



# Metastatik Prostat Kanserli Hastalarda, Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijen PET/BT'nin Sistemik Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesinde Olası Rolü

Possible Role of Ga-68 PSMA PET/CT in Evaluation of Systemic Treatment Response in Patients with Metastatic Prostate Cancer

© İlknur Ak Sivrikoz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

## Öz

Moleküler tanıdaki ilerlemelere rağmen, kanser teşhisi ve tedavisinin izlenmesi için klinik görüntüleme paradigmalarımız, büyük ölçüde hücresel veya moleküler düzeyde değil, anatomik düzeyde kalmıştır. Prostat kanserinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için, hala, anatomik boyuta dayanan Response Evaluation Criteria in Solid Tumors kriterleri kullanılmaktadır. Ga-68 prostat spesifik membran antijen (PSMA), 2012'de kullanıma girmiş olmakla birlikte geçen 6 yılda kullanımı oldukça hızlı yayılmıştır. Ga-68 PSMA pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntüleme, BT ve kemik sintigrafisinin, prostat kanseri hastalarında kemoterapötik yanıtı izlemede kullandığı geleneksel rolü üstlenmeye başlamasıyla artan bir ilgi alanı oluşturmuştur. Ga-68 PSMA PET/BT'nin sistemik tedavi yanıtını değerlendirmede etkinliğini gösteren çok çalışma yoktur. Ancak, tüm vücut PSMA tümör hacmi ve tüm vücut total lezyon PSMA gibi Ga-68 PSMA ile elde edilen metabolik tümör parametrelerinin BT'ye göre umut verici olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. Morfolojik ve moleküler bilgiyi kombine eden multimodel görüntüleme, sadece tanısal doğrulukta değil, tedavi yanıtını değerlendirmede de önemlidir. Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeyen elde edilen metabolik parametrelerin tam potansiyelini ortaya çıkarmak ve Solid Tümörlerde PET Cevap kriterlerine adaptasyonu sağlayan prospektif validasyon çalışmaları gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kastrasyon dirençli prostat kanseri, sistemik tedavi yanıtı, Ga-68 prostat spesifik membran antijen PET/BT

## Abstract

Despite the move toward molecular diagnostics, our clinical imaging paradigms for diagnosing cancer and for monitoring cancer therapy have largely remained at the anatomical rather than the cellular or molecular level. In order to monitor the response to treatment in prostate cancer, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria, which are based on anatomic size, are still used. Ga-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) has been introduced in 2012, but its use has been rapidly spread over the last 6 years. Ga-68 PSMA PET/CT imaging is an area of increasing interest and has taken over the traditional role of CT and bone scintigraphy in monitoring the chemotherapeutic response of patients with prostate cancer. There are some studies showing that the metabolic tumor parameters obtained by Ga-68 PSMA, such as whole-body PSMA tumour volume and whole-body total lesion PSMA, are promising compared to CT. Multimodel imaging combining morphological and molecular information is important not only for diagnostic accuracy but also for evaluating treatment response. However, prospective validation studies are required to elicit the full potential of metabolic parameters derived from Ga-68 PSMA PET/CT imaging and to adapt to the PERCIST criteria.

**Keywords:** Castration resistant prostate cancer, systemic treatment response, Ga-68 prostate-specific membrane antigen PET/CT

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. İlknur Ak Sivrikoz, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-posta: ilknur\_ak@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5133-9931

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

Prostat kanseri (PK), tüm dünyada erkeklerde görülen en yaygın ikinci kanser türü olup tüm kanserler içerisinde de dördüncü sırada yer almaktadır (1). Beş yıllık hayatta kalma oranı lokalize PK'li hastalarda yaklaşık %100 iken, uzak metastazlı hastalarda bu oran %31'e düşer (2). Prostat-spesifik antijen (PSA) taraması yanı sıra görüntüleme yöntemleri ve genetik analizleri de içeren erken tanı ve tedavisinde kaydedilen tüm gelişmelere rağmen prostat kanseri, erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Prostat kanserli hastaların önemli bir kısmı tanı anında metastatiktir. Bununla birlikte, nonmetastatik hastaların medikal veya cerrahi kastrasyon ile uygulanan hormonal tedaviye yanıt oranları %80-90'lara ulaşmakla birlikte tam yanıt (TY) nadiren gözlenir ve sonrasında kastrasyona direnç gelişerek hastalık ilerler (3,4). Buna rağmen Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (mKDPK)'li olguların bir kısmı halen steroidlere ve ikincil, üçüncül hormonal manipülasyonlara cevap verirler.

