

University of Groningen

Morphological aspects of recurrent prostate cancer

Rybalov, Maxim

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Rybalov, M. (2015). *Morphological aspects of recurrent prostate cancer: on molecular imaging for local salvage treatment*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 10



Russian summary.

Выявление и определение стадии рецидивов рака предстательной железы (РПЖ) остаются одними из наиболее важных клинических вопросов. Повышение уровня ПСА после проведенной терапии или биохимический рецидив является самым ранним признаком развития рецидива РПЖ. Несмотря на то, что ПСА остаётся наиболее чувствительным методом в диагностике рецидивов, он не позволяет дифференцировать локализованную форму от метастатической. В настоящее время проводятся исследования с целью разработки новой диагностической технологии для визуализации рецидивов РПЖ. Наиболее перспективными методами являются функциональные технологии МРТ (диффузионная МРТ, МР спектроскопия, динамическая МРТ с повышением контраста) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ уже зарекомендовала себя одной из перспективных технологий для выявления рецидивов РПЖ после радиотерапии. ^{11}C -холин – один из наиболее часто применяемых радиофармпрепаратов для визуализации РПЖ. С повышением интереса к методам локальной терапии рецидивов РПЖ, таким как сфокусированное ультразвуковое излучение высокой интенсивности (УИВИ) и криотерапия, отбор пациентов может быть значительно улучшен, если локализация рецидива и его границы будут видны, и станет возможным проведение операций с наблюдением в режиме реального времени.

В данной диссертации оценивалась потенциальная роль ^{11}C -холин ПЭТ в локализации очагов рецидива РПЖ после радиотерапии. Было изучено влияние ПСА и его кинетических характеристик (скорость нарастания ПСА и время удвоения ПСА) на отбор пациентов для проведения ^{11}C -холин ПЭТ/КТ с целью выявления местных рецидивов у больных РПЖ после проведенной радиотерапии или радикальной простатэктомии. Исследовалось соотношение результатов ^{11}C -холин ПЭТ/КТ с показателями времени до начала лечения, специфической и общей выживаемости у больных с биохимическим рецидивом РПЖ после проведенной радикальной простатэктомии. Оценивалась эффективность использования ^{11}C -холин ПЭТ/КТ при отборе пациентов с признаками рецидива РПЖ после курса радиотерапии для проведения криоабляции простаты. Также мы исследовали экспрессию простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), эпителиальной молекулы клеточной адгезии (EPCAM), сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и гастрин-высвобождающего пептидного рецептора (GRPR) при местном рецидиве РПЖ после брахитерапии или дистанционной лучевой терапии и оценили целесообразность их использования для диагностической визуализации.

Глава 2 представляет обзор технологических аспектов различных методов визуализации и клинические результаты исследований направленных на определение локализации очагов опухоли в предстательной железе. КТ и ПЭТ не в состоянии

обнаружить очаги <5 мм в пределах простаты. На основании предварительных исследований, динамическая контрастная МРТ может быть полезным инструментом в локализации опухолей предстательной железы и, что возможно, более важно, в оценке терапевтического ответа при РПЖ. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы определить ее возможную роль в локальной терапии. В будущем, сочетание динамической контрастной КТ с КТ или ¹¹C-холин ПЭТ/КТ может быть альтернативой МРТ, предоставляя комбинацию параметров, способных оценивать прогноз заболевания, а также выявлять очаги РПЖ для локальной терапии.

