



PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ
СТОЯНОВ” ВАРНА

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА,
ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА РЕНТГЕНОЛОГИЯ И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Д-р Марина Иванова Дянкова

68GA-PSMA PET/CT ПРИ ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ. ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ
ДИАГНОСТИЧНИ ГРЕШКИ

АВТОРЕФЕРАТ

на

Дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „ДОКТОР”

Научен ръководител:
Доц. д-р Борислав Чаушев, д.м.

Варна 2022

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА,
ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА РЕНТГЕНОЛОГИЯ И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Д-р Марина Иванова Дянкова

68GA-PSMA PET/CT ПРИ ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ. ПРЕДИМСТВА И ВЪЗМОЖНИ
ДИАГНОСТИЧНИ ГРЕШКИ

АВТОРЕФЕРАТ

на

Дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „ДОКТОР”

Научен ръководител:
Доц. д-р Борислав Чаушев, д.м.

Официални рецензенти:
Проф. д-р Анелия Клисарова, д.м.н.
Проф. д-р Елена Пиперкова, д.м.н.

Варна 2022

Дисертационният труд е обсъден на заседание на разширен катедрен съвет на Катедрата по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и насочен за защита пред Научно жури.

Дисертационният труд е представен на 197 страници, съдържа 3 приложения и е онагледен с 85 фигури и 50 таблици.

Библиографската справка включва 212 цитирани литературни източници, от които 11 на кирилица и 201 на латиница, болшинството след 2014 г.

Докторантът работи като асистент ВУ в Клиниката по нуклеарна медицина и метаболитна терапия на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна.

Научно жури:

Председател:

Проф. д-р Анелия Клисарова , д.м.н.

Външни членове:

Проф.д-р Елена Пиперкова, д.м.н.

Проф. д-р Ирена Костадинова, д.м.н.

Проф. д-р Антония Цоневска-Балчева, д.м.

Вътрешни членове:

Проф. д-р Анелия Клисарова , д.м.н.

Проф. д-р Боян Балев, д.м.

Резервни членове:

Проф. Д-р Марина Гарчева-Цачева, д. м. н.

Доц. Радослав Георгиев, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 8.06.2022 г. от часа вна територията на УМБАЛ „Св. Марина“ на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на МУ-Варна, както и на официалния сайт на университета.

СЪДЪРЖАНИЕ

СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
1. Съкращения на кирилица	5
2. Съкращения на латиница	5
I. ВЪВЕДЕНИЕ	7
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	9
1. ЦЕЛ.....	9
2. ЗАДАЧИ	9
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	10
1. Подбор на клиничните групи пациенти	10
2. Критерии за включване	10
3. Изключващи критерии за съответните групи пациенти	12
4. Място на провеждане на изследването	13
5. Методи на изследване	13
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	20
1. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT при пациенти с БХР. Сравнение на хибридният метод с КТ (група I)	20
2. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT при пациенти с биохимична прогресия след РП с акцент на ниските PSA нива, включително <0.2 ng/ml (група II).....	30
3. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT при начално регионално (N) и далечно (M) стадиране на първичен ПК с умерен и висок риск преди планиране на радикална терапия при пациенти от група III.....	41
4. Анализ на влиянието на хибридният ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT метод на регионално (N) и далечно (M) стадиране на първичен ПК в сравнение с конвенционалните образни методи (КТ, МРТ и КС) (група IV).....	54
5. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT при пациенти с високорисков ПК с ISUP grade 5 (група V)	64
6. Определяне на параметрите на ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT при изследваните диагностични групи пациенти (I, II, III и V).....	74
V. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА НА ОСНОВАТА НА НАШИЯ ОПИТ	84
1. Изводи	84
2. Препоръки за клиничната практика на основата на нашия опит	87
VI. НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ	89

VII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	91
1. Статии в България	91
2. Международни конференции и конгреси	91
3. Национални конференции и конгреси	91
VIII. БЛАГОДАРНОСТИ	92

СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

1. Съкращения на кирилица

БХР	Биохимичен рецидив
КРПК	Кастрация-резистентен простатен карцином
КС	Костна сцинтиграфия
КТ	Компютър-томография
ЛВ	Лимфни възли
ЛТ	Лъчетерапия
МпМРТ	Мултипараметрична магнитнорезонансна томография
НЕПК	Простатен карцином с невроендокринна диференциация
НПС	Негативна предиктивна стойност
ПК	Простатен карцином
ППС	Позитивна предиктивна стойност
РП	Радикална простатектомия
РФ	Радиофармацевтик

2. Съкращения на латиница

ADT	Андроген-потискаща терапия (androgen deprivation therapy)
FDG	Флуордеоксиглюкоза (Fluorodeoxyglucose)
GS	Gleason score
HIFU	Високоенергийна прицелна ултразвукова терапия (High-intensity focused ultrasound)
PET/CT	Позитронно-емисионна томография с компютърна томография
PSA	Простат-специфичен антиген (Prostate specific antigen)
PSAdt	Времето на удвояване на PSA (PSA doubling time)
PSAv	Скорост на увеличаване на PSA (PSA velocity)
PSMA	Простат-специфичен мембранен антиген (Prostate-Specific Membrane Antigen)
SPECT/CT	Еднофотонна емисионна томография/ компютърна томография

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Простатният карцином (ПК) представлява хетерогенен тумор с наличие на хормонозависими и хормонорезистентни популации, притежаващи индивидуална биология, прогноза и лечение. ПК е най-честото диагностицирано злокачествено заболяване при мъжете в световен мащаб. Епидемиологичните проучвания потвърждават съвременните тенденции за нарастваща заболяемост и смъртност с безспорно социално и икономическо значение. Ранното диагностициране на ПК, рецидивиращите и метастатичните лезии е от изключителна значимост по отношение на определяне на клиничния стадий, терапевтичния подход, стратификация на риска и прогнозата на пациента. Образните методи са основно средство за потвърждение на диагнозата, насочване за простатна биопсия, стадиране, определяне на оптималната лечебна тактика при първичен ПК, както и рестадиране при съмнение за рецидив след проведена радикална простатектомия (РП) или лъчетерапия (ЛТ). Морфологичните образни методи имат значителни ограничения предвид променливата чувствителност и специфичност. Компютърната томография (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) имат ниски показатели при откриване на метастатични лимфни възли (ЛВ), като чувствителността им варира от 30% до 80%. Мултипараметричната МРТ показва обещаващи резултати при диагностициране на първичен ПК и за оценка на локорегионалния рецидив, но промените, предизвикани от лечението (анатомична дисторзия, фиброза, артефакти от хирургични клипсове), могат да затруднят интерпретацията. В рутинната практика костната сцинтиграфия (КС) и КТ широко се използват за откриване на далечни метастатични лезии, но чувствителността на конвенционалните методи е сравнително ниска и нямат допълнителна диагностична стойност при ниските нива на простатно-специфичен антиген (PSA). Диагностичната стойност на конвенционалните образни методи при ранното откриване на ПК и биохимичен рецидив (БХР) често не дават удовлетворителни резултати. Необходимостта от почувствителни и специфични образни методи за откриване на ПК, ранен рецидив и метастатичната прогресия на ранен етап стимулира технологичния напредък в образната диагностика и по-специално позитронно-емисионна томография (PET/CT) с различни радиофармацевтици (РФ). Хибридното PET/CT изследване комбинира метаболитната информация, получена от PET, и подробна анатомична локализация и морфологична корелация, осигурена чрез КТ сканиране, като преодолява ограниченията на конвенционалните образни методи. Напоследък са разработени различни РФ за PET с различни таргетни структури за ПК, сред които широко разпространение получи

¹¹C- и ¹⁸F-белязан холин като маркери на мембранния метаболизъм и РФ, целещи простатно-специфичен мембранен антиген (PSMA) – ⁶⁸Ga- PSMA. Високата чувствителност и специфичност на ⁶⁸Ga-PSMA PET, както и високата разделителна способност, дават възможност за ранно откриване на рецидиви. Методът демонстрира по-висока диагностична стойност спрямо конвенционалните образни методи (включително и PET/CT-холин). PSMA-PET има висок потенциал за детекция на ранен олигоместатичен ПК, висока честота детекция на лезии с малки размери, което позволява откриване на нодални и далечни метастатични лезии на по-ранен етап. Хибридна образна модалност има съществено клинично значение, като повлиява терапевтичния подход на пациентите с ПК.

⁶⁸Ga-PSMA PET/CT успешно се прилага за начално стадиране на високорисков първичен ПК, за откриване на радиологично окултни метастази в ЛВ и костни структури, въпреки че ролята на метода в този контекст не е достатъчно добре проучена. Все още се водят дискусии относно оптималното образно изследване за началното стадиране на първичния ПК с умерен и висок риск. Публикуваните литературни данни от проучвания, оценяващи различни потенциалното взаимодействащи фактори, свързани с PSMA-PET позитивност при пациенти с БХР след радикална терапия, са нееднозначни и в определени аспекти противоречиви (по отношение на Gleason score). В проучената литература не открихме отговори на актуални въпроси, касаещи индикациите за провеждане на ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT и чувствителността (на базата PSA) на хибридният метод при пациенти с биохимична прогресия след РП в по-ниския диапазон на PSA, включително <0.2 ng/ml. Не е достатъчно добре проучено и приложението на метода при изследване на пациенти с ISUP grade 5. Необходимо е провеждане на нуклеарномедицински проучвания в България, които да сравнят наличните предварителни резултати и да потвърдят световния опит за приложението на нововъведения за страната хибриден ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT образен метод с цел задълбочено проучване на предимствата и възможните диагностични грешки на метода, оптимизиране на критериите за подбор на пациентите чрез намаляване на честотата на фалшиво-негативни резултати, както и осигуряване на по-мащабен и надежден статистически анализ при по-голяма кохорта от пациенти. Изложените по-горе дискусабилни въпроси и проблеми ни мотивираха да проведем настоящото проучване, насочено да дефинира ролята на нововъведения за страната високообещаващ ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT метод, като хибридна образна модалност в диагностиката на ПК, базирайки се на обобщения анализ на световната литература и личния професионален опит.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. ЦЕЛ

Да се оцени ролята на ^{68}Ga -PSMA PET/CT при изследване на пациенти с ПК, като се проучат предимствата на хибридният образен метод, както и възможните диагностични грешки.

2. ЗАДАЧИ

1. Да се проучи приложението на ^{68}Ga -PSMA PET/CT при пациенти с БХР на ПК след радикална терапия и да се открият предимствата на метода спрямо конвенционалната КТ.
2. Да се определи ролята на PSMA-PET при изследване на пациенти с биохимична прогресия след РП в широкия диапазон на PSA (с акцент на ниските стойности на туморния маркер), включващ PSA <0.2 ng/ml.
3. Да се проучи приложението на метода при началното регионално нодално (N) и далечно метастатично (M) стадиране на пациенти с първичен ПК с умерен и висок риск преди радикална терапия; да се открият възможните диагностични грешки на хибридният метод, както и да се определят предимствата спрямо КТ.
4. Да се определи влиянието на хибридният ^{68}Ga -PSMA PET/CT метод на регионалното нодално (N) и далечното метастатично (M) стадиране в сравнение с конвенционалните образни методи (КТ, МРТ и КС) при пациенти с новооткрит хистологично верифициран първичен ПК с умерен и висок риск.
5. Да се проучи приложението на метода при пациенти с високорисков ПК – International Society of Urological Pathology (ISUP) grade 5 (Gleason score 9 и 10).
6. Да се определят параметрите на ^{68}Ga -PSMA PET/CT: честота на детекция, чувствителност, специфичност, точност, позитивна предиктивна стойност (ППС), негативна предиктивна стойност (НПС) при различните диагностични групи пациенти.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За първи път в България новият за страната нуклеарномедицински метод ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT бе въведен едновременно в Клиниката по нуклеарна медицина и метаболитна терапия към УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна, както и в УБ „Аджибадем Сити Клиник“. Нашата работа по темата за приложението на нововъведения образен метод ^{68}Ga -PSMA PET/CT в диагностиката на ПК включва аналитична оценка, насочена към изследване на специфичните приложения на метода при различни групи пациенти, както и сравнителна оценка на получените данни за PSMA PET/CT спрямо конвенционалните образни методи. Проучването е ретроспективно, като проследяването на пациентите, допълнителните контролни образни изследвания и хистологична верификация от оперативни интервенции е извършено по същество проспективно.

1. Подбор на клиничните групи пациенти

Пациентите, включени в нашето проучване, са изследвани в Клиниката по нуклеарна медицина и метаболитна терапия към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна. При подбора им са селектирани от общо 837 пациенти с ПК, насочени за провеждане на PSMA-PET и изследвани в периода 07.2019–01.2021 г. въз основа на представените в отделен раздел критерии за включване. Анализирахме ретроспективно и включихме в проучването общо 386 пациенти с диагностициран ПК в периода 2019–2021 година с цел достигане на адекватна продължителност на проследяване на пациентите. Информация за проведените контролни образни изследвания, както и оперативни интервенции, биопсии (хистологични верификации) потърсихме в електронната болничната съхраняваща система (PACS), наличната медицинска документацията на пациентите и болничния архив.

Критерии за включване и изключване в проучването и разпределяне в изследваните пет групи пациенти според поставените задачи

2. Критерии за включване

1. При проучване приложението на ^{68}Ga -PSMA PET/CT при пациенти с БХР и сравнение с КТ включихме 133 пациенти (група I) с диагностициран ПК и проведена радикална терапия (РП, дефинитивна ЛТ, както и 3 пациенти с високоенергийна прицелна ултразвукова терапия (HIFU)) със съмнение за рецидив при повишаване на туморния маркер при две последователни изследвания – стойности на актуален

PSA ≥ 0.2 ng/ml при пациентите след РП и PSA ≥ 2.0 ng/ml над надира (най-ниската стойност след терапия) при пациенти след дефинитивна ЛТ. При включване на пациентите бяха спазени следните условия: пациенти с БХР за изключване или откриване на локален рецидив в ложето на простатната жлеза, регионални нодални и далечни метастази (нодални, костни и висцерални) с нива на PSA ≤ 10.0 ng/ml, както и при PSA > 10.0 ng/ml с налични некатегорични или негативни резултати от проведените конвенционални образни методи (КТ и/или МРТ, КС и/или СPECT/CT); пациенти с БХР с кратко време на удвояване на PSA (PSAdt) и първоначален висок Gleason score. За оптимален времеви диапазон между образните изследвания (КТ и PSMA-PET) считахме 60 дни.

2. За оценка на ролята на метода при биохимична прогресия при пациенти след проведена РП селектирахме 144 пациенти (група II) с ПК и биохимична прогресия след РП с трайно покачващи се стойности на PSA при две последователни изследвания в широкия диапазон на стойностите на туморния маркер, включващи и ниските нива на PSA < 0.2 ng/ml (не се дефинират като БХР), въпреки което тази кохорта от пациенти (n=70) бе определена от нас като специална, представляваща значим клиничен интерес. Включени са и пациенти с персистиращи завишени стойности на PSA (биохимична персистенция) с трайна тенденция за повишаване на стойностите на туморния маркер при две последователни изследвания (n=10), както и 40 пациенти с БХР (с PSA нива ≥ 0.2 ng/ml) (n=64).
3. В проучването за приложението на PSMA-PET при регионално нодално (N) и далечно метастатично (M) стадиране на първичния ПК включихме общо 109 пациенти (група III) с хистологично верифициран първичен ПК с умерен и висок риск (EAU рискови групи за БХР на локализиран и локално авансирал ПК) преди планиране на РП, ЛТ или друга радикална терапия. За включващ критерий считахме проведена КТ при пациентите с нива на PSA ≥ 10.0 ng/ml. За оптимален времеви диапазон между образните изследвания считахме 60 дни.
4. С оглед сравнителна оценка на диагностичната стойност на ^{68}Ga -PSMA PET/CT спрямо конвенционалните образни методи (КТ, МРТ и КС) при стадиране на ПК в проучването бяха селектирани и включени 69 пациенти (група IV) с хистологично верифициран ПК с умерен и висок риск преди планиране на радикална терапия. Пациентите са част от група III, насочени за стадиране с ^{68}Ga -PSMA PET/CT, при които бяха извършени и конвенционални образни изследвания, като част от

протокола за стадиране. При всички 69 пациенти бяха проведени ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT и целотелесна планарна КС като критерий за включване с определен оптимален времеви диапазон между проведени образни изследвания от 90 дни.

5. За оценка на приложението на PSMA-PET при пациенти с високорисков ПК (ISUP grade 5) от групите пациенти I, II и III селектирахме общо 61 пациенти с ISUP 5 и сформирахме (група V), както следва: от група I (пациенти с БХР) селектирахме 16 пациенти (подгрупа 1); от група II (пациенти с БХ прогресия след РП) – 22 пациенти (подгрупа 2); от група III (пациенти с първичен ПК) – 23 пациенти (подгрупа 3). Включващите критерии за съответните подгрупи пациенти са изложени по-горе (за група I, група II и III, съответно).
6. С цел определяне честота на детекция, чувствителност, специфичност, точност, ППС и НПС на PSMA-PET при различните аналитични групи пациенти оценихме горепосочените параметри при I, II, III и V групи пациенти.

3. Изключващи критерии за съответните групи пациенти

1. Пациенти с проведена радикална терапия с биохимична прогресия с нива на PSA <0.2 ng/ml след РП и PSA <2.0 ng/ml над надира при пациенти след дефинитивна ЛТ, както и пациенти с установена тенденция за снижение на стойностите на PSA при включването им. Пациенти с липсващи данни за стойностите на начален (при диагностициране на заболяването) и актуален PSA (до 1 мес. преди ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT изследването). Пациенти с диагностицирано синхронно/метахронно малигнено заболяване. Изключващ критерий считахме КТ, проведена с времеви диапазон, надвишаващ 60 дни.
2. Пациенти с установена тенденция за снижение на стойностите на PSA при включването им. Пациенти с липсващи данни за стойностите на актуален PSA (до 1 мес. преди PSMA-PET изследването).
3. Пациенти, насочени за определяне на мястото на повторна биопсия с високи суспекции за ПК, непотвърден от проведена предходна биопсия. Пациенти с липсващи данни за актуалните стойности на PSA (до 1 мес. преди стадиращо ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT изследване). Пациенти, насочени за регионално нодално (N) и далечно (M) стадиране след проведена локална терапия.
4. За изключващи критерии считахме липса на КС изследване, конвенционални образни изследвания (КТ, МРТ или КС), проведени в друго лечебно заведение, както и времеви диапазон между

конвенционалните и хибридният образен метод, надвишаващ този от 90 дни.

5. За изключващи критерии за трите подгрупи пациенти (от група V) считахме критериите, изложени по-горе за съответните групи: I, II и III. Информация за провежданите контролни изследвания потърсихме в болничната електронна съхраняваща система (PACS), документацията на пациентите, както и в болничния архив. Основните характеристики на изследваните пациенти (за всички изследвани пациенти) са представени в раздел резултати за съответните групи пациенти според поставените задачи.

4. Място на провеждане на изследването

Всички включени в проучването нуклеарномедицински изследвания са проведени в Клиниката по нуклеарна медицина и метаболитна терапия, а конвенционалните образни изследвания (КТ и МРТ) – в Клиниката по образна диагностика към УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна. Всички клинично-лабораторни изследвания са извършени в Клиничната лаборатория при УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

5. Методи на изследване

5.1. Клинични методи

Анамнеза

На всички пациенти с налични индикации за провеждане на изследването предварително снемахме подробна анамнеза, включваща данни за давността на заболяването, стойностите на начален и актуален PSA, Gleason score; при БХР: нива на PSA и PSA-кинетика; проведена терапия, клинична симптоматика, алергии, бъбречна недостатъчност и др. съпътстващи заболявания. Всичките пациенти бяха информирани за ползите и рисковете от извършваните изследвания. След обясняване на процедурата всеки пациент бе предварително инструктиран за важноста да не се движи по време на изследванията.

5.2. Образни (инструментални) методи

5.2.1. ПЕТ/СТ метод

Апаратура

Изследванията извършихме на хибриден апарат Phillips Gemini TF, произведен през 2009 г., комбиниращ с 16 slice КТ и ПЕТ в 3D режим (Фиг. 1). Качественият контрол на „Phillips Gemini TF“ ПЕТ/СТ се осъществяваше по утвърдена програма за периодичен контрол от фирма Phillips, съгласно изискванията на Наредба № 2 от 5.02.2018 г. за условията и реда за осигуряване защита на лицата при медицинско облъчване.



Фигура 1. ПЕТ/СТ „Phillips Gemini TF“

Радиофармацевтик: ^{68}Ga -Glucose-Lys (Ahx)-HBED-CC (PSMA-11) бе синтезиран в радиохимичната лаборатория на Клиника по нуклеарна медицина и метаболитна терапия. PSMA-11, маркиран с елюиран ^{68}Ga , е генераторен продукт, позитронен емитер с период на полуразпад – 67.63 мин, синтезиран с помощта на хелатора HBED (^{68}Ga -PSMA HBED-CC или ^{68}Ga PSMA-11) съгласно EANM препоръките.

Генератор: $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generator – iThemba LABS 50 mCi. Automated Synthesis – SCINTOMICS GRP 4V. Синтез на ^{68}Ga -PSMA-11. Прекурсор: PSMA-11, производство – ABX GmbH Germany [ABX Advanced Biochemical Compounds (Radeberg, Germany)]. ^{68}Ga се трансферира в касетен автоматизиран модул за синтез SCINTOMICS GRP 4V с последваща радиохимична катион-обменна обработка без ацетон. ^{68}Ga -PSMA-11 за i.v. приложение се инжектира като интравенозен болус в активност 1.8–2.2 MBq (0.049–0.060 mCi) на килограм телесно тегло (средна доза от 2 MBq (0.054 mCi) за протокол целотелесно сканиране. Промиването на спринцовката бе извършено със същия обем физиологичен разтвор (NaCl 0,9%) с последващо i.v. инжектиране.

Качествен контрол

Радиохимичен добив /Radiochemical yield (RCY): HPLC-system с UV- и gamma-detector, Thin layer chromatography (TLC). Параметри на аналитичните методи – съгл. националните протоколи и Европейската фармакопея. Съблюдавани са производствените принципи и правила

на Good Manufacturing Practice (GMP). Спазени са изискванията за химична, радиохимична, радионуклидна чистота, както и за стерилност, апиrogenност, атоксичност.

Подготовка на пациентите

Пациентите нямаха ограничения в хранителния режим, бе позволен и прием на обичайните медикаменти, включително и андроген-потискаща терапия (ADT). Предварително бе поставен венозен път. Преди изследването и по време на натрупването на РФ осигурихме добра хидратация на пациентите per os 2 часа преди сканирането. С цел да се намали очакваната висока остатъчна уринна активност в пикочния мехур и уретерите след инжектирането на РФ бе приложен и бримков диуретик фуросемид 20 mg i.v., като изключение бе направено за пациенти с медицински противопоказания за приложение на фуросемид, включително алергии. Пациентите пролежаваха в добре отоплени индивидуални боксове за период от обичайно 60 мин (фаза на натрупване), след което бяха помолени да изпразнят пикочния мехур непосредствено преди започване на сканирането. След позициониране на апарата с вдигнати ръце над главата извършвахме изследването между 55–80 мин, като записвахме интервала между инжектирането на РФ и началото на сканирането (време на натрупване). Средното време на натрупване 60 ± 7 минути (диапазон 55–80 минути).

Протокол за извършване на изследването

Използвахме протокол Body PET/CT, включващ нативна Low Dose KT 120 keV, 50–130 mAs и PET в 3D режим в съответното поле с FOV – 576 mm и размер на пиксела 4 mm, 2 мин за фрейм от вертекса до средата на бедрата в посока отдолу нагоре. Реконструкция на образите извършвахме по интерактивен метод по протокол на производителя Body STAC-NAC с три итерации по 36 субсета с последваща бифазна сегментация и корекция на атенюацията – от КТ образите, както и корекция на разсейването на лъчението и случайните съвпадения. Генериране в три сета образи се представяха като: некоригиран NAC, коригиран PREVIEW (по 3D-RAMLA алгоритъм) и коригиран STAC (BLOB-OS TF) и бяха впоследствие записани в болничната електронна съхраняваща система (PACS). Извършвахме се ежедневни процедури за качествен контрол на апарата. Получените образи позволяваха визуална и количествена SUV оценка, както и наслагване/fusion с КТ образите.

