



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**METASTATİK KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT
KANSERİ OLAN HASTALARDA LUTESYUM-177 PROSTAT
SPESİFİK MEMBRAN ANTİJEN RADYONÜKLİD TEDAVİSİNİN
TERAPÖTİK ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ufuk ÇİMEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ertan ŞAHİN

GAZİANTEP
MART-2024



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**METASTATİK KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT
KANSERİ OLAN HASTALARDA LUTESYUM-177 PROSTAT
SPESİFİK MEMBRAN ANTİJEN RADYONÜKLİD TEDAVİSİNİN
TERAPÖTİK ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ufuk ÇİMEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ertan ŞAHİN

GAZİANTEP
MART-2024

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**METASTATİK KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT
KANSERİ OLAN HASTALARDA LUTESYUM-177 PROSTAT
SPESİFİK MEMBRAN ANTİJEN RADYONÜKLİD TEDAVİSİNİN
TERAPÖTİK ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ**

Dr. Ufuk ÇİMEN
19.03.2024

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Umut ELBOĞA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Ertan ŞAHİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Umut ELBOĞA
2. Prof. Dr. Ertan ŞAHİN
3. Dr. Öğr. Üyesi Ebuzer KALENDER
4. Doç. Dr. A. Zeynel SAYINER
5. Dr. Öğr. Üyesi Muharrem BATURU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi birikimi ve tecrübesi ile bana rehberlik eden, olumlu yaklaşımı ile beni yüreklendiren çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Ertan Şahin'e en içten şükranlarımı sunuyorum. Aynı zamanda Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda saygın öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Y. Zeki Çelen'e, Prof. Dr. Umut Elboğa'ya, Dr. Öğr. Üyesi Ebuzer Kalender'e en derin minnetlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamın istatistiksel analizi hususundaki kıymetli destekleriyle büyük katkılar sunan Doç. Dr. İlkay Doğan ve Uzm. Dr. Yusuf Kenan Boyraz'a çok teşekkür ediyorum.

Son olarak, tez çalışmam süresince beni her türlü desteğiyle ve anlayışıyla yanımda olan değerli eşim ve meslektaşım Dr. Vuslat Mumcu Çimen'e, aynı zamanda anneme ve babama en derin minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunmak isterim.

Mart-2024

Dr. Ufuk ÇİMEN

ÖZET

Amaç: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (MKDPK) olan hastalarda ¹⁷⁷Lu prostat spesifik membran antijen (PSMA) radyonüklid tedavisinin terapötik etkinliğini ve güvenliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018- Ocak 2023 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğinde altı ile sekiz hafta ara ile en az dört kür ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi alan toplam 59 MKDPK'li hasta (ort yaş: 74 ± 8,57 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tedavi öncesinde, takiplerde ve dört kür ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavi sonrası serum total PSA, tam kan, rutin biyokimyasal tetkikleri, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntüleri ve ECOG performans skorları değerlendirilmiştir. Biyokimyasal yanıt değerlendirmesi amacıyla, hastalar tedavi sonrası PSA değerindeki değişimler baz alınarak hastalar "Prostate Cancer Working Group-3" (PCWG-3) kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Moleküler yanıtı değerlendirmek için yapılan ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntüleri ise "PET Response Criteria in Solid Tumors" (PERCIST 1.0) kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Ayrıca klinik yanıt değerlendirmesi için hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ECOG performans skalası oluşturuldu. Tedavinin hematotoksisite, nefrotoksisite ve hepatotoksisite değerlendirilmesi "Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0" (CTCAE v 5.0) kriterlerine baz alınarak tam kan ve biyokimya sonuçlarına göre yapılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programıyla gerçekleştirilmiş olup anlamlılık seviyesi için p<0,05 seçilmiştir.

Bulgular: 59 hastadan oluşan çalışmada, bir hastanın iki kür tedavi sonrasında PSA değeri ve bir başka hastanın dört kür tedavi sonrasında PSA değerine ulaşamamıştır. Geriye kalan 57 hastanın dört kür tedavi sonrası; % 52,6'sında (n=30) PSA' da tedavi öncesine göre % 50 ya da üzerinde azalma, % 10,5'inde (n=6) %50'den fazla olmayan azalma ya da % 25'ten fazla olmayan artış, % 36,9'unda (n=21) ise % 25'ten fazla artış görülmüştür. Çalışmaya katılan 59 hastadan bir tanesinin dört kür tedavi sonrası ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülerine ulaşamamıştır. 58 hastanın dört kür tedavi sonrası ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT sonuçları PERCIST 1.0 kriterlerine göre değerlendirildiğinde % 3,4'ünde (n=2) hastada tam yanıt, % 56,9'unda (n=33) hastada parsiyel yanıt, % 6,9'unda (n=4)

hastada stabil hastalık ve % 32,8'inde (n=19) hastada progresif hastalık belirlenmiştir. Tedavinin klinik yanıt değerlendirmesi amacıyla tedavi öncesi ve sonrası ECOG performans skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p:0,059). Hastaların tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası sonrası hemoglobin, total lökosit sayısı ve trombosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,001). Dört kür tedavi sonrası hastaların hiçbirinde grade (G) 3-4 kreatinin, AST ve ALT artışı saptanmamıştır.

Sonuç: ¹¹⁷Lu-PSMA tedavisi MKDPK'li hastalarda etkili ve güvenli tedavi yöntemi olarak görülmektedir. ¹¹⁷Lu-PSMA tedavisi hematotoksisite, nefrotoksisite ve hepatotoksisite açısından güvenilir olmakla birlikte tedavi sırasında en çok trombosit ve hemoglobin değerlerinde düşüşler gözlenebilmektedir. Ayrıca tekrarlayan tedavi siklusu sayıları ile ilişkili olası toksisite risklerine karşın uygun hasta seçimi, etkin-güvenilir doz uygulaması ve hastaların yakın takibi oldukça önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: ⁶⁸Ga-PSMA, hematotoksisite, ¹⁷⁷Lu-PSMA, PSA

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to investigate the therapeutic efficacy and safety of ^{177}Lu prostate-specific membrane antigen (PSMA) radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Materials and Methods: Between January 2018 and January 2023, a total of 59 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), with an average age of 74 ± 8.57 , who received at least four cycles of ^{177}Lu -PSMA therapy with intervals of six to eight weeks, were included in the study at the Nuclear Medicine Clinic of Gaziantep University Sahinbey Training and Research Hospital. Patients' serum total PSA levels, complete blood count, routine biochemical tests, ^{68}Ga -PSMA PET/CT images, and ECOG performance scores were evaluated before treatment, during follow-ups, and after four cycles of ^{177}Lu -PSMA therapy. For the purpose of assessing biochemical response, patients were classified according to the "Prostate Cancer Working Group-3" (PCWG-3) criteria based on changes in PSA levels following treatment. The ^{68}Ga -PSMA PET/CT images obtained for evaluating molecular response were classified according to the "PET Response Criteria in Solid Tumors" (PERCIST 1.0) criteria. In addition, clinical response assessment was conducted by establishing the ECOG performance scale for patients before and after treatment. The evaluation of hematotoxicity, nephrotoxicity, and hepatotoxicity of the treatment was performed based on the results of complete blood count and biochemical tests according to the "Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0" (CTCAE v 5.0) criteria.. The analyses were conducted using SPSS 22.0 software, and a significance level of $p < 0.05$ was selected.

Results: In a study comprising 59 patients, the PSA value after two treatment courses for one patient and after four treatment courses for another patient could not be obtained. After four cycles of treatment in 57 patients, the following outcomes were observed: a decrease of 50% or more in PSA levels compared to pretreatment was observed in 52.6% ($n=30$) of patients, a decrease of less than 50% but more than 25%, or an increase of less than 25% was observed in 10.5% ($n=6$) of patients, and an increase of more than 25% was observed in 36.9%

(n=21) of patients. In the study involving 59 patients, one patient's ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT images could not be obtained after four treatment courses. When evaluated according to the PERCIST 1.0 criteria, the ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT results after four treatment courses in 58 patients showed a complete response in 3.4% (n=2) of patients, a partial response in 56.9% (n=33) of patients, stable disease in 6.9% (n=4) of patients, and progressive disease in 32.8% (n=19) of patients. When comparing the ECOG performance scores before and after treatment for clinical response evaluation, no statistically significant difference was observed (p=0.059). Statistically significant differences were detected in the hemoglobin levels, total leukocyte count, and platelet levels before and after four cycles of treatment in patients (p=0.001). After four cycles of treatment, no grade (G) 3-4 increases in creatinine, AST, and ALT were detected in any of the patients.

