрицательные результаты ПЭТ. Для того, что бы избежать проблем с применением ФДГ-ПЭТ использовали 11C-choline в качестве альтернативного радиоизотопа, который в незначительном количестве выводится с мочой и потребляется опухолевыми клетками и задерживается при помощи фосфорилирования. В исследовании Hara et al. показано успешное применение данного изотопа как при местно-распространенном, так и метастатическом раке простаты по сравнению с изотопом ФДГ. Однако клиническое применение 11C-choline лимитировано быстрым периодом полураспада карбон-11, что требует использование медицинского циклотрона для продукции радиоизотопа. В последнее время стали использовать фосфорилированный холин, что позволило решить данную проблему.

Диагностика локализованного рака простаты затруднена тем, что злокачественные клетки из-за низкой метаболической активности плохо накапливают ФДГ. Поэтому, накапливание радиоизотопа при раке простаты тяжело отличить от ДГПЖ. С этой же проблемой сталкиваются при дифдиагностики рецидива после простатэктомии и послеоперационных рубцовых изменений.

Опухоли с большим числом Глисона накапливают большее количество ФДГ. Это дает возможность выявлять агрессивные формы локализованного рака простаты и принимать определенную лечебную тактику.

ПЭТ может оказаться перспективным в дооперационном исследовании состояния лимфоузлов и отдаленных метастазов. Hellicapell et al оценивали состояние лимфоузлов при помощи ПЭТ у 17 больных с впервые выявленным раком простаты и потом сравнивали эти данные с послеоперационными результатами. Метод точно определил поражение лифатических узлов у 4 из 6 больных. Ложно-положительных результатов при этом не отмечено. Два ложно-отрицательных результата связывали с небольшими размерами метастазов (менее 5 мм).В другом исследовании (12 больных) чувствительность ПЭТ составила 0-50%, а специфичность 72-90%.

ПЭТ эффективна в диагностике отдаленных метастазов рака простаты. Seltzer et al. исследовали 45 больных после простатэктомиии, ЛТ или криотерапии. При появлении биохимического рецидива им проводили ПЭТ. 6 из 9 положительных результатов ПЭТ коррелировали с метастатическим поражением, подтвержденным биопсией. Тогда как 2 из 3-х отрицательных результатов ПЭТ совпадали с отрицательными результатами биопсии. Биопсию выполняли при КТ-подозрении на метастазы. Важно, что ПЭТ выявила наличие метастазов у 50% больных, у которых уровень ПСА был более 4 нг/мл или скорость ПСА более 0,2 нг/мл/мес, тогда как у больных с меньшим уровнем ПСА и скорости ПСА точность диагностики составила только 4%. Кроме того, в данном исследовании подтверждена одинаковая диагностическая ценность КТ и ПЭТ в диагностике отдаленных метастазов.

В современном исследовании Nunez et al. сравнивали ПЭТ с традиционными методами визуализации, выявляя отдаленные метастазы у 12 больных с ПСА-рецидивом после лечения. Чувствительность ФДГ-ПЭТ составила 48%, а 11C-methionine-ПЭТ - 72%. 26% метастазов, которые были диагностированы традиционными методами, не определялись ПЭТ. Чувствительность ФДГ-ПЭТ составила 48% для мягкотканых метастазов и 34% для костных, тогда как чувствительность 11C-methionine-ПЭТ была 70% для обоих видов метастазов. В этом же исследовании ПЭТ превосходила сканирование костей в диагностике метастазов шейного отдела позвоночника. Также по данным Schirrmeister et al. ПЭТ в 2 раза превосходил сканирование костей по диагностикек костных метастазов любой локализации. Другие исследователи подвергают сомнению возможность ПЭТ определять небольшие костные метастазы до остеобластических или остеолитических изменений, которые видны на сцинтиграфии костей. Однако в другом исследовании превосходство ПЭТ в определении костных метастазов опровергается.

