

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.65-006.6-036.65-07:539.124.6

М. А. Рыбалов^{1, 2}, И. Я. Де Йонг¹, А. Й. Бреусма¹, С. Х. Аль-Шукри², С. Ю. Боровец²

РОЛЬ КИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА ПРИ ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ¹¹С-ХОЛИН-ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МЕСТНЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Кафедра урологии (зав. — проф. И. Я. Де Йонг), Медицинский центр Университета Гронингена, Нидерланды; ² кафедра урологии (зав. — проф. С. Х. Аль-Шукри), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Ключевые слова: простатоспецифический антиген, кинетические характеристики, рак предстательной железы, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, радиотерапия, радикальная простатэктомия, местные рецидивы

Введение. Радикальная простатэктомия (РП) и радиотерапия (РТ) являются общепринятыми методами терапии для больных с диагностированным локализованным раком предстательной железы (РПЖ). Однако у 15–46% пациентов, перенесших РП, позднее повышается уровень простатоспецифического антигена (ПСА) [10], что является самым ранним признаком развития рецидива РПЖ. У 80% мужчин, которым проводилась РТ по поводу локализованного РПЖ, отмечается повышение уровня ПСА, в среднем, в течение 5 лет наблюдения [18].

Анализ на уровень ПСА остается наиболее чувствительным методом для выявления рецидива РПЖ, но он не позволяет отличить локальный рецидив от наличия отдаленных метастазов [1]. Для решения этой проблемы за последние годы стало активно развиваться изучение кинетических характеристик ПСА. По результатам ряда исследований кинетические характеристики ПСА зарекомендовали себя при прогнозировании возникновения рецидивов и выживаемости при РПЖ [2, 8, 13–15]. К кинетическим характеристикам

ПСА относятся скорость нарастания ПСА и время удвоения ПСА.

Кинетические характеристики ПСА могут использоваться для прогнозирования исхода как при локализованной, так и при распространенной форме РПЖ. Скорость нарастания ПСА может прогнозировать развитие рецидивов, метастазов и выживаемость при РПЖ [7]. Время удвоения ПСА может быть полезным для выявления среди больных с рецидивом РПЖ групп с высоким риском смерти от данного заболевания и, соответственно, оптимизации ведения таких пациентов [7].

¹¹С-холин-позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) уже продемонстрировала свою эффективность при выявлении рецидивов РПЖ у пациентов после РТ, но была клинически менее точной при обследовании пациентов после РП [1, 5, 12, 16, 17]. ПСА и его кинетические характеристики рассматриваются как прогностически значимые параметры при отборе пациентов для проведения ¹¹С-холин-ПЭТ с целью выявления местных рецидивов РПЖ [2, 13–15].

Цель данного исследования — изучение роли кинетических характеристик ПСА при отборе пациентов для проведения ¹¹С-холин-ПЭТ/КТ с целью выявления местных рецидивов РПЖ после РТ или РП.

Сведения об авторах:

Рыбалов Максим Александрович (e-mail: maxrybalov@mail.ru), Де Йонг Игле Ян (e-mail: i.j.de.jong@umcg.nl),

Бреусма Антониус Йоханнес (e-mail: a.j.breeuwsma@umcg.nl), кафедра урологии, Медицинский центр Университета Гронингена, PO BOX 30.001, NL-9700 RB Groningen (Нидерланды);

Аль-Шукри Сальман Хасунович (e-mail: alshukri@mail.ru), Боровец Сергей Юрьевич (e-mail: borovets@mail.ru), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Материал и методы. В исследование были включены 185 пациентов с гистологически подтвержденным РПЖ и биохимическими признаками рецидива опухоли после РП или РТ при наличии, как минимум, 3 измерений уровня ПСА до ПЭТ-обследования. Отбор пациентов после РТ с биохимическими признаками рецидива опухоли основывался на критерии, предложенном Американским обществом лечебной радиологии и онкологии в 1997 г. [4]. Пациентов после РП отбирали при повышении у них уровня ПСА более чем 0,2 нг/мл. В течение 1 года перед ПЭТ-обследованием никому из пациентов не проводили адъювантную гормональную терапию. Все пациенты были информированы и подписали специальные формы для участия в исследовании. Исследование было одобрено больничным этическим комитетом.