Conclusion: ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy is considered an effective and safe treatment method for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy is considered to be reliable in terms of hematotoxicity, nephrotoxicity, and hepatotoxicity; however, reductions in platelet and hemoglobin levels are most commonly observed during treatment. In addition, appropriate patient selection, effective and safe dose administration, and close patient monitoring are crucial due to potential toxicity risks associated with repeated treatment cycles.

Keywords: ⁶⁸Ga-PSMA, hematotoxicity, ¹⁷⁷Lu-PSMA, PSA

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGE VE KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prostat Bezi	2
2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi.....	2
2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi	2
2.1.3. Prostat Bezi Histolojisi.....	4
2.1.4. Prostat Bezi Fizyolojisi	5
2.2 Prostat Kanseri	5
2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	5
2.2.2. Prostat Kanserinde Etyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.2.3. Prostat Kanserinde Klinik Bulgular	7
2.2.4. Prostat Kanseri Tanısı.....	8
2.2.5. Prostat Kanseri Evrelemesi	11
2.2.6. Prostat Kanserinde Tedavi.....	13
2.2.7. Lutesyum-177 Prostat Spesifik Membran Antijeni (¹⁷⁷ Lu-PSMA) tedavisi.....	20
2.3 ⁶⁸ Ga PSMA PET/BT	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Veri Toplama ve Hasta Seçimi	27
3.2. Çalışmaya Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri;.....	27
3.3. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT	28
3.4. ¹⁷⁷ Lu-PSMA Radyonüklid Tedavisi	28
3.5. Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi.....	29
3.5.1. Biyokimyasal Yanıt Değerlendirmesi.....	29
3.5.2. Moleküler Yanıt Değerlendirmesi	29

3.5.3. Klinik Yanıt Değerlendirmesi	30
3.6. Tedavinin Yan Etki Değerlendirilmesi	30
3.7. İstatistiksel Yöntemler ve Veri Analizi	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Hastalara Ait Genel Bulgular	32
4.2 Tedavinin Yanıt değerlendirmesi	34
4.2.1 Biyokimyasal Yanıt Değerlendirmesi.....	34
4.2.2 Moleküler Yanıt Değerlendirmesi	37
4.2.3 Klinik Yanıt Değerlendirmesi	41
4.3 Tedavinin Yan Etki Değerlendirmesi.....	42
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR.....	63

SİMGE VE KISALTMALAR

¹⁷⁷Lu	: Lutesyum-177
¹⁸F	: Flor-18
²²³Ra	: Radyum-223
⁶⁸Ga	: Galyum-68
⁶⁸Ge	: Germenyum-68
ADT	: Androjen deprivasyon tedavisi
ALP	: Alkalen fosfotaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATM	: Ataksi telenjektazi mutasyonu
ATP	: Adenozin Trifosfat
BCL-2	: B-cell lymphoma 2
BPH	: Benign prostat hipertrofisi
BRCA	: Meme kanseri
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cc	: Santimetre küp
CHAARTED	: Yaygın prostat kanserinde kemohormonal terapi ile androjen ablasyonunu karşılaştıran randomize çalışma
CHEK2	: Checkpoint Kinaz-2
CRP	: C-reaktif protein
CTCAE v 5.0	: Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0
DHT	: Dihidrotestosteron
Dk	: Dakika
DL	: Desilitre
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
DTPA	: Dietilen triamin pentaasetat
EANM	:Avrupa Nükleer Tıp Derneği

EBRT	: Eksternal beam radyoterapi
ECOG	: Doğu İş Birliği Onkoloji Grubu
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
G	: Grade
GBq	: Giga-Becquerel
G-CSF	: Granülosit Koloni-Stimüle Edici Faktör
GFR	: Glomerüler filtrasyon oranı
Hb	: Hemoglobin
HOXB13	: Homeobox B13
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu
IU/L	: Uluslararası birimler/L
KDPK	:Kastrasyona dirençli prostat kanseri
KeV	: Kiloelektron volt
Kr	: Kreatinin
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LH	: Luteinizan hormon
LHRH	: Luteinizan hormon salgılatan hormon
M	: Metastaz
MAG	: Merkaptto asetil triglisin
mCi	: Millicurie
MeV	: Mega elektron volt
MKDPK	: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri
MLH	: MutL Homolog
MSH	: MutS Homolog
N	:Lenf nodu
NaCl	: Sodyum klorür
NBS	: Nijmegen Kırık Sensitivitesi
NG/ML	: Nanogram/mililitre

PCWG-3	: Prostate Cancer Working Group-3
PERCIST	: PET Response Criteria in Solid Tumors
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PLT	: Platelet
PMS2	: Postmeiotik Segregasyon 2
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSMA	: Prostat spesifik membran antijen
RANKL	: NF- κ B Ligandının Reseptör Aktivatörü
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RLT	: Radyoligand tedavisi
SNM	: Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SUVmaks	: Maksimum standardize tutulum değeri
SUVort	: Ortalama standardize tutulum değeri
T	: Tümörün özellikleri
Tc	: Teknesyum
TLC	: Total lökosit sayısı
TRUS	: Transrektal ultrason
UGS	: Ürogenital sinüs

TABLOLAR

Tablo 2.1: Prostat Kanseri Derecelendirmesinde Kullanılan ISUP ve Gleason Skorlama Sistemleri.....	11
Tablo 2.2: Prostat Kanserinin Tümör (T) Evrelemesi.....	11
Tablo 2.3: Prostat Kanserinin Bölgesel Lenf Nodu (N) Evrelemesi.....	12
Tablo 2.4: Prostat Kanserinin Uzak Metastaz (M) Evrelemesi.....	12
Tablo 2.5: Prostat Kanseri D'amico Risk Sınıflaması.....	13
Tablo 4.1: Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerine Yönelik Bulgular.....	33
Tablo 4.2: Tedavi Öncesi ve İki Kür Tedavi Sonrası PSA Değerleri.....	34
Tablo 4.3: Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası PSA Değerleri.....	35
Tablo 4.4: PSA Değişimi (PCWG-3 Kriterlerine Göre Tedavi Yanıt Grupları).....	36
Tablo 4.5: Metastaz Bölgelerinin Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası ⁶⁸ Ga PET/BT Görüntülemesinde SUVmax Ortalama ve Medyan Değerleri.....	38
Tablo 4.6: Hastaların PERCIST Kriterlerine Göre Dört Kür Tedavi Sonrası ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT Görüntülerinde Yanıt Değerlendirmesi.....	38
Tablo 4.7: Kemik Metastazlarının PERCIST Kriterlerine Göre Dört Kür Tedavi Sonrası ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT Görüntülerinde Yanıt Değerlendirmesi.....	39
Tablo 4.8: Lenf Nodu Metastazlarının PERCIST Kriterlerine Göre Dört Kür Tedavi Sonrası ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT Görüntülerinde Yanıt Değerlendirmesi.....	40
Tablo 4.9: Biyokimyasal (PSA) ve Moleküler (⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT) Yanıt Değerlendirmelerinin Korelasyonu.....	41
Tablo 4.10: Tedavi Öncesi ve Sonrası ECOG Performans Skorları.....	42
Tablo 4.11: ¹⁷⁷ Lu-PSMA Tedavi Süresince Hematolojik Panelleri.....	43
Tablo 4.12: Tedavi Öncesi ve İki Kür Tedavi Sonrası Hematolojik Yan Etki Değerlendirmesi.....	45

Tablo 4.13: İki ve Dört Kür Tedavi Sonrası Hematolojik Yan Etki Değerlendirmesi.....	46
Tablo 4.14: Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası Hematolojik Yan Etki Değerlendirmesi.....	47
Tablo 4.15: Yaş Faktörünün ¹⁷⁷ Lu-PSMA tedavisinin Hematolojik Yan Etki Profiline Etkisi.....	48
Tablo 4.16: Kemik Metastaz Yaygınlığının ¹⁷⁷ Lu-PSMA Tedavisinin Hematolojik Yan Etki Profiline Etkisi.....	49
Tablo 4.17: Kreatinin Ortalama ve Medyan Değerleri.....	50
Tablo 4.18: Tedavi Öncesi ve İki Kür Tedavi Sonrası Kreatinin Artış Oranları.....	50
Tablo 4.19: İki ve Dört Kür Tedavi Sonrası Kreatinin Artış Oranları.....	51
Tablo 4.20: Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası Kreatinin Artış Oranları.....	52
Tablo 4.21: Tedavi Süresince AST ve ALT Ortalama Değerleri.....	53
Tablo 4.22: Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası Hepatatoxisite Oranları.....	53