mKDPK'lerinde hastalık yönetimi, metastaz odaklarının lokalizasyonları ve hastalık yükü, PSA artış hızı, hastalık semptomları, hasta kondisyonu, önceki tedavilere yanıt durumu ve hasta tercihinine bağlıdır. Metastatik hastalığı olan hastalar için ilk basamak tedavi, orşidektomi, lütein hormonu çıkarıcı hormonu agonistleri veya gonad hormonlarını salgılatan hormon antagonistleri ile androjen deprivasyon tedavisidir (ADT) (5). Tartışmalı olmakla birlikte, sadece fazla hastalık yükü olanlar için erken dozetaksel ilavesinin faydalı olduğu bildirilmektedir (6). Genel sağkalım için her birinin bireysel katkısı ve optimum tedavi sıralaması ile ilgili tartışmalar devam etmekle birlikte; kortikosteroidler ile PSA seviyelerinde azalma, PSA progresyonunda gecikme ve semptomlarda belirgin palyasyon olduğu bilinmektedir (7). Performans durumu iyi olan hastalar için dozetaksel + prednizon ilk basamak kemoterapi (KT) ajanı olup performans durumu ve genel sağkalım, yaşam kalitesi ve ağrı kontrolü açısından faydalıdır (8). Kabazitaksel, dozetaksel tedavisi sırasında ya da tamamlandıktan kısa süre sonra progresse olan hastalarda sağkalım ve ağrı kontrolü için faydası gösterilen second-line sitotoksik bir ajandır (9). Abirateron veya enzalutamid ile yapılan ADT; asemptomatik veya hafif semptomatik hastalıkta kullanılan immünoterapik ajan olan Sipuleucel-T ve nihayetinde viseral organ metastazı olmayan semptomatik kemik metastazlı hastalıkta kullanılan Radium-223 diklorid, sağkalım avantajı sağlayan diğer tedavi seçenekleridir (10). Son yıllarda, hormonal tedaviye eklenen kemoterapötik, immünoterapik ve

androjen deprivasyon ajanlarının semptomatik metastatik prostat kanserli hastaların sağkalım sürelerine katkı sağladığı bildirilmekle birlikte, hastaların çoğunluğu tedaviye rağmen bir ila üç yıl içinde nüks etmekte ve/veya progresse olmakta ve mKDPK haline gelmektedir. Tüm onkolojik hastalarda olduğu gibi, sistemik tedavi alan prostat kanserli hastalarda da tedavi yetersizliğinin erken belirlenmesi, faydasız tedaviyi sonlandırmak, gereksiz toksisiteyi azaltmak, etkisiz tedaviler nedeniyle oluşan maliyetleri düşürmek ve bir sonraki tedavi seçeneğine geçmek için zaman kazanmak açısından çok önemlidir. Bazı agresif PK'de PSA progresyonu olmadan da radyolojik progresyon olabilir. Tedavi öncesi ve tedavinin belirli aşamalarında görüntüleme ile hem fayda gören, hem de -belki de daha önemlisi- fayda görmeyen hastaların belirlenmesi, hasta yönetimine önemli katkı sağlayacaktır.

PK'de, rutin uygulamada, tedavi yanıtını belirlemede RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme yapılmaktadır (11). Sonpavde ve ark. metastatik PK'li hastalarda RECIST kriterlerine göre BT'de progresyon izlenmesinin prognostik olduğunu bildirmektedir (12). Ancak, hedef lezyon kemik lezyonları olduğu için RECIST'nin PK'de kullanımı sınırlıdır. Sadece, >1 cm yumuşak doku lezyonu ve kısa aksı >1,5 cm lenf nodu (LN) varlığında kullanılabilir. İleri evre hastaların %75'inde kemik metastazları olduğundan ve RECIST 1,1 ile yanıt değerlendirmede sklerotik lezyonlar BT'de sorun oluşturduğundan yanlışlık oranı yüksektir. Kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisi düşük maliyetleri ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle çok kullanılmaktadır. Osteoblastik kemik metastazlarının saptanmasında yüksek duyarlılığa karşın özgüllük düşük ve tümör dışı bir çok patolojide artmış tutulum görülebilmektedir. F-18 NaF pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT, iskelet metastazlarının saptanmasında artmış duyarlılık gösterir, ancak yumuşak doku metastazları konusunda bilgilendirici değildir. Ayrıca, tedavi sonrası flare fenomeni nedeni ile de cevap değerlendirmede kullanımı zordur (13). BT ve kemik sintigrafisi gibi yöntemler tümör-matriks etkileşimine dayandığından tümöral hücre viyabilitesini göstermez, gördüğünüz lezyonda viable hücre olmayabilir. Son zamanlarda, Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisine dayalı RECIST 1,1'i içeren, modifiye edilmiş bir yanıt değerlendirmesi önerisi yayınladı (14). BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri, boyuta bağımlı olduklarından, bir çok kanserde olduğu gibi, LN metastazlarını saptamakta yetersiz kalırlar. Mikrometastatik LN/hiperplastik benign LN

ayrımı da zordur. Prostat kanserinde, tümör boyutundaki değişikliğin oldukça yavaş olması diğer bir sorundur. Tedavi yanıtını değerlendirmede klinik parametre olarak PSA düzeyi en yaygın olarak kullanılan testtir. Ancak; serum PSA düzeylerinin tedavi yanıtını ve gidişatını yanlış tahmin edebildiği gösterilmiştir. PK hastalarının %20-%30'da serum PSA düzeyleri normal referans değerler içinde seyretmektedir. Ayrıca PSA, benign prostat hiperplazisi ve inflamasyonda da yüksek değerlerde görülebilmektedir. Öte yandan PSA bir kan testidir, hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonu hakkında bilgi vermez, belirli bir lezyondaki tedavi başarısını gösteremez (15). Bu bulgular ışığında, metastatik PK'li hastalarda hastalık monitorizasyonu ve tedavi yanıtını değerlendirmede başka yöntemlerin gerekli olduğu aşikardır. PET gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, tedavi yanıtı değerlendirmede yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Tek seansta hem metabolik değişiklikleri, hem de anatomik görüntülemeyi yapabilen PET/BT, bir çok tümörde, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre daha erken ve daha kesin bir şekilde tedavi yanıtını değerlendirebilmektedir.

Genel olarak, F-18 fluorodeoksiglikoz (FDG), F-18 fluorotimidinin (FLT) ve C-11 kolin kullanılarak yapılan PET/BT görüntüleme, bir çok kanserde tedavi yanıtı değerlendirmesinde kullanılmaktadır ancak metastatik PK olan hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmesinde bu ajanlar ile yayınlanmış çok az veri vardır. PK'lerinin büyük kısmı androjen bağımlı olup küratif amaçlı radikal tedavi uygulanmayacak hastalarda androjen ablasyonu ana tedavi yöntemidir. Androjen ablasyonunu simüle eden deneysel çalışmalar, androjenin kesilmesinden sonra 3 hafta içinde tümör dokusunda F-18 FDG tutulumunun azaldığını göstermiştir (16). Yine, primer tümöründe ve kemik metastazlarında FDG tutulumu olan 10 hastada, PK'de androjen ablasyonun etkisi araştırılmış; hormon tedavisi başlanmasından sonra bütün hastalarda, hem prostat, hem de metastatik lezyonlarda FDG tutulumunun azaldığını ve PSA düzeyinin düştüğünü görülmüştür (17). Bu çalışmalarda da, F-18 FDG PET'nin PK'de androjen yoksunluğu tedavisi veya KT ile glikoz metabolizmasındaki erken değişiklikleri gösterebildiğini, tedavi sonrası gelişen değişikliklerin metabolik monitorizasyonunda kullanılabilirliğini göstermekle birlikte; PK'de düşük glikoz kullanımı nedeniyle F-18 FDG PET'nin primer tümör ve uzak metastazları göstermede rölatif olarak düşük duyarlılık ve özgüllüğü vardır (evrelemede %75, yeniden evrelemede %26 duyarlılık). Dolayısıyla serum PSA veya dolaşımdaki tümör hücrelerinin sayısı ile ve daha da önemlisi mevcut RECIST cevap kriterleri ile uyumsuzluk olabileceği akılda tutulmalıdır. Geniş prospektif klinik

araştırmaların eksikliği, serum PSA düzeyleri düşük hastalarda nispeten düşük duyarlılık (PSA <1,16 ng/mL, saptama oranı %27), kolin PET yanıtı ile biyokimsiyal yanıtın korele olmaması tedavi yanıtını değerlendirmeki için kolin PET/BT'nin rutin kullanımını engellemiştir. mKDPK'li 41 hasta, dosetaksel ve abiraterone tedavi sonrası F-18 kolin PET/BT ile değerlendirildiğinde F-18 koline PET/BT ve biyokimyasal cevap (BC) birlikteliği %81 ve %71 olarak bildirilmiştir (18). Yine mKDPK'li 31 hasta, enzalutamide sonrası F-18 kolin PET/BT ile değerlendirilmiş, maksimum standart uptake değerinde ( $SUV_{maks}$ ) %25 (3. ay) ve %43 (9. ay) azalma, prostat volümünde %73 (3. ay) ve %90 (9. ay) azalma saptanmış; PET ve BC birlikteliği %73 olarak bildirilmiştir (19). Schwarzenböck ve ark., mKDPK'de dosetaksel KT'sinin erken ve geç dönemlerinde klinikte rutin olarak kullanılan objektif yanıt değerlendirmesi ile C-11 kolin PET/BT'de kolin tutulumundaki değişim arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını ve standart birinci basamak KT'de tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanımının sınırlı olabileceğini bildirmişlerdir (20).

F-18 FLT, bir Thymidin analogu olup, tümör proliferasyonunun bir belirteçidir. Artmış uptake'inin DNA sentez hızı ve proliferatif indekslerle orantılı olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası inflamatuvar değişikliklerden daha az etkilenmesi yanıt değerlendirmede avantaj olmakla birlikte PK'de kullanımı şu ana kadar genellikle prelinik çalışmalar şeklindedir (21). FLT PET'nin normal kemik iliğinde yoğun aktivitesi olması ve birçok ileri evre prostat kanserinde yaygın kemik metastazı olması nedeniyle tedavi yanıtını değerlendirme potansiyeli zor gibi görünmektedir.

### Ga-68 PSMA PET/BT Görüntüleme

Tümör oluşumu ve gelişimine yönelik genetik, moleküler ve reseptör mekanizmaları anlaşıldıkça moleküler temelli tanı ve tedavi modaliteleri de gelişmiştir. Tanı amaçlı görüntülemeye olanak veren ve aynı zamanda tedavi edici ajanlarla da işaretlenebilen bileşikler teranostik (theranostic: therapotic+diagnostic) olarak adlandırılır. Son yıllarda bir teranostik ajan olan PSMA ile işaretlenen yeni PET ajanlarının kullanıma girmesi ile (PET/BT ve PET/MRG) PK görüntülenmesi ve tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir. PSMA, prostatik epitelyum tarafından eksprese edilen folat hidrolaz aktivitesine sahip, glutamat karboksipeptidaz 2 veya N-asetil- L-aspartil-L-glutamat peptidaz olarak bilinen, 750 aminoasitten oluşan bir transmembran glikoproteinidir. PSMA hücre beslenmesi, hücre sağkalımı, hücre proliferasyonu ve hücre göçü ile ilgili sinyalizasyon kaskadlarını aktive edebilen çok fonksiyonlu enzim

görevi gören bir proteindir (22). Fizyolojik olarak düşük seviyelerde prostat sekretuar epitel hücreleri dışında tükürük ve lakrimal bezlerde, dalakta, karaciğerde, böbrek proksimal tübülünde, santral sinir sisteminde duodonal mukoza ve kolonik kripta nöroendokrin hücrelerinde bulunduğu bilinmektedir. Serbest dolaşıma geçmeyen PSMA'nın normal prostat hücresine oranla prostat kanser hücresinde 1000 kata kadar yoğun ekspresyonu mKDPK tanı ve tedavisinde önemli bir moleküler hedef oluşturmaktadır. Genel olarak kötü diferansiye, metastatik ve hormon refrakter PK'de artmış PSMA ekspresyon izlenir. Yüksek Gleason skorlarında PSMA ekspresyonu fazladır. Tutulum, agresiflik, metastaz ve hormon tedavi direnci ile doğru orantılı olup prognoz için önemli bir göstergedir. Hücrel PSMA ekspresyonu, androjen reseptörleri ile regüle edilir, PSA düzeyinin aksine, hücre yüzeyinde PSMA ekspresyonu androjen reseptörü blokajı ile artar (23,24). Ga-68 PSMA, 2012'de kullanıma girmiş olmakla birlikte geçen 6 yılda kullanımı oldukça hızlı yayılmıştır. European Medicines Agency ve United States Food and Drug Administration onayları da olmamasına rağmen, 2005-2016 yılları arasında yeni tanı almış PK'li hastaların medikal kayıtlarının incelendiği bir çalışmada, 2015-2016 döneminde hastalarda BT ve kemik sintigrafisi istenme oranı %18 ve %16 iken Ga-68 PSMA PET/BT istenme oranı %51 olarak bildirilmektedir (25). Ga-68 PSMA PET/BT hakkındaki güncel bilgiler, yüksek riskli PK'li hastalarda PET/BT ile primer evrelemenin önemli olduğunu göstermektedir. Orta riskli PK hastalarında da Ga-68 PSMA PET/BT bir yeri olabilir ancak şu anda bunun için sadece birkaç veri mevcuttur. Ga-68 PSMA PET/BT, litik ve kemik iliği metastazlarını saptama yeteneğinden dolayı, iskelet metastazlarının değerlendirilmesinde kemik sintigrafisine göre üstündür ve potansiyel olarak kemik sintigrafisinin yerini alabilir. Retrospektif bir seride, PK'nin başlangıç evrelemede iskelet metastazlarının saptanması için Ga-68 PSMA'nın duyarlılığı ve özgüllüğünü sırasıyla % 98-100 ve % 88-100 olarak bildirilirken kemik sintigrafisinde % 86-89 ve % 60-96 olarak bildirilmektedir (26). Benzer şekilde, Thomas ve ark., Ga-68 PSMA'nın, PK'de iskelet metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisinden daha üstün olduğunu, Ga-68 PSMA'nın yaklaşık iki kat daha fazla lezyon tespit ettiğini göstermiştir (27). Yeni bir çalışmada da (28), Ga-68 PSMA PET/BT'nin kemik sintigrafisine göre anlamlı derecede daha yüksek duyarlılık ve doğruluk (%96,2'ye karşılık %73,1 ve %99,1'e karşı %84,1) gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle mevcut klavuzlar, rekürrenslerin erken saptanması ve salvaj tedavi seçeneklerine olanak sağlamak için PSMA PET/BT'nin kullanımı önermektedir (29). Pelvik LN metastazlarının

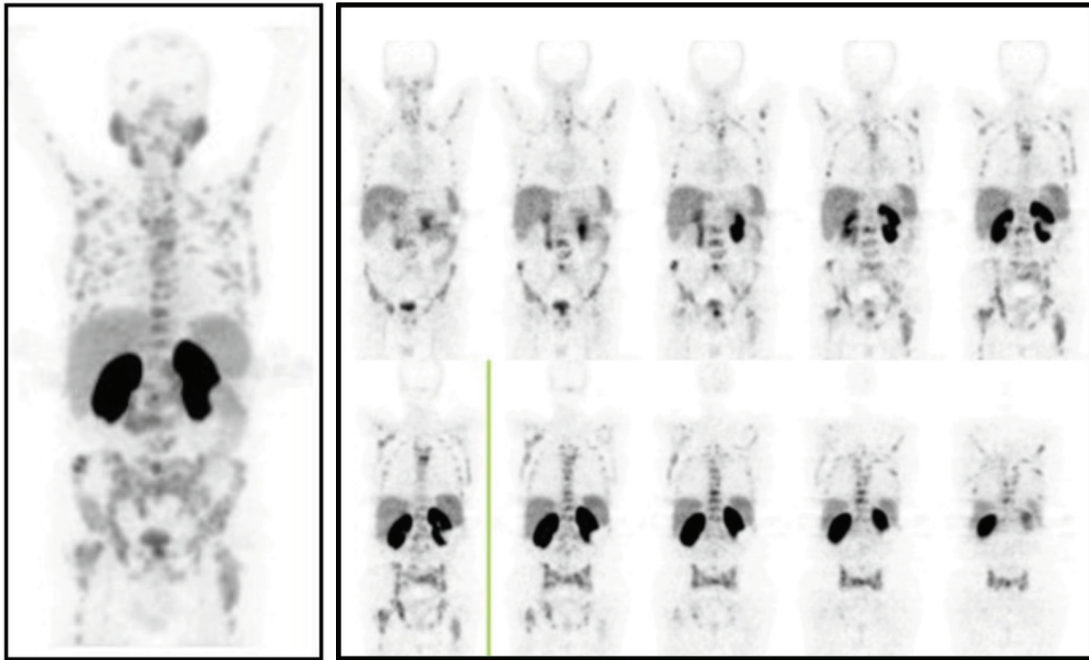
%80'i cut-off olarak önerilen 8 mm'den daha küçük olduğu için (30), kesitsel görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı oldukça sınırlıdır (31). PSMA PET'nin <8 mm LN (32) ve kemik metastazlarını (26) saptamada anlamlı derecede yüksek duyarlılığı bildirilmiştir. PSMA PET görüntülemenin kemik metastazlarını göstermede BT, MRI veya kemik sintigrafisine göre tanısız üstünlüğünün gösterilmesine rağmen, lokalize PK'nin evrelemede PSMA PET'nin sonuçları hala kesin değildir. Radikal prostatektomi ya da radyoterapi (RT) sonrası biyokimyasal nüks olan hastalarda PSMA PET/BT, PSA aralıkları için 0,2-1 ve 1-2 ng/mL değerleri için umut verici dedeksiyon oranları bildirmektedir (%58 ve %76) (33). Emmet ve ark., radikal prostatektomiden sonra biyokimyasal nüksü olan hastalarda salvage RT'den fayda görecektir hastaların belirlenmesi için Ga-68 PSMA PET/BT'nin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, salvage RT alan negatif PSMA'lı erkeklerin %85'inde (n=23/27) tedavi yanıtı gözlenirken; prostatik fossada hastalığı olanların %81 ve nodal hastalığı olanların da %61'inde tedavi yanıtı izlenmiştir (34). Yazarlar, yöntemin salvage RT'ye yüksek yanıt verecekler ile kötü yanıt verecek hastaları ayırt edebileceğini; negatif bir PSMA PET sonucunun, salvage RT'ye yüksek yanıtı öngörebildiğini bildirmişlerdir.

### Sistemik Tedavi Yanıtını Değerlendirmede Ga-68 PSMA PET/BT

I-123 MIP-1072, bir tek foton emisyon tomografisi ajanı olup PK tanı, evreleme ve takibi için geliştirilmiştir. Farelerde, insan PK kültür hücreleri ve paklitaksel kullanılarak yapılan çalışmada (35), Taksan tedavisi alan hastalarda tümörün PSMA uptake'nin tümör kitlesi ve hücre sayısı ile direkt orantılı olduğunu gösterilmiştir. Uptake'de azalmanın, KT'nin neden olduğu PSMA ekspresyonunda değişiklik sonucu oluşmadığı, viyable tümör sayısında azalmayı yansıttığı bildirilmektedir. Böylece, PSMA işaretleyen radyofarmasotiklerin tedavi yanıtını değerlendirilmede kullanılabileceği düşünülmüştür. Ga-68 PSMA PET/BT'nin sistemik tedavi yanıtını değerlendirilmede etkinliğini gösteren çokçalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme, BT ve kemik sintigrafisinin, PK hastalarında kemoterapötik yanıtı izlemedeki geleneksel rolü üstlenmeye başlamasıyla artan bir ilgi alanıdır. Sistemik tedavi yanıtının değerlendirilmesinde konvansiyonel BT ile Ga-68 PSMA PET/BT'yi karşılaştıran ilk ve tek çalışmada (36), 2013-2016 yılları arasında dosetaksel KT alan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. European Association of Urology kılavuzuna göre tedavileri planlanmış toplam 23 hastanın yedisi

mKSPK (metastatik kastrasyon sensitif prostat kanseri) (dosetaksel + ADT) ve on altı hasta da mKDPK (palyatif dosetaksel KT) olarak belirlenmiş. Kemohormonal tedavi alan hastalarda yanıt farklı olabileceğinden ayrı olarak gruplanmış (7 hasta), tedavi öncesi ve 6 siklus KT sonrası Ga-68 PSMA PET/BT ve PSA düzeyleri; mKDPK'li hastalarda ise 3 kür palyatif KT sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ve PSA düzeyleri ölçümü yapılmıştır. PSMA cevabı değerlendirmesinde; her hasta için lenf nodları, kemik, karaciğer, prostat/prostat yatağı ve diğer visseral metastatik yerler olmak üzere beş organ sistemi belirlenmiş. Tedavi öncesi/sonrası görüntülerde, her organ sistemi için en yüksek Ga-68 PSMA uptake'i olan iki lezyonun ortalama SUV (SUV<sub>ort</sub>) değerleri ölçülmüştür. PERCIST kriterine göre, tüm hedef lezyonlarda PET 1'de görülen uptake; PET2'de kaybolduysa tam yanıt (TY), ortalama SUV<sub>ort</sub>'de  $\geq$ %30 azalma parsiyel yanıt (PY) ve PET 2'de yeni PET pozitif lezyon gelişimi yada SUV<sub>ort</sub>'de  $\geq$ %30 artış progresif hastalık (PH), yeni gelişen hedef lezyon olmaksızın intermedit yanıt (-%30 ve +%30) ise stabil hastalık (SH) olarak tanımlanmış. Biyokimyasal cevap (BC) değerlendirmede, PSA düzeylerindeki değişiklik dikkate alınmış. Serum PSA düzeyinde  $\geq$ %50 azalma, prostat kanseri (PC); serum PSA düzeyinde  $\geq$ 25 artış, PH ve serum

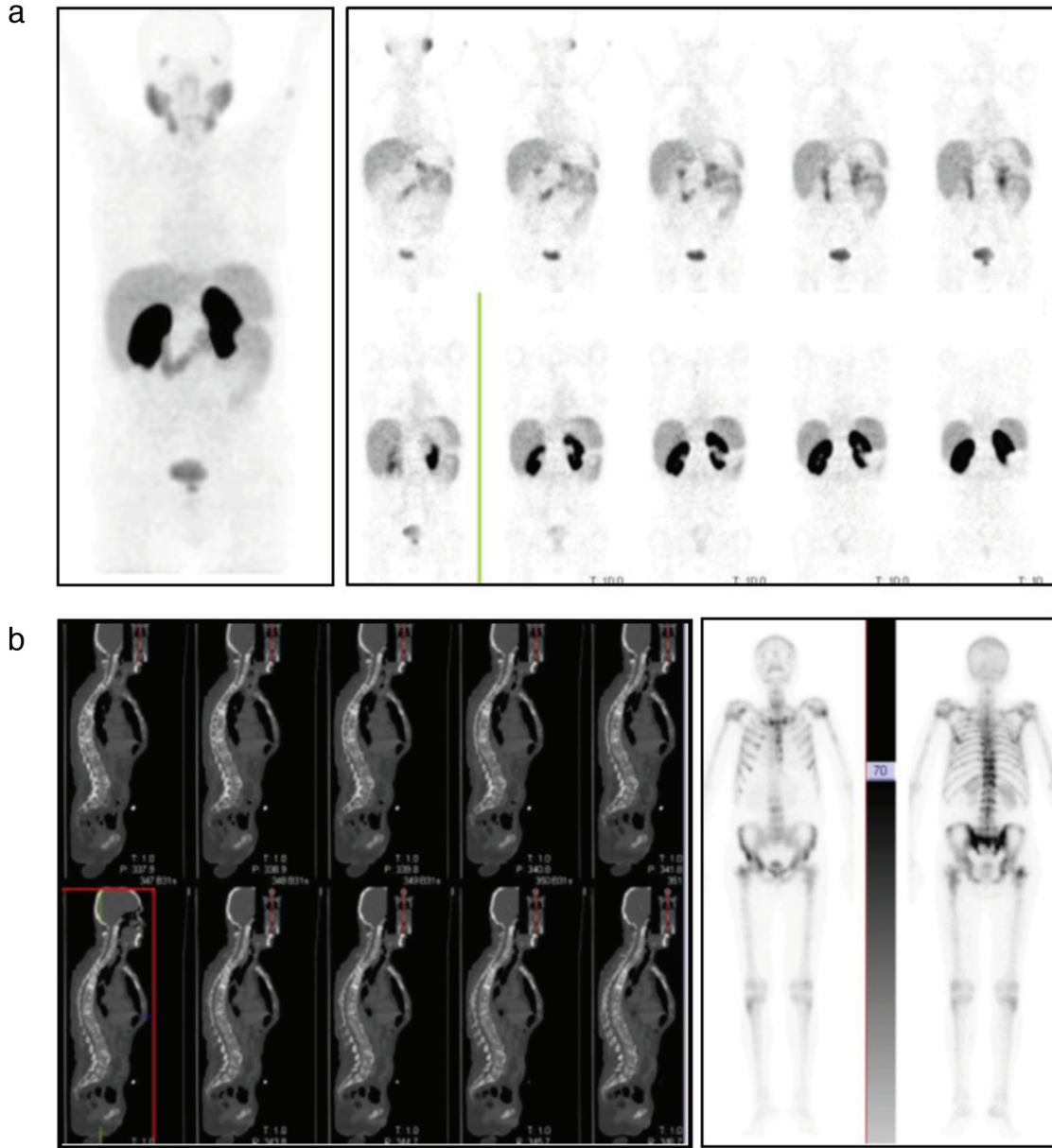
PSA düzeyinde intermedit değişiklik (-%50 ve +%25), SH olarak belirlenmiş. BT cevabı değerlendirmede ise beş organ sisteminin her birinden iki lezyonun en büyük çapları ölçülmüş (LN'ler için kısa çaplar), ortalamaları alınmış. RECIST kriterlerine göre; tüm lezyonlarda çözümlenme TY; boyutta  $\geq$ %30 azalma PC; BT 2'de yeni lezyon gelişimi ya da  $\geq$ %20'den fazla boyut artışı (en az 5 mm) PH ve yeni lezyon gelişmeksizin boyutta intermedit değişiklik (-%30 ve +%20) ise SH olarak tanımlanmış. Tedavi yanıtını değerlendirmede PSMA PET/BT yanıtı ile biyokimyasal yanıt birlikteliği, konvansiyonel BT yanıtı ile biyokimyasal yanıt birlikteliğinden daha yüksek olarak bulunmuş: mKSPK grubunda %86 ve %50, mKDPK grubunda %56 (16 hastanın dokuzu) ve %33 (12 hastanın dördü). Tedavi yanıtını değerlendirmede PSMA PET/BT ve konvansiyonel BT birlikteliği ise mKSPK'li hastalarda sadece %50, mKDPK'li hastaların ise %58 olarak saptanmıştır. Bu çalışma, hem mKSPK, hem de mKDPK'li hastalarda KT yanıtını değerlendirmede konvansiyonel BT'yi karşılaştıran ilk çalışmadır. Ga-68 PSMA PET/BT'nin metastatik PK hastalarında dosetaksel KT yanıtının değerlendirilmesinde, BC ile birlikteliği daha iyi olması nedeniyle BT'ye göre umut verici bir yöntem olduğunu göstermektedir. Prostat adenokarsinom tanılı, Gleason skoru 5+4=9 ve PSA 286 ng/mL olan ve



