



Prostat Kanserinde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Ga-68 PSMA PET/BT

Ga-68 PSMA PET/CT in the Evaluation of Treatment Response in Prostate Cancer

© Kübra Nur Toplutaş¹, © Levent Kabasakal¹, © Özgül Ekmekçioğlu²

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Ga-68 prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PSMA PET/BT), prostat kanserinde metastazların saptanarak hastaların evrenmesi, nükslerin tespiti ve tedavi planlanmasının doğru yapılmasına katkıda bulunan, hastalığın yoğunluğunu ve biyolojik dağılımını gösteren yüksek duyarlılığa sahip moleküler bir görüntüleme yöntemidir. Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi tanı ve tedavi temelli teranostik uygulamalara ön ayak olmakta ve dünya çapında kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Erken tanı-tedavideki tüm gelişmelere rağmen prostat kanseri hastalarının önemli bir kısmının metastatik seyretmesi ve hastalığın yüksek mortalite oranlarına sahip olması sebebiyle tedavi yanıtlarını doğru değerlendirmek, hastalığın seyri açısından çok önemlidir. Güncel kriterler hastalığın biyokimyasal ve anatomik ölçümlerini baz alarak tedavi yanıtını değerlendirmekte olup bu kriterler, aslında biyolojik davranışı heterojen olan prostat kanserinin gidişatını belirlemede yetersiz kalmaktadırlar. Ga-68 PSMA PET/BT özellikle kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını değerlendirmede büyük bir potansiyele sahip olup, mevcut biyolojik parametrelerinin standardizasyonuna ve multidisipliner- çok merkezli bilimsel çalışmalara gereksinim vardır. Bu derlemede güncel literatür ve deneyimlerimiz ışığında klinik pratiğe katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, PSMA, Ga-68 PSMA-PET/BT, tedavi cevabı

Abstract

Ga-68 prostate specific membrane antigens positron emission tomography/computerized tomography (PSMA PET/CT) imaging has shown outstanding results in the staging and restaging of prostate cancer and has taken its place in guidelines. However, the value in the assessment of treatment response has not yet been determined. The criteria by "Prostate cancer clinical trial working group" has been used to evaluate the treatment response of prostate cancer. However, the results of clinical trials based on these criteria are likely to be unreliable. Furthermore, the data we have are very limited and do not seem to be comparable due to both the treatments applied and the biological status of the disease. There is also a debate on clinical progression under treatment. The importance of timing for post-treatment scan and findings in treatment response should be defined with standardization and more studies are needed to determine the place of Ga-68 PSMA PET/CT in the evaluation of treatment response.

Keywords: Prostate cancer, PSMA, Ga-68 PSMA-PET/CT, therapy response

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Levent Kabasakal, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: kabasakal@tsnm.org **ORCID ID:** orcid.org/xxxxxxx

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Küçük molekülü prostat spesifik membran antijen (PSMA) inhibitörlerinin radyonüklitlerle işaretlenmesiyle yapılan tanı ve tedavi uygulamaları [tera(g)nostik] son 10 yıl içerisinde olağanüstü bir hızla yaygınlaşmış, özellikle Ga-68 ve daha az olarak da F-18 ile işaretlenmiş pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) veya PET/manyetik rezonans (MR) görüntülemesi, prostat kanserinin hem biyolojisini hem de kliniğini anlamamızda devrimsel sonuçlar oluşturmuştur (1). Ga-68 PET/BT görüntülemesi prostat kanseri ile ilgili disiplinlerde özellikle ürologlar tarafından hızla benimsenmiş ve hem evrelemede hem de biyokimyasal nüks oluşan hastalarda yapılan yeniden-evreleme uygulamaları beklenmedik bir hızla kılavuzlara girmiştir (2). Bunun temel nedeni Ga-68 PSMA PET/BT'nin çok sayıda hastanın belirlenen tedavi planlarında önemli değişiklik oluşturması hastalara daha etkili ve uygun tedavilerin uygulanmasını sağlamasıdır. Ancak, tedavi cevabının belirlenmesinde durum aynı değildir. Bu konuda halen tartışmalar devam etmektedir ve tedavi cevabı uygulamasının nasıl yapılabileceği belirlenememiştir. Bunun temel nedeni, daha önceden hiç olmadığı kadar hastaların klinik durumunun görülebilir hale gelmesi ve Ga-68 PSMA PET/BT ile görülebilir kılınan klinik durumun daha önceden rutin olarak uygulanan ölçüm yöntemleriyle [BT, MR, prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, kemik sintigrafisi gibi] uyumsuzluk göstermesidir. Bu durum özellikle medikal onkologlarda ve klinik araştırma yapan ilaç endüstrisinde önemli kafa karışıklığına neden olmuştur. Ancak, klinik araştırmaların en azından bir kısmında Ga-68 PSMA PET/BT uygulamalarının yavaş da olsa bir ölçüm yöntemi olarak kullanılmaya başladığını görmekteyiz.

Ga-68 PSMA PET/BT bir metabolik görüntüleme yöntemi değildir. Bu nedenle tümör metabolizmasını göstermez. Ga-68 PSMA bir moleküler görüntüleme yöntemidir. Elde edilen görüntüler PSMA ifadesinin (ekspresyonunun) dağılım ve yoğunluğunun görüntülemesidir. PSMA ifadesini belirleyen temel durum tümör biyolojisi ile ilişkilidir. PSMA ifadesi ile tümör biyolojisi ilişkisi konusunda elimizde kısmi denilebilecek bilgiler mevcuttur. Ancak, prostat kanserinin biyolojik davranışı hastalığın seyri sırasında sürekli değişikliğe uğramaktadır. Tek başına prostat kanserinde PSMA ifadesi çok kaba bir tanımlamadır. PSMA ifadesinin hastalığın hangi evresinde nasıl olduğu, hastalığın seyri sırasında nasıl değiştiği ve kullanılan ilaçların PSMA ifadesi ve tümörün kendisinde ne gibi değişiklikler oluşturduğunun bilinmesi gerekir. Ayrıca

hastalığın biyolojik davranışının ve biyolojik özelliklerinin metastatik hastalıkta topyekün aynı olmadığı ve aynı hastada farklı metastatik lezyonların farklı biyolojik özellikler gösterebildiği unutulmamalıdır. Bu alanda alınması gereken çok yol olduğu, özellikle moleküler biyoloji alanında daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu açıktır.

Prostat Kanserinde Tedavi Cevabının Belirlenmesi

Özellikle medikal onkolojide kullanılan ilaçların etkinliğinin bilinmesi gerekir. İlaçlar hastalara etkin ise kullanılması ve değil ise boş yere kullanılmaması gerekir. Bu nedenle çeşitli ölçüm yöntemlerine gereksinim vardır. İlaçların etkinliğinin de bu ölçüm yöntemlerine göre tanımlanması gerekir. Klinik araştırmalarla belirlenen ilaç etkinliği, hastalığın, hastalısız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin tanımlanması gerekir. Üstelik bu sonlanım noktalarının belirlenebilmesi için hasta seçim kriterleri belirlenirken de benzer ölçüm yöntemlerine gereksinim vardır. Böylece bu ölçümlere göre başlangıç ve sonlanım noktaları değerlendirilip hastalığın durumu belirlenebilir. Diğer taraftan, ölçüm yöntemlerinin neler olduğunun ve ölçüm kriterlerinin neler olduğunun da belirlenmesine gereksinim vardır. Başlangıçta Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği yöntemler kullanılırken, ölçüm yöntemlerindeki teknolojik gelişmeye bağlı olarak 2000 yılında Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - RECIST) daha sonra da daha da geliştirilerek 2009 yılında RECIST 1.1 kılavuzu ve florodeoksiglikoz (FDG) PET/BT ilave edilerek Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (*PET Response Criteria in Solid Tumours* - PERCIST) yayımlanmıştır (3,4). Bu kriterler neredeyse tüm onkolojik klinik araştırmalarda çok yaygın olarak kullanılmış ve standart bir klinik ölçüm yöntemi haline gelmiştir. Bugün ilaçların kullanım yöntemleri ve süreleri bu ölçümlere göre yapılmaktadır. Eğer bu kılavuza daha yakından bakılırsa kemik lezyonları ölçümlenemez lezyonlar olarak değerlendirilmekte, FDG PET/BT ve BT görüntülemelerinin de kemik lezyonlarının ölçümüne katkıda bulunmadığını söylemektedir. Oysa prostat kanserinin klinik seyri sırasında sıklıkla gelişen kemik metastazları hastalığın seyrini belirleyen en önemli bulgulardan bir tanesidir. Eğer kemik lezyonlarının ölçümü yapılamıyor ise prostat kanserinin seyrinin ölçümü nasıl yapılabilir? Üstelik FDG PET/BT'nin yeri prostat kanserinde çok sınırlıdır. Bu nedenle PERCIST kriterleri de uygulanabilir gözükmemektedir. RECIST kriterlerinin prostat kanseri için yetersiz olması nedeniyle 2008 yılında Prostat Kanseri Klinik

Araştırma Çalışma Grubu (*Prostate Cancer Clinical Trial Working Group - PCWG*) 1999 yılında yayımladığı PCWG1 kılavuzunu güncelleyerek yayımlamış ve 2016 yılında PCWG3 yeniden güncellenerek yayımlanmıştır (5,6). PCWG2'de özellikle görüntüleme yöntemlerinde belirlenen kriterlerde PCWG3 kılavuzunda önemli değişikliğe gidilmemiştir. Günümüzde prostat kanserinin seyri için ölçülmesinde halen PCWG3 kriterleri tüm klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. PCWG3 kılavuzunda PSA gibi tümör belirteçleri, hastada değişim gösteren klinik bulgular (örneğin ağrı) yanında prostat yatağı için endorektal MR görüntülemesi, lenf nodu ölçümü için BT veya MR, akciğer için BT ve kemik metastazlarının ölçümü için ise kemik sintigrafisi kullanılması önerilmektedir. Progresyon ölçümü için PSA düzeyi ve klinik değişimin yanında anatomik görüntülemelerde boyutsal değişim veya boyuta bağlı yeni gelişmiş lezyon (örneğin 1 cm'den küçük lenf nodları yeni gelişse bile patolojik kabul edilmemektedir) ve kemik sintigrafisinde yeni gelişmiş en az 2 lezyonun varlığının olması gereklidir. Günümüzdeki prostat kanseri klinik araştırmalarında hastaliksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım bu ölçümlere bakılarak hesaplanmaktadır. Oysa biz Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerini değerlendiren nükleer tıp hekimleri olarak, bu klinik araştırmalarda elde edilen tek güvenilir verinin genel sağkalım verisi olduğunu, çünkü bu ölçümün de hiçbir görüntülemeye bakmaksızın yapıldığı için güvenilir olduğunu biliyoruz. Diğer verilerin ise güvenilmez olduğunu ve hastalığın klinik durumunun ne anatomik görüntülemeyle ne de kemik sintigrafisi ile doğru ölçülemediğini biliyoruz. Son 10 yıl içinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu evrelemesinde boyuta bağlı kalmaksızın BT ve MR'den çok daha sensitif ve spesifik olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yayımlanmıştır (7). Kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında ise durum çok daha vahimdir. Kemik sintigrafisi bir metabolik görüntüleme yöntemidir ve hastalığa spesifik değildir. Metabolik düzelme ise kemik içerisinde aylar sürebilir. Ayrıca osteolitik lezyonlar kemik sintigrafisinde görülemeyebilirler. Görülen lezyonların da diğer görüntüleme yöntemleri veya biyopsi ile doğrulanması gerekir. Son 10 yılda yapılan çok sayıda çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT'nin kemik sintigrafisine göre çok daha sensitif ve spesifik olduğunu ortaya koymuştur. Bu verilere göre aslında prostat kanserinde hastalığın klinik durumu ölçülememektedir. Bu nedenle başka görüntüleme yöntemlerine gereksinim vardır. Peki, Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri prostat kanserinin klinik durumunu ölçebilir mi? Elimizdeki veriler bugün bunun henüz tam olarak yapamayacağını göstermektedir. Bunu

değerlendirebilmek için hastalığın biyolojik evresi, bu evrelere göre PSMA ifadesindeki değişimler ve hastalığın evresine göre kullanılan ilaçların PSMA ifadesi üzerine etkisi ve çok az sayıdaki hastayla yapılmış az sayıdaki çalışmaların sonuçlarına bakmak gerekir.

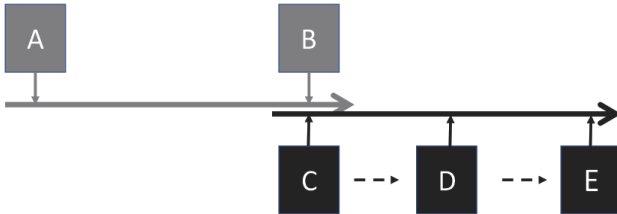
Prostat Kanseri

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser tipidir ve kansere bağlı ölümlerin 2. sıradaki sebebidir. Prostat kanseri tedavisinde 1941 yılında kastrasyonun etkisini bulan ve bu buluşuyla 1966 yılında Nobel ödülünü alan Charles Huggins devrim yaratmıştır (8). Kastrasyon prostat kanserinin tedavisinde uzun yıllar tek tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Ancak hastalık bir süre sonra kastrasyona dirençli hale gelip kastrasyon altındayken progresyon göstermektedir. Kastrasyona dirençli hale gelen hastalar için kısa süre içerisinde ölüm kaçınılmaz olmaktadır. 2000'li yılların ilk yarısına kadar hormon dirençli hastalık için herhangi bir ilave tedavi yöntemi bulunmaz iken son 15 yıl içerisinde hastaların yaşam süresini uzatan çok sayıda yeni ilaç bulunmuş olup halen başarıyla kullanılmaktadır (9). Prostat kanserinin klinik seyri özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda başlangıçta kastrasyona duyarlıyken, yaklaşık 2 yıl içerisinde kastrasyona duyarsız hale gelmekte ve halen çok sayıdaki tedavi çeşitliliğine rağmen hastalar yaklaşık 2 yıl içerisinde kaybedilmektedir. Prostat kanserinin kastrasyona duyarlı ve dirençli olması tümör biyolojisindeki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalar androjen reseptör ifadesi bulunması ve tedavi sırasında ortaya çıkan mutasyonlar ve androjen reseptör ifadesinin artmasına bağlı olduğu yönünde bulgular göstermiştir. Prognostik açıdan tümörün biyolojik davranışının değişmesinin yanında, tümörün başlangıç biyolojik özelliklerinin de önemli prognostik değeri vardır prostat kanserinin biyolojik özellikleri Gleason skorlamasına göre sınıflandırılır. Gleason skoru yüksek olan hastaların prognozunun düşük olanlara göre çok daha kötü olduğu bilinmektedir. Bunların yanında hastalığın klinik durumu da yani lokalize hastalık, oligometastatik hastalık, polimetastatik hastalık ve *de novo* metastatik hastalık gibi klinik durumlar da hastalığın prognozu açısından önemli bulgulardır. Her bir klinik durum için tedavide kullanılacak olan yöntemler ayrıdır. Bu nedenle PCWG3 hastalığın klinik durumunu açıklayan genel bir tanımlama yapmıştır (Şekil 1). Peki, her bir klinik durum için prostat kanserindeki PSMA ifadesi nasıl bir değişim göstermektedir? Tedavi yanıtının belirlenebilmesi için bu veriye ihtiyacımız vardır.

Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA)

1960'lı yılların ortasında N-asetil-aspartil-glutamat (NAAG) enzimi sinir sisteminde yaygın biçimde varlığı tespit edilen bir dipeptittir. Daha sonra bu enzim aksonlarda ve presinaptik veziküllerde de tespit edilmiştir (10). Çeşitli psikotik hastalıklarda bu enzimin yoğunluğunun yüksek olması nedeniyle tedavide kullanmak için bu enzimi inhibe eden moleküller geliştirilmiş ancak hiçbir inhibitör molekül klinik kullanıma girememiştir. 1990'lı yılların sonunda enzimin peptid yapısının belirlenmesiyle bu enzimin daha önce PSMA olarak adlandırılan glutamat karboksi peptidaz II ile aynı olduğu ortaya çıkmıştır. 2000'li yılların sonunda da bu inhibitör moleküllerin PSMA enzimini hedefleyebileceği düşünülerek çeşitli radyofarmasötikler geliştirilmiştir (11). Ga-68 PSMA dediğimiz küçük molekül esasında PSMA enzimine bağlanan bir inhibitördür.

PSMA normal olarak çok sayıda organ ve dokuda bulunmaktadır (12). En çok merkezi ve periferik sinir sistemi, lakrimal bezler, tükürük bezleri, böbrekler ve bağırsakların proksimal kısımlarında bulunur. Bunun yanında, prostat kanseri dışında çok sayıda tümörde de bulunabilmektedir. Erken dönemde yapılan çalışmalar prostat dışı tümörlerde PSMA ifadesinin tümör hücrelerinde değil neovaskülarizasyon alanlarında olduğunu düşündürmektedir. PSMA normal prostat dokusunda düşük yoğunlukta bulunurken prostat kanserinde çok yüksek yoğunlukta bulunmaktadır (13). Üstelik prostat kanserinin lenf nodu ve kemik metastazlarında daha da yoğun olarak bulunmaktadır. PSMA ifadesi prostat kanserinin Gleason skorlamasına bağlı olarak da değişim göstermektedir. Yüksek Gleason skorlu prostat kanserinde çok yüksek yoğunlukta bulunurken düşük Gleason skorlu prostat



Şekil 1. PCWG3 kılavuzunda tanımlanan prostat kanserinin klinik durumu. Her bir klinik durum için farklı tedavi seçenekleri tanımlanmış ve klinik araştırmaların bu klinik durumların tanımına göre planlanması istenmiştir. A: Lokalize kanser, B: Hormon duyarlı metastatik kanser, C: Hormon dirençli metastatik kanser, C:1. Basamak tedavi, D: 2. Basamak tedavi, E: 3. Basamak tedavi

PCWG: Prostat Kanseri Klinik Araştırma Çalışma Grubu

kanserlerinde daha düşük yoğunlukta bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar PSMA ifadesi yoğunluğu ile prognoz ve yaşam süresi arasında Gleason skorlamasından bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir (14). PSMA ifadesi hastalığın biyolojik davranışını gösteren önemli bir biyolojik özelliktir. Daha da önemlisi immünohistokimyasal çalışmalarla Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen yarısayısal parametreler (Standardize edilmiş tutulum değeri - SUV) ile PSMA ifadesi arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermektedir (15). Ancak, Gleason skorlaması ve PSMA ifadesi arasındaki ilişki prostat kanserinin hormon duyarlı evreye geçtiğinde önemi kalmamakta ve Gleason skorlaması ne olursa olsun bu evredeki prostat kanserinde PSMA çok yoğun bulunmaktadır.

Hormon Duyarlı Hastalıkta Androjen Blokajının (ADT) PSMA İfadesi Üzerine Etkisi

Her ne kadar son yıllarda kastrasyon duyarlı metastatik prostat kanserinde erken dönemde kemoterapi ve diğer abirateron asetat ve enzalutamid gibi 3. kuşak tedavi ilaçları kullanılmaya başlansa da erken dönemde ADT'nin etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle ADT tedavisinin PSMA ifadesi üzerindeki etkisinin bilinmesi gerekir. Üstelik bunun bir zaman süreci üzerindeki sonuçlarının bilinmesi tedavi cevabının değerlendirilmesinde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinin zamanlamasının belirlenmesi için gereklidir. Yapılan çok az sayıda çalışmada ortaya çıkan sonuçlar tutarlı gözükmemektedir. Yapılan erken dönem çalışmalar ADT'nin PSMA ifadesini artırdığına yönelik bulgular göstermişken sonradan yapılan kimi çalışmalar da bunun böyle olmadığını göstermiştir (16,17,18). PSMA ifadesindeki değişim ADT kullanımının süresine de bağlı olarak değişim göstermektedir (19). İlk birkaç hafta içerisinde PSMA yoğunluğunda artış görülürken 4. haftada azalım göstermektedir. Bu nedenle erken dönemde yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde alevlenme (flare) görülebileceği ve yanlış olarak progresyon şeklinde değerlendirilebileceği düşünülmüştür. ADT tedavisinin daha da uzun kullanım sürelerinde PSMA ifadesi ve tümör boyutunda azalma gözlenmektedir. Ancak, bu azalmanın ADT tedavisinin apoptotik etkisiyle mi yoksa PSMA yoğunluğunun veya PSMA ifadesinin tamamen ortadan kalkmasıyla mı olduğu belirsizdir. Daha da önemlisi PSMA yoğunluğundaki değişiklikler PSA düzeyi ve diğer görüntüleme sonuçlarıyla uyum göstermemektedir (Şekil 2).

Hormon Dirençli Prostat Kanserinde Kemoterapi ve Androjen Blokajının (ADT) PSMA İfadesine Etkisi

Hormon dirençli prostat kanseri çalışmalarında da hormona duyarlı hastalarda yapılan çalışmalarla aşağı yukarı benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Özellikle enzatulamit tedavisinin PSMA ifadesini artırdığını ve hatta Lu-177 PSMA tedavisinde birlikte kullanımının tutulumu (uptake) artırdığını ve tedavinin daha etkin olabileceğini düşündüren bulgular olmakla beraber bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır (20,21). Doseksel gibi kemoterapötikler ise PSMA ifadesini azaltmaktadır (22). Ama bu durumun sitotoksik etkiyle tümörün küçülmesine mi yoksa PSMA ifadesinin azalmasına mı bağlı olduğu belli değildir.

Ga-68 PSMA PET/BT Bulgularının Klinik Durum ile Uyumsuzluğu

Yapılan kimi retrospektif çalışmalarda Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri ve bu görüntülerden çıkarılan SUV değerleri, tümör hacmi ve tümör yükü gibi parametrelerin



Şekil 2. Altmış dokuz yaşında, metastatik hormon duyarlı prostat kanseri: Gleason skoru: 3+4=7, PSA: 6.61 ng/mL, HT+doseksel+abirateron asetat, tedavi sonrası PSA: 0,15 ng/mL, Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik lezyonlarının büyük kısmı kaybolmuş, ancak birkaç tanesi hala düşük yoğunlukta PSMA ifadesi gösteriyor. Bu gerileme olarak değerlendirilip tedaviye devam mı edilmeli, yoksa farklı biyolojik özellikte metastatik lezyonlar var diyerek tedavi planı değiştirilmeli mi? Bu durum henüz açık değildir

PSA: Prostat spesifik antijen, PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

tedavi cevabı değerlendirilmesinde kullanılabileceği ve tümör yükü ve tümör hacmindeki değişimlerin hastalığın klinik durumu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (23). Ancak yapılan çalışmalar Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinin zamanlaması hakkında tutarlı bir veri vermemektedir. Üstelik bu çalışmalarda kullanılan tedavi yöntemleri de tutarlılık göstermemektedir. Örneğin ADT tedavisinden sonra 4. haftadan itibaren PSMA yoğunluğunda azalma izlenirken radyoterapiden sonra en erken 4. aydan sonra PSMA yoğunluğunda azalma izlenmektedir. Bunların dışında Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde tedavi öncesi görülen lezyonlar kaybolurken tedavi sonrası yeni lezyonların ortaya çıktığı gözlenmektedir (24). Bu durumun klinik değerlendirilmesinin progresyon olup olmadığı belli değildir. Var olan lezyonların ortadan kalkmasına rağmen tedavi altında PSA düzeyinden bağımsız olarak yeni lezyonların ortaya çıkması, bu lezyonların biyolojik özelliklerinin farklı olduğunu tartışmasız olarak ortaya koymaktadır. Ancak, bu durumun klinik yansımalarının ne olduğu belirsizdir. Bu hastalarda nasıl bir tedavi değişikliği yapılması gerektiği bilinmemektedir.

Sonuç olarak prostat kanserinin tedavi cevabı değerlendirilmesi için kullanılan PCWG3 kriterleri sağlıklı bir değerlendirme için yetersizdir. Bu kriterlere bağlı olarak yapılan klinik araştırma sonuçlarının güvenilir olma olasılığı vardır. Başka değerlendirme kriterlerine gereksinim olduğu açıktır. Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi prostat kanserinin evrelemesinde ve yeniden evrelemesinde olağanüstü sonuçlar vermiş ve kılavuzlarda yerini almıştır. Ancak, tedavi cevabının değerlendirilmesindeki değeri henüz belli olmamıştır. Kullanılan ilaçlar ve hastalığın biyolojik evresine göre farklı sonuçlar alınabilmektedir. Tedavi sonrası uygulama zamanı ve Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının tedavi cevabındaki önemi henüz tanımlanmamıştır. Elimizdeki veriler çok sınırlıdır ve gerek uygulanan tedaviler gerekse hastalığın biyolojik durumu nedeniyle karşılaştırılabilir gözükmemektedir. Ga-68 PSMA PET/BT'nin tedavi cevabının değerlendirilmesindeki yerinin belirlenebilmesi için standardizasyonun sağlanması ve daha çok temel bilim çalışmasına gereksinim vardır. Çok yakın zamanda Fanti ve ark. (25) standardizasyon ve değerlendirme için bir yöntem önerisi yayımlamıştır. Bu önerinin uygulama sonuçlarını ve tartışmalarını beklemek gerekir.

Kaynaklar

1. Bagguley D, Ong S, Buteau J, et al. Role of PSMA PET/CT imaging in the diagnosis, staging and restaging of prostate cancer. *Future Oncol* 2021;17:2225-2241.

2. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77:403-417.
3. 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.
4. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-150S.
5. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-1159.
6. 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.
7. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific 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;395:1208-1216.
8. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;168:9-12.
9. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77:365-372.
10. Neale JH, Yamamoto T. N-acetylaspartylglutamate (NAAG) and glutamate carboxypeptidase II: An abundant peptide neurotransmitter-enzyme system with multiple clinical applications. *Prog Neurobiol* 2020;184:101722.
11. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem* 2010;53:5333-5341.
12. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3:81-85.
13. 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.
14. Hupe MC, Philippi C, Roth D, et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol* 2018;8:623.
15. Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, et al. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun* 2019;40:86-91.
16. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al. 68Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med* 2017;58:81-84.
17. Liu T, Wu LY, Fulton MD, Johnson JM, Berkman CE. Prolonged androgen deprivation leads to downregulation of androgen receptor and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2012;41:2087-2092.
18. Onal C, Guler OC, Torun N, Reyhan M, Yapar AF. The effect of androgen deprivation therapy on 68Ga-PSMA tracer uptake in non-metastatic prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:632-641.
19. Aggarwal R, Wei X, Kim W, et al. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1:78-82.
20. Lückerrath K, Wei L, Fendler WP, et al. Preclinical evaluation of PSMA expression in response to androgen receptor blockade for theranostics in prostate cancer. *EJNMMI Res* 2018;8:96.
21. Murga JD, Moorji SM, Han AQ, Magargal WW, DiPippo VA, Olson WC. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate* 2015;75:242-254.
22. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:602-612.
23. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, et al. 68Ga-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.
24. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M, et al. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2045-2054.
25. Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med* 2020;61:678-682.