Критерии за оценка на ^{68}Ga -PSMA PET/CT при пациенти с ПК

При всички пациенти с проведена съответна терапия изследването провеждахме минимум 1 месец след оперативна интервенция, минимум

един месец след химиотерапия и минимум три месеца след ЛТ. Всичките включени в изследването пациенти изследвахме с ^{68}Ga -PSMA PET/CT и стадирахме/рестадирахме съгласно последната Осма ревизия на международната онкологична TNM класификация. Всички ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT образи бяха анализирани и интерпретирани от опитни специалист по нуклеарна медицина с дългогодишен опит работа с хибридно PET/CT сканиране чрез визуална оценка в съответствие с процедурните насоки и последните актуални препоръки, miTNM. При анализа за честотата на детекция суспектните находки се считаха за позитивни (с изключение на IV група, където суспектните находки бяха оценени отделно от позитивните).

5.2.2. Гама-камерен метод

Апаратура

Изследването извършвахме на SPECT/CT двуглава гама-камера – „MEDISO AnyScan“, производство от 2019 г. (Фиг. 2). Хибридната апаратура е с две ротационни глави, снабдени с нискоенергиен колиматор LEGP (low-energy general purpose) за общо предназначение. По технически данни – пространствената разделителна способност на системата – 8.2 mm. Енергийният прозорец (бе) центриран върху енергията на фотоните с пик от $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (140 keV) и е с ширина 20%. Качественият контрол на „MEDISO AnyScan“ SPECT/CT гама-камерата се осъществяваше по утвърдена програма за периодичен контрол съгласно изискванията на Наредба № 2 от 05.02.2018 г. за условията и реда за осигуряване защита на лицата при медицинско облъчване.



Фигура 2. Двуглава SPECT/CT гама-камера „MEDISO AnyScan“

Радиофармацевтик: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Methilen-diphosphonate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) за провеждане на целотелесна КС бе синтезиран в радиохимичната лаборатория на Клиниката по нуклеарна медицина и метаболитна терапия. Бе използван кит за радиофармацевтичен препарат (MDP) за маркиране с

елноиран натриев пертехнетат [$^{99m}\text{TcO}_4$] - генераторен продукт ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ генератор), гама-емитер (140.5-keV) с период на полуразпад- 6.02 часа. ^{99m}Tc -MDP- i.v приложение в активност 740 MBq (20 mCi).

Качествен контрол на РФ: Критерий за качеството на РФ бе неговото нормално биоразпределение при спазване на всички изисквания: химична, радиохимична и радионуклидна чистота, както и за стерилност, атоксичност и апиrogenност; при стриктно спазване на процедурата на маркиране последните три условия бяха гарантирани от производителя на полуготовия РФ.

Подготовка на пациентите: Предварително поставен венозен път, добра хидратация per os около 1–1.5 л вода след инжектирането на РФ. Непосредствено преди изследването пациентите бяха инструктирани да изпразнят пикочния си мехур. Сцинтиграфията провеждахме между втория и третия час от аплицирането на РФ (на 120–140 мин) след позициониране на пациентите на апарата за сканиране.

Протокол за извършване на изследването: Целотелесна статична КС (предна и задна проекции) бе проведена при всички пациенти от група IV (n=69), при 28 пациенти бяха проведени допълнителни прицелни статични и SPECT/CT сканирания на избрани зони. Провеждахме планарно целотелесно изследване по протокол Whole body със скорост 20 cm/min с размер на матрицата 1024×256 в предна и задна проекции. При част от пациентите (n=28) извършвахме и допълнителни прицелни статични сцинтиграфии в предна, задна и странични проекции с размери на матрицата 128×128 или 256×256. Проведеното SPECT/CT изследване се извършваше в томографски режим по кръгова орбита от 360° с регистрация „Step and shoot“ и размер на матрицата 128x128, 60 проекции по 30 сек на интервал от 3° – общо 30 мин, с последваща реконструкция на образите – Iterative Reconstruction.

5.2.3. Конвенционални образни методи

MPT метод

При MPT изследване бе използван апарат MRT: GE 1,5 T HDx/t Signa, 2008 г. на производство π -софтуер: 15.0_M4A_0947.a π -бобина – 8HRBRAIN COIL. Изследването бе проведено при 48 пациенти от група IV (n=69), насочени за стадиране на ПК. Техника на изследване: SAG T2 FS, AX T2, AX T1, COR T2, AX DWI, COR T2 FAT SAT. Без контрастно усилване.

КТ метод

При извършване на изследванията бяха използвани два компютърни томографа: Siemens Somatom Definition Dual Source – 128-срезове с висока резолюция 4-измерена, и Siemens Spirit Somatom – спирален компютърен томограф. КТ бе проведена при пациенти с БХР на ПК (група I), така и при пациенти за определяне на стадия (група III и група IV), като е приложено нативно и/или контрастно сканиране. КТ изследванията бяха оценени за нодални и далечни метастатични лезии, както и за локален рецидив.

Стадиране с конвенционални образни методи при пациенти от IV^{та} група

Преди провеждане на PSMA PET/CT при пациентите бе проведена оценка на клиничния T-стадий с дигитално ректално изследване, както и конвенционални образни изследвания: КТ, МРТ и КС. КТ и МРТ, оценени от опитни специалисти по образна диагностика съгласно актуалните препоръки, включително и за размерите на ЛВ. КТ образите бяха оценени за нодални и далечни метастатични лезии, като размери на тазовите лимфни възли >8 mm се считаха за позитивни. Нискодозовата (Low dose) КТ бе проведена като част от протокола за цялотелесно сканиране – Body PET/CT, и интерпретирана без наслагване на метаболитния PET образ. Находките за регионално нодално (N) и далечно метастатично (M) стадиране от конвенционалните образни методи включително и нискодозова КТ, както и PSMA PET/CT бяха интерпретирани и категоризирани, като 1) негативни за ПК, 2) суспектни – лезии, които не могат да бъдат категорично определени като бенигнени или малигнени/ПК, 3) позитивни – лезии, считани за ПК. Конвенционалните образни методи се считаха за взаимно допълващи се. Композитните/събирателните данни за регионално нодално ангажиране (N статус) за конвенционалните образни методи получихме чрез групиране на резултатите от проведени КТ и МРТ по следния начин: позитивен резултат считахме при наличие на поне един позитивен резултат от конвенционалните образни методи, определен като доминиращ спрямо негативен и/или суспектен резултат от другите модалности; суспектен резултат считахме за доминантен спрямо негативния резултат от другите образни методи. Композитните данни за далечно метастатично ангажиране (M стадиране) за конвенционалните образни методи бяха получени чрез групиране на резултатите от проведени КТ, МРТ и КС по следния начин: позитивен резултат считахме при наличие на поне един позитивен резултат от конвенционалните образни методи, определен като доминиращ спрямо негативен и/или суспектен резултат от останалите модалности; суспектен резултат считахме за доминантен спрямо негативния резултат от останалите

образни методи.

5.3. Статистически методи

Качествените променливи са представени с абсолютен брой и относителен дял при описателния анализ на демографските и клинични характеристики на участниците, а количествените – със средна стойност и стандартно отклонение или с медиана и интерквартилен обхват (IQR), в зависимост от вида на разпределението, предварително проверено чрез теста на Колмогоров–Смирнов. При проверката на хипотеза за връзка между две качествени променливи е използван тестът хи квадрат, а за сравнение на пропорции – тестът на Фишер. При изследване на връзката между две величини, измерени по ординалната скала, е използвана рангова корелация на Спирман. Сравненията между две количествени променливи са правени с t-тест на Стюдънт, а при сравнения между повече от две групи – с еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA). ..Диагностичните възможности на PSMA-PET са определени с дела (честота на детекция) на диагностицираните локален рецидив и други локализации на рецидивиращия ПК, както и за регионални нодални и далечни метастази при стадиране на първичния ПК, изчислени за всички диагностични групи пациенти. Всеки показател е представен с 95% интервал на доверителност. Създадени са четирикратни таблици за изчисляване на: чувствителността, специфичността, позитивната, негативната предиктивни стойности и точността на ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT за откриване на ПК (поотделно за група I, II, III и V). За установяване на предикторите за позитивен PSMA PET/CT извършихме еднофакторен и множествен регресионен анализ. Променливи, свързани с положителен резултат, подкрепен с $p < 0.1$, включихме в модела на множествения регресионен анализ. Представени са отношенията на вероятностите (OR) с 95% интервали на доверителност. Всички статистически тестове са двустранни. Резултатите са отчитани като статистически значими при допустимо ниво на грешка $\alpha=0.05$. Резултатите са представени в обобщен вид в таблици и са илюстрирани с подходящи графики: тип кутия (бокс плот), стълбовидни, линейни, ROC криви и др. Статистическите анализи са извършени със статистическия пакет IBM SPSS ver. 21, а графиките са построени в Microsoft Excel for Windows.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT при пациенти с БХР. Сравнение на хибридният метод с КТ (група I)

В проучената от нас литература данните, оценяващи различните потенциално взаимодействащи фактори, свързани с PSMA-PET позитивност (патологични резултати) при сканиране на пациенти с БХР, са разнородни и отчасти противоречиви. Задачата на нашата работа бе да се анализира диагностичната стойност на PSMA PET/CT при пациенти с БХР след проведена радикална терапия, да се определят прогностичните фактори за позитивност на PSMA-PET резултатите и факторите, свързани с честотата на детекция, както и да се открият предимствата на метода в сравнение с КТ в този контекст. При 79 (59.4%) пациенти от групата (с PSA \geq 1.0 ng/ml) бе проведена КТ (с времеви диапазон 60 дни между изследванията): при 71 пациенти – контрастно усилена КТ, при 8 пациенти – без контраст, предвид налични алергични реакции; при 47 пациенти проведена КТ на таз и абдомен, при 32 – КТ на таз, абдомен и гръдна клетка. При 54 (40.6%) пациенти (с PSA <1.0) сравнителната оценка бе извършена на базата на Low dose КТ (като част от протокола за цялостно сканиране – Body PET/CT), предвид ниската чувствителност на конвенционалния образен метод при съответните ниски стойности на PSA.

Характеристика на пациентите от група I

На Таблица 1 са представени основните клинични показатели, характеризиращи пациентите от група I. Пациентите бяха разпределени според ISUP grade, както следва: 38 (28.6%) пациенти с ISUP 1; 34 (25.6%) – с ISUP 2; 18 (13.5%) – с ISUP 3; 27 (20.3%) – с ISUP 4; 16 (12.0%) – с ISUP 5. Разпределението на пациентите според EAU рисковата група: 13 (9.8%) пациенти с нисък риск; 26 (19.5%) със среден риск; 94 (70.7%) с висок риск за БХР (според критериите на EAU преди проведена терапия). Разпределихме пациентите според стойностите на началния PSA (nPSA), както следва: 44 пациенти с nPSA <10.0 ng/ml; 43 пациенти от 10.0 до <20.0 ng/ml; 55 пациенти от 20.0 до <50.0; 11 пациенти с nPSA \geq 50.0 ng/ml. Пациентите бяха разпределени и според стойностите на актуалния PSA (aPSA), както следва: 20 пациенти с aPSA от 0.2 до <0.3 ng/ml; 10 пациенти от 0.3 до <0.4; 10 пациенти от 0.4 до <0.5; 14 пациенти от 0.5 до <1.0; 17 пациенти от 1.0 до <2.0; 17 пациенти от 2.0 до <5.0; 45 пациенти с aPSA \geq 5.0 ng/ml.

Таблица 1. Характеристики на пациентите с БХР на ПК – група I

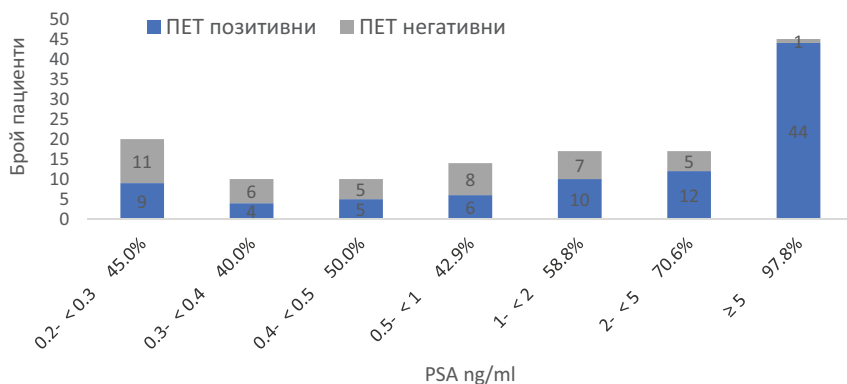
Параметри	n (%)
Общ брой пациенти	133
Възраст год., средна (\pm SD)	68.8 (8.3)
начален PSA ng/ml, медиана (обхват)	13 (3-600)
актуален PSA ng/ml, медиана (обхват)	2 (0.2-638)
Gleason score, медиана (обхват)	7 (6-10)
PSAdt, медиана месеци (обхват)	24 (2-168)
< 6 месеца	28 (21.1)
6-12 месеца	15 (11.3)
> 12 месеца	90 (67.7)
Проведена радикална терапия	
Радикална простатектомия	76 (57.1)
Дефинитивна ЛТ общо	24 (18.1)
Брахитерапия	7 (5.3)
ЛТ с модулиран интензитет (IMRT)	17 (12.8)
Спасителна постоперативна ЛТ	30 (22.6)
HIFU терапия	3 (2.2)
Клиничен T стадий	
T1	13 (9.8)
T2	72 (54.1)
T3	42 (31.6)
T4	6 (4.5)
Gleason score	
6	38 (28.6)
7	52 (39.1)
8	27 (20.3)
9	15 (11.3)
10	1 (0.8)
ADT	73 (54.9)

ЛТ – лъчетерапия, HIFU – високоенергийна прицелна ултразвукова терапия, ADT – андроген-потискаща терапия, SD – стандартно отклонение

Изследвани са общо 133 пациенти с БХР след проведена радикална терапия. РП бе извършена при 76 (57.1%), а спасителна постоперативна ЛТ

– при 30 (22.6%) пациенти преди ^{68}Ga -PSMA PET/CT и КТ изследването. Дефинитивна ЛТ общо бе проведена при 24 (18.1%) пациенти. При 72 (54.1%) пациенти бе открит начален клиничен T2 стадий (към момента на диагностициране). При 52 (39.1%) пациенти – Gleason score 7. При разпределението на пациентите според времето на удвояване на PSA (PSAdt) при 90 (67.7%) пациенти бе установен PSAdt >12 месеца. При 73 (54.9%) бе проведена хормонотерапия преди и/или по време на PSMA-PET изследването (Табл. 1).

Честота на детекция и локализация на зоните с патологична PSMA-фиксация ^{68}Ga -PSMA PET/CT детектира рецидивиращ ПК при 90 (67.7%) пациенти от 133, при които бе открита поне една позитивна или суспектна лезия. Честотата на PSMA-PET детекцията бе позитивно свързана с нивото на актуалния PSA, с увеличаване на стойностите на aPSA се увеличаваше и честотата на детекция на патологични PSMA-PET резултати (Фиг. 3 и Табл. 2).



Фигура 3. Разпределение на PSMA-PET позитивни и PSMA-PET негативни резултати за различните нива на актуалния PSA

При определяне на връзката между нивото на aPSA и позитивен PSMA PET/CT резултат (представени резултати на Табл. 2) статистически значима връзка открихме за стойностите на PSA ≥ 5.0 ng/ml ($p=0.000$). При 66 (83.5%) от 79 пациенти с нива aPSA ≥ 1.0 са открити патологични PSMA-PET резултати.

Таблица 2. Връзка между стойностите на актуалния PSA и позитивен PSMA-PET резултат

PSA ng/ml	Позитивен ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	OR	p
<1.0	44.4% (24/54)	1.0	
1.0 <5.0	64.7% (22/34)	2.29	0.060
≥5.0	97.8% (44/45)	55.0	0.000

Честотата на детекция не бе свързана със стойностите на PSAdt ($p > 0.05$): незначително по-висока честота на детекция установихме при пациентите с PSAdt <6 мес. спрямо PSAdt 6-12 мес. и PSAdt >12 мес. (Табл. 3).

Таблица 3. Разпределение на PSMA-PET позитивни резултати спрямо PSAdt

PSAdt, месеци	Пациенти, n (%)	Позитивни PET/CT, n (%/*%)
< 6	28 (21.1)	22 (16.5/ 78.6)
6-12	15 (11.3)	11 (8.3/ 73.3)
> 12	90 (67.7)	57 (42.9/ 63.3)

PSAdt – време на удвояване на PSA, % – процент от всички пациенти в групата (n=133)/ процент от пациентите в съответната подгрупа*

Открихме статистически значима позитивна връзка между честотата на детекцията и нивата на началния PSA (Табл. 4). С покачването на стойностите на nPSA се увеличаваше и честотата на детекцията, с най-високи стойности (90.9%) при nPSA ≥50.0 ng/ml.

Таблица 4. Връзка между стойностите на началния PSA и позитивен PSMA-PET резултат

Начален PSA ng/ml	Позитивен ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	OR	p
<10.0	50% (22/44)	1.0	
10.0 <20.0	65.1 % (28/43)	1.9	0.156
20.0 <50.0	54.5% (30/55)	6.0	0.002
≥50.0	90.9% (10/11)	10.0	0.035

При разпределението на позитивни PSMA PET/CT резултати спрямо

ISUP grade бе отчетена тенденция за повишаване честотата на детекция с увеличение на ISUP grade: 55.2% позитивни PSMA-PET при ISUP grade 1, 64.7% – при ISUP grade 2, 72.2% – при ISUP grade 3, 74.0% при ISUP grade 4, 87.5% при ISUP grade 5, но без установима статистически значима връзка. При разпределението на позитивни PSMA PET/CT резултати спрямо началния сТ стадий също отчетохме тенденция за повишаване на честотата на детекция с увеличение на Т-стадия: 64.2% – при T1, 55.6% – T2, 85.4% – при T3+T4. Отчетохме тенденция за повишаване на честотата на детекция при показване на рисковата група за БХР, но без статистически сигнификантна връзка (Табл. 5).

Таблица 5. Връзка между EAU рискова група и позитивен PSMA-PET резултат

EAU рискови групи	Позитивен ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	OR	p
Нисък риск	46.2 % (6/13)	1	
Среден риск	57.7 % (15/26)	1.59	0.497
Висок риск	73.4 % (69/94)	3.22	0.053

EAU – European Association of Urology

Зоните с патологично активни ⁶⁸Ga-PSMA находки бяха анализирани спрямо проведената радикална терапия и локализацията на рецидива (Табл. 6).

Най-честите локализации открихме за: локален рецидив – 43 (32.3%), както и костни метастази – 43 (32.3%). При 8 (6.0%) пациенти бяха установени висцерални метастази, от които при 7 пациенти – белодробни, при 1 пациент – чернодробни. При оценка честотата на детекцията на рецидивирания ПК спрямо различните подгрупи пациенти с проведена съответна радикална терапия не бе открита статистически значима връзка ($p > 0.05$). Най-високи показатели отчетохме при пациенти след HIFU – 3 (100.0%), последвана от тези с проведена дефинитивна ЛТ – 21 (87.5%). Локален рецидив най-често установихме при пациенти след HIFU – 2 (66.7%) и дефинитивна ЛТ – 13 (54.2%); малигнено ангажиране на ЛВ – при пациенти с проведена дефинитивна ЛТ – 9 (37.5%), последвано от тези със спасителна ЛТ – 9 (30%); костни метастази открихме най-често при пациенти след дефинитивна ЛТ – 13 (54.1%), както и след спасителна постоперативна ЛТ – 16 (53.3%), при които костното ангажиране бе най-често срещано, докато само при 2 (6.7%) пациенти открихме локален рецидив.

Таблица 6. Локализация на рецидивиращ ПК (на базата на пациент) при БХР от ^{68}Ga -PSMA PET/CT сканиране

Проведена радикална терапия	Пациенти, n	Локален рецидив, n(%)	ЛВ, n (%)	Костни, n (%)	ЛВ и костни, n (%)	Висцерали, n (%)	PSMA позитивни, n (%)
Радикална простатектомия	76	26 (34.2)	19 (25.0)	13 (17.1)	3 (3.9)	3 (3.9)	44 (57.9)
Дефинитивна ЛТ	24	13 (54.2)	9 (37.5)	13 (54.2)	5 (20.8)	2 (8.3)	21 (87.5)
Спасителна постоперативна ЛТ	30	2 (6.7)	9 (30.0)	16 (53.3)	3 (10.0)	3 (10.0)	22 (73.3)
HIFU терапия	3	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Общо n(%)	133	43 (32.3)	37 (27.8)	43 (32.3)	11 (8.2)	8(6.0)	90 (67.7)

ЛТ – лъчетерапия, HIFU – високоенергийна прицелна ултразвукова терапия, ЛВ – лимфни възли

Параметри, свързани с патологичен PSMA PET/CT резултат

При оценка на параметрите, свързани с патологичен PSMA PET/CT резултат (Табл. 7 А, Б), анализирахме потенциалното влияние на няколко фактора: възраст, ISUP grade, начален клиничен T-стадий, актуален PSA, ADT, както и Gleason score (отделно изчислен), като използвахме едновариантен и множествен регресионен анализ. От извършения едновариантен анализ установихме следните предиктори за PSMA-PET позитивност: ISUP grade ($p=0.024$), aPSA ($p=0.02$), T-стадий ($p=0.016$), ADT ($p=0.05$), както и Gleason score ($p=0.024$). След проведения многовариантен регресионен анализ само стойностите на aPSA бяха изведени като сигнификантен предиктивен фактор за PSMA-позитивност ($p=0.002$).

Таблица 7. (А, Б) Резултати от едновариантния и многовариантния анализ на параметрите, свързани с позитивен ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT резултат.

Параметри	Позитивен PSMA-PET, % (n)	Негативен PSMA-PET, % (n)	Едновариантен анализ			Множествен анализ		
			OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Възраст	69.03 ±8.53	68.3 ±7.87	1.010	0.98-1.06	0.655			
ISUP група								
1	55.3 (21)	44.7 (17)	1.650	1.07-2.55	0.024	1.376	0.805-2.253	0.243
2	64.7 (22)	35.3 (12)						
3-5	77 (47)	23.0 (14)						
PSA (ng/ml)	25.8 (77.9)	1.12 (1.69)	1.440	1.15-1.81	0.002	1.430	1.14-1.79	0.002
T клин. стадий								
T1	69.2 (9)	30.8 (4)	2.120	1.15-3.89	0.016	2.061	0.922-4.608	0.078
T2	55.6 (40)	44.4 (32)						
T3 и T4	85.4 (41)	14.6 (7)						
ADT								
Не	55.0 (33)	45.0 (27)	0.340	0.16-73	0.005	0.788	0.318-1.948	0.605
Да	78.1 (57)	21.9 (16)						
Gleason score								
6	55.3 (21)	44.7 (17)	1.74	1.07-2.828	0.024	1.303	0.715-2.377	0.243
7	67.3 (35)	32.7 (12)						
8-10	79.1 (34)	20.9 (14)						

ADT – андроген-потискаща терапия, ISUP grade – International Society of Urological Pathology grade

Сравнение на актуалните PSA стойности и PSAdt при пациентите с позитивен спрямо негативен PSMA-PET резултат

При сравнение на актуалните PSA стойности за пациентите с позитивен спрямо негативен PSMA-PET резултат открихме сигнификантна разлика ($p=0.039$) (Табл. 8), но данните за PSAdt презентираха незначително по-бърза кинетика при позитивни спрямо негативни PSMA-PET сканирания ($p=0.839$).