**Resim 1.** Altmış dokuz yaşında, Prostat adenokarsinom, Gleason skoru 5+4=9 ve prostat-spesifik antijen 286 ng/mL olan hastanın Ga-68 prostat spesifik membrane antijen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntüleri. Artmış PSMA ekspresyonu gösteren yaygın met odakları izleniyor

kendi kliniğimizde Ga-68 PSMA PET/BT işlemi yapılan bir hastanın görüntüleri Resim 1'de sunulmuştur. Tüm iskelet sistemine artmış PSMA ekspresyonu gösteren metastaz odakları izlenmektedir. Altı kür Abiraterone KT sonrası PSA'nın 0,1 ng/mL düzeyinde düştüğü görülmüştür. Tedavi sonrası Ga-68 PSMA PET/BT

görüntülerinde, tedavi öncesi görüntülerinde izlenen artmış PSMA ekspresyonu gösteren met odaklarının kaybolduğu izlenirken (Resim 2a) BT görüntülerinde sklerotik odakların devam ettiği izlenmektedir (Resim 2b). Ayrıca tüm vücut kemik sintigrafisinde, sklerotik odaklara uyan alanlarda, PSA'daki azalmanın aksine,



**Resim 2a, 2b.** Altı kür Abiraterone kemoterapi sonrası prostat-spesifik antijen (PSA)'nın 0,1 ng/mL düştüğü görüldü. Tedavi sonrası Ga-68 prostat spesifik membrane antijen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde, tedavi öncesi görüntülerinde izlenen artmış PSMA ekspresyonu gösteren met odaklarının kaybolduğu izlenirken BT görüntülerinde sklerotik odakların devam ettiği izlenmektedir (Resim 2b). Ayrıca tüm vücut kemik sintigrafisinde, sklerotik odaklara uyan alanlarda, PSA'daki azalmanın aksine, hastalık varlığını düşündürülen artmış osteoblastik aktive odakları gözlemlendi

hastalık varlığını düşündüren artmış osteoblastik aktive odakları gözlenmiştir. Schmuck ve ark., tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla, PSA seviyesindeki değişiklikler ile PET parametrelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada,  $SUV_{maks}$  ve  $SUV_{ort}$  ölçümleri yanında tüm vücut PSMA-derived tümör volümü (PSMA-TV) ve tüm vücut total lezyon PSMA (TL-PSMA) ölçümü gibi bir takım volümetrik parametreleri de hesaplamışlardır (37). PSMA PET/BT görüntülerinden elde ettikleri PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinin tümör yükünün bir göstergesi olarak PSA seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlar ( $p<0,0001$ ). Ancak, PSA değişimi ile  $SUV_{maks}$  ( $p=0,22$ ) veya  $SUV_{ort}$  ( $p=0,45$ ) değerleri için anlamlı bir korelasyon saptamamışlar. Tedavi yanıtı ve tedavi başarısızlığı, tüm vücut PSMA-TV ve tüm vücut TL-PSMA'larındaki değişiklikler ile paralel iken ( $p=0,02$ ),  $SUV_{maks}$  ( $p=1,0$ ) ve  $SUV_{ort}$ 'deki değişimler ( $p=0,03$ ) 1,0 ile paralel bulunmamıştır. Yazarlar, metastatik PK'li hastalarda PSMA-türevli volümetrik parametrelerin, tüm vücut tümörü yükü için nicel bir görüntüleme biyobelirteci olarak tedavi izlemini kolaylaştırabileceğini söylemişlerdir.

Schmidkonz ve ark.'nın bildirdiği oldukça yeni bir çalışmada, biyokimyasal rekürrensi olan toplam 142 PK'li hastaya Ga-68 PSMA-11 ile PET/BT uygulanmıştır (38). Görüntü alanına giren 641 PSMA pozitif lezyon için kantitatif değerlendirme ile tüm vücut PSMA tümör hacmi (PSMA-TV) ve tüm vücut TL-PSMA yanı sıra  $SUV_{maks}$  ve  $SUV_{ort}$  değerleri ölçülmüştür. Tüm PSMA PET parametrelerinin serum PSA düzeyleri ve Gleason skorları ile korelasyonları araştırılmıştır. Tedaviden önce ve sonra (External Beam RT, AD tedavisi veya dosetaksel KT) Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 23 hastada da  $SUV_{maks}$  ve TL-PSMA değerleri, RECIST 1,1 kriterlerine göre BT görüntüleri ve PSA düzeyi değişiklikleri ile tanımlanan BC açısından karşılaştırılmış. PSMA-TV ve TL-PSMA, serum PSA düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon gösterirken ( $p<0,0001$ ) TL-PSMA, farklı Gleason skorları için anlamlı olarak farklı saptanmıştır. Biyokimyasal yanıt ve TL-PSMA arasındaki uyum oranı %87 [%95 güven aralığı (CI), 0,66-0,97; Cohen=78=0,78;  $p<0,01$ ] olup biyokimyasal yanıt ve  $SUV_{maks}$  uyum oranından (%74) (%95 CI, 0,52-0,90;  $\kappa=0,55$ ;  $p<0,01$ ) yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca, TL-PSMA ve  $SUV_{maks}$ 'nin PSA ile uyumu yüksek olup BT'ye dayalı yanıt değerlendirmesinden daha yüksek olarak bulunmuştur. PET ve BT arasındaki uyumsuz bulgular, muhtemelen BT ve RECIST'nin küçük lenf nodları ve kemik lezyonlarının bazen BT'de saptanamamasından kaynaklanmış olabilir. Bu bulgular ışığında, Ga-68 PSMA PET/BT ile

elde edilen metabolik tümör parametrelerinin (PSMA-TV ve TL-PSMA), tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ümit verici olduğu söylenebilir. Özellikle TL-PSMA,  $SUV_{maks}$ 'a oranla biyokimyasal yanıtla daha yüksek uyum oranları göstermiştir. Morfolojik ve moleküler bilgiyi kombine eden multimodel görüntüleme, sadece tanısal doğruluğu değil, tedavi yanıtını değerlendirmede de önemlidir. Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme, BT ve kemik sintigrafisinin, PK hastalarında kemoterapötik yanıtı izlemede kullandığı geleneksel rolü üstlenmeye başlamasıyla artan bir ilgi alanı olmuştur. PSMA-TV tümör hacmi ve tüm vücut TL-PSMA gibi Ga-68 PSMA ile elde edilen metabolik tümör parametrelerinin BT'ye göre üstünlüğünü gösteren veriler umut vericidir. Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeyen elde edilen metabolik parametrelerin tam potansiyelini ortaya çıkarmak ve PERCIST kriterlerine adaptasyonu sağlayan prospektif validasyon çalışmaları gerekmektedir.

**Finansal Destek:** Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-386.
2. Siegel RL, Sahar L, Portier KM, et al. Cancer death rates in US congressional districts. *CA Cancer J Clin* 2015;65:339-344.
3. Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *Eur Urol* 2014;65:289-299.
4. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-1192.
5. British Uro-Oncology Group. British Association of Urological Surgeons (BAUS) Section of Oncology. Multidisciplinary Team (MDT) guidance for managing prostate cancer; 2013
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer. *Lancet* 2016;387:1163-1177.
7. Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, et al. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008;101:440-443.
8. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-245.
9. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously

- treated with docetaxel: final results of a multinational phase III trial (TROPIC). *J Clin Oncol* 2010;28:4508.
10. West TA, Kiely BE, Stockler MR. Estimating scenarios for survival time in men starting systemic therapies for castration-resistant prostate cancer: a systematic review of randomised trials. *Eur J Cancer* 2014;50:1916-1924.
  11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
  12. Sonpavde G, Pond GR, Templeton AJ, et al. Association between RECIST changes and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving docetaxel. *Eur Urol* 2016;69:980-983.
  13. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Image* 2016;43:1723-1738.
  14. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-1418.
  15. Cook GJ, Azad G, Padhani AR. Bone imaging in prostate cancer: the evolving roles of nuclear medicine and radiology. *Clin Transl Imaging* 2016;4:439-447.
  16. Agus DB, Golde DW, Sgouros G, Ballangrud A, Cordon-Cardo C, Scher HI. Positron emission tomography of a human prostate cancer xenograft: association of changes in deoxyglucose accumulation with other measures of outcome following androgen withdrawal. *Cancer Res* 1998;15;58:3009-3014.
  17. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, et al. Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2002;4:99-104.
  18. De Giorgi U, Caroli P, Scarpi E, et al. (18)F-Fluorocholine PET/CT for early response assessment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1276-1283.
  19. Caffo O, Maines F, Donner D, Vecchia A, Chierichetti F, Galligioni E. Impact of enzalutamide administration on primary prostate cancer volume: a metabolic evaluation by choline positron emission tomography in castration-resistant prostate cancer patients. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:312-316.
  20. Schwarzenböck SM, Eiber M, Kundt G, et al. Prospective evaluation of [(11)C]Choline PET/CT in therapy response assessment of standardized docetaxel first-line chemotherapy in patients with advanced castration refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2105-2113.
  21. Kairemo K, Ravizzini GC, Macapinlac HA, Subbiah V. An Assessment of Early Response to Targeted Therapy via Molecular Imaging: A Pilot Study of 3'-deoxy-3'[(18)F]-Fluorothymidine Positron Emission Tomography (18)F-FLT PET/CT in Prostate Adenocarcinoma. *Diagnostics (Basel)* 2017;7.
  22. Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:975-981.
  23. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1:18-28.
  24. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1998;58:4055-4060.
  25. Carlaw KR, Woo HH. Evaluation of the changing landscape of prostate cancer diagnosis and management from 2005 to 2016. *Prostate Int* 2017;5:130-134.
  26. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2114-2121.
  27. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of bone metastases in patients with prostate cancer-a comparison between (99m)Tc-bone-scintigraphy and [(68)Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017;31:10.
  28. Lengana T, Lawal IO, Boshomane TG, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT replacing bone scan in the initial staging of skeletal metastasis in prostate cancer: a fait accompli? *Clin Genitourin Cancer* 2018.
  29. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-642.
  30. Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:850-856.
  31. Briganti A, Abdollah F, Nini A, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2011;61:1132-1138.
  32. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of (68)Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195:1436-1443.
  33. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive (68)Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2006;70:926-937.
  34. Emmett L, van Leeuwen PJ, Nandurkar R, et al. Treatment Outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. *J Nucl Med* 2017;58:1972-1976.



35. Hillier SM, Kern AM, Maresca KP, et al. 123I-MIP-1072, a small-molecule inhibitor of prostate-specific membrane antigen, is effective at monitoring tumor response to taxane therapy. *J Nucl Med* 2011;52:1087-1093.
36. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using (68)Ga-HBEDCC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:602-612.
37. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, et al. Initial experience with volumetric 68Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of whole-body tumor burden as a quantitative imaging biomarker in patients with prostate cancer. *J Nucl Med* 2017;58:1962-1968.
38. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1862-1872.