Первичное стадирование проводили, используя классификацию TNM 1997 г. У пациентов с признаками биохимического рецидива и пальпируемой/видимой опухолью под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) были взяты серийные биопсии простаты (после РТ) или биопсии из области шейки мочевого пузыря (после РП). Первичный и рецидивный гистологический диагноз, а также оценку по шкале Глиссона проводили на окрашенных гематоксилином — эозином препаратах.

^{11}C -холин получали, используя циклотрон, по методу, который описал Т. Нага [11]. Перед ПЭТ-обследованием пациенты с вечера не должны были принимать пищу, разрешалось только пить воду и принимать необходимые лекарства. Обследование проводили, используя ECAT Exact HR+PET camera («Siemens/CTI», Knoxville, TN, USA). Трансмиссионное сканирование проводили в 3 позициях (по 10 мин на позицию), покрывая таз и нижний отдел живота, непосредственно после внутривенного введения 400 МБк ^{11}C -холина. Через 5 мин после инъекции проводили эмиссионное сканирование этой же анатомической области по 7 мин на позицию. Ложе простаты было включено в первую позицию. КТ проводили отдельно, а её результаты соединялись (наслаивались) с результатами ПЭТ, используя Leonardo post processing software («Siemens Medical Solutions», Knoxville, TN, USA).

При оценке результатов ПЭТ два независимых опытных рентгенолога анализировали ПЭТ-снимки, не изучая клинические данные. Локальный рецидив предполагали при повышенном накоплении радиофармпрепарата внутри контура предстательной железы. При оценке региональных лимфатических узлов и костей мы использовали 4-балльную шкалу (0 — нет накопления, 1 — фоновое накопление, 2 — накопление выше фонового, 3 — высокое накопление). Очаги со 2-м и 3-м уровнем накопления считали злокачественными. Основываясь на данных ПЭТ/КТ, результаты обследования были отрицательные (нет патологического накопления) или положительные (повышенное накопление в области простаты, тазовых лимфатических узлах или костях).

Основываясь на протоколе, все наблюдаемые пациенты раз в полгода сдавали анализ на ПСА в течение 3 лет, затем продолжали это делать ежегодно. Пациентам с биохимическими признаками рецидива проводили пальцевое ректальное исследование, серийные биопсии простаты под ТРУЗИ-контролем, КТ или МРТ. Сцинтиграфию костей проводили только в отдельных случаях при быстром нарастании уровня ПСА. 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).

Уровень ПСА в крови определяли, используя автоматический хемилюминесцентный иммуноанализ микрочастицы на Architect platform («Abbott Diagnostics Division», Abbott Park, Illinois, USA). Последние 3 измерения уровня ПСА, проводившиеся 1 раз в полгода, перед проведением ПЭТ/КТ использовали для вычисления кинетических характеристик ПСА. Скорость нарастания ПСА вычисляли по абсолютному повышению уровня ПСА в нг/мл в год, используя первое и последнее измерение ПСА. Время удвоения ПСА рассчитывали по формуле, где числитель — натуральный логарифм 2 (0,693), знаменатель — это угол отношения линейной регрессии логарифмов значений ПСА ко времени (в месяцах) [13].

Результаты и обсуждение. Клинические характеристики пациентов представлены в *табл. 1*. Средний ПСА значительно различался между двумя группами (4,8 нг/мл у пациентов после РП и 9,7 нг/мл у пациентов после РТ). По результатам ^{11}C -холин-ПЭТ/КТ были выявлены рецидивы РПЖ у 124 из 185 (65%) больных, а именно: у 22 (36%) из 61 больного после РП и у 102 (82%) из 124 больных — после РТ. По данным ПЭТ/КТ у 79 пациентов был выявлен локальный рецидив, а у 45 пациентов — метастазы в регионарные лимфатические узлы. У 20 человек были обнаружены ложнонегативные результаты ПЭТ. Данные ПЭТ были подтверждены, используя результаты гистологии у 87 (70%) больных, с помощью дополнительных методов обследования — у 34 (28%) и по данным клинического наблюдения — у 3 (2%).

Показатели выявляемости рецидивов по данным ^{11}C -холин-ПЭТ/КТ относительно различных уровней ПСА и его кинетических характеристик представлены в *табл. 2*. Была выявлена взаимосвязь между уровнями ПСА, скорости их нарастания ПСА и выявлением рецидивов по результатам ПЭТ/КТ.

