

# Uloga PSMA PET-CT-a u dijagnostičkoj obradi bolesnika s karcinomom prostate

---

Magdić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:611063>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivan Magdić

ULOGA PSMA PET-CT-A U DIJAGNOSTIČKOJ OBRADI BOLESNIKA S  
KARCINOMOM PROSTATE

Diplomski rad



SVEUČILIŠTE U RIJECI - MEDICINSKI FAKULTET

Rijeka, 2024. godina

Mentor rada: doc.dr.sc. Kristian Krpina, dr.med.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Kristian Krpina, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 19. lipnja 2024.g. na Katedri za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.
2. Izv. prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.
3. Izv. prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.

Rad sadrži 43 stranice, 0 slika, 0 tablica, 45 literaturnih navoda.

## **Posveta i zahvala**

*Ovaj rad posvećujem svima onima koji su bili uz mene tijekom studiranja i pisanja ovog rada, posebno obitelji, zaručnici i svim prijateljima bez čije podrške sva postignuća koja sam ostvario ne bi bila moguća.*

*Ovim putem se zahvaljujem svom mentoru Doc.dr.sc. Kristianu Krpini, dr.med. koji mi je puno pomogao u pisanju ovog rada.*

# Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Svrha rada</b> .....	2
<b>3. Karcinom prostate</b> .....	2
<b>3.1. Epidemiologija karcinoma prostate</b> .....	3
<b>3.2. Etiologija karcinoma prostate</b> .....	3
<b>3.3. Klinička slika karcinoma prostate</b> .....	4
<b>3.4. Konvencionalne slikovne metode u dijagnozi i praćenju karcinoma prostate</b> .....	5
<b>3.5. Liječenje bolesnika s karcinomom prostate</b> .....	7
<b>3.6. Praćenje bolesnika nakon provedenog liječenja karcinoma prostate</b> .....	11
<b>4. PSMA PET-CT</b> .....	12
<b>4.1. Uvod u PET-CT</b> .....	12
<b>4.2. PSMA i tehnika PSMA PET-CT snimanja</b> .....	14
<b>4.3. PSMA PET-CT: slikovna dijagnostička metoda koja je promijenila urološku onkologiju.</b> 18	
<b>4.3.1. Biokemijski recidiv nakon radikalne prostatektomije</b> .....	18
<b>4.3.2. Biokemijski recidiv nakon radioterapije</b> .....	23
<b>4.3.3. Biokemijski recidiv nakon hormonske terapije</b> .....	26
<b>4.3.4. Mogućnost korištenja PSMA PET-CT-a u inicijalnom kliničkom stupnjevanju</b> .....	30
<b>5. Rasprava</b> .....	33
<b>6. Zaključak</b> .....	35
<b>7. Sažetak</b> .....	36
<b>8. Summary</b> .....	37
<b>9. Literatura</b> .....	38
<b>10. Životopis</b> .....	43

## Popis skraćenica i akronima

- ADC (*engl. Apparent diffusion coefficient*)- prividni koeficijent difuzije
- ADT (*engl. androgen deprivation therapy*)- terapija androgene deprivacije
- BPH- benigna hiperplazija prostate
- BRCA (*engl. BReast CAncer gene* )- gen karcinoma dojke
- CT (*engl. computed tomography* )- kompjutorizirana tomografija
- DCE (*engl. dynamic contrast enhancement* )- dinamičko pojačanje kontrasta
- DRP - digitorektalni pregled
- EANM (*engl. The European Association of Nuclear Medicine*)- Europsko udruženje za nuklearnu medicinu
- EAU (*engl. European Association of Urology*)- Europsko urološko udruženje
- ESMO (*engl. European Society of Medical Oncology*)- Europsko društvo za medicinsku onkologiju
- F18-FDG-18F- fluorodeoksiglukoza
- F-18-NaF- F-18natrijev fluorid
- F-18-PSMA-1007 – F-18-prostata specifični membranozni antigen-1007
- FDG- fluorodeoksiglukoza
- FSH- folikulostimulacijski hormon
- Ga-68-PSMA – galij-68 prostata specifični membranski antigen
- HDR (*engl. High Dose Rate*)- zračenjem visokim brzinama doza
- IGF-1 (*engl. Insulin-like growth factor 1*)- faktora rasta sličan inzulinu 1
- IGRT (*engl. Image-guided radiation therapy*) slikovno vođena radioterapija
- IMRT (*engl. Intensity-modulated radiation therapy*)- radioterapija modulirana intenzitetom
- LH - luteinizacijski hormon
- LHRH (*engl. luteinizing hormone-releasing hormone*)- hormon koji oslobađa luteinizacijski hormon
- mpMR (*engl. multiparametric magnetic resonance*)- multiparametrijska magnetna rezonanca
- MSCT (*engl. multislice computed tomography*) - višeslojna kompjutorizirana tomografija
- PET (*engl. positron emission tomography*)- pozitronska emisijska tomografija
- PET/CT – pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom

PSA - prostata specifični antigen

PSMA (*engl. prostate-specific membrane antigen*)- prostata specifični membranski antigen

QUADAS-2 (*engl. Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*)

RTG – rentgenska pretraga

SBRT (*engl. Stereotactic body radiotherapy*)- stereotaksična ekstrakranijalna radioterapija

SNMMI (*engl. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's*)- Udruženje nuklearne medicine i molekularne slikovne dijagnostike

Tc99 – tehnecij 99

TNM – sustav stupnjevanja tumora

TRUS (*engl. transrectal ultrasound*)- transrektalni ultrazvuk

VMAT (*engl. Volumetric modulated arc therapy* - volumetrijski lučna radioterapija

# 1. Uvod

Rak prostate najčešći je karcinom u zapadnim zemljama te predstavlja značajan javno-zdravstveni problem (1,2). Trenutni dijagnostički protokol u svakodnevnoj kliničkoj praksi predstavljaju digitorektalni pregled, PSA, mpMR prostate i biopsija prostate. Prostata specifični antigen (PSA) predstavlja temelj probira na karcinom prostate. Analizom krvi se utvrđuje razina PSA, s graničnom razinom od 2.5-4 ng/mL (ovisno o dobi). Povišene vrijednosti PSA u pravilu indiciraju dodatna testiranja i preglede. PSA je specifičan za prostatu, ali ne nužno i za rak prostate pa može upućivati i na benigne kliničke entitete kao što su benigna hiperplazija prostate (BPH) i prostatitis (1,4). Temelj postavljanja dijagnoze karcinoma predstavlja TRUS-om vođena biopsija prostate (3). Biopsija je trenutno jedina pouzdana metoda dijagnostike raka prostate. Posljednjih godina, s povećanom dostupnošću novih molekularnih markera kao i uvođenjem naprednih tehnika slikovne dijagnostike (mpMR i PSMA-PET CT), došlo je do individualizacije ne samo u probiru pacijenata na karcinom prostate, već i u dijagnostici i liječenju raka prostate (1).

PSMA je smješten u apikalnom epitelu sekretornih kanala prostate. To je transmembranski protein koji se sastoji od 750 aminokiselina. Fiziološka uloga samog PSMA nije dovoljno razjašnjena, ali se zna da posjeduje enzimsku ulogu u cijepanju  $\alpha$ -vezanog glutamata iz N-acetilaspartil glutamata i  $\gamma$ -vezanih glutamata iz poliglutamiranog folata. U karcinomu prostate se događa njegova translokacija na luminalnu površinu kanalića s izraženom prekomjernom ekspresijom, što se ne viđa u drugim bolestima prostate (5). Stoga PET CT s radiofarmakom usmjerenim prema PSMA i prekomjernom ekspresijom navedenog značajno utječe na dijagnozu samog karcinoma. Npr. PSMA PET CT snimanje može utvrditi metastaze kada je razina prostata specifičnog antigena (PSA) izrazito niska (6).



Glavna tema ovog rada bila bi usporedba konvencionalne slikovne dijagnostike u svrhu kliničkog stupnjevanja kao i detekcije karcinoma prostate s „novom” slikovnom dijagnostikom (PSMA-PET CT) te utvrđivanje potencijalne koristi uvođenja takve dijagnostike u svakodnevnu praksu.

## **2. Svrha rada**

Karcinom prostate najčešća je maligna bolest u muškaraca te veliki javnozdravstveni problem u Hrvatskoj i u svijetu. Svrha ovog rada je približiti potencijal PSMA molekule te istaknuti razlike između novih (PSMA PET-CT) i konvencionalnih (CT, mpMRI i scintigrafija skeleta) slikovnih dijagnostičkih metoda u prepoznavanju relapsa i inicijalnom određivanju stadija karcinoma prostate.

## **3. Karcinom prostate**

Karcinom prostate najčešća je maligna bolest u muškaraca. Obično je smješten u perifernoj zoni prostate, a po patohistološkom tipu je u velikoj većini slučajeva adenokarcinom. U današnje vrijeme dijagnoza karcinoma prostate većinom se postavlja kod bolesnika bez izražene kliničke slike na temelju iglene biopsije koja se najčešće indicira zbog povećanog prostatičkog specifičnog antigena (PSA) ili abnormalnog nalaza digitorektalnog pregleda (7,8).

### **3.1. Epidemiologija karcinoma prostate**

Karcinom prostate je globalni javno-zdravstveni problem koji opterećuje zdravstveni sustav ne samo u Hrvatskoj nego i u svim ostalim razvijenim zemljama. Ovaj je karcinom najčešća novodijagnosticirana maligna bolest među muškarcima u Hrvatskoj. Prema podacima Registra za rak, u 2020. godini je zabilježeno 2.299 slučajeva (stopa 116,8/100 000) karcinom prostate. Prema najnovijim dostupnim podacima o smrtnosti u Hrvatskoj za 2021. godinu, karcinom prostate je bio deveti najčešći uzrok smrti kod muškaraca s 805 smrtnih slučajeva (gruba stopa 43,1/100 000). To ga čini trećim najčešćim uzrokom smrti među muškarcima zbog karcinoma, odmah iza karcinoma pluća i kolorektalnog karcinoma. Prema podacima Europskog urološkog udruženja (EAU) učestalost karcinoma prostate u dobi <30 godina iznosi 5%, a u dobi >79 godina iznosi 59% što znači da rastom udjela starije populacije imamo i veću prevalenciju karcinoma prostate (9).

Petogodišnje preživljenje (engl. net survival) od raka prostate u Hrvatskoj za pacijente dijagnosticirane između 2010. i 2014. godine, prema istraživanju CONCORD-3, iznosilo je 80,9%. To je svrstalo Hrvatsku u kategoriju pet europskih zemalja s najnižim stopama preživljenja. Prema najnovijim podacima Registra za rak RH, petogodišnje preživljenje za pacijente dijagnosticirane između 2012. i 2016. godine (s praćenjem do kraja 2021. godine) iznosi 82,4%. Međutim, postoji značajna varijacija u preživljenju ovisno o regiji prebivališta pacijenata, sa stopama od 77,7% u Sjevernoj Hrvatskoj do 87,1% u Gradu Zagrebu (10).

### **3.2. Etiologija karcinoma prostate**

Točan uzrok karcinoma prostate je i dalje nepoznat, ali se smatra da postoje čimbenici koji doprinose pojavi te bolesti, a oni uključuju: etničku pripadnost, dob, obiteljsku anamnezu,

genetiku, pušenje, konzumaciju alkohola, pretilost. Što se tiče etničke pripadnosti dokazano je da muškarci crnog afričkog podrijetla imaju veću učestalost te lošiju prognozu samog karcinoma. Šansa za razvoj karcinoma prostate raste s godinama, od 0,005 % kod muškaraca mlađih od 39 godina do 2,2 % kod muškaraca od 40 do 59 godina te 13,7 % kod muškaraca od 60 do 79 godina. Isto tako utvrđeno je da muškarci koji u obitelji imaju oca ili brata s dijagnozom karcinoma prostate imaju 2-4 puta veći rizik od razvijanja te bolesti. Rizik zbog genetskih čimbenika raste ne samo s brojem oboljelih srodnika već i sa smanjenjem dobi u trenutku dijagnoze. Navodi se kako je rizik od karcinoma prostate kod muških članova obitelji vezan uz mutaciju BRCA gena. Prema meta-analizi Hunchareka i suradnika dokazana je povezanost pušenja i karcinoma prostate. Veći rizik od karcinoma imaju pušači koji količinski više konzumiraju duhanske proizvode te isto tako imaju veću učestalost smrtnog ishoda. Caoa i Maa-u u svojoj meta-analizi utvrdili su povezanost pretilosti i karcinoma prostate s naglaskom na faktore poput faktora-rasta-sličnog-inzulinu 1 (IGF-1), spolnih hormona i adipokina čiji je disbalans karakterističan za pacijente koji su pretili i koji imaju povećani indeks tjelesne mase. Od svih navedenih rizičnih faktora jedino su dob i etnička pripadnost u potpunosti dokazani i imaju potvrdnu kliničku vrijednost (11).