Таблица 8. Стойности на актуалния PSA и PSA-кинетика (PSAdt) при ^{68}Ga -PSMA PET/CT позитивни и негативни пациенти

	^{68}Ga -PSMA PET/CT	Пациенти, n	Средна	SD	Медиана	Обхват	p
PSA (ng/ml)	Позитивни	90	25.89	77.92	4.155	0.2-638	0.039
	Негативни	43	1.12	1.69	0.472	0.2-9.83	
PSAdt (месеци)	Позитивни	90	39.69	39.02	24	2-144	0.839
	Негативни	43	41.19	41.23	26	3-168	

PSA – простат-специфичен антиген, PSAdt – време на удвояване на PSA

Честотата на детекция при локализацията на рецидива от ПК спрямо гранични стойности на aPSA <0.5 ng/ml и PSAdt – 6 месеца

При оценка честотата на детекцията при различни локализации на рецидива спрямо граничните стойности за PSAdt – 6 мес., за aPSA <0.5 ng/ml открихме незначително по-високи стойности – 78.6% за PSAdt <6 мес. спрямо 68.4% за PSAdt \geq 6 мес. (Табл. 9). Отчетохме честотата на детекция – 45.0% за PSA <0.5 ng/ml спрямо 77.4% за PSA \geq 0.5 ng/ml. Най-висока честота на детекция – 85.7% открихме при PSA >0.5 и PSAdt <6 мес. Патологичен резултат открихме при 4 (57.1%) от 7 пациенти с PSA <0.5 ng/ml и PSAdt <6 мес., при всички от които бе установен локален рецидив, както и висока честота на костни метастази – 57.1%. По-висока бе честота на детекцията 85.7% (18/21) при пациенти с PSA \geq 0.5 ng/ml и PSAdt <6 мес., при които локален рецидив открихме при 7 (33.3%) пациенти, метастатични ЛВ – 7 (33.3%), костни метастази – 7 (33.3%), метастатични ЛВ и костни метастази – 1 (4.8%), висцерални метастази – 1 (4.8%). PSMA-PET бе позитивен при 14 от 33 пациенти (42.4%) с PSA <0.5 ng/ml и PSAdt \geq 6 мес.

Таблица 9. Честота на PSMA-PET детекция на малигнени лезии при използване на гранични стойности на PSAdt от 6 месеца и актуален PSA от <0.5 ng/ml

PSA, ng/ml PSAdt, мес.	Пациенти, n	честота на детекция, %			Костни	ЛВ и костни	Висцерални
		Обща	Локален рецидив	ЛВ			
PSAdt < 6	28	78.6	25.0	32.1	39.3	8.0	4.0
PSAdt ≥6	105	68.4	34.3	26.7	30.5	8.5	4.0
PSA <0.5	40	45.0	17.5	25.0	25	7.5	0.0
PSA ≥0.5	93	77.4	38.7	29.0	36.6	8.6	5.3
PSA<0.5 PSAdt <6	7	57.1	100.0	28.6	57.1	14.3	0.0
PSA <0.5PSAdt ≥ 6	33	42.4	21.2	24.2	18.2	6.0	0.0
PSA≥0.5 PSAdt <6	21	85.7	33.3	33.3	33.3	4.8	4.8
PSA ≥0.5PSAdt ≥ 6	72	75.0	40.3	27.8	36.1	9.7	5.5

PSAdt – време на удвояване на PSA, PSA – простат-специфичен антиген

Сравнителен анализ на получените резултати за ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT и КТ

Честотата на детекция с КТ за локален рецидив бе отчетена 6 (4.5%), за метастатични ЛВ (регионални и далечни) – 17 (12.8%), за костни метастази – 23 (17.3%), при 8 (6.0%) пациенти бяха открити висцерални метастази, от които 5 с неубедителни суспектни данни. Резултатите от извършения сравнителен анализ на ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT и КТ при оценка на различните зони на ангажиране от ПК, както и стойностите на aPSA (медиана, обхват) при пациенти с установен рецидив единствено с PSMA-PET/CT, са представени на Табл. 10. При 37 (86.0% пациенти от 43 със съответната локализация) бе детектиран локален рецидив единствено с PSMA-PET, без суспектирани данни от проведена КТ. Открити са 20 метастатични ЛВ само с PSMA-PET без налични суспекции от КТ в 37 (54.0%) пациенти със съответната локализация. Причината за това са ограниченията на КТ, оценяващ структурните промени (размери на ЛВ); средна стойност, mm ±SD/медиана (обхват). При измерване на късия диаметър на ЛВ изчислихме 5.97±1.66/6 (3.0–8.0) mm. Докато съответните стойности при измерване на ангажираните ЛВ, детектирани с двата метода, получихме 16.41±4.52/17 (10.0–27.0) mm. При 20 (46.5% пациенти от 43 със съответната локализация)

бяха открити костни метастази само с PSMA-PET, като при всички от тях вторичните лезии се дължаха на костномозъчното ангажиране (без морфологични патологии). При оценка $^{68}\text{Ga-PSMA PET/CT}$ КТ за съответната локализация на малигненото ангажиране не бяха включени случаи с открити от PSMA-PET допълнителни лезии, т.е. пациенти с поне една суспектирана находка от КТ.

Таблица 10. $^{68}\text{Ga-PSMA PET/CT}$ КТ при различните локализации на рецидивирания ПК, открити само с PSMA-PET (оценка на база пациент) при съответни стойности на актуалния PSA (медиана, обхват)

$^{68}\text{Ga-PSMA PET/CT}$ КТ	Пациенти, n	%/%*	PSA, медиана (ng/ml)	PSA, обхват (ng/ml)
Локален рецидив	37	86.0/ 27.8	5.15	0.21-212.2
Метастатични ЛВ	20	54.0/ 15.0	5.85	0.22-638.1
Костни метастази	20	46.5/ 15.0	5.14	0.2-84.4

*PSA – простат-специфичен антиген, * %/% Относителен дял от позитивните пациенти със съответната локализация / относителен дял от всички пациенти в I група*

$^{68}\text{Ga-PSMA PET/CT}$ значително превъзхожда КТ при детекция на рецидивирани лезии, особено за оценка за локален рецидив. При оценка по отношение на допълнително детектирани метастатични лезии – при 36 (40%) от 90 позитивни пациенти бяха установени допълнителни PSMA-PET позитивни находки.

В заключение следва да отбележим, че $^{68}\text{Ga-PSMA PET/CT}$ има висока честотата на детекция на рецидивиращ ПК при пациенти с БХР след радикална терапия, дори при ниски стойности на актуален PSA, като общата честота на детекция достига 67.7% и 45.0% при PSA <0.5 ng/ml, подобно на представените резултати от ретроспективното проучване на Afshar-Oromieh et al. [Afshar-Oromieh et al., 2017]. Честотата на PSMA-PET детекцията от настоящото проучване бе позитивно свързана с нивата на aPSA, подобно на резултатите от други публикувани проучвания. Най-честите открити локализации са локален рецидив и костни метастази (32.3%). Локален рецидив най-често се среща при пациенти след HIFU – 66.7%, и дефинитивна ЛТ – 54.2%; малигнено ангажиране на ЛВ – при пациенти с проведена дефинитивна ЛТ – 37.5%; костни метастатични лезии – при пациенти след дефинитивна ЛТ – 54.1%, и спасителна постоперативна ЛТ – 53.3% (без статистически значима връзка), което е в съответствие с данните от

скорошно проспективно проучване. Значително се различават стойностите на aPSA при позитивен спрямо негативен PSMA-PET резултат ($p=0.039$), подобно на публикуваните резултати от други проучвания. Честотата на откриването на рецидивни лезии е положително свързана с нивото на aPSA и nPSA, докато ISUP grade, начален клиничен T-стадий и EAU рискови групи и ADT показват тенденция за подобна връзка. Сигнификантно е повишаване на честотата на PSMA-PET детекцията с покачване на стойностите на nPSA: 54.5% при 20.0 до <50.0 ng/ml, както и 90.9% при $nPSA \geq 50.0$ ng/ml, а за нивата на актуален PSA ≥ 5.0 ng/ml. По-висока е честотата на детекция на локален рецидив (100.0%), както и костни метастази (57.1%) при PSA <0.5 ng/ml PSA_{dt} <6 мес., но честотата на детекцията не показва значима връзка със стойностите на PSA_{dt}, подобно на публикувано скорошно проучване. При анализа на изследваните параметри (възраст, ISUP grade, Gleason score, aPSA, T-стадий и ADT) и връзката им с патологичен PSMA PET/CT резултат, само стойностите на aPSA е изведен като сигнификантен предиктивен фактор за PSMA позитивност (от множествения регресионен анализ), което е в съответствие с резултатите от публикувани скорошни проучвания. PSMA PET/CT значително превъзхожда конвенционалната КТ при детекция на рецидивиращи лезии, особено за оценка за локален рецидив – 86.0%, за метастатични ЛВ – 54.0%, за костни метастази – 46.5% (детекция само с PSMA-PET). При 40% от позитивните пациенти са установени допълнителни PSMA активни лезии. Нашите резултати са в съответствие с данните от проучването на Eiber et al. [Eiber et al., 2015].

2. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT при пациенти с биохимична прогресия след РП с акцент на ниските PSA нива, включително <0.2 ng/ml (група II)

В проучената от нас литература не открихме отговори на актуални въпроси относно индикациите и чувствителността (на базата на PSA) на хибридният PSMA-PET метод при пациенти с покачващи се нива на PSA след РП (биохимична прогресия) в по-ниския диапазон на PSA стойностите, включително <0.2 ng/ml. Все още остава важен въпросът дали повишаването на PSA е показателно за локален рецидивиращ ПК или метастатично заболяване, както и връзката с Gleason score. Задачата на нашата работа бе да анализираме влиянието на PSA стойностите при биохимична прогресия на чувствителността и честотата на детекция на PSMA PET/CT, както и да се определи връзката с честотата на откриване на регионално или метастатично ангажиране от ПК при пациенти след

проведена РП и влиянието на няколко параметъра (Gleason score, PSA, ADT) на вероятността за откриване на патологичен ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT резултат.

Характеристика на изследваните пациенти от група II

Основните клинични показатели, характеризиращи пациентите от група II, са представени на Табл. 11. Общ брой пациенти n=144. Средната възраст на пациентите (\pm SD) бе отчетена – 67.3 (\pm 8.3) години.

Таблица 11. Характеристики на пациентите с биохимична прогресия след РП в широкия диапазон на PSA стойностите, включително < 0.2 ng/ml (група II)

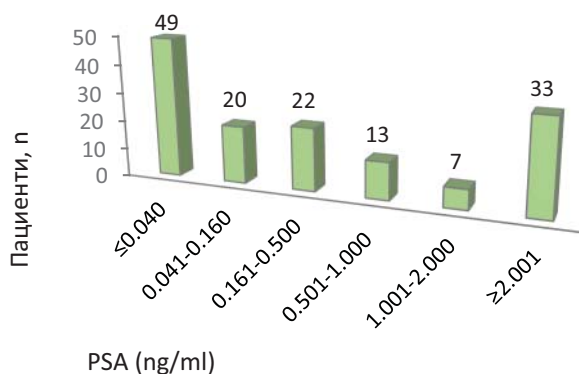
Параметри	n (%)
Общ брой пациенти	144
Възраст, средна год. (\pm SD)	67.3 (8.3)
PSA, медиана (обхват)	0.233 (0.02- 497)
PSA, среден (\pm SD)	11.03 (52.28)
Gleason score, медиана (обхват)	7 (6-10)
Gleason score	
6	40 (27.8)
7	67 (46.5)
8	14 (9.7)
9	19 (13.2)
10	4 (2.8)
ADT	52 (36.1)

ADT – андроген-потискаща терапия, SD – стандартно отклонение

Изчислена средна стойност на PSA (\pm SD) – 11.03 (\pm 52.28) ng/ml, Gleason score, медиана (обхват) – 7 (6-10). При 67 (46.5%) бе установен Gleason score 7. При 52 (36.1%) пациенти бе проведена ADT/хормонотерапия преди и/или по време на PSMA PET/CT изследването.

Разпределението на пациентите в шест подгрупи спрямо стойностите на PSA е представено на Фиг. 4. Повече от $\frac{1}{2}$ от пациентите (група II) са представени с нива на PSA \leq 0.5 ng/ml. Включихме пациенти с биохимична прогресия след РП с PSA <0.2 ng /ml (специална, клинично много важна кохорта с ниски стойности на PSA под нивата, дефиниращи БХР), както и

пациенти с БХР, както бе описано по-горе.



Фигура 4. Разпределение на пациентите според стойността на PSA при 6-те PSA-подгрупи

Оценихме връзката между нивата на PSA в шестте подгрупи пациенти и честотата на детекция, чувствителността на ^{68}Ga -PSMA PET/CT (на базата на PSA), както и честотата на детекция на регионален или метастатичен рецидив от ПК. Определихме средната стойност ($\pm\text{SD}$) на PSA, при която бе детектиран локален, регионален и системен рецидив от ПК, влиянието на няколко параметъра (Gleason score, PSA, проведена ADT) на вероятността за откриване на патологичен PSMA-PET, както и връзката на Gleason score с честотата на детекция за различните локализации на рецидива от ПК, ADT и PSA. Открихме патологичен ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT резултат при 62 (43.1%) от общо 144 пациенти, презентирани поне една позитивна лезия или суспектна за рецидив от ПК. Резултатите за честота на детекция спрямо локализацията на рецидивните лезии от ПК са представени на Табл. 12: най-високата честота на детекция отчетохме за далечните метастази общо (75.8%) – при 47 от 62 пациенти с патологичен резултат.

Таблица 12. Честота на детекция спрямо локализацията на рецидивен ПК при ^{68}Ga -PSMA PET/CT сканиране на пациенти с биохимична прогресия след РП

Общ брой пациенти	n (% /%)*
	144
PSMA-PET позитивни пациенти общо	62 (43.1)
Локален рецидив	19 (13.2/30.6)
Регионални метастатични ЛВ	15 (10.4/24.2)
Далечни метастатични ЛВ	18 (12.5/29.0)
Костни метастази	39 (27.1/ 62.9)
Далечни метастази общо	47 (32.6/ 75.8)
Регионални метастатични ЛВ и далечни метастази	12 (8.3/ 19.4)

% /% – процент на позитивните за съответната локализация на рецидива спрямо общия брой пациенти (n=144)/ Процент на позитивните за съответната локализация спрямо позитивните PSMA-PET пациенти (n=62)*

Хибридният метод детектира рецидивиращ ПК при 10 пациенти с ниво на PSA под 0.2 ng/ml (16.1% от 62 пациенти с патологични резултати). Резултатите за локализацията на рецидивиращ ПК спрямо PSA стойностите при 6-те подгрупи пациенти са представени на Табл. 13 А, като относителният дял на позитивните за съответна локализация е представен спрямо общия брой пациенти в съответната PSA-подгрупа. Открихме статистически значима връзка между нивата на PSA и честотата на детекцията с PSMA-PET ($p < 0.001$). Честотата на детекция бе отчетена най-висока за 6-ата подгрупа (94.0%).

Таблица 13. А. Локализация на рецидивен ПК спрямо PSA стойностите при 6-те подгрупи пациенти при ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT сканиране

PSA-подгрупи пациенти PSA (ng/ml)	Пациенти, n (%)	Локален рецидив, n(%)	Регионални ЛВ, n(%)	Далечни ЛВ, n(%)	Костни, n(%)	Далечни метастази общо, n(%)	Локален рецидив и регион. ЛВ, n(%)	PSMA позитивни, n(%)
1) ≤ 0.04	49 (34)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.1)	5 (10.0)	6 (12.0)	0 (0.0)	6 (12.0)
2) >0.04- 0.16	20 (13.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (15.8)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (15.8)
3) >0.16- 0.50	22 (15.3)	3 (13.6)	3 (13.6)	0 (0.0)	8 (36.4)	8 (36.4)	1 (4.5)	11 (50.0)
4) >0.50 - 1.00	13 (9.0)	3 (23.1)	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (15.4)	4 (30.8)	0 (0.0)	7 (53.8)
5) >1.00 - 2.00	7 (4.9)	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (57.1)
6) > 2.00	33 (22.9)	12 (36.4)	8 (24.2)	9 (27.3)	20 (60.6)	23 (69.7)	3 (9.1)	31 (94.0)
p стойност		<0.001	0.012	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

На Табл. 13 Б. са представени резултати за локализацията на рецидивен ПК спрямо PSA стойностите при 6-те подгрупи пациенти, като относителният дял на позитивните за съответна локализация бе изчислен спрямо общия брой на позитивните пациенти за съответната PSA-подгрупа.

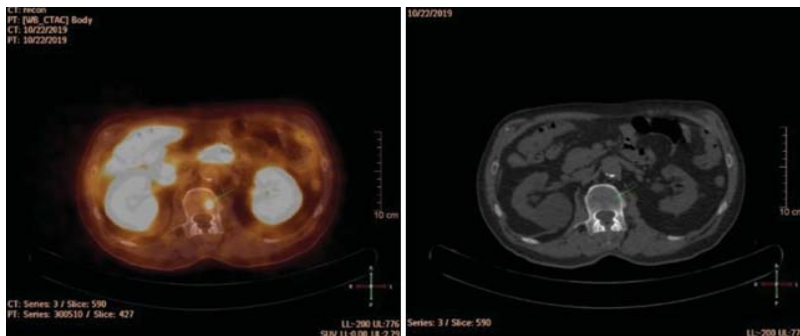
Локален рецидив бе открит при пациенти с по-високи стойности на PSA (> 0.16 ng/ml) с най-висока честотата за 4-тата подгрупа (42.9%) (Таблица 13 Б). Най-висока честотата на детекция за регионални метастатични ЛВ (50.0%), както и за далечните метастатични ЛВ (75.0%) – открихме при 5-ата подгрупа пациенти. По-висока честотата на детекция за костни метастази отчетохме при пациенти с по-ниските стойности на PSA, в първите 3 подгрупи (при всички позитивни пациенти от 2-ра подгрупа, както и при 5 (83.3%) от общо 6 позитивни пациенти от 1-ва PSA-подгрупа (Фигура 5 а, б). Далечните метастатични лезии като цяло (далечни метастатични ЛВ, костни и висцерални метастази) се наблюдаваха най-често при пациенти

с по-ниските нива на PSA (включително при всички позитивни пациенти от първите две подгрупи) (Таблица 13 Б). На Фиг. 5 е представен пациент на 74 години с открит олигометастатичен ПК след проведена радикална простатектомия с актуални стойности на PSA – 0.035 ng/ml. Gleason score 7 (4+3).

Таблица 13 Б. Локализация на рецидивен ПК от ^{68}Ga -PSMA PET/CT сканиране спрямо PSA стойностите при 6-те подгрупи пациенти

PSA-подгрупи пациенти PSA (ng/ml)	Локален рецидив, n (%)*	Регионални метастатич. ЛВ, n (%)	Далечни метастатич. ЛВ, n (%)	Костни метастази, n (%)	Далечни метастази общо, n (%)
1) ≤ 0.04	0 (0.0)	1 (17.0)	2 (33.3)	5 (83.3)	6 (100.0)
2) $>0.04-0.16$	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	3 (100.0)
3) $>0.16-0.50$	3 (27.3)	3 (27.3)	0 (0.0)	8 (72.7)	8 (72.7)
4) $>0.50-1.00$	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (42.9)	2 (28.6)	4 (57.1)
5) $>1.00-2.00$	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
6) > 2.00	12 (38.7)	8 (25.8)	9 (29.03)	20 (64.5)	23 (74.2)
p стойност	$p < 0.001$	$p = 0.012$	$p = 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

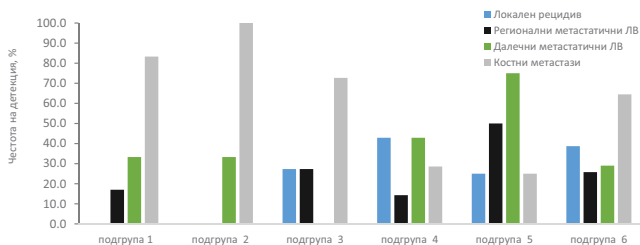
ЛВ – лимфни възли, % – относителен дял от позитивните в съответна PSA-подгрупа пациенти*



Фигура 5. (а) fusion PET/CT, (б) low dose КТ

На фигура 5 (а) е представен ^{68}Ga -PSMA PET/CT „fusion“ образ с фокално интензивно повишена фиксация на радиофармацевтика в тялото на лумбален прешлен L1, без съответни (корелиращи) лезии от нискодозна КТ. Изследването бе интерпретирано като метастатично ангажиране на ниво костен мозък, (б) Нискодозов (Low dose) КТ образ без установени корелиращи лезии.

Резултатите за честотата на детекция с PSMA-PET при различните локализации на рецидивиращ ПК са представени на Фигура 6. Открихме статистически значима връзка между нивото на PSA и честота на детекция на рецидивен ПК при всички изследвани локализации, $p < 0.05$ (Таблица 13, Фигура 6).



Фигура 6. Връзка между нивото на PSA и честота на детекция на рецидивен ПК при различни локализации с PSMA-PET за 6-те PSA-подгрупи пациенти

От извършените изчисления за общата чувствителност и специфичност на метода (на базата на PSA нивата) получихме стойности от 58.0% и 87.0%, съответно. Изчислена бе чувствителност от 15.0% при по-ниските стойности на PSA (0.041–0.160 ng/ml) за 2-ра подгрупа. В останалите подгрупи с по-високи PSA нива показателите на чувствителността бяха по-високи: 3) 50.0%; 4) 53.0%; 5) 57.0%; 6) 93.0%, съответно. Предвид дизайна на проучването, не представляваше възможност да се изведат данни за чувствителността за първата подгрупа пациенти с PSA ≤ 0.040 ng/ml. Връзката между представените характеристики и позитивен ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултат е представена на Таблица 14. От извършения едновариантен регресионен анализ установихме статистически значима връзка между Gleason score и позитивен PSMA-PET резултат ($p=0.001$), отчетохме повишаване на честотата на детекцията с увеличаване на Gleason score. Значителна разлика бе открита при сравнение на стойностите на PSA при пациентите с позитивен спрямо негативен PSMA-PET резултат ($p=0.004$). Не открихме сигнификантна връзка за ADT/хормонотерапия ($p=0.83$).

Таблица 14. Връзка на различните параметри с позитивен PSMA-PET резултат

Характеристика	Позитивен PSMA-PET, n (%)	Негативен PSMA-PET, n (%)	Едновариантен анализ		
			OR	95% CI	P
Gleason score					
6	11 (27.5)	29 (72.5)	6.198	2.303-16.682	0.001
7	26 (38.8)	41 (61.2)	3.584	1.512-8.493	
8-10	25 (69.4)	11 (30.6)	0.44		
PSA (ng/ml) Средна стойност (SD)	25.2 (77.77)	0.28 (0.68)			0.004
ADT					
Не	39 (42.4)	53 (57.6)			0.83
Да	23 (44.2)	29 (55.8)			

ADT – андроген-потискаща терапия, SD – стандартно отклонение

Данните за PSA, ng/ml (средна стойност, SD) за съответната локализация на рецидивния ПК, както и проведена ADT, са представени на Таблица 15. Статистически значима разлика установихме за регионалните метастатични ЛВ ($p=0.008$), костните метастази ($p=0.0001$), както и далечни метастази общо ($p=0.001$), докато несигнификантна бе разликата за локален рецидив, далечни метастатични ЛВ, както и при оценка на ADT ($p > 0.05$).

При 52 (36.1%) от всички пациенти от II група бе проведена ADT преди PET/CT сканирането. При 23 (44.2%) пациенти открихме патологичен PSMA-PET резултат. Нашите резултати показаха, че липсва значима връзка между проведена ADT и позитивен резултат, незначителна бе разликата на PSA при пациентите с проведена ADT спрямо пациентите без хормонотерапия. Връзката на Gleason score и честотата на локализацията на рецидивния ПК, както и проведена ADT, PSA е представена на Таблица 16.