В данном исследовании уровень ПСА и скорость его нарастания показали себя наиболее значимыми показателями, способными влиять на отбор пациентов для проведения им ^{11}C -холин-ПЭТ/КТ в отношении выявления местного рецидива после радиотерапии или радикальной простатэктомии.

Выявлена прямо пропорциональная взаимосвязь между уровнями ПСА, скоростью их нарастания и выявлением рецидивов по результатам ПЭТ/КТ. Статистически значимым и соответствовавшим менее 50% выявляемости рецидивов РПЖ по результатам ПЭТ/КТ для уровня ПСА было пороговое значение менее 2 нг/мл, а для скорости его нарастания — менее 1 нг/(мл·год).

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов

Показатели	Число больных (n=185)
Средний возраст, лет	69
Средний первичный ПСА, нг/мл	18,45
Первичная стадия:	
Т1	35
Т2	77
Т3	70
Т4	3
Первичная оценка по шкале Глиссона:	
6 или менее	68
7	96
8–10	21

Полученные нами результаты соответствуют последним данным литературы. Значимость показателей уровня ПСА и скорости его нарастания, как независимых прогностических факторов выявления рецидивов с помощью ПЭТ/КТ, продемонстрирована в ретроспективном анализе данных 120 пациентов с биохимическим рецидивом после проведенной терапии по поводу РПЖ [6]. Аналогичные результаты получены при обследовании 82 пациентов с биохимическим рецидивом после РП [9].

По результатам анализа проведенных исследований были рекомендованы следующие критерии отбора пациентов для проведения ПЭТ/КТ: уровень ПСА более 2 нг/мл, время удвоения уровня ПСА более 6 мес, скорость его нарастания более 1 нг/(мл·год) [3].

Использование кинетических характеристик ПСА в отборе пациентов для проведения ¹¹C-холин-ПЭТ/КТ способно уменьшить число ложнонегативных результатов. Это может повысить ценность ¹¹C-холин-ПЭТ/КТ для принятия оптимального решения при ведении пациента.

Выводы. 1. Уровень ПСА и скорость его нарастания показали себя наиболее значимыми факторами, влияющими на отбор пациентов для проведения им ¹¹C-холин-ПЭТ/КТ в отношении выявления местного рецидива после РТ или РП.

2. Использование кинетических характеристик ПСА в отборе пациентов для проведения ¹¹C-холин-ПЭТ/КТ способно уменьшить число ложнонегативных результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Breeuwsma A.J., Pruijm J., Van Den Bergh A.C. M. et al. Detection of local, regional and distant recurrence in patients with PSA relapse after external beam radiotherapy using (11)C-choline posi-

Таблица 2

Показатели выявляемости рецидивов для ПСА и кинетических характеристик ПСА

Показатели	Всего	ПЭТ+ (местные/ метастазы)	ПЭТ–	Уровень выявления, %
<i>Уровень ПСА, нг/мл</i>				
0–1	25	6 (6/0)	19	24
1–2	15	5 (4/1)	10	33
2–3	16	12 (11/1)	4	75
3–4	18	14 (10/4)	4	78
4–5	15	11 (7/4)	4	73
5–10	50	37 (20/17)	13	74
10–20	32	26 (13/13)	6	81
Более 20	14	13 (8/5)	1	93
<i>Время удвоения ПСА, мес</i>				
0–3	14	11 (3/8)	3	79
3–6	35	24 (8/16)	11	69
6–9	33	23 (14/9)	10	70
9–12	31	19 (11/8)	12	61
12–24	47	32 (30/2)	15	68
Более 24	25	15 (13/2)	10	60
<i>Скорость нарастания ПСА, нг/(мл·год)</i>				
Менее 1	60	24 (22/2)	36	40
1–2	34	24 (19/5)	10	71
2–4	31	26 (15/11)	5	84
4–6	21	18 (12/6)	3	86
6–10	23	18 (8/10)	5	78
Более 10	16	14 (3/11)	2	88

tron emission tomography // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 77. P. 160–164.