Очевидно, что наиболее привлекательными показаниями к ПЭТ является определение изменений размеров и локализации опухоли во время лечения, что помогает определить прогноз больного. В некоторых исследованиях показана корреляция изменений на ПЭТ с изменениями ПСА. Например, в исследовании Oyama et al. у 10 больных с метастазами, которым проводили гормонотерапию, снижение накопления препарата в первичной опухоли и метастазах по данным ПЭТ коррелировали со снижением ПСА и снижением размеров метастазов по данным КТ. Таким образом, ПЭТ потенциально возможно использовать как в количественной оценке метастазов, так и в определении локализации поражений, что важно для оценки эффективности проводимого лечения и выработки дальнейшей тактики.

**Рак мочевого пузыря**

ПЭТ имеет ограниченное значение при раке мочевого пузыря. Исторически стадирование рака мочевого пузыря при помощи имеющихся методов диагностики также ограничено. При КТ можно диагностировать только значительное распространение опухоли за пределы мочевого пузыря с точностью 64-92%. Кроме того, точность диагностики лимфатических узлов составляет 70-90%, при этом частота ложно-отрицательных результатов составляет 40%. Подобным образом МРТ малоинформативно в установлении стадии рака - точность диагностики составляет 60-75%. А ложно-отрицательные результаты в оценке состояния лимфатических узлов еще выше, чем при КТ. Оба метода (КТ и МРТ) часто завышают стадию рака, т.к. анатомические изменения не соответствуют опухолевым. В последнее время начали изучать возможности ПЭТ в диагностики и стадировании рака мочевого пузыря.

В связи со значительным выделением ФДГ через мочевые пути диагностика рака мочевого пузыря и прилежащих лимфатических узлов затруднена. Тем не менее, при помощи ПЭТ возможно определить местное и отдаленное метастазирование рака мочевого пузыря с определенной долей точности. В исследовании Kosuda et al. использовали ПЭТ у 12 больных с гистологически доказанным раком мочевого пузыря, которым выполнили оперативное лечение и/или ЛТ по поводу местного рецидива. Точная диагностика была в 66,7% случаев, ложно-отрицательные результаты в 33,3% случаев. В 100% случаев диагностированы отдаленные метастазы (в легкие, кости, отдаленные лимфатические узлы) и в 66,7% (2/3) случаев при поражении тазовых лимфатических узлов. В другом исследовании также в 66,7% случаев диагностировали метастаза в л/узлы. Рецидивные местные или остаточные опухоли не так хорошо диагностировались (60%), т.к. радиопрепарат накапливался в мочевом пузыре, несмотря на ирригацию или дренирование последнего катетером Фолея. Тем не менее, при помощи ПЭТ выявляли экстравезикальное распространение опухоли у некоторых больных. В одном случае - при наличии инвазии в сигмовидную кишку, которое не смогла выявить КТ. При помощи ПЭТ у двух больных удалось дифференцировать рецидивную опухоль от изменений, вызванных ЛТ/ХТ в мочевом пузыре.

Другие исследователи пытались улучшить чувствительность ПЭТ, используя другой радиоизотоп. Например, (Ahlstrom et al), сравнивая ФДГ и С-methionine (который не выделяется с мочой), чувствительность последнего была выше. Тем не менее, чувствительность диагностики составила всего 78% (18/23) при использовании этого метода. В данном исследовании также было определено, что накопление радиоизотопа прямо пропорционально стадии рака.

Таким образом, при РМП ПЭТ имеет ограниченное применение в связи с артефактами радиоизотопа. Имея низкую чувствительность для диагностики первичной, высоко-дифференцированной опухоли мочевого пузыря, ПЭТ можно использовать (в сочетании с традиционными методами) для диагностики местно-распространенных стадий. Кроме того, ПЭТ полезен для выявления метастазов в л/узлах и отдаленных метастазов, а также для дифдиагноза между рецидивом и изменениями тканей после ЛТ.