Таблица 15. Връзка на локализацията на рецидивния ПК и проведена ADT с нивата на PSA

Характеристика	PSA (ng/ml) средна стойност (SD)	р стойност
ADT	9.9 (34.5)	
Без ADT	11.7 (60.2)	0.846
Локален рецидив	30.9 (113.16)	
Без локален рецидив	8.0 (34.9)	0.075
Регионални метастатични ЛВ	44.8 (126.4)	
Без регионални метастатични ЛВ	7.1 (34.0)	0.008
Далечни метастатични ЛВ	16.6 (34.7)	
Без далечни метастатични ЛВ	10.4 (54.8)	0.643
Костни метастази	37.6 (96.2)	
Без костни метастази	1.2 (3.6)	0.0001
Далечни метастази общо	75.37 (85.4)	
Без далечни метастази	0.7 (1.7)	0.001

ADT – андроген-потискаща терапия, SD – стандартно отклонение

Пациентите с позитивен PSMA-PET резултат – 62 (43.1%), бяха разпределени спрямо Gleason score (GS) и посочените параметри с изчислен относителен дял спрямо позитивните резултати за съответните подгрупи. Патологични PSMA-PET резултати при GS-6 бяха открити при 11 (26.8%) от 41 пациенти с отчетена най-висока честотата на детекция за локален рецидив при 7 (63.6%) от 11 пациенти с позитивен резултат, както и при по-високите стойности на PSA (6-та подгрупа). Патологични резултати открийме при 4 (36.4%) от 11 пациенти с проведена ADT. Патологични PSMA-PET резултати при GS-7 са открити при 26 (38.8%) от 67 пациенти с най-висока честотата на детекция за далечни метастази общо – 20 (76.9%) от 26, както и при 6-а PSA подгрупа. Патологични резултати са открити при 8 (33.3%) от 24 пациенти с проведена ADT. При 16 (48.5%) пациенти с висок GS 8-10 са отчетени нива на PSA >2.0 ng/ml. При 8 (57.1%) от 14 пациенти с GS 8 открийме патологичен PSMA-PET резултат с най-висока честота на детекция за костни метастази, както и далечни метастази общо – при 5 (62.5%) от 8, както и при 6-а PSA подгрупа. При 4 (57.1%) от 7 пациенти с проведена ADT са открити патологични PET/CT резултати (повисока честотата спрямо GS 6 и GS 7). При 17 (77.3%) от 22 пациенти с GS 9-10 бе открит патологичен PSMA-PET резултат, като при всички 17

пациенти с позитивен PET/CT резултат са отчетени далечни метастази общо, при 14 от които са открити костни метастази. При 10 (58.8%) от 17 пациенти с позитивни резултати са открити по-високите стойности на PSA > 2.0 ng/ml (6-та подгрупа). При 7 (70.0%) от 10 пациенти с проведена ADT установихме патологични резултати, като честотата на детекцията бе значително по-висока спрямо GS 6, GS 7 и GS 8. Нашите резултати показаха значително по-висока честотата на детекция на далечни метастатични лезии (общо) при пациенти с GS (8-10) – 22/36 (61.1%) спрямо пациентите с GS (6–7) – 25/108 (23.1%), $p = 0.0001$. Незначително по-висока честотата на детекция за локален рецидив бе открита при пациенти с GS (8–10) – 6/36 (16.7%) спрямо GS (6–7) – 13/108 (12.0%), $p = 0.272$. Пациентите с GS 7 също показаха по-висока честота на детекция – 26/67 (38.8%) спрямо пациентите с GS 6 – 11/41 (26.8%), $p = 0.002$, за далечни метастази общо: при GS 7 – 20/ 26 (76.9%) спрямо GS 6 – 5/11 (45.5%), $p = 0.0001$. Връзката между GS и детекцията на локален рецидив бе статистически несигнификантна ($p=0.272$): с по-висока честотата на детекция при пациенти с GS 6 – 7/11 (63.6%) спрямо GS 7- 6/ 26 (23.1%). При оценка на връзката на GS (в съответните подгрупи) с различните параметри бе открита статистически значима връзка с честотата на детекция на позитивни PSMA-PET резултати ($p=0.002$); регионални метастатични ЛВ ($p=0.046$); далечни метастатични ЛВ, костни и далечни метастази общо ($p=0.0001$), проведена ADT ($p=0.001$) и PSA нивата при PSMA-PET позитивните пациенти ($p=0.05$), без сигнификантна връзка за локален рецидив (Табл. 16).

В заключение следва да отбележим: далечните метастатични лезии са най-често диагностицираната локализация на рецидивния ПК при пациенти с биохимичната прогресия след РП (75% от позитивните пациенти). С покачването на нивата на туморния маркер се увеличава и честотата на детекцията (положителна връзка), достигаща 94.0% при PSA > 2.0 ng/ml, подобно на данните от скорошно проучване. Стойностите на PSA при пациентите с позитивен PSMA-PET резултат са значително по-високи спрямо негативен резултат. Статистически значима разлика на PSA стойностите установихме при оценка на пациентите с регионални метастатични ЛВ ($p=0.008$), костни метастази ($p=0.0001$), както и далечни метастази общо ($p=0.001$). Локален рецидив се открива при пациенти с по-високите стойности на PSA > 0.16 ng/ml. По-висока е честотата на детекция за регионалните и далечните метастатични ЛВ при PSA > 1.0–2.0 ng/ml. Биохимичната прогресия след РП е по-често свързана с костни метастази при пациентите с по-ниски стойности на PSA ≤ 0.5 ng/ml. По-висока е честотата на детекция за далечни метастатични лезии (като цяло)

при PSA ≤ 0.16 ng/ml. PSMA-PET детектира рецидивиращ ПК при 16.1% от позитивните пациенти с PSA под 0.2 ng/ml, въпреки че PSA нивата не достигаха дефиницията за БХР, което корелира с данните и от други проучвания. По-високи са стойности на чувствителността при по-високите PSA нива (93.0% при PSA > 2.0 ng/ml), подобно на скорошни проучвания. Въпреки че нивата на PSA (> 0.04 – 0.16 ng/ml) са под стойностите, дефиниращи БХР, чувствителността на метода достига 15.0%. Получените резултати дават предпоставка за бъдеща промяна на дефиницията за БХР към по-ниски стойности на PSA.

Таблица 16. Връзка между Gleason score и честотата на детекцията, съответната локализация на рецидивния ПК, проведена ADT и стойностите на PSA (при 6-те подгрупи пациенти)

	GS 6 n (%)	GS 7, n (%)	GS 8, n (%)	GS 9- 10, n (%)	p стойност
Пациенти, n (%)	41 (28.4)	67 (46.5)	14 (9.7)	22 (15.3)	
Позитивни PSMA-PET, n (%)	11 (17.7)	26 (41.9)	8 (12.9)	17 (27.5)	0.002
ADT	4 (17.4)	8 (34.8)	4 (17.4)	7 (30.4)	0.001
Локален рецидив	7 (36.8)	6 (31.6)	4 (21.1)	2 (10.5)	0.272
Регионални метастатич. ЛВ	1 (6.7)	7 (46.7)	1 (6.7)	6 (40.0)	0.046
Далечни метастатични ЛВ	1 (5.5)	9 (50.0)	2 (11.2)	6 (33.3)	0.0001
Костни метастази	5 (12.8)	15 (38.5)	5 (12.8)	14 (35.9)	0.0001
Далечни метастази общо	5 (10.6)	20 (42.6)	5 (10.6)	17 (36.2)	0.0001
PSA (ng/ml)					0.05
1. ≤ 0.040 ng/ml	1 (9.1)	4 (15.4)	0 (0)	1 (5.9)	
2. 0.041 - 0.160 ng/ml	1 (9.1)	2 (7.7)	0 (0)	0 (0)	
3. 0.161 - 0.500 ng/ml	2 (18.2)	3 (11.5)	2 (25.0)	4 (23.5)	
4. 0.501 - 1.0 ng/ml	1 (9.1)	5 (19.2)	0 (0)	1 (5.9)	
5. 1.001 - 2.00 ng/ml	1 (9.1)	2 (7.7)	0 (0)	1 (5.9)	
6. > 2.0 ng/ml	5 (45.5)	10 (38.5)	6 (75.0)	10 (58.8)	

GS – Gleason score, ADT – андроген-потискаща терапия, ЛВ – лимфни възли

Нашите резултати показаха сигнификантна връзка между Gleason score и патологичен PSMA-PET резултат. Честотата на детекция на далечни метастатични лезии е свързана с по-високия GS: 61.1% при GS (8–10) – спрямо 23.1% при GS (6–7), $p=0.0001$), което е в съответствие с резултатите, отчетени в проучването на Hofman et al. [Hofman et al., 2019]. Открихме статистически значима връзка между GS и откриване на регионални метастатични ЛВ ($p=0.046$); далечни метастатични ЛВ, костни метастази и далечни метастази общо ($p=0.0001$), както и детекция на патологични резултати при пациенти с проведена ADT ($p=0.001$), стойностите на PSA при изследваните подгрупи/позитивни PSMA-PET резултати ($p=0.05$), без открита сигнификантна връзка за локален рецидив, подобно на данните от друго скорошно проучване.

3. ^{68}Ga -PSMA PET/CT при начално регионално (N) и далечно (M) стадиране на първичен ПК с умерен и висок риск преди планиране на радикална терапия при пациенти от група III

Все още се водят дискусии относно индикациите за провеждане на хибридно PSMA изследване при пациентите с умерен риск, както и относно факторите, свързани с нодално и далечно метастазиране при първичния ПК. С по-широкото приложение на PSMA-PET при оценка на ПК се увеличава и броят на публикуваните проучвания, отчитащи различни доброкачествени тумори и малигнени неоплазии (различни от ПК) с повишена PSMA експресия. Задачата на нашето проучване бе да се проучи приложението на PSMA PET/CT за началното регионално нодално (N) и далечно метастатично (M) стадиране на първичен ПК с умерен и висок риск преди планиране на радикална терапия, да се открият възможните диагностични грешки на хибридният образен метод, както и да се определят предимствата на PSMA-PET спрямо конвенционалната КТ. В настоящото проучване също поставихме задача да анализираме връзката между PSA нивата, клиничния T-стадий, European Association of Urology (EAU) рисковите групи и International Society of Urological Pathology (ISUP) grade и честотата на детекция на метастатичните лезии при различните локализации. При 60 (55.0%) пациенти проведохме КТ с контраст, от които при 34 (31.2%) – КТ на таз и абдомен, при 26 (23.9%) – КТ на таз, абдомен и гръдна клетка. При 49 (45%) пациенти сравнителната оценка извършихме на базата на нискодозова (Low dose) КТ, като част от протокола за целотелесно сканиране – Body PET/CT, предвид по-ниските стойности на PSA (под 10.0 ng/ml) при тези пациенти.

Характеристика на изследваните пациенти от група III

На Таблица 17 са представени основните клинични показатели, характеризиращи пациентите от група III, насочени за стадиране с ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT.

Таблица 17. Характеристики на пациентите насочени за стадиране с ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT група III

Параметри	n (%)
Общ брой пациенти	109
Възраст, средна год. (± SD)	68.3 (7.43)
PSA ng/ml, медиана (обхват)	12.5 (1-29)
Gleason score, медиана (обхват)	7 (6-10)
Gleason score	
6	20 (18.3)
7	41 (37.6)
8	25 (22.9)
9	15 (13.8)
10	8 (7.4)
EAU рискова група	
умерен риск	15 (13.8)
висок риск	94 (86.2)
ADT/ хормонотерапия	8 (7.3)

EAU – European Association of Urology; *ADT* – андроген-потискаща терапия; *SD* – стандартно отклонение

Отчетената средната възраст (± SD) на пациентите от III група е 68.3 (±7.43) години. Изчислената медиана (обхват) на PSA ng/ml – 12.5 (1-29), Gleason score, медиана (обхват) – 7 (6-10). По време на PSMA-PET сканирането ADT бе проведена само при 8 (7.3%) от 109 пациенти, насочени за стадиране. Само 15 (13.8%) пациенти са с установен умерен риск (EAU рискова група), докато 94 (86.2%) – с висок риск (Табл. 17).

Разпределение на пациентите според International Society of Urological Pathology (ISUP) grade: ISUP 1 – 20 (18.3%), ISUP 2 – 23 (21.1%), ISUP 3 – 18 (16.5%), ISUP 4 – 25 (22.9%), ISUP 5 – 23 (21.1%). При 48 (44.0%) от общо 109 пациенти е установен ISUP grade 4-5, докато с ISUP grade 1 – при 20 (18.3%) пациенти. Данните за клиничния T-стадий се базираха на резултатите от проведена МРТ при 54 (49.5%) от изследваните 109 пациенти, както и

от PSMA PET/CT при останалите 55 (50.4%) пациенти. Разпределихме пациентите според клиничния T-стадий, както следва: cT1 – 11 (10.1%), cT2a – 11 (10.1%), cT2b – 11 (10.1%), cT2c – 48 (44.0%), cT3a – 8 (7.3%), cT3b – 15 (13.8%), cT4 – 5 (4.6%), с най-висок относителен дял за cT2c клиничен стадий. Разпределихме пациентите според стойностите на PSA, както следва: при 49 (44.9%) от пациентите нивата на PSA бяха отчетени <10.0 ng/ml, при 20 (18.3%) от пациентите с установени нива на PSA между 10.0 и 20.0 ng/ml, при 40 (36.7%) от пациентите – с нива на PSA >20.0 ng/ml. Първичният тумор ПК бе установен с повишена PSMA активност при 108 (99.1%) от 109 пациенти. При оценка на първичния тумор, само при един пациент 1 (0.9%) хистологично верифицираният първичен тумор ПК не показва повишена PSMA експресия при началното стадиране с PSMA PET/CT. При пациентите с умерен риск (n=15) само при 1 (6.6%) пациент са открити метастатични лезии (с локализация в регионални ЛВ), в сравнение с 40 (42.6%) пациенти с високорисков ПК (n=94).

Олигометастатично заболяване (≤ 5 метастатични лезии) бе установено при 7 (6.4%) от всичките пациенти в групата (n=109). Регионални метастатични ЛВ открихме при 29 (26.6%) пациенти. Далечни метастатични ЛВ бяха детектирани при 14 (12.8%) пациенти. Костни метастатични лезии установихме при 23 (21.1%) пациенти, от които при 8 (7.3%) – дисеминирани костни метастази. Висцерални метастатични лезии установихме при 4 (3.7%) пациенти, а далечни метастази (като цяло) при 31 (28.4%) пациенти. Разпределението на позитивните ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати при различните локализации на метастатичните лезии от първичния ПК според EAU рисковата група са представени на Табл. 18. Само при един пациент с умерен риск бяха открити метастатични лезии с локализация в регионални ЛВ. С увеличаване на рисковата група се увеличаваше и честотата на детекцията на метастатичните лезии. Статистически значима връзка открихме между честотата на детекцията на метастазите от ПК и EAU рисковата група за регионалните ЛВ ($p=0.047$) и далечните метастази общо ($p=0.017$).

Таблица 18. Разпределение на позитивните ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT резултати при различни локализации на метастатичните лезии от първичния ПК според EAU рисковата група

EAU рискова група	Бройка пациени, n	Регионални ЛВ, n(%)	Далечни ЛВ, n(%)	Костни, n(%)	Висцерални, n(%)	Далечни общо, n(%)
Умерен риск	15	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Висок риск	94	28 (29.8)	14 (14.9)	23 (24.5)	4 (4.3%)	31 (32.9)
p стойност		0.047	0.278	0.098	0.763	0.017

EAU – European Association of Urology, ЛВ – лимфни възли

Таблица 19. Разпределение на позитивните ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT резултати при различни локализации на метастатичните лезии от първичния ПК според стойностите на PSA

PSA, ng/ ml	Пациен ти, n	Олиго метастази, n (%)	Регионални ЛВ, n (%)	Далечни ЛВ, n (%)	Костни, n (%)	Дисеминира ни костни, n (%)	Висцерални, n (%)	Далечни общо, n (%)
<10.0	49	4 (8.2)	5 (10.4)	1 (2.0)	6 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.3)
10.0- 20.0	20	1 (5.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
>20.0	40	2 (5.0)	20 (50.0)	13 (32.5)	15 (37.5)	7 (17.5)	4 (10.0)	22 (55.0)
p стойност		0.799	<0.001	<0.001	0.006	0.006	0.055	<0.001

ЛВ – лимфни възли

Разпределението на позитивните ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT резултати при различни локализации на метастатичните лезии от първичния ПК според стойностите на PSA е представено на Табл. 19. Честотата на детекция на метастатичните лезии (риска за метастази) се увеличаваше с покачването на стойностите на PSA за регионалните ЛВ (от 10.4% за PSA < 10.0 ng/ml до 50.0% за PSA >20.0 ng/ml) и далечните ЛВ (от 2.0% до 32.5% за съответните PSA стойности), костните метастази (от 12.2% до 37.5%), както и при дисеминираните костни, висцералните и далечните метастази общо; за разлика от олигометастатичното

заболяване, детектирано предимно при по-ниските стойности на PSA. Статистически значима връзка открихме между честотата на детекцията на метастазите от ПК и стойностите на PSA за различните уточнени в таблицата локализации, с изключение за олигометастазите ($p=0.799$) и висцералните метастази ($p=0.055$). Олигометастатично заболяване детектирахме предимно при пациенти с по-ниски стойности на PSA: при 4 от общо 7 пациенти с олигометастатични лезии, бяха установени стойности на PSA <10.0 ng/ml. При всичките 4-ма пациенти с открити висцерални метастатични лезии отчетените нивата на PSA >20.0 ng/ml.

Разпределението на позитивните PSMA-PET резултати при различните локализации на метастатичните лезии от първичния ПК според клиничния T-стадий е представено на Табл. 20. Не открихме статистически значима връзка между честотата на детекцията на метастазите от ПК и клиничния T-стадий, като отчетохме тенденция за подобна връзка за далечните метастатични ЛВ ($p=0.083$): с покачването на T-стадия се увеличаваше честотата на детекция на позитивни резултати от 9.1% за сT1 до 25.0% за сT3-4; за регионалните ЛВ честотата на детекцията се увеличи от 9.1% за сT1 до 35.7% за сT3-4, за далечните метастази общо се увеличи от 27.3% до 42.9%, съответно.

Таблица 20. Разпределение на позитивните ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати при различни локализации на метастатичните лезии от първичния ПК според клиничния T-стадий

Клиничен T-стадий	Пациенти, n	Олигометастази, n (%)	Регионални ЛВ, n (%)	Далечни ЛВ, n (%)	Костни, n (%)	Дисеминирани костни, n (%)	Висцерални, n (%)	Далечни общо, n (%)
сT1	11	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)
сT2	70	4 (5.7)	18 (25.7)	6 (8.6)	11 (15.7)	6 (8.6)	2 (2.9)	16 (22.9)
сT3 -4	28	2 (7.1)	10 (35.7)	7 (25.0)	9 (32.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	12 (42.9)
p стойност		0.899	0.302	0.083	0.172	0.674	0.623	0.352

ЛВ – лимфни възли

Разпределението на позитивните ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати при различните локализации на метастатичните лезии от първичния ПК според ISUP grade е представено на Табл. 21. С покачването на ISUP grade се увеличаваше и честотата на детекцията на метастатичните лезии, особено изразено за регионалните ЛВ (от 5.0% за ISUP 1 до 48.9% за ISUP 4-5), както и за далечните метастази общо (от 5.0% до 52.1%, съответно). Статистически значима връзка открихме между честотата на детекцията на метастазите от ПК и ISUP grade за регионалните и далечните метастатични ЛВ ($p < 0.001$), костните метастази ($p = 0.004$) и далечните метастази общо ($p < 0.001$).

Таблица 21. Разпределение на позитивните ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати при различни локализации на метастатичните ПК лезии според ISUP grade

ISUP grade	Пациенти, n	Олигометастази, n (%)	Регионални ЛВ, n (%)	Далечни ЛВ, n (%)	Костни, n (%)	Дисеминирани костни, n (%)	Висцерални, n (%)	Далечни общо, n (%)
ISUP 1	20	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
ISUP 2-3	41	3 (7.3)	5 (12.2)	0 (0.0)	5 (12.2)	1 (2.4)	0 (0.0)	5 (12.2)
ISUP 4-5	48	4 (8.3)	23 (48.9)	13 (27.1)	17 (35.4)	6 (12.5)	4 (8.3)	25 (52.1)
p стойност		0.423	<0.001	<0.001	0.004	0.175	0.337	<0.001

ISUP – International Society of Urological Pathology, ЛВ- лимфни възли

Олигометастатично заболяване (≤ 5 метастатични лезии) бе установено при 7 (6.4%) от 109 пациенти в групата, от които 4 (3.7%) пациенти с ниво на PSA < 10.0 ng/ml и 4 (3.7%) с ISUP степен 4-5 (Табл. 19 и Табл. 21). Регионални метастатични ЛВ открихме при 29 (26.6%) пациенти, от които 20 (18.3%) с ниво на PSA > 20.0 ng/ml и 23 (21.1%) с ISUP grade 4-5. Далечни метастатични ЛВ бяха детектирани при 14 (12.8%) пациенти, от които 13 (11.9%) с ниво на PSA > 20.0 ng/ml, 8 (7.3%) с клиничен стадий Т 3-4 и 13 (11.9%) с ISUP 4-5. Костни метастази детектирахме при 23 (21.1%) пациенти, от които 15 (13.8%) с PSA ниво > 20.0 ng/ml и 17 (15.6%) с ISUP grade 4-5. Дисеминирани костни метастази – 8 (7.3%), от които 8 (7.3%) пациенти с

нива на PSA >20.0 ng/ml, 6 (5.5%) – с ISUP 4-5. Висцерални метастатични лезии установихме при 4 (3.7%) пациенти, които са с установени стойности на PSA >20.0 ng/ml, както и ISUP grade 4-5. Далечни метастази (като цяло) установихме при 31 (28.4%) пациенти (най-често при пациентите с по-високи стойности на PSA, както и с ISUP 4-5), от които 22 (20.2%) с PSA нива >20.0 ng/ml и 25 (22.9%) с ISUP grade 4-5. Откриването на метастазите от първичния ПК бе положително свързано с EAU рисковата група, стойностите на PSA и ISUP grade. Нашите резултати показаха значително по-висока честота на детекция на метастатични лезии при пациенти с висок риск (42.6%) спрямо умерен риск (6.6%). С увеличаване на стойностите на PSA и с увеличаване на ISUP grade се повишаваше и честотата на детекция на метастатичните лезии за регионални и далечни ЛВ, костни, висцерални и далечни метастази общо.

Възможни диагностични грешки при интерпретация на ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT резултатите

При оценка за възможни диагностични грешки (на ниво лезия) бяха оценени всичките случаи с фалшиво-позитивни находки, експресиращи PSMA, както и фалшиво-негативните находки с неповишена PSMA активност (но с доказан ПК) при стадиращо ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT на пациентите с хистологично потвърден първичен ПК. При общо 23 (21.1%) от 109 пациенти бяха открити фалшиво-позитивни и/или фалшиво-негативните находки при регионално надално (N) и далечно (M) стадиране с хибридният образен метод. Фалшиво-позитивни находки открихме при 15 (13.8%) от всички пациенти в групата III (n=109). Разпределението на фалшиво-позитивните находки с повишена PSMA експресия при PSMA-PET стадиращо сканиране е представено на Табл. 22.

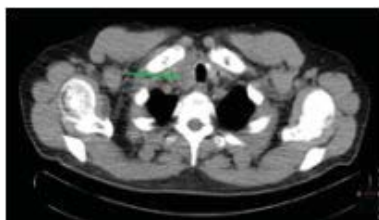
При 3-ма пациенти открихме синхронен първичен белодробен карцином, при един пациент – синхронен първичен колоректален аденокарцином на сигмата.

На Фигура 7-9 са онагледени част от фалшиво-позитивните находки, открити с ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT по време на стадиране на пациентите с първичен ПК. На Фигура 7 представяме 60-годишен пациент с диагностициран първичен ацинарен ПК, ангажиращ семенно мехурче (cT3b, Gleason score 8) ISUP grade 4, стойности на PSA – 183.0 ng/ml. От проведения стадиращ PSMA PET/CT, освен лезиите, свързани с ПК, също така открихме и случайна PSMA-активна находка в десния лоб на щитовидната жлеза. На аксиалния ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT „fusion“ образ (а), както и на Low dose KT образа (б) е онагледен тиреоиден нодул с хетероденсна структура с размери 36/26 mm (зелена стрелка) с повишена

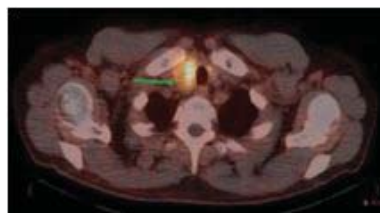
активност на РФ на fusion PET/CT образа с SUVmax 5.9. След проведена ТАБ описаната находка бе хистологично потвърдена като фоликуларен аденом на щитовидната жлеза.