2. Castellucci P., Fuccio C., Nanni C. et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ¹¹C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 1394–1400.
3. Castellucci P., Picchio M. ¹¹C-choline PET/CT and PSA kinetics // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2013. Vol. 40. Suppl 1. P. S36–40.
4. Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1997. Vol. 37. P. 1035–1041.
5. de Jong I.J., Pruijm J., Elsinga P.H. et al. ¹¹C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer // Eur. Urol. 2003. Vol. 44. P. 32–38.
6. Dusing R.W., Peng W., Lai S.M. et al. Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen velocity as threshold indicators in ¹¹C-acetate PET/CTAC scanning for prostate cancer recurrence // Clin. Nucl. Med. 2014. Vol. 39. № 9. P. 777–783.
7. Fitzpatrick J.M., Banu E., Oudard S. Prostate-specific antigen kinetics in localized and advanced prostate cancer // BJU Int. 2009. Vol. 103. P. 578–587.
8. Giovacchini G., Picchio M., Scattoni V. et al. PSA doubling time for prediction of ¹¹C-choline PET/CT findings in prostate cancer

- patients with biochemical failure after radical prostatectomy // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2010. Vol. 37. P. 1106–1116.
9. Graute V., Jansen N., Ubleis C. et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2012. Vol. 39. № 2. P. 271–282.
 10. Han M., Partin A. W., Pound C.R. et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience // *Urol. Clin. North Am.* 2001. Vol. 28. P. 555–565.
 11. Hara T. ¹¹C-choline and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in tumor imaging with positron emission tomography // *Mol. Imaging Biol.* 2002. Vol. 4. P. 267–273.
 12. Krause B.J., Souvatzoglou M., Tuncel M. et al. The detection rate of [(11)C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008. Vol. 35. P. 18–23.
 13. Maffezzini M., Bossi A., Collette L. Implications of prostate-specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51. P. 605–613.
 14. Palma D., Tyldesley S., Pickles T. Prostate Cohort Outcomes Initiative. Pretreatment prostate-specific antigen velocity is associated with development of distant metastases and prostate cancer mortality in men treated with radiotherapy and androgen-deprivation therapy // *Cancer*. 2008. Vol. 112. P. 1941–1948.
 15. Petit J.H., Chen M.H., Loffredo M. et al. Prostate-specific antigen recurrence and mortality after conventional dose radiation therapy in select men with low-risk prostate cancer // *Cancer*. 2006. Vol. 107. P. 2180–2185.
 16. Picchio M., Messa C., Landoni C. et al. Value of ¹¹C choline-positron emission tomography for restaging prostate cancer: a comparison with ¹⁸F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography // *J. Urol.* 2003. Vol. 169. P. 1337–1340.
 17. Rinnab L., Mottaghy F.M., Blumstein N.M. et al. Evaluation of [¹¹C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer // *BJU Int.* 2007. Vol. 100. P. 786–793.
 18. Zagars G.K. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy // *J. Urol.* 1994. Vol. 152. P. 1786–1791.

Поступила в редакцию 08.06.2015 г.

М.А.Рыбалов^{1,2}, I.Ya.De Jong¹, A.I.Breusma¹, S.Kh.Al'-Shukri², S.Yu.Borovets²

ROLE OF KINETIC PERFORMANCE OF PSA IN SELECTION OF THE PATIENTS FOR CONDUCTION OF ¹¹C-CHOLINE PET/CT AIMED TO REVEAL LOCAL RECURRENCES OF PROSTATE CANCER

¹ Medical centre of Groningen University, Groningen (Netherlands); ² I.P.Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University

Given study was aimed to research a role of kinetic performance of PSA in selection of the patients for conduction ¹¹C-choline PET/CT in order to reveal local recurrences in patient with prostate cancer after radiation therapy (RT) and radical prostatectomy (RP). The study included 185 patients with histologically distinctive prostate cancer and biochemical signs of tumor recurrence after RP (61 patients) or RT (124 patients). All the patients were examined using ¹¹C-choline PET/CT in order to detect local relapses. Calculation of growth rate of the PSA level and PSA doubling time were made. According to results of ¹¹C-choline PET/CT, recurrences of prostate cancer were detected in 124 out of 185 (65%). There were 22 patients out of 61 (36%) after RP and there were 102 patients out of 124 (82%) after RT. It was stated a correlation between PSA rates, growth rate of PSA level and presence or absence of relapse according to PET/CT results. PSA level and growth rate of PSA were indicated as the most significant predictive signs, which could influence on the selection of the patients for conduction of ¹¹C-choline PET/CT in relation to detection of local recurrence after RT and RP.

Key words: PSA, kinetic performance, prostate cancer, PET, CT, radiotherapy, radical prostatectomy, local recurrence