

## ОБЗОР МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В КОСТЯХ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Николаева<sup>1\*</sup>, Е.В. Тарачкова<sup>2</sup>, Ж.В. Шейх<sup>2,3</sup>, А.П. Дунаев<sup>4</sup>, И.Е. Тюрин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

<sup>4</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## A REVIEW ON IMAGING TECHNIQUES FOR EVALUATING A RESPONSE TO THE TREATMENT OF BONE METASTASES IN PATIENTS WITH PROSTATE AND BREAST CANCER

E.A. Nikolaeva<sup>1\*</sup>, E.V. Tarachkova<sup>2</sup>, Zh.V. Sheikh<sup>2,3</sup>, A.P. Dunaev<sup>4</sup>, I.E. Tyurin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

\* E-mail: nikoka1901@gmail.com

### Аннотация

Метастазы в костях являются крайне частыми осложнениями, связанными с некоторыми видами рака, снижают качество и зачастую продолжительность жизни, поэтому их раннее выявление необходимо для выбора наиболее эффективных терапевтических подходов, позволяющих снизить риск осложнений, увеличить выживаемость и качество жизни. Не существует универсального и стандартного метода диагностики для выявления метастазов в костях у онкологических больных. Данный обзор представляет основы текущего понимания биологических механизмов распространения опухолевого процесса в кости и описание методов визуализации, доступных для диагностики метастазов в костях и мониторинга их ответа на лечение, уделено особое внимание пациентам с раком молочной железы и простаты. Согласно имеющимся в настоящее время данным, возможно использование методов визуализации следующего поколения, включая диффузионно-взвешенную магнитно-резонансную томографию (МРТ) всего тела, гибридных методов, таких как позитронно-эмиссионная томография или однофотонно-эмиссионная томография, совмещенные с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и ПЭТ/МРТ с новыми радиофармацевтическими препаратами вместо классической комбинации КТ и сцинтиграфии костей.

**Ключевые слова:** метастазы в костях, рак предстательной железы, рак молочной железы, МРТ, ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ.

### Abstract

Bone metastases are extremely common complications associated with certain types of cancer which often negatively affect the quality of life and functional state of patients, so their early detection is a necessary step for providing immediate therapeutic measures to reduce the risk of skeletal complications, to improve survival and the quality of life. There is no consensus or any universal standard approach on the detection of bone metastases in cancer patients based on imaging findings. In the review, the authors present the current understanding of biological mechanisms by which tumors spread to bones and the description of imaging modalities available for the diagnostics of bone metastases and for monitoring their response to cancer treatment. A particular attention is paid to patients with breast and prostate cancer. Current information suggests that the next-generation imaging modalities, including whole-body diffusion-weighted MRI, PET/CT, and PET/MRI with new radiopharmaceuticals, may be used instead of classical combination of CT and bone scintigraphy.

**Key words:** bone metastases, prostate cancer, breast cancer, MRI, PET/CT.

*Ссылка для цитирования: Николаева Е.А., Тарачкова Е.В., Шейх Ж.В., Дунаев А.П., Тюрин И.Е. Обзор методов визуализации для оценки ответа на лечение метастазов в кости при раке предстательной железы и молочной железы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 3: 107–114*

### Введение

Метастазирование в кости является частым процессом при некоторых видах рака, значительно снижая качество и продолжительность жизни. При аутопсии метастазы в костях были обнаружены у 70% пациен-

тов с раком предстательной железы (РПЖ) и молочной железы (РМЖ) [1]. Наиболее частой локализацией костных метастазов является позвоночник: у 60–70% больных РПЖ [2, 3] и у 40–50% больных РМЖ [3, 4]. Метастазирование в кости вызывает серьезные осложне-

ния, наиболее частыми являются компрессия спинного мозга/нервных корешков (3,1% пациентов с РПЖ и 2% с РМЖ), патологические переломы (18% у больных РПЖ и 12% у больных РМЖ), инфильтрация костного мозга (2% у больных РПЖ и 4% у больных РМЖ) [5, 6]. Эти осложнения негативно сказываются на качестве жизни и функциональном состоянии больных. Таким образом, раннее их выявление необходимо для проведения немедленных лечебных мероприятий с целью снижения риска осложнений, увеличения выживаемости и улучшения качества жизни [7].

Раннее выявление метастазов в кости также необходимо для точного стадирования опухоли и оптимального лечения. При РМЖ мало доказательств того, что раннее обнаружение костных метастазов у бессимптомных или минимально симптоматических пациентов оказывает значительное влияние на качество жизни и выживаемость [8]. Однако по мере совершенствования современных методов лечения распространенного метастатического рака раннее лечение метастазов небольшого размера может стать более эффективной стратегией. При метастатическом РПЖ было показано, что активное лечение бессимптомного или малосимптомного заболевания приводит к улучшению безрецидивной выживаемости и общей выживаемости [9, 10], поэтому некоторые клинические руководства в настоящее время рекомендуют проспективное выявление метастатического поражения у пациентов с бессимптомным РПЖ с целью более раннего активного лечения либо химиотерапией, либо терапией с депривацией андрогенов [11, 12]. Кроме того, терапевтическая стратегия при метастатическом РПЖ меняется в зависимости от количества метастазов и их локализации [13].

При олигометастатическом РМЖ проспективное многоцентровое исследование II фазы показало, что радикальная лучевая терапия (ЛТ) всех метастатических очагов может улучшить выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) [14]. Аналогичное улучшение ВБП было обнаружено в рандомизированном исследовании II фазы, в котором 99 пациентов с несколькими типами опухолей, включая РМЖ (n = 18) и РПЖ (n = 16), а также 1–5 метастатических поражениями были рандомизированы для получения паллиативной терапии или ее комбинации с ЛТ. Получено увеличение пятилетней выживаемости с 17% среди тех, кто получил только паллиативную терапию, до 42% среди тех, кто получил еще и ЛТ [15].

При стадировании задачами методов визуализации являются точное определение количества метастатических очагов и их локализации, количественная оценка опухолевой нагрузки и исключение осложнений, таких как патологические переломы или сдавление спинного мозга. Кроме того, визуализация играет все более важную роль в мониторинге терапии [16].

Различают два чисто рентгенологических проявления костных метастазов: остеобластические поражения, когда преобладают костеобразующие процессы, и остеолитические поражения, когда преобладают резорбтивные процессы, однако при рентгенологической визуализации часто обнаруживаются смешанные признаки. Остеолитические метастазы вызывают больше клинических осложнений [5].

Не существует универсального стандартного метода визуализации метастазов в костях у онкологических

больных. Наиболее подходящую стратегию визуализации следует выбирать в соответствии с клинической картиной и гистологическим типом опухоли, поскольку остеобластические и остеолитические паттерны различаются. В целом серия рентгеновских снимков костей не считается полезным инструментом для оценки метастазов в костях [17]. Сцинтиграфию костей обычно выполняют на начальной стадии у пациентов с известным раком, способным давать смешанные метастазы (литические и бластные) или чисто бластные метастазы, такие как РПЖ и РМЖ. Однако чувствительность и точность остеосцинтиграфии при обнаружении костных метастазов значительно уступают более современным методам, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела с диффузионно-взвешенной визуализацией (DWI) [18] или позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ) [19, 20]. Эти технологии также известны как визуализация нового поколения, они демонстрируют преимущества в стадировании и мониторинге лечения РПЖ и РМЖ. При диагностике рака предстательной железы МРТ всего тела и ПЭТ/КТ с новыми индикаторами ( $^{68}\text{Ga}$  или  $^{18}\text{F}$ , соединенные с простатоспецифическим мембранным антигеном (ПСМА) и т.д.) повышают оценку как степени метастатического поражения, так и ответа на системное лечение [21]. Также произошло серьезное улучшение диагностики и стадирования РМЖ благодаря достижениям в разработке методов визуализации. Проспективное сравнение КТ и ПЭТ/МРТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 80 больных с РМЖ показало, что последняя позволила выявить отдаленные метастазы у 7/7 больных без ложноположительных результатов, в то время как при КТ были пропущены метастазы у 3/7 больных и выявлены ложноположительные результаты у 3 пациентов [22]. Тем не менее ни одна уникальная стратегия визуализации не является лучшей для оценки метастатического поражения костей при всех типах опухолей.

Цели лечения пациентов с метастазами в кости включают максимальное снижение болевого синдрома, сохранение и восстановление функций, минимизацию риска осложнений и остановку метастатического распространения опухоли. Текущие терапевтические возможности включают обезболивание с помощью анальгетиков, которые можно вводить в сочетании с (1) ингибиторами остеокластов или агентами, модифицирующими костную ткань (включая бисфосфонаты и деносуаб); (2) системной терапией рака (химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия и гормональная терапия); (3) радиотерапевтическим лечением (дистанционная ЛТ (ДЛТ), стереотаксическая ЛТ); (4) радиофармацевтическими препаратами, воздействующими на кости (например, самарий-153, стронций-89 и радий-223); (5) хирургическим вмешательством, обычно предназначенным для пациентов с полными патологическими переломами или при угрозе их возникновения; (6) местными методами лечения, такими как вертебропластика, кифопластика и термоабляция под визуальным контролем [23, 24].

Рекомендации по лечению должны быть индивидуализированы в соответствии с симптомами и влиянием на качество жизни пациента, функциональным статусом, клиническим статусом заболевания (распространенное метастатическое или олигометастатическое заболевание),

предполагаемой продолжительностью жизни и наличием перелома кости или таковой угрозе [25].

Для эффективного ведения пациентов с метастатическим поражением костей важно иметь согласованные, воспроизводимые и проверенные методы оценки ответа на лечение. Наиболее часто используемыми критериями визуализации являются критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1. Эта и другие подобные классификации преимущественно ориентированы на измерение размеров солидных опухолей. Однако в отношении очагов, которые не могут быть измерены из-за эффектов частичного объема и других артефактов реконструкции, например метастазов в костях, неприменимы имеющиеся критерии оценки. Таким образом, современные методы оценки терапевтического ответа при раке с метастазами в костях не подходят, а новые еще не разработаны. Среди доступных в настоящее время методов визуализации МРТ всего тела и гибридные методы, сочетающие морфологические и функциональные данные, являются наиболее чувствительными и специфичными, и в этом отношении все большее значение приобретают ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ [26, 27].

### 1. Биологические механизмы костного метастазирования

В последние годы было описано несколько биологических факторов, которые предрасполагают к костной диссеминации при РМЖ и РПЖ. Когда опухолевые клетки покидают первичную опухоль, большинство из них не выживает в кровотоке, и только 0,02–0,1% тех, которые попадают в кровь, остаются жизнеспособными [1]. У взрослых костная масса поддерживается за счет непрерывного процесса, называемого ремоделированием, который представляет собой баланс между резорбцией минерализованной кости клетками-остеокластами и образованием новой ткани остеобластами [4]. Ремоделирование кости жестко регулируется системными и местными факторами, чтобы поддерживать этот баланс в устойчивом состоянии [7]. Метастазирование в кости является следствием нарушения ремоделирования костей, вызванного взаимодействиями между раковыми клетками и клетками в костном микроокружении. Этот процесс представляет собой каскад событий, включающий колонизацию опухолевыми клетками костного мозга, адаптацию к микроокружению, создание ниши, нарушение нормального костного гомеостаза за счет взаимодействия опухолевых клеток с костными клетками (остеокластами, остеобластами и остеоцитами) и стимуляция сигналов из резорбированного костного матрикса, которые способствуют росту очага. Доказано, что клетки микроокружения (например, иммунные клетки, эндотелиальные клетки, адипоциты и нервные клетки) способствуют развитию опухоли за счет сложных молекулярных взаимодействий. Опухолевые клетки с положительной экспрессией хемокинового рецептора CXCR4 в основном направляются к костной строме под влиянием хемокина CXCL12. Высокий уровень экспрессии молекул адгезии, таких как интегрины и VCAM-1, позволяет связывать циркулирующие опухолевые клетки со стромой [7]. Как только они достигают этой ниши, могут погрузиться в состояние покоя. Микроокружение метастазов в костях характеризуется низким pH и низкой оксигенацией, а также повышенным уровнем внекле-

точного кальция, все это способствует феномену покоя и резистентности. В определенное время спящие опухолевые клетки трансформируются в клетки-инициаторы опухоли, которые начинают процесс колонизации кости и вызывают дисбаланс в гомеостатических механизмах, регулирующих формирование и резорбцию кости, что в итоге приводит к развитию процесса метастазирования [7, 28]. Эти регуляторные механизмы включают путь RANK/RANKL, который координирует отношения между остеобластами и остеокластами. Когда эти молекулы связываются с фактором некроза опухоли (TNF) посредством экспрессии рецептора остеопротегерина (OPG), они стимулируют резорбцию кости через остеокласты, что приводит к литическим поражениям. Избыточная экспрессия ингибирующих факторов пути Wnt (например, DKK-1) также способствует образованию литических поражений. В случае бластных поражений путь Wnt/ET/BMP является основным описанным механизмом регуляции. Этот путь играет решающую роль в дифференцировке, функционировании и развитии остеобластов [29, 30].

### 2. Методы первичной диагностики и определения наличия метастазов в кости

Методы визуализации играют ведущую роль в раннем и точном выявлении поражения костей при первичном стадировании, выявлении осложнений, таких как переломы или компрессия спинного мозга, и оценке реакции на местную и системную терапию.

Выявление метастатического поражения костей основывается на двух возможных принципах визуализации: прямая идентификация опухоли и тканевой инфильтрации или идентификация реакции кости на присутствие опухолевых клеток [31]. Примечательно, что биологическая основа остеобластических и остеолитических поражений совершенно различна. В норме резорбция кости и формирование кости являются двумя тесно связанными процессами, но регенерация кости повышена и патологически изменена при злокачественных новообразованиях [32]. При этом остеобластические метастазы демонстрируют снижение резорбции кости и усиление стимуляции остеобластов, при литических метастазах происходит обратный процесс.

На основе этих различий были разработаны анатомические и функциональные диагностические параметры для классификации пациентов с метастазами в костях.

#### 2.1. Рентген кости

Использование двух ортогональных рентгенографических проекций при болях в костях или при подозрении на костное метастазирование у онкологического больного во многих случаях является начальным методом выявления костных метастазов. Несмотря на то что при этом используется ионизирующее излучение, рентген является безопасным, быстрым и доступным исследованием, позволяющим выявить наличие литических поражений (с разрушением минерализованной кости более чем на 50%), бластных поражений, смешанных поражений или осложнений, таких как патологические переломы [33]. Однако использование классической серии рентгена костей для систематического исключения наличия метастазов не рекомендуется уже в течение многих лет из-за низкой диагностической ценности.

Таким образом, его роль в настоящее время сводится к скрининговому изучению сомнительных или клинически значимых областей.

## 2.2. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ, КТ)

КТ представляет собой преимущественно структурный метод, обеспечивающий высокое пространственное разрешение и адекватную оценку трабекулярных и кортикальных компонентов кости. Однако выявление литических поражений возможно при деструкции кости не менее чем на 20–30%. Поэтому роль этой методики в выявлении ранних метастатических поражений костей ограничена, особенно на фоне остеопороза или дегенеративных изменений [34]. Кроме того, КТ показывает скромные результаты в выявлении злокачественной инфильтрации костного мозга, что затрудняет дифференциацию мелких метастазов. Например, в недавнем метаанализе выявления костных метастазов с помощью различных методов визуализации средняя чувствительность и специфичность КТ составили 73 и 95% соответственно, что значительно ниже, чем при скинтиграфии костей, МРТ и ПЭТ, хотя ее специфичность была выше, чем у скинтиграфии костей, и аналогична таковой у ПЭТ и МРТ [35]. С появлением двухэнергетической и спектральной КТ, которая обладает уникальной способностью различать материалы по их атомному весу, открылись новые перспективы в оценке метастатического поражения костей, поскольку они позволяют лучше оценить их состав. Предварительные результаты показали сходные возможности двухэнергетической КТ и скинтиграфии костей при обнаружении метастазов в костях [36]. Недавний отчет показал, что спектральная КТ и МРТ всего тела одинаково эффективны при обнаружении метастазов рака молочной железы и превосходят обычную КТ. В частности, при выявлении метастатических поражений костей в расчете на одно поражение наблюдались незначительные различия в чувствительности и специфичности между спектральной КТ и МРТ, хотя МРТ выявила значительно большую площадь под кривой (AUC) [37].

При раке предстательной железы КТ позволяет оценить ответ мягких тканей в соответствии с критериями RECIST v1.1 и определить прогрессирование или стабильность. Однако эта классификация имеет очевидные ограничения при метастазах в костях, например, появление новых склеротических очагов само по себе не может считаться критерием прогрессирования [32]. Интерпретация результатов как КТ, так и скинтиграфии вызывает трудности в оценке гетерогенности ответа на лечение локального и отдаленного заболевания.

## 2.3. Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела

МРТ – это метод, который предоставляет информацию о структуре ткани. Высокие показатели средней чувствительности и специфичности МРТ в обнаружении метастазов в костях эквивалентны таковым при ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ благодаря превосходному контрасту тканей [34, 35]. МРТ позволяет обнаружить и охарактеризовать любые метастазы в костях, включая литические, бластические или смешанные, и имеет преимущество в виде отсутствия ионизирующего излучения. МРТ также является методом выбора для выявления осложнений, таких как патологические переломы или компрессия

спинного мозга, позволяет точно оценить распространение опухоли на соседние структуры и возможную инфильтрацию мягких тканей или сосудисто-нервных пучков. Кроме того, это отличный метод для раннего выявления метастатического поражения костей за счет выявления инфильтрации костного мозга, которая предшествует морфологическим изменениям, вызванным метастазированием [38].

Современные протоколы МРТ всего тела должны включать T1- и T2-взвешенные последовательности без и с подавлением жира в дополнение к диффузионно-взвешенной последовательности, и их всегда следует интерпретировать совместно. Также дополнительные последовательности, такие как STIR и FLAIR, позволяют дифференцировать и количественно определять жировые и водные компоненты костного мозга, способствуя лучшему пониманию изменений в нем при различных видах терапии [32]. Мультипараметрическая информация, полученная с помощью МРТ, показала результаты, сходные с таковыми для ФДГ-ПЭТ/КТ при обнаружении метастазов, хотя МРТ считается лучшей в оценке вторичного поражения печени и головного мозга. Однако этот метод показал более ограниченные результаты, чем ПЭТ, при оценке метастазов в легких и лимфатических узлах. В настоящее время МРТ не рекомендована для рутинного применения с целью первичного стадирования, поскольку лимфогенные метастазы небольших размеров могут оставаться недиагностированными. В случае костных метастазов диффузионно-взвешенная МРТ считается методом визуализации всего тела с наибольшей диагностической точностью для их оценки, с большей эффективностью, чем скинтиграфия или ПЭТ/КТ [39, 40].

Метаанализ, опубликованный в 2020 г., подтвердил, что МРТ превосходит скинтиграфию костей в обнаружении метастазов в костях с более высокой чувствительностью (94 против 80% соответственно) и диагностической точностью, а также более высокой, но сопоставимой специфичностью для пациентов (99 против 95% соответственно) [41]. Аналогичным образом, в проспективном клиническом исследовании SKELETA исследовали 26 пациентов с РМЖ и 27 пациентов с РПЖ с высоким риском метастатического поражения костей с помощью скинтиграфии костей, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), ОФЭКТ/КТ, ( $^{18}\text{F}$ -NaF)-ПЭТ/КТ и диффузионно-взвешенной МРТ. Площади под кривой (AUC) для выявления костных метастазов с помощью ОФЭКТ/КТ,  $^{18}\text{F}$ -NaF-ПЭТ/КТ и диффузионно-взвешенной МРТ были значительно выше, чем при скинтиграфии костей и ОФЭКТ. Кроме того, чувствительность и AUC в анализе поражений были значительно выше для  $^{18}\text{F}$ -NaF-ПЭТ/КТ и диффузионно-взвешенной МРТ по сравнению с остальными методами [42]. Также другой недавний метаанализ, оценивающий обнаружение костных метастазов при РПЖ, показал лучшие результаты для МРТ (чувствительность 0,95, специфичность 0,96 и AUC 0,98) по сравнению со скинтиграфией костей (чувствительность 0,79, специфичность 0,82 и AUC 0,88) и ПЭТ/КТ с холином (чувствительность 0,87, специфичность 0,97 и AUC 0,95) [43]. Помимо этого в недавнем исследовании сравнивали эффективность диффузионно-взвешенной МРТ и ФДГ-ПЭТ/КТ у 39 пациентов с 239 метастазами в костях, при этом специфичность МРТ в выявлении костных метастазов была значи-

тельно ниже, чем у ФДГ-ПЭТ/КТ ( $p < 0,05$ ), в то время как остальные результаты существенно не отличались между двумя методами [44]. В случае костных метастазов важно обнаружить очаги заболевания и количественно оценить объем поражения. При некоторых видах рака, таких как РПЖ, метастатическая опухолевая нагрузка имеет высокое прогностическое и зачастую решающее значение для определения терапевтического подхода, а также для подтверждения или исключения наличия олигометастатического заболевания ( $< 5$  метастазов), поскольку это позволяет проводить более агрессивное селективное лечение, такое, например, как таргетная ЛТ, хирургия или абляционные процедуры [45, 46].