1. GİRİŞ

Prostat kanseri, küresel ölçekte erkekler arasında en yaygın görülen ikinci kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde beşinci sıradadır (1). Her yıl dünya çapında 1,4 milyondan fazla erkek prostat kanseri tanısı almakta ve bu durum sağlık sistemlerine büyük bir yük getirmektedir (2). Birçok kanserde olduğu gibi prostat kanserinde de erken teşhis ve tedavi hastaların hayatta kalma şansını artırabilir. Ancak, metastatik prostat kanserine sahip olan ve androjen deprivasyon tedavisi (ADT) uygulanan erkeklerde hastalığın ilerlemesi durumunda prognoz olumsuz bir seyir göstermektedir (3). Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (MKDPK), cerrahi veya tıbbi kastrasyon yapıldığı halde hastalığın ilerlediği bir aşamadır ve prostat kanseri vakalarının %10-%20' sinde meydana gelir (4). Bu evrede tedavi seçenekleri arasında, dozetaksel ve kabazitaksel ile yapılan kemoterapi, radyum-223 (^{223}Ra) tedavisi ve primer tümöre yönelik radyoterapi gibi çeşitli terapötik seçenekler bulunmaktadır (5). Araştırmalar, prostat kökenli hücrelerde yüksek düzeyde bulunan ve prostata özgü membran antijeni (PSMA) olarak bilinen bir transmembran proteinine yüksek oranda bağlanabilen lutesyum-177'nin (^{177}Lu) metastatik prostat lezyonlarında beta ışınla tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini göstermektedir (6). ^{177}Lu -PSMA radyoligand tedavisi, yapılan çalışmalarda antitümör aktivite sergileyerek prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinde anlamlı düzeyde olumlu yanıtlar göstermiştir. Ayrıca, progresyonsuz sağkalım üzerinde uzatıcı etkileri olduğu da gözlemlenmiştir (7-10). Tedavi sürecinde hastalarda bazı yan etkiler ortaya çıkabilir (11). Çoğu durumda, ^{177}Lu -PSMA radyonüklid tedavisinin yan etkileri tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen hafif düzeyde olabilir. Ancak, bazı hastalarda ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir ve bu durum tedavinin kesilmesini gerektirebilir (8).

Bu çalışmanın amacı, MKDPK olan hastalarda ^{177}Lu -PSMA tedavisinin etkinliğini Galyum-68 (^{68}Ga) PSMA Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ve PSA değerleri aracılığıyla değerlendirmektir. Aynı zamanda, tedaviye bağlı olası hematotoksisite, nefrotoksisite ve hepatotoksisite gibi yan etki profillerini araştırmayı hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi

Erken memeli embriyosunda, cinsiyetin belirlenmesi ve sağlıklı gelişim için bir dizi etkileşim gerçekleşir. Bu etkileşimler, Wolffian ve Müllerian kanalları ile ürogenital sinüs (UGS) ve fetal gonad arasında meydana gelir. İnsanlarda, gebelikten yaklaşık 25-30 gün sonra Wolffian kanalları gelişmeye başlar. Başlangıçta, bu kanallar embriyonun böbreklerinin atık sistemini oluştururken genital sistemle ilişkili değildir. Ancak embriyo büyüdükçe, kanallar uzar ve lümen oluşturarak kloakayı oluştururlar. Embriyo 7-9 mm'ye ulaştığında, ürorektal septum kloakayı rektum ve UGS olarak ayırır. Prostat bezi, fetal testislerde bulunan Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteron hormonunun etkisiyle gelişir. Bu süreçte, UGS duvarlarından yanal olarak büyüyen epitel tomurcukları ortaya çıkar. Tomurcuklar, yerel mezenkimal kontrol altında sağlam dallanma kordonları oluşturarak bir lümen oluşturma eğilimindedir, bu da doğumla birlikte bir tübül ve alveol ağına yol açar. Prostat bezinin büyümesi ve gelişimi cinsel olgunluğa kadar devam eder. Hormonal değişikliklerle birlikte prostatın boyutu artar ve işlevi tam olarak yerine getirilmeye başlanır (12).

2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi

İnsan prostat bezi, mesanenin altında, rektumun önünde bulunan ve tepe noktası penil üretraya ve tabanı mesaneye temas eden piramit şeklinde bir organdır. Prostat, idrarın akışını sağlayan kanal olan prostatik üretrayı çevreler. Tipik olarak, sağlıklı bireylerde prostatın ağırlığı yaklaşık 15-20 gram arasındadır (13).

Prostat bezi içinde, özellikle mesane kaslarından türemiş olan düz kas sistemi bulunur. Bu kas yapı, erkeklerde istemsiz bir sfinkter oluşturarak, posterior üretra bölgesini kontrol eder. Prostat bölümlerinin sınıflandırılması lobar ve bölgesel sınıflandırma olmak üzere 2 şekilde yapılır.

Prostat, lobe sınıflandırmada anterior lob, posterior lob, median lob ve 2 adet lateral lob olmak üzere 5 kısımdan oluşur. Bu sınıflandırma genellikle sistoüretroskopideki tanımlamada kullanılır. Bölgesel sınıflandırma ise embriyolojik gelişim baz alınarak yapılmaktadır. Buna göre prostat, transizyonel zon, santral zon, periferal zon ve anterior fibromüsküler stroma olmak üzere dört bölgeye ayrılmıştır:

Transizyonel Zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, küçük bir glandüler alanı içerir ve prostatın % 5' inden azını oluşturur. Benign prostat hiperplazisinin kaynağıdır.

Santral Zon: Verumontanumun arkasında üretrayı saracak şekilde yerleşmiş, glandüler yapılardan oluşur.

Periferal Zon: Prostatın en büyük bölümüdür ve glandüler yapıları içerir. Prostat kanserlerinin %70'i bu bölgeden kaynaklanır.

Anterior Fibromüsküler Stroma: Prostatın yaklaşık üçte birini oluşturan stromal bir bölümdür.

Prostat, pelvik bölgede simfisiz pubisin arkasında konumlanmış bir organdır. Ön kısmında, prostatı simfisiz pubise bağlayan iki adet puboprostatik ligament bulunurken, alt kısmı ürogenital diyafram tarafından desteklenir. Arka üst kısımda vaz deferensler ve seminal veziküllerle komşudur. Arka yüzeyde, Douglas çukmazının serozal kalıntılarıyla birlikte ve ürogenital diyaframa kadar uzanan Denonviller fasyasının iki katmanı ile rektumdan ayrılır. Prostatın ön ve anterolateral yüzeylerinde kapsül, endopelvik fasyanın visseral uzantısıyla birleşir. Yan taraflarda, levator ani kası bulunur ve endopelvik fasya ile doğrudan ilişkilidir.

Arteriyel dolaşım: Temelde inferior vezikal arter kaynaklıdır. Prostata yaklaştıkça bu arter, iki ana dala ayrılır. İlk dal, üretral arterlerdir ve prostatovezikal bileşkeyi posterolateralde penetre ederek prostat içinde dağılım gösterir. İkinci dal ise kapsüler arterlerdir. Bu arterler, sinir lifleri ile birlikte prostatın posterolateralinde bulunan nörovasküler demetin yapısına katılırlar ve prostatı dik açıyla delerek stromanın retiküler bantları ile paralel bir seyir izlerler.

Venler: Prostat venleri, derin dorsal penis veni ve internal iliak (hipogastrik) venlerle bağlantıları olan periprostatik pleksusa drene olur.

Lenfatik drenaj: Öncelikle obturator, internal iliak, eksternal iliak, sakral ve vezikal lenf nodları üzerinden gerçekleşir.

Prostatın sinirsel inervasyonu: Pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik lifler tarafından sağlanır. Bu sinirler, prostat bezine kavernöz sinirler aracılığıyla ulaşır. Sempatik lifler, kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olur, bu da prostat fonksiyonları üzerinde etkilidir (14).

2.1.3. Prostat Bezi Histolojisi

Erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar cinsiyet bezi, prostat bezidir. Prostat bezi, 30-50 adet dallanmış tübüloalveoler bezden meydana gelir. Bez, içeriden dışarıya doğru mukozal tabaka, submukozal tabaka ve periferik tabaka olmak üzere üç konsantrik tabakadan oluşur. Özellikle prostatik bezler, periferik tabaka içinde yoğunlaşmıştır. Ayrıca, yüksek miktarda düz kas lifi içeren düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşan fibromusküler stroma da yaygın olarak bulunmaktadır.

Mukozal tabakadaki bezler doğrudan üretraya açılırken, submukozal ve periferik tabakadaki bezler ise üretranın arka duvarındaki crista üretralisin her iki yanında bulunan prostatik sinüslere açılır.

Yetişkin prostat parankimi, anatomik ve klinik bakımdan dört farklı bölgeye ayrılmaktadır.