Таблица 22. Разпределение на фалшиво-позитивните находки с повишена PSMA експресия при ^{68}Ga -PSMA PET/CT стадиращо сканиране на първичен ПК

Фалшиво-позитивни находки с повишена PSMA експресия	Случаи, n (%)
Костни фрактури	1 (0.9%)
Болест на Пейджет	1 (0.9%)
Вертебрален хемангиом	1 (0.9%)
Висцерален хемангиом (чернодробен и лиенален)	2 (1.8%)
Целиачен ганглий	3 (2.8%)
Инфламаторна активност в парааортални ЛВ	1 (0.9%)
Бенигнен тиреоиден нодул (фоликуларен аденом)	2 (1.8%)
Синхронен първичен белодробен карцином	3 (2.8%)
Синхронен първичен колоректален аденокарцином на сигма	1 (0.9%)



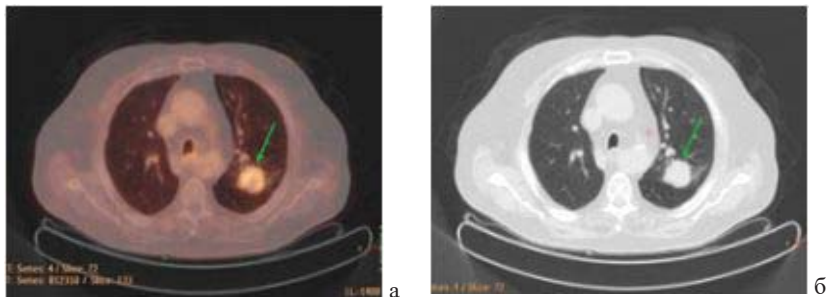
а



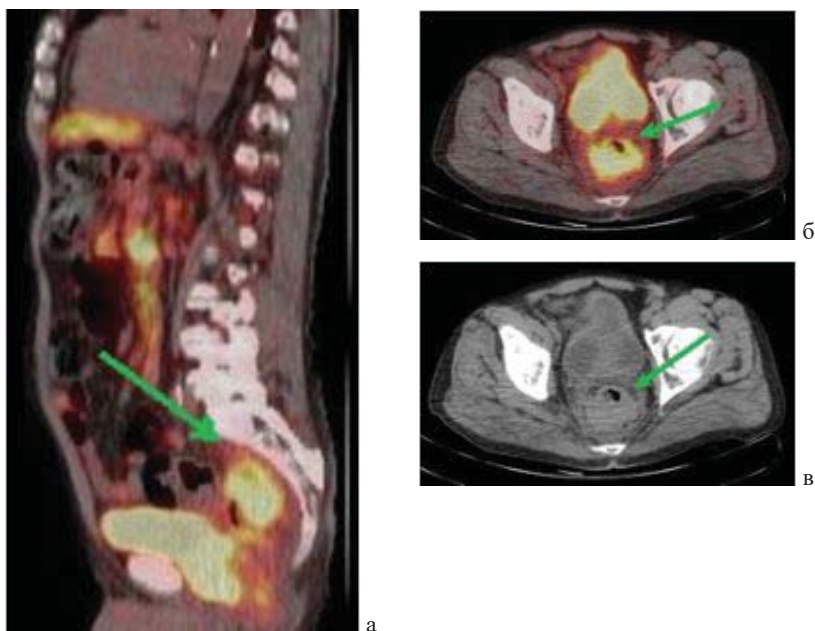
б

Фигура 7. (а) fusion (б) low dose CT axial

На Фигура 8 е представен пациент на 73-годишна възраст с хистологично верифициран първичен ПК – cT2c, Gleason score 7/ ISUP grade 3, стойности на PSA – 34.13 ng/ml.



Фигура 8. (а) fusion (б) low dose КТ axial



Фигура 9. (а) fusion sagittal, (б, в) fusion, low dose КТ, axial

От проведения PSMA-PET, освен детектираната повишена PSMA експресия в първичния тумор, открихме туморна формация в горния лоб на ляв бял дроб с размери 34/30 mm с повишена PSMA активност.

На аксиалния ^{68}Ga -PSMA PET/CT „fusion“ образ (а), както и на Low

dose КТ образа (б), се визуализира белодробната находка (зелена стрелка) с повишена активност на fusion образа, при проследяване бе хистологично верифициран (TRU-CUT) – синхронен първичен плоскоклетъчен белодробен карцином. На Фигура 9 е представен пациент с детектиран ПК, Gleason score 6, PSA – 75.0 ng/ml, насочен за стадиране с PSMA-PET.

От стадиращото хибридно PET/CT изследване, освен първичния тумор в простатата, открихме PSMA експресираща туморна формация, ангажираща ректум и пропагираща пресакрално, както и асцитна течност в малък таз (а-в). Извършена бе ФКС, биопсия и хистологично бе верифициран умерено диференциран аденокарцином на ректум. Фалшиво-негативни находки открихме при 8 (7.3%) от всички пациенти в група III (n=109). Разпределението на фалшиво-негативните находки, неекспресиращи PSMA антигена, е представено на таблица 23.

Таблица 23. Разпределение на фалшиво-негативните находки, неекспресиращи PSMA антигена при ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT стадиращо сканиране на първичен ПК

Фалшиво-негативни находки неекспресиращи PSMA-антигена	Случаи, n (%)
Първичен тумор-ПК с неповишена активност	1 (0.9%)
Метастатични ЛВ с неповишена активност	1 (0.9%)
Белодробни метастази	1 (0.9%)
Чернодробни и перитонеални метастатични лезии	1 (0.9%)
Костни склеротични метастази	2 (1.8%)
Костни остеолитични метастази	2 (1.8%)

На Фиг. 10 е представен пациент на 62-годишна възраст, насочен за стадиране с ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT, предвид хистологично верифициран първичен ПК – cT4 (с ангажиране на пикочен мехур и ректум), Gleason score 8/ ISUP grade 4, с актуални стойности на PSA – 193.0 ng/ml. От проведения PSMA-PET бе детектирана повишена PSMA експресия в първичния тумор, тазова и абдоминална лимфаденопатия.



Фигура 10. (а) fusion, (б) fusion, (в) low dose КТ, (г) fusion axial

Освен горе изложените находки PSMA PET/CT детектира множество оментални, перитонеални метастатични лезии, но с неповишена активност на радиофармацевтика, на места трудно разграничими от високата физиологична чревна активност – представени на аксиалните ^{68}Ga -PSMA PET/CT „fusion“ образи (а, б). Множеството малки по размер хиподенсни лезии в двата лоба на черен дроб, трудно отграничими на Low dose КТ образа (в), както и една по-голяма с размер 17 mm, не показаха сигнификантно повишена PSMA експресия на фона на физиологично повишената активност в чернодробния паренхим (г), въпреки което бяха проследени и потвърдени като метастатични от ПК.

Сравнителен анализ при оценка на хибридният ^{68}Ga -PSMA PET/CT метод спрямо КТ за откриване на метастатични лезии от първичен ПК при началното стадиране на пациенти с умерен и висок риск преди провеждане на радикална терапия

Сцелоткриване на предимствата на PSMA-PET спрямо конвенционалната КТ бяха анализирани случаите на детекция на допълнителни метастатични

ЛВ, костни и висцерални метастази (на базата на пациент). Резултатите от проведеня сравнителен анализ спрямо стойностите на PSA са представени на Табл. 24. PSMA PET/CT откри допълнителни метастатични ЛВ при 26.6% от изследваните пациенти, както и костни метастази при 15.6% от пациентите. С увеличаване на стойностите на PSA се увеличаваха и случаите на детекция на допълнителните метастатични лезии: за метастатичните ЛВ честотата на детекция на допълнителните ЛВ се увеличи от 10.2% за стойностите на PSA <10.0 ng/ml до 52.5% за PSA>20.0 ng/ml; за костните метастази честотата на детекция на допълнителните лезии се увеличи от 6.1% за стойностите на PSA <10.0 ng/ml до 30.0% за PSA >20.0 ng/ml.

Таблица 24. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT > КТ за детекция на допълнителни метастатични ЛВ и костни метастази спрямо стойностите на PSA при стадиране на първичен ПК

PSA, ng/ml	Пациенти, n (%)	Метастатични ЛВ	Костни метастази
<10.0 ng/ml	49	5 (10.2)	3 (6.1)
10.0- 20.0 ng/ml	20	3 (15.0)	2 (10.0)
>20.0 ng/ml	40	21 (52.5)	12 (30.0)
p стойност		<0.001	0.006

ЛВ – лимфни възли

Установихме статистически значима връзка между честотата на детекция на допълнителните метастатични лезии и стойностите на PSA за ЛВ ($p < 0.001$) и костните метастази ($p = 0.006$): с увеличаване на нивата на PSA се увеличаваше и честотата на детекция на допълнителни метастатични лезии (ЛВ и костни метастази): за ЛВ от 10.2% при PSA <10.0 ng/ml до 52.5% за PSA >20.0 ng/ml; за костни метастази от 6.1% до 30.0% за съответните стойности на PSA. Изчислихме средната стойност, mm \pm SD, при измерване на късия диаметър на допълнителните ЛВ, открити единствено с PSMA PET/CT: 6.14 \pm 1.38, медиана (обхват) 6.0 (4-9) mm. При 2 от 4 пациенти с открити висцерални метастази резултатите от КТ с контраст бяха отчетени позитивни, като допълнителни висцерални лезии с PSMA PET/CT бяха открити при 3-ма пациенти. PSMA-PET значително превъзхожда КТ при детекция на метастатични ЛВ и костни метастази при началното стадиране на първичния ПК с умерен и висок риск.

В заключение следва да отбележим: нашето проучване потвърждава, че ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT е образен метод на избор за детекция на метастатични

лезии с различни локализации, както и олигометастатично заболяване при началното стадиране на пациенти с първичен ПК преди планиране на радикална терапия. Хибридният образен метод демонстрира висока честотата на детекция на метастатични лезии (при 37.6% от изследваните пациенти с умерен и висок риск). Детекцията на метастазите от първичния ПК е положително свързано с EAU рисковата група, стойностите на PSA и ISUP grade. Значително по-висока е честотата на детекция за метастатични лезии при пациентите с висок риск (42.6%) спрямо умерен риск (6.6%), подобно на друго ретроспективно проучване. С увеличаване на ISUP grade и стойностите на PSA се повишава и честотата на детекция за метастатичните лезии: регионални и далечни ЛВ, костни, висцерални и далечни метастази общо, което е в съответствие с резултатите от друго ретроспективно проучване. Не е ниска и честотата на детекция на възможните диагностични грешки от настоящото проучване: фалшиво-позитивни и фалшиво-негативни находки са открити при 13.8% и 7.3% от изследваните пациенти съответно, което корелира с данните от ретроспективното проучване на Fendler et. al. [Fendler et. al., 2018]. Доброто познаване на различните вариации на физиологичната PSMA-активност и възможните причини за диагностични грешки е от съществено значение за оптимизиране на интерпретацията на резултатите и съответно за клиничната практика. Установените предимствата на ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT спрямо КТ при началното стадиране на първичния ПК преди радикална терапия са предимно по отношение на детекция на ЛВ с малки размери и костномозъчни метастази (PSMAPET установи допълнителни метастатични ЛВ при 26.6% и костни метастази при 15.6% от пациентите), като откриването на допълнителните метастатични лезии с хибридният метод е позитивно свързано с нивата на PSA. Нашите резултати са в съответствие с данните от скорошно проспективно мултицентрично проучване на Hofman et al. [Hofman et al., 2020].

4. Анализ на влиянието на хибридният ^{68}Ga -PSMA PET/CT метод на регионално (N) и далечно (M) стадиране на първичен ПК в сравнение с конвенционалните образни методи (КТ, МРТ и КС) (група IV)

Все още ще се водят дискусии относно оптималното образно изследване за първичното стадиране на ПК с умерен и висок риск. Ролята на PSMA-PET/CT не е достатъчно добре проучена в този контекст в сравнение с конвенционалните образни методи. Задачата на нашето проучване бе да се сравни хибридният образен метод ^{68}Ga -PSMA PET/CT с конвенционалните образни методи: КТ, МРТ и КС за оценка на регионално нодално N и далечно метастазиране (M статус) при пациенти с хистологично верифициран първичен ПК с умерен и висок риск, насочени за стадиране преди планиране на радикално лечение; да се определят факторите, свързани с честотата на детекция на регионални ЛВ и далечни метастатични лезии на конвенционалните и хибридният метод с цел оптимизиране подбор на пациентите за стадиране с ^{68}Ga -PSMA PET/CT. Основните характеристики на проведените образни изследвания при пациенти от група IV (n=69), както и времевият диапазон между конвенционалните и PSMA-PET/CT сканиранията са представени на Таблица 25. При всички включени пациенти бяха проведени ^{68}Ga -PSMA PET/CT и целотелесна планарна КС (при 28 пациенти бе проведена допълнителна SPECT/CT на селектирани региони); при 37 пациенти бе проведена КТ с контраст, от които при 23 – КТ на таз и абдомен, при 14 – КТ на таз, абдомен и гръдна клетка. При 32 пациенти сравнителната оценка бе извършена на базата на нискодозова КТ, като част от протокола за целотелесно сканиране – Body PET/CT. Контрастно усилен КТ не бе проведена при 5 пациенти (при 2 – предвид алергични реакции, при 3 – влошена бъбречна функция), както и при 27 пациенти със стойности на PSA под 10.0 ng/ml. При 48 пациенти от групата бе извършена и МРТ. При 13 пациенти от група IV не бе проведен МРТ. МРТ не е проведен при 1 пациент, предвид налична метална протеза. При 3-ма пациенти предвид клаустрофобия, при 9 пациенти, предвид открити явни далечни метастатични лезии от PSMA PET/CT. При 8 пациенти изследването не бе включено в настоящото проучване, защото бе проведено в друго лечебно заведение.

Таблица 25. Характеристики на проведените образни изследвания

Проведени образни изследвания	n (%)
⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	69 (100.0)
Целотелесна планарна КС	69 (100.0)
СПЕКТ/СТ	28 (40.6)
МРТ	48 (69.6)
КТ с контраст на таз, абдомен	23 (33.3)
КТ с контраст на таз, абдомен, торакс	14 (20.3)
Нискодозова КТ	32 (46.4)
Интервал между PSMA PET/CT и конвенционалните образни методи, дни медиана (обхват)	46 (10-86)

КС – костна сцинтиграфия, МРТ – магнитнорезонансна томография, КТ – компютърна томография

Стадирането с конвенционални образни методи при пациентите от група IV е описано в раздел материали и методи.

Характеристика на пациентите от група IV

Ние включихме 8 (11.6%) пациенти с умерен риск и 61 (88.4%) пациенти с висок риск с хистологично верифициран ПК, насочени за стадиране с ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT преди планиране на радикално лечение (Табл. 26).

На Таблица 26 са представени основните клинични показатели, характеризиращи пациентите от група IV, от които 61 (88.4%) пациенти с високорисков ПК. Отчетени са PSA ng/ml, медиана (обхват): 14.4 (2.1–1130) ng/ml. При 6 (8.7%) пациенти бе започната хормонотерапия, която бе провеждана и по време на PSMA-PET изследването.

Разпределихме пациентите според ISUP grade, както следва: ISUP 1 – 7 (10.1%), ISUP 2 – 14 (20.3%), ISUP 3 – 9 (13.0%), ISUP 4 – 20 (29.0%), ISUP 5 – 19 (27.5%). Повече от ½ пациенти са с установен ISUP (4–5) – 39 пациенти (56.5%). Пациентите бяха разпределени според клиничния T-стадий: cT1 – 6 (8.7%), cT2 – 40 (58.0%), cT3 – 18 (26.0%), cT4 – 5 (7.3%), с най-висок процент за cT2 стадий. Разпределихме пациентите според нивата на PSA: при 27 (39.1%) от пациентите нивата на PSA бяха отчетени <10.0 ng/ml, при 12 (17.4%) от пациентите с установени нива на PSA между 10.0 и 20.0 ng/ml, при 30 (43.5%) от пациентите – с нива на PSA >20.0 ng/ml.

Таблица 26. Характеристики на пациентите, група IV

Параметри	n (%)
Общ брой пациенти	69
Възраст год., медиана (обхват)	69 (51- 86)
PSA ng/ml, медиана (обхват)	14.42 (2.1- 1130)
Gleason score, медиана (обхват)	7 (6-10)
Gleason score	
6	7 (10.1)
7	23 (33.3)
8	20 (29.0)
9	12 (17.4)
10	7 (10.1)
EAU рискова група	
умерен риск	8 (11.6)
висок риск	61 (88.4)
ADT/ хормонотерапия	6 (8.7)

EAU – European Association of Urology, ADT – андроген-потискаща терапия по време на PET/CT изследването

Влиянието на ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT на стадирането

Композитните данни от проведените стадиращи конвенционални образни методи бяха сравнени с резултатите от стадиращо хибридно ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT сканиране отделно за нодално (N) и далечно малигненото (M) ангажиране от ПК. За N и M стадирането покачването на стадия бе дефинирано като промяна от негативен на suspekten или позитивен, както и промяна от suspekten резултат на позитивен. Резултатите от изследванията, покачващи стадия, изискваха допълнително образно-диагностично и клинично потвърждение при проследяване на тези пациенти. Понижаването на стадия бе считано като промяна от позитивен на suspekten или негативен, както и от suspekten на негативен резултат. Определихме нивото на доверие (LoC) за правилната оценка на стадия на ПК на базата на находките от образните изследвания отделно за N и M статуса, систематизирани в няколко категории. Както за N, така и за M стадирането увеличаване на нивото на доверие бе дефинирано като промяна от suspekten на позитивен или негативен резултат. Намаляването на нивото на доверие бе определено като промяна от позитивен или

негативен на суспектен резултат.

При всички пациенти бе открита повишена PSMA активност в първичния тумор. От проведените статистически изчисления получихме сигнификантна разлика за честота на детекцията при N стадирането за КТ, МРТ и за конвенционалното N стадиране (от получените композитни данни) спрямо ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT, както и при M стадирането за КТ, КС и конвенционалното M стадиране спрямо PSMA PET/CT съответно. Резултатите от проведените изчисления са представени на Таблицы 27 и 28.

Таблица 27. Сравнение на конвенционалните образни методи с ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT при регионално (N) и далечно метастатично (M) стадиране на ПК

N стадиране		КТ, n (%)	МРТ, n (%)	КМ ¹ n (%)	⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT, n (%)
Негативни		48 (69.6)	33 (47.8)	46 (66.7)	40 (58.0)
Суспектни		7 (10.1)	9 (13.0)	9 (13.0)	0 (0.0)
Позитивни		14 (20.3)	6 (8.7)	14 (20.3)	29 (42.0)
M стадиране	КС	КТ, n (%)	МРТ, n (%)	КМ ² n (%)	⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT, n (%)
Негативни	45 (65.2)	42 (60.9)	39 (56.5)	36 (52.2)	37 (53.6)
Суспектни общо	9 (13.0)	9 (13.0)	7 (10.1)	11 (16.0)	1 (1.4)
Суспектни M1a		2 (2.9)	2 (2.9)	2 (2.9)	
Суспектни M1b	9 (13.0)	6 (8.7)	5 (7.2)	8 (11.6)	1 (1.4)
Суспектни M1c		1 (1.4)		1 (1.4)	
Позитивни общо	15 (21.7)	18 (26.1)	2 (2.9)	22 (31.9)	31 (45.0)
Позитивни M1a		5 (7.2)		5 (7.2)	7 (10.1)
Позитивни M1b	15 (21.7)	11 (15.9)	2 (2.9)	15 (21.7)	17 (24.6)
Позитивни M1c		2 (2.9)		2 (2.9)	7 (10.1)

КС – костна сцинтиграфия, КТ – компютърна томография, МРТ – магнитнорезонансна томография

¹ Данните за конвенционалните образни методи от групиране на КТ и МРТ резултатите

² Данните за конвенционалните образни методи от групиране на КТ, МРТ и резултатите от КС

ри оценка на регионалното нодално метастазиране (N статус) резултатите от проведеното конвенционално стадиране показаха: 46 пациенти (66.7%) с негативен резултат, 9 (13.0%) суспектни резултати и 14 (20.3%) позитивни. На основание на получените допълнителни данни от проведено хибридно ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT изследване при 16 (23.2%) пациенти бе показан N стадият, при 5 (7.2%) – понижен стадият и при 48 (69.6%) – без промяна на N стадия. Средната стойност, mm ±SD, при измерване на късия диаметър на метастатичните ЛВ с показан N стадий след PSMA PET/CT сканиране изчислихме на 6.07±1.14, медиана (обхват) 6.0 (4–8) mm.

На Табл. 28 са представени резултатите за случайно наблюдаваните честоти при N, M стадирането, показваща статистически значима разлика за честота на детекцията при N и M стадирането между конвенционалните (поотделно и от композитните данни) и хибридният образен метод ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT.

Таблица 28. Таблица за случайно наблюдаваните честоти при N, M стадиране

N стадиране	Негативни	Суспектни	Позитивни	Общо
Конвенционални*	46	9	14	69
⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	40		29	69
Общо	86	9	43	138
$X^2(2, N = 69) = 40.794; p < 0.0001$				
КТ	48	7	14	69
⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	40		29	69
Общо	88	7	43	138
$X^2(2, N = 69) = 35.176; p < 0.001$				
МРТ	33	9	6	48
⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	40		29	69
Общо	73	9	35	117
$X^2(2, N = 69) = 24.095; p < 0.001$				

М стадиране	Негативни	Суспектни	Позитивни	Общо
Конвенционални*	36	11	22	69
⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	37	1	31	69
Общо	73	12	53	138
$X^2 (2, N = 69) = 41.723; p < 0.001$				
КТ	42	9	18	69
⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	37	1	31	69
Общо	79	10	49	138
$X^2 (2, N = 69) = 45.160; p < 0.001$				
КС	45	9	15	69
⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT	37	1	31	69
Общо	82	10	46	138
$X^2 (2, N = 69) = 28.416; p < 0.001$				

КС – костна сцинтиграфия, КТ – компютърна томография, МРТ – магнитнорезонансна томография

** Данни за конвенционалните образни методи от групиране на КТ, МРТ и резултатите от КС*

При оценка за далечното (М) метастазиране, резултатите от проведеното стадиране с конвенционалните образни методи показаха: 36 (52.2%) пациенти с негативен резултат, 11 (16.0 %) – суспектни резултати и 22 (31.9%) пациенти с позитивен резултат. На основание на получените допълнителните данни от проведено хибридно PSMA-PET/CT изследване при 18 (26.1%) пациенти бе покачен стадият, при 8 (11.6%) – понижен стадият и при 43 (62.3%) – без промяна на М стадия. Нетното увеличение на нивото на доверие (LoC) по отношение на М статуса бе отчетено 10 (14.5%). Резултатите от проведените изчисления (честота на детекция за всеки образен метод са представени на Табл. 27, 28, докато внесените промени след PSMA-PET сканирането – промени в N и М стадирането, както и нивото на доверие (LoC) за правилната оценка на N и М статуса, основано на образните изследвания, са представени на Таблица 29.