### **3.3. Klinička slika karcinoma prostate**

Karcinom prostate u većini je slučajeva asimptomatska bolest. Mjerenje PSA (test probira) doveo je do toga da se asimptomatski bolesnici dijagnosticiraju prije pojave simptoma vezanih uz širenje karcinoma. Klinička slika karcinoma prostate razlikuje se ovisno o stadiju bolesti i važno je naglasti da u svakom od tih stadija u većini slučajeva klinička prezentacija izostaje. Najčešći simptomi lokalizirane bolesti koji se mogu javiti su skupina simptoma donjeg urinarnog trakta (simptomi punjenja i pohrane urina, mikcijski te postmikcijski simptomi). Isto

tako u bolesnika s lokaliziranom bolesti može doći do hematospermije, hematurije i perianalne nelagode. Lokalno-uznapredovali karcinom najčešće otkrivamo patološkim nalazom digitorektalnog pregleda (DRP). Patološki nalaz je definiran palpacijom asimetričnog povećanja prostate, nodulom ili fiksiranom čvrstom masom. Kod lokalno-uznapredovalog karcinoma mogu biti prisutni svi gore spomenuti simptomi lokalizirane bolesti uz vrlo rijetko prijašnje ili rektalnu obstrukciju. Kod metastatske bolesti uz prijašnje navedene simptome mogu se javiti bol u kostima, patološki prijelomi, otok donjih udova (zbog poremećaja limfne drenaže), anoreksija, gubitak težine, neurološki simptomi (zbog kompresije kralježnične moždine), anemija, dispneja, žutica (12-14).

### **3.4. Konvencionalne slikovne metode u dijagnozi i praćenju karcinoma prostate**

Kompjuterizirana tomografija (CT), scintigrafija kostiju tehnecijem 99m i multiparametrijska magnetska rezonanca u današnje vrijeme su temeljne slikovne metode dijagnostike i praćenja karcinoma prostate. Multiparametrijska magnetska rezonancija (mpMRI) sve se više koristi u inicijalnoj dijagnostici promjena u prostati te se koristi u utvrđivanju limfnog statusa i koštanih metastaza uz odsustvo ionizirajućeg zračenja (15,16). Kompjuterizirana tomografija (CT) koristi se pretežno za procjenu visceralnih metastaza kao i statusa limfnih čvorova. Scintigrafija kostiju se koristi za procjenu koštanih metastaza.

Multiparametrijska magnetska rezonancija (mpMRI) prostate je dijagnostička metoda koja nudi sveobuhvatne informacije o prostati i potencijalnim patološkim stanjima, kao što je karcinom prostate. Ova tehnika koristi integraciju nekoliko sekvenci snimanja magnetske rezonancije: T1- ponderirane (T1WI) i T2- ponderirane sekvence (T2WI), DCE sekvenca (engl. dynamic

contrast enhancement - dinamičko pojačanje kontrasta), difuzijski mjerenu sekvencu u transverzalnoj ravnini te ADC mape koje su automatski izračunate računalom radne jedinice MR uređaja. T1WI sekvence se pretežno koristi za otkrivanje limfnih čvorova i metastaza nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva (gadolinij), kao i za prepoznavanje krvarenja u prostati i sjemenim mjehurićima nakon biopsije. Međutim, T2WI detektira signale niskog intenziteta u tumorskom tkivu, omogućujući precizno ocrtavanje kapsule prostate kao i identifikaciju ekstraprostatične ekstenzije i invazije sjemenih mjehurića. T2WI sekvence, međutim, nisu dovoljne za identifikaciju karcinoma u središnjoj i prijelaznoj zoni prostate (9,17). Tumorska angiogeneza se vidi u DCEI sekvencama. Ti nizovi procjenjuju vaskularnost tumora prije, tijekom i nakon primjene kontrastnog sredstva (gadolinij). Razina kontrastnog sredstva raste kao odgovor na dva čimbenika: povećanje u mikrovaskularnoj gustoći u stijenci kapilara (wash-in) i povećanje distribucije brzine razgradnje (wash-out). Difuzijske mjerene sekvence u transverzalnoj ravnini daju funkcionalnu sliku korištenjem protonske difuzije molekula vode. Slike visoke b-vrijednosti i mapa prividnog koeficijenta difuzije (ADC) obično su uključeni u ove nizove na kojima se karcinom prostate pokazuje kao hipointenzivna područja. U usporedbi s normalnim tkivom, regije raka s ograničenom difuzijom mogu se jasnije vidjeti na slikama s visokom b-vrijednošću te s time dobivamo dodatne informacije o agresivnosti tumora. Ove sekvence mogu detektirati tumorske promjene koje se nalaze uz prednju fibromuskularnu stromu, u subkapsularnom području te na vrhu i bazi žlijezde (17).

Scintigrafija kostiju je izuzetno bitna metoda u dijagnosticiranju koštanih metastaza kod karcinoma prostate iz razloga što skelet predstavljaju glavno metastatsko sjelo u oko 80% slučajeva (18). U snimanju koristi se radiofarmak  $^{99m}\text{Tc}$ -označen metilen disfosfonat (MDP) koji se taloži u područja kostiju gdje postoji povećana osteoblastična aktivnost. U interpretaciji nalaza scintigrafije treba biti oprezan iz razloga što metastaze nisu jedino stanje koju uzrokuje žarišno povećanje taloženja navedenog radiofarmaka. Tu još spadaju prijelomi, osteomijelitis,

tuberkuloza te neke benigne lezije kostiju kao što je npr. osteom. Metastaze karcinoma prostate u većini slučajeva smještene su u kostima kralježnice i čine je višestruka žarišta (pojedinačna su izuzetno rijetka) (14).

### **3.5. Liječenje bolesnika s karcinomom prostate**

Liječenje karcinoma prostate ovisi o dobi pacijenta, TNM stadiju, koncentraciji PSA te o patohistološkom gradusu (13). Možemo ga podijeliti na kirurško i onkološko. Kirurško liječenje obuhvaća radikalnu prostatektomiju, zdjeličnu limfadenektomiju te kiruršku kastraciju, a u onkološko liječenje spada hormonalna terapija, kemoterapija i zračenje.

Zlatni standard u liječenju lokaliziranog karcinoma prostate je radikalna prostatektomija (19). Ona obuhvaća kompletno odstranjenje prostate uz uklanjanje seminalnih vezikula. Otvorena, laparoscopska i robotski potpomognuta su operativne tehnike kojima se radikalna prostatektomija može izvesti. Robotski potpomognuta prostatektomija ima manje izražene perioperativne komplikacije te brži oporavak, a glede kasnijih komplikacija i kontrole bolesti tu je istovjetna kao i ostale operativne tehnike. Cilj svih operativnih tehnika je isti: u potpunosti ukloniti prostatu sa seminalnim vezikulama, uspostaviti anastomozu vrata mokraćnog mjehura i bataljka uretre uz očuvanje regulacije mokrenja i erektilne funkcije (ako je moguće). Radikalna prostatektomija se izvodi kod bolesnika kod kojih se može postići kompletno odstranjenje prostate, kod onih kojima je očekivano trajanje života najmanje 10 godina te kod bolesnika kojima zahvat nije kontraindiciran. Na ovaj način mogu biti liječeni pacijenti T<sub>1a,b</sub> i c, T<sub>2</sub>, te T<sub>3</sub> stadija kada je ekstrakapsularna ekstenzija unilateralna, PSA manji od 20 ng/ml, a Gleason score manji od 8. Kontraindikacije za zahvat su: loše opće stanje bolesnika, loš kardiopulmonalni status, kaheksija, teške konkomitantne bolesti (anemija, svježi cerebralni inzult, infarkt miokarda, koagulopatije postojanje druge maligne bolesti ili prethodno zračenje

operacijskog polja). Komplikacije ovog kirurškog zahvata su podudarne komplikacijama ostalih kirurških zahvata. Krvarenje je moguće za vrijeme samog zahvata, ali i nakon istog. Dehiscencija anastomoze i istjecanje urina u preperitonealni prostor je isto tako moguća rana komplikacija, a liječi se zadržavanjem urinskog katetera kroz duži vremenski period. U kasnije poslijeoperacijske komplikacije spadaju inkontinencija, impotencija i infekcija same rane. „Nerve-sparing“ tehnika je opravdana kod bolesnika s niskim rizikom od izvanprostatičnog širenja bolesti, a s njome se smanjuje vjerojatnost impotencije kao komplikacije. Treba biti na oprezu kod primjene te tehnike jer nastojanjem očuvanja živčanog tkiva smanjuje se radikalitet samog zahvata. Plućna embolija, dehiscencija rane i laporocela su isto tako moguće komplikacije radikalne prostatektomije, ali su izuzetno rijetke (13,20).

Važno je provesti proširenu zdjeličnu limfadenektomiju kod osoba kod kojih je rizik od zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova (utvrđen prijeoperacijskim nomogramom) veći od 5%. Čvorovi u obturatornoj jami kranijalno i kaudalno od obturatornog živca, čvorovi medijalno i lateralno od unutarnje ilijačne arterije i čvorovi duž vanjske ilijačne arterije i vene moraju biti uklonjeni. Zdjelična limfadenektomija je važna komponenta u dijagnostici i određivanju prognoze karcinoma prostate. Kod bolesnika kod kojih se primjenjuje multimodalni pristup liječenja primjenom adjuvantne radioterapije i hormonske terapije dokazan je pozitivan učinak na ukupno i karcinom-specifično preživljenje (21,22).

Kirurška kastracija označava uklanjanje obaju testisa, epididimisa i dijela funikulusa (13). Uklanjanje tih struktura uzrokuje sniženje koncentracije testosterona u serumu te tako smanjuje rast kastracijski osjetljivih („naivnih“) karcinoma prostate. Komplikacije kirurške kastracije se funikulitis, apsces i hematoma skrotuma iako općenito gledajući komplikacije su vrlo rijetke u kliničkoj praksi. Same nuspojave koje se javljaju zbog sniženja razine testosterona su smanjen libido, erektilna disfunkcija, osteoporoza, napadaji vrućine, preznojavaње te psihički simptomi

kao što je manjak samopouzdanja, gubitak koncentracije i umor glavni su razlog odbijanja ovog načina liječenja (20,23).

Bitno je naglasiti da je velika većina karcinoma prostate osjetljiva na hormonsku deprivaciju stoga će kao što je već navedeno sniženje koncentracije testosterona u serumu znatno usporiti progresiju bolesti. Već smo rekli da sniženje razine testosterona možemo postići kirurškom kastracijom, ali moguća je i medikamentozna kastracija odnosno hormonalno liječenje. Lijekovi koji se najčešće primjenjuju za medikamentoznu kastraciju su LHRH agonisti. Kao što samo ime govori te kemijske tvari vežu se za LHRH receptore te svojim agonističkim načinom djelovanja dovode do porasta LH i FSH u serumu s time da posljedično nakon par tjedana dolazi do smanjena ukupne količine receptora te posljedično i pada razine testosterona u serumu koji može biti i niži od pada nakon kirurške kastracije. U tu skupinu lijekova spadaju goserelin, buserelin, triptorelin, leuprorelin. LHRH agonistima potrebno je pridružiti nesteroidne antiandrogene koje bi bolesnik trebao početi uzimati tjedan dana prije prve primjene agonista LHRH u trajanju od najmanje 4 tjedna. Nesteroidni antiandrogeni jesu: flutamid, nilutamid i bicalutamid. U današnje vrijeme izbjegava se kombinacija kastracije i nesteroidnih antiandrogena iz razloga što minimalno utječe na preživljenje, a rezultira brojnim nuspojavama. Antiandrogeni svoj učinak postižu vezanjem za testosteronske receptore (kompetitivno) te time inhibiraju hormonski učinak na prostatične stanice što smanjuje rast karcinoma izazivanjem apoptoze tumorskih stanica. Nuspojave medikamentozne kastracije istovjetne su nuspojavama kirurške kastracije. Prouzrokovane su smanjenom razinom testosterona te uzrokuju fizičke i psihičke promjene kod muškarca stoga je ponekad potrebna i psihološka potpora pacijentu. U prvoj godini liječenja potrebno je kontrolirati razinu testosterona svakih 3-6 mjeseci. Koncentracija testosterona u serumu ne bi smjela biti veća od 0,7 nmol/L, a ako prelazi tu granicu neophodno je zamjeniti LHRH agonist, dodati steroidne antiandrogene ili učiniti već spomenutu kiruršku kastraciju. Kod bolesnika s primarnom



metastatskom bolesti uz hormonsku deprivaciju potrebno je razmotriti implementaciju i drugih oblika liječenja kao što je uporaba kemoterapije ili radioterapije (13,20).