- **Merkezi zon:** Prostat bezinin içinden geçen ejakülatuar kanalın etrafında bulunur. Prostatın yaklaşık %25'ini oluşturur ve kanser oluşumu ile enflamasyona karşı dirençlidir. Diğer zonlara kıyasla, merkezi zondaki hücreler daha geniş, bazofilik sitoplazmaya ve komşu hücrelerden farklı seviyede geniş bir nükleusa sahiptir.

- **Periferik zon:** Prostat bezi içinde en geniş alanı kaplayan bölümdür ve prostatın yaklaşık %70'ini oluşturur. Bu zona, merkezi zonu çevreler ve prostat kanserinin çoğu bu bölgeden kaynaklanır. Rektumun dijital muayenesi sırasında kolaylıkla hissedilebilir. Aynı zamanda, enflamasyona en hassas olan bölgedir..

- **Transizyonel zon (geçiş bölgesi):** Prostatik üretrayı saran alandır. Mukozal bez içermesine rağmen, prostat bezinin yalnızca %5'ini oluşturur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) genellikle bu bölgeden kaynaklanır.

- **Periüretral zon:** Mukozal ve submukozal bezlerin en yoğun olduğu bölgedir.

Her bir prostat zonunda, bez epiteli genellikle tek katlı prizmatik epiteldir. Ancak, zaman zaman tek katlı kübik, yassı veya nadiren yalancı çok katlı epitel görülebilir (15).

2.1.4. Prostat Bezi Fizyolojisi

Prostat bezi tarafından salgılanan sıvı; kalsiyum, sitrat iyonu, fosfat iyonu, pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin gibi çeşitli bileşenleri içeren bir yapıya sahiptir. Bu sıvı, emisyon sırasında prostat bezi kapsülü ile birlikte kasılması sonucu ortaya çıkar ve ince, süte benzer bir görünümde olan prostat sıvısı, semen kütesine eklenir. Prostat sıvısının, ovumun başarılı bir şekilde döllenmesinde önemli bir rolü vardır, bu nedenle sıvının hafif alkali özelliği büyük önem taşır. Çünkü vas deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit içerir, bu da asidik bir özelliğe sahiptir. Asidik ortamda spermin fertilité özelliği olumsuz etkilenebilir. Ayrıca, kadının vajinal salgıları genellikle asidiktir ve sperm, pH seviyesi altına düşene kadar doğru hareketliliği göstermez. İşte bu noktada prostat sıvısı devreye girer; diğer ejakülasyon sıvılarının asiditesini nötralize ederek spermin hareketliliğini artırır ve döllenme yeteneğini destekler. Sonuç olarak, prostat bezinin salgısı olan prostat sıvısı, sperm için uygun bir yaşam ortamı sağlamak ve döllenme sürecini başarılı bir şekilde desteklemek amacıyla diğer ejakülasyon sıvılarının asiditesini nötralize eder (16) .

2.2 Prostat Kanseri

2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri, dünya genelinde en sık rastlanan kanser türlerinden biridir ve kansere bağlı ölümlerin önemli bir kısmını oluşturur (17). Dünya genelinde nüfusun artması ve yaşlanması, 2040 yılına kadar prostat kanseri vakalarının neredeyse 2,3 milyon yeni olgu ve 740.000 ölüme neden olması bekleniyor (18). Kuzey ve Batı Avrupa, Karayip Adaları, Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey ve

Güney Amerika ile Güney Afrika, yaşa göre standartize edilmiş prostat kanseri insidans oranlarının en yüksek olduğu bölgelerdir. Prostat kanseri, 2020 yılında dünya genelinde tahmini 375.000 ölümlü, 185 ülkeden 48'inde erkekler arasında kanserden kaynaklanan ölümlerin önde gelen nedeni olmuştur. Karayipler (Barbados, Jamaika ve Haiti), Güney Amerika'nın bazı bölgeleri ve Sahra altı Afrika, yaşa göre standardize edilmiş en yüksek ölüm oranlarına sahip bölgelerdir. Prostat kanserindeki küresel farklılıklar, tarama, görüntüleme, bakıma erişim ve sağlık altyapısı gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (17).

2.2.2. Prostat Kanserinde Etyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanseri, dünya genelinde yaygın bir kanser türü olmasına rağmen, etyolojisi hakkında oldukça sınırlı bilgi bulunmaktadır (19). İlerleyen yaş, aile öyküsü ve genetik faktörler, prostat kanserinin belirlenmiş en önemli risk faktörleridir (20, 21).

Prostat kanseri açısından yaşın ilerlemesi, önemli bir risk faktörüdür (17, 22, 23). Prostat kanseri olasılığı, 60-69 yaş arasındaki erkeklerde % 1,8'den, 70 yaş ve üzerindeki erkeklerde %9'a yükselmekte ve yaşam boyu bu olasılık %12,5 olarak görülmektedir. Yapılan otopsi çalışmaları, tarama yapılmayan 60 yaşın üzerindeki erkeklerin % 40'ında prostat kanseri tespit edildiğini göstermektedir; bu oran 80 yaşın üzerindeki erkeklerde ise % 60'a çıkmaktadır (17).

Siyah Amerikalı erkeklerde prostat kanseri görülme sıklığı ve ölüm oranları, beyaz Amerikalı erkeklerin neredeyse iki katıdır. Bu fark, Asya'da yaşayan Asyalı erkeklerden ise beş kat daha yüksektir, bu da prostat kanseri riskindeki ırksal farklılığın genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu faktörler arasında prostattaki 5 α -redüktaz aktivitesindeki farklılıklar da bulunmaktadır (21).

Prostat kanseri için ailede öykü bulunması, bireylerde prostat kanseri riskini artıran önemli bir faktördür. Prostat kanserli erkeklerin erkek kardeşlerinde ve oğullarında, prostat kanseri tanısı alma riski yaklaşık iki buçuk kat artmaktadır. Ayrıca, ailede prostat kanseri öyküsü olan bireylerde, ölümcül ve metastatik prostat kanseri riski de artmaktadır.

Prostat kanserinin genetik yatkınlığının, diğer yaygın kanser türlerine kıyasla daha belirgin olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Prostat kanserine kalıtsal bir duyarlılık kazandıran mutasyonlar arasında HOXB13 ve BRCA2 genlerindeki değişiklikler bulunmaktadır. Ayrıca, BRCA1, ATM, CHEK2, NBS1 gibi çeşitli deoksiriboz nükleik asit (DNA) onarım yolundaki genlerin ve Lynch sendromu ile ilişkilendirilen MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi genlerin prostat kanseri ile bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar her geçen gün artmaktadır (17).

Prostat kanseri riskleri genel olarak antioksidan takviyeleriyle ilişkilendirilmemiştir. Ancak, sigara içenlerde E vitamini takviyesi ve düşük β -karoten içeren diyetle olan erkeklerde β -karoten takviyesi, prostat kanseri riskinin azalabileceğine dair bazı bulgular bulunmaktadır (24).

Metabolik sendromun prostat kanseri etiolojisi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır. Bazı çalışmalar metabolik sendromu olan bireylerde prostat kanseri riskinde artış olduğunu göstermekle birlikte, epidemiyolojik kanıtlar bu iki durum arasındaki ilişkinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir (20).

Sigara ve alkol kullanımının prostat kanseri riskiyle ilişkilendirilmediği gösterilmiştir. Ancak, bazı çalışmalar sigara kullanımının prostat kanseri mortalite riskinde artışa neden olabileceğini öne sürmektedir (17).

2.2.3. Prostat Kanseri Klinik Bulgular

Prostat kanseriyle ilişkilendirilen semptomlar arasında, noktüri ve zayıf idrar akışı, erektil disfonksiyon ve açık bir şekilde görülen hematüri gibi alt idrar yolu semptomları bulunmaktadır. Ancak, prostat kanseri ile benign prostat hipertrofisi (BPH) ve prostatit gibi iyi huylu prostat durumları arasında semptomlar açısından önemli bir örtüşme vardır. Bu durum, semptomlar temelinde bu durumların ayırt edilmesini oldukça zorlaştırabilir. Görünür hematüri, özellikle prostat kanseri gibi ürolojik kanserler için yüksek riskli bir belirti olarak kabul edilir. Ayrıca, erkeklerde oldukça yaygın olan ve yaşla birlikte sıklığı artan bir diğer semptom olan erektil disfonksiyonun da prostat kanseri ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (25). Prostat kanseri, çeşitli bölgelerde ağrılı hassasiyetlere neden olabilir. Bu kansere sahip hastalarda, tümörün pelvik bölgedeki sinir ve diğer

yapılar üzerinde baskı oluşturması sonucu ortaya çıkan dirençli pelvik bölge ağrılarını gözlemlenebilir (26). Metastatik prostat kanseri durumlarında, özellikle sırt bölgesinde, kemik metastazlarına bağlı olarak şiddetli ağrı şikayetleri ortaya çıkabilir (27).