Таблица 29. Влияние на ^{68}Ga -PSMA PET/CT на регионално N и далечно M стадиране

Стадиране	n (%)	Общо променен стадий, n (%)	LoC*
N статус			
Покачване на стадия	16 (23.2)		9 (13.0%)
Понижаване на стадия	5 (7.2)	21 (30.4)	0 (0.0%)
Без промяна	48 (69.6)		60 (86.9%)
M статус			
Покачване на стадия	18 (26.1)		11 (15.9%)
Понижаване на стадия	8 (11.6)	26 (37.7)	1 (1.4%)
Без промяна	43 (62.3)		57 (82.6%)

LoC – ниво на доверие за правилната оценка на N и M статуса основано на образните изследвания*

Таблица 30. Разпределение на позитивните резултати от проведени конвенционални и ^{68}Ga -PSMA PET/CT изследвания при регионално нодално (N) стадиране с използване на гранична стойност на PSA – 10.0 ng/ml

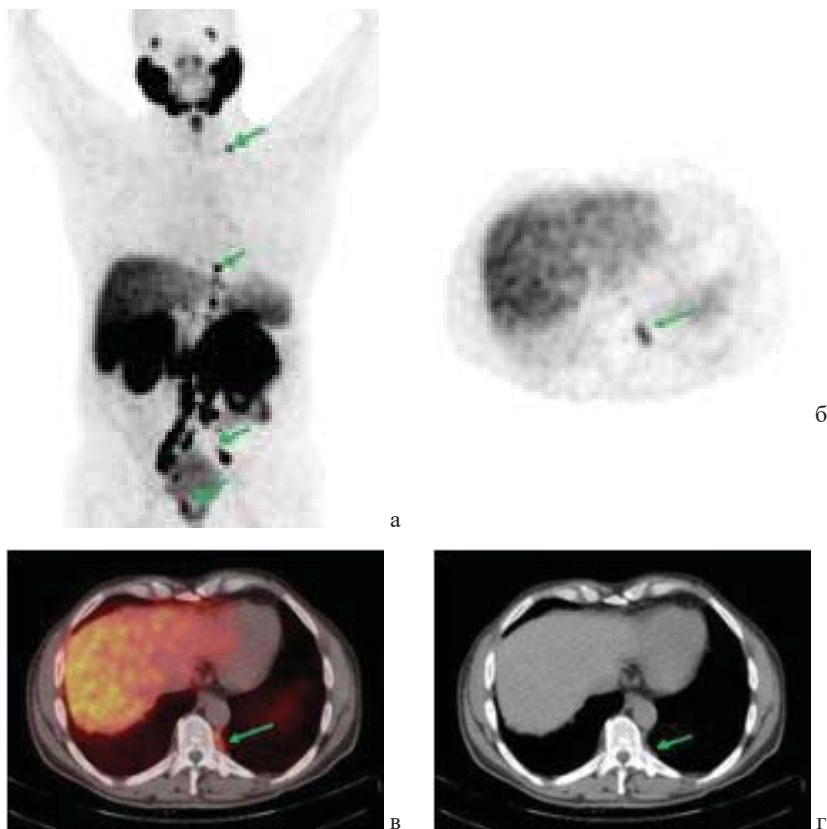
PSA ng/ml	Бройка пациенти, n	КТ позитивни, n (%)	MPT позитивни, n (%)	PSMA PET/CT позитивни, n (%)	KM* позитивни, n (%)
<10.0	27	1 (3.7)	1 (3.7)	5 (18.5)	1 (3.7)
≥10.0	42	13 (31.0)	5 (12.0)	24 (57.1)	13 (31.0)
Общо	69	14 (20.3)	6 (8.7)	29 (42.0)	14 (20.3)

КС – костна сцинтиграфия, КТ – компютърна томография, MPT – магнитнорезонансна томография

** Данните за конвенционалните образни методи от групирани на КТ и MPT резултатите*

Регионално метастатично N ангажиране бе открито с PSMA-PET при 29 (42.0%) пациенти с умерен и високорисков ПК, включващи 24 (34.8%) пациенти с нива на PSA ≥10.0 ng/ml (Табл. 30), както и 23 (33.3%) с ISUP

grade 4-5. Далечно метастатично М ангажиране бе открито с PSMA PET/CT при 31 (44.9%) пациенти с високорисков ПК, включващи 24 (34.8%) пациенти с нива на PSA ≥ 10.0 ng/ml (Табл. 31), както и 25 (36.2%) с ISUP grade 4-5.



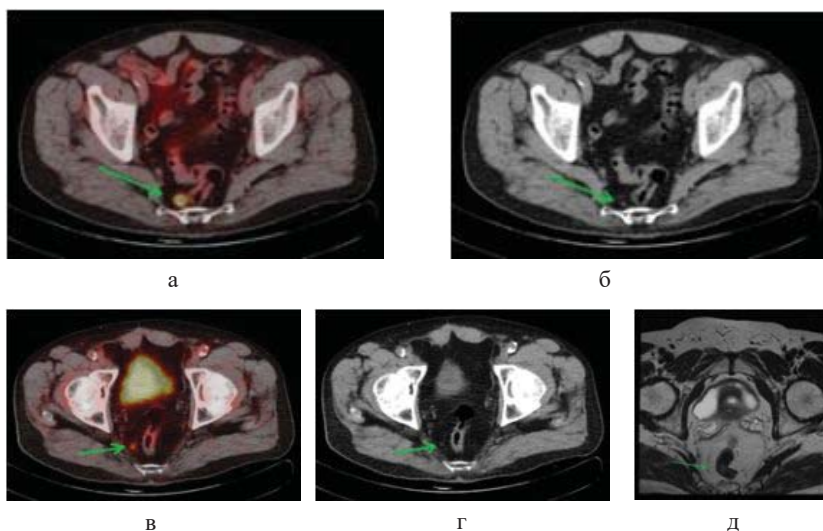
Фигура 11. (а) Maximum intensity projection (MIP); (б) PET MIP, (в) fusion PET/CT; (г) low dose КТ axial

На Фигура 11 е представен пациент на 66 години с хистологично верифициран ацинарен аденокарцином на простатата (Gleason score 8/ ISUP grade 4, PSA – 41.0 ng/ml), насочен за PSMA-PET стадиране. От проведеното хибридно образно изследване, освен първичната туморна формация, ангажираща двата лоба на простатата (а), открихме дисеминиране на

заболяването в регионални тазови ЛВ, както и далечни ретроперитонеални, ретрокурални и единичен цервикален ЛВ вляво (а), вторично ангажирани на плевра вляво (б-г), представено на аксиалните образи, като далечните метастатични ЛВ, плевралното ангажиране са открити единствено с PSMA PET/CT.

На Фигура 12 е представен пациент на 71 г. с диагностициран ПК, Gleason score 8. PSA – 16.9 ng/ml.

Стадиращият PSMA PET/CT откри два PSMA, експресиращи малки по размер метастатични ЛВ – пресакрален, параректален (Фиг. 12 а-г), без суспектни данни от low dose КТ (б, г) и МРТ (д). От проведения МРТ – без данни за метастатични лезии (д).



Фигура 12. (а) fusion; (б) low dose КТ, (в) fusion, (г) low dose КТ axial, (д) МРТ (АХ T2)

При оценка на разпределението на позитивните резултати от проведените образни изследвания при N стадиране спрямо стойностите на PSA, по-голяма разлика между конвенционалните методи и PSMA-PET бе отчетена при PSA ≥ 10.0 ng/ml – 11 (26.2%) спрямо PSA < 10.0 ng/ml – 4 (14.8%); по-ниската честота на детекция на образните методи е отбелязана при по-ниските стойности на туморния маркер, резултатите са представени на Табл. 30.

Таблица 31. Разпределение на позитивните резултати от проведени конвенционални и ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT изследвания при далечното (M) стадиране с използване на гранична стойност на PSA – 10.0 ng/ml

PSA ng/ml	Брой пациенти, n	КТ позитивни, n (%)	МРТ позитивни, n (%)	PSMA PET/CT позитивни, n (%)	КМ* позитивни, n (%)
<10.0	27	1 (3.7)	1 (3.7)	5 (18.5)	1 (3.7)
≥10.0	42	13 (31.0)	5 (12.0)	24 (57.1)	13 (31.0)
Общо	69	14 (20.3)	6 (8.7)	29 (42.0)	14 (20.3)

КС – костна сцинтиграфия, КТ – компютърна томография, МРТ – магнитнорезонансна томография

** Данни за конвенционалните образни методи от групиране на КТ, МРТ и резултатите от КС*

При оценка на разпределението на позитивните резултати от проведените образни изследвания при M стадиране спрямо стойностите на PSA по-голяма разлика между конвенционалните методи и PSMA-PET бе отчетена при PSA ≥10.0 ng/ml – 8 (19.0%) спрямо PSA <10.0 ng/ml, резултатите са представени на Табл. 31. При 3 от 5 пациенти с позитивен резултат от КС резултатите бяха отчетени като фалшиво-позитивни. Честотата на детекция за КС – 7.4% (2 от 27 пациенти) с PSA нива <10.0 ng/ml спрямо 25.9% за PSMA-PET.

При оценка на разпределението на случаите с променен N и M стадий на ПК след ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT сканиране според стойностите на PSA, EAU рисковата група, клиничния T-стадий и Gleason score определихме: с увеличаване на рисковата група се увеличаваше и честотата на променения N стадий от 12.5% за умерен риск до 32.8% за висок риск, както и за M стадий: честотата на променения стадий се увеличаваше от 25.0% за умерен риск до 39.3% за високорисковия ПК.

В заключение следва да отбележим: ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT е високообещаващ хибриден образен метод, превъзхождащ конвенционалните модалности по отношение на откриване на нодални и далечни метастатични лезии при началното стадиране на първичен ПК с умерен и висок риск преди планиране на радикално лечение. PSMA PET/CT демонстрира по-висока честотата на детекция за регионални нодални (42.0%) и далечни

метастатични лезии (44.9%), предимно при високорискови пациенти с високи стойности на PSA ≥ 10.0 ng/ml и ISUP grade 4-5 и съответно внася значителни промени при нодалното и далечното стадиране: при сравнение на ^{68}Ga -PSMA PET/CT с конвенционалните образни методи, PSMA PET/CT промени N статуса при 30.4% от пациентите, както и M статуса при 37.7% от пациентите. Нашите резултати корелират с данните от други публикувани проучвания. Случаите с променен N и M стадий са по-чести при пациентите с високорискова EAU група, както и при Gleason score 8–10. Фалшиво-позитивните КС резултати достигат 20.8% от КС позитивните пациенти (по отношение на костните метастази), подобно на друго проучване. Резултатите от настоящото проучване потвърждават високия потенциал на хибридният образен метод PSMA PET/CT да замени и двете конвенционалните модалности (КС и КТ) при началното стадиране на пациентите с висок риск и по този начин да оптимизира диагностичния алгоритъм на първичния ПК, което е в съответствие с данните от други проучвания.

5. ^{68}Ga -PSMA PET/CT при пациенти с високорисков ПК с ISUP grade 5 (група V)

Все още не е добре проучена ролята на хибридният метод при пациенти с ISUP 5. Литературните данни от проучванията, касаеща ISUP grade на ПК и PSMA PET/CT, са насочена предимно за определяне на честотата на детекция на метода спрямо Gleason score (≤ 7 и ≥ 8), както и връзката между нивото на PSMA експресията и Gleason score и не дават отговори на актуални въпроси относно ролята на метода при високорисков ПК с ISUP grade 5. В тази връзка задачата на нашето проучване бе да се изследва приложението на ^{68}Ga -PSMA PET/CT при пациенти с високорисков ПК с ISUP grade 5 при три подгрупи пациенти: 1) пациенти с БХР след радикална терапия; 2) пациенти с биохимична прогресия (включително и PSA < 0.2 ng/ml) след РП; 3) пациенти с първичен ПК, насочени за начално стадиране. Задачата на настоящото проучване също бе да анализираме особеностите на нодалното и костно метастазиране; връзката между стойностите на PSA и честотата на детекция за различните локализации на малигненото ангажиране от ПК при трите подгрупи пациенти, както и да определим връзката между клиничния T-стадий и честотата на детекция за различните локализации на малигненото ангажиране при трите подгрупи пациенти.

Характеристика на изследваните пациенти от група V

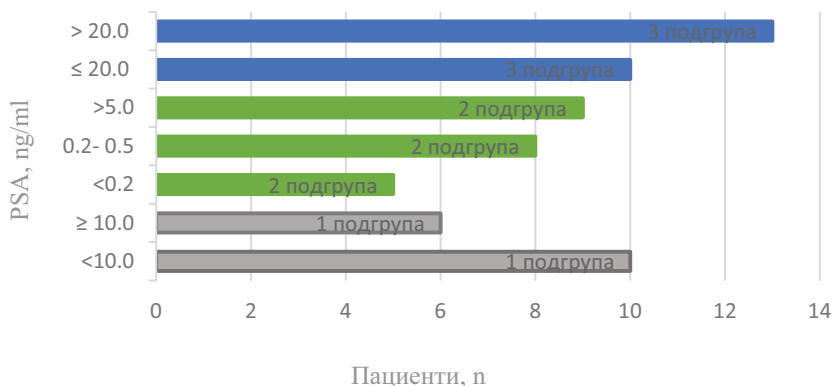
Основните клинични показатели, характеризиращи пациентите от група

V и съответните три подгрупи, са представени на Таблица 32.

Таблица 32. Характеристика на изследваните пациенти от група V (разпределени в три подгрупи)

Параметри на пациентите	Параметри на пациенти с БХР, n (%)	Параметри на пациенти с БХ прогресия, n (%)	Параметри на пациенти насочени за стадиране, n (%)
	Подгрупа 1	Подгрупа 2	Подгрупа 3
Пациенти, n	16	22	23
Възраст, средна год. (\pm SD)	64.8 (7.8)	66.3 (8.3)	69.7 (7.61)
актуален PSA, медiana (обхват)	1.86 (0.2-109.4)	1.02 (0.002-497.0)	42.4 (6.0- 193.0)
Gleason score 9	15 (93.8)	19 (86.4)	15 (65.2)
Gleason score 10	1 (6.3)	3 (13.6)	8 (34.8)
ADT/хормонотерапия	11 (68.8)	10 (45.5)	2 (8.7)

БХР – биохимичен рецидив, БХ прогресия – биохимична прогресия след РП, ADT – андроген-потискаща терапия, SD – стандартно отклонение



Фигура 13. Разпределение на пациентите според стойностите на актуалния PSA (при 3-те подгрупи пациенти)

Разпределихме пациентите от група V на три подгрупи, както следва:

подгрупа 1) – пациенти с БХР (n=16); подгрупа 2) – пациенти с биохимична прогресия (n=22) и подгрупа 3) – пациенти, насочени за стадиране на първичен ПК (n=23). ADT бе проведена при 11 (68.8%) от 16 пациенти в 1-вата подгрупа. По време на PSMA-PET сканирането ADT бе проведена при 10 (45.5%) от пациентите във 2-ра подгрупа, както и при 2 (8.7%) от 23 пациенти в 3-та подгрупа (Табл. 32). Разпределението на пациентите според стойностите на актуалния PSA при 3-те подгрупи е представено на Фиг. 13. Предвид различните включващи критерии, както и различните индикации за провеждане на PSMA PET/CT изследването при трите подгрупи пациенти, те съответно бяха разпределени според различните нива на PSA.

Таблица 33. Локализация на PSMA активни метастатични ЛВ при ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT сканиране на пациенти с ISUP 5 (три подгрупи)

Локализация/ региони на ЛВ	Случаи при БХР, n	Случаи при БХ прогресия, n	Случаи при стадиране, n	Общо, n (%)
Над диафрагмата (медиастинални)	2	2	3	7 (11.5)
Ретроперитонеални (парааортални, паракавални)	4	4	5	13 (21.3)
Общоилиачни	2	3	6	11 (18.0)
Пресакрални, мезопараректални	2	2	6	10 (16.4)
Вътрешноилиачни	2	5	4	11 (18.0)
Външноилиачни	4	4	5	13 (21.3)
Обтураторни	3	3	6	12 (19.7)
Ингвинални, ингвино-феморални	1	3	2	6 (9.8)
Други (перивезикални, мезентериални, хилусни, супраклавикуларни))	1	1	1	3 (4.9)

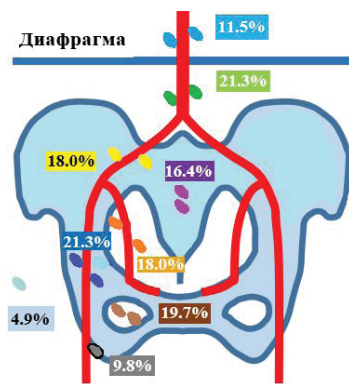
БХР – биохимичен рецидив, БХ прогресия – биохимична прогресия, ЛВ – лимфни възли

PSMA-PET позитивните и негативните резултати при първата и втората подгрупа пациенти бяха разпределени, както следва – за подгрупа 1: 14 позитивни, 2 – негативни; за подгрупа 2: 17 позитивни, 5 негативни PSMA-PET резултати. По-висока честотата на детекция на позитивни PSMA-PET

резултати отчетохме при 1-вата подгрупа – 87.5% спрямо 77.3% при втората подгрупа пациенти. При 17 (73.9%) от 23 пациенти (3-та подгрупа) открихме метастатични лезии (регионални нодални и/или далечни метастази) при стадиране на първичен ПК.

На Таблица 33 е представена локализацията на PSMA активни метастатични ЛВ при ^{68}Ga -PSMA PET/CT сканиране на пациенти с ISUP grade 5 при трите подгрупи пациенти. Метастатични ЛВ (регионални и/или далечни) открихме при 8 (50.0%) от 16 пациенти с БХР (1-ва подгрупа); при 10 (45.5%) от 22 с биохимична прогресия (2-ра подгрупа) и при 11 (47.8%) от 23 пациенти, насочени за стадиране на първичен ПК (3-та подгрупа). При 29 (47.5%) пациенти общо от група V (n=61) бяха детектирани метастатични ЛВ (честота на детекция). По-висока честотата на детекция на метастатични ЛВ открихме при пациенти от първа и трета подгрупа (50.0% и 47.8% съответно) спрямо втората подгрупа (45.5%).

Локализацията на PSMA активните метастатични ЛВ при ^{68}Ga -PSMA PET/CT сканиране на пациенти с ISUP grade 5 от група V е представена схематично на Фиг. 14.



Фигура 14. Локализация на PSMA активни метастатични ЛВ при ^{68}Ga -PSMA PET/CT сканиране на пациенти с ISUP grade 5 (група V)

Най-чести бяха случаите на детекция за външноилиачни и ретроперитонеални (парааортални, паракавални) ЛВ при 21.3% от пациентите с ISUP grade 5 (група V), последвани от обтураторни ЛВ (19.7%), общоилични, вътрешноилиачни ЛВ (18.0%) и пресакрални, мезопараректални (16.4%). По-ниска честота бе отчетена за случаите с наддиафрагмална локализация на ЛВ (медиастинални) – 11.5%, ингвинални/

ингвино-феморални (9.8%), както и други локализации (перивезикални, мезентериални, хилусни, супраклавикуларни) при 4.9% от пациентите. Фалшиво-негативни PSMA неактивни метастатични ЛВ установихме при 3 (4.9%) пациенти от V група (потвърдени при проследяване).

Таблица 34. Характеристика на костните метастатични лезии при ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT сканиране, случаи на детекция според типа на лезиите (група V)

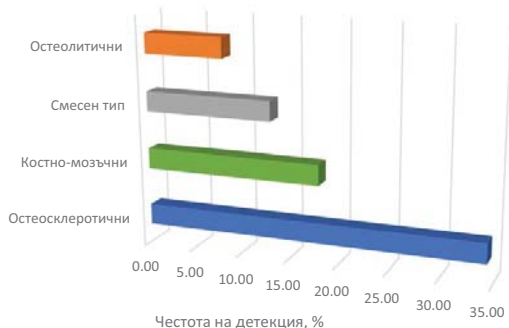
Костни лезии	PSMA-акт. един., п			PSMA-акт. множ., п			PSMA –неакт., п		
	БХР	БХ	Стадиране	БХР	БХ	Стадиране	БХР	БХ	Стадиране
остеосклеротични	3	6	4	2	3	3	2	2	1
остеолитични	2	1	1			1	1		1
костномозъчни	3	4	4						
смесен тип	2	3	3						
Общо случаи (група V)									
остеосклеротични	13 (21.3)			8 (13.1)			5 (8.2)		
остеолитични	4 (6.6)			1 (1.6)			2 (3.3)		
костномозъчни	11 (18.0)								
смесен тип	8 (13.1)								

БХР – биохимичен рецидив, БХ прогресия – биохимична прогресия,

PSMA-PET изследването откри тазови ЛВ с увеличени размери, но с неповишена PSMA активност, след проведена тазова лимфна дисекция бяха хистологично верифицирани като метастатични ЛВ от ПК (1 пациент с БХР от 1 подгрупа, 1 пациент с БХ прогресия от 2-ра и 1 пациент от 3-та подгрупа). Разпределението на костните метастази според типа на лезиите при трите подгрупи пациенти с ISUP grade 5 е представено на Табл. 34 и Фиг. 15. При 9 (56.3%) от 16 пациенти в първата подгрупа открихме костни метастази; във втората подгрупа при 14 (63.6%) от 22 пациенти и в третата подгрупа установихме метастатични костни лезии при 11 (47.8%) от 23 пациенти. При 34 (55.7%) от 61 пациенти (група V) бе открито метастатично

костно ангажиране, от които най-често детектирани са склеротични PSMA активни костни лезии (34.4%) – при 21 пациенти, от които единични (до 5 на брой) – при 13 (21.3%); последвани от единични (до 5 на брой) костномозъчни (18.0%) – при 11 пациенти.

Множествени PSMA активни остеосклеротични костни метастази открихме при 8 (13.1%) пациенти, а множествени остеолитични лезии – само при един (1.6%) пациент от общо 5 (8.2%) пациенти с установени остеолитични лезии (Фиг. 15). Фалшиво-негативни костни находки установихме при 7 (11.5%) пациенти: PSMA неактивни остеосклеротични метастатични лезии (потвърдени при проследяване) открихме при 5 (8.2%) пациенти, както и остеолитични при 2 (3.3%); при всички тези пациенти бяха детектирани включително и поне една PSMA активна вторична костна лезия.



Фигура 15. Честота на детекция на PSMA активните костни метастатични лезии според типа на лезиите при ^{68}Ga -PSMA PET/CT сканиране на пациенти с ISUP 5 (група V)

Разпределението на патологичните ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати (честота на детекцията) според локализацията на малигненото ангажиране от ПК при трите подгрупи пациенти е представено на Табл. 35. По-висока честота на детекция на далечните метастатични лезии (общо) бе отчетена за пациентите от първа и втора подгрупа (75.0% и 77.3%, съответно) спрямо пациентите с първичен ПК, насочени за стадиране (60.9%). По-ниска честотата на детекция на регионалните и далечни метастатични ЛВ отчетохме за втора подгрупа (27.3%) спрямо останалите подгрупи. По-ниска бе честотата на детекция и на локален рецидив при сравнение с първата подгрупа (9.1% спрямо 31.3% съответно). При оценка на костните

метастази открихме висока честота на детекция при всички подгрупи, най-висока при 2-рата подгрупа (63.6%). Най-висока честотата на детекция открихме за далечните метастази общо при всички подгрупи пациенти и при оценка на група V (70.5%).

Таблица 35. Разпределение на позитивните ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати според локализацията на малигненото ангажиране от ПК при трите подгрупи

	Пациенти			
	Подгрупа 1	Подгрупа 2	Подгрупа 3	Група V
Пациенти, n	16	22	23	61
Локален рецидив, n (%)	5 (31.3)	2 (9.1)	-	-
Регионални ЛВ, n(%)	8 (50.0)	6 (27.3)	11 (47.8)	25 (41.0)
Далечни ЛВ, n(%)	7 (43.8)	6 (27.3)	6 (26.1)	19 (31.1)
Костни, n (%)	9 (56.3)	14 (63.6)	11 (47.8)	34 (55.7)
Висцерални, n (%)	1 (6.3)	2 (9.1)	3 (13.0)	6 (9.8)
Далечни общо, n (%)	12 (75.0)	17 (77.3)	14 (60.9)	43 (70.5)
PET/CT позитивни, n (%)	14 (87.5)	17 (77.3)	-	-

Разпределението на позитивните PSMA-PET резултати (честота на детекция) при различните локализации на метастатичните лезии от ПК според стойностите на PSA (подгрупа пациенти с БХР) е представено на Табл. 36. Не открихме статистически значима връзка между честотата на детекцията на метастатичните лезии и стойностите на PSA, като тенденция за подобна връзка отчетохме за регионалните, далечни ЛВ и далечните метастази общо. По-висока бе честотата на позитивните PSMA PET/CT резултати (обща честотата на детекция) при PSA ≥ 10.0 ng/ml (100.0%) спрямо PSA < 10.0 ng/ml (80.0%).