**Рак почки**

ПЭТ использовали в диагностики и мониторинге рака почки (РП). При исследовании (Bachor et al) 29 пациентов чувствительность метода составила 77% (20/26) у больных с морфологически доказанным РП, при этом было 3ложно-положительных результата. В другом исследовании получили более хорошие результаты (Ramdave et al). 17-ти больным с первичными объемными образованиями почек выполняли КТ и ПЭТ, после чего выполняли операцию. Точность диагностики у обоих методов составила 94%. При этом ПЭТ правильно диагностировал опухоль у 15 больных (истинно-отрицательный результат у одного больного и ложно-отрицательный у одного больного), а КТ правильно поставил диагноз в 16 случаях (в одном случае был ложно-положительны результат). Кроме того, в двух случаях ПЭТ выявил легочные метастазы у двух больных), которые не определились на КТ.

В нескольких работах ПЭТ оказался неоценимым методом в диагностике местных рецидивов. В одном исследовании в 10 из 10 случаев ПЭТ выявил рецидив, тогда как КТ только в 7 из 10. В другом исследовании точность диагностики местных рецидивов при помощи ПЭТ составила 100%, а КТ - 88%. ПЭТ также лучше различала рецидив в ложе удаленной почки от постлучевого некроза.

ПЭТ обладает высокой чувствительностью в диагностики отдаленных метастазов. Например, в работе Safaei et al у 36 больных была пересмотрена стадия распространенного РП после применения ПЭТ.

Таким образом, ПЭТ является ценным методом в диагностике РП. Обладая эквивалентной точностью в диагностике первичной опухоли с КТ, более точно ПЭТ выявляет прогрессию, метастазы и локальный рецидив.

**Рак яичек**

Недостаток точности современных диагностических методов в определении стадии рака яичек побудили к изучению ПЭТ в диагностике этого заболевания. Albers et al исследовали 37 больных I, II стадий семиномных и несеминомных опухолей яичек, сравнивая точность КТ и ПЭТ. В 34/37 случаев при помощи ПЭТ точно установили стадию, тогда как при КТ - только в 29/37 случаев. Таким образом, чувствительность ПЭТ (70% по сравнению с 40%) и специфичность (100% против 78%) были выше по сравнению с КТ. Другим показанием к ПЭТ при раке яичек является оценка резидуальной опухоли после ХТ. Исследования с ПЭТ показали, что чувствительность метода составила 79-87%, а специфичность 90-94%. Специфичность КТ была такой же (94%), а чувствтиельность ниже (73%). Другим аспектом применения ПЭТ была оценка забрюшинных л/у после ХТ у больных с чистой семиномой. В 14 из 14 случаев при л/у более 3-х см и в 22 из 23 случаев при л/у менее 3-х смПЭТ точно определил наличие метастазов.

Таблица 2. Показания и ограничения ФДГ-ПЭТ в онкоурологии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Рак | Применение | Ограничение |
| Рак простаты | Опредение метастазова в л/уВыявление отдаленных метастазовМониторинг эффективности лечения | Низкий уровень гликолиза в опухолиНевозможность различить ДГПЖ от рака простатыПочечная экскреция затрудняет диагностику первичной опухоли и тазховых л/у |
| Рак мочевого пузыря | Опредение метастазова в л/уДифдиагноз между рецидивом и постлучевыми/ постхимиотерапевтическими изменениями | Активность радоиизотопа в мочевом пузыре затрудняет диагностику первичной опухоли и тазовых л/у |
| Рак почки | Характеристика неясных объемных образований почкиОпределение местного рецидива, метастазова в л/уМониторинг эффективности лечения | Почечная экскреция затрудняет диагностику первичной опухолиНизкая чувствительность определения "молчащих" опухолей  |
| Рак яичек | Первичная диагностика метастазов в л/у и отдаленных метасазов Характеристика постхмиотерапевтических забрюшинных образований Мониторинг эффективности ХТ | Невозможно отличить зрелую тератому от фиброзаНенадежно определяет метастазы в л/у менее 5 мм |