2.2.4. Prostat Kanseri Tanısı

Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Prostat kanserini teşhis etmek için önceleri PRM tek seçenek olarak kullanılıyordu, ancak PSA' nın keşfi ve kullanılmaya başlanmasıyla PRM'nin yeterli olmadığı anlaşıldı. Yapılan çalışmalarda, serum PSA düzeyinin 3 ng/ml'nin altında olduğu durumlarda PRM'nin güvenilirliğinin azaldığı belirlenmiştir. Bu nedenle, prostat kanseri tanısında hem PRM hem de PSA' nın birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (28).

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen (PSA), insan kallikrein grubuna ait bir serin proteazdır ve 19. kromozomun uzun kolunda kodlanır. Bu antijen, kolumnar epitel hücrelerinden salgılanır. PSA, 261 amino asitten oluşan preproPSA formunda üretilir. PreproPSA, daha sonra ProPSA'ya dönüşür ve ardından ProPSA'dan humankallikrein 2 ve 4'e ayrılarak aktif PSA oluşur (29).

PSA testinin klinik uygulamadaki başlıca amacı, prostat kanserini erken teşhis ederek kansere bağlı ölümleri azaltmak ve gereksiz biyopsilerden kaçınarak gereksiz tedavilerin önüne geçmektir. PSA, prostat kanserinin teşhisi, tedavi sonrası izlemi ve evrelemesi için kullanılmaktadır. Ancak, PSA'nın prostat kanserine özgü olmaması nedeniyle prostatla ilgili diğer durumlar, rneğin BPH, prostatit, üriner retansiyon, mesaneye girişimsel işlemler vb. PSA seviyelerinde artışa neden olabilir. Bu durum, PSA'nın kullanımını sınırlayabilir veya yorumlanmasını zorlaştırabilir (30).

Prostat kanserinde biyopsi kararı vermede belirli bir PSA değerleri net olarak belirlenmemiş olsa da, PSA değerlerini kullanan nomogramlar prostat kanseri riskini belirlemede yardımcı olabilir. Yüksek PSA değerleri genellikle prostat kanseri riskinin arttığını gösterir, ancak düşük PSA değerlerine sahip kişilerde bile

prostat kanseri olma olasılığı göz ardı edilmemelidir. Örneğin, 18.882 katılımcıyla yapılan prostat kanseri önleme çalışmasında, PSA düzeyi 4 ng/ml'nin altında ve dijital rektal muayene sonucu normal olan bireylerde biyopsi ile doğrulanmış prostat kanseri oranı %15 olarak belirlenmiştir (31).

Prostat kanserinin erken teşhisinde PSA testi önemli bir araç olmasına rağmen, bazı sınırlamaları vardır ve yanlış sonuçlara yol açabilir. PSA testinin doğru bir şekilde kullanıldığında, hastalığın erken evrelerinin ve sınırlı kanserlerin tespit edilme şansının arttığı gözlenmiştir (32). Bununla birlikte, metastatik hastalık teşhislerinde de azalma olduğu gösterilmiştir (33).

Prostat Glandı Biyopsisi ve Derecelendirmesi

Yüksek PSA seviyeleri ve/veya şüpheli PRM bulguları durumunda, transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS), prostat kanserinin tanısını koymak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Başlangıçta altı odak (seksant) biyopsi yapılmasına rağmen, günümüzde 12 odak biyopsi standart olarak tercih edilmektedir çünkü bu şekilde kanser tespit oranının arttığı gözlenmiştir. Ancak, en uygun biyopsi sayısının hastaya özel olarak belirlenmesi önerilir ve genellikle 10 ile 18 arasında olması tavsiye edilir. Biyopsi yapılırken, mümkünse periferal zonun arka kısmından, yanlarından ve şüpheli alanların bulunduğu bölgelerden örnekler alınmalıdır (34).

TRUS ile prostat biyopsisi, özellikle yüksek serum PSA seviyelerine sahip olan ve/veya prostat muayenesinde kanser şüphesi bulunan erkeklerde önerilir. Ayrıca, yaşam süresi beklentisi 10 yılın üzerinde olan erkeklerde kanser şüphesi varsa ve tedavi gerekiyorsa bu yöntem tercih edilebilir (35). Prostat biyopsisi, belirli endikasyonlara dayanır ve bazı durumlarda önerilebilir.

Prostat biyopsisinin kesin endikasyonları şunlardır:

- Yüksek PSA seviyeleri
- Anormal parmakla rektal muayene bulguları
- Yıllık PSA artış hızının 0.75 ng/ml üzerinde olması

Prostat biyopsisinin kısmi endikasyonları şu şekildedir:

- Total PSA değeri gri zonda (4-10 arası) olanlarda, serbest/toplam PSA oranının %20'nin altında olması

- Pro-PSA/serbest PSA oranının %1.8'in üzerinde olması
- Radyoterapi sonrasında rekürrens tespiti için
- Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi veya atipik küçük asiner proliferasyon tanısı sonrası izlem biyopsilerinde (3-6 ay).(35)

Prostat biyopsisinde elde edilen dokular, histopatolojik bir değerlendirmeye tabi tutularak, hücre yapılarına göre bir skorlama yapılır. Bu skorlamalar, prostat kanserinin prognozunu tahmin etme ve tümörün agresifliğini belirlemede kullanılır. Gleason skorlama sistemi, bu amaçla yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Gleason skorlama sistemi, kanser hücrelerinin görüntüsüne dayanarak prostat kanserinin agresifliğini belirlemek için bir puanlama sistemidir. Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (International society for urological pathology) (ISUP) tarafından 2014 yılında güncellenmiş ve ISUP skorlaması olarak kabul edilmiştir (36, 37). Prostat tümörlerinin patolojik değerlendirmesinde Gleason sistemi önemli bir rol oynar. Bu sistem, tümörleri glandüler paternlere göre derecelendiren bir araçtır ve rutin uygulamalarda sıkça kullanılır. Gleason sisteminde, tümörün diferansiyasyonuna dayanarak beşli bir derecelendirme yapılır. En iyi diferansiye tümör dokusu 1, en az diferansiye olan doku ise 5 ile puanlanır. Bir patolojik örnekte, en yüksek dereceli ve en yaygın iki paternin beşli sistemle puanlanmasıyla Gleason skoru hesaplanır. Eğer tümör yalnızca tek bir histolojik patern içeriyorsa, her iki patern de aynı dereceye atanır. Bu nedenle, Gleason skoru teorik olarak Gleason 2'den Gleason 10'a kadar değişebilir. İğne biyopsi materyallerinde en düşük Gleason skoru genellikle 6'dır ve bu skor, orta derecede kanserden ziyade düşük bir dereceyi temsil eder. Gleason skoru 6 olan tümörler genellikle homojen bir yapıya ve iyi bir prognoza sahiptir. Ayrıca, ekstraprostatik yayılım ve metastaz potansiyelleri düşük olarak gözlemlenir. (37).

Gleason skorlamasına göre aynı skora sahip olan 3+4 adenokarsinom ile 4+3 adenokarsinom arasında prognostik açıdan farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle, günümüzde daha sık olarak ISUP sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.1.) (36).

Tablo 2.1: Prostat Kanseri Derecelendirmesinde Kullanılan ISUP ve Gleason Skorlama Sistemleri

ISUP Grade Grup 1	Gleason skoru ≤ 6
ISUP Grade Grup 2	Gleason skoru 3+4=7
ISUP Grade Grup 3	Gleason skoru 4+3=7
ISUP Grade Grup 4	Gleason skoru 8
ISUP Grade Grup 5	Gleason skoru 9 ve 10
ISUP: İnternational society for urological pathology	

2.2.5. Prostat Kanseri Evrelemesi

Prostat kanseri evrelemesinde en yaygın kullanılan tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM sınıflaması, 2017 yılında bazı minör değişikliklerle güncellenmiştir (38).

T evresi: Prostat kanserinin değerlendirilmesinde kullanılan T evresi, tümörün prostatta ne kadar yayıldığına ve hangi alanları kapladığına bağlı olarak belirlenir (Tablo 2.2) (34).