Честотата на детекция на костните метастатични лезии бе отчетена по-висока (70.0%) при по-ниските стойности на PSA < 10.0 ng/ml спрямо 33.3% при PSA ≥ 10.0 ng/ml (липсва статистически значима връзка) (Табл. 36), за разлика от другите локализации на малигненото ангажиране от ПК.

Разпределението на позитивните ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати (честота на детекция) при различни локализации на метастатичните лезии от ПК и локален рецидив според стойностите на PSA при пациенти с БХ прогресия (подгрупа 2) е представено на Табл. 37. Открихме статистически значима връзка между честотата на детекцията на метастатичните лезии и стойностите

на PSA за далечни ЛВ ($p=0.041$), далечните метастази общо ($p=0.002$), както и за общата честотата на детекция (позитивни PSMA-PET резултати), $p=0.002$. Честотата на детекция за далечни метастази се увеличаваше от 20.0% (за стойностите на PSA <0.2 ng/ml) до 100.0% при PSA >5.0 ng/ml, както и общата честота на детекция се увеличаваше от 20.0% до 100.0% за съответните PSA нива, докато при пациентите с PSA <0.2 ng/ml не открихме далечни ЛВ – 0.0% честотата на детекция спрямо 55.6% при PSA >5.0 ng/ml

Таблица 36. Разпределение на позитивните/патологични ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати при различни локализации на метастатичните лезии от ПК и локалния рецидив според стойностите на PSA (подгрупа 1, пациенти с БХР)

	Актуален PSA, ng/ml		
	< 10.0	≥ 10.0	p стойност
Пациенти, n	10	6	
Локален рецидив, n (%)	3 (30.0)	2 (33.3)	0.889
Регионални ЛВ, n(%)	4 (40.0)	4 (66.6)	0.954
Далечни ЛВ, n(%)	3 (30.0)	4 (66.6)	0.869
Костни, n (%)	7 (70.0)	2 (33.3)	0.152
Висцерални, n (%)	0 (0.0)	1 (16.7)	0.182
Далечни общо, n (%)	7 (70.0)	5 (83.3)	0.254
PET/CT позитивни, n (%)	8 (80.0)	6 (100.0)	0.242

При пациентите с PSA <0.2 ng/ml не открихме локален рецидив, регионални и далечни метастатични ЛВ, както и висцерални метастази; ниска бе честотата на детекция за костни метастази и далечни метастази общо – 20.0%. Честотата на детекция за регионални метастатични ЛВ се увеличаваше от 25.0% за PSA стойностите (0.2–5.0 ng/ml) до 44.4% при PSA >5.0 ng/ml. Разпределението на позитивните ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати (честота на детекция) при различни локализации на метастатичните лезии от ПК според стойностите на PSA при пациенти насочени за стадиране на първичен ПК (подгрупа 3) е представено на табл. 38. Открихме статистически сигнификантна връзка между честотата на детекцията на далечни метастатични ЛВ и стойностите на PSA ($p=0.012$). Тенденция за подобна връзка установихме за другите локализации (регионални ЛВ, костни, висцерални метастази и далечни метастази общо).

Таблица 37. Разпределение на позитивните/ патологични ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT резултати при локален рецидив и различни локализации на метастатичните лезии от ПК според стойностите на PSA (подгрупа 2, пациенти с БХ прогресия)

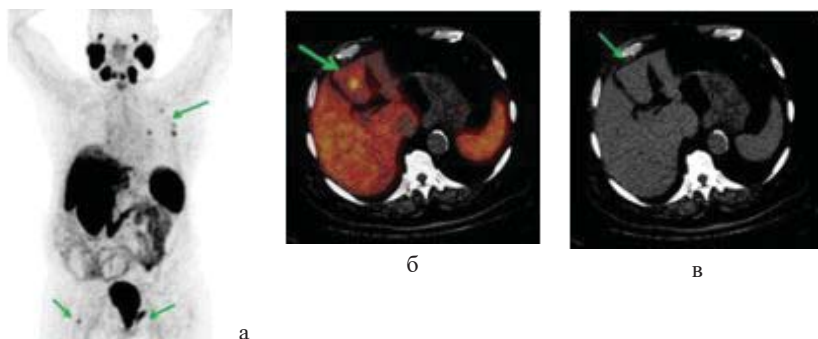
	Актуален PSA, ng/ml			p стойност
	<0.2	0.2- 5.0	>5.0	
Пациенти, n	5	8	9	
Локален рецидив, n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0.204
Регионални ЛВ, n(%)	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	0.199
Далечни ЛВ, n(%)	0 (0.0)	1 (12.5)	5 (55.6)	0.041
Костни, n (%)	1 (20.0)	6 (75.0)	7 (77.8)	0.069
Висцерални, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0.204
Далечни общо, n (%)	1 (20.0)	7 (87.5)	9 (100.0)	0.002
PET/CT позитивни, n(%)	1 (20.0)	7 (87.5)	9 (100.0)	0.002

Таблица 38. Разпределение на позитивните ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT резултати при различни локализации на метастатичните лезии от ПК според стойностите на PSA (подгрупа 3, пациенти насочени за стадиране на първичен ПК)

	Актуален PSA, ng/ml		p стойност
	≤ 20.0 ng/ml	> 20.0 ng/ml	
Пациенти, n	10	13	
Регионални ЛВ, n (%)	3 (30.0)	8 (61.5)	0.133
Далечни ЛВ, n (%)	0 (0.0)	6 (46.2)	0.012
Костни, n (%)	4 (40.0)	7 (53.8)	0.510
Висцерални, n (%)	0 (0.0)	3 (23.1)	0.292
Далечни общо, n (%)	4 (40.0)	10 (76.9)	0.072

Честотата на детекция на регионални метастатични ЛВ се увеличаваше от 30.0% за PSA стойностите ≤20.0 ng/ml до 61.5% за PSA >20.0 ng/ml. Честотата на детекция на далечни метастази общо се увеличаваше от 40.0% за PSA стойностите ≤20.0 ng/ml до 76.9% при PSA >20.0 ng/ml. На Фиг. 16 е представен пациент на 74 години с диагностициран ПК с Gleason score 5+5=10/ ISUP grade 5, (cT4 – ангажиране на пикочен мехур), PSA – 28.0 ng/ml. От проведения стадиращ PSMA PET/CT бе открито метастатично

костно ангажиране (а), както и солитарна вторична лезия в 4-ти сегмент на черен дроб, представена на аксиалния fusion образ (б), детектирана единствено с хибридният образен метод.



Фигура 16. (а) MIP (б, в) fusion, low dose KT axial

При оценка на разпределението на патологичните ^{68}Ga -PSMA PET/CT резултати при различни локализации на метастатичните лезии и локален рецидив от ПК според клиничния T-стадий при пациенти с БХР (подгрупа 1), както и при пациенти, насочени за стадиране (подгрупа 3) не открихме статистически значима връзка между честотата на детекция на метастатични лезии и клиничния T-стадий ($p > 0.05$). Тенденция за подобна връзка бе установена за далечните ЛВ, както и далечните метастази общо: честотата на детекцията се увеличаваше с покачване на cT стадия.

Нашите резултати показаха значително по-висока честотата на детекция за група V и 3-те подгрупи пациенти спрямо изследваните първи три групи (I-III).

В заключение следва да отбележим: ^{68}Ga -PSMA PET/CT демонстрира висок потенциал при оценка на пациентите с ISUP grade 5. Настоящото проучване показва по-висока честота на детекция за рецидивиращ ПК при пациенти с БХР (87.5%) спрямо пациентите с БХ прогресия след РП (77.3%). Висока е честотата на детекция на метастатични лезии (73.9%) при пациенти с първичен ПК, насочени за стадиране. Метастатичното ангажиране от ПК при пациентите с ISUP grade 5 (група V) се дължи основно на далечните метастази общо: най-висока е честотата на детекцията за далечните метастази (общо) при оценка на цялата група (70.5%), както и за 3-те отделни подгрупи пациенти. Висока е честотата на детекцията за метастатични ЛВ (регионални и/или далечни) (47.5%) с най-чести

случаи за външноилиачните и ретроперитонеалните ЛВ (21.3%). Висока е честотата на детекция за костни метастази (55.7%) с най-чести случаи за PSMA активни остеоосклеротични костни лезии (34.4%). Относително висока е честотата и за фалшиво-негативни костни находки (11.5%). При пациентите с БХ прогресия след РП има статистически значима положителна връзка между стойностите на PSA и честотата на детекцията на далечни ЛВ ($p=0.041$), далечните метастази общо ($p=0.002$) и както и за общата честотата на детекция (позитивни PSMA-PET резултати), $p=0.002$. При пациентите с първичен ПК, насочени за стадиране, има статистически сигнификантна положителна връзка между честотата на детекцията за далечните метастични ЛВ и стойностите на PSA ($p=0.012$). Липсва значима връзка между честотата на детекцията за метастичните лезии и клиничния T-стадий ($p > 0.05$). Нашите резултати са в съответствие с данните от други публикувани проучвания.

6. Определяне на параметрите на ^{68}Ga -PSMA PET/CT при изследваните диагностични групи пациенти (I, II, III и V)

Проучванията, оценяващи параметрите на метода, предимно са насочени върху сравнителната оценка на хибридният ^{68}Ga -PSMA PET/CT метод с конвенционалните модалности (КТ, МРТ, КС, както и с холин-PET) при пациенти с БХР, докато при първичния ПК параметрите на стадиращия PSMA-PET все още не са добре изследвани. В проучената от нас литература не намерихме достатъчно данни за параметрите на метода при пациентите с нискодиференциран ПК с ISUP grade 5. Досега в България не са оценявани параметрите на метода при голяма кохорта от пациенти. Задачата на нашето проучване бе да определим параметрите на PSMA-PET: честота на детекция, чувствителност, специфичност, ППС, НПС и точност при различните диагностични групи пациенти (с биохимичен рецидив – I група, с биохимична прогресия след РП (включително и при стойности на $\text{PSA} < 0.2 \text{ ng/ml}$) – II група, както и с първичен ПК – III група, ISUP grade 5 – V група).

Основните клинични показатели, характеризиращи пациентите от група I, II, III и V, са представени в раздел резултати и обсъждане за съответните поставени задачи (групи пациенти).

Определяне честотата на детекцията с PSMA PET/CT при изследваните групи пациенти

По-висока честота на детекция на патологични резултати (за рецидивен ПК) открихме при пациенти с БХР след радикална терапия спрямо биохимична прогресия след РП: 67.7% спрямо 43.1%. Разпределихме

PSMA-PET позитивни и негативни резултати при пациенти от група I и II: за група I: 90 (67.7%) позитивни, 43 – негативни, за група II – 62 (43.1%) позитивни, 82 – негативни.

При оценка на пациентите с първичен ПК (група III) незначително по-висока бе честотата на детекция за далечни метастатични лезии (M – 28.4%) спрямо регионални нодални метастази (N – 26.6%). Висока честота на детекция отчетохме за метастатичните лезии общо (N и/или M) – 37.6%.

Честотата на детекция за V група (при 3-те подгрупи пациенти) бе значително по-висока (87.5%, 77.3% – за рецидивен ПК при 1-ва и 2-ра подгрупа съответно и 73.9% – за метастатични лезии от първичен ПК) в сравнение с първите три групи пациенти (I, II и III). По-висока честота на детекция открихме за пациентите с БХР – 87.5% (подгрупа 1) спрямо другите две подгрупи.

Валидиране на пациентите с БХР след радикална терапия (група I)

Хистопатологично бяха проследени и верифицирани 15 (16.6%) от 90 пациенти с патологичен PSMA-PET резултат, като ребиопсия предвид локален рецидив бе извършена при 6 пациенти, лимфна дисекция – при 8, и биопсия на солитарен белодробен нодул – при 1 пациент. При 14 от 15 пациенти резултатите бяха потвърдени като истински позитивни, само при един пациент (оценка на базата пациент) със суспектен за метастатичен PSMA експресиращ белодробен нодул бе потвърден метакхронен първичен недребноклетъчен белодробен карцином (фалшиво-позитивен). При останалите 75 от 90 пациенти, PSMA позитивните находки (костно ангажиране, 37 от 43 – с локален рецидив, и 29 от 37 – с нодални метастази) бяха валидирани чрез проследяване (49 пациенти) поне с един от образните методи PSMA-PET, КТ, МРТ или планарна КС/SPECT/CT, както и клинично проследяване. При всички тези пациенти резултатите бяха потвърдени като истински позитивни. При един пациент от 43 пациенти с негативно ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT сканиране (с увеличени тазови ЛВ от КТ проследяване на абдомен и таз) бе проведена лимфна дисекция и хистологично верифициран ПК с невроендокринна диференциация (фалшиво-негативен). При останалите 42 пациенти с негативен PSMA-PET резултатите от проведени корелативни конвенционални образни методи бяха негативни (истински негативни); при нито един от тези пациенти не бе открита прогресия от образно или клинично проследяване до края на периода на проследяване. При валидиране на суспектните фалшиво-негативни находки (оценка на ниво лезия) при 2 пациенти с ISUP grade 5 са открити тазови ЛВ с увеличени размери, но с неповишена PSMA активност от PET/CT изследването, при проследяването им след проведена тазова

лимфна дисекция бяха хистологично верифицирани като метастатични ЛВ от ПК. При 3-ма пациенти с ISUP grade 5 при проследяване открихме PSMA неактивни метастатични костни лезии: при 2 пациенти – единични остеосклеротични, при 1 – остеолитична лезия. Остеосклеротичните лезии бяха проследени с КС и МРТ, остеолитичната – с МРТ. Периодът на проследяване – среден (медиана/обхват) – 6 мес. (6 мес./1–12 мес).

Валидиране на пациентите с биохимична прогресия след РП (група II)

При проследяване на пациентите след проведен рестадиращ ^{68}Ga -PSMA PET/CT хистопатологично бяха верифицирани 9 (14.5%) от 62 пациенти с позитивен PSMA-PET резултат, като ребиопсия предвид локален рецидив бе извършена при 4 (6.5%) пациенти, лимфна дисекция – при 5 (8.1%). При всички тези пациенти резултатите бяха потвърдени като истински позитивни (малигнено ангажиране от ПК). При останалите 53 (85.5%) пациенти PSMA позитивните находки бяха валидирани чрез проследяване поне с един от образните методи PSMA-PET, КТ, МРТ и/или сцинтиграфски (планарна КС/SPECT/CT), както и клинично проследяване. При всички тези пациенти PSMA PET/CT резултатите бяха потвърдени като истински позитивни. При 82 (56.9%) от 144 пациенти бе отчетен PSMA-PET негативен резултат. При един от тези пациенти с ISUP 5 и ниво на PSA – 0.32 ng/ml, по време на PET/CT сканирането при проследяване с контрастно-усилена КТ на абдомен и таз бяха детектирани увеличени тазови ЛВ, след тазова лимфна дисекция бяха хистологично потвърдени метастатични ЛВ от ПК (фалшиво-негативен резултат). При останалите пациенти с негативен PSMA-PET резултатите от проведени корелативни конвенционални образни методи бяха негативни (истински негативни), липсваха данни за прогресия от образно или клинично проследяване. Периодът на проследяване на пациентите от подгрупата – среден (медиана/обхват) бе отчетен – 6 мес. (6 мес./1-12 мес.).

Валидиране на пациентите с първичен ПК (група III)

При проследяване на пациентите от III група след проведеното стадиране при 28 (25.7%) пациенти бе проведена конвенционална РП, при 13 (11.9%) – робот-асистирана РП, при 1 (0.9%) пациент – HIFU, и лазерна вапоризация – при 2 (1.8%) пациенти. При 35 от тези пациенти (n=44) са отчетени ниски стойности на PSA <0.01 ng/ml след проведената терапия (без включване на хормонална терапия), потвърждаващи липса на далечни метастатични лезии, както бе установено от стадиращо PSMA-PET/CT изследване. При 9 пациенти не бе отчетена постоперативна биохимична ремисия, 8 от които бяха интерпретирани като М негативни, 1 – суспектен (M1b) от PSMA-PET сканирането. Биохимичната персистенция вероятно

се дължеше на регионалното нодално малигнено ангажиране, като при 8 от 9 пациенти след проведена тазова лимфна дисекция бяха хистологично потвърдени метастатични регионални ЛВ. От проследяващ рестадиращ PSMA-PET в рамките на 1 година след оперативната интервенция (медиана – 6 мес., обхват 3–12 мес.) при тези 9 пациенти с биохимична персистенция, при 4 пациенти от 8 (с хистологично верифицирани регионални метастатични ЛВ) бяха открити нодални метастатични лезии, като единствена локализация на рецидивирания ПК, множествени локализации, включително и метастатични ЛВ – при 2 пациенти и негативни резултати – при 3. Хистопатологично бяха проследени и верифицирани всички 9 (8.3%) пациенти с открити метастатични регионални ЛВ (позитивни резултати) без установени далечни метастатични лезии от PSMA-PET след проведена тазова лимфна дисекция. Пациентите с открити далечни метастази (позитивни PSMA-PET резултати – 31 (28.4%), от които 8 (7.3%) пациенти – с олигометастатично ангажиране (≤ 5 лезии), 23 (21.1%) пациенти с костно ангажиране, 8 (7.3%) от които костното ангажиране бе дисеминирано; 14 (12.8%) – с далечни метастатични ЛВ, при всички от които са установени и регионални метастатични ЛВ; 4 (3.7%) – с висцерално метастатично ангажиране от ПК бяха валидирани чрез проследяване поне с един от образните методи PSMA-PET, КТ, МРТ или КС, както и клинично проследяване. При всички тези пациенти резултатите бяха потвърдени като истински позитивни за PSMA-PET. Бе отчетен периодът на проследяване – среден (медиана/обхват): 6 мес. (6 мес./3-12 мес.). При един (0.9%) пациент хистологично верифицираният първичен ПК (GS 9/ ISUP grade 5) не експресираше PSMA антигена, при същия пациент също така не бяха открити и други находки с повишена активност на РФ (фалшиво-негативен резултат), въпреки силно завишените стойности на PSA – 41.46 ng/ml.

Валидиране на suspectните за фалшиво-позитивни и/или негативни находки (група III)

И 3-те случая с фалшиво-негативните находки за метастатични ЛВ белодробни и чернодробни метастази бяха хистологично верифицирани при проследяването на пациентите, докато фалшиво-негативните находки при 4-римата пациенти за костни метастази бяха потвърдени чрез проследяване с две образни модалности: при 2-мата пациенти с остеосклеротични лезии – с КС и МРТ, при 2-ма пациенти с остеолитични лезии – с КТ и МРТ. Фалшиво-позитивните находки при проследяване: бенигнен тироиден нодул (фоликуларен аденом) – при двама пациенти, както и синхронни първични неопластичните процеси (колоректален аденокарцином на сигма – при един пациент, плоскоклетъчен белодробен карцином – при

1 пациент, както и белодробен аденокарцином при 2-ма пациенти) бяха хистологично потвърдени, докато другите фалшиво-позитивни находки (костни фрактури, болест на Пейджет, вертебрален и висцералните хемангиоми (чернодробен и лиенален), целиачен ганглий, инфламаторни парааортални ЛВ) бяха потвърдени чрез проследяване с образните методи КТ и/или МРТ, ехография (за лиеналния хемангиом), както и с PSMA PET/CT при пациента със суспектирани инфламаторни парааортални ЛВ.

Валидиране на пациентите (група III) с PSMA-PET негативни (фалшиво-негативни) резултати при оценка за метастатични лезии

При двама от проследените пациентите без установени от PSMA-PET метастатични лезии бе потвърдено наличие на последните (фалшиво-негативни резултати за метастази): при един пациент – метастатични регионални ЛВ (хистологична верификация след тазова лимфна дисекция), при втория пациент – остеолитични костни метастази (потвърдени при проследяване с МРТ и КТ). И при 2 пациенти бе отчетен ISUP 5 (Gleason score 9 и 10 съответно).

Валидиране на пациентите (V група, 1-ва подгрупа)

При проследяване на пациентите от 1-ва подгрупа (n=16) след проведен рестадиращ ^{68}Ga -PSMA PET/CT хистопатологично бяха верифицирани 4 (25.0%) от 16 пациенти в подгрупата, като ребиопсия предвид локален рецидив бе извършена при 1 (6.3%) пациент, лимфна дисекция – при 3 (18.8%). При всички тези пациенти резултатите бяха потвърдени като истински позитивни (малигнено ангажиране от ПК). При останалите 12 (75%) от 16 пациенти PSMA позитивните находки (костно ангажиране при 9 (56.3%) пациенти, както и 4 от 5-те пациенти с локален рецидив и 5 от 8-те с нодални метастази) бяха валидирани чрез проследяване поне с един от образните методи PSMA-PET, КТ, МРТ и/или сцинтиграфски (планарна КС/ SPECT/CT), както и клинично проследяване. При всички тези пациенти PSMA-PET резултатите бяха потвърдени като истински позитивни. При 2 (12.5%) от 16 пациенти PSMA-PET бе отчетен като негативен. При един от тези пациенти с негативно PSMA-PET сканиране с нива на PSA по време на изследването – 0.52 ng/ml, но с увеличени тазови ЛВ от рестадиращо КТ изследване на абдомен и таз (проведен 1.5 мес. след PSMA-PET) при проследяване на пациента – бе проведена тазова лимфна дисекция и хистологично верифицирани метастатични ЛВ от ПК с невроендокринна диференциация (фалшиво-негативен резултат). При другия пациент с негативен PSMA-PET резултатите от проведени корелативни конвенционални образни методи бяха негативни (истински негативни), не бе открита прогресия от образно или клинично проследяване

до края на периода на проследяване. Отчетен бе периодът на проследяване на пациентите от подгрупата – среден (медиана/обхват): 6 месеца (6 месеца/1-12 месеца).

Валидиране на пациентите (V група, 2-ра подгрупа)

При проследяване на пациентите от 2 подгрупа (n=22) след проведен рестадирещ ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT хистопатологично бяха верифицирани 3-ма (13.6%) от 22 пациенти в подгрупата, като ребиопсия предвид локален рецидив бе извършена при 1 (4.5%) пациент, лимфна дисекция – при 2-ма (9.1%) пациенти. При всички тези пациенти резултатите бяха потвърдени като истински позитивни (малигнено ангажиране от ПК). При останалите 19 (86.4%) пациенти PSMA позитивните находки (костно ангажиране при 14 (63.6%) пациенти, както и 2-рия пациент с локален рецидив и 8 от 10-те с нодални метастази) бяха валидирани чрез проследяване поне с един от образните методи PSMA-PET/CT, КТ, МРТ и/или КС (планарна/ SPECT/CT), както и клинично проследяване. При всички тези пациенти PSMA PET/CT резултатите бяха потвърдени като истински позитивни. При 5 (22.7%) от 22 пациенти бе отчетен PSMA-PET негативен резултат. При един от тези пациенти с ниво на PSA – 0.32 ng/ml по време на PET/CT сканирането при проследяване с контрастно-усилена КТ на абдомен и таз бяха детектирани увеличени тазови ЛВ, след тазова лимфна дисекция бяха хистологично потвърдени метастатични ЛВ от ПК (фалшиво-негативен резултат). При останалите пациенти с негативен PSMA-PET резултатите от проведени корелативни конвенционални образни методи бяха негативни (истински негативни), липсваха данни за прогресия от образно или клинично проследяване. Отчетен бе периодът на проследяване на пациентите от подгрупата – среден (медиана/обхват): 6 месеца (6 мес./1-12 мес.).