Глава 3 описывает исследование, в котором оценивалась потенциальная роль ¹¹C-холин ПЭТ в локализации очагов рецидива РПЖ после радиотерапии. Это ретроспективное исследование проводилось на пациентах, которые наблюдались после проведенной радиотерапии по поводу гистологически подтвержденного РПЖ. Отбирались пациенты с биохимическими признаками рецидива опухоли, основываясь на критерии, предложенном Американским обществом лечебной радиологии и онкологии в 1997 году. Из этой группы были выбраны 42 пациента с признаками локального рецидива по данным ПЭТ. Результаты ПЭТ сравнивались с результатами биопсий простаты и данными клинических наблюдений. По результатам ПЭТ, из 42 пациентов: у 15 (36%) был выявлен одиночный очаг рецидива, у 27 (64%) – "рассеянные" очаги. Общее соответствие данных ПЭТ результатам биопсий относительно выявления рецидива было 76% (у 32 пациентов результаты ПЭТ и биопсий были положительными). Из остальных 10 пациентов: у трёх были обнаружены отдаленные метастазы по данным ПЭТ, подтвержденные по данным КТ и сцинтиграфии костей, двое получали гормональную терапию в связи с быстро прогрессирующим заболеванием, пяти была проведена криотерапия с позитивным изменением ПСА. В целом, мы подтвердили наличие локального рецидива, выявленного с помощью ПЭТ, у 37/42 (88%) пациентов, используя результаты гистологии и клинические данные наблюдения пациентов после проводимой терапии. Соответствие данных ПЭТ и результатов биопсий по локализации рецидива были: 47% (7/15) для односторонних опухолей и 41% (11/27) – для двусторонних. Не было выявлено никаких значимых различий между двумя группами по уровню ПСА в крови во время ПЭТ ($p=0.509$) и SUV ($p=0.739$), используя T-Test. Данное исследование показало, что применение ¹¹C-холин ПЭТ в локализации опухоли при рецидиве РПЖ после радиотерапии имеет право на существование, но эффективность его еще недостаточно очевидна, и оно не может быть рекомендовано для отбора пациентов с целью проведения локальной терапии.

По результатам некоторых исследований кинетические характеристики ПСА зарекомендовали себя хорошими предсказателями возникновения рецидивов и

выживаемости при РПЖ. В **Главе 4** было изучено влияние ПСА и его кинетических характеристик (скорость нарастания ПСА и время удвоения ПСА) на отбор пациентов для проведения ^{11}C -холин ПЭТ/КТ с целью выявления местных рецидивов у больных РПЖ после проведенной радиотерапии или радикальной простатэктомии. В исследование были включены 185 пациентов с гистологически подтвержденным РПЖ и биохимическими признаками рецидива опухоли после радиотерапии или радикальной простатэктомии. Всем больным, перенесшим один из вариантов терапии, проводилось обследование с помощью ^{11}C -холин ПЭТ/КТ на предмет наличия местных рецидивов. Окончательный диагноз основывался на результатах биопсии и дополнительных обследований (КТ, МРТ, ТРУЗИ, сцинтиграфия костей), а также на данных клинического наблюдения (ответ на проводимую терапию, изменения уровня ПСА). По результатам ^{11}C -холин ПЭТ/КТ были выявлены рецидивы РПЖ у 124 из 185 (65%) больных, а именно: у 22 из 61 (36%) больных после радикальной простатэктомии и у 102 из 124 (82%) больных - после радиотерапии. По данным ПЭТ/КТ у 79 пациентов был выявлен локальный рецидив, а у 45 пациентов – метастазы в регионарные лимфоузлы. В 20 случаях были обнаружены ложнонегативные результаты ПЭТ. Результаты ПЭТ были подтверждены, используя результаты гистологии в 87/124 (70%) случаях, с помощью дополнительных обследований в 34/124 (28%) случаях и по данным клинического наблюдения в 3 (2%) случаях. ROC анализ показал статистически значимые результаты для ПСА (AUC – 0,721, $p < 0.001$) и скорости нарастания ПСА (AUC-0,730, $p < 0.001$). Время удвоения ПСА показало статистически незначимый показатель AUC-0.542 ($p = 0.354$). Статистически значимым и соответствовавшим $< 50\%$ выявляемости рецидивов РПЖ по результатам ПЭТ/КТ для ПСА было пороговое значение менее 2 нг/мл, а для скорости нарастания ПСА – менее 1 нг/мл/год. В данном исследовании ПСА и скорость нарастания ПСА показали себя наиболее значимыми показателями, влияющими на отбор пациентов для проведения им ^{11}C -холин ПЭТ/КТ в отношении выявления местного рецидива после радиотерапии или радикальной простатэктомии.