Kemoterapija kod karcinoma prostate se koristi u liječenju metastatske bolesti te se može primjeniti samostalno ili sa drugim oblicima liječenja. Docetaksel je prvi kemoterapeutik koji je rezultirao unaprijeđenjem ukupnog preživljenja metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju. Uz docetaksel koriste se još mitoksantron, kabazitaksel, karboplatina ili estramustin koji se najčešće kombiniraju sa kortikosteroidima ( deksametazon ili prednizon). Uz klasične nuspojave kemoterapije (kao što su mučnina, povraćanje gubitak kose...), primjenom docetaksela i kabazitaksela mogu se očekivati teške alergijske reakcije te periferna neuropatija koja se prezentira parestezijama udova (24,25).

Radioterapija je još jedan oblik onkološkog liječenja karcinoma prostate koji ima nekoliko modaliteta. Radikalno zračenje je jedan od modaliteta liječenja i svrha mu je izliječiti bolesnika za razliku od palijativnog zračenja kojem je cilj bolja regulacija simptoma ili usporenje progresije bolesti. Radioterapija modulirana intenzitetom (IMRT) i volumetrijski lučna radioterapija (VMAT) koristi se kao standard za zračenje karcinoma prostate uz slikovno navođenje (IGRT) koje se provodi konusnim CT-om, ultrazvukom ili nadziranjem radiofrekventnih markera. Što je doza zračenja pri radikalnoj radioterapiji veća, bolja je petogodišnja biokemijska kontrola bolesti. 74- 80 Gy je idealna doza kojom se prostata zrači. Transperinaelna brahiterapija je oblik radioterapije koji postiže slične rezultate kao radikalna prostatektomija zato su i indikacije slične te je pogodna za bolesnike kojima je kirurški zahvat kontraindiciran. Provodi se ubacivanjem trajnih ili privremenih izvora radioaktivnog zračenja u prostatu te zračenjem visokim brzinama doza (HDR). Komplikacije radioterapije kao onkološke metode liječenja bolesnika s karcinomom prostate su: nekroza, iradijacijski proktitis i cistitis, impotencija i inkontinencija (13,20).

### **3.6. Praćenje bolesnika nakon provedenog liječenja karcinoma prostate**

Kada imamo bolesnika kojem je radikalno kirurški liječena lokalizirana ili regionalno proširena bolest, ali bez metastaza, PSA kontroliramo 4-6 tjedana nakon provedenog inicijalnog liječenja. U tom trenu njegova vrijednost morala bi biti niža od 0,2 ng/mL, a ako je veća to nam ukazuje na i dalje prisutne tumorske stanice. Nakon liječenja zračenjem očekujemo stupnjeviti pad PSA, a vrijednost manja od 0,5 ng/mL nakon 3 godine povoljan je pokazatelj. Uz kontrolu PSA u serumu za praćenje bitna je redovita urološka kontrola bolesnika svakih 6 mjeseci prvih 5 godina, nakon toga jedanput na godinu. Kontrolnim pregledom kao što je već navedeno bitno je pratiti PSA. CT i MR abdomena i zdjelice, scintigrafija kostiju, RTG pluća, PET/CT nisu pretrage koje su nužne i opravdane u rutinskom praćenju bolesnika nakon lokoregionalnog liječenja. Opravdane su jedino zbog pogoršanja biokemijskih i hematoloških nalaza ili pojavom simptoma. Biopsija nakon radioterapije radi se jedino u svrhu donošenja terapijske odluke. Prema M Solarić i sur. „Smjernice za rak prostate“ nakon kirurškog liječenja povrat bolesti se smatra kada je razina PSA veća od 0,2 ng/mL u dva navrata uz odsustvo ostalih simptoma i znakova bolesti. U slučaju liječenja radikalnom radioterapijom rast PSA za više od 2 ng/mL u odnosu na najnižu mjerenu vrijednost (nadir PSA) uz odsustvo simptoma i znakova smatra se recidivom (13,20).

Kod metastatske bolesti inicijalni učinak terapije procjenjuje se nakon 3 do 6 mjeseci te su naredni pregledi potrebni u istom tom vremenskom rasponu ako je odgovor na terapiju zadovoljavajući. Inicijalna procjena sastoji se od anamneze i određivanja PSA. Kontrolni pregledi (svakih 3 do 6 mjeseci) moraju uključivati određivanje, kreatinina, alkalne fosfataze, određivanje PSA te uzimanje detaljne anamneze. Kod bolesnika s kastracijski osjetljivim metastatskim karcinomom scintigrafija se treba učiniti svakih 6 do 12 mjeseci, a kod kastracijski rezistentnog svaka 3 mjeseca. Kod bolesnika koji primaju antiandrogenu terapiju

inicijalna procjena čini se isto tako 3 do 6 mjeseca nakon početka liječenja, a daljnje kontrole ovise o uspješnosti liječenja odnosno regresiji bolesti koje uz gore navedene parametre pratimo i određivanjem vrijednosti testosterona. Antiandrogeni su hepatotoksični pa je isto tako važno nadzirati i jetrene enzime (13,20).

## **4. PSMA PET-CT**

### **4.1. Uvod u PET-CT**

PET (pozitronska emisijska tomografija) važna je molekularna slikovna tehnika koja se koristi u onkologiji. Kako se radi o molekularnoj tehnici, u usporedbi sa CT-om i MR-om, koji su anatomske slikovne tehnike, PET daje informacije o metabolizmu i funkciji na molekularnom i staničnom nivou. Posljedično tome PET ima manju prostornu rezoluciju (26).

S druge strane upotrebom anatomske slikovne tehnike moguće je točno locirati zahvaćene organe i lezije. Spajanjem PET-a i CT-a moguće je istovremeno identificirati i lokalizirati funkcijske abnormalnosti (27).

Prototip PET-CT skenera koji se koristi u kliničkoj slikovnoj dijagnostici, opisali su Beyer i suradnici. PET-CT skener omogućio je točno istovremeno registriranje funkcijskih i anatomske slike, korištenjem samo jednog uređaja, naspram odvojenih PET i CT skenera, bez potrebe da se pacijent premješta. Osim toga, prednost kombiniranog skenera je i u tome što daje sigurniju i točniju lokalizaciju regija, bez obzira na manju rezoluciju samog PET-a (28). PET-CT ima neprocjenjivu vrijednost u određivanju stadija tumora, planiranju terapije i procjeni odgovora na terapiju. Predstavlja jednu od najkorištenijih slikovnih metoda u onkologiji, a uz to je i

financijski isplativa. Očekuje se da će se primjena u budućnosti povećavati sa sve većom upotrebom radioaktivnih obilježivača. Uloga PET-CT-a u planiranju radioterapije bit će sve veća, što će omogućiti bolju pokrivenost tumora i manju toksičnost a time i oštećenje zdravog tkiva.

Indikacije za primjenu PET-CT-a su razlikovanje dobroćudnih od zloćudnih tumora, detekcija okultnog primarnog tumora kod pacijenata s metastatskom bolesti, određivanje stadija tumora, procjena odgovora na terapiju, procjena progresije ili relapsa bolesti, odabir prikladnog mjesta za biopsiju, planiranje zračenja i razlikovanje postterapijskih promjena od rezidualne bolesti.

Najčešće korišten radioaktivni obilježivač je  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksiglukoz (18F-FDG). Njegova raspodjela je usporediva s raspodjelom glukoze. Većinu malignih bolesti obilježava povećan metabolizam glukoze, zbog povećane ekspresije membranskih transportera glukoze i povećane ekspresije i aktivnosti glikolitičkog enzima heksokinaze. Heksokinaza vrši fosforilaciju 18F-FDG u 18F-FDG-6-fosfat bez daljnjeg metaboliziranja. Približno vrijeme poluraspada 18F-FDG-a je 110 minuta, što omogućuje skeniranje pacijenata na mjestima udaljenima od ciklotrona (26).

$^{11}\text{C}$ -kolin i  $^{18}\text{F}$ -kolin su prekursori za stvaranje fosfolipida stanične membrane i specifični su radioaktivni obilježivači koji specifično izdvoje i označe metabolizam membrane. Specifičnost tumorskih stanica su povećani metabolički procesi. PET dijagnostika kolinom dobra je metoda dijagnostike, a klinički je značajna uglavnom za karcinom prostate.  $^{11}\text{C}$ -kolin i  $^{18}\text{F}$ -kolin sve više se koriste u PET slikovnoj dijagnostici za karcinom prostate, među ostalim zato što karcinom prostate obilježava slabiji unos 18F-FDG-a u stanicu. Što se tiče učinkovitosti u dijagnostici te biodistribuciji, nema velike razlike među njima, jedino što se  $^{18}\text{F}$ -kolin prije pojavi u urinu. Koriste se prije planiranja radikalnog liječenja za otkrivanje okultnih metastaza ili kad je nalaz uobičajenih slikovnih tehnika negativan. Kod određivanja stadija tumora,  $^{11}\text{C}$ -kolin koristi se kod pacijenata s visokim rizikom ( primjerice kod onih s visokim PSA ili

Gleason zbrojem ) s ciljem da se utvrdi prisutnost izvanprostatičnih nodalnih i koštanih metastaza. Kod utvrđivanja N i M stadija, 11C- kolin pokazuje bolje rezultate nego klinički nomogrami, dok se kod stadija T nije pokazao učinkovit. Glavna indikacija za primjenu kolina u PET dijagnostici je u utvrđivanju relapsa karcinoma prostate (26,29).

<sup>18</sup>F-fluorid je radioaktivni obilježivač specifičan za koštano tkivo. Više studija pokazalo je da je ova metoda preciznija, osjetljivija i specifičnija u odnosu na scintigrafiju kostiju, te ima veću prostornu rezoluciju. PET-CT upotrijebljen s radiofarmakom natrijevim fluoridom, označenim s <sup>18</sup>F-fluoridom koristi se u procjeni prisutnosti koštanih metastaza kod različitih malignih bolesti. Aktivne osteoblastične lezije, kao i osteoblastična komponenta osteolitičnih lezija vrše brzi i pojačani unos <sup>18</sup>F-fluorida. To se događa zbog izmjene <sup>18</sup>F-fluoridnih iona sa hidroksilnim skupinama u kristalima hidroksiapatita. Trenutno se <sup>18</sup>F-fluorid smatra najobuhvatnijom slikovnom metodom za procjenu koštanih metastaza (30).

## **4.2. PSMA i tehnika PSMA PET-CT snimanja**

1987. godine Murphy i Horoszewicz sa svojim timom razvili su monoklonalno antitijelo 7E11-C5 (capromab) koje je prepoznavalo antigen koji je bio prisutan u serumu određenih bolesnika s karcinomom prostate. Već tada se pretpostavilo da bi taj antigen mogao značajno doprinijeti obradi bolesnika oboljelih od karcinoma prostate. Godine 1993. tim Hestona i Faira u Centru za rak Memorial Sloan Kettering uspješno je klonirao gen PSMA koristeći 7E11-C5. 7E11-C5 je imao svoja ograničenja pa su se razvijala i nova antitijela poput J591, koja su bila učinkovitija. Uz razvoj antitijela istraživanja su se usmjeravala isto tako i na razvoj malih molekula koje zovemo radiofarmaci kao što su <sup>18</sup>F-DCFBC i <sup>18</sup>F-DCFPyL čiji je afinitet bio visok za PSMA. Zechmannov tim u Sveučilišnoj bolnici Heidelberg objavio je prvo kliničko iskustvo PET/CT snimanja s <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 2012. godine. Ederov tim, zajedno s

Kratochwilom i sur. (Sveučilišna bolnica Heidelberg), objavio je 2015. izvješća o stvaranju i početnim kliničkim iskustvima s ligandom PSMA-617 koja su bila obećavajuća (32).