Tablo 2.2: Prostat Kanserinin Tümör (T) Evrelemesi

T Evresi	Kriterler
Tx	Primer lezyon değerlendirilememektedir.
T0	Primer lezyonun varlığına dair kanıt yoktur.
T1	Palpe edilemeyen, klinik olarak belirgin olmayan tümör.
T1a	Prostatın <% 5'inde insidental saptanan kanser.
T1b	Prostatın >% 5'inde insidental saptanan kanser.
T1c	Yüksek PSA düzeyini takiben iğne biyopsisinde saptanan kanser
T2	Palpe edilebilir veya görüntülenebilir ancak prostat içinde sınırlı olan tümör.
T2a	Tümör bir lobun yarısını veya daha azını kapsıyor.
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutuyor ancak her iki lobu kapsamıyor.

Tablo 2.2 Devam: Prostat Kanserinin Tümör (T) Evrelemesi

T2c	Tümör her iki lobu da tutuyor.
T3	Tümör prostat dışına uzanır ve seminal vezikülleri invaze edebilir.
T3a	Ekstrakapsüler genişleme (tek taraflı veya iki taraflı) ve seminal veziküllerde invazyon göstermeyen kanser
T3b	Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon gösteren kanser
T4	Tümör komşu organ ve yapılara uzanım gösterir.
T4a	Mesane ve rektumda invazyon gösteren kanser.
T4b	Pelvik veya abdominal duvarlarda (kas, eksternal sfinkter vb.) invazyon gösteren kanser.

N evresi: Prostat kanserinde bölgesel lenf nodu metastazlarının sınıflandırılmasında kullanılan N evresi, tümörün lokal yayılımının belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Tablo 2.3) (34).

Tablo 2.3: Prostat Kanserinin Bölgesel Lenf Nodu (N) Evrelemesi

N evresi	Kriterler
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
N0	Pozitif lenf nodu izlenmemiştir.
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı izlenmiştir.

M evresi: M evresi, hastalığın uzak metastazlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Birden fazla bölgede uzak metastaz varsa, en ileri evre M olarak sınıflandırılır (Tablo 2.4) (34).

Tablo 2.4: Prostat Kanserinin Uzak Metastaz (M) Evrelemesi

M Evresi	Kriterler
M0	Uzak metastaz izlenmemiştir.
M1	Uzak metastaz mevcuttur.
M1a	Uzak lenf nodu metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Lenf nodu ve kemik dışındaki uzak met.

2.2.6. Prostat Kanserinde Tedavi

Tedavi ve izlem kararlarında rehberlik eden sınıflandırmalardan biri, D'Amico risk sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırma, radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrası benzer biyokimyasal nüks riskine sahip hastaların gruplandırılmasına dayanmaktadır (39). Tablo 2.5 'te D'amico risk sınıflaması verilmiştir (40).

Tablo 2.5: Prostat Kanseri D'amico Risk Sınıflaması

Düşük Risk	PSA <10 ng/mL ve GS <7 (ISUP grade 1) ve cT1-2a	Lokalize
Orta Risk	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grade 2/3) veya cT2b	
Yüksek Risk	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grade 2/3) veya cT2b herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP grade) cT3-4 veya cN+	Lokal İleri

Gs: Gleason skor, ISUP: International society for urological pathology, PSA: Prostat spesifik antijen, c: Klinik

Prostat kanserinde küratif tedavi kararı alınırken hastanın beklenen yaşam süresi, varsa ek hastalıkları, bilişsel ve fiziksel performans durumu, ayrıca hastanın tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi seçenekleri arasından birinin belirlenmesinden önce, hastanın TNM evrelemesinin doğru bir şekilde yapılması en önemli kriterlerden biridir (34).

Düşük Riskli Hastalığın Tedavisi

Bu risk grubunda temel sorun, düşük riskli lokalize hastaların gereğinden fazla tedaviye maruz kalma potansiyelidir. Düşük riskli lokalize hastalarda ilk tercih genellikle aktif gözlemdir. Bu yaklaşımda hastalar düzenli takip edilir ve progresyon belirtileri ortaya çıktığında kesin tedavi yöntemleri uygulanır. Ayrıca, bu risk grubundaki hastalar için gerektiğinde radyoterapi veya cerrahi tedavi de

düşünülebilir. Ancak, cerrahi yaklaşımda pelvik lenf nodu diseksiyonu genellikle önerilmez.

Orta Riskli Hastalığın Tedavisi

Bu kategoride aktif gözlem genellikle sadece çok özel durumlarda tercih edilebilen bir yaklaşımdır. Temel tedavi yöntemi, yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan hastalara radikal prostatektomi (metastaz riski %5'in üzerindeyse pelvik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte) önerilir. Eksternal beam radyoterapi (EBRT) ve/veya brakiterapi, bu gruptaki diğer tedavi seçenekleridir; ancak nüks veya yaygın hastalık riskinin artması durumunda, ADT bu tedavilere eklenmesi önerilir. Ayrıca cerrahi tedavi uygulanan hastalarda, patoloji sonuçlarına göre adjuvan radyoterapi ve/veya ADT uygulanması da bir seçenektir.

Yüksek Riskli Hastalığın Tedavisi

Radyoterapide, brakiterapi ile birlikte EBRT veya sadece EBRT uygulandıktan sonra uzun süreli (18 - 36 ay) ADT önerilir. Cerrahi yaklaşımda, genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu ile radikal prostatektomi, komşu organlara/dokulara fiksasyonu olmayan yüksek riskli hastalar için bir seçenektir. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen yüksek riskli hastalarda, cerrahi spesimende kötü patolojik özelliklerin varlığı, adjuvan (postoperatif) RT gerekliliğini gösterebilir. Benzer şekilde, nod pozitif hastalığı olanlar için ADT gereksinimi ortaya çıkabilir. Ancak, yalnızca ADT yaklaşımı, hasta lokal definitif tedaviye uygun değilse (örneğin, hastanın sınırlı bir yaşam beklentisi varsa) ve lokal semptomları varsa, makul bir seçenektir. Klinik evrelemeye dayanan lenf nodu metastazı olan ancak uzak metastazı olmayan hastalar (lokal ileri evre hastalık), genellikle definitif RT + ADT ile tedavi edilir. Ancak, minimal bölgesel lenfatik yayılım şüphesi olan genç erkekler için, ameliyat sonrası ADT ve/veya RT' yi içeren bir kombinasyon stratejisinin bir parçası olarak radikal prostatektomi bir seçenektir (34).

Hormona Duyarlı Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

Uzak metastaz tespit edilen hastalarda, hızla hareket ederek semptomların azaltılması gerekmektedir. Özellikle spinal kord sıkışması, patolojik kemik kırığı ve renal obstrüksiyon gibi ciddi yan etkilerin önlenmesi için birinci basamak hormon tedavisine hemen başlanmalıdır. Bu adım, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve acil durumları önlemek için kritiktir. Hastanın durumuna bağlı olarak, birinci basamak hormon tedavisi için önerilen seçenekler arasında abirateron asetat + prednizon kombinasyonu ve enzalutamid bulunmaktadır. Bu tedavilerin, ortalama sağkalımı arttırdığı ve hastanın durumuna uygun olarak belirlenen doz ve zamanlama ile etkili olduğu gösterilmiştir. Sistemik tedavinin yanı sıra, primer tümör odaklarında tümör yükünü azaltmak için lokal tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Bu seçenekler, spinal kord sıkışması veya patolojik kemik kırığı riski taşıyan durumlarda veya CHAARTED kriterlerine göre düşük riskli hasta grubunda radyoterapi veya cerrahi yöntemler içerebilir. CHAARTED yüksek riskli hasta grubunda ise lokal tedaviler önerilmez. Çünkü lokal tedaviden ancak düşük riskli hastaların ortalama sağkalım açısından yarar gördüğü gösterilmiştir (34).

Hormonoterapi tedavisinin amacı serum testosteron düzeyini 50 ng/dL'nin altına indirmektir. Altın standart, bilateral orşiektomi olarak kabul edilirken, medikal yöntemlerle de serum testosteron seviyelerinin bu düzeyin altında tutulması mümkündür. Bu amaçla, luteinizan hormon salgılatan hormon (LHRH) agonistleri/antagonistleri ve antiandrojen ilaçlar kullanılmaktadır.

a) LHRH Agonist/Antagonist İlaçlar: LHRH agonistleri, hipofiz bezindeki LHRH reseptörlerini down regüle ederek uzun dönemde folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve testosteron düzeylerinde azalmaya neden olur. Bu ilaçlar, alevlenme riskini azaltmak için ilk bir ay boyunca LHRH antagonistleriyle birlikte kullanılır. LHRH antagonistleri ise hipofiz bezindeki reseptörlere bağlanarak LH, FSH ve testosteron düzeylerini hızlı bir şekilde düşürür ve alevlenme riski taşımazlar. Hormonoterapide, LHRH agonistleri bilateral orşiektomiye kıyasla daha ideal bir tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Çünkü cerrahi komplikasyonlar söz konusu değildir, serum testosteron

seviyelerini geri dönüşümlü olarak azaltırlar ve cerrahinin fiziksel-psikolojik etkileri bu tedavide gözlenmez (41,42).

b) Antiandrojen ilaçlar: Prostat hücre çekirdeğinde, testosteron ve DHT (dihidrotestosteron) ile reseptör düzeyinde rekabet ederek apoptozisi (programlanmış hücre ölümü) başlatırlar. Bu tür ilaçlar, steroidal (siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat) ve non-steroidal (Nilutamid, Flutamid, Bikalutamid) olarak iki temel grupta sınıflandırılır (41).

Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (MKDPK) ve Tedavisi

Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) tanısını koymak için gerekli kriterler;

- Serum testosteron seviyesinin kastre seviyede kabul edildiği, 50 ng/dL'nin altında olması gerekmektedir. Bu değer, bazen <20 ng/dL olabilir.
- En düşük değer sonrası bir hafta arayla ardışık olarak ölçülen üç PSA değerinden ikisinde, en düşük PSA değerinin üzerinde %50 artış görülmesi gerekmektedir.
- Radyolojik progresyon için anlamlı kabul edilen kriterler şunlardır: kemik sintigrafi taramasında iki veya daha fazla yeni kemik lezyonunun görülmesi ya da Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST kriterlerine göre) yumuşak doku lezyonlarında genişleme olarak tanımlanmaktadır. Hastada bu kriterler mevcut ise hastaya KDPK tanısı konur.

Kastrasyona dirençli prostat kanseri tanısı alan hastada ilk adım, eğer hasta anti-androjen tedavisi almıyorsa tedaviye anti-androjen ilaçların eklenmesidir. Eğer hastada düşük doz bikalutamid kullanılıyorsa, dozunun artırılması önerilir. Kastrasyona dirençli prostat kanseri tanısı alan ve mevcut anti-androjen tedavisi alan hastalarda veya anti-androjen tedavisine başlandıktan sonra progresyon gösteren hastalarda, ikinci adım olarak mevcut anti-androjen tedavisinin kesilmesi önerilir. Androjen çekilmesine verilen yanıt, genellikle anti-androjenin kesilmesinden sonra ortaya çıkar. Hastaların çoğunda, yanıtın belirgin hale gelmesi iki ila altı hafta sürebilir. Bu süreçte, PSA seviyelerinde belirgin bir

düşüş görülebilir ve hastaların semptomları iyileşmeye başlayabilir. Anti-androjen kesilmesi sonrasında (3. Basamak) progrese olan KDPK hastalarında ikincil hormonal manipülasyonlar olarak adlandırılan östrojen (Dietilstilbesterol) ve adrenolitik (ketokonazol gibi) ilaçlar denenebilir ikincil hormonal manipülasyonlar, östrojen ve adrenolitik ilaçlar gibi seçenekleri içerir. Ancak, bu ilaçların yüksek oranda ve ciddi yan etkileri nedeniyle dikkatlice değerlendirilmelidir. İlk üç basamaktaki tedavilere rağmen progresyon gelişen KDPK hastaları için bir dizi alternatif tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu seçenekler arasında abirateron asetat, enzalutamid, spilusel T, ²²³Ra, dosetaksel ve kabazitaksel yer almaktadır. Dosetaksel öncesinde abirateron asetat, enzalutamid ve spilusel T gibi tedaviler düşünülebilirken, dosetaksel sonrasında abirateron asetat, enzalutamid, ²²³Ra ve kabazitaksel gibi seçenekler değerlendirilebilir. Bu tedavilerin belirli bir sırası yoktur ve hangi ilacın kullanılacağı, hastanın önceki tedavilere verdiği yanıt ve genel durumuna göre karar verilmelidir. Dosetaksel sonrası yanıt alınamayan ve progresyon gösteren hastalarda tekrar dosetaksel tedavisi önerilmez (41).

a) Abirateron Asetat: Abirateron'un bir öncüsü olan abirateron asetat, testosteron sentezinde kritik bir rol oynayan sitokrom P450 c17 (CYP17) enzimini güçlü bir şekilde bloke eder. Böylece, adrenal bezlerde, testislerde ve prostat tümörlerinde androjen sentezini engelleyen seçici bir androjen biyosentez inhibitörüdür (43). Bu enzimatik etki, pregnenolon ve progesteronun 17-OH pregnenolon ve 17-OH progesterona dönüşmesini sağlar ve ardından testosteron üretiminde önemli bir adım olan dehidroepiandrosteron ve androstenedion'a dönüştürülmesinde kullanılır. Dolayısıyla, bu ilaç, testis, adrenal bezler ve tümörün kendisi gibi üç kaynaktan gelen androjen üretimini kesintiye uğratar (44).

b) Enzalutamid (eski adıyla MDV3100): Prostat kanseri modellerindeki aktiviteye dayanarak klinik geliştirme için seçilen bir androjen reseptör sinyal inhibitörüdür. Bu ilaç, androjen reseptörünün aşırı ekspresyonunu hedef alır. Enzalutamid, mevcut antiandrojen ajanlardan farklıdır çünkü androjen reseptörünün nükleer translokasyonunu, DNA'ya bağlanmasını ve koaktivatör alımını inhibe etme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, diğer ajanlara kıyasla reseptöre daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Xenograft modellerinde (geleneksel ajanların

sadece büyüme geciktirdiği) tümör küçülmesini indükler ve bilinen herhangi bir agonistik etkisi bulunmamaktadır (45).

c) Doksetsel ve Kabazitaksel: Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri tedavisindeki ilk etkili sitotoksik tedavi olarak kabul edilir. 2004 yılında onaylanmasının sebebi, genel sağkalım ve yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir (46). Doksetsel, androjen reseptör nükleer translokasyonunu mikrotübüllere bağlanarak engelleyen ve B hücreli lenfoma (Bcl-2) fosforilasyonu yoluyla apoptoza neden olan bir taksan türevidir. Doksetselin tek ajan olarak veya estramustin ile kombinasyon halinde kullanıldığı çalışmalarda, hastaların % 38'e varan oranlarda objektif yanıt oranları elde edilmiştir. Aynı çalışmalar, hastaların % 69'unda PSA'da % 50'den fazla düşüş olduğunu göstermiştir (47). 2010 yılında FDA tarafından onaylanan kabazitaksel, MKDPK'li hastalarda dosetaksel tedavisinin ardından ilerleyen durumlar için etkili bir tedavi seçeneği olarak belirlenmiştir. Bu yeni tübülün bağlayıcı taksan, Adenozin Trifosfat (ATP)'ye bağlı bir P-glikoprotein (P-gp) için zayıf afinitesi göstermektedir. Kabazitaksel, özellikle dosetaksel tedavisine dirençli tümörlerde aktivite gösterdiği klinik çalışmalar ve araştırmalar tarafından belirlenmiştir (48).

d) Sipuleucel-T: Otolog periferik kan mononükleer hücrelerinden oluşan, bir rekombinant füzyon proteini ile ex vivo olarak aktive edilmiş antijen sunan hücrelerde dahil olmak üzere, bir tür terapötik kanser aşısıdır. Bu, aktif bir hücre immünoterapidir. Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörle birleştirilmiş bir prostat antijeni olan prostatik asit fosfatazdan oluşan bir bağışıklık hücresi aktivatörüdür. Sipuleucel-T, otolog aktif hücre immünoterapinin bir örneği olup, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan erkeklerde ölüm riskini azaltmada etkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (49).

e) Radyum-223 Diklorid (²²³Ra): Prostat kanseri kaynaklı ölümler, genellikle diğer kanser türlerinden farklı olarak kemik hastalığı ve komplikasyonlarına bağlıdır. Mevcut kemik hedefli tedavilerin sağkalımı artırdığına dair kanıtlar bulunmamaktadır. Bifosfonatlar, denosumab ve mevcut radyoizotop tedavilerinin getirileri genellikle ağrının hafifletilmesi ve iskelet olaylarının ertelenmesiyle sınırlıdır. ²²³Ra, kemik metastazlarında artan kemik

döngüsünün yoğun olduğu bölgelere seçici olarak bağlanan ve kısa menzilli (<100 µm) yüksek enerjili alfa parçacıkları yayarak etki gösteren hedeflenen bir alfa yayıcıdır. ²²³Ra, özellikle osteoblastik veya sklerotik metastazların mikro ortamında yeni oluşan kemik stromasına bağlanarak kalsiyum taklidi yapar. Yüksek enerjili alfa parçacıkları radyasyonu, temel olarak çift sarmallı DNA kırılmalarına yol açar ve bu da hedeflenen bölgelerde güçlü ve oldukça lokalize sitotoksik etkiye neden olur. Alfa parçacıklarının kısa menzili, komşu sağlıklı dokulara ve özellikle kemik iliğine olan potansiyel toksik etkileri en aza indirir (50).