Целесообразность использования ^{11}C -холин ПЭТ/КТ для оценки специфической и общей выживаемости у больных с рецидивами РПЖ после проведенной радикальной простатэктомии исследовалась в **Главе 5**. В основу исследования положены результаты обследования 64 больных после проведенной радикальной простатэктомии по поводу гистологически подтвержденного РПЖ. У всех пациентов было выявлено наличие биохимического рецидива (повышение уровня ПСА на 0.2 нг/мл как минимум в двух измерениях). Всем больным проводилось обследование с помощью ^{11}C -холин ПЭТ/КТ на предмет наличия местных рецидивов, а также расчет скорости нарастания ПСА и времени удвоения ПСА. Средний уровень ПСА у больных

был 1.4 нг/мл. Средний период наблюдения за пациентами составлял 50 (6-124) месяцев. За время наблюдения было зафиксировано 10 летальных исходов, из них в 5 случаях в связи с метастазированием. Не было выявлено статистических различий при сравнении следующих показателей: возраста пациентов, времени развития рецидива РПЖ, уровня ПСА при рецидиве РПЖ. У больных с наличием рецидива по данным ПЭТ/КТ была значительно выше скорость нарастания ПСА (10.17 нг/мл/год против 3.09 нг/мл/год – у больных с отсутствием рецидивов по данным ПЭТ/КТ, $p=0.002$) и значительно ниже время удвоения ПСА (0.53 месяца против 4.83 месяца - у больных с отсутствием рецидивов, $p=0.016$). Специфическая выживаемость была значительно выше у пациентов с отсутствием рецидивов по данным ПЭТ/КТ ($p=0.05$). У пациентов с отсутствием рецидивов по данным ПЭТ/КТ показатели кинетических характеристик ПСА были более благоприятными (время удвоения ПСА выше и скорость нарастания ПСА ниже) и специфическая выживаемость была значительно выше. В **Главе 6** оценивалась эффективность использования ^{11}C -холин ПЭТ/КТ при отборе пациентов с признаками рецидива РПЖ после курса радиотерапии для проведения криоабляции простаты. В данном исследовании были использованы результаты обследования и лечения 74 больных после проведенной РТ по поводу гистологически подтвержденного РПЖ. У всех пациентов возникали признаки биохимического рецидива РПЖ (согласно критерию ASTRO-Phoenix), их рассматривали как потенциальных кандидатов для проведения криоабляции простаты. Всем больным проводили обследование с помощью ^{11}C -холин ПЭТ/КТ на предмет наличия местного рецидива. По результатам ПЭТ/КТ – у 40 (54%) пациентов был выявлен местный рецидив РПЖ, у 20 (27%) - региональные или отдаленные метастазы, и у 14 (19%) – признаков опухолевой прогрессии РПЖ не было выявлено. С учетом результатов ПЭТ/КТ: в 50 (68%) случаях больным была проведена криоабляция простаты, в 24 (32%) случаях был выбран другой метод терапии (гормональная терапия, выжидательная тактика). Таким образом, в большинстве случаев от результатов ПЭТ/КТ зависело принятие решения о возможности проведения криоабляции. В 32% случаев благодаря результатам ПЭТ/КТ была изменена тактика лечения. Наши результаты показали, что использование ^{11}C -холин ПЭТ/КТ – эффективный метод диагностики рецидивов РПЖ, позволяющий определить возможность проведения криоабляции, или целесообразность иного метода лечения.

Исследование экспрессии ПСМА, ErCAM, VEGF и GRPR при местном рецидиве РПЖ после брахитерапии или дистанционной лучевой терапии представлено в **Главе 7**. Также оценивалась целесообразность использования данных антигенов для диагностической визуализации. В исследовании были использованы препараты РПЖ от 17 пациентов перенесших радикальную простатэктомию в связи с развитием

местных рецидивов РПЖ после проведенной брахитерапии (4 пациента) или дистанционной лучевой терапии (13 пациентов). Фиксированные формалином, залитые в парафин препараты были подвергнуты иммуногистохимическому исследованию с использованием анти-ПСМА, анти-ЕрСАМ, анти-VEGF и анти-GRPR антител. Экспрессия ПСМА наблюдалась в 100% случаев (17 из 17), ЕрСАМ в 82.4% (14/17), VEGF в 82.4% (14/17) и GRPR в 100% (17/17). Неспецифическое окрашивание клеток стромы для ПСМА, ЕрСАМ и VEGF – не наблюдалось. Для GRPR окрашивание клеток стромы наблюдалось в 100% (в 11.8% случаев – было слабее чем у опухолевых клеток, в 88.2% случаев – было одинаковой интенсивности с опухолевыми клетками). В результате ПСМА, ЕрСАМ и VEGF продемонстрировали высокую экспрессию в опухолевых клетках и отсутствие неспецифического окрашивания. Данные антигены могут быть использованы для диагностической визуализации местных рецидивов РПЖ.