Drugi nazivi za PSMA protein uključuju folat hidrolaza 1 i glutamat karboksipeptidaza II. Ovaj enzim je transmembranski glikoprotein koji se sastoji od tri dijela: unutarnji, transmembranski i vanjski dio. Devedeset i pet posto PSMA proteina je izvanstanično, a ovo područje može biti ciljano malim molekulama i terapeutima temeljenim na antitijelima za slikovne i terapijske svrhe. Međutim, treba imati na umu da PSMA nije u potpunosti specifičan za prostatu zbog toga što njegova minimalna ekspresija može biti detektirana i u bubrezima, žlijezdama slinovnicama, suznim žlijezdama, mozgu i crijevima pa i u normalnom tkivu prostate. Veliku ekspresiju PSMA (do 1000 puta) vidimo u karcinomu prostate iz razloga što se u karcinomu događa njegova translokacija na luminalnu površinu kanalića. Takvu translokaciju ne vidimo u drugim bolestima prostate kao što je hiperplazija prostate. Ekspresija PSMA, Gleasonov zbroj i razine PSA u serumu su u visokoj korelaciji. Agresivniji karcinomi imaju veću ekspresiju, a visoko diferencirani manju. Androgeni receptori reguliraju ekspresiju PSMA što je dokazano time da androgena deprivacija rezultira značajnim smanjenjem njegove ekspresije. 68Ga-PSMA-11 i 18F-DCFPyL koje ciljaju PSMA su male molekule koje su posljednje vrijeme dobile odobrenje od Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA). Ove molekule nove generacije, za razliku od prije spomenutih se puno brže izlučuju iz organizma i učinkovitije su u usporedbi sa starijim analogima koji su bili temeljeni na antitijelima. Mnogi radiofarmaci koji ciljaju na PSMA, uključujući 68Ga-PSMA-617, 18F-PSMA-1007, i 18F-rhPSMA-7.3, 68Ga-PSMA-I&T trenutno prolaze kliničke studije (33,34).

Pripremu pacijenta za PET snimanje su u detalje opisali Hamblen i Lowe. Isti protokol se primjenjuje za pacijente koji idu na PET/CT snimanje. Bitno je ispitati pacijenta o alergija prije aplikacije samog radiofarmaka. Prije samog pregleda, pacijente treba pripremiti na način da skinu sve metalne predmete (primjerice aparatiće za zube, narukvice, hlače s metalnim

patentom). To je potrebno zato što bi to moglo ometati CT skeniranje u smislu artefakata. Treba prevenirati pomake pacijenta, a to postizemo upotrebom oslonaca za koljena, glavu, vrat i ruke.

Europsko udruženje za nuklearnu medicinu (*engl. The European Association of Nuclear Medicine-EANM*) i Udruženje nuklearne medicine i molekularne slikovne dijagnostike (*engl. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's- SNMMI*) za 68Ga-PSMA-11 preporučuju snimanje s vremenom unosa od 60 minuta s preporučenim mokrenjem neposredno prije snimanja kako bi se upijanje 68Ga-PSMA-11 od strane mokraćnog mjehura svelo na minimum. Kod biokemijskog recidiva s PSA manjim od 1 ng/mL preporuča se odgođeno snimanje. Kako ne bi nastali artefakti tijekom snimanja zbog rezidualne aktivnosti u sabirnom sustavu preporuča se hiperhidracija ili primjena fursemida. Vrijeme unosa za 18F-PSMA iznosi između 60 i 120 minuta. Celijakalni, cervikalni i/ili presakralni limfni čvorovi mogu biti vidljivi na PET snimkama u sklopu normalne biodistribucije PSMA. Isto tako, PSMA pokazuje specifičnu distribuciju u proksimalnim bubrežnim tubulima, astrocitima, tankom crijevu, suznim žlijezdama i slinovnicama. Ovisno o vrsti radioliganda i dozi injekcije, procijenjeni koeficijent za učinkovitu dozu od PSMA PET liganda varira od 0,0116 do 0,022 mSv/MBq, što dovodi do procijenjenih učinkovitih doza u rasponu od 3,4 do 6,6 mSv. Vrijednosti su u skladu s onima drugih PET radiofarmaka, uključujući 18F-kolin (0,01 mSv/MBq). Pri korištenju 68Ga-PSMA PET bubrezi i suzne žlijezde apsorbiraju maksimalnu količinu zračenja. Izloženost zračenju pri CT skeniranju varira i ovisi o protokolu; učinkovita doza može biti u rasponu od 1 do 20 mSv (34).

Jasna je prednost PET-a u usporedbi s klasičnim slikovnim metodama zato što omogućava ispitivanje metaboličkih i molekularnih procesa unutar organizma na neinvazivan način. Radi se o promjenama metabolizma aminokiselina, masnih kiselina i glukoze. Osim toga tu su i promjene u proliferaciji stanica, statusu receptora, hipoksiji tumora i promjene protoka krvi. Što se tiče ranog i kasnog stadija karcinoma prostate, u njima nalazimo nekoliko aktivnih PET

markera: Ga68-PSMA, kolin (11C-kolin i 18F-kolin) i F-18-natrijev fluorid (18F-NaF). Oni su najviše proučavani. Iz velike količine podataka, može se izdvojiti kolin. On se pokazao kao vrijedan alat u procjeni ranog stadija karcinoma prostate. S druge strane u uznapredovaloj fazi bolesti koristimo 68Ga-PSMA i 18F- NaF (35). Kod karcinoma prostate najviše proučavana i potvrđena metoda PET snimanja je pomoću 68Ga ili 18F (33). 68Ga-PSMA je trenutno jedan od najuspješnijih radiofarmaka u dijagnostici karcinoma prostate. To se može zahvaliti njegovoj kliničkoj specifičnosti i dostupnosti. Naime, 68Ga se može dobiti iz 68Ge/68Ga generatorskog sustava. Za PET/CT slikovnu dijagnostiku dostupno je više niskomolekularnih liganada za ljudski PSMA, a koji su povezani sa kelatorom za stvaranje 68Ga kompleksa. Prvi put su PSMA ligandi, koji su označeni s 68Ga, proizvedeni u Sveučilištu Johns Hopkins na petkliničkim modelima. Međutim, u usporedbi s 68Ga, 18F-radioaktivni obilježivači imaju dulje vrijeme poluraspada (110 min naspram 68 min), što je praktičnije za centralizaciju proizvodnje i distribuciju (37, 38).

Prije dogovora termina s pacijentom, moraju se definirati jasne indikacije kako bi se utvrdilo je li za njega taj postupak prikladan. Kod pacijenta se određuje visina, tjelesna masa i osnovne kliničke informacije, kao što su: alergije, bubrežna funkcija, komorbiditeti, prateća urološka simptomatologija, prethodno liječenje (primjerice operacije, kemoterapija, radioterapija i ostalo) te tip karcinoma, vrijednost PSA i Gleasonov zbroj (36).

U prosincu 2020. godine FDA je odobrila primjenu 68Ga-PSMA-11 za dva klinička uvjeta, jedan kod muškaraca u kojih se sumnja na metastatsku bolest, a drugi kod muškaraca sa sumnjom na recidiv zbog povišene vrijednosti PSA u serumu. Europsko društvo za medicinsku onkologiju ( engl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) preporučuje upotrebu PSMA PET/CT slikovne dijagnostike u biokemijskom recidivu, iz razloga što u usporedbi s klasičnim tehnikama slikovne dijagnostike ima bolju osjetljivost i specifičnost. Prema EANM i SNMMI trenutno su indikacije za snimanje s 68Ga-PSMA ili drugim PSMA obilježenim radionuklidima:



biokemijski recidiv (posebno vrijednost PSA od 0,2 do 1 ng/mL), visokorizični pacijenti (PSA > 20 ng/mL, Gleasonov rezultat > 7 te klinički stadij T2c-3a), određivanje stadija prije i u tijeku terapije bolesnika s metastatskim kastracijski-rezistentnim karcinomom prostate, ciljana biopsija kod pacijenata s visokom sumnjom na karcinom prostate uz prijašnju negativnu biopsiju te praćenje liječenja metastatske bolesti (33).

### **4.3. PSMA PET-CT: slikovna dijagnostička metoda koja je promijenila urološku onkologiju**

Klinička vrijednost PSMA PET-CT-a danas je neosporiva u jednoj apsolutnoj indikaciji, a to je biokemijski recidiv, primjerice, nakon prijašnje radikalne prostatektomije, radioterapije ili terapije deprivacijom androgena. Neke studije navode da bi se PSMA PET-CT trebao koristiti za početno određivanje stadija karcinoma prostate, ali ta indikacija nije u potpunosti etablirana kao imperativna. Potrebne su daljnje studije te je u budućnosti moguća implementacija te metode u svakodnevnu praksu.

#### **4.3.1. Biokemijski recidiv nakon radikalne prostatektomije**

U 27-53% pacijenata koji se podvrgnu radikalnoj prostatektomiji javi se biokemijski recidiv, odnosno porast PSA u periodu postoperacijskog praćenja. Viši postoci povezani su sa predoperativnim rizikom i stadijem karcinoma. Stoga je rana dijagnoza metastaza ili lokoregionalnog recidiva ključna za usmjeravanje terapije s ciljem izlječenja. Nažalost, rani recidiv često se ne otkrije multiparametrijskom magnetskom rezonancijom zdjelice (mpMRI), kompjutoriziranom tomografijom (CT) ili scintigrafijom skeleta. Otkrivanje biokemijskog relapsa karcinoma prostate uvijek je bilo izazovno korištenjem konvencionalnih modaliteta

snimanja. Iz spoznaje da konvencionalne slikovne metode nisu dovoljne, proizlazi potreba za boljom dijagnostikom što je rezultiralo razvojem i unaprijeđenjem PSMA PET-CT dijagnostike. Ona predstavlja vrijedni dijagnostički alat koji može odrediti preciznu lokalizaciju rekurentnog karcinoma prostate što je izuzetno bitno u daljnjem liječenju (38,39,42).

Prema međunarodnim kliničkim smjernicama smatra se da je PSMA PET najprecizniji dijagnostički alat za otkrivanje biokemijskog relapsa bolesti. (39)

Bolesnici s biokemijskim relapsom karcinoma prostate imaju veći rizik od razvoja udaljenih metastaza i mortaliteta od karcinoma prostate. Rizik od recidiva karcinoma prostate predviđa se pomoću nekoliko parametara, što uključuje PSA u serumu i kinetiku PSA te rezultata Međunarodnog društva za urološku patologiju (engl. *International Society of Urological Pathology*, ISUP). Kod biokemijskog relapsa, od izuzetne je važnosti lokalizirati recidiv, što je bitno za potencijalno liječenje i spriječavanje napredovanja bolesti. Kad je razina PSA u porastu, važnu ulogu u takvom slučaju ima slikovna dijagnostika. S obzirom da su pacijenti u ranom stadiju biokemijskog relapsa još uvijek izlječivi, ključno je napraviti dobru i temeljitu slikovnu obradu u svrhu identifikacije mjesta recidiva i odabira najbolje metode liječenja. Pozitronska emisijska tomografija je pokazala svoju učinkovitost u otkrivanju metastatske bolesti u usporedbi s konvencionalnim slikovnim tehnikama, nakon uvođenja novih radiofarmaka poput  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, koji imaju bolju osjetljivost i specifičnost i ako su razine PSA niske. Kada je PSA  $>0,2$  ng/mL, smjernice „EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG“ preporučuju PSMA-PET snimanje, kao metodu slikovne dijagnostike. Međutim, pacijenti s biokemijskim relapsom raznolika su skupina; oni uključuju one koji su prvi put doživjeli relaps PSA, one koji su bili podvrgnuti radikalnoj radioterapiji, one koji nikad prije nisu uzimali hormone, one koji su dobili hormonsku terapiju, pa čak i one koji su primili kombinaciju terapija. S obzirom na raznoliku prirodu biokemijskog relapsa, mogu se osmisliti preciznije i prilagođenije smjernice za izvođenje  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET-a kod biokemijskog relapsa.

Trenutno dostupna literatura o ulozi PSMA PET-a kod biokemijskom recidivu raka prostate vrlo je različita u smislu karakteristika pacijenata. Na primjer, uključuje pacijente koji su imali primarni karcinom prostate liječen kirurškim zahvatom ili zračenjem, kao i pacijente koji su primali hormonsku terapiju tijekom biokemijskog recidiva.

Mapelli P, Ghezzi S. i suradnici u svojoj retrospektivnoj studiji istraživali su učinkovitost <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET u dijagnozi relapsa kod porasta PSA nakon radikalne prostatektomije. Studija je bila provedena na 253 pacijenta od lipnja 2020. do veljače 2022. Kriteriji za uključivanje u studiju uključivali su tri čimbenika: (1) povišene razine PSA; (2) prethodna radikalna prostatektomija i zdjelična limfadenektomija; i (3) dostupnost raznih kliničkih i patoloških karakteristika koje je trebalo ispitati, primjerice broj ispitanika, dob, ISUP rezultat, patološki T stadij, pozitivni kirurški rubovi, zahvaćenost limfnih čvorova. Kriteriji isključenja uključivali su dvije stvari: (1) bilo koji dodatni tretman povezan s karcinomom prostate prije, tijekom ili nakon radikalne prostatektomije; i (2) trajna bolest, koja je definirana kao PSA > 0,2 ng/mL nakon operacije.

U istraživanju je sudjelovalo 80 pacijenata, koji su bili podijeljeni u dvije grupe. Jedna grupa od 41 pacijenta bila je podvrgnuta PET-CT snimanju, a druga grupa u kojoj je bio 39 pacijent je bila na PET-MRI snimanju. PET-MRI snimanje je ostvareno uz pomoć sustava Signa PET/MRI 3 Tesla, dok je za PET/CT korišten sustav Discovery-STE i Discovery-690. PET-MRI snimke su učinjene prema prije objavljenom protokolu, a PET-CT snimke prema zajedničkim smjernicama EANM i SNMMI. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET snimke interpretirala su dva specijalista nuklearne medicine, na način da su pregledali PET, MRI, CT i spojene slike u aksijalnoj, koronarnoj i sagitalnoj ravnini u programu Advantage Workstation. U slučaju neslaganja ili nesigurnosti, slike su ponovno pregledavane sve dok se nije postigao dogovor. Uzorak distribucije <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 na razini cijelog tijela je procijenjen kvalitativno, a prisutnost povećanog unosa koji je odudarao od fiziološke raspodjele obilježivača se smatrao

pozitivnim rezultatom na malignu bolest. Anatomska mjesta su određena na temelju CT ili MRI snimki uz dodatak PET-a. Za 59 od 80 pacijenata bilo je dostupno kliničko ili instrumentalno praćenje. Na kontrolnom pregledu 21 od 59 nalaza potvrđeno je kao stvarno pozitivni, ali kod 5 od 59 pacijenata pozitivni rezultati na 68Ga-PSMA-11 PET nisu bili potkrijepljeni daljnjim podacima. U 9 od 80 pacijenata postojao je dokaz recidiva karcinoma prostate koji je zanemaren tijekom PET-a. Naposljetku, tijekom razdoblja praćenja niti jedan od 24 pacijenta koji su bili negativni na 68Ga-PSMA-11 PET nije pokazao nikakve znakove rekurentne bolesti. Kao posljedica toga dobivene su sljedeće vrijednosti: specifičnost = 0,83, točnost = 0,76, osjetljivost = 0,7, pozitivna prediktivna vrijednost = 0,81 i negativna prediktivna vrijednost = 0,73.

Vjerojatnost 68Ga-PSMA-11 PET pozitivnosti bila je veća u bolesnika s ISUP rezultatom od najmanje 4, pT od najmanje 3a ili višim razinama PSA (X2  $p = 0,037$ ,  $0,023$  za ISUP i pT stadij; i Fisher  $p = 0,005$  za PSA). S druge strane, prisutnost pozitivnih kirurških rubova i zahvaćenost limfnih čvorova tijekom prostatektomije nije bila u korelaciji sa stopom detekcije 68Ga-PSMA-11 PET ( $p > 0,05$ ). Univarijatna logistička regresijska analiza otkrila je značajnu korelaciju između povećane vjerojatnosti pozitivnog 68Ga-PSMA-11 PET-a i ISUP rezultata, pT stadija i razine PSA. U multivarijantnoj analizi, međutim, povećani rizik od pozitivnog PET-a potvrđen je samo za bolesnike s  $pT > 3a$  i značajno povišenim razinama PSA (OR = 3,53 i 3,18,  $p = 0,021$  odnosno  $0,004$ ). S druge strane, kada su svi faktori uzeti u obzir, utjecaj ISUP rezultata više nije bio značajan.

Kao zaključak ove studije, spoznalo se da je PSMA PET najpreciznija dostupna metoda snimanja za biokemijski relaps karcinoma prostate, a sada je i dio smjernica. Konkretno, opsežno je pokazano da je snimanje 68Ga-PSMA superiornije od kolin PET-a, koji je bio prethodna preferirana napredna dijagnostička metoda, osobito kada se radi o niskim razinama PSA i za bolesti limfnih čvorova. Utvrđeno je da su razine PSA u serumu  $> 1$  ng/mL najbolji prediktor pozitivnog nalaza PSMA-PET u trenutnom ispitivanju, koje je uključivalo prethodno

neliječene pacijente s biokemijskim relapsom nakon radikalne prostatektomije. Ovo je otkriće u skladu s postojećim istraživanjem, koje pokazuje da kada se povećaju vrijednosti PSA, raste i postotak pozitivnih 68Ga-PSMA-11 PET nalaza. Drugo veliko otkriće ove studije je da se stadij pT  $\geq$  3a nakon radikalne prostatektomije pokazao kao značajan prediktor 68Ga-PSMA-11 PET pozitivnog nalaza. Još veće razine osjetljivosti i specifičnosti 68Ga-PSMA-11 PET u biokemijskom recidivu karcinoma prostate ustanovili su Fendler i suradnici u svojoj prospektivnoj studiji. Razlika od istraživanja Mapelli P, Ghezzi S. i suradnika je u tome što je Fendlerova studija uključivala pacijente koji su liječeni raznim kombinacijama i s bolestima višeg rizika u vidu razine PSA (medijan od 2,1 ng/mL, naspram 0,345 ng/mL u prethodnom) (39).

18F-PSMA-1007 je isto tako nova vrsta radiofarmaka na bazi PSMA koja se koristi u dijagnostici u biokemijskom recidivu. Prijavljeno je da uporaba 18F-PSMA-1007 PET-a ima visoku učinkovitost detekcije u biokemijskom recidivu raka prostate nakon radikalne prostatektomije. Njegova dijagnostička točnost također je dokazana za određivanje stadija limfnih čvorova i biokemijski recidiv raka prostate u usporedbi s patohistološkim nalazima. Kada se 18F-PSMA-1007 PET/CT koristi za usmjeravanje ranog liječenja, upravljanje bolešću kod biokemijskog recidiva može se poboljšati za pacijente s niskim vrijednostima PSA ( $\leq$  2,0 ng/ml). U kliničkim uvjetima, fluktuacije vrijednosti PSA često se prate kako bi se procijenio njihov utjecaj na promjene u ponašanju karcinoma. Stoga je za postizanje najvećeg terapijskog ishoda ključno precizno odrediti mjesto recidivnih lezija. U usporedbi s 68Ga, 18F-radioaktivni obilježivači imaju dulje vrijeme poluraspada (110 min naspram 68 min), što je praktičnije za centralizaciju proizvodnje i distribuciju (38).

### 4.3.2. Biokemijski recidiv nakon radioterapije

Kao i nakon radikalne prostatektomije, tako i nakon radioterapije može doći do razvoja biokemijskog recidiva u oko 20-50% bolesnika (40). Radioterapija primarnog tumora uobičajena je terapija za lokalizirani karcinom prostate. Tradicionalno, biokemijski recidiv definiran je Phoenixovim kriterijem kao povećanje PSA od 2 ng/ml iznad najniže vrijednosti. Definicija predložena na konferenciji u Phoenixu 2005. godine postavlja brojna klinička pitanja za suvremenu kliničku praksu. Prvo, u nekim kliničkim okolnostima terapija zračenjem vanjskim zrakama (engl. *Stereotactic Body Radiation Therapy*, SBRT) u potpunosti je zamijenila konvencionalno frakcionirano EBRT, što predstavlja okruženje u kojem su razvijeni Phoenixovi kriteriji (41).

Subiela i suradnici u svojoj studiji imali su za cilj provesti sustavni pregled i metaanalizu učinkovitosti PSMA PET-CT-a u pacijenata u kojih se bilježi porast PSA nakon radikalne radioterapije, a koji nisu još dosegli Phoenixov prag za biokemijski recidiv, odnosno  $PSA \leq 2$  ng/mL. Podatke su pretraživali pomoću baza podataka PubMed/Medline, Embase i SCOPUS. Pregled sažetaka i članaka obavljen je od strane dvaju nezavisnih recenzenata. Osim toga, oni su analizirali kvalitetu studija korištenih u pregledu, upotrebom upitnika temeljenog na QUADAS-2 (engl. *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*). Metaanaliza provedena je korištenjem 14. verzije programa Stata. U njihovoj metaanalizi od 909 osoba, 202 su imale razinu PSA ispod 2 ng/ml. Prosječna dob kretala se od 64 do 75 godina. Četiri studije opisale su procjenu snimki od strane najmanje jednog kompetentnog radiologa ili specijalista nuklearne medicine, a četiri studije su koristile 68 Ga-PSMA-11 kao radiofarmak. U njihovoj metanalizi primijećeno je da je PSMA PET-CT postigao nezanemarivi postotak otkrivanja karcinoma u pacijenta s  $PSA \leq 2$  ng/ml, s više od 80% uspješnosti detekcije u onih bolesnika s  $PSA > 0,5$  ng/ml.

Svi lokalni recidivi bili su vjerojatniji u bolesnika s  $PSA \leq 2$  ng/ml, a nisu pronađene značajne razlike u mjestima s većim aviditetom prema PSMA-ligandu među onima s  $PSA < 2$  ng/ml i onima koji ispunjavaju Phoenix kriterije. Ova studija ima više prednosti, a prva od njih je ta da je skupna analiza dala do sada najveći uzorak pacijenata. U njoj se koristio PSMA PET-CT za procjenu recidiva nakon primarne radioterapije kada nivo PSA nije dosegao granicu utvrđenu Phoenixovim kriterijima. Drugo, većina studija je bila dosljedna u korištenju radioaktivnog obilježivača  $^{68}Ga$ . I treće, u većini studija snimke je analizirao specijalist radiologije ili nuklearne medicine. Posebnu pozornost treba obratiti na nekoliko točaka koje se odnose na izotope korištene u studijama koje su dio ove metaanalize. Dva izotopa ( $^{68}Ga$  i  $^{18}F$ ) koriste različite PSMA ligande. Nekoliko je studija pokazalo da  $^{18}F$ -PSMA-1007, zbog smanjenog izlučivanja tragova urinom i možda povećane prostorne razlučivosti za oslikavanje karcinoma prostate, može biti bolji od  $^{68}Ga$ -PSMA-11 u identificiranju lokalizirane bolesti. Nadalje, studije koje su koristile  $^{18}F$ -PSMA-1007 izvijestile su o poboljšanoj apsorpciji klinički manjih defekata kostiju. Svi ovi nalazi ukazuju na potrebu za prospektivnim studijama i mogu imati utjecaj na zaključke ove meta-analize. Stopa otkrivanja uočena u ovom istraživanju u skladu je s nalazima kliničkog ispitivanja s jednim krakom koje je uključivalo pacijente s biokemijskim recidivom karcinoma prostate, u kojem je početno zračenje primijenjeno na 27% pacijenata ( $n = 169$ ). U tom istraživanju, Fendler i sur. otkrili su da su u bolesnika s razinama PSA  $< 0,5$ ,  $0,5-1$ , odnosno  $1,0-2,0$  ng/ml, stope otkrivanja bile 38%, 57% i 84%. Ono što, međutim, nije dovoljno jasno je način na koji bi se PSMA PET-CT trebao koristiti u bolesnika nakon inicijalne terapije zračenjem. Međutim, na proces donošenja odluke o terapiji može utjecati lokalizacija mjesta recidiva pomoću PSMA PET-CT-a. Nije bilo razlika u lokacijama bolesti s većim aviditetom prema ligandu PSMA između pacijenata koji su zadovoljili Phoenixove kriterije i pacijenata koji to nisu u trenutnoj meta-analizi. Ovi se nalazi mogu, barem djelomično, objasniti širokim rasponom pojedinaca u

podskupini s PSA >2 ng/ml, što je moglo uzrokovati pristranost i heterogenost studije. Međutim, bitno je napomenuti da je ova meta-analiza utvrdila kako su pacijenti koji nisu zadovoljili PSA graničnu vrijednost sugeriranu Phoenixovim kriterijima imali veću vjerojatnost da će im se dijagnosticirati samo lokalna bolest. Ovi rezultati sugeriraju da se, iako je potrebno više istraživanja kako bi se to potvrdilo, PSMA PET-CT može koristiti za procjenu recidiva nakon primarne radioterapije kod pacijenata koji ne zadovoljavaju PSA graničnu vrijednost utvrđenu na konferenciji u Phoenixu. To omogućuje otkrivanje recidiva kod značajnog dijela pacijenata u vrijeme kada se lokalna terapija može sigurno koristiti. U vezi s tim, mnogi terapijski pristupi su navedeni samo za lokalni recidiv karcinoma prostate. To uključuje krioterapiju, fokusirani ultrazvuk visokog intenziteta i radikalnu prostatektomiju. Ponovno zračenje brahiterapijom ili EBRT je još jedna mogućnost. U skladu s tim, nedavna meta-analiza Vallea i suradnika nije pronašla statistički značajne razlike između bilo kojeg modaliteta i radikalne prostatektomije, s procijenjenom stopom preživljenja bez recidiva od 77-79% za brahiterapiju i 52-72% za krioterapiju, fokusirani ultrazvuk visokog intenziteta i radikalnu prostatektomiju. Kada se liječi oligometastatska bolest, mora se planirati liječenje usmjereno na metastaze uz točnu identifikaciju mjesta bolesti. Ovi se pristupi temelje na ideji da postoji prilika tijekom koje se može ili spriječiti ili odgoditi početak sustavne terapije, ili se mogu koristiti za intenziviranje sustavnog liječenja kako bi se odgodilo napredovanje bolesti do polimetastatske bolesti i poboljšati onkološke ishode.

Ova meta-analiza dala je zaključke sa značajnim kliničkim implikacijama. Prvo, iako je stopa detekcije postignuta PSMA PET-CT-om relativno niska na razinama PSA <0,5 ng/ml, na razinama PSA >0,5 ng/ml čini se da nije zanemariva, dosežući više od 80% s intervalima pouzdanosti preklapajući stopu otkrivanja utvrđenu u bolesnika s PSA >2 ng/ml. U osoba s PSA ≤2 ng/ml, postoji veća vjerojatnost otkrivanja samo lokalne bolesti, što može rezultirati ranim otkrivanjem recidiva karcinoma prostate gdje je liječenje ograničeno na prostatu. Iz ovih



podataka bi se moglo odrediti nižu graničnu vrijednost PSA za procjenu ponavljanja PSMA PET/CT-a. Nadalje, podržavaju preporuku National Comprehensive Cancer Network smjernica za rak prostate da se, posebno za kandidate koji su podvrgnuti lokalnoj terapiji, procjena recidiva uzme u obzir kada se potvrdi da PSA raste nakon terapije zračenjem, čak i ako vrijednost još nije dosegla 2 ng /ml. Autori ove meta-analize naglašavaju potrebu za daljnjim prospektivnim studijama i ukazuju na mogućnost da kritična ponovna procjena Phoenixovih kriterija može biti prikladna u doba PSMA PET-CT-a (41).

### **4.3.3. Biokemijski recidiv nakon hormonske terapije**

Uloga terapije deprivacije androgena (ADT) jedno je od najznačajnijih pitanja u PSMA slikovnoj dijagnostici. Preklinička istraživanja su pokazala da kratka ADT može značajno povećati ekspresiju PSMA u stanicama karcinoma prostate koje su osjetljive na kastraciju. Pokazalo se da analozi LHRH i antiandrogeni poput enzalutamida i bikalutamida imaju ovaj učinak. Nadalje, Hope i suradnici pokazali su da se nakon 4 tjedna ADT s bikalutamidom unos PSMA liganda u lezije karcinoma prostate značajno povećao u jednog pacijenta (42).

Međutim, još nije provedeno temeljito istraživanje utjecaja dugotrajne ADT na ekspresiju PSMA i vidljivost tumora na PSMA PET/CT-u. Abnormalni <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET-CT nalaz bio je znatno češći u pacijenata koji su bili podvrgnuti kontinuiranoj ADT, prema dvama kliničkim ispitivanjima s većom populacijom pacijenata. Prema autorima, mogla bi postojati dva moguća objašnjenja za ovu povezanost: ili su pacijenti s patološkim nalazom imali naprednije stadije tumora ili je mogao postojati biološki učinak ADT-a (povećanje ekspresije PSMA slično nalazima prekliničkih eksperimenata gdje se kratkotrajno davao ADT). Primarni cilj te evaluacije bio je ispitati kliničke učinke dugotrajne ADT na vidljivost tumora i <sup>68</sup>Ga-PSMA-

11 PET-CT identifikaciju tumora. Koliko je autorima poznato, nisu objavljene sustavne studije koje uključuju pacijente snimane PSMA PET-CT-om prije i nakon početka ADT-a.

Napravljena je retrospektivna studija u kojoj su Afshar-Oromieh i suradnici analizirali 1704 pacijenta koji su bili podvrgnuti  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT-u između svibnja 2011. i prosinca 2017, u kojoj su tragali za karcinomom prostate. Pojedinci kojima je preporučeno liječenje PSMA radioligandom ( $n = 192$ ) nisu bili uključeni u analizu. Od pacijenata koji su ostali, 306 je prošlo najmanje dva snimanja, a među njima, 25 je započelo s ADT-om u vremenu između dva  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET-CT snimanja. Deset od ovih dvadeset i pet pacijenata ostalo je na ADT-u i imalo je PSA odgovor do drugog PET-CT-a; kao rezultat toga, uključeni su u studiju. Budući da su prekinuli ADT prije drugog PET-CT snimanja, imali su povišene razine PSA što je sugeriralo da su otporni na kastraciju ili su primali druge oblike liječenja poput kemoterapije, dok preostalih 15 od 25 pacijenata nije bilo uključeno u studiju. Tri i pol godine prije inicijalne PET pretrage jedan pacijent je podvrgnut zračenju glavnog karcinoma prostate. ADT je primijenjen uz terapiju zračenjem i održavan je 24 mjeseca prije inicijalnog PET snimanja.

Svi su pacijenti prošli djelomičnu analizu u ranijim istraživanjima koja su razmatrala različite elemente. U prvom navratu su podatke analizirala i obradila dva specijalista nuklearne medicine s 13 i više od 20 godina iskustva, a u drugom navratu dva specijalista nuklearne medicine i radiologije. Prije drugog PSMA PET-CT snimanja, prosječno trajanje ADT-a bilo je  $229 \pm 89$  dana. Prije početka ADT-a, svi pacijenti su imali početnu PET-CT snimku s najmanje jednom lezijom karakterističnom za karcinom prostate. Osamdeset posto pacijenata imalo je barem jednu vidljivu leziju tijekom uspješne ADT, a četrdeset pet posto lezija još uvijek je bilo vidljivo na naknadnom PET-CT skeniranju. Tijekom ADT-a, metastaze u limfnim čvorovima bile su češće vidljive nego metastaze u kostima. Prosječno smanjenje SUVmean i SUVmax bilo je statistički značajno. Tijekom ADT-a, volumen tumora se statistički značajno smanjio. Između

PET-1 (bez ADT-a) i PET-2 (tijekom ADT-a koji je u tijeku) srednji SUV i omjer volumena tumora povećao se u šest lezija (19,4%) i smanjio u 23 (74,2%).

Razina PSA svakog bolesnika značajno se smanjila. Šest pacijenata s ADT u trajanju od 184-369 dana (prosječno 236 dana), zadovoljilo je kriterije razine PSA od 0,1 ng/ml ili nižu, što se smatra potpunim odgovorom. Kod tih pacijenata, sedam od 21 lezije (33,3%) kod četiri pacijenta još uvijek je bilo vidljivo tijekom ADT-a. Potpuni negativni rezultat na PSMA PET-CT-u opažen je u dva od šest pacijenata s potpunim PSA odgovorom (42).

Ova studija je dala oprečne zaključke vezano za PSMA snimanje bolesnika s karcinomom prostate koji su podvrgnuti ADT u usporedbi sa pretkliničkim istraživanjima. Pretklinička istraživanja su dokazala da ADT povećava ekspresiju PSMA u stanicama karcinoma i dovodi do poboljšane osjetljivosti PSMA-11 PET-CT-a, a studija Afshar-Oromieh i suradnika je po prvi put pokazala da dugotrajna i učinkovita ADT značajno smanjuje unos radiofarmaka na PSMA ligand PET-CT. Samo 45% lezija još je bilo vidljivo tijekom ADT-a. Pacijenti s karcinomom prostate osjetljivim na kastraciju koji su primali dugotrajnu ADT pokazali su znatno smanjenu uspješnost identificiranja tumora pomoću PSMA PET-CT-a. Većina lezija više nije bila vidljiva kod pacijenata koji su primali učinkovitu ADT. Ovi rezultati sugeriraju da bi se PSMA PET-CT idealno trebao provesti prije početka ADT-a u slučaju biokemijskog recidiva kako bi se postigla najadekvatnija vizualizacija bolesti.

Uzimajući u obzir prethodno navedene pretkliničke podatke, nisu pronađene zamjetne razlike između lijekova za deprivaciju androgena koji su davani pacijentima u spomenutoj studiji i onih koji su bili dio pretkliničkog istraživanja. Najznačajnija razlika između Afshar-Oromieh-ove studije i predkliničkih studija je trajanje ADT-a: dok pacijenti u pretkliničkim studijama, kao i pacijent od Hope i suradnika su primali ADT 2-30 dana, Afshar-Oromieh-ova kohorta pacijenata liječena je prosječno 229 dana. Pacijent s najnižim trajanjem ADT-a njihovoj studiji imao je ADT 6 tjedana, što je usporedivo s 4 tjedna koliko je pacijent iz Hope i suradnika imao.

Iako je i kod pacijenta iz njihove studije prikazan značajno negativan utjecaj ADT-a na rezultate PET-a, Afshar-Oromieh i suradnici čvrsto vjeruju da je trajanje ADT-a ključni faktor u utjecaju ADT-a na ekspresiju PSMA. Dok dugoročni ADT najvjerojatnije ima suprotan učinak, kratkoročni ADT može potaknuti ekspresiju PSMA. Liu i sur. su uočili potonju pretpostavku u pretkliničkom istraživanju. Ipak, potrebna su daljnja dugotrajna klinička istraživanja kako bi se to ispitalo. Sve u svemu, smatra se da dugotrajna deprivacija androgena rezultira apoptozom stanica karcinoma prostate osjetljivih na androgene, što je dokazao Charles Brenton Huggins, dobitnik Nobelove nagrade 1966. godine. Identifikacija tumora može usmjeriti sistemsku terapiju ili lokoregionalne pristupe, ovisno o proširenosti tumora. U ovoj situaciji potrebna je maksimalna osjetljivost, a i liječnici i pacijenti radije bi tolerirali kratkotrajni ADT ili čak kratku pauzu u ADT kako bi se maksimizirala dijagnostička točnost PSMA PET-CT-a. Unatoč tome što je diskutabilno iz terapijske perspektive, zaustavljanje dugotrajne ADT može pomoći u povećanju PSMA PET-CT osjetljivosti, što bi omogućilo prikaz maksimalne moguće proširenosti bolesti. Koliko dugo se ADT mora prekinuti da bi se poboljšala osjetljivost PSMA PET-CT snimki je još nepoznanica. Nadalje, odnos između statusa PSA i razine ekspresije PSMA nije u potpunosti razjašnjen. Pretklinička istraživanja su pokazala da se promotori PSA i PSMA reguliraju na različite načine, pri čemu kratkotrajni ADT uzrokuje porast ekspresije PSMA i pad razine PSA. Međutim, ako se razine PSA vrte na razine prije ADT-a, još uvijek je nejasno bi li to rezultiralo potpunim statusom ekspresije PSMA i prema tome, najvećom vidljivošću tumora na PSMA PET-CT-u.

Kao zaključak moglo bi se reći da pacijente s biokemijskim recidivom treba uputiti na PSMA PET-CT prije početka terapije deprivacije androgena. Međutim, svakako su potrebna daljnja istraživanja koja će pokazati učinke ADT-a tijekom kratkog vremenskog razdoblja i promjene u ekspresiji PSMA nakon privremenog prekida ADT-a (42).

#### **4.3.4. Mogućnost korištenja PSMA PET-CT-a u inicijalnom kliničkom stupnjevanju**

Adekvatna slikovna metoda koja na pouzdan način isključuje metastaze može biti presudna za onkološki ishod pacijenata sa karcinomom prostate. Osim toga može povećati financijsku isplativost definitivne terapije te potencijalno poštediti pacijente smrtnosti i nepotrebnog liječenja. Visoka razina ekspresije PSMA na PSMA-PET snimanju pruža bolje razgraničenje tumorskog opterećenja cijelog tijela i zato ima potencijal nadvladati inherentna ograničenja konvencionalnih slikovnih metoda. Međutim, PSMA-PET ostaje druga linija dijagnostike jer nije bez ograničenja. Više studija je pokazalo visoku specifičnost, ali je osjetljivost bila varijabilna. Osim toga postoji zabrinutost oko unosa obilježivača od strane karcinoma i benignih tumora koji nisu vezani uz prostatu jer to može dovesti do pretjeranog nepotrebnog liječenja u pacijenata s lokaliziranom ili oligometastatskom bolesti. Prije široke upotrebe PSMA-PET-a u inicijalnom određivanju stadija, potrebni su definitivni dokazi o dijagnostičkoj točnosti u usporedbi s konvencionalnim slikovnim metodama (43).

Kit Mun Chow. i suradnici u svom sustavnom pregledu i meta-analizi su proučavali i izravno uspoređivali osjetljivost i specifičnost PSMA-PET-a te konvencionalnih slikovnih metoda u određivanju primarnog stadija karcinoma prostate. Dokazi su prikupljeni pretraživanjem baze podataka PubMed, EMBASE, CENTRAL, i Scopus. Analizirali su se pacijenti, a razlike u točnosti su bile izražene kao apsolutne razlike u osjetljivosti i specifičnosti za sljedeće usporedbe: PSMA-PET naspram multiparametrijskog MRI za lokalno određivanje stadija tumora, PSMA-PET naspram mpMRI za određivanje stadija limfnih čvorova, PSMA-PET naspram CT-a abdomena i zdjelice za određivanje stadija limfnih čvorova i PSMA-PET u odnosu na scintigrafiju skeleta za određivanje koštanih metastaza. Kao sekundarni ishod,

analiza proširenosti lezije provedena je uspoređujući PSMA-PET i mpMRI za stadij limfnih čvorova.

Opće je poznato da PSMA-PET ima dobre dijagnostičke mogućnosti. Ali hoće li PSMA-PET postati novi standard obrade i biti dostupan svim pacijentima koji imaju srednji do visokorizični karcinom prostate za određivanje primarnog stadija, ovisit će o tome postoji li značajna razlika dijagnostičkih mogućnosti između PSMA-PET-a i konvencionalnih slikovnih metoda. Ovaj sustavni pregled i meta-analiza izravno su uspoređivali podatke da bi predočili uvjerljive dokaze o dijagnostičkim mogućnostima PSMA-PET-a i svih konvencionalnih metoda (mpMRI, CT i scintigrafija skeleta) tijekom određivanja stadija tumorskih nodalnih i koštanih metastaza karcinoma prostate.

Kad govorimo o lokalnom stadiju karcinoma prostate, PSMA PET-MRI se pokazao osjetljiviji nego mpMRI za otkrivanje ekstraprostatičnog širenja bolesti. S druge strane PSMA PET-CT pokazao se manje osjetljiv nego mpMRI za otkrivanje invazije seminalnih vezikula (43). Iako su Woo i suradnici primijetili da je PSMA PET-MRI osjetljiviji od PSMA PET-CT-a u otkrivanju ekstraprostatičnog širenja bolesti (87% naspram 60%), još uvijek nije poznata uspješnost PSMA-PET-a u usporedbi sa sadašnjim standardom dijagnostike, odnosno mpMRI (44). Razlog manje uspješnosti PSMA PET-CT-a može biti u smanjenom unosu radioaktivnog obilježivača od strane primarnih tumora i razlikama volumena mokraćnog mjehura, što za posljedicu ima smanjenu preciznost otkrivanja invazije seminalnih vezikula. Iz toga proizlazi da kada je potrebno precizno određivanje lokalne proširenosti tumora, ono jako ovisi o prikazu anatomskih detalja te u tom slučaju prostorna rezolucija mpMRI se ne može zamijeniti. Međutim, zbog svog aviditeta za male lezije, PSMA-PET može poboljšati uspješnost mpMRI-je (43).

Kod određivanja stadija limfnih čvorova, skupni rezultati sugeriraju da je PSMA-PET uspješniji i od CT-a i od mpMRI-ja. Ova usporedba PSMA-PET-a i mpMRI-ja najveća je do sada i

napravljena je iz 13 retrospektivnih i šest prospektivnih studija. Ona u suštini potvrđuje kako je PSMA-PET specifičniji od mpMRI. Za razliku od prijašnjih razmatranja autora Wu. i suradnika te Wang i suradnika, koji su uočili manje razlike, ova direktna usporedba pokazuje kako je PSMA-PET ipak znatno specifičniji. Superiornost PSMA PET-a u odnosu na konvencionalne slikovne metode pripisuje se razlikama u definiciji invazije limfnih čvorova. Unos radioaktivnog obilježivača kod PSMA-PET-a u odnosu na pozadinski signal prepoznaje invaziju limfnih čvorova, bez obzira na veličinu čvora, dok kod konvencionalnih metoda određivanje invazije limfnih čvorova ovisi o veličini ( $\geq 10$  mm) ili prisutnosti sumnjivih obilježja, kao što je invazija masnog hiluma. To za posljedicu ima veći postotak detekcije mikronodalnih metastaza i smanjen postotak dvosmislenih nalaza. Kod PSMA-PET-a veći je postotak slaganja među različitim interpretatorima, nego kod konvencionalnih slikovnim metoda. Što se tiče određivanja stadija koštanih metastaza, u usporedbi s scintigrafijom skeleta, PSMA-PET je pokazao znatno bolju osjetljivost i specifičnost sa i bez SPECT-a ( engl. *Single-photon emission computed tomography*). Rezultati sustavnog pregleda i meta-analize potvrđuju sposobnost PSMA-PET-a da zaobiđe intrinzična ograničenja scintigrafije skeleta u prepoznavanju litičkih ili sržnih metastaza i na taj način se povećava osjetljivost. Rezultati također sugeriraju da PSMA-PET potencijalno može smanjiti rizik od pretjeranog liječenja, u usporedbi sa scintigrafijom skeleta. Snaga ove studije je u tome što su učinjene reprezentativnije i pouzdanije direktne usporedbe PSMA-PET-a i konvencionalnih slikovnih metoda, pojačane uključivanjem mnogih visokokvalitetnih prospektivnih studija. Iako se može sa sigurnošću zaključiti da PSMA-PET ima superiorne dijagnostičke mogućnosti u usporedbi sa konvencionalnim slikovnim metodama, još uvijek nije poznato hoće li to poboljšati kliničke ishode pacijenata. Iako su Hoffman i suradnici u svojoj proPSMA studiji otkrili da PSMA-PET dovodi do značajnih promjena u liječenju u usporedbi sa konvencionalnim metodama, potrebna su daljnja prospektivna ispitivanja i daljnje studije o posljedičnim onkološkim ishodima.

Skupni dokazi sustavnog pregleda i meta-analize iz direktnih usporedbi PSMA-PET-a i konvencionalnih slikovnih metoda u istoj kohorti pacijenata pokazali su kako je PSMA-PET znatno osjetljivija i specifičnija slikovna metoda u određivanju stadija metastaza limfnih čvorova i koštanih metastaza, od CT-a, mpMRI-ja i scintigrafije skeleta te isto tako osjetljivija od mpMRI-ja za lokalno određivanje stadija tumora, kad se koristio PSMA PET-MRI. Rezultati iz direktnih usporedbi daju definitivne dokaze o relativnim dijagnostičkim mogućnostima PSMA-PET-a i konvencionalnih metoda. Rezultati sugeriraju da se konvencionalne metode zamijene PSMA-PET-om kao slikovnom metodom prve linije za primarni karcinom prostate, što bi rezultiralo znatnim poboljšanjem preciznosti dijagnostike (43,45).

## 5. Rasprava

Karcinom prostate najčešća je maligna bolest muškaraca u SAD-u i EU. Obično je smješten u perifernoj zoni prostate, a po patohistološkom tipu je gotovo uvijek adenokarcinom (1,2). Isto tako najčešće je novodijagnosticirana maligna bolest među muškarcima u Hrvatskoj. Prema podacima iz Registra za rak, u 2020. godini je zabilježeno 2.299 slučajeva (stopa 116,8/100 000) karcinoma prostate (9). Točan uzrok karcinoma prostate je i dalje nepoznat, ali se smatra se da postoje čimbenici koji doprinose pojavi te bolesti, a oni uključuju: etničku pripadnost, dob, obiteljsku povijest, genetiku, pušenje, konzumaciju alkohola, pretilost (11). Kompjuterizirana tomografija, scintigrafija kostiju tehnecijem 99m i multiparametrijska magnetska rezonanca u današnje vrijeme su temeljne slikovne metode dijagnostike i praćenja karcinoma prostate (15,16). Liječenje karcinoma prostate ovisi o dobi pacijenta, TNM stadiju, koncentraciji PSA te o patohistološkom gradusu (13). Možemo ga podijeliti na kirurško i onkološko. Kirurško liječenje obuhvaća radikalnu prostatektomiju, zdjeličnu limfadenektomiju



te kiruršku kastraciju, a u onkološko liječenje spada hormonalna terapija, kemoterapija i zračenje. PSMA je transmembranski glikoprotein koji se sastoji od tri dijela: unutarnji, transmembranski i vanjski dio. Devedeset i pet posto PSMA proteina je izvanstanično, a ovo područje može biti ciljano malim molekulama i terapeutima temeljenim na antitijelima za slikovne i terapijske svrhe. Međutim, treba imati na umu da PSMA nije u potpunosti specifičan za prostatu zbog toga što njegova minimalna ekspresija može biti detektirana i u bubrežima, žlijezdama slinovnicama, suznim žlijezdama, mozgu i crijevima pa i u normalnom tkivu prostate. Veliku ekspresiju PSMA (do 1000 puta) vidimo u karcinomu prostate iz razloga što se u karcinomu događa se njegova translokacija na luminalnu površinu kanalića (33,34).

Klinička vrijednost PSMA PET-CT-a danas je neosporiva u jednoj apsolutnoj indikaciji, a to je biokemijski recidiv, nakon prijašnje radikalne prostatektomije, radioterapije ili terapije deprivacije androgena. Otprilike 30% bolesnika s dijagnosticiranim karcinomom prostate podvrgne se liječenju s kurativnom intencijom, ali njih 20-50% doživi biokemijski recidiv unutar 10 godina. Studije su pokazale kako je PSMA PET najpreciznija dostupna metoda snimanja za biokemijski relaps nakon radikalne prostatektomije. Što se tiče radikalne radioterapije, metaanaliza Subiela-e i suradnika dala je zaključke da, iako je stopa detekcije postignuta PSMA PET/CT-om relativno niska na razinama PSA <0,5 ng/ml, na razinama PSA >0,5 ng/ml čini se da nije zanemariva ( dosežući više od 80% s intervalima pouzdanosti ). U osoba s PSA  $\leq$  2 ng/ml, postoji veća vjerojatnost otkrivanja samo lokalne bolesti, što može rezultirati ranim otkrivanjem recidiva karcinoma prostate, gdje je liječenje ograničeno na prostatu. Pacijente s biokemijskim recidivom treba uputiti na PSMA PET-CT prije početka terapije deprivacije androgena (38-42).

Kit Mun Chow i suradnici u svom sustavnom pregledu i meta-analizi iz direktnih usporedbi PSMA-PET-a i konvencionalnih slikovnih metoda pokazali su kako je PSMA-PET znatno osjetljivija i specifičnija slikovna metoda u određivanju stadija metastaza limfnih čvorova i

koštanih metastaza, od CT-a, mpMRI-ja i scintigrafije skeleta te isto tako osjetljivija od mpMRI-ja za lokalno određivanje stadija tumora. Iako studija Kit Mun Chow i suradnika te proPSMA studija Hoffmana i suradnika sugeriraju da bi se PSMA PET-CT trebao koristiti za početno određivanje stadija karcinoma prostate, to prema aktualnim urološkim smjernicama za karcinom prostate, nije uvršteno kao indikacija. Potrebne su daljnje studije koje će potvrditi snagu PSMA u inicijalnom određivanju stadija karcinoma prostate (43-45).

## **6. Zaključak**

Novo spoznaje o dijagnostičkim metodama s kojima možemo preciznije otkriti karcinom prostate ključne su za poboljšanje skrbi za bolesnike koji boluju od ovog najčešćeg maligniteta među muškarcima. Analizom dostupnih epidemioloških podataka, jasno je da je karcinom prostate značajan javno-zdravstveni problem. Trenutno dijagnostika karcinoma prostate oslanja se na slikovne metode poput kompjuterizirane tomografije (CT), scintigrafije kostiju s tehnecijem 99m i multiparametrijske magnetske rezonance (mpMRI). U novije vrijeme, PSMA PET-CT pokazuje se kao najpreciznija metoda za detekciju biokemijskog recidiva karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije, radioterapije ili terapije deprivacije androgena. Iako PSMA PET-CT nije potpuno specifičan za prostatu, njegova značajna ekspresija u karcinomu prostate omogućava visoku osjetljivost i specifičnost u detekciji recidiva bolesti. Klinička primjena PSMA PET-CT-a posebno je značajna u slučaju biokemijskog recidiva, gdje je ova metoda pokazala nadmoćnost u odnosu na konvencionalne metode. Neke studije, podržavaju korištenje PSMA PET-CT-a i u inicijalnom određivanju stadija bolesti. Međutim, trenutne urološke smjernice još uvijek ne preporučuju PSMA PET-CT za početno određivanje stadija

bolesti, što ukazuje na potrebu za dodatnim istraživanjima kako bi se prikupilo više dokaza o prednostima uvođenja ove indikacije u svakodnevnu praksu.