f) Kemik Koruyucu Tedaviler: Androjen eksikliği, zamanla kemik mineral yoğunluğunda bir azalmaya ve osteoporoz veya kırık insidansında bir artışa yol açabilir. Osteoporozun yaygınlığı değişkenlik gösterebilir (%9-53) ve bu durum genellikle tedavi süresine, hastalık evresine, etnik kökene ve osteoporoz ölçüm yöntemine bağlıdır (51). Prostat kanseri hastaları metastatik hastalık evresine geçtiklerinde, hastaların %90'ına kadarında kemik metastazı gelişir. Bu hastaların %40-50'sinde en az bir iskelet sistemi ile ilişkili şikayetler görülecektir. Kemik metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkan iskelet sistemi ile ilgili şikayetler, palyatif radyasyon ihtiyacını gerektiren kemik ağrısı, patolojik kırıklar, omurilik basısı ve ortopedik cerrahi gereksinimleri gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Prostat kanseri hastalarında iskelet sistemiyle ilişkili olaylar, sağkalımı önemli ölçüde etkiler ve iskelet sistemi şikayeti olmayan hastalara kıyasla ölüm riskini 2,29 kat artırır. Patolojik kırık mevcudiyetinde, ölüm riski 2,77 kat artmaktadır. Bifosfonat zoledronik asit ve NF-κB (RANK)-ligand inhibitörü denosumab, iskelet sistemi ile ilişkili komplikasyonları önlemek veya ertelemek amacıyla onaylanmıştır. NF-κB Ligandının Reseptör Aktivatörü (RANKL), kemik remodelasyonunda kritik bir rol oynar. Ayrıca, RANKL osteoklast oluşumunu, fonksiyonunu ve hayatta kalmasını detaylı bir şekilde düzenler. Denosumab, RANKL'ı hedefleyen bir monoklonal antikör olarak tanımlanır (52). Zoledronik asidin kemik mineral yoğunluğunu artırdığı kanıtlanmıştır (53).

2.2.7. Lutesyum-177 Prostat Spesifik Membran Antijeni (¹⁷⁷Lu-PSMA) tedavisi

PSMA, prostat dokusunda ve tümörle ilişkili neovaskülatürde eksprese edilen bir yüzey reseptör antijenidir (54). PSMA, 750 aminoasitten oluşan bir glikoprotein yapısına sahiptir ve çinko bağımlı bir enzim olan glutamat karboksipeptidaz II'dir. PSMA'nın yapısı, hücre içinde bulunan ilk kısmı ve transmembran yerleşimli olan ikinci kısmı olmak üzere iki bölümden oluşur. İlk kısım 19 aminoasitten, ikinci kısım ise 24 aminoasitten oluşur. Eksternal kısım, 707 aminoasitten oluşur ve birçok hücrel fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir. Bu fonksiyonlar arasında hücreye besin alımı, hücrenin hayatta kalması ve proliferasyonu bulunmaktadır (55). PSMA ekspresyonu, normal prostat dokusunun yanı sıra, tükürük ve gözyaşı bezlerinde, burun boşluğunda, gırtlakta, karaciğerde, dalakta, bağırsaklarda, böbreklerde ve sempatik ganglionlarda da hafif düzeyde mevcut olabilir. PSMA ekspresyonu, sadece prostat kanseri gibi belirli kanser türlerine değil, aynı zamanda glioblastoma, tiroid, meme, akciğer, kolon, böbrek karsinomları, hemanjiyomlar, tiroid, adrenal adenomlar, schwannomlar ve desmoid tümörler gibi malign ve benign tümörlerde de gözlemlenir. Ayrıca, reaktif veya inflamatuvar durumlar ve Paget hastalığı gibi durumlarda da PSMA ekspresyonu gözlemlenebilir (54).

PSMA, prostat kanserinde normal dokuya kıyasla 100 ila 1000 kat daha fazla ekspre edilir ve metastatik, kastrasyona dirençli prostat kanserinde bu ekspresyon daha da artar. Bununla birlikte, prostat kanseri hücrelerinde PSMA ekspresyonunun yoğunluğu ile prostat kanserinin Gleason skoru arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Prostat kanserindeki yüksek PSMA ekspresyonu, radyonükleotid tedavisinin hedefi olarak tercih edilmesini sağlar. PSMA'nın prostata özgü olmaması, radyasyonun diğer organlara yayılma riskini artırır. Bu nedenle, PSMA hedefli tedavinin yan etki profilini dikkate almak ve hedeflenmeyen organlarda önemli radyasyon hasarına neden olmadan hastaya uygulanabilecek en güvenli radyoterapi dozunu belirlemek önemlidir (56).

¹⁷⁷Lu, β ve γ ışınları yayan, 6,7 günlük fiziksel yarı ömre sahip bir radyonüklit olarak bilinir. β - partikül enerjisi maksimum 0,498 MeV (ortalama 0,133 MeV) olup, maksimum yumuşak doku penetrasyon derinliği 1,7 mm

(ortalama 0,23 mm) olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrası görüntülemeye olanak sağlayan 113 keV (%6) ve 208 keV'lik (%11) gamma enerjileri de bulunmaktadır (57).

¹⁷⁷Lu-PSMA, metastatik ve kastrasyona dirençli prostat kanserinde, anti-androjen tedavisi ve kemoterapinin başarısız olduğu durumlarda yeni bir ön tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (56). Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan erkeklerde yapılan çeşitli faz 2 çalışmaları ve daha kapsamlı çok merkezli retrospektif analizler, ¹⁷⁷Lu-PSMA'nın antitümör aktivitesini ve olumlu güvenlik profilini doğrulamıştır (58). ¹⁷⁷Lu-PSMA RLT (radyoligand tedavisi) ile tedavi edilen hastaların çoğu, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinin ileri aşamalarında bulunmaktadır ve genellikle bir dizi farklı sistemik tedaviye yanıt vermemişlerdir. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalarda, bu yeni tedavinin etkinliği ve güvenliği konusunda umut verici sonuçlar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda, hastaların tedaviye olumlu yanıt verdikleri ve yalnızca sınırlı ve orta düzeyde yan etkiler yaşadıkları gözlemlenmiştir (59-61).

¹⁷⁷Lu PSMA RLT, uygun olmayan veya etkisi azalmış alternatif seçeneklerden sonra MKDPK'li hastalarda, tedavi öncesinde yeterli PSMA ligand alımı saptanan durumlarda düşünülebilir.

¹⁷⁷Lu-PSMA RLT Endikasyonları:

- İlk hormon tedavisi (LHRH agonistleri/antagonistleri) sonrasında ve ardından yeni hormon tedavileri (Abiraterone/Enzalutamide) uygulansa da hastalık ilerleyen veya bu ilaçlara yanıt vermeyen hastalar
- Kemoterapiye (Doksetaksel ve Kabezitaksel) rağmen hastalık ilerleyen veya kemoterapiye uygun olmayan veya almak istemeyen hastalar da bulunmaktadır.
- Kemik hedefli tedaviler almasına rağmen yeterli yanıt olmayan veya şiddetli ağrı yaşayan hastalarda, ağrıyı hafifletmek amacıyla bu tedaviler düşünülebilir. Metastaz sayısı veya bölgesi, yani kemik veya yumuşak doku metastazları ile ilgili herhangi bir kısıtlama bulunmamaktadır. Ancak, beyin metastazları veya yaygın kemik iliği metastazları olan hastalara özel dikkat gösterilmelidir.

¹⁷⁷Lu-PSMA RLT Kontrendikasyonları:

- PSMA tabanlı görüntülemelerde lezyonlarda aktivite tutulumu gözlenmemiş veya düşük düzeyde olması.
- Lokalize veya cerrahi olarak tedavi edilebilir hastalık varlığı.
- Eşlik eden şiddetli akut hastalık varlığı.
- Yönetilemeyen ciddi psikiyatrik hastalık varlığı.

¹⁷⁷Lu-PSMA RLT Rölatif Kontrendikasyonları:

- Yaşam beklentisi 6 aydan az olanlar (ECOG performans skoru >2).
- Bir Nükleer tıp tedavi ünitesinde izolasyon için kabul edilemez tıbbi veya radyasyon güvenliği riski varlığı.
- Tedavi edilmemiş idrar yolu tıkanıklığı veya hidronefroz varlığı.
- GFR<30 ml/dk veya kreatinin > üst sınırın 2 katