



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

## Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**Προσδιορισμός της ανταπόκρισης της θεραπείας προστάτη  
με σύγκριση FDG και PSMA PET απεικονιστικών τεχνικών**

υπό

**Κυριακή Κύρου**

Εργασία υποβληθείσα στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών του  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος

Ειδίκευσης με τίτλο

«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Λάρισα, 2023

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη:.....	4
Abstract:.....	5
Εισαγωγή .....	6
Καρκίνος του προστάτη .....	6
Μέθοδοι απεικόνισης καρκίνου του προστάτη .....	6
Απεικόνιση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με αξονική τομογραφίας (PET/CT) .....	7
Η λειτουργία του τομογράφου εκπομπής ποζιτρονίων (PET) .....	8
Απεικόνιση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και αξονικής τομογραφίας (PET/CT) στον προστάτη .....	10
$[^{18}\text{F}]$ PSMA-1007.....	12
$[^{18}\text{F}]$ FDG.....	13
Theragnostics και θεραπεία με ραδιοϊσότοπα .....	14
Μεθοδολογία.....	16
Σκοπός:.....	16
Επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα:.....	16
Υλικό και Μέθοδος: .....	17
Μεθοδολογική Προσέγγιση έρευνας:.....	17
Σχεδιασμός Μελέτης:.....	18
Δείγμα έρευνας:.....	19
Κριτήρια επιλογής δείγματος:.....	19
Κριτήρια Αποκλεισμού Δείγματος: .....	19
Ηθική και εμπιστευτικότητα: .....	20
Εργαλείο μέτρησης - αξιολόγησης:.....	20
Μέθοδος Συλλογής Δεδομένων- Στατιστική Ανάλυση:.....	26
Αποτελέσματα .....	27
Συζήτηση .....	37
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	40
Παραρτήματα: .....	45

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στο τμήμα πυρηνικής ιατρικής του Γερμανικού Ογκολογικού Κέντρου, Λεμεσός για την παροχή δεδομένων, άδεια χρήσης λογισμικών και την υποστήριξη τους.

## Περίληψη:

Ο καρκίνος του προστάτη παγκοσμίως αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια στους άνδρες. Η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για τον κάθε ασθενή, βασίζεται σε εξατομικευμένο πλάνο θεραπείας, λόγω της διαφορετικότητας των παθολογικών χαρακτηριστικών σε κάθε περιστατικό, καθώς και στην πορεία - εξέλιξης της νόσου. Η απεικόνιση του καρκίνου του προστάτη με τη μέθοδο PET/CT πλέον είναι εφικτή μέσω χρήσης συγκεκριμένων ραδιοφαρμάκων όπως το [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 αλλά και κλασσικών ραδιοφαρμάκων PET όπως το [<sup>18</sup>F]FDG. Η έκφραση του καρκινικού αντιγόνου PSMA σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και αυτή η έκφραση είναι ακόμα υψηλότερη σε ασθενείς με μεταστάσεις. Γεγονός που θέτει τη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T μία αρκετά υποσχόμενη και αποτελεσματική θεραπεία.

Ο σκοπός της έρευνας αυτής είναι ο προσδιορισμός της προγνωστικής αξίας του [<sup>18</sup>F]FDG και [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT στην απεικονιστική ανταπόκριση μετά από θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T σε ασθενείς με μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνο προστάτη. Η έρευνα αυτή αποτελεί μια ποσοτική αναδρομική μελέτη, βασισμένη σε απεικονιστικά ευρήματα ασθενών που υποβλήθηκαν σε PET/CT με ραδιοφάρμακα του [<sup>18</sup>F]FDG και [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 προ-θεραπείας με [<sup>177</sup>Lu]LuPSMA-I&T σε σύγκριση με την απεικόνιση με [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT μετά την θεραπεία. Οι προ-θεραπευτικές και μετα-θεραπευτικές ποσοτικοποιημένες απεικονίσεις τεσσάρων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T αξιολογήθηκαν με την χρήση αυτοματοποιημένου λογισμικού συστήματος για τον διαχωρισμό των εστιών ως προς την ποσοτικοποιημένη πρόσληψη των ραδιοφαρμάκων πριν και μετά την θεραπεία.

Από την στατιστική ανάλυση προκύπτει ότι· όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη [<sup>18</sup>F]FDG αλλά και [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 δεν έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T ενώ όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA έχουν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T. Επίσης διαπιστώνετε η «αναγκαιότητα» της απεικόνισης τόσο με [<sup>18</sup>F]FDG, όσο και με [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 για καλύτερη πρόγνωση και θεραπευτική στρατηγική των ασθενών με προχωρημένο στάδιο κακοήθειας προστάτη.

## Abstract:

Prostate cancer is the most common malignancy among men worldwide. The choice of treatment is based on an individualized treatment plan, due to the diversity of the pathological characteristics in each case, as well as the course of the disease. Prostate cancer imaging with PET/CT is now possible with the use of specific radiopharmaceuticals such as [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 in addition to classical PET radiopharmaceuticals such as [ $^{18}\text{F}$ ]FDG. The expression of the tumor specific membrane antigen (PSMA) is related to the severity of the disease and this expression is even higher in patients with metastases. A fact that makes [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T therapy a quite promising and effective treatment.

The purpose of this study is to determine the prognostic value of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG and [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 PET/CT in imaging response after treatment with [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mcrPC). This research is a quantitative retrospective study based on imaging findings of patients who underwent PET/CT with radiopharmaceuticals [ $^{18}\text{F}$ ]FDG and [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 before treatment with [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T compared to [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 imaging after treatment.

Pretreatment and posttreatment quantified imaging of four patients treated with [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T were evaluated using automated software for lesion delineation for quantified radiopharmaceutical uptake before and after treatment.

The statistical analysis demonstrated that; the lesions with [ $^{18}\text{F}$ ]FDG and [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA1007 uptake have no response to [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T treatment in contrast to the lesions demonstrating exclusively [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 uptake, which have a better response to treatment with [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T. The "necessity" of imaging with both [ $^{18}\text{F}$ ]FDG and [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 in order to achieve a better prognosis and hence aiding the decision for the best therapeutic strategy of patients with advanced prostate malignancy, was demonstrated.

## Εισαγωγή

### Καρκίνος του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί παγκοσμίως τη συχνότερη κακοήθεια στους άνδρες (Hoffmann et al. 2022) και είναι ο τρίτος πιο συχνός παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας (Tsechelidis and Vrachimis, 2022). Σύμφωνα με τη μελέτη των Rider et al. (2013), το ποσοστό θνησιμότητας ποικίλει και σχετίζεται με την μορφή της παθολογικής κατάστασης της νόσου. Υπάρχουν πολλά είδη θεραπειών για τον καρκίνο του προστάτη ανάλογα με το στάδιο της νόσου για κάθε ασθενή. Οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν τη χειρουργική επέμβαση, την εξωτερική ακτινοθεραπεία, την τοπική βραχυθεραπεία, την ορμονοθεραπεία (στέριση ανδρογόνων), τη χημειοθεραπεία καθώς και για ασθενείς σε πιο προχωρημένο στάδιο, τη θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια (Hoffmann et al. 2022). Οι παραπάνω αναφερόμενες θεραπείες μπορούν να γίνουν είτε ανεξάρτητα από μόνες τους είτε συνδυαστικά.

Η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για τον κάθε ασθενή, βασίζεται σε εξατομικευμένο πλάνο θεραπείας λόγω της διαφορετικότητας των παθολογικών χαρακτηριστικών σε κάθε περιστατικό, καθώς της πορείας - εξέλιξης της νόσου. (Tsechelidis and Vrachimis, 2022)

### Μέθοδοι απεικόνισης καρκίνου του προστάτη

Αδιαμφισβήτητα, η έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας εξασφαλίζει μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής για τον ασθενή. Οι μέθοδοι απεικόνισης που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι το διορθικό υπερηχογράφημα (transrectal ultrasonography - TRUS), η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging - MRI), η υπολογιστική τομογραφία (computed tomography - CT) και το σπινθηρογράφημα οστών με τη χρήση διφωσφονικών επισημασμένων με τεχνήτιο-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ -diphosphonate  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP or  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP) (Hoffmann et al. 2022).

Ωστόσο, σε δύο από τις πιο γνωστές μεθόδους απεικόνισης, τη μαγνητική και υπολογιστική τομογραφία, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί αναφορικά με τη

διάγνωση της κακοήθειας του προστάτη. Για παράδειγμα, στην απεικόνιση με CT υπάρχει δυσκολία στην αναγνώριση των εμπλεκόμενων λεμφαδένες με μέγεθος μικρότερο από 8mm. Αυτό συμβαίνει λόγω του μεγέθους των τομών καθώς επίσης και του φαινομένου εξασθένησης των ακτινών X ενόσω αυτές διαπερνούν τους ιστούς του σώματος (Hövels *et al.*, 2008). Επιπλέον, σε ότι αφορά στη μέθοδο της μαγνητικής απεικόνισης, η οποία ομολογουμένως τα τελευταία χρόνια είναι η σημαντικότερη μέθοδος που χρησιμοποιείται στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη (Awenat *et al.* 2021), ειδικότερα με τις ακολουθίες Diffusion-Weighted Imaging (DWI), αρκετές φορές είναι δύσκολο να διακριθούν οι μεταστατικοί από τους υγιείς λεμφαδένες (Akduman *et al.*, 2008). Η μαγνητική και η αξονική τομογραφία αρκετά συχνά αποτυγχάνουν να αναγνωρίσουν με αρκετή ακρίβεια λεμφαδενοπάθειες οι οποίες δεν οφείλονται σε κακοήθεια του προστάτη (Tsechelidis and Vrachimis, 2022).

Παρ' όλα αυτά, η πυρηνική ιατρική χρησιμοποιώντας υβριδικούς τρόπους απεικόνισης με εξοπλισμό που περιλαμβάνει τομογράφο εκπομπής ποζιτρονίων (PET) σε συνδυασμό με αξονικό τομογράφο (PET/CT) ή μαγνητικό τομογράφο (PET/MR), δίνει το πλεονέκτημα απεικόνισης της μορφολογίας, αλλά και της λειτουργικότητας του ιστού ταυτόχρονα (Awenat *et al.*, 2021). Συνεπώς, οι παραπάνω τεχνικές μπορούν να επιτύχουν διαγνωστικά αποτελέσματα τα οποία οδηγούν σε βελτιωμένη, αλλά και ευκρινέστερη εικόνα της νόσου (Tsechelidis and Vrachimis 2022, Hoffmann *et al.* 2022).

### Απεικόνιση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με αξονική τομογραφίας (PET/CT)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία διαφέρει από άλλες απεικονιστικές τεχνικές· χαρακτηρίζεται ως μία υβριδική τεχνική, η οποία έχει τη δυνατότητα απόδοσης ποιοτικών και ποσοτικοποιημένων αποτελεσμάτων διαφόρων λειτουργιών των μορίων. Παράλληλα, μπορεί επίσης να προσφέρει και πληροφορίες σχετικά με την ανατομία του σώματος (Shukla and Kumar, 2006).

Ο χειριστής του μηχανήματος έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσει είτε τις ανατομικές, είτε τις λειτουργικές πληροφορίες ξεχωριστά ή να συμπύξει τις δύο εικόνες για τη λήψη βελτιωμένων απεικονιστικών πληροφοριών. Σύμφωνα με τους Lundqvist και συνεργατών 1998, η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων αποτελεί έναν «ευτυχισμένο γάμο» μεταξύ δύο εφευρέσεων οι οποίες έχουν λάβει το βραβείο Nobel, την αρχή του ιχνηθέτη (De Hevesy το 1943) και την αρχή της τομογραφίας (Hounsfield και Cormack το 1979)».

## Η λειτουργία του τομογράφου εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Αρχικά αξίζει να αναφερθεί ότι το ποζιτρόνιο ανακαλύφθηκε το 1932 από τον Αμερικανό φυσικό Carl David Anderson, ο οποίος βραβεύτηκε με Nobel φυσικής για αυτή την ανακάλυψη του το 1936. Το ποζιτρόνιο αποτελεί το αντισωματίδιο του ηλεκτρονίου, έχει την ίδια μάζα με αυτό αλλά αντίθετο φορτίο (θετικό φορτίο). Καθώς το ποζιτρόνιο εκπέμπεται από το ραδιοϊσότοπο, διανύει μία μικρή απόσταση προς τυχαία κατεύθυνση (η απόσταση είναι συνήθως της κλίμακας χιλιοστών), η οποία εξαρτάται από την ενέργεια που διαθέτει αλλά και την πυκνότητα των ιστών του περιβάλλοντος του. Στο τέλος αυτής της διαδρομής, το ποζιτρόνιο διανύει μία ελικοειδή τροχιά και καταληκτικά αλληλοεπιδρά με ένα γειτονικό ηλεκτρόνιο του περιβάλλοντος του και εξαυλώνεται (Shukla and Kumar, 2006). Στη συνέχεια, η μάζα και των δύο σωματιδίων μετατρέπεται σε ενέργεια με τη μορφή δύο φωτονίων ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία  $\gamma$ , που κινούνται αντιδιαμετρικά το ένα προς το άλλο. Τα δύο αυτά φωτόνια ακτινοβολίας  $\gamma$  έχουν ενέργεια 511 keV, τιμή η οποία είναι η συνολική μάζα ηρεμίας του ποζιτρονίου και του ηλεκτρονίου μαζί, σύμφωνα με την αρχή της διατήρησης ενέργειας και της ορμής (Lundqvist, Lubberink and Tolmachev, 1998). Τα δύο παραγόμενα φωτόνια ακτινοβολίας  $\gamma$ , εντοπίζονται από τους ειδικούς ανιχνευτές του τομογράφου, εφόσον πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: τον ταυτόχρονο εντοπισμό τους, την κατάλληλη ενέργεια (ένα εύρος ενεργειών είναι αποδεκτό) και την αντιδιαμετρική τους ανίχνευση (Phelps et al. 1974).

Συνεπώς, χρησιμοποιώντας την αρχή της τομογραφίας, οι ανιχνευτές εντοπίζουν το σημείο εξαύλωσης (το σημείο δηλαδή, από όπου εκπέμπονται τα φωτόνια ακτινών  $\gamma$ ) το οποίο βρίσκεται στη γραμμή ανταπόκρισης (Line of response - LOR). Αυτή η



γραμμή συνδέει τους δύο απέναντι ανιχνευτές, οι οποίοι στη συνέχεια καταγράφουν την ενέργεια των ακτινών γ η οποία είναι ~511 keV rays (Phelps et al. 1974).

Ακολούθως μετά την καταγραφή του συμβάντος, ο τομογράφος χρησιμοποιεί διάφορους επαναληπτικούς υπολογιστικούς αλγορίθμους για την ποιοτική ανακατασκευή της εικόνας (iterative reconstruction) που έλαβε από το ραδιοϊσότοπο όπως αυτό διαχύθηκε σ' όλο το σώμα του ασθενή (Phelps *et al.*, no date).

Σύμφωνα με την αρχή του ιχνηθέτη, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον De Hevesy 1943, το ραδιοϊσότοπο που εκπέμπει το ποζιτρόνιο συνδέεται με βιολογικά μόρια ή ιχνηθέτες και μπορεί να εντοπιστεί στο σώμα του ασθενούς (Strauss *et al.*, 2017). Ο παραπάνω αναφερόμενος συνδυασμός των ιχνηθετών οι οποίοι συνδέονται με τα ραδιοϊσότοπα ονομάζεται ραδιοφάρμακο. Το ραδιοφάρμακο εγχέεται στον ασθενή μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας του σώματος και ανιχνεύεται από τον σαρωτή του τομογράφου εκπομπής ποζιτρονίων.

Σε αντίθεση με άλλες μεθόδους απεικόνισης, ο τομογράφος εκπομπής ποζιτρονίων επιτρέπει τη λήψη ποσοτικοποιημένων αποτελεσμάτων μέσω της μέτρησης της κανονικοποιημένης ‘‘διορθωμένης’’ τιμής πρόσληψης (standardized uptake value - SUV). Επιπρόσθετα, επιτρέπει και τη λήψη ποιοτικών πληροφοριών αφού η εικόνα συμπεριλαμβάνει τη φυσιολογία και την ανατομία του όγκου. Τέλος, το SUV έχει μεγάλο αντίκτυπο στα αποτελέσματα όσον αφορά τον τομέα της ογκολογίας και πιο συγκεκριμένα έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην πορεία των θεραπειών των ασθενών. Το SUV είναι ουσιαστικά ένα ποσοτικό μέτρο της πρόσληψης ιχνηθέτη σε μια περιοχή ενδιαφέροντος (ROI), που κανονικοποιεί τη ενεργότητα στο ROI ως προς την εγγυόμενη ενεργότητα και τον όγκο στον οποίο διανεμήθηκε τυπικά στο συνολικό σωματικό βάρος (Wong et al. 2015).