Zaključno, PSMA PET-CT predstavlja značajan napredak u dijagnostici i praćenju bolesnika oboljelih od karcinoma prostate. Trenutne smjernice pristupaju s oprezom kad se govori o prihvaćanju ove metode kod inicijalnog odrađivanja stadija bolesti, ali sve veći broj dokaza podržava njenu nadmoćnost na konvencionalnim metodama i u tom slučaju. Svakako, potrebne su daljnje studije kako bi se potvrdila klinička vrijednost PSMA PET-CT-a u različitim fazama dijagnostičkog i terapijskog procesa, s ciljem poboljšanja ishoda liječenja i unapređenjem kvalitete života pacijenata oboljelih od karcinoma prostate.

## **7. Sažetak**

Karcinom prostate najčešća je maligna bolest u muškaraca. Obično je smješten u perifernoj zoni prostate, a po patohistološkom tipu je u velikoj većini slučajeva adenokarcinom. Trenutni dijagnostički protokol u svakodnevnoj kliničkoj praksi predstavljaju digitorektalni pregled, PSA, mpMR prostate i biopsija prostate. PSMA PET-CT je novija slikovna dijagnostička metoda koja se koristi za otkrivanje i praćenje karcinoma prostate. PSMA (prostata specifični membranski antigen) je transmembranski protein koji se u velikim količinama izražava na površini stanica karcinoma prostate, a njegova prisutnost omogućuje ciljano snimanje. Za razliku od konvencionalnih metoda snimanja PSMA PET-CT je osjetljiviji i specifičniji za ovaj karcinom što omogućuje ranu dijagnozu čak i pri niskim razinama PSA te preciznu lokalizaciju što je bitno za daljnje liječenje. Trenutno prema aktualnim urološkim smjernicama glavna

indikacija za ovu dijagnostičku pretragu je je biokemijski recidiv, a u budućnosti je moguća i primjena u inicijalnom određivanju stadija bolesti.

## **8. Summary**

Prostate cancer is the most common malignant disease in men. It is usually located in the peripheral zone of the prostate, and its histopathological type is adenocarcinoma in the vast majority of cases. The current diagnostic protocol in daily clinical practice is digitorectal examination, PSA, mpMR of the prostate and prostate biopsy. PSMA PET-CT is a newer imaging diagnostic method used to detect and monitor prostate cancer. PSMA (prostate specific membrane antigen) is a transmembrane protein that is expressed in large quantities on the surface of prostate cancer cells, and its presence enables targeted imaging. Unlike conventional imaging methods, PSMA PET-CT is more sensitive and specific for this cancer, which enables early diagnosis even at low PSA levels and precise localization, which is essential for further treatment. At the moment, according to current urological guidelines, the main indication for this diagnostic test is biochemical recurrence, and in the future it may also be used in the initial staging of the disease.

## 9. Literatura

1. Sekhoacha M, Riet K, Motloun P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*. 2022 Sep 5;27(17):5730
2. EFPIA.eu [Internet] Prostate cancer; European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [citirano 3.5.2024]. Dostupno na: <https://www.efpia.eu/publications/cancer-comparator-report/cancer-types/prostate-cancer/>
3. Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1095:1-14
4. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 17;23(22):14257.
5. Bois F, Noirot C, Dietemann S, Mainta IC, Zilli T, Garibotto V, Walter MA. [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 in prostate cancer: a comprehensive review. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Dec 15;10(6):349-374. PMID: 33329937; PMCID: PMC7724278.
6. Knipper S, Mehdi Irai M, Simon R, Koehler D, Rauscher I, Eiber M, van Leeuwen FWB, van Leeuwen P, de Barros H, van der Poel H, Budäus L, Steuber T, Graefen M, Tennstedt P, Heck MM, Horn T, Maurer T. Cohort Study of Oligorecurrent Prostate Cancer Patients: Oncological Outcomes of Patients Treated with Salvage Lymph Node Dissection via Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery. *Eur Urol*. 2023 Jan;83(1):62-69.
7. Ivan Damjanov, Sven Seiwert, Stanko Jukić i Marin Nola *Patologija* 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada- Zagreb; 2018.
8. Ralston, S. H., Penman, I. D., Strachan, M. W. J., & Hobson, R. (Eds.). (2018). *Davidson's principles and practice of medicine* (23rd ed.). Elsevier Health Sciences.
9. HZJZ.hr [Internet]. Zagreb: Posebni program za probir i rano otkrivanje raka prostate, Ministarstvo zdravstva [ažurirano 7. ožujka 2024.; citirano 11.4.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/pokrenut-posebni-program-za-probir-i-rano-otkrivanje-raka-prostate-u-republici-hrvatskoj/>
10. Uroweb.org [Internet]. Prostate Cancer – Epidemiology and aetiology. [citirano 16.5.2024.] Dostupno na: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/epidemiology-and-aetiology>

11. Ng KL. The Etiology of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. Prostate Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 May 27. Chapter 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571322/>
12. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2018 Sep;35(9):1285-1294.
13. Željko Fučkar, Josip Španjol i sur. *Urologija II (specijalni dio) 1. izd.* Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013
14. John Reynard, Simon Brewster, Suzanne Bie *Oxford Handbook of Urology*, 3 izd. Oxford Medical Handbooks (Oxford, 2013; online edn, Oxford Academic, 1 Mar. 2013)
15. Eyrich NW, Tosoian JJ, Drobish J, Montie JE, Qi J, Kim T, Noyes SL, Moriarity AK, Lane BR; Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative. Do patients who undergo multiparametric MRI for prostate cancer benefit from additional staging imaging? Results from a statewide collaborative. *Urol Oncol.* 2020 Jul;38(7):636.e13-636.e19.
16. Geert M Villeirs M. Prostate cancer imaging [Internet]. Medscape; 2023 [citirano 10.05.2024] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/379996-overview?form=fpf>
17. Demirel HC, Davis JW. Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions. *Turk J Urol.* 2018 Mar;44(2):93-102.
18. Sevcenco S, Grubmüller B, Sonneck-Koenne C, Ahmadi Y, Knoll P, Floth A, Pokieser W, Zandieh S, Christoph Klingler H, Shariat S, Mirzaei S. Bone Scintigraphy in Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer in Regard of Different Risk Groups. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2019 Spring;7(2):149-152.
19. Gilja I. Radikalna prostatektomija: indikacije, pristupi i kirurška tehnika, Zagreb 2005. [citirano 12.05.2024.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/30751>
20. Solarić M, Fröbe A, Huić D, Zahirović D, Kaštelan Ž, Bulimbašić S i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate. *Liječnički vjesnik [Internet].* 2019 [citirano: 14.05.2024.];141(11-12):313-325.
21. Cheung DC, Fleshner N, Sengupta S, Woon D. A narrative review of pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2020 Dec;9(6):3049-3055.

22. Markić D, Oguić R, Krpina K, Vukelić I, Đorđević G, Žuža I, Španjol J. The role of lymphadenectomy in prostate cancer patients. *Acta Clin Croat.* 2019 Nov;58(Suppl 2):24-35
23. Pasini J. Prostatic Carcinoma. *Medicus* [Internet]. 2001 [pristupljeno 29.05.2024.];10(2\_Maligni tumori):201-205. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19350>
24. Cancer.org [Internet] Treating Prostate Cancer; American Cancer Society [ažurirano 22. 11. 2024].; citirano 17.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8796.00.pdf>
25. Nader R, El Amm J, Aragon-Ching JB. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018 May-Jun;20(3):221-229
26. Fahim-Ul-Hassan, Cook GJ. PET/CT in oncology. *Clin Med (Lond).* 2012 Aug;12(4):368-72.
27. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology.* 2007 Feb;242(2):360-85.
28. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics.* 2004 Mar-Apr;24(2):523-43.
29. Lopci E, Nanni C, Castellucci P, Montini GC, Allegri V, Rubello D, Chierichetti F, Ambrosini V, Fanti S. Imaging with non-FDG PET tracers: outlook for current clinical applications. *Insights Imaging.* 2010 Nov;1(5-6):373-385.
30. Ramos CD. (18)F-fluoride PET/CT in clinical practice. *Radiol Bras.* 2015 Jul-Aug;48(4):VII-VIII.
31. Lopci E, Nanni C, Castellucci P, Montini GC, Allegri V, Rubello D, Chierichetti F, Ambrosini V, Fanti S. Imaging with non-FDG PET tracers: outlook for current clinical applications. *Insights Imaging.* 2010 Nov;1(5-6):373-385.
32. Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, Giesel FL, Eisenhut M, Kopka K, Haberkorn U. The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2016 Oct;57(Suppl 3):79S-89S.
33. Mokoala K, Lawal I, Lengana T, Kgatle M, Giesel FL, Vorster M, Sathekge M. PSMA Theranostics: Science and Practice. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 2;13(15):3904.
34. Houshmand S, Lawhn-Heath C, Behr S. PSMA PET imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *Abdom Radiol (NY).* 2023 Dec;48(12):3610-3623.

35. Fox JJ, Schöder H, Larson SM. Molecular imaging of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2012 Jul;22(4):320-7
36. Eanm.org. [Internet]. Prostate cancer imaging and therapy [citirano 20.05.2024].  
Dostupno na:  
[https://www.eanm.org/contenteanm/uploads/2018/10/EANM\\_2018\\_TechGuide\\_ONLINE.pdf](https://www.eanm.org/contenteanm/uploads/2018/10/EANM_2018_TechGuide_ONLINE.pdf)
37. Beyer T, Antoch G, Müller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, Bockisch A. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med*. 2004 Jan;45 Suppl 1:25S-35S.
38. Jia Jiang, Lei Chen, Xiaowei Ji, Xuan Zheng, Junjie Hong, Kun Tang, Xiangwu Zheng, (18F)-PSMA-1007PET/CT in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: Diagnostic performance and impact on treatment management, *Research in Diagnostic and Interventional Imaging*, Volume 5, 2023,100021,ISSN 2772-6525
39. Mapelli P, Ghezzi S, Pini C, Samanes Gajate AM, Spataro A, Bezzi C, Landoni C, Scifo P, Briganti A, Chiti A, Picchio M. Predictors of PSMA PET Positivity: Analysis in a Selected Cohort of Biochemical Recurrence Prostate Cancer Patients after Radical Prostatectomy. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 15;15(18):4589.
40. Mojsak M, Szumowski P, Amelian A, Hladunski M, Kubas B, Myśliwiec J, Kochanowicz J, Moniuszko M. Application of 18F-PSMA-1007 PET/MR Imaging in Early Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Results of a Prospective Study of 60 Patients with Very Low PSA Levels  $\leq 0.5$  ng/mL. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 20;15(16):4185.
41. Subiela JD, Gomis Sellés E, Maldonado A, Lopez Campos F, Aumatell Ovide J, Ajuria Illarramendi O, González-Padilla DA, Gajate P, Ortega Polledo LE, Alonso Y Gregorio S, Guerrero-Ramos F, Gómez Dos Santos V, Rodríguez-Patrón R, Calais J, Kishan AU, Burgos Revilla FJ, Couñago F. Clinical Usefulness of Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Primary Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Below the Phoenix Threshold: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023 Dec;35(12):e676-e688.
42. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M, Hope TA, Evans MJ, Holland-Letz T, Giesel FL, Kopka K, Hadaschik B, Kratochwil C, Haberkorn U. 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 Nov;45(12):2045-2054.



43. Chow KM, So WZ, Lee HJ, Lee A, Yap DWT, Takwoingi Y, Tay KJ, Tuan J, Thang SP, Lam W, Yuen J, Lawrentschuk N, Hofman MS, Murphy DG, Chen K. Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2023 Jul;84(1):36-48.
44. Woo S, Ghafoor S, Becker AS, Han S, Wibmer AG, Hricak H, Burger IA, Schöder H, Vargas HA. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) for local staging of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Hybrid Imaging.* 2020 Sep 9;4(1):16.
45. 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;395:1208–16.

## 10. Životopis

Ivan Magdić rođen je 8.12.1997. godine u Karlovcu, gdje pohađa Osnovnu školu Braća Seljan te kasnije Medicinsku Školu Karlovac, nakon koje stječe titulu medicinskog tehničara opće zdravstvene njege. Tijekom navedenog razdoblja prisustvovao je županijskom natjecanju iz biologije i međuzupanijskom natjecanju iz prve pomoći. 2018. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, studij medicine. Tijekom studija, pohađa edukaciju FAST protokola u politraumi, dva kongresa hitne medicine te postaje član Hrvatskog katoličkog liječničkog društva i studentske sekcije za kardiologiju i hitnu medicinu.