#### 2.4. Сцинтиграфия костей

Сцинтиграфия костей с фосфонатами, мечеными технецием ( $^{99m}\text{Tc}$ -НДР), остается методом выбора для оценки остеобластического или смешанного метастатического поражения костей [47]. Доступность и дешевизна сцинтиграфии, а также ее способность выявлять остеогенную активность за 2–18 месяцев до появления клинических, аналитических или рентгенологических признаков сделали эту методику незаменимым инструментом при первичной оценке распространенности опухолевого процесса [48, 49].

$^{99m}\text{Tc}$ -НДР – кальцимитетический радиофармпрепарат, его поглощение костью зависит от местного кровотока, активности ремоделирования кости. После отложения в костях дифосфонаты поглощаются кристаллами гидроксиапатита на поверхности минерализации костей [50]. Изменения всего лишь на 5–10% соотношения пораженной/здоровой кости достаточно, чтобы вызвать патологическое отложение радиофармпрепарата [23].

Сканирование костей всего тела дает возможность визуализировать весь скелет на одном изображении, что позволяет обнаружить поражения, которые не визуализируют при обычных исследованиях (рентген, КТ). Другое преимущество заключается в его достаточно высокой общей чувствительности (78%, которая может достигать 87% при использовании ОФЭКТ) [26]. Однако при использовании только сцинтиграфии костей доброкачественные поражения с интенсивной остеогенной активностью, такие как эозинофильные гранулемы и фиброзные дисплазии или энхондромы, становятся причиной ложноположительных результатов и низкой специфичности в случае метастазов в костях [51]. Кроме того, наличие посттравматических дегенеративных изменений в костях также способствует затруднению интерпретации сцинтиграфических изображений. Помимо перечисленных недостатков этот метод имеет ограниченное пространственное разрешение, поскольку используется только плоское изображение [52], и практически невозможность обнаружения чисто литических поражений, которые обычно имеют более агрессивную биологию с отсутствием ремоделирования, поскольку субстратом для отложения меченых дифосфонатов является новая костеобразующая ткань. Наконец, диффузная метастатическая диссеминация кости с паттерном «суперскан» может остаться незамеченной неопытным исследователем, что приведет к неправильной постановке диагноза и лечению.

ОФЭКТ, а в последнее время и гибридная ОФЭКТ/КТ были включены в рутинную клиническую практику,

чтобы свести к минимуму недостатки планарного изображения (общая чувствительность и специфичность ОФЭКТ для обнаружения метастазов в костях 87 и 91% соответственно) и позволить оценить структуру кости в трех пространственных плоскостях благодаря визуализации метаболических процессов с дополнением анатомическими данными [26, 53].

Метаанализ 1102 пациентов, обследованных с использованием планарной сцинтиграфии костей и ОФЭКТ, показал, что комбинированные значения чувствительности и специфичности для обнаружения метастазов в кости составляют 79 и 82% соответственно [43]. Сцинтиграфический критерий прогрессирования требует выявления не менее двух новых поражений костей в последовательных исследованиях. В случае обнаружения новые поражения должны быть подтверждены при последующем сканировании, выполненном по крайней мере через 6 недель, для исключения возможного эффекта «вспышки» [46].

#### 2.5. Позитронно-эмиссионная томография

Существует три класса ПЭТ-радиофармпрепаратов, используемых для визуализации костей:

- специфические костные маркеры, как  $^{18}\text{F}$ -фторид натрия – остеотропный кальцимитетический элемент, является обладающим сродством к активным остеобластам и механизмом фиксации, сходным с механизмом фиксации  $^{99m}\text{Tc}$ -НДР [54];
- метаболические индикаторы или неспецифические онкотропные маркеры, такие как [ $^{18}\text{F}$ ] 2-фтор-2-Д-глюкоза (ФДГ) – маркер гликолитической активности опухоли [55];
- специфические онкотропные маркеры, такие как  $^{68}\text{Ga}$ -HER-2 или  $^{18}\text{F}$ -фторэстрадиол в случае рака молочной железы либо фторметилхолин или ПСМА в качестве мембраноспецифических антигенов в случае рака простаты.

Полезность и применимость ПЭТ-визуализации зависят от используемого радиофармацевтического препарата, однако в целом ПЭТ имеет гораздо более высокое пространственное разрешение, чем обычные сцинтиграфические изображения [53]. В частности, ПЭТ/КТ с аналогами холина показала более высокую чувствительность и специфичность в выявлении метастазов в костях при РПЖ, чем сцинтиграфия [56].

#### Метаболические

$^{18}\text{F}$ -ФДГ – наиболее широко распространенный радиофармпрепарат для ПЭТ, его накопление связано с гликолитической активностью опухоли, что делает его прямым показателем жизнеспособности клеток и биологии опухолевых клеток. Высокая доступность и возможность количественного определения метаболической активности как незаменимого параметра для оценки ответа на терапию являются его основными преимуществами [26, 62]. Однако этот метод визуализации не лишен недостатков, которые особенно очевидны в некоторых случаях. Сродство опухоли к ФДГ и, следовательно, диагностическая эффективность исследования во многих случаях зависят от гистологического типа опухоли [63], таким образом, хорошо дифференцированные новообразования и опухоли с низкой скоростью митоза или низкой агрессивностью могут остаться незамеченными при визуализации ФДГ-ПЭТ. Точно так же склерозирующие

метастазы в кости, как правило, имеют более низкую скорость гликолиза, чем чисто литические поражения или смешанные поражения, предположительно из-за большей агрессивности последних. В любом случае сообщалось об общей чувствительности и специфичности в обнаружении костных метастазов 98 и 56% соответственно [26], при этом специфичность увеличивается до 97% при сочетании с КТ на гибридных ПЭТ/КТ-изображениях [64].

На основании имеющихся данных рутинная ФДГ-ПЭТ/КТ не рекомендуется пациентам с ранней стадией рака молочной железы (I или II), если нет признаков или симптомов отдаленного заболевания [65, 66], тем не менее существует достаточный уровень доказательств, подтверждающих его использование при начальной стадии заболевания на поздних стадиях (уровень доказательности IA), основанный на улучшении региональных и дистальных стадий.

Полезность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ при раке предстательной железы напрямую связана с фазой заболевания. Однако в целом этот метод имеет невысокую эффективность из-за низкого метаболизма в клетках высокодифференцированной опухоли предстательной железы, а низкое поглощение метастатическими поражениями имеет тенденцию к еще большему снижению при терапии с депривацией андрогенов или химиотерапии. Однако опухоли более агрессивных типов, то есть при сумме баллов по шкале Глисона  $> 7$  (клинически значимый рак предстательной железы), как правило, имеют высокую скорость гликолиза [65].

#### Остеотропные

Основным остеотропным радиоизотопом, используемым для получения ПЭТ-изображений, является  $^{18}\text{F}$ -NaF, который имеет более высокую скорость экстракции, чем  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP, с трехкратно более высокой экстракцией из метастазов в костях по сравнению с соседней нормальной костью. После диффузии через стенку капилляра во внеклеточное пространство ионы фтора связываются с гидроксильными группами кристаллов гидроксиапатита с образованием фторапатита, а затем осаждаются на поверхности кости, где ремоделирование максимально [26].

По сравнению с другими методами функциональной визуализации  $^{18}\text{F}$ NaF-ПЭТ демонстрирует чувствительность и специфичность, явно превосходящие таковые при сканировании костей с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP при обнаружении метастазов, особенно литического типа [35, 63], и превосходит таковые для  $^{18}\text{F}$ ФДГ-ПЭТ, особенно при склеротических поражениях [66]. Сообщалось о значениях чувствительности и специфичности 100 и 97% соответственно при использовании гибридных изображений ПЭТ/КТ [26].

Слабые стороны NaF-ПЭТ аналогичны недостаткам сканирования костей и основаны главным образом на значительном усилении ремоделирования костей при некоторых доброкачественных, посттравматических и инфекционных поражениях. В любом случае ПЭТ с аналогами холина показала более высокую частоту выявления рецидива опухоли (58%) как при поражениях самой предстательной железы, так и в лимфатической и костной системе с общей чувствительностью и специфичностью 86 и 93% соответственно [67].

#### Специфические

Специфические онкотропные радиофармпрепараты, такие как  $^{18}\text{F}$ -фторэстрадиол (ФЭС-ПЭТ), демонстрируют способность выявлять пациентов, ответивших на лечение, раньше, чем ФДГ-ПЭТ, — примерно через 7–10 дней после начала лечения тамоксифеном, что способствует правильному отбору пациентов — кандидатов на лечение. Использование ФЭС-ПЭТ позволяет увеличить общую частоту ответов с 23 до 34%. Для пациентов с HER2/neu-негативной карциномой молочной железы ответ на лечение может увеличиться с 29 до 46%, если отбор пациентов проводился с помощью ФЭС-ПЭТ [55].

Специфические радиофармацевтические препараты для человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) позволяют характеризовать поражения путем определения экспрессии HER2 в первичном и метастатических поражениях с помощью ПЭТ и облегчают правильный отбор пациентов — кандидатов для таргетной терапии. Точно так же радиофармпрепараты для радиометаболической терапии, направленной против HER2 (терагноз), были разработаны и применялись в доклинических условиях [65, 66].

ПЭТ/КТ с ПСМА, меченным  $^{68}\text{Ga}$  или  $^{18}\text{F}$ , показывает более высокую диагностическую эффективность при обнаружении метастазов в костях [58–60]. Преимущество ПСМА-ПЭТ/КТ заключается в одновременной оценке реакции поражения мягких тканей и костей, обнаружении признаков прогрессирования до КТ и сцинтиграфии и получении корреляции между снижением SUV и общей выживаемостью [68].

#### Выводы

Метастатическое поражение костей остается серьезной проблемой, особенно у пациентов с раком молочной железы и предстательной железы. Классические методы визуализации, такие как КТ и сцинтиграфия костей, продемонстрировали ограниченную чувствительность при обнаружении и, что более важно, при оценке реакции этих образований на терапию. Недавние результаты подтверждают эффективность использования методов визуализации следующего поколения, включая диффузионно-взвешенную МРТ всего тела и гибридные методы, такие как ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ с новыми радиофармацевтическими препаратами вместо классической комбинации КТ и сцинтиграфии костей, благодаря улучшенным результатам обнаружения, стандартизации и категоризации ответа на местную и системную терапию. Для персонализированной медицины необходима разработка и применение технологий визуализации нового поколения у пациентов с метастатическим поражением костей в сочетании с информацией, полученной с использованием новых биохимических и молекулярных диагностических методов, поскольку позволяет улучшить эффективность терапии пациентов для увеличения продолжительности и качества их жизни.

#### Литература

1. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity // Clin Cancer Res. — 2006. — V. 12. — P. 6243–6249.
2. Amelot A. et al. Spine metastasis in patients with prostate cancer: survival prognosis assessment // Prostate. — 2021. — V. 81. — P. 91–101.

3. Jemal A. et al. Cancer statistics, 2010 // *CA Cancer J Clin.* – 2010. – V. 60. – P. 277–300.
4. Reddington J.A. et al. Imaging characteristic analysis of metastatic spine lesions from breast, prostate, lung, and renal cell carcinomas for surgical planning: osteolytic versus osteoblastic // *Surg Neurol Int.* – 2016. – V. 7. – P. S361–S365.
5. Kawai A.T. et al. Incidence of skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer: an observational retrospective cohort study in the US // *Prostate Cancer.* – 2019. – P. 5971615.
6. Hong S. et al. Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: a Korean nationwide health insurance database study // *PLoS One.* – 2020. – V. 15. – P. e0234927.
7. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis // *N Engl J Med.* – 2004. – V. 350. – P. 1655–1664.
8. Smerage J.B. et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500 // *J Clin Oncol.* – 2014. – V. 32. – P. 3483–3489.
9. Schellhammer P.F. et al. Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from sipuleucel-T in the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment (IMPACT) trial // *Urology.* – 2013. – V. 81. – P. 1297–1302.
10. Ryan C.J. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // *N Engl J Med.* – 2013. – V. 368. – P. 138–148.
11. Crawford E.D. et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer // *Urology.* – 2014. – V. 83. – P. 664–669.
12. Tosoian J.J. et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations // *Nat Rev Urol.* – 2017. – V. 14. – P. 15–25.
13. Trovo M. et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: results of a prospective phase II trial // *Radiother Oncol.* 2018. – V. 126. – P. 177–180.
14. Palma D.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial // *J Clin Oncol.* – 2020. – V. 38. – P. 2830–2838.
15. Lattouf J.B. et al. Preservation of bone health in prostate cancer // *Curr Opin Support Palliat Care.* – 2007. – V. 1. – P. 192–197.
16. Hillengass J. et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders // *Lancet Oncol.* – 2019. – V. 20. – P. e302–e312.
17. Petralia G. et al. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) in oncology: recommendations and key uses // *Radiol Med.* – 2019. – V. 124. – P. 218–233.
18. Padhani A.R. et al. Rationale for modernising imaging in advanced prostate cancer // *Eur Urol Focus.* – 2017. – V. 3. – P. 223–239.
19. Bruckmann N.M. et al. Prospective comparison of CT and 18F-FDG PET/MRI in N and M staging of primary breast cancer patients: initial results // *PLoS One.* – 2021. – V. 16. – № 12. – P. e0260804.
20. Choi J. et al. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases // *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* – 2012. – V. 19. – P. 102–112.
21. Von Moos R. et al. Initiation of bone-targeted agents in patients with bone metastases and breast or castrate-resistant prostate cancer actively treated in routine clinical practice in Europe // *Bone.* – 2022. – V. 154. – P. 116243.
22. O’Sullivan G.J., Carty F.L., Cronin C.G. Imaging of bone metastasis: an update // *World J Radiol.* – 2015. – V. 7. – P. 202–211.
23. Perez-Lopez R. et al. Imaging diagnosis and follow-up of advanced prostate cancer: clinical perspectives and state of the art // *Radiology.* – 2019. – V. 292. – P. 273–286.
24. Allan A.L. et al. Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis // *Breast Dis.* – 2006. – V. 26. – P. 87–98.
25. Santini D. et al. New molecular targets in bone metastases // *Cancer Treat Rev.* – 2010. – V. 36 (Suppl. 3). – P. S6–S10.
26. Lipton A. et al. Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis // *Bone.* – 2011. – V. 48. – P. 96–99.
27. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities // *J Nucl Med.* – 2005. – V. 46. – P. 1356–1367.
28. Padhani A.R. et al. Therapy monitoring of skeletal metastases with whole-body diffusion MRI // *J Magn Reson Imaging.* – 2014. – V. 39. – P. 1049–1078.
29. Rybak L.D. et al. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases // *Q J Nucl Med.* – 2001. – V. 45. – P. 53–64.
30. Karnholz R. et al. Current imaging in spinal metastatic disease // *Semin Oncol.* – 1991. – V. 18. – P. 158–169.
31. Yang H.L. et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing (18)FDG-PET, CT, MRI and bone scintigraphy // *Eur Radiol.* – 2011. – V. 21. – P. 2604–2617.
32. Lee Y.H. et al. Spectral parametric segmentation of contrast-enhanced dual-energy CT to detect bone metastasis: feasibility sensitivity study using whole-body bone scintigraphy // *Acta Radiol.* – 2015. – V. 56. – P. 458–464.
33. Buus T.W. et al. Comparison of contrast-enhanced CT, dual-layer detector spectral CT, and whole-body MRI in suspected metastatic breast cancer P. A prospective diagnostic accuracy study // *Eur Radiol.* – 2021. – V. 31. – P. 8838–8849.
34. Luna A. et al. Total body MRI in early detection of bone metastasis and its indication in comparison to bone scan and other imaging techniques // *Arch Esp Urol.* – 2015. – V. 68. – P. 371–390.
35. Vilanova J.C. et al. Assessment of musculoskeletal malignancies with functional MR imaging // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2016. – V. 24. – P. 239–259.
36. Vilanova J.C. et al. Update on whole-body MRI in musculoskeletal applications // *Semin Musculoskelet Radiol.* – 2019. – V. 23. – P. 312–323.

37. Sun G. et al. Whole-body magnetic resonance imaging is superior to skeletal scintigraphy for the detection of bone metastatic tumors: a meta-analysis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2020. – V. 24. – P. 7240–7252.
38. Jambor I. et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial // *Acta Oncol.* – 2016. – V. 55. – P. 59–67.
39. Shen G. et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis // *Skeletal Radiol.* – 2014. – V. 43. – P. 1503–1513.
40. Sun W. et al. Diagnostic value of whole-body DWI with background body suppression plus calculation of apparent diffusion coefficient at 3 T versus (18) F-FDG PET/CT for detection of bone metastases // *AJR Am J Roentgenol.* – 2020. – V. 214. – P. 446–454.
41. Wu L.M. et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: a systematic review and meta-analysis // *J Magn Reson Imaging.* – 2011. – V. 34. – P. 128–135.
42. Morone M. et al. Whole-body MRI: current applications in oncology // *AJR Am J Roentgenol.* – 2017. – V. 209. – P. W336–349
43. Mohler J.L. et al. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2019. – V. 17. – P. 479–505.
44. Lecouvet F.E. et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? // *Eur Urol.* – 2012. – V. 62. – P. 68–75.
45. Woolf D.K. et al. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? // *Ann Oncol.* – 2015. – V. 26. – P. 1048–1057.
46. Gnanasegaran G. et al. Patterns, variants, artifacts, and pitfalls in conventional radionuclide bone imaging and SPECT/CT // *Semin Nucl Med.* – 2009. – V. 39. – P. 380–395.
47. Zhang Y. et al. Multiple metastasis like bone lesions in scintigraphic imaging // *J Biomed Biotechnol.* – 2012. – V. 2012. – P. 957364.
48. Cuccurullo V. et al. Bone metastases radiopharmaceuticals: an overview // *Curr Radiopharm.* – 2013. – V. 6. – P. 41–47.
49. Azad G.K. et al. Multi-technique imaging of bone metastases: spotlight on PET-CT // *Clin Radiol.* – 2016. – V. 71. – P. 620–631.
50. Cook G.J.R. PET and PET/CT imaging of skeletal metastases // *Cancer Imaging.* – 2010. – V. 10. – P. 1–8.
51. Torigian D.A. et al. Functional imaging of cancer with emphasis on molecular techniques // *CA Cancer J Clin.* – 2007. – V. 57. – P. 206–624.
52. Wondergem M. et al. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer // *Nucl Med Commun.* – 2013. – V. 34. – P. 935–945.
53. Beheshti M. et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT // *Mol Imaging Biol.* – 2010. – V. 12. – P. 98–107.
54. Garzon J.R.G. et al. (68)Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer // *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* – 2018. – V. 37. – P. 130–138.
55. Hofman M.S. et al. Prostatespecific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study // *Lancet.* – 2020. – V. 395. – P. 1208–1216.
56. Cerci J.J. et al. Diagnostic performance and clinical impact of (68)Ga-PSMA-11 imaging in early relapsed prostate cancer after radical therapy: a prospective multicenter study (IAEA-PSMA study) // *J Nucl Med.* – 2022. – V. 63. – № 2. – P. 240–247.
57. Pyka T. et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – V. 43. – P. 2114–2121.
58. Costelloe C.M. et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis // *Lancet Oncol.* – 2009. – V. 10. – P. 606–614.
59. Yu H.H.M. et al. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone // *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* – 2012. – V. 19. – P. 84–91.
60. Shibata H. et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology // *ESMO Open.* – 2016. – V. 1. – P. e000037.
61. Garcia-Saenz J.A. et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015 // *Clin Transl Oncol.* – 2015. – V. 17. – P. 939–945.
62. Cardoso F. et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2019. – V. 30. – P. 1674.
63. Cardoso F. et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) dagger // *Ann Oncol.* – 2018. – V. 29. – P. 1634–1657.
64. Rajarubendra N. et al. Diagnosis of bone metastases in urological malignancies – an update // *Urology.* – 2010. – V. 76. – P. 782–790.
65. Keyaerts M. et al. Phase I study of 68Ga-HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma // *J Nucl Med.* – 2016. – V. 57. – P. 27–33.
66. Massicano A.V.F. et al. Targeting HER2 in nuclear medicine for imaging and therapy // *Mol Imaging.* – 2018. – V. 17. – P. 1536012117745386.
67. Evangelista L. et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Clin Nucl Med.* – 2013. – V. 38. – № 5. – P. 305–314.