Το SUV υπολογίζεται βάσει της πιο κάτω εξίσωσης (Εξίσωση 1):

$$SUV = \frac{C_{region}}{C_{(A/W)}^F} \quad (\text{Εξίσωση 1})$$

Όπου : $C_{region}$  : οι κρούσεις που μετρούνται στο σημείο ενδιαφέροντος

F: παράγοντας βαθμονόμησης του μηχανήματος (counts per voxel/Bq ανά ml)

A: Ενεργότητα που χορηγήθηκε στον ασθενή σε Bq

W: Το βάρος του ασθενή σε γραμμάρια (g)

## Απεικόνιση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και αξονικής τομογραφίας (PET/CT) στον προστάτη

Η απεικόνιση του καρκίνου του προστάτη με τη μέθοδο PET/CT είναι εφικτή μέσω χρήσης συγκεκριμένων ραδιοφαρμάκων τα οποία διαθέτουν μεγάλη ευαισθησία και χρησιμοποιούν τη γλουταμινική καρβοξυπεπτιδάση II, η οποία είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη. Επιπλέον, οι ραδιενεργοί ιχνηθέτες οι οποίοι χρησιμοποιούν αυτό το φαινόμενο είναι γνωστοί και ως ραδιοϊχνηθέτες οι οποίοι συνδέονται σε ειδικά μεμβρανικά αντιγόνα του προστάτη (prostate-specific membrane antigen - PSMA). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα παραπάνω ραδιοφάρμακα λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους καθίστανται κατάλληλα για χρήση στην πυρηνική ιατρική ως διαγνωστικό αλλά και θεραπευτικό μέσο για τον καρκίνο του προστάτη, καθώς τα κακοήθη κύτταρα εκφράζουν τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη χίλιες φορές περισσότερο απ' ότι ο υγιής ιστός του προστάτη (Hoffmann et al. 2022). Η έκφραση του καρκινικού αντιγόνου έχει την ικανότητα να «αυξάνει» τη βαθμολογία στο σύστημα Gleason και πιστεύεται πως ρυθμίζει τις ανδρικές ορμόνες δηλαδή τα ανδρογόνα (Tsehelidis and Vrachimis, 2022).

Σήμερα, μόνο μερικά ραδιοϊσότοπα, όπως το γάλλιο ( $^{68}\text{Ga}$ ), το φθόριο ( $^{18}\text{F}$ ), ο χαλκός ( $^{64}\text{Cu}$ ) και το ζιρκόνιο ( $^{89}\text{Zr}$ ) έχουν επιτυχώς συνδεθεί με αυτά τα καρκινικά αντιγόνα. Από αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη το ισότοπο του γαλλίου και του φθορίου. Τα ισότοπα διαφοροποιούνται πλήρως ως προς τα χαρακτηριστικά τους, τις εκπομπές, το χρόνο ημιζωής τους και τη μέθοδο παραγωγής τους. Λόγω της διαφοροποίησης που παρουσιάζουν τα ραδιοϊσότοπα σε συνδυασμό με τις δυσκολίες της σύνθεσής τους και το κόστος της παραγωγής τους, τα τμήματα πυρηνικής ιατρικής τείνουν να προτιμούν το ισότοπο του φθορίου περισσότερο από του γαλλίου καθώς το πρώτο δίνει καλύτερη ποιότητα εικόνας (Sanchez-Crespo, 2013). Το γάλλιο, λόγω της

μεγαλύτερης ενέργειας των ποζιτρονίων δημιουργεί μία θολή εικόνα, αφού τα ποζιτρόνια διανύουν μεγαλύτερες αποστάσεις προτού εξαϋλωθούν με ένα ηλεκτρόνιο. Επιπρόσθετα, το γάλλιο έχει μικρότερη απόδοση ποζιτρονίων και πιο σύντομο χρόνο ημιζωής προκαλώντας μεγαλύτερο θόρυβο στην εικόνα (Sanchez-Crespo, 2013). Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι για την παραγωγή Γαλλίου απαιτείται η παρουσία μιας γεννήτριας γερμανίου ( $^{68}\text{Ga}$ ), μία διαδικασία που έχει πολλές δυσκολίες και είναι κοστοβόρα. Τα δύο συνηθέστερα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι το [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 και το [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 (συντομία FPSMA). Συγκεκριμένα, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του FPSMA δίνουν μεγαλύτερο πλεονέκτημα έναντι του [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 επειδή το τελευταίο έχει αυξημένη απόκριση από τους νεφρούς συγκριτικά με το πρώτο και ενδέχεται αυτό να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, αφού ο προστάτης γειτνιάζει με την ουροδόχο κύστη (Tsechelidis and Vrachimis, 2022).

Μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση παρατηρείται ότι, ο αυξημένος εντοπισμός της βιοχημικής υποτροπής του καρκίνου του προστάτη με τη χρήση του ειδικού ιχνηθέτη στον τομογράφο ποζιτρονίων χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο τα τελευταία χρόνια συγκριτικά με πιο «παραδοσιακούς» ιχνηθέτες όπως η Χολίνη ( $^{11}\text{C}$ )Choline) και η Φθοριοδεοξυγλυκόζη ( $^{18}\text{F}$ )FDG (Morigi *et al.*, 2015; Afshar-Oromieh *et al.*, 2017; Schwenck *et al.*, 2017; Eissa *et al.*, 2018). Συνεπώς, είναι πολύ σημαντική η χρήση της απεικονιστικής αυτής μεθόδου για την ορθότερη έκβαση αποτελεσμάτων που θα συνεισφέρουν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο στη λήψη αποφάσεων για τη διαχείριση κάθε διαφορετικού περιστατικού/ασθενή και κατ'επέκταση στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσής του.

Σε πρόσφατες μελέτες το 2018 εντοπίζεται πως η χρήση του ιχνηθέτη PSMA στην μέθοδο PET διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο καθώς επίσης βελτιώνεται και εξελίσσεται με ραγδαίους ρυθμούς (Calais, Czernin, *et al.*, 2018; Calais, Fendler, *et al.*, 2018; Eissa *et al.*, 2018; Han *et al.*, 2018; Mena *et al.*, 2018; Roach *et al.*, 2018). Το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως στην αναγνώριση των λεμφαδένικών μεταστάσεων και ως εκ τούτου στον εντοπισμό της ασθένειας προτού επεκταθεί. Κατέχει σπουδαίο ρόλο στον τοπικό εντοπισμό μία υποτροπής της νόσου, εφόσον η αναγνώριση με συμβατικές μεθόδους απεικόνισης έχει αποτύχει (Eissa *et al.*, 2018; Kranzbühler *et al.*, 2018). Ως μέθοδος έχει βοηθήσει σημαντικά στην τροποποίηση και εξέλιξη της ακτινοθεραπείας, η οποία

πέραν από το θεραπευτικό της ρόλο, μπορεί να λειτουργήσει και ανακουφιστικά για τους ασθενείς (Calais, Fendler, *et al.*, 2018).

Σύμφωνα με τη μελέτη των Han και συνεργατών του το 2018, παρατηρείται μείωση σε ποσοστό πέραν του 50% σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία και μείωση του ποσοστού ασθενών που επιλέγονται για παρακολούθηση αιματολογικών καρκινικών δεικτών (PSA) χωρίς κάποια θεραπευτική προσέγγιση (watchfull waiting) παρατηρείται επιπλέον αύξηση σε χειρουργικές επεμβάσεις και ακτινοθεραπεία (Han *et al.*, 2018). Η παρατήρηση αυτή είναι πολύ σημαντική επειδή οι συστημικές θεραπείες καρκίνου μπορούν να επιβαρύνουν ή ακόμα και να αποτύχουν στην εξασφάλιση της επαρκούς και καλύτερης δυνατής ποιότητας ζωής των ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα και τις παρατηρήσεις των μελετών και την εμπειρία στην κλινική πρακτική είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός εξατομικευμένου πλάνου θεραπείας και φροντίδας για τον κάθε ασθενή, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών. Επιπρόσθετα, οι εξατομικευμένες θεραπείες μπορούν να μειώσουν το κόστος των θεραπευτικών προσεγγίσεων το οποίο επηρεάζεται από κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, οι οποίοι φέρουν επιπτώσεις στα θεραπευτικά πρωτόκολλα ιδιαίτερα στις χώρες όπου οι θεραπείες των κακοηθειών επιβαρύνουν οικονομικά τον ασθενή (Mariotto *et al.*, 2011).

### [<sup>18</sup>F]PSMA-1007

PSMA ονομάζεται το ειδικό προστατικό αντιγόνο επιφάνειας της μεμβράνης-(prostate specific membrane antigen). Σε προχωρημένο στάδιο νόσου όπου ο όγκος αποδιαφοροποιείται, όπως και στους ορμονοάντοχους όγκους, η έκφραση του PSMA αυξάνεται. Σε ασθενείς που ο καρκίνος του προστάτη βρίσκεται στο αρχικό στάδιο η απεικόνιση με PET/CT εξυπηρετεί στην ανίχνευση των ενδοπροστατικών εστιών με ποσοστό 92,9%, αλλά και στην προ εγχειρητική σταδιοποίηση των λεμφαδένων. Σε ασθενείς με μεγαλύτερες τιμές PSA υπάρχει μεγαλύτερη ευαισθησία· για παράδειγμα το ποσοστό ανίχνευσης σε τιμές PSA >1 ng/ml, είναι > 93%, ενώ αντίστοιχα σε χαμηλές τιμές PSA 0,2-0,5 ng/ml το ποσοστό ανίχνευσης είναι 57,9% και για PSA 0,51 ng/ml, το ποσοστό ανίχνευσής είναι 72,7% (Σκούρα, 2021). Συγκριτικά με το σπινθηρογράφημα οστών, η απεικόνιση με FPSMA PET/CT έχει μεγαλύτερη ακρίβεια σε ποσοστό 99,1% έναντι 84,1% και καλύτερη ευαισθησία περίπου 96,2% έναντι

73,1% και βεβαίως μπορεί να ανιχνεύσει και οστεολυτικές αλλοιώσεις αλλά και μεταστάσεις στο μυελό των οστών. (Σκούρα, 2021)

Τα βασικά στοιχεία βιοδιάχυσης που καθορίζουν την επιλογή FPSMA στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η μειωμένη συγκέντρωση στην ουροδόχο κύστη του FPSMA η οποία προσφέρει βελτιωμένο δυναμικό τοποπεριοχικής σταδιοποίησης που αφορά σε ανίχνευση πιθανών βλαβών δίπλα στους ουρητήρες και στην ουροδόχο κύστη. Το μειονέκτημα είναι ότι οι μη ειδικές αμφίβολες οστικές βλάβες αναγνωρίζονται συχνότερα με FPSMA (αυξάνοντας τα ψευδώς θετικά ευρήματα). Η υψηλότερη συγκέντρωση FPSMA στο ήπαρ, μπορεί να επικαλύψει σπλαχνικές μεταστάσεις ή να αλλάξει την εκτίμηση καταλληλότητας θεραπείας του ασθενούς με ραδιοσημασμένα βιομόρια (radioligand) αν χρησιμοποιηθεί κατώφλι (οριακή τιμή στο ήπαρ)· επίσης φυσιολογική πρόσληψη εκδηλώνουν οι σιελογόνοι αδένες, οι δακρικοί αδένες, το λεπτό έντερο, τα νεφρά και κάποιες φορές (67% των ασθενών) κάποια από τα γάγγλια (Giesel *et al.*, 2017). Όλα τα αρνητικά που προκύπτουν από τη χρήση FPSMA συγκλίνουν στην αναγκαιότητα εμπειρίας από τον πυρηνικό ιατρό, ώστε αυτά να ξεπεραστούν.

## [<sup>18</sup>F]FDG

Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν αυξημένη χρήση της γλυκόζης λόγω των αυξημένων μεταβολικών τους αναγκών. Η φθοριωμένη δεοξυγλυκόζη που είναι ένα ανάλογο της γλυκόζης, αποτελεί το κύριο ραδιοφάρμακο στην ογκολογία με ποζιτρονική απεικόνιση - PET. (Άρσος, Γ. *et al.*, 2016). Η αυξημένη πρόσληψη [<sup>18</sup>F]FDG (συντομία FDG) στην πλειοψηφία υποδηλώνει έναν ενεργό όγκο με έντονο μεταβολισμό αλλά και βαθμό πρόσληψης που σχετίζεται με την επιθετικότητα του. Η φθοριωμένη δεοξυγλυκόζη παίζει σημαντικό ρόλο σε αρκετές κακοήθειες, με ορισμένες από αυτές για παράδειγμα διάφοροι τύποι λεμφώματος, τον καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο του οισοφάγου, το μελάνωμα, το θύμωμα (Άρσος, Γ. *et al.*, 2016). Αντίθετα, στον καρκίνο του προστάτη το [<sup>18</sup>F]FDG δεν είναι το κατάλληλο ραδιοφάρμακο για απεικόνιση λόγω του χαμηλού γλυκολυτικού δείκτη των κυττάρων του και λόγω της ανατομικής του τοποθεσίας (πολύ κοντά στην ουροδόχο κύστη (Tschelididis and Vrachimis, 2022)). Επίσης, η αντιαδρογονική θεραπεία καταστέλλει περαιτέρω το

γλυκολυτικό μεταβολισμό με αποτέλεσμα πολλές φορές οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη να εμφανίζουν μεταστάσεις οι οποίες προσλαμβάνουν FDG και όχι FSPMA. Το FDG έχει υψηλή συγκέντρωση στον εγκέφαλο, στα νεφρά, στους ουρητήρες και στην ουροδόχο κύστη (αφού το ραδιοφάρμακο απεκκρίνεται σε μεγάλο βαθμό από το ουροποιητικό). Ακόμη, μια πιο χαμηλής έντασης συγκέντρωση παρατηρείται συνήθως στο ήπαρ, στην καρδιά, στο μυελό των οστών, στο θύμο αδένα (συνήθως σε νεαρά άτομα), στο θυρεοειδή, σε διάφορες αρθρώσεις, στο θερμογενετικό φαιό λίπος (brown fat) αλλά και στους μύες. (Mbakaza and Vangu, 2022) Για αποφυγή των δύο τελευταίων ο ασθενής πριν αλλά και μετά τη χορήγηση μένει στο ειδικά διαμορφωμένο και κατάλληλο δωμάτιο εφαρμογής ραδιοϊσοτόπων (το οποίο είναι σε κατάλληλη θερμοκρασία) καθιστός σε απόλυτη ακινησία.

### Theragnostics και θεραπεία με ραδιοϊσότοπα.

Ο όρος Theragnostics προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις θεραπεία και διάγνωση. Αφορά τη χρήση μοριακών διαγνωστικών τεχνικών, η οποία κατέχει σπουδαίο ρόλο στη λήψη αποφάσεων για την καταλληλότερη επιλογή θεραπευτικών προσεγγίσεων, βελτιστοποιημένων για τον ασθενή (Farlex and Partners, 2009). Στην Πυρηνική Ιατρική τα ραδιοϊσότοπα συνδέονται με ουσίες που έχουν επιλεγεί βάση του τρόπου με τον οποίο αλληλεπιδρούν στο σώμα όταν υπάρχουν συγκεκριμένοι τύποι κακοήθειας. Στη συνέχεια, τα μόρια μεταφέρουν τα ραδιοϊσότοπα στον όγκο-στόχο για διαγνωστική απεικόνιση ή θεραπεία. Καθώς τα υγιή κύτταρα δεν έχουν τους ίδιους υποδοχείς με τα κύτταρα-στόχους, τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα τα παρακάμπτουν και δεν τα βλάπτουν. Ουσιαστικά, πρωτίστως γίνεται χρήση διαγνωστικών ισοτόπων για σκοπούς παρατήρησης και έκβασης απεικονιστικών αποτελεσμάτων που εξυπηρετούν ακολούθως στη θεραπευτική προσέγγιση και πάλι με τη χρήση θεραπευτικών ισοτόπων (σωματιδιακή ακτινοβολία), δεδομένου ότι και τα δύο ισότοπα έχουν επισημανθεί με το ίδιο μόριο ιχνηλάτη. (Haidar, 2020)

Στο 30% των αντρών με καρκίνο του προστάτη παρατηρείται υποτροπή με την εμφάνιση μεταστατικών κακοηθειών, ακόμα και με την πληθώρα θεραπευτικών επιλογών που υπάρχει, περισσότεροι από 250.000 άντρες παγκοσμίως πεθαίνουν ετησίως από καρκίνο του προστάτη (Center *et al.*, 2012). Η έκφραση του καρκινικού

αντιγόνου PSMA σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και αυτή η έκφραση είναι ακόμα υψηλότερη σε ασθενείς με μεταστάσεις (Perner *et al.*, 2007), κάτι που θέτει τη θεραπεία με ραδιενεργά ισότοπα μία αρκετά υποσχόμενη και αποτελεσματική θεραπεία, η οποία στέλνει το ισότοπο κατευθείαν στο στόχο καταστρέφοντας μ' αυτόν τον τρόπο τα καρκινικά κύτταρα. Τέλος, ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη έχουν πλέον τη δυνατότητα να επιλέξουν θεραπεία με ισότοπο Λουτέσιου (Lutetium-177 -  $^{177}\text{Lu}$ ) (Okamoto *et al.*, 2017; Medicines Agency, 2019).

Επιπλέον, στην περίπτωση του  $^{177}\text{Lu}$  το θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται από την εκπομπή ακτινοβολίας β με ενέργεια 0.497 MeV, η οποία εναποτίθεται σε ιστούς με μικρό πάχος μέγιστου μεγέθους 2mm. Η παραπάνω τεχνική μειώνει την επίδραση της τοξικότητας στους φυσιολογικούς ιστούς λόγω του χρόνου ημιζωής του ισότοπου 6,7 ημέρες. Το ισότοπο αυτό χρησιμοποιείται με μεγάλη αποτελεσματικότητα για θεραπευτικές εφαρμογές τόσο για τη θεραπεία μεταστατικού καρκίνου, όσο και σε συνδυασμό με την υπολογιστική τομογραφία μονοφωτονίων (SPECT) αφού το

ισότοπο εκπέμπει και ακτινοβολία γ χαμηλής ενέργειας 113 και 208 keV αντίστοιχα, η οποία χρησιμοποιείται για δοσιμετρία και απεικονιστικό έλεγχο (Rinne and Vorobyeva 2021). Εν συνεχεία, οι λεμφαδενικές μεταστάσεις προσλαμβάνουν το ισότοπο  $^{177}\text{Lu}$  που εκπέμπει ακτινοβολία β και βομβαρδίζει τον όγκο με ηλεκτρόνια. Συνεπώς, τα ηλεκτρόνια εναποθέτουν την ενέργειά τους στα γειτονικά κύτταρα ιστών και καταστρέφουν τη δομή του DNA, με αποτέλεσμα να καταστρέφονται τα καρκινικά κύτταρα και παράλληλα να εμποδίζεται και ο πολλαπλασιασμός τους (Kassis, 2008; Sartor *et al.*, 2021).

Διάφοροι υγείς ιστοί μέσα στο σώμα, όπως σιελογόνοι αδένες, νεφροί, λεπτού εντέρου απορροφούν ποσότητες του ραδιοφαρμάκου οπότε και είναι απαραίτητη η κατάλληλη εκτίμηση της δόσης για την έκβαση της θεραπείας. Έτσι, η ενέργεια που εναποτίθεται στα κακοήθη κύτταρα στόχο θα πρέπει να είναι μεν υψηλή, ώστε να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα, αλλά ταυτοχρόνως να προκαλέσει τη λιγότερη δυνατή ζημιά στους γειτονικούς ιστούς (καθότι δέχονται ενέργεια ικανή να τους καταστρέψει, οπότε η δόση έκθεσης θα πρέπει να είναι χαμηλή και σε ανεχτά επίπεδα). Αυτή η αρχή είναι γνωστή ως AHASA (as high as safely attainable), δηλαδή όσο μεγαλύτερη δόση είναι εφικτή μέσα στα όρια της ασφάλειας (Chiesa *et al.*, 2017). Συμπερασματικά, ο συνδυασμός θεραπευτικής μεθόδου αποτελεί επιλογή θεραπείας για πολλά



νοσηλευτικά ιδρύματα πυρηνικής ιατρικής παγκοσμίως, τα οποία χρησιμοποιούν το ραδιοφάρμακο FPSMA για τεχνικές απεικόνισης και το ραδιοφάρμακο [<sup>177</sup>Lu]LuPSMA-I&T (συντομία LuPSMA) για θεραπευτικούς σκοπούς.

Συνοψίζοντας τις παραπάνω βιβλιογραφικές αναφορές, μπορούμε να παρατηρήσουμε το έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον στον τομέα των απεικονιστικών εξετάσεων PET, καθώς και της θεραπείας λουτεσίου για την κακοήθεια του προστάτη. Πολλές από τις μελέτες έδωσαν το έναυσμα για περαιτέρω μελέτη· για παράδειγμα μελετώντας ευρήματα παλαιότερων ερευνών της διεθνούς βιβλιογραφίας μελετήθηκαν και προτάθηκαν ανάλογες ρυθμιστικές αλλαγές στις προσεγγίσεις των απεικονιστικών εξετάσεων αλλά και των θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη βελτιστοποίηση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Αξίζει να σημειωθεί ότι μέχρι σήμερα παραμένει έντονο το ερευνητικό ενδιαφέρον και υπάρχει αναγκαιότητα για την πρόοδο σε μελέτες που η παρούσα βιβλιογραφία παραμένει περιορισμένη· πιο συγκεκριμένα η επίπτωση του συνδυασμού απεικονίσεων FDG και FPSMA PET/CT ως προς την ανταπόκριση της θεραπείας με LuPSMA δεν έχει ερευνηθεί.

## Μεθοδολογία

### Σκοπός:

Ο σκοπός της έρευνας αυτής είναι ο προσδιορισμός της προγνωστικής αξίας του FDG και FPSMA PET/CT στην απεικονιστική ανταπόκριση μετά από θεραπεία με LuPSMA σε ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη (mcrPC). Η βασική υπόθεση είναι πως οι εστίες που παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη FDG θα έχουν χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA σε σχέση με τις εστίες που έχουν αποκλειστική πρόσληψη στο FPSMA PET/CT. Η υπόθεση αυτή προκύπτει στον επαγωγικό τρόπο σκέψης αφού εστιάζει στην καθημερινή παρατήρηση και εμπειρία αλλά και από δεδομένα που υπάρχουν με χρήση άλλων ραδιενεργών πεπτιδίων (Chan *et al.*, 2022).

### Επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα:

Για την επίτευξη του σκοπού της μελέτης εξετάστηκαν δύο μοτίβα προσλήψεων που περιγράφονται από τα ακόλουθα τρία ερωτήματα:



1. Κατά πόσο οι βλάβες που παρουσιάζουν πρόσληψη τόσο στο FDG αλλά και στο FPSMA στις προ-θεραπευτικές απεικονίσεις έχουν απεικονιστική ανταπόκριση μετά από LuPSMA.
2. Κατά πόσο οι βλάβες που παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA (δηλαδή είναι αρνητικές στο FDG) στις προ-θεραπευτικές απεικονίσεις έχουν απεικονιστική ανταπόκριση μετά από LuPSMA.
3. Πέραν του FPSMA PET κρίνεται σκόπιμη η απεικόνιση και με FDG, για καλύτερη πρόγνωση και θεραπευτική στρατηγική των ασθενών με μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (προχωρημένο στάδιο κακοήθειας προστάτη);

### Υλικό και Μέθοδος:

Πρόκειται για ποσοτική αναδρομική μελέτη, βασισμένη σε απεικονιστικά ευρήματα ασθενών που υποβλήθηκαν σε PET με ραδιοφάρμακα FDG και FPSMA προ θεραπείας με ραδιοϊσότοπο LuPSMA σε σύγκριση με την απεικόνιση με FPSMA μετά την θεραπεία.

### Μεθοδολογική Προσέγγιση έρευνας:

Για την παρούσα ερευνητική εργασία επιλέχθηκε η ποσοτική μέθοδος. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη συλλογή δεδομένων που ήδη υπάρχουν και έτσι μπορεί να εκτελεστεί σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, η ποσοτική μελέτη επιτρέπει στον ερευνητή να προσεγγίσει όλο το εύρος του πληθυσμιακού στόχου για τον έλεγχο της θεωρίας που διατυπώνει. Σ' αυτή την αναδρομική μελέτη διερευνήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ εξαρτημένης μεταβλητής με ανεξάρτητες εξ αυτών μεταβλητές. (Μερκούρης, 2008).

Για την εκπόνηση της παρούσας έρευνας επιλέχθηκε η χρήση δεδομένων από τον απεικονιστικό έλεγχο των ασθενών με PET με ραδιοφάρμακα FDG και FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία ραδιενεργού LuPSMA, και έγινε σύγκριση ως προς την αποτελεσματικότητα αλλά και την ανταπόκριση που επιτεύχθηκε.

Για τον ερευνητικό σκοπό της μελέτης επιλέχθηκε η χρήση απεικονιστικών εικόνων που λήφθηκαν από το σύστημα PET/CT Discovery IQ II (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) 4 δακτυλίων και 16 τομών.

Για να απαντηθούν τα πιο πάνω ερωτήματα εξετάστηκαν οι ακόλουθες υποθέσεις βασισμένες στα μοτίβα προσλήψεων στα δύο ραδιοφάρμακα:

- Σενάριο βλαβών που παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA στις προθεραπευτικές απεικονίσεις (σενάριο 1):

Μηδενική υπόθεση ( $H_0$ ): Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA δεν έχουν απεικονιστική ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.

Εναλλακτική υπόθεση ( $H_1$ ): Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA έχουν απεικονιστική ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.

- Σενάριο βλαβών που παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA στις προθεραπευτικές απεικονίσεις (σενάριο 2):

Μηδενική υπόθεση ( $H_0$ ): Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA δεν έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.

Εναλλακτική υπόθεση ( $H_1$ ): Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.

### Σχεδιασμός Μελέτης:

Για την έρευνα, αξιολογήθηκαν ασθενείς που έλαβαν θεραπεία LuPSMA στο νοσηλευτικό ίδρυμα μελέτης (Γερμανικό Ογκολογικό Κέντρο) τα τελευταία τέσσερα χρόνια. Οι ασθενείς αφορούσαν διαγνωσμένα περιστατικά με επιβεβαιωμένη κακοήθεια προστάτη και εντοπισμένες μεταστάσεις.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε στο ίδιο νοσηλευτικό ίδρυμα και για την παρούσα ερευνητική μελέτη αξιολογήθηκαν 13 ασθενείς. Οι ασθενείς μετά από ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου του προστάτη αδένου υποβλήθηκαν σε θεραπεία με LuPSMA αφού προηγήθηκαν δύο διαφορετικές εξετάσεις με PET/CT στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Γερμανικού Ογκολογικού Κέντρου.

Η πρώτη εξέταση έγινε με το ραδιοφάρμακο FPSMA και η δεύτερη σε διαφορετική μέρα με FDG. Έπειτα, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με LuPSMA και μετά την ολοκλήρωση του θεραπευτικού σχήματος οι ασθενείς επαναξιολογήθηκαν με FPSMA.

#### Δείγμα έρευνας:

Πρόκειται για συστηματική - σκόπιμη δειγματοληψία. Κριτήριο συμμετοχής στη μελέτη ήταν οι ασθενείς με μεταστατική κακοήθεια προστάτη να έλαβαν θεραπεία ραδιενεργού LuPSMA και να έχουν προβεί σε απεικονιστικές εξετάσεις PET FDG και FPSMA αντίστοιχα πριν και FPSMA μετά την θεραπευτική παρέμβαση. Η συστηματική - σκόπιμη δειγματοληψία επιλέγεται από τους ερευνητές για σκοπούς αξιοπιστίας κατά τη συλλογή δεδομένων, αφού επιτρέπει την επιλογή συγκεκριμένου πληθυσμού στόχου που ανταποκρίνεται στα ερευνητικά ερωτήματα (Μερκούρης, 2008).

#### Κριτήρια επιλογής δείγματος:

- Ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση σε προχωρημένο στάδιο ευνοχοάντοχου καρκίνου του προστάτη, με θετικές εστίες στην απεικόνιση με FPSMA.
- Προ-θεραπευτική απεικόνιση με FDG αλλά και μετα-θεραπευτική απεικόνιση με FPSMA.
- Προ-θεραπευτικές απεικονίσεις έγιναν σε διάστημα 30 ημερών η μία από την άλλη, ενώ η μετα-θεραπευτικές απεικονίσεις έγιναν τουλάχιστον 6 μήνες μετά τον τελευταίο κύκλο θεραπείας.

#### Κριτήρια Αποκλεισμού Δείγματος:

- Ασθενείς με άλλο τύπο κακοήθειας.
- Ασθενείς με επιβεβαιωμένη κακοήθεια προστάτη που δεν έλαβαν θεραπεία ραδιενεργού [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T.
- Ασθενείς με κακοήθεια προστάτη που έλαβαν θεραπεία [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T χωρίς απεικονιστικό έλεγχο με PET FDG και FPSMA πριν από τη θεραπεία.
- Ασθενείς με κακοήθεια προστάτη που έλαβαν θεραπεία [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T χωρίς απεικονιστικό έλεγχο με PET FPSMA μετά από τη θεραπεία.

## Ηθική και εμπιστευτικότητα:

Αυτή η μελέτη είναι σύμφωνη με τα πρότυπα δεοντολογίας όπως ορίζονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1964 και στις μεταγενέστερες τροποποιήσεις της ή σε συγκρίσιμα ηθικά πρότυπα, καθώς οι πιθανοί κίνδυνοι/ρίσκα αξιολογούνται και ελαχιστοποιούνται, τα οφέλη υπερτερούν του κόστους και όλοι οι συμμετέχοντες έχουν δώσει γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση. Επιπλέον, λήφθηκε κάθε προφύλαξη για την προστασία του απορρήτου των υποκειμένων της έρευνας και του απορρήτου των προσωπικών τους πληροφοριών σύμφωνα με τον γενικό κανονισμό προστασίας προσωπικών δεδομένων.

## Εργαλείο μέτρησης - αξιολόγησης:

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, σε όλες τις απεικονιστικές εξετάσεις λήφθηκαν εικόνες από το σύστημα PET/CT Discovery IQ II (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) 4 δακτυλίων και 16 τομών. Και στις δύο περιπτώσεις (πριν και μετά τη θεραπεία) το πεδίο της εξέτασης ξεκίνησε από τα γόνατα μέχρι το κεφάλι του ασθενή σε ύπτια θέση. Λήφθηκαν εγκάρσιες, οβελιαίες και στεφανιαίες τομές PET ανακατασκευασμένες με διόρθωση απομοίωσης (attenuation correction) και σκέδασης (scatter correction). Αντίστοιχες εικόνες λήφθηκαν και από τον αξονικό (CT). Η αξονική τομογραφία πραγματοποιήθηκε χωρίς σκιαγραφικό για σκοπούς μόνο της ανατομικής πληροφορίας και διόρθωση απομοίωσης και σκέδασης.

Το πρωτόκολλο του PET/CT που χρησιμοποιήθηκε για τις λήψεις εικόνων είναι το ακόλουθο:

Οι ανακατασκευές του PET έγιναν με επαναληπτικό αλγόριθμο (Block Sequential Regularizes Expectation Maximization - BSREM) με τιμή βήτα 275, και χρήση μοντελοποίησης ανταπόκρισης ανιχνευτών με συνάρτηση διασποράς σημείων (points spread function) με μέγεθος μήτρας 192. Στα δεδομένα έγινε διόρθωση σκέδασης και απομοίωσης με τη χρήση αξονικού τομογράφου χαμηλής δόσης. Κατά την αξονική τομογραφία χρησιμοποιήθηκαν πάχος ελικοειδούς σάρωσης 3.75, Pitch 1.375:1, πεδίο απεικόνισης (SFOV) Large, kV 120, mA 220-28.50Auto, εμφανιζόμενο οπτικό πεδίο (DFOV) 70cm, μέγεθος μήτρας 512, ανασύνθεση 400/40, χρόνος περιστροφής λυχνίας 0,6s. Ο μέσος όρος του γινόμενου δόσης απόστασης (DLP) από την αξονική

τομογραφία ήταν 712mGy-cm για την εξέταση του FPSMA και 465.81mGy-cm για τη εξέταση του FDG, σύμφωνα με τα τοπικά Διαγνωστικά Επίπεδα Αναφοράς (ΔΕΑ).

Στην πρώτη περίπτωση όπου οι ασθενείς έλαβαν FPSMA με ενεργότητα  $3.5 \text{ MBq/kg} \pm 10\%$ , κανένας ασθενής δεν ξεπέρασε τα 500 MBq (τοπικό ΔΕΑ). Μετά την έγχυση του ραδιοφαρμάκου, ο ασθενής παρέμεινε στο δωμάτιο εφαρμογής ραδιοϊσοτόπων για περίπου 120 λεπτά, και ακολούθως ο ασθενής πέρασε στον χώρο εξέτασης όπου ακολούθησε η μέτρηση στο PET η οποία διήρκησε 28 λεπτά (3 λεπτά ανά πεδίο με αύξηση 7 λεπτών στο πεδίο ενδιαφέροντος του προστάτη) στις περιπτώσεις όπου χορηγήθηκε διαφορετική ενεργότητα αυξομειώθηκε ανάλογα ο χρόνος απεικόνισης για διατήρηση της διαγνωστικής ποιότητας της εικόνας. Στη δεύτερη περίπτωση, οι ασθενείς έλαβαν FDG με ενεργότητα  $3.5 \text{ MBq/kg} \pm 10\%$ , η οποία όπως και στην εξέταση με FPSMA το ΔΕΑ των 500 MBq ανά ασθενή δεν ξεπεράστηκε. Ο ασθενής αφού χορηγήθηκε με ραδιοφάρμακο παρέμεινε σε πλήρη ακινησία στο δωμάτιο εφαρμογής ραδιοϊσοτόπων σε κατάλληλη θερμοκρασία απόλυτη ακινησία, για περίπου 60 λεπτά. Ο ασθενής στη συνέχεια πήγε στον χώρο εξέτασης όπου ακολούθησε η μέτρηση στο PET η οποία διήρκησε συνολικά 21 λεπτά (3 λεπτά ανά πεδίο). Η ενεργότητα και ο χρόνος απεικόνισης μας βοηθά στην επίτευξη αποτελέσματος με επαρκή διαγνωστική ποιότητα εικόνας, η χορηγημένη ενεργότητα του κάθε ασθενή φαίνεται στον πίνακα 1.

Και στις δύο περιπτώσεις πριν ο ασθενής περάσει για τη σάρωση άδειασε την ουροδόχο κύστη του, έτσι ώστε να αποφευχθεί το ενδεχόμενο μετακίνησης της θέσης του προστάτη κατά τη διόγκωση της ουροδόχου κύστης από τα ούρα και για να μην γίνεται καταγραφή αυξημένων κρούσεων στην ουροδόχο κύστη λόγω της αποβολής του ραδιοφαρμάκου FDG από τα ούρα.

Εφόσον ολοκληρώθηκε η κάθε εξέταση, πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονική επεξεργασία των δεδομένων, ώστε να ληφθούν εικόνες σύντηξης PET και CT. Εν συνεχεία, μετά το πόρισμα και των δύο έμπειρων Πυρηνικών Ιατρών που ανάλυσαν τις απεικονίσεις και αφού ο ασθενής είχε θετική απεικόνιση στο FPSMA, έλαβε ενημέρωση και προγραμματισμό θεραπείας με LuPSMA.

Σημαντικό προ-θεραπευτικό στοιχείο είναι το γεγονός ότι ο ασθενής υποβλήθηκε σε αιματολογικές εξετάσεις (πριν από κάθε κύκλο θεραπείας) για να βεβαιωθούμε ότι πληροί τις προϋποθέσεις για θεραπεία με LuPSMA (GFR>30mL/min, κρεατινίνη <2 φορές το φυσιολογικό όριο, συνολικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >2.5x10<sup>9</sup>/L και αριθμό αιμοπεταλίων >75x10<sup>9</sup>/L). Θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθούμε και στον πρωταρχικό έλεγχο για την πλήρη επιλεξιμότητα του ασθενή, πριν από τον πρώτο κύκλο θεραπείας, που περιελάμβανε τη λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού και τυχόν άλλες συν νοσηρότητες, τον επιπλέον εργαστηριακό έλεγχο (συμπεριλαμβανομένων των προαναφερθέντων και έλεγχο τιμών PSA, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, ηλεκτροκαρδιογράφημα και σπινθηρογράφημα), ώστε να ληφθούν όλοι οι επηρεαζόμενοι παράγοντες και για την άμεση ανταπόκριση σε τυχόν ανεπιθύμητες παρενέργειες. Κατά την εισαγωγή του ασθενή στον ακτινοπροστατευόμενο θάλαμο νοσηλείας και 30 λεπτά περίπου πριν από τη χορήγηση του LuPSMA γίνεται προληπτικά και προστατευτικά παγοθεραπεία στη περιοχή των σιελογόνων αδένων (με παγοκύστες) με σκοπό να επιτευχθεί η μείωση της πρόσληψης LuPSMA κατά τη φάση της συγκέντρωσης αίματος. Για την προστασία των νεφρών κρίνεται απαραίτητη η ενδοφλέβια ενυδάτωση πριν από τη θεραπεία. Η εκτέλεση της θεραπείας γίνεται ενδοφλέβια με αργή χορήγηση (1 λεπτού) με ενεργότητα 7.4GBq (εκτός εάν κατά τον εργαστηριακό έλεγχο - αιματολογικά και βιοχημικά - η κατάσταση του ασθενή επιβάλλει μείωση στην ενεργότητα του ραδιοφαρμάκου). Μετά τη χορήγηση η παγοθεραπεία και η ενυδάτωση συνεχίζονται για περίπου 4 ώρες. Ο ασθενής παραμένει στο θάλαμο για προληπτικούς λόγους, ώστε να παρακολουθείται από τους επαγγελματίες υγείας για περίπου 24 ώρες. Έπειτα, λαμβάνει εξιτήριο και ενημέρωση για τους κανόνες ακτινοπροστασίας που καλείται να εφαρμόσει για διάστημα συνήθως δυο έως τρεις μέρες, ανάλογα με το ρυθμό ραδιενέργειας του.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν αρχικά σε τέσσερις κύκλους θεραπείας με το μεσοδιάστημα να μην ξεπερνά τις έξι με οκτώ εβδομάδες. Μετά από κάθε κύκλο θεραπείας, τρεις έως πέντε μέρες αργότερα πραγματοποιήθηκε απεικόνιση της κατανομής του [<sup>177</sup>Lu]LuPSMA-I&T με γκάμερα με πρωτόκολλο ολοσωματικής απεικόνισης ή με SPECT/CT. Εφόσον οι ασθενείς ολοκλήρωναν και τους τέσσερις κύκλους θεραπείας, πραγματοποιήθηκε μία απεικόνιση PET με FPSMA για να επιβεβαιωθεί κατά πόσο ο

ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία, αξιολογώντας την ανταπόκριση που φαίνεται να έλαβαν οι εντοπισμένες βλάβες. Παράλληλα, η μέτρηση της τιμής του PSA ήταν ένας ενδεικτικός παράγοντας ανταπόκρισης της θεραπείας.

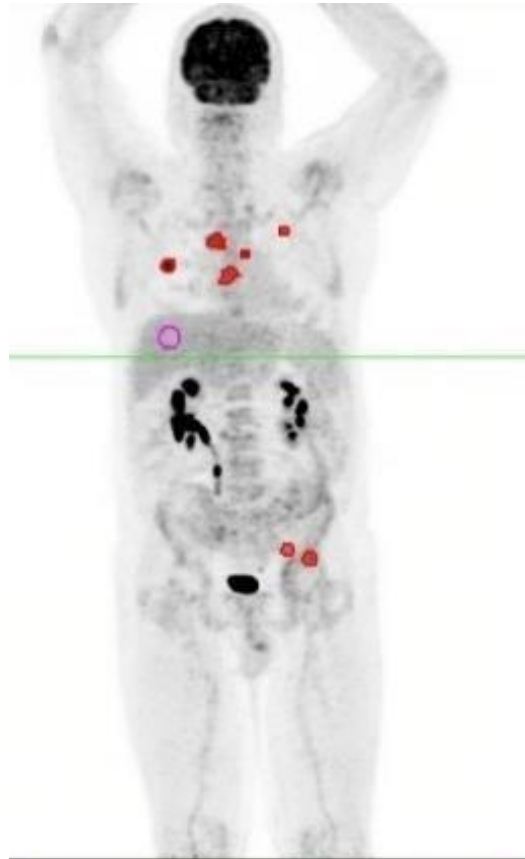
Η επεξεργασία των εικόνων από κάθε διαγνωστική εξέταση με PET/CT πριν και μετά από την θεραπεία έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE έκδοση 7.2.7 (Cleveland, OH, USA), με το πρωτόκολλο LessionID για ακριβέστερα αποτελέσματα. Έτσι, η αξιολόγηση των ευρημάτων έγινε εντοπίζοντας ποιες μεταστάσεις προσλαμβάνουν μόνο FPSMA, ποιες προσλαμβάνουν μόνο FDG αλλά και ποιες από αυτές είναι κοινές. Η ένταση των παθολογικών βλαβών των δύο ραδιοφαρμάκων μετρήθηκε με μέγιστες και μέσες τυποποιημένες τιμές πρόσληψης (SUVmax και SUVmean) και συγκρίθηκαν με τη μεταβολική δραστηριότητα του φυσιολογικού ιστού. Ακολούθως, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας αξιολογήθηκαν ποιες από αυτές τις βλάβες καταστράφηκαν, ποιες μίκρυναν αλλά και ποιες δεν επηρεάστηκαν καθόλου.

Ο διαχωρισμός των βλαβών στο FDG έγινε με PERSIST ήπατος κατά το οποίο έγινε επιλογή ενός υγιούς σημείου του ήπατος ως περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) και επιλέχθηκε να χαρακτηριστεί ως βλάβη ό,τι έχει SUVmean μεγαλύτερο από το SUVmean όπως αυτό εκφράζεται από την εξίσωση 2. Έπειτα, αφαιρέθηκε οποιαδήποτε φυσιολογική κατανομή με όριο 1.5ml. (Εικόνα 1)

$$SUV = (1.5 \times SUV_{Ref\_mean}) + (2 \times Ref\_StDev) \quad (\text{Εξίσωση 2})$$

Όπου : SUV<sub>Ref\_mean</sub>: SUV<sub>mean</sub> στις περιοχές ενδιαφέροντος στο συκώτι.

Ref\_StDev: Τυπική απόκλιση της τιμής SUV<sub>mean</sub> της περιοχής ενδιαφέροντος στο συκώτι.

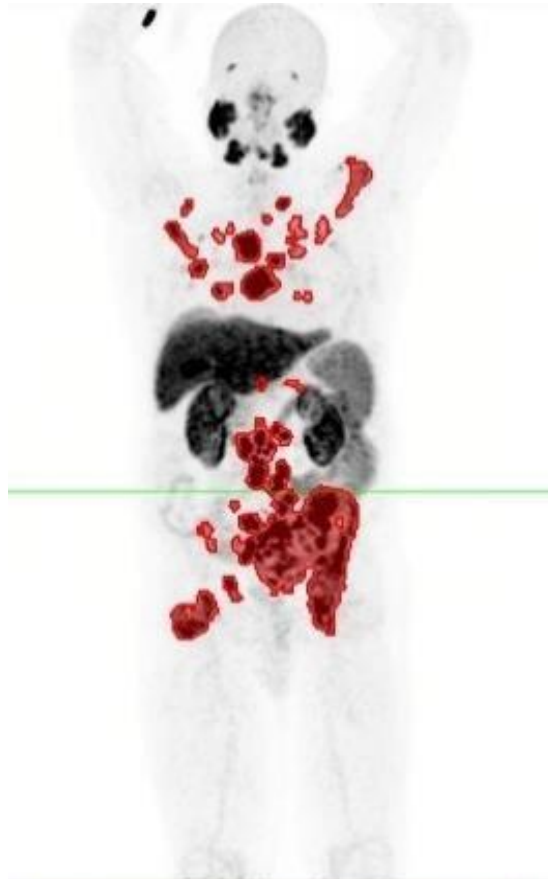


<b>Tumor Burden Summary</b>	2021-05-12
	SUVbw
Uptake Time (hr)	0.9
Volume (ml)	20.5
Max	11.4
Mean	4.7
TLG (mean*ml)	96.6

Εικόνα 1: Διαχωρισμός των βλαβών στο FDG PET/CT με το κριτήριο PERSIST ήπατος με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE

Στο FPSMA θεωρήθηκε βλάβη οποιαδήποτε εστία παρουσίαζε SUV μεγαλύτερο από 3.5. Έπειτα, αφαιρέθηκε οποιαδήποτε φυσιολογική κατανομή με όριο 1.5ml. (Εικόνα 2)

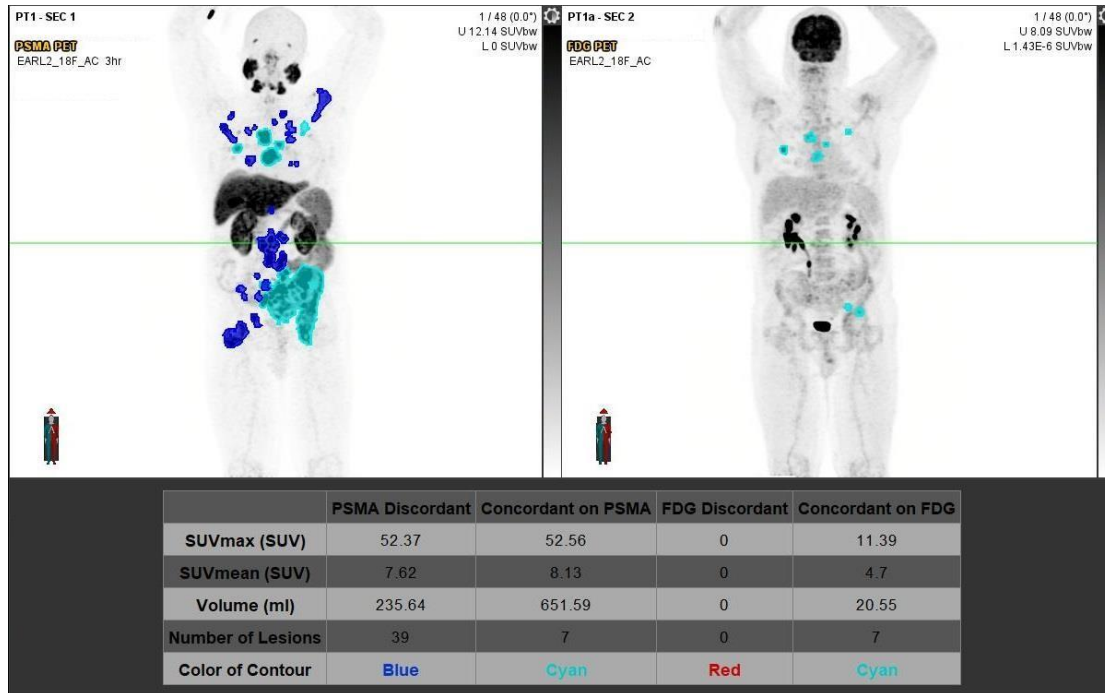




Tumor Burden Summary	2021-05-11
	SUVbw
Uptake Time (hr)	2.2
Volume (ml)	888.5
Max	52.6
Mean	8
TLA (mean*ml)	7098.9

Εικόνα 2: Διαχωρισμός των βλαβών στο FPSMA PET/CT με το κριτήριο SUV μεγαλύτερο από 3.5 με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE.

Έγινε εξαγωγή ποσοτικοποιημένων αποτελεσμάτων SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη FDG και εστιών που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη FPSMA καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3: Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FDG ή FPSMA καθώς και εστίων που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων (Concordant).

### Μέθοδος Συλλογής Δεδομένων- Στατιστική Ανάλυση:

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων εφαρμόστηκε το εργαλείο SPSS (Statistical Package Social Sciences) με την άδεια του πανεπιστημίου Θεσσαλίας, όπου γίνεται περιγραφική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Ακολούθως, με επαγωγική μέθοδο παρατίθεται η στατιστική ανάλυση των λοιπών αποτελεσμάτων. Για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε έλεγχος υποθέσεων κατά ζεύγη (paired t-test). Η επιλογή του συγκεκριμένου εργαλείου έγινε λόγω της ικανότητας του να συγκρίνει ζεύγη δεδομένων (ποσοτικών μεταβλητών) πριν και μετά από μια παρέμβαση.

Επιπλέον, εντοπίζονται και σχολιάζονται οι μέσες τιμές από τη στατιστική ανάλυση των υπό εξέταση ευρημάτων. Για τον έλεγχο της διαφοροποίησης από το δείγμα της έρευνας παρουσιάζεται ο έλεγχος μηδενικών υποθέσεων.

Τέλος, για σκοπούς εγκυρότητας και αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων η συλλογή δεδομένων έγινε από μόνο ένα νοσηλευτικό ίδρυμα- Γερμανικό Ογκολογικό Κέντρο, καθ' ότι είναι το μοναδικό νοσοκομείο σε τοπικό επίπεδο που προσφέρει τις υπό εξέταση υπηρεσίες υγείας και σε περίπτωση που προσεγγίζονταν άλλα νοσηλευτικά ιδρύματα του εξωτερικού θα υπήρχε αυξημένο ποσοστό αβεβαιότητας αποτελεσμάτων.

Η στατιστική σημαντικότητα (P-Value) ορίζεται στο 0,05.(Μερκούρης, 2008).

## Αποτελέσματα

Αρχικά εντοπίστηκαν 13 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με LuPSMA, εκ των οποίων 9 περιστατικά δεν πληρούσαν όλα τα απαραίτητα κριτήρια επιλογής για το σκοπό της παρούσας μελέτης. Έτσι προέκυψαν τέσσερις ασθενείς προς μελέτη και αξιολόγηση. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 71.5 χρόνια (εύρος 67 – 75). Οι ασθενείς είχαν μέτρηση PSA πριν από την διαγνωστική εξέταση με μέσο PSA 15.10 ng/mL (εύρος 3.3 – 28.34 ng/mL). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1. Οι τρεις από τους τέσσερις ασθενείς έλαβαν τέσσερις κύκλους θεραπείας και ένας έλαβε τρεις σύμφωνα με το προαναφερθέν πρωτόκολλο. Οι ασθενείς

χορηγήθηκαν στο σύνολο της θεραπείας τους κατά μέσο όρο 26.76 GBq εύρος 20.2829.88 GBq [<sup>177</sup>Lu]Lu -PSMA-I&T. Η χορηγημένη ενεργότητα του κάθε ασθενή παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών, τιμές PSA, χορηγούμενη ενεργότητα ανά ραδιοφάρμακο και τα περιγραφικά στατιστικά τους.

Before treatment								
Patient	Age [yrs]	Gleason score	Weight [Kg]	FDG [MBq]	FDG [MBq/Kg]	18F-PSMA-1007 [MBq]	18F-PSMA-1007 [MBq/Kg]	PSA
1	70	6 (3+3)	89	309	3.47	292	3.28	10.20
2	75	9 (5+4)	91	304	3.34	273	3.00	20.00
3	67	9 (4+5)	77	265	3.44	248	3.22	3.30
4	74	9 (5+4)	105	367	3.50	421	4.01	28.34
Mean	71.5	-	90.5	311.3	3.44	308.5	3.38	15.46
Median	72	9	90	306.5	3.46	282.5	3.25	15.10
After Treatment								
Patient	177Lu-PSMA I&T [GBq]	Weight [Kg]	18F-PSMA-1007 [MBq]	18F-PSMA-1007 [MBq/Kg]	PSA			
1	28.7	73			33.50			
2	28.3	76	188	2.47	55.00			
3	29.88	78	192	2.46	60.30			
4	20.28	95	379	3.99	150.00			
Mean	26.76	80.5	239.25	2.91	74.70			
Median	20.28	77	195	2.59	57.65			

Ο πρώτος ασθενής με τιμή PSA 10.2 ng/mL, στην απεικόνιση με FPSMA πριν από τη θεραπεία παρουσίαζε νόσο - βλάβες με όγκο (Volume) 888.5 ml, SUV<sub>mean</sub> 8 και TLA (Total Lesion Activity) 7098.9 και στην απεικόνιση με FDG, νόσο - βλάβες με Volume (ποσοτική έκφραση νόσου ογκομετρικά σε ml) 20.5 ml, SUV<sub>mean</sub> (μέσο SUV) 4.7 και TLG (Total Lesion Glycolysis-Συνολική Γλυκόλυση της βλάβης) 96.6. Στην απεικονιστική εξέταση FPSMA που ακολούθησε μετά τον τέταρτο κύκλο θεραπείας παρατηρήθηκε μερική ανταπόκριση σε κάποιες βλάβες αλλά και εμφάνιση καινούριων βλαβών που είχε ως αποτέλεσμα το συνολικό όγκο (Volume) σε 926.8 ml, το SUV<sub>mean</sub> 7.7 και το TLA (Total Lesion Activity-Συνολικά Δραστηριότητα της Βλάβης) σε 7170.1. Συγκριτικά στις δύο εξετάσεις με FPSMA παρατηρήθηκε αύξηση του Volume 4.31% και του TLA 1% αλλά και μια μείωση του SUV<sub>mean</sub> -3.75%. Η τιμή PSA του ασθενή αυξήθηκε σε 33.5 ng/mL.(Πίνακας 2)

Πίνακας 2: Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα λογισμικού MIM απεικονίσεων FDG και FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T και τιμές PSA για τον ασθενή 1.

Αρ. Ασθενή 1					
	FDG	PSMA	PSMA Post therapy	PSMA1-PSMA2 % increase	PSMA Before
Volume (ml)	20.5	888.5	926.8	4.31	10.2
SUVmax	11.84	52.6	62.2	18.25	
SUVmean	4.7	8	7.7	-3.75	PSMA After
TLA (mean*ml)		7098.9	7170.1	1.00	33.5
TLG (mean*ml)	96.6				

Κατά τη σύγκριση των απεικονίσεων του FDG με το FPSMA πριν από τη θεραπεία παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψη και των δυο ραδιοφαρμάκων σε 7 εστίες που αντιστοιχεί σε Volume 651.59ml και 8.13 SUVmean στο FPSMA και σε 20.55ml και 4.7 SUVmean στο FDG. Δεν απεικονίστηκαν εστίες οι οποίες προσλάμβαναν μόνο FDG, σε αντίθεση με το FPSMA όπου οι εστίες που απεικονίστηκαν είχαν Volume 235.64ml και SUVmean 7.62. Στη σύγκριση των απεικονίσεων του FDG πριν από τη θεραπεία με το FPSMA, μετά από τη θεραπεία παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψη και των δυο ραδιοφαρμάκων σε 2 εστίες στο FPSMA που αντιστοιχούν σε 4 στο FDG, με Volume 8.62ml και 9.83 SUVmean στο FPSMA και σε 12.62ml και 3.87 SUVmean στο FDG. Οι εστίες (24) που προσλάμβαναν μόνο FPSMA είχαν Volume 918.15ml και SUVmean 7.72 και αυτές (3) που προσλάμβαναν μόνο FDG, είχαν Volume 7.93ml και SUVmean 6.03. Στη σύγκριση των απεικονίσεων του FPSMA πριν τη θεραπεία με το FPSMA μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψή σε 14 εστίες στο FPSMA που αντιστοιχούν σε 17 στο FPSMA πριν από τη θεραπεία με Volume 896.36ml και SUVmean 7.77 στο FPSMA μετά από τη θεραπεία και σε 744.27ml και 8.1SUVmean στο FPSMA πριν από τη θεραπεία. Οι ασύμφωνες εστίες στο FPSMA μετά τη θεραπεία (12) είχαν Volume 30.41ml και SUVmean 6.9 και στο FPSMA πριν από τη θεραπεία (30) είχαν Volume 150.48ml και SUVmean 7.57. (Πίνακας 3)

Πίνακας 3: Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα λογισμικού MIM σύμφωνων και ασύμφωνων εστιών στις απεικονίσεις FDG και FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T για τον ασθενή 1.

Αρ. Ασθενή 1	PSMA Discordant	Concordant on PSMA	FDG Discordant	Concordant on FDG	PSMA- Discordant	Concordant on PSMA-1	PSMA- Discordant	Concordant on PSMA-2	PSMA- Discordant	Concordant on PSMA-2	FDG Discordant	Concordant on FDG
SUVmax	52.37	52.56	0	11.39	43.21	52.56	24.44	62.18	62.18	34.12	11.39	7.15
SUVmean	7.62	8.13	0	4.7	7.57	8.1	6.9	7.77	7.72	9.83	6.02	3.87
Vol. [ml]	235.64	651.59	0	20.55	150.48	744.27	30.41	896.36	918.15	8.62	7.93	12.62
Num of Lesions	39	7	0	7	30	17	12	14	24	2	3	4
Color of Contour												

Ο δεύτερος ασθενής με τιμή PSA 20 ng/mL, στην απεικόνιση με FPSMA πριν από τη θεραπεία παρουσίαζε νόσο-βλάβες με όγκο (Volume) 307.9 ml, SUVmean 45.3 και TLA (Total Lesion Activity) 2478.9 και στην απεικόνιση με FDG, νόσο-βλάβες με όγκο (Volume) 5.4 ml, SUVmean 10.1 και TLG (Total Lesion Glycolysis) 953.4. Στην απεικόνιση FPSMA που ακολούθησε μετά τον τέταρτο κύκλο θεραπείας παρατηρήθηκε μερική ανταπόκριση σε κάποιες βλάβες, αλλά σημαντική επιδείνωση της νόσου. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τον συνολικό όγκο (Volume) σε 803.5 ml, το SUVmean 6.7 και το TLA (Total Lesion Activity) σε 5391.6. Συγκριτικά, στις δύο εξετάσεις με FPSMA παρατηρήθηκε αύξηση του Volume 160.96% και του TLA 117.50% αλλά και μια μείωση του SUVmean -17.28%. Η τιμή PSA του ασθενή αυξήθηκε σε 55 ng/mL.(Πίνακας 4)

Πίνακας 4: Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα λογισμικού MIM απεικονίσεων FDG και FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία με  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu -PSMA-I&T και τιμές PSA για τον ασθενή 2.

Αρ. Ασθενή 2					
	FDG	PSMA	PSMA Post therapy	PSMA1-PSMA2 % increase	PSMA Before
Volume (ml)	5.3	307.9	803.5	160.96	20

SUVmax	48.8	45.3	39.2	-13.47	
SUVmean	10.1	8.1	6.7	-17.28	PSMA After
TLA (mean*ml)		2478.9	5391.6	117.50	55
TLG (mean*ml)	53.4				

Κατά τη σύγκριση των απεικονίσεων του FDG με το FPSMA πριν από τη θεραπεία παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψη και των δυο ραδιοφαρμάκων σε 2 εστίες που αντιστοιχεί σε Volume 8.19ml και 7.08 SUVmean στο FPSMA και σε 4.25ml και 11.48 SUVmean στο FDG. Στις εστίες που ήταν ασύμφωνες παρατηρήθηκε Volume 250.11ml και 8.59 SUVmean στο FPSMA (52) και σε 1ml και 4.49 SUVmean στο FDG (2). Συγκριτικά των απεικονίσεων του FDG πριν από τη θεραπεία με το FPSMA μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψη και των δυο ραδιοφαρμάκων σε 3 εστίες στο FPSMA που αντιστοιχούν σε 3 στο FDG, με Volume 82.98ml και 8.23SUVmean στο FPSMA και σε 5.16ml και 10.25 SUVmean στο FDG. Οι εστίες (237) που προσλάμβαναν μόνο FPSMA είχαν Volume 720.48ml και SUVmean 6.54 και αυτές (2) που προσλάμβαναν μόνο FDG, είχαν Volume 0.13ml και 4.07 SUVmean. Ενώ, συγκρίνοντας τις απεικονίσεις του FPSMA πριν από τη θεραπεία με το FPSMA μετά από τη θεραπεία παρατηρήθηκε κοινή πρόσληψη σε 22 εστίες στο FPSMA μετά από τη θεραπεία που αντιστοιχούν σε 31 στο FPSMA πριν από τη θεραπεία με Volume 532.29ml και SUVmean 6.75 στο FPSMA μετά από τη θεραπεία και σε 400.86ml και 8.15SUVmean στο FPSMA πριν από τη θεραπεία. Οι ασύμφωνες εστίες στο FPSMA μετά τη θεραπεία (217) είχαν Volume 271.17ml και SUVmean 6.62 και στο FPSMA πριν από τη θεραπεία (35) είχαν Volume 7.02ml και 4.05 SUVmean. (Πίνακας 5)

Πίνακας 5: Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα λογισμικού MIM σύμφωνων και ασύμφωνων εστιών στις απεικονίσεις FDG και FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu -PSMA-I&T για τον ασθενή 2.

Αρ. Ασθενή 2	PSMA Discordant	Concordant on PSMA	FDG Discordant	Concordant on FDG	PSMA- Discordant	Concordant on PSMA-1	PSMA- Discordant	2	Concordant on PSMA-2	PSMA-2 Discordant	Concordant on PSMA-2	FDG Discordant	Concordant on FDG
SUVmax	45.34	17.35	5.29	48.82	6.47	45.34	39.23	39.03	39.23	39.03	39.03	4.12	48.82

SUVmean	8.59	7.08	4.49	11.48	4.05	8.15	6.62	6.75	6.54	8.23	4.07	10.25
Vol. [ml]	250.11	8.19	1	4.25	7.02	400.86	271.17	532.29	720.48	82.98	0.13	5.16
Num of Lesions	52	2	2	2	35	31	217	22	237	2	2	3
Color of Contour												

Ο τρίτος ασθενής με τιμή PSA 3.3 ng/mL, στην απεικόνιση με FPSMA πριν από τη θεραπεία παρουσίαζε νόσο-βλάβες με όγκο (Volume) 251.4 ml, SUVmean 5.8 και TLA (Total Lesion Activity) 1456.8 και στην απεικόνιση με FDG, νόσο-βλάβες με όγκο (Volume) 48.1 ml, SUVmean 4.2 και TLG (Total Lesion Glycolysis) 203.3. Στην απεικόνιση FPSMA που ακολούθησε μετά τον τέταρτο κύκλο θεραπείας εντοπίζεται θετική ανταπόκριση σε μία μόνο βλάβη, επιδείνωση των υφιστάμενων αλλά και εμφάνιση καινούριων βλαβών· αυτό είχε ως αποτέλεσμα τον συνολικό όγκο (Volume) σε 713.7 ml, το SUVmean 5.5 και το TLA (Total Lesion Activity) σε 3942.3.

Συγκριτικά στις δύο εξετάσεις με FPSMA παρατηρήθηκε αύξηση του Volume 183.89% και του TLA 170.61% αλλά και μια μείωση του SUVmean -5.17%. Στην τιμή PSA του ασθενή υπήρξε ραγδαία αύξηση σε 60.3 ng/mL. (Πίνακας 6)

Πίνακας 6: Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα λογισμικού MIM απεικονίσεων FDG και FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T και τιμές PSA για τον ασθενή 3.

Αρ. Ασθενή 3					
	FDG	PSMA	PSMA Post therapy	PSMA1-PSMA2 % increase	PSMA Before
Volume (ml)	48.1	251.4	713.7	183.89	3.3
SUVmax	8.4	15.5	16.5	6.45	
SUVmean	4.2	5.8	5.5	-5.17	PSMA After
TLA (mean*ml)		1456.8	3942.3	170.61	60.3
TLG (mean*ml)	203.3				

Κατά τη σύγκριση των απεικονίσεων του FDG με το FPSMA πριν από τη θεραπεία εντοπίστηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψη και των δυο ραδιοφαρμάκων σε 3 εστίες στο FPSMA με Volume 64.21ml και 5.93SUVmean και σε 8 στο FDG με Volume 48.14ml και 4.22 SUVmean. Οι εστίες που προσλάμβαναν μόνο FPSMA (11) είχαν Volume 187.2ml και 5.75 SUVmean. Μεταξύ των απεικονίσεων του FDG πριν από τη θεραπεία με το FPSMA και μετά από τη θεραπεία, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψη



και των δυο ραδιοφαρμάκων σε 3 εστίες στο FPSMA που αντιστοιχούν σε 8 στο FDG, με Volume 507.49ml και 5.62SUVmean στο FPSMA και σε 48.14ml και 4.22 SUVmean στο FDG. Οι εστίες (11) που προσλάμβαναν μόνο FPSMA είχαν Volume 206.22ml και SUVmean 5.28. Και στις δύο απεικονίσεις με FPSMA συγκριτικά με το FDG δεν απεικονίστηκαν εστίες οι οποίες προσλάμβαναν μόνο FDG. Στη σύγκριση των απεικονίσεων του FPSMA πριν από τη θεραπεία με το FPSMA μετά από τη θεραπεία παρατηρήθηκε κοινή πρόσληψη σε 5 εστίες στο FPSMA μετά από τη θεραπεία με Volume 675.02ml και SUVmean 5.56 που αντιστοιχούν σε 13 στο FPSMA πριν από τη θεραπεία με Volume 250.06ml και SUVmean 5.8 στο FPSMA. Οι ασύμφωνες εστίες (9) στο FPSMA μετά τη θεραπεία είχαν Volume 38.7ml και SUVmean 4.85 και στο FPSMA μια μόνο εστία η οποία είχε Volume 1.34ml και 4.29 SUVmean. (Πίνακας 7)

Πίνακας 7: Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα λογισμικού MIM σύμφωνων και ασύμφωνων εστιών στις απεικονίσεις FDG και FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu -PSMA-I&T για τον ασθενή 3.

Αρ. Ασθενή 3	PSMA Discordant	Concordant on PSMA	FDG Discordant	Concordant on FDG	PSMA - Discordant	Concordant on PSMA-1	PSMA - Discordant	Concordant on PSMA-2	PSMA-2 Discordant	Concordant on PSMA-2	FDG Discordant	Concordant on FDG
SUVmax	15.54	13.07	0	8.37	5.75	15.54	13.39	16.51	14.65	16.51	0	8.37
SUVmean	5.75	5.93	0	4.22	4.29	5.8	4.85	5.56	5.28	5.62	0	4.22
Vol. [ml]	187.2	64.21	0	48.14	1.34	250.06	38.7	675.02	206.22	507.49	0	48.14
Num of Lesions	11	3	0	8	1	13	9	5	11	3	0	8
Color of Contour	Blue	Cyan	Red	Cyan	Blue	Cyan	Red	Cyan	Blue	Cyan	Red	Cyan

Τέλος, ο τέταρτος ασθενής με τιμή PSA 28.34 ng/mL, στην απεικόνιση με FPSMA πριν από τη θεραπεία παρουσίαζε νόσο-βλάβες με όγκο (Volume) 110.3 ml, SUVmean 7.7 και TLA (Total Lesion Activity) 627.2 και στην απεικόνιση με FDG, νόσο-βλάβες με όγκο (Volume) 122.5 ml, SUVmean 7.4 και TLG (Total Lesion Glycolysis) 907.1. Στην απεικόνιση FPSMA που ακολούθησε μετά τον τέταρτο κύκλο θεραπείας παρατηρήθηκε θετική ανταπόκριση σε πέντε βλάβες, αλλά και εμφάνιση αρκετών καινούριων βλαβών, αυτό είχε ως αποτέλεσμα τον συνολικό όγκο (Volume) σε 168.3 ml, το SUVmean 5.6 και το TLA (Total Lesion Activity) σε 942.7. Συγκριτικά στις δύο

εξετάσεις με FPSMA παρατηρήθηκε αύξηση του Volume 52.58% και του TLA 50.30 % αλλά και μια μείωση του SUVmean -27.27%. Στην τιμή PSA του ασθενή εντοπίζεται σημαντική αύξηση σε 150 ng/mL. (Πίνακας 8)

Πίνακας 8: Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα λογισμικού MIM απεικονίσεων FDG και FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T και τιμές PSA για τον ασθενή 4

Αρ. Ασθενή 4					
	FDG	PSMA	PSMA Post therapy	PSMA1-PSMA2 % increase	PSMA Before
Volume (ml)	122.5	110.3	168.3	52.58	28.34
SUVmax	19.5	14.6	21.9	50.00	
SUVmean	7.4	7.7	5.6	-27.27	PSMA After
TLA (mean*ml)		627.2	942.7	50.30	150
TLG (mean*ml)	907.1				

Κατά τη σύγκριση των απεικονίσεων του FDG με το FPSMA πριν από τη θεραπεία παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψη και των δυο ραδιοφαρμάκων σε 4 εστίες που αντιστοιχεί σε Volume 104.17ml και 5.78 SUVmean στο FPSMA και σε 107.07ml και 7.65SUVmean στο FDG. Και στις εστίες που ήταν ασύμφωνες Volume 6.11ml και 4.1SUVmean στο FPSMA (3) και σε 15.4ml και 5.71SUVmean στο FDG (5). Μεταξύ των απεικονίσεων του FDG πριν από τη θεραπεία με το FPSMA μετά από τη θεραπεία παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψη και των δυο ραδιοφαρμάκων σε 7 εστίες στο FPSMA με Volume 53.82ml και 5.11SUVmean που αντιστοιχούν σε 5 στο FDG, με Volume 109.25ml και 7.62SUVmean. Οι εστίες (30) που προσλάμβαναν μόνο FPSMA είχαν Volume 114.44ml και SUVmean 5.84 και αυτές (4) που προσλάμβαναν μόνο FDG, είχαν Volume 13.22ml και 5.65SUVmean. Στη σύγκριση των απεικονίσεων του FPSMA πριν από τη θεραπεία με το FPSMA και μετά από τη θεραπεία παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κοινή πρόσληψη σε 2 εστίες και στις δύο απεικονίσεις με Volume 28.47ml και SUVmean 4.96. Στο FPSMA μετά από τη θεραπεία και στο FPSMA πριν από τη θεραπεία παρατηρούνται δύο σύμφωνες εστίες με Volume 68.81ml και SUVmean 5.89 στο FPSMA πριν από τη θεραπεία. Οι ασύμφωνες εστίες στο FPSMA μετά τη θεραπεία (35) είχαν Volume 139.79ml και SUVmean 5.73 και στο

FPSMA πριν από τη θεραπεία (5) είχαν Volume 41.47ml και SUVmean 5.34. (Πίνακας 9)

Πίνακας 9: Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα λογισμικού MIM σύμφωνων και ασύμφωνων εστιών στις απεικονίσεις FDG και FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία με [<sup>177</sup>Lu]Lu -PSMA-I&T για τον ασθενή 4.

Αρ. Ασθενή 4	PSMA Discordant	Concordant on PSMA	FDG Discordant	Concordant on FDG	PSMA-1 Discordant	Concordant on PSMA-1	PSMA-2 Discordant	Concordant on PSMA-2	PSMA-1 Discordant	Concordant on PSMA-2	FDG Discordant	Concordant on FDG
SUVmax	6.33	14.64	15.81	19.54	11.83	14.64	21.91	9.58	21.91	12.8	10.86	19.54
SUVmean	4.1	5.78	5.71	7.65	5.34	5.89	5.73	4.96	5.84	5.11	5.65	7.62
Vol. [ml]	6.11	104.17	15.4	107.07	41.47	68.81	139.79	28.47	114.44	53.82	13.22	109.25
Num of Lesions	3	4	5	4	5	2	35	2	30	7	4	5
Color of Contour	Blue	Cyan	Red	Cyan	Blue	Cyan	Red	Cyan	Blue	Cyan	Red	Cyan

Σχετικά με τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης υποθέσεων κατά ζεύγη (Paired t-Test) των SUVmean των εστιών στις απεικονίσεις FPSMA PET/CT για την αξιολόγηση των 2 σεναρίων τα αποτελέσματα κατέδειξαν τα ακόλουθα:

- Στο ζεύγος 1 στις σύμφωνες εστίες FDG με FPSMA πριν από τη θεραπεία (σενάριο 1) ο μέσος όρος ήταν 6.6162, ο αριθμός εστιών 13, η τυπική απόκλιση 1.92973 και ο μέσος όρος τυπικού σφάλματος 0.53521. Οι σύμφωνες εστίες FDG με FPSMA μετά από τη θεραπεία είχαν μέσο όρο 6.9554, ο αριθμός εστιών ήταν ο ίδιος (13), η τυπική απόκλιση 2.69831 και ο μέσος όρος τυπικού σφάλματος 0.74838. (Πίνακας 10)
- Στο ζεύγος 2 στις ασύμφωνες εστίες FPSMA με FDG πριν από τη θεραπεία (σενάριο 2) ο μέσος όρος ήταν 5.8853, ο αριθμός εστιών 15, η τυπική απόκλιση 1.85514 και ο μέσος όρος τυπικού σφάλματος 0.47899. Οι ασύμφωνες εστίες FPSMA με FDG μετά από τη θεραπεία είχαν μέσο όρο 4.4213, ο αριθμός εστιών ήταν ο ίδιος (15), η τυπική απόκλιση 2.20379 και ο μέσος όρος τυπικού σφάλματος 0.56902. (Πίνακας 10)

Πίνακας 10: Περιγραφικά στατιστικά των ζευγών που έλαβαν μέρος στην ανάλυση με Paired t-test

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	FDG-PSMA Concordant Lesion SUVmean Before	6.6162	13	1.92973	0.53521
	FDG-PSMA Concordant Lesion SUVmean After	6.9554	13	2.69831	0.74838
Pair 2	PSMA-FDG Discordant Lesion SUVmean Before	5.8853	15	1.85514	0.47899
	PSMA-FDG Discordant Lesion SUVmean After	4.4213	15	2.20379	0.56902

- Στο ζεύγος 1 στις σύμφωνες εστίες FDG με FPSMA πριν από τη θεραπεία και οι σύμφωνες εστίες FDG με FPSMA μετά από τη θεραπεία (σενάριο 1) με αριθμό εστιών 13, συντελεστής συσχέτισης 0.447 και  $p=0.126 > 0.05$ . (Πίνακας 11)
- Στο ζεύγος 2 στις ασύμφωνες εστίες FPSMA με FDG πριν από τη θεραπεία και οι ασύμφωνες εστίες FPSMA με FDG μετά από τη θεραπεία (σενάριο 2) με αριθμό εστιών 15, συντελεστής συσχέτισης 0.222 και  $p=0.426 > 0.05$ . (Πίνακας 11)

Πίνακας 11: Στατιστικά στοιχεία συντελεστή συσχέτισης και στατιστικής σημαντικότητας – P (δηλώνετε ως Sig.)

Paired Samples Correlations				
		N	Correlation	Sig.
Pair 1	FDG-PSMA Concordant Lesion SUVmean Before & FDG-PSMA Concordant Lesion SUVmean After	13	0.447	0.126
Pair 2	PSMA-FDG Discordant Lesion SUVmean Before & PSMA-FDG Discordant Lesion SUVmean After	15	0.222	0.426

- Στο ζεύγος 1 στις σύμφωνες εστίες FDG με FPSMA πριν από τη θεραπεία και οι σύμφωνες εστίες FDG με FPSMA μετά από τη θεραπεία (σενάριο 1) είχαν διαφορά μέσω των μέσων όρων των τιμών  $-0.33923$ , με τυπική απόκλιση  $2.51965$ , με μέσο όρο τυπικού σφάλματος  $0.69882$ , με διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς των μέσων όρων (95% CI) χαμηλή τιμή  $-1.86184$  και υψηλή τιμή  $1.18338$ , η τιμή  $t$  ήταν  $-0.485$ , ο βαθμός ελευθερίας 12 και  $p=0.636 > 0.05$ . (Πίνακας 12)
- Στο ζεύγος 2 στις ασύμφωνες εστίες FPSMA με FDG πριν από τη θεραπεία και οι ασύμφωνες εστίες FPSMA με FDG μετά από τη θεραπεία (σενάριο 2) είχαν διαφορά μέσω των μέσων όρων των τιμών  $1.46400$ , με τυπική απόκλιση  $2.54579$ , με μέσο όρο

τυπικού σφάλματος 0.65732, 95% CI χαμηλή τιμή 0.05419 και υψηλή τιμή 2.87381, η τιμή t ήταν 2.227, ο βαθμός ελευθερίας 14 και το  $p= 0.043 > 0.05$ . (Πίνακας 12)

Πίνακας 12: Αποτελέσματα Paired t-test (όπου Sig.2-tailed = στατιστικής σημαντικότητας)

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper				
Pair 1	FDG-PSMA Concordant Lesion SUVmean Before - FDG- PSMA Concordant Lesion SUVmean After	-0.33923	2.51965	0.69882	-1.86184	1.18338	-0.485	12	0.636
Pair 2	PSMA-FDG Discordant Lesion SUVmean Before - PSMA-FDG Discordant Lesion SUVmean After	1.46400	2.54579	0.65732	0.05419	2.87381	2.227	14	0.043

## Συζήτηση

Όπως είναι γνωστό, τόσο μέσα από τη διεθνή και εθνική βιβλιογραφία, αλλά μέσα και από την καθημερινότητα στην κλινική πρακτική, η εξέλιξη των προσφερόμενων υπηρεσιών, επιτυγχάνουν βελτιστοποίηση των υγειονομικών πρακτικών και κατ' επέκταση στη φροντίδα και αντιμετώπιση κάθε νόσου. Αδιαπραγμάτευτα, οι

αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις, μπορούν να περιορίσουν τις αχρειαστες δαπάνες στον τομέα της υγείας που ολοένα και αυξάνονται.

Για σκοπούς εκπόνησης της μελέτης αυτής αξιολογήθηκε ο προσδιορισμός της ανταπόκρισης της θεραπείας προστάτη με σύγκριση FDG και FPSMA PET απεικονιστικών τεχνικών, με βασική υπόθεση πως οι εστίες που παρουσιάζουν πρόσληψη και FDG δεν θα παρουσιάσουν καλή ανταπόκριση στη θεραπεία LuPSMA σε σχέση με τις εστίες που έχουν αποκλειστικά πρόσληψη FPSMA.

Από τα γενικά αποτελέσματα της επεξεργασίας των εικόνων στο λογισμικό MIM και των τιμών του PSA των ασθενών πριν και μετά τη θεραπεία δεν προέκυψε καμία στατιστική συσχέτιση μεταξύ των διάφορων δεδομένων (Volume, TLA, TLG και PSA) πριν και μετά την θεραπεία, γεγονός που βασίζεται κυρίως στο μικρό δείγμα ασθενών που έλαβαν μέρος.

Η μοναδική παράμετρος που παρουσιάζει κοινή μεταβολή (σε διαφορετικό βαθμό ανά ασθενή) σε όλους τους ασθενείς είναι, η μείωση του μέσου όρου του SUV<sub>mean</sub> των ανιχνεύσιμων εστιών στο FPSMA PET/CT (απεικονιστική/μεταβολική ανταπόκριση), παρόλο που και οι 4 ασθενείς παρουσίασαν σημαντική αύξηση στις τιμές του PSA και του TLA, γεγονός που δηλώνει κλινικά μη ανταπόκριση στην θεραπεία. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι οι εστίες που ήταν θετικές και στο FDG υποδηλώνουν μια έστω και μερική αποδιαφοροποίηση προς πιο ανθεκτικούς/επιθετικούς και ίσως πιο ακτινοανθεκτικούς κλώνους με χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με ραδιενεργό λουτέσιο (Lu-177) (Gafita *et al.*, 2022). Οπότε παρόλο που οι αμιγώς FPSMA θετικές αλλοιώσεις δείχνουν μια σχετικά καλύτερη ανταπόκριση, το όλο φορτίο νόσου ανά ασθενή παρουσιάζει πρόοδο, πράγμα που αντικατοπτρίζεται στην αύξηση στο PSA. Αυτό το γεγονός ίσως μπορούσε να υπολογιστεί με την διενέργεια προ-θεραπευτικής δοσιμετρίας (πολλαπλές απεικονίσεις του ασθενή μετά από χορήγηση με το διαγνωστικό ραδιοφάρμακο), έτσι ώστε να ποσοτικοποιηθεί η δόση που θα εναποθέσει η συγκεκριμένη ενεργότητα LuPSMA η οποία θα χορηγηθεί στον ασθενή. Οι μονές απεικονίσεις των ραδιοφαρμάκων αποτελούν μόνο μια «φωτογραφία» της νόσου σε μια πολύ συγκεκριμένη χρονική στιγμή χωρίς να παρουσιάζουν το τι γίνεται στην συγκεκριμένη βιοκατανομή στο μέλλον.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης υποθέσεων κατά ζεύγη (Paired t-Test) για την αξιολόγηση των 2 σεναρίων τα αποτελέσματα κατέδειξαν τα ακόλουθα:

- Σενάριο βλαβών που παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA στις προθεραπευτικές απεικονίσεις (σενάριο 1), βάση των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης ζευγών Paired t-test υπολογίστηκε ότι το  $p > 0.05$  γεγονός το οποίο δηλώνει ότι η αποδεκτή υπόθεση είναι η μηδενική υπόθεση ( $H_0$ ) και απορρίπτεται η εναλλακτική υπόθεση ( $H_1$ ). Αυτό σημαίνει πως η υπόθεση με στατιστική δύναμη είναι η εξής: όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA, δεν έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.
- Σενάριο βλαβών που παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA στις προθεραπευτικές απεικονίσεις (σενάριο 2), βάση των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης ζευγών Paired t-test υπολογίστηκε ότι το  $p < 0.05$  κάτι που δηλώνει ότι η αποδεκτή υπόθεση είναι η εναλλακτική υπόθεση ( $H_1$ ) και η μηδενική υπόθεση ( $H_0$ ) απορρίπτεται. Αυτό δηλώνει ότι η υπόθεση με στατιστική δύναμη είναι ότι όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA, έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.

Το γεγονός πως το σενάριο βλαβών που παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA στις προ-θεραπευτικές απεικονίσεις έχει μεγαλύτερο συντελεστή συσχέτισης από το σενάριο 1, υποδηλώνει χαμηλότερο τυπικό σφάλμα στον έλεγχο της υπόθεσης σε σχέση με την υπόθεση 2. Η τιμή του t στο σενάριο 2 είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη τιμή στο σενάριο 1 και έτσι προκύπτει ότι στατιστικά υπάρχουν περισσότερα στοιχεία εναντίον της μηδενικής υπόθεσης σε αυτό το σενάριο (2) από ότι στο σενάριο 1.

Σύμφωνα με τα προηγούμενα συμπεράσματα μπορεί να διαπιστωθεί η «αναγκαιότητα» της απεικόνισης τόσο με FDG, όσο και με FPSMA για καλύτερη πρόγνωση και θεραπευτική στρατηγική των ασθενών με προχωρημένο στάδιο κακοήθειας προστάτη δεδομένης της ποσοτικοποιημένης ανάλυσης εικόνων και για τα δύο ραδιοφάρμακα.

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με την πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη των Buteau και συνεργατών 2022, όπου ερευνήθηκαν παρόμοια διαγνωστικά και θεραπευτικά ραδιοφάρμακα ( $[^{68}\text{Ga}]\text{-PSMA-11}$  και  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$  αντίστοιχα), με αυτά της

παρούσας έρευνας και κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα (Buteau *et al.*, 2022). Στη μελέτη των Buteau και συνεργατών 2022 όμως αναλύθηκαν πολύ περισσότεροι παράγοντες, αφού το δείγμα τους το επέτρεπε.

Ο κύριος περιορισμός της συγκεκριμένη ερευνητικής εργασίας είναι το μικρό δείγμα ασθενών. Η έρευνα αυτή θα μπορούσε να επωφεληθεί από ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών έτσι ώστε να είχε μεγαλύτερη στατιστική δύναμη αφού με το τρέχον δείγμα των τεσσάρων ασθενών, η στατιστική της δυναμικής στη σύγκριση συγκεκριμένων παραμέτρων υστερεί. Δυστυχώς, το συγκεκριμένο γεγονός επηρεάστηκε από διάφορους εξωτερικούς παράγοντες που δεν ήταν εφικτό να ελεγχθούν, όπως για παράδειγμα ο θάνατος ασθενών πριν το τέλος του θεραπευτικού σχήματος (4 κύκλοι) ή την ακύρωση και καθυστέρησης θεραπειών λόγω της έλλειψής ισοτόπων που σημειώθηκε στην Ευρώπη, αρχικά λόγω πανδημίας και πρόσφατα λόγω διαφόρων θεμάτων που αντιμετώπιζαν οι πυρηνικοί αντιδραστήρες που παρέχουν την πρώτη ύλη ( $^{177}\text{Lu}$ ). Παράλληλα η ερευνητική εργασία θα μπορούσε να αξιοποιήσει πλήρως της δυνατότητες της εάν υπήρχε η ευκαιρία απεικόνισης των ασθενών με FDG μεταθεραπευτικά, αφού αυτό θα μπορούσε να προσφέρει πληροφορίες ως προς την ποσοτικοποίηση της ανταπόκριση των FDG ασύμφωνων και σύμφωνων εστιών στην εξέταση του FDG. Σε αυτή την περίπτωση το όφελος των διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων, πιθανότατα να διαφοροποιούσε στατιστικά το αποτέλεσμα αλλά και το κέρδος ως προς τη πρόγνωση της νόσου των ασθενών.

Συμπερασματικά η μελέτη καταλήγει στο γεγονός ότι, όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA, δεν έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA. Ενώ αντιθέτως, όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA, έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.

## Βιβλιογραφικές αναφορές



- Afshar-Oromieh, A. *et al.* (2017) 'Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(8), pp. 1258–1268. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3711-7>.
- Akduman, E.I. *et al.* (2008) 'Comparison Between Malignant and Benign Abdominal Lymph Nodes on Diffusion-weighted Imaging', *Academic Radiology*, 15(5), pp. 641–646. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2007.12.023>.
- Awenat, S. *et al.* (2021) 'Diagnostic role of 18f-psma-1007 pet/ct in prostate cancer staging: A systematic review', *Diagnostics*. MDPI. Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030552>.
- Buteau, J.P. *et al.* (2022) 'PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial', *The Lancet Oncology*, 23(11), pp. 1389–1397. Available at: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00605-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00605-2).
- Calais, J., Czernin, J., *et al.* (2018) '68 Ga-PSMA-11 PET/CT mapping of prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy in 270 patients with a PSA level of less than 1.0 ng/mL: Impact on salvage radiotherapy planning', *Journal of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine Inc., pp. 230–237. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.201749>.
- Calais, J., Fendler, W.P., *et al.* (2018) 'Impact of 68 Ga-PSMA-11 PET/CT on the management of prostate cancer patients with biochemical recurrence', *Journal of Nuclear Medicine*, 59(3), pp. 434–441. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.202945>.
- Center, M.M. *et al.* (2012) 'International variation in prostate cancer incidence and mortality rates', *European Urology*, pp. 1079–1092. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.054>.
- Chan, D.L. *et al.* (2022) 'Dual [68Ga]DOTATATE and [18F]FDG PET/CT in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a multicentre validation of the NETPET score', *British Journal of Cancer* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02061-5>.
- Chiesa, C. *et al.* (2017) 'The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 1783–1786. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-0173707-3>.
- Eissa, A. *et al.* (2018) 'The role of 68Ga-PSMAPET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: A systematic review of the literature', *Minerva Urologica e Nefrologica*. Edizioni Minerva Medica, pp. 462–478. Available at: <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03081-3>.

Farlex and Partners (2009) *Medical Dictionary, theragnostics*.

Gafita, A. *et al.* (2022) ‘Predictors and Real-World Use of Prostate-Specific Radioligand Therapy: PSMA and Beyond’, *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (42), pp. 366–382. Available at: [https://doi.org/10.1200/edbk\\_350946](https://doi.org/10.1200/edbk_350946).

Giesel, F.L. *et al.* (2017) ‘F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(4), pp. 678–688. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3573-4>.

Haidar, M. (2020) ‘Seeing cancer cells, killing cancer cells, IAEA Theragnostics for diagnostics and treatment’, IAEA. Available at: <https://www.iaea.org/newscenter/news/seeing-cancer-cells-killing-cancer-cells> (Accessed: November 8, 2023).

Han, S. *et al.* (2018) ‘Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis’, *European Urology*. Elsevier B.V., pp. 179–190. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.030>.

Hoffmann, M.A. *et al.* (2022a) ‘Comparison of FPSMA with [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Restaging of Prostate Cancer Patients with PSA Relapse’, *Cancers*, 14(6). Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers14061479>.

Hoffmann, M.A. *et al.* (2022b) ‘Comparison of FPSMA with [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Restaging of Prostate Cancer Patients with PSA Relapse’, *Cancers*, 14(6). Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers14061479>.

Hövels, A.M. *et al.* (2008) ‘The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis’, *Clinical Radiology*, 63(4), pp. 387–395. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.05.022>.

Kranzbühler, B. *et al.* (2018) ‘Clinical performance of 68Ga-PSMA-11 PET/MRI for the detection of recurrent prostate cancer following radical prostatectomy’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(1), pp. 20–30. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3850-x>.

Lundqvist, H., Lubberink, M. and Tolmachev, V. (1998) *Positron emission tomography*. Available at: <http://iopscience.iop.org/0143-0807/19/6/007>.

Mariotto, A.B. *et al.* (2011) ‘Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020’, *Journal of the National Cancer Institute*, 103(2), pp. 117–128. Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq495>.

Mbakaza, O. and Vangu, M.-D.-T.W. (2022) ‘18F-FDG PET/CT Imaging: Normal Variants, Pitfalls, and Artifacts Musculoskeletal, Infection, and Inflammation’,

*Frontiers in Nuclear Medicine*, 2. Available at:

<https://doi.org/10.3389/fnume.2022.847810>.

Medicines Agency, E. (2019) *European Medicines Agency decision P/0127/2019 of 17 April 2019 on the granting of a product specific waiver for 177Lu-PSMA-617 (EMA-002419-PIP02-18)*. Available at: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact).

Mena, E. *et al.* (2018) 'Clinical impact of PSMA-based 18F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(1), pp. 4–11. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3818-x>.

Morigi, J.J. *et al.* (2015) 'Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy', *Journal of Nuclear Medicine*, 56(8), pp. 1185–1190. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.160382>.

Okamoto, S. *et al.* (2017) 'Radiation dosimetry for 177Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: Absorbed dose in normal organs and tumor lesions', *Journal of Nuclear Medicine*, 58(3), pp. 445–450. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178483>.

Perner, S. *et al.* (2007) 'Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression', *Human Pathology*, 38(5), pp. 696–701. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.11.012>.

Phelps, M.E. *et al.* (no date) *COINCIDENCE DETECTION TO TRANSAXIAL RECONSTRUCTION TOMOGRAPHY*.

Rider, J.R. *et al.* (2013) 'Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study', *European Urology*, 63(1), pp. 88–96. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.001>.

Rinne, S.S. and Vorobyeva, A. (2021) 'Radiometals—Chemistry and radiolabeling', *Reference Module in Biomedical Sciences* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822960-6.00044-2>.

Roach, P.J. *et al.* (2018) 'The impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an Australian prospective multicenter study', *Journal of Nuclear Medicine*, 59(1), pp. 82–88. Available at: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197160>.

Sanchez-Crespo, A. (2013) 'Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography', *Applied Radiation and Isotopes*, 76, pp. 55–62. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.06.034>.

Sartor, O. *et al.* (2021) ‘Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer’, *New England Journal of Medicine*, 385(12), pp. 1091–1103. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107322>.

Schwenck, J. *et al.* (2017) ‘Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(1), pp. 92–101. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3490-6>.

Shukla, A.K. and Kumar, U. (2006) *Positron emission tomography: An overview*, *Journal of Medical Physics*.

Strauss, H.W. *et al.* (2017) ‘George De Hevesy, Recipient of the 1943 Nobel Prize for Chemistry’, *Journal of Nuclear Cardiology*. Springer New York LLC, pp. 1848–1849. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1041-6>.

Tsechelidis, I. and Vrachimis, A. (2022) ‘PSMA PET in Imaging Prostate Cancer’, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.831429>.

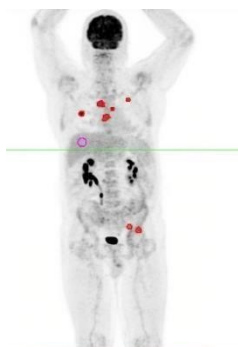
Wong, T.Z., Khandani, A.H. and Sheikh, A. (2015) ‘Nuclear Medicine’, in *Clinical Radiation Oncology*. Elsevier Inc., pp. 206–216. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24098-7.00011-3>.

Άρσος, Γ. *et al.* (2016) ‘Σύγγραμμα Ουρολογίας, Ουρολογία. ’, Edited by E.I. Ιωαννίδης and Κ. Χατζημουρατίδης. Α' Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ. Available at: <https://www.med.auth.gr/static/urology-ebook/>(Accessed: November 8, 2022).

Μερκούρης, Β.Α. (2008) ‘Μεθοδολογία Νοσηλευτικής Έρευνας. ’, ΙΩΝ.

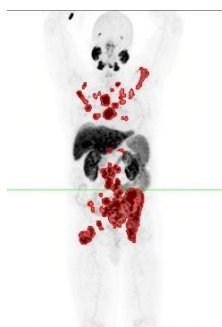
Σκούρα, Ε. (2021) ‘PET/CT στην απεικόνιση του καρκίνου του προστάτη: Τι ισχύει σήμερα.’, Όμιλος Βιοιατρική. Available at: <https://bioiatriki.gr/pet-ct-prostatisimera/>(Accessed: 2022).

## Παραρτήματα:



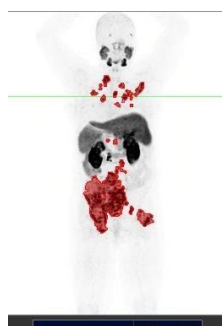
Tumor Burden Summary	2021-05-12
SUV <sub>bw</sub>	
Uptake Time (hr)	0.9
Volume (ml)	20.5
Max	11.4
Mean	4.7
TLG (mean*ml)	96.6

Διαχωρισμός των βλαβών στο FDG PET/CT με το κριτήριο PERSIST ήπατος με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 1



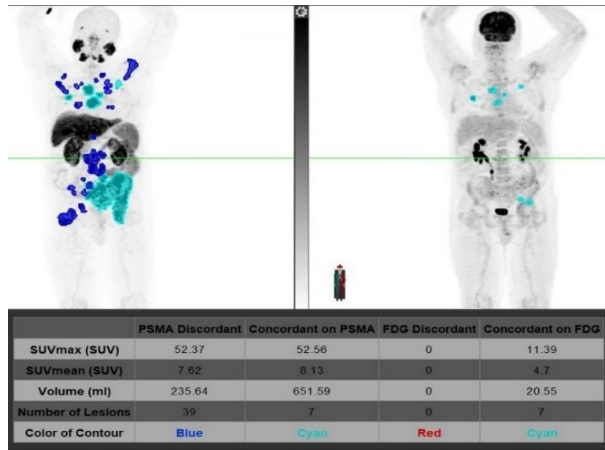
Tumor Burden Summary	2021-05-11
SUV <sub>bw</sub>	
Uptake Time (hr)	2.2
Volume (ml)	888.5
Max	52.6
Mean	8
TLA (mean*ml)	7098.9

Διαχωρισμός των βλαβών στο FPSMA PET/CT πριν από τη θεραπεία με το κριτήριο SUV μεγαλύτερο από 3.5 με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 1

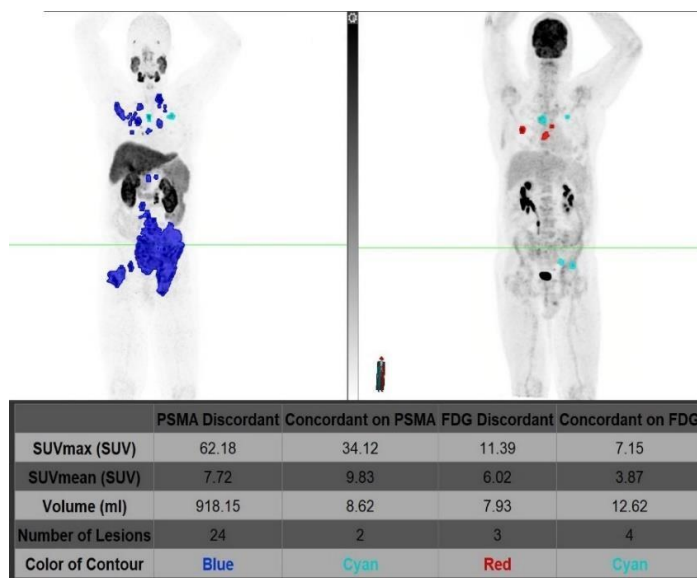


Tumor Burden Summary	2022-07-01
SUV <sub>bw</sub>	
Uptake Time (hr)	2.2
Volume (ml)	926.8
Max	62.2
Mean	7.7
TLA (mean*ml)	7170.1

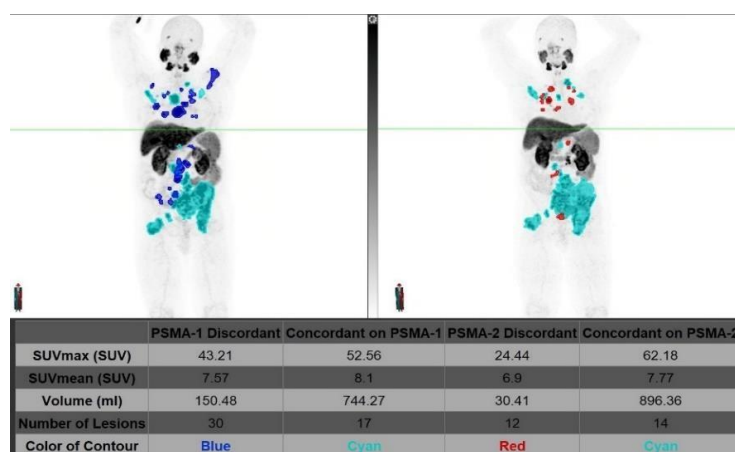
Διαχωρισμός των βλαβών στο FPSMA PET/CT μετά από την θεραπεία με το κριτήριο SUV μεγαλύτερο από 3.5 με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 1



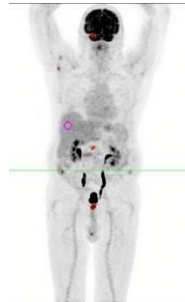
Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FDG ή FPSMA πριν από τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων (Concordant) στον ασθενή 1



Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FDG ή FPSMA μετά τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων (Concordant) ασθενής 1



Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και στις δύο (Concordant) ασθενής 1



Tumor Burden 2022-01-14	
Summary	SUVbw
Uptake Time (hr)	0.9
Volume (ml)	5.3
Max	48.8
Mean	10.1
TLG (mean*ml)	53.4

Διαχωρισμός των βλαβών στο FDG PET/CT με το κριτήριο PERSIST ήπατος με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 2



Tumor Burden 2021-11-24	
Summary	SUVbw
Uptake Time (hr)	2.2
Volume (ml)	307.9
Max	45.3
Mean	8.1
TLA (mean*ml)	2478.9

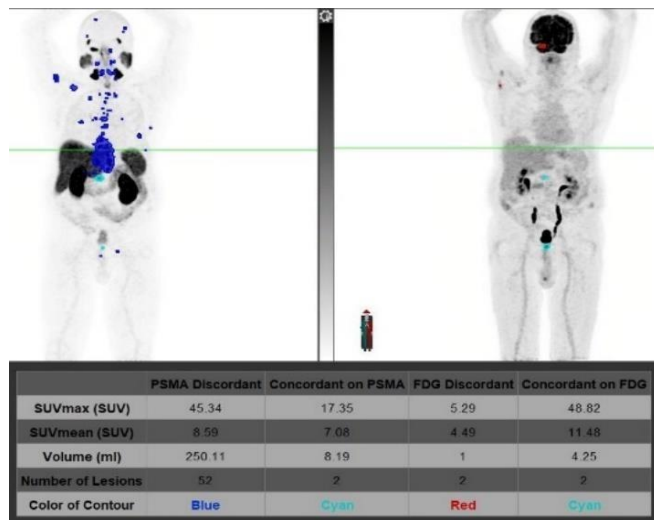
Διαχωρισμός των βλαβών στο FPSMA PET/CT πριν από τη θεραπεία με το κριτήριο SUV μεγαλύτερο από 3.5με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 2



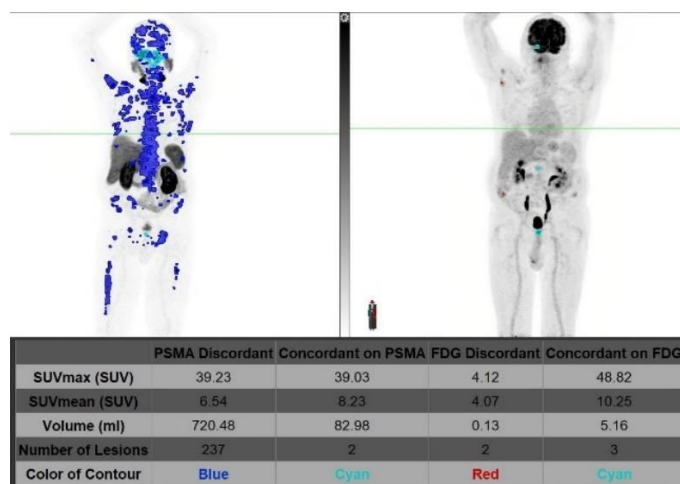
Tumor Burden 2022-09-13	
Summary	SUVbw
Uptake Time (hr)	2.1
Volume (ml)	803.5
Max	39.2
Mean	6.7
TLA (mean*ml)	5391.6

Διαχωρισμός των βλαβών στο FPSMA PET/CT μετά από την θεραπεία με το κριτήριο SUV μεγαλύτερο από 3.5με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 2

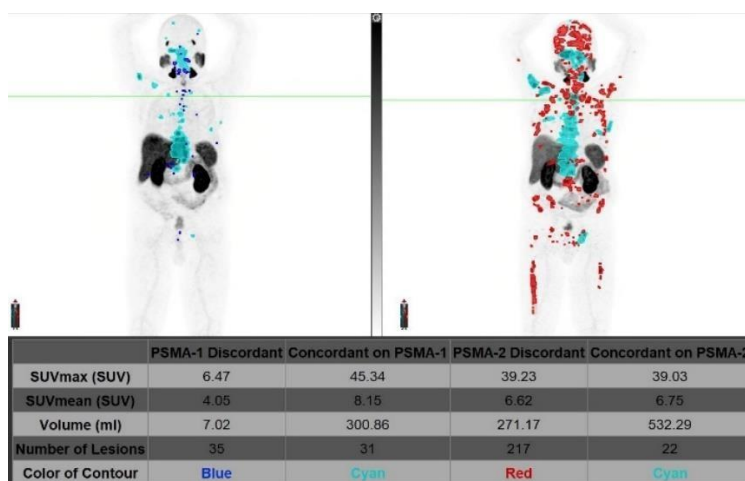




Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FDG ή FPSMA πριν από τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων (Concordant) στον ασθενή 2

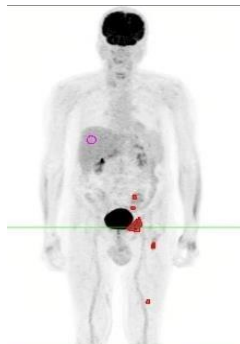


Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FDG ή FPSMA μετά τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων (Concordant) ασθενής 2



Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και στις δύο (Concordant) ασθενής 2





Tumor Burden Summary	2022-01-14 SUVbw
Uptake Time (hr)	1
Volume (ml)	48.1
Max	8.4
Mean	4.2
TLG (mean*ml)	203.3

Διαχωρισμός των βλαβών στο FDG PET/CT με το κριτήριο PERSIST ήπατος με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 3



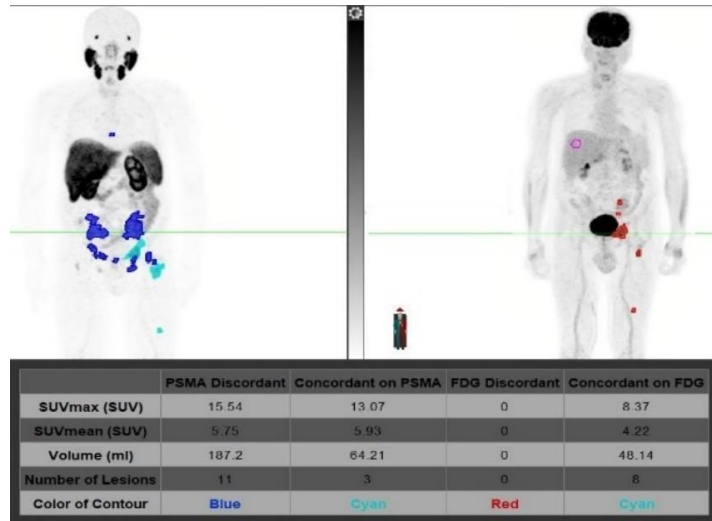
Tumor Burden Summary	2021-11-24 SUVbw
Uptake Time (hr)	2.4
Volume (ml)	251.4
Max	15.5
Mean	5.8
TLA (mean*ml)	1456.8

Διαχωρισμός των βλαβών στο FPSMA PET/CT πριν από τη θεραπεία με το κριτήριο SUV μεγαλύτερο από 3.5με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 3

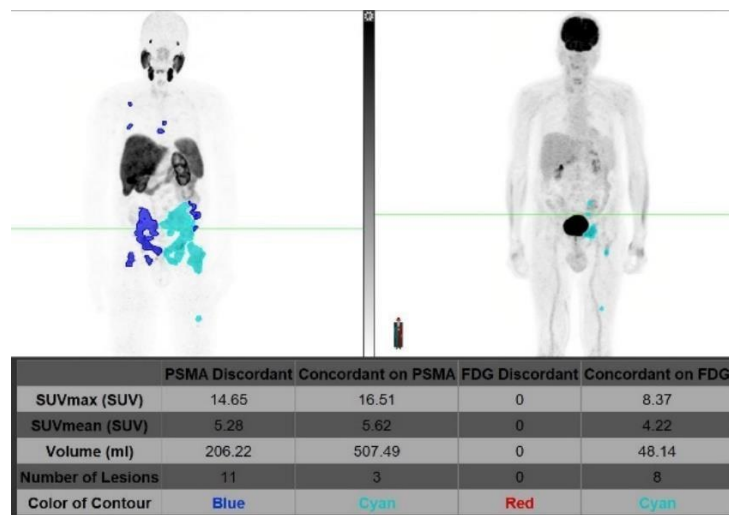


Tumor Burden Summary	2022-08-24 SUVbw
Uptake Time (hr)	2.3
Volume (ml)	713.7
Max	16.5
Mean	5.5
TLA (mean*ml)	3942.3

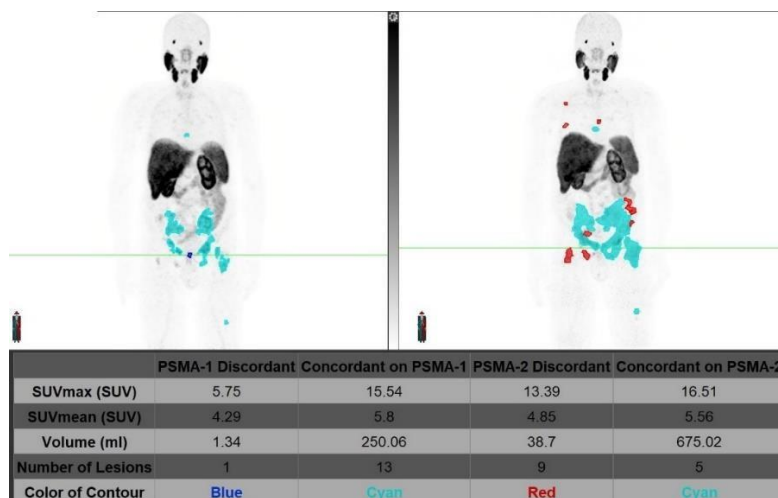
Διαχωρισμός των βλαβών στο FPSMA PET/CT μετά από την θεραπεία με το κριτήριο SUV μεγαλύτερο από 3.5με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 3



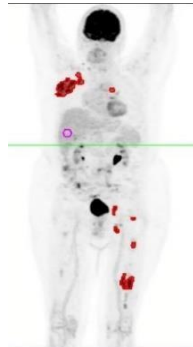
Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FDG ή FPSMA πριν από τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων (Concordant) στον ασθενή 3



Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FDG ή FPSMA μετά τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων (Concordant) ασθενής 3



Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και στις δύο (Concordant) ασθενής 3



Tumor Burden Summary	2019-07-23 SUVbw
Uptake Time (hr)	1
Volume (ml)	122.5
Max	19.5
Mean	7.4
TLG (mean*ml)	907.1

Διαχωρισμός των βλαβών στο FDG PET/CT με το κριτήριο PERSIST ήπατος με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 4



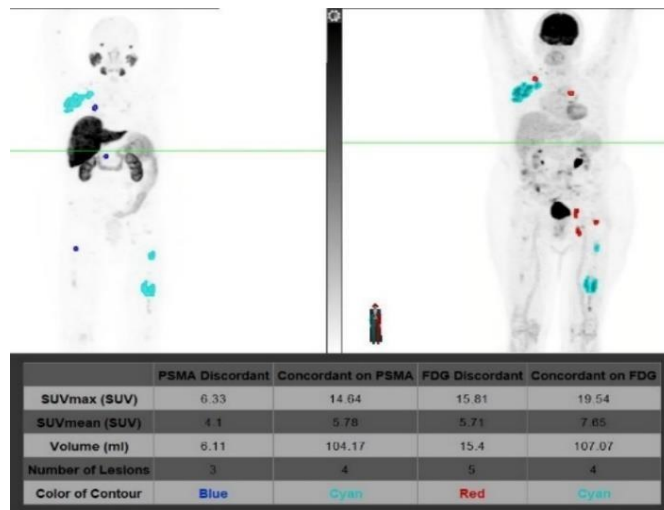
Tumor Burden Summary	2019-07-16 SUVbw
Uptake Time (hr)	2.9
Volume (ml)	110.3
Max	14.6
Mean	5.7
TLA (mean*ml)	627.2

Διαχωρισμός των βλαβών στο FPSMA PET/CT πριν από τη θεραπεία με το κριτήριο SUV μεγαλύτερο από 3.5με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 4

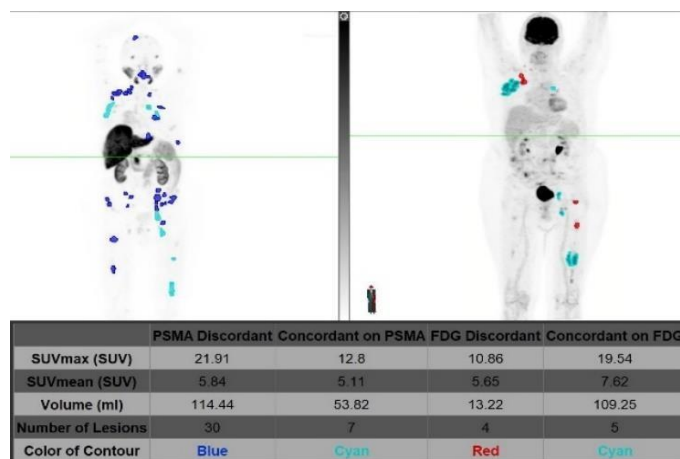


Tumor Burden Summary	2020-01-13 SUVbw
Uptake Time (hr)	2.4
Volume (ml)	168.3
Max	21.9
Mean	5.6
TLA (mean*ml)	942.7

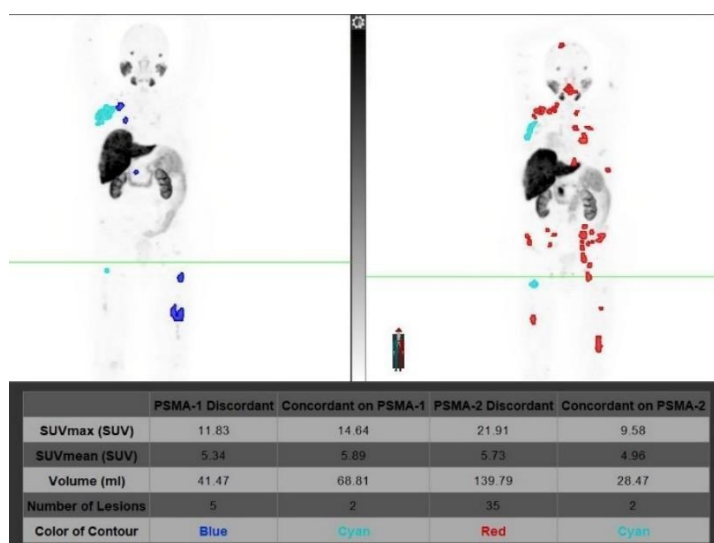
Διαχωρισμός των βλαβών στο FPSMA PET/CT μετά από την θεραπεία με το κριτήριο SUV μεγαλύτερο από 3.5με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE στον ασθενή 4



Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FDG ή FPSMA πριν από τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων (Concordant) στον ασθενή 4



Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FDG ή FPSMA μετά τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και των δύο ραδιοφαρμάκων (Concordant) ασθενής 4



Ποσοτικοποιημένα αποτελέσματα SUV για εστίες που παρουσιάζουν αποκλειστική πρόσληψη (Discordant) FPSMA πριν και μετά τη θεραπεία καθώς και εστιών που παρουσιάζουν πρόσληψη και στις δύο (Concordant) ασθενής 4