Валидиране на пациентите (V група, 3-та подгрупа)

При проследяване на пациентите от 3-та подгрупа (n=23) след проведеното стадирание с PSMA-PET при 6 (26.1%) пациенти (без открити регионални нодални и/или далечни метастази) бе проведена конвенционална РП. При 5 (21.7%) от тези пациенти след проведената оперативна интервенция са отчетени ниски стойности на PSA <0.01 ng/ml, потвърждаващи липса на далечни метастази, както бе установено от стадирало PSMA-PET изследване. При 1 (4.3%) пациент не бе отчетена постоперативна биохимична ремисия, при проследяването биохимичната персистенция се дължеше на регионално нодално малигнено ангажиране, хистологично потвърдено след проведена тазова лимфна дисекция. Хистопатологично бяха проследени и верифицирани 3-ма (13.0%) пациенти с открити метастатични регионални ЛВ позитивни резултати (без установени далечни метастатични лезии от

PSMA-PET) след проведена тазова лимфна дисекция. Пациентите с открити далечни метастази (позитивни PSMA-PET резултати – 14 (60.9%), от които 3-ма (13.0%) пациенти – с олигометастатично ангажиране (≤ 5 лезии), 11 (47.8%) пациенти с костно ангажиране, 4-ма (17.4%) от които костното ангажиране бе дисеминирано; 6-има (26.1%) – с далечни метастатични ЛВ, при всички от които са установени и регионални метастатични ЛВ; 3-ма (13.0%) – с висцерално метастатично ангажиране от ПК бяха валидирани чрез проследяване поне с един от образните методи ^{68}Ga -PSMA PET/CT, КТ, МРТ и/или КС, както и клинично проследяване. При всички тези пациенти резултатите бяха потвърдени като истински позитивни за PSMA-PET. При един (4.3%) пациент хистологично верифицираният първичен ПК (GS 9/ ISUP grade 5) не експресираше PSMA антигена. Въпреки завишените стойности на PSA до 41.46 ng/ml, при този пациент също така не открихме други находки с повишена активност на РФ (фалшиво-негативен резултат), при проследяването на същия пациент бяха открити регионални метастатични ЛВ (неекспресиращи PSMA от стадиращия PET/CT). Отчетен бе периодът на проследяване на пациентите в подгрупата – среден (медиана/ обхват): 6 месеца (6 мес./ 3-12 мес.).

Валидиране на пациентите (V група, 3 подгрупа) с PSMA-PET негативни (фалшиво-негативни) резултати при оценка за метастатични лезии

При двама от проследените пациенти без установени от PSMA-PET метастатични лезии бе потвърдено наличие на последните (фалшиво-негативни резултати за метастази): при един пациент – метастатични регионални ЛВ (хистологична верификация след тазова лимфна дисекция), при втория пациент – остеолитични костни метастази (потвърдени при проследяване с МРТ и КТ). И при 2-мата пациенти бе отчетен ISUP 5 (Gleason score 9 и 10 съответно). Отчетен бе периодът на проследяване на пациентите в 3 подгрупа – с реден (медиана/обхват): 6 месеца (6 месеца/3-12 месеца).

Валидиране на suspectните фалшиво-негативни находки (оценка на ниво лезия), група V

При един (1.6%) от 61 пациенти с ISUP 5 хистологично верифицираният първичен ПК (Gleason score 9/ ISUP grade 5) не експресираше PSMA антигена (от подгрупа 3). При 3 (4.9%) пациенти от V група с открити тазови ЛВ с увеличени размери, но с неповишена PSMA активност от PET/CT изследването, при проследяване на тези пациенти, след проведена тазова лимфна дисекция, бяха хистологично верифицирани като метастатични ЛВ от ПК (по един пациент от всяка подгрупа). При 7 (30.4%) пациенти

с фалшиво-негативните PSMA неактивни находки за костни метастази бяха потвърдени чрез проследяване с два образни метода: при 5 (21.7%) пациенти с остеосклеротични лезии – с КС и МРТ, при 2 (8.7%) пациенти с остеолитични лезии – с КТ и МРТ. При 1 пациент (от 3-та подгрупа) с открит белодробен нодул с неповишена PSMA активност от PET/CT след проведена биопсия бе хистологично верифицирана метастатична лезия от ПК.

Оценка параметрите на ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: чувствителност, специфичност, ППС, НПС и точност

Таблица 39. Разпределение на истински позитивните/негативните PSMA-PET резултати (ИП/ИН), както и фалшиво позитивните/негативните PSMA-PET резултати (ФП/ФН) при пациенти от I, II, III и V група

	Пациенти, n	PSMA-PET позитивни	PSMA-PET негативни	ИП	ИН	ФП	ФН
Група I	133	90	43	89	42	1	1
Група II	144	62	82	62	81	0	1
Група III	109	41	68	41	66	0	2
Група V	61	48	13	48	9	0	4

ИП – истински позитивни, ИН – истински негативни, ФП – фалшиво позитивни, ФН – фалшиво негативни

Разпределение на истински позитивните/негативните PSMA-PET резултати (ИП/ИН), както и фалшиво позитивните/негативните PSMA-PET резултати (ФП/ФН) при изследваните групи пациенти е представено на Табл. 39. Оценката бе извършена на базата на пациент. При пациентите от група III и съответно подгрупа 3 (от група V) оценката бе извършена спрямо метастатичните лезии (регионални нодални и/или далечни метастази). При 41 от пациентите (група III) открихме метастатични лезии. При 2-ма пациенти установихме фалшиво-негативни резултати по отношение на метастатичните лезии: при един – метастатични регионални ЛВ, при втория пациент – остеолитични костни метастази. При оценка на пациентите от група V (n=61) рецидивиращ ПК открихме при 31 от 38 пациенти с БХР и биохимична прогресия след РП (подгрупа 1 и 2), метастатични лезии установихме при 17 от 23 пациенти (3 подгрупа): общо 48 PSMA-PET позитивни резултати.

Таблица 40. Основни параметри на ^{68}Ga -PSMA PET/CT при диагностични групи пациенти (с БХР – I група, с БХ прогресия след РП – II група, с първичен ПК – III група и с ISUP 5 – V група)

Групи	Чувствителност, %	Специфичност, %	ППС, %	НПС, %	Точност, %
Група I	98.9	97.7	98.9	97.7	98.5
Група II	98.4	100.0	100.0	98.8	99.3
Група III	95.3	100.0	100.0	97.1	98.2
Група V	92.3	100.0	100.0	69.2	93.4

ППС – позитивна предиктивна стойност, НПС – негативна предиктивна стойност

Основните параметри (чувствителност, специфичност, ППС, НПС и точност) на хибридният образен метод при изследваните диагностични групи пациенти (I, II, III и V група) са представени на Табл. 40. При всички изследвани диагностични групи пациенти отчетохме висока специфичност (от 97.7% до 100.0%), както и ППС (от 98.9% достигаща до 100.0%), предвид установен при проследяване само един пациент (от група I) с фалшиво-позитивен резултат – метакронен първичен недребноклетъчен белодробен карцином.

При оценка на чувствителността на хибридният образен метод високи стойности отчетохме при всички диагностични групи пациенти, като относително по-ниска чувствителност (92.3%) отчетохме за група V (пациенти с ISUP grade 5) при сравнение с първите три групи (от 95.3% до 98.9%). При оценка на негативната предиктивна стойност на PSMA PET/CT по-ниски стойности отчетохме при пациентите с ISUP grade 5/ група V (69.2%) спрямо първите три групи пациенти (от 97.1% до 98.8%). Точността на хибридният образен метод при всички изследвани групи пациенти бе отчетена висока: от 93.4% до 99.3%. Относително по-ниски стойности изчислихме за пациентите с ISUP grade 5/група V (93.4%) при сравнение с първите три групи (98.2%–99.3%).

В заключение следва да подчертаем: ^{68}Ga -PSMA PET/CT е високообещаваща образна модалност с отлични показатели за детекция на ПК при БХР след радикална терапия, биохимична прогресия след РП, както и за откриване на метастатични лезии при стадиране на първичен ПК, особено при добре диференциран ПК. Настоящото проучване показва високи показатели за параметрите на хибридният образен метод: честота на детекция, чувствителност (от 92.3% до 98.9%), специфичност (97.7%–100.0%), ППС (98.9%–100.0%), НПС (69.2%–98.8%) и точност (93.4%–98.5%) при всички изследвани групи пациенти: с БХР след радикална терапия (група I), с биохимична прогресия след РП (включително и при PSA <0.2 ng/ml) (група II), при пациенти, насочени за стадиране (група III), както и с ISUP grade 5 (група V). Нашите резултати са в съответствие с данните от други публикувани проучвания. Най-висока честота на детекция установихме за пациентите с ISUP grade 5: за подгрупа 1 (87.5%), подгрупа 2 (77.3%), подгрупа 3 (73.9%) при сравнение с диагностични групи пациенти (I-III), но другите параметри на ^{68}Ga -PSMA PET/CT при пациентите с ISUP grade 5 (група V): НПС (69.2%), чувствителност (92.3%) и точност (93.4%) показаха по-ниски резултати спрямо първите три групи: НПС (97.1%–98.8%), чувствителност (95.3%–98.9%), точност (98.2%–99.3%); докато специфичността и ППС за група V са много високи – 100.0%. Ранното откриване на рецидиви от ПК (особено важно при ниските серумни PSA нива), както и детекция на метастатични лезии при стадиране на ПК (с умерен и висок риск) с диагностична модалност с висока чувствителност, специфичност, ППС, НПС и точност, като ^{68}Ga -PSMA PET/CT е от изключително важно клинично значение за допълнителното селектиране на пациентите при определяне на последващия терапевтичен подход.

V. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА НА ОСНОВАТА НА НАШИЯ ОПИТ

1. Изводи

1. **⁶⁸Ga-PSMA PET/CT е образен метод с отличен потенциал и висока честота на детекция при откриване на рецидивиращ ПК при пациенти с БХР след радикална терапия**, дори при ниски стойности на PSA по време на изследването (45% при PSA <0.5 ng/ml). Честотата на детекция е положително свързана с нивата на начален и актуален PSA. Стойностите на актуален PSA са основен предиктор за PSMA-PET позитивен/патологичен резултат.
2. **⁶⁸Ga-PSMA PET/CT значително превъзхожда конвенционалната КТ при откриване на рецидивиращ ПК след радикална терапия:** детектирани единствено с хибридният образен метод 86.0% локален рецидив, 54.0% метастатични ЛВ, 46.5% костни метастази. При 40% от пациентите с PSMA-PET позитивни резултати са открити допълнителни PSMA активни лезии.
3. **PSMA-PET е образен метод на избор за откриване на рецидивиращ ПК при пациенти с биохимична прогресия след РП с относително висока честотата на детекция (15.8%) и чувствителност на базата на PSA (15.0%), дори при много ниски PSA нива (>0.04- 0.16 ng/ml), недостигащи дефиницията за БХР, което е от съществено клинично значение за определяне на последващ терапевтичен подход при пациентите.** Резултатите от настоящото проучване дават предпоставка за бъдеща промяна на дефиницията за БХР към по-ниски стойности на PSA. Биохимичната прогресия след РП е по-често свързана с далечни метастатични лезии (32.6%), особено с костни метастази при пациенти с по-ниски PSA нива, дори под 0.04 ng/ml. Откриването на рецидивиращ ПК след РП е положително свързано с нивата на PSA и Gleason score. Честотата на детекция за далечни метастази е свързана с по-високия Gleason score: 61.1% при Gleason score (8–10) спрямо 23.1% при Gleason score (6–7).
4. **⁶⁸Ga-PSMA PET/CT е образен метод на избор за детекция на метастатични лезии с различни локализации, включително и олигометастатично заболяване при начално стадиране на пациенти с първичен ПК преди планиране на радикална терапия.** Хибридният образен метод демонстрира висока честота на детекция за метастатични лезии – при 37.6% от изследваните пациенти с

умерен и висок риск. Откриването на метастазите от първичния ПК е положително свързано с EAU рисковата група, стойностите на PSA и ISUP grade. Значително по-висока е честотата на детекция на метастатичните лезии при пациенти с висок риск (42.6%) спрямо умерен риск (6.6%). Честотата на детекция за метастатичните лезии: регионални и далечни ЛВ, костни, висцерални и далечни метастази общо се увеличава с покачването на PSA стойностите, както и ISUP grade.

5. Възможните диагностични грешки от настоящото проучване: фалшиво-позитивни и фалшиво-негативни находки при стадиране на ПК се откриват при 13.8% и 7.3% от изследваните пациенти, съответно. **Доброто познаване на различните вариации на физиологичната PSMA активност и възможните причини за диагностични грешки е от съществено значение за оптимизиране на интерпретацията на PSMA-PET резултатите и съответно за клиничната практика (определяне на последващ терапевтичен подход).**
6. **Предимствата на ^{68}Ga -PSMA PET/CT спрямо КТ при началното стадиране на първичния ПК преди радикална терапия са предимно по отношение на детекция на ЛВ с малки размери и костномозъчни метастази (PSMA-PET установи допълнителни метастатични ЛВ при 26.6% и костни метастази при 15.6% от пациентите), като откриването на допълнителните метастатични лезии с хибридният метод е позитивно свързано с нивата на PSA.**
7. **^{68}Ga -PSMA PET/CT е високообещаващ хибриден образен метод, превъзхождащ конвенционалните модалности по отношение на откриване на регионални нодални и далечни метастатични лезии при началното стадиране на първичен ПК с умерен и висок риск, преди планиране на радикална терапия. PSMA PET/CT демонстрира по-висока честотата на детекция за регионални нодални (42.0%) и далечни метастатични лезии (44.9%), предимно при високорискови пациенти с по-високи стойности на PSA ≥ 10.0 ng/ml и ISUP grade 4-5 и съответно внася значителни промени при регионалното нодално (N) и далечното (M) стадиране спрямо конвенционалните образни методи: при 30.4% от пациентите за N статуса, както и при 37.7% от пациентите за M статуса. Случаите с променен N и M стадий са по-чести при пациентите с високорискова EAU група, както и при Gleason score 8-10. Висока е честотата на фалшиво-позитивните резултати от КС – при 20.8% от КС позитивни пациенти (по отношение на метастатично костно ангажиране).**

8. **Резултатите от настоящото проучване потвърждават високия потенциал на хибридният образен метод PSMA PET/CT да замени и двете конвенционални модалности (КС и КТ) при началното стадиране на пациентите с висок риск и по този начин да оптимизира диагностичния алгоритъм на първичния ПК, както и да намали лъчевото натоварване при тези пациенти.**
9. **^{68}Ga -PSMA PET/CT е метод с отличен потенциал и висока честотата на детекция на ПК при оценка на пациентите с ISUP grade 5: за рецидивиращ ПК 87.5% при пациенти с БХР след радикална терапия, 77.3% при БХ прогресия след РП, както и за метастатични лезии при пациенти с първичен ПК – 73.9%. Малигненото ангажиране от ПК при пациентите с ISUP grade 5 основно се дължи на далечното метастазиране като цяло (при 70.5% от пациентите). Висока е честотата на детекцията за метастатични ЛВ (47.5%), с най-чести случаи за външноилиачни и ретроперитонеални ЛВ (21.3%). Висока е честотата на детекция за костни метастази (55.7%), с най-чести случаи за PSMA активни остеоосклеротични костни лезии (34.4%). Относително висока е честотата за фалшиво-негативни костни находки (11.5%). С покачването на стойностите на PSA значително се увеличава и честотата на детекция на далечни ЛВ, далечните метастази общо, както и общата честотата на детекция при пациентите с БХ прогресия след РП с ISUP grade 5. Статистически сигнификантна е положителната връзка между честотата на детекцията за далечните метастатични ЛВ и стойностите на PSA при пациентите с първичен ПК и ISUP grade 5. Липсва значима връзка между честотата на детекция на малигнените лезии и клиничния T-стадий.**
10. **^{68}Ga -PSMA PET/CT е високообещаваща образна модалност с отлични показатели за детекция на рецидивиращ ПК при БХР след радикална терапия, биохимична прогресия след РП, както и за откриване на метастатични лезии при стадиране на първичен ПК, особено при добре диференциран ПК. От настоящото проучване получихме високи показатели за параметрите на хибридният образен метод: честота на детекция, чувствителност (от 92.3% до 98.9%), специфичност (97.7%–100.0%), ППС (98.9%–100.0%), НПС (69.2%–97.7%) и точност (93.4%–98.5%) при всички изследвани групи пациенти: с БХР след радикална терапия, с биохимична прогресия след РП (включително и при много ниски стойности на PSA <0.2 ng/ml), при пациенти насочени за стадиране, както и с ISUP grade 5. По-висока е честотата на детекция при пациентите с ISUP grade 5: за подгрупа**

1 (87.5%), подгрупа 2 (77.3%), подгрупа 3 (73.9%) при сравнение с диагностични групи пациенти (I–III), но другите параметри на метода при пациентите с ISUP grade 5: НПС (69.2%) чувствителност (92.3%) и точност (93.4%) са с по-ниски резултати спрямо първите три групи: НПС (97.1%–98.8%), чувствителност (95.3%–98.9%), точност (98.2%–99.3%); докато специфичността и ППС при ISUP grade 5 са много високи – 100.0%. Ранното откриване на рецидиви от ПК (особено важно при ниските серумни нива на PSA), както и детекция на метастатични лезии при стадиране на ПК (с умерен и висок риск) с диагностична модалност с висока чувствителност, специфичност, ППС, НПС и точност, като ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT е от изключително важно клинично значение за допълнителното селектиране на пациентите при определяне на последващия терапевтичен подход.

2. Препоръки за клиничната практика на основата на нашия опит

- 1. Следвайки принципите на индивидуалния подход, провеждането на ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT е обосновано при пациентите с биохимична прогресия след РП при ниски стойности на туморния маркер, дори при PSA <0.2 ng/ml, предвид демонстрираната честота на детекция на рецидивиращ ПК при тези пациенти (14.3% при PSA под 0.2 ng/ml), както и чувствителност (на база PSA) от 15.0% при PSA >0.04–0.16 ng/ml).**
- 2. Настоящото проучване демонстрира високия потенциал на хибридният метод PSMA PET/CT да замени и двете конвенционални образни модалности (КС и КТ) при началното стадиране на пациенти с високорисков ПК, което следователно ще оптимизира диагностичния алгоритъм на първичния ПК и ще намали лъчевото натоварване при тези пациенти.**
- 3. Резултатите от настоящото проучване показаха значително по-висока честотата на детекция на патологични PSMA-PET резултати при пациенти с ISUP grade 5 (група V) при сравнение с първите три групи пациенти (I, II, III), особено по отношение на откриване на далечните метастази, но при тези пациенти с ISUP grade 5 също така е отчетена и относително висока честота на случаите с фалшиво-негативни находки (предимно костни) и съответно изчислени по-ниски стойности за НПС спрямо другите диагностични групи. По тази причина, с оглед изключване на възможни фалшиво-негативни резултати, PSMA PET/CT при пациенти с ISUP grade 5 следва да се интерпретират с повишено**

внимание, особено при пациентите с невроендокринна диференциация на ПК, както и при рестадиране на пациентите с БХР с повишени нива на PSA и негативно PSMA PET/CT сканиране. **При пациентите с ISUP grade 5, особено при тези с доказана липсваща PSMA експресия, спазвайки принципите за индивидуалния подход, следва да бъде обсъдено провеждане на алтернативно образно изследване за оценка на високорисковия ПК: ^{18}F -FDG PET/CT или ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT при невроендокринна диференциация на ПК.**

VI. НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ

1. За първи път в нуклеарномедицинската практика в България е проучено приложението на нововъведения за страната хибриден образен метод ^{68}Ga -PSMA PET/CT при голяма кохорта от пациенти с БХР на ПК след радикална терапия (n= 133), определени са прогностичните фактори за позитивност на PSMA-PET резултатите, факторите, свързани с честотата на детекция, както и предимствата на метода спрямо КТ.
2. За първи път в страната е проучено приложението на PSMA PET/CT метод при пациенти с биохимична прогресия след РП (n=144) в широкия диапазон на стойности на туморния маркер (с акцент на ниските нива PSA, включително <0.2 ng/ml). Анализирано е влиянието на PSA стойностите на чувствителността и честотата на PSMA-PET детекцията, определена е връзката между PSA нивата и честотата на откриване на рецидивиращ ПК при различни локализации, както и връзката между Gleason score и честотата на детекция, съответните локализации на рецидивния ПК, проведена ADT/хормонотерапия и стойностите на PSA.
3. За първи път в нуклеарномедицинската практика в България е проучено приложението PSMA-PET при началното регионално нодално (N) и далечно метастатично (M) стадиране на пациенти с първичен ПК с умерен и висок риск (n=109) преди провеждане на радикална терапия. Определени са предимствата на PSMA-PET спрямо конвенционалната КТ.
4. Извършено е задълбочено проучване на приложението на метода при пациентите с ISUP grade 5 (n=61) за първи път в нуклеарномедицинската практика в страната, анализирани са особеностите на нодалното и костно метастазирание, връзката между честотата на детекция за различните локализации на малигненото ангажиране от ПК и стойностите на PSA, както и клиничния T-стадий.
5. Подчертана е ролята на ^{68}Ga -PSMA PET/CT при изследване на пациенти с първичен ПК с умерен и висок риск преди радикална терапия (n=69) в сравнение с конвенционалните образни методи (КТ, МРТ и КС) за оценка на регионално нодално (N) и далечно метастазирание (M статус), определени са факторите, свързани с честотата на детекция на регионални ЛВ и далечни метастатични лезии. За първи път в нуклеарномедицинската практика в България е анализирано влиянието на ^{68}Ga -PSMA PET/CT на (N, M) стадирането.
6. Извършено е задълбочено проучване на различните анатомични

модели на метастатичното ангажиране на рецидивирация и първичния ПК при ^{68}Ga -PSMA PET/CT сканиране (при общо 386 пациенти).

7. Практически принос е анализирането параметрите на ^{68}Ga -PSMA PET/CT (за първи път в страната): честота на детекция, чувствителност, специфичност, ППС, НПС и точност, включително и риска за фалшиво-позитивни и фалшиво-негативни резултати при различните диагностични групи пациенти.
8. Извършено е задълбочено проучване на взаимовръзката между позитивен/патологичен PSMA PET/CT резултат и стойностите на PSA, Gleason score/ ISUP grade, клиничен T-стадий и други фактори при пациенти с БХР след радикална терапия (n=133), с биохимична прогресия след РП (n=144), както и с първичен ПК (n=109) при общо 386 пациенти.
9. С оглед оптимизиране интерпретацията на PSMA-PET резултатите е извършен задълбочен анализ на възможните диагностични грешки, включващи различни вариации на физиологичната PSMA активност, патологичната експресия на PSMA-антигена не свързана с ПК, както и фалшиво-негативните находки.
10. От практическо важно значение са изложените препоръки за клиничната практика за приложението на хибридният образен метод при пациенти с биохимична прогресия след РП (при ниски стойности на PSA), при началното стадиране на високорисков ПК, както и при пациенти с ISUP grade 5.

VII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Статии в България

Dyankova M. Possible diagnostic Pitfalls in ^{68}Ga - PSMA PET/CT Interpretation. Varna Medical Forum, Suppl. 1. Proceedings from IX Scientific Session of Medical College of Varna, 2021, 10 (1): 42-49.

2. Международни конференции и конгреси

Dyankova M., Dancheva Z., Stoeva. T., Chausheva S., Yordanova T., Chaushev B., Klisarova A. Diagnostic value of Ga-68 PSMA PET/CT in biochemical progression in prostate cancer patients after radical prostatectomy in the low range values of prostate specific membrane antigen (PSA). Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine October 22-30. EANM'2020. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2020) 47 (Suppl 1): p. 365.

3. Национални конференции и конгреси

Дянкoвa M. Възможни диагностични грешки при интерпретация на ^{68}Ga -PSMA PET/CT. IX Научна сесия за преподаватели и студенти на Медицински колеж. Варна, 26 март 2021г.

VIII. БЛАГОДАРНОСТИ

Благодаря на моя научен ръководител за ценните съвети и напътствия. Благодаря на моите колеги от Клиниката по нуклеарна медицина и метаболитна терапия за съдействието и помощта, както и на колегите от Клиниката по урология – УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за сътрудничеството. Изказвам своята благодарност на доц. Клара Докова, д.м. за изключителната експертна помощ при статистическата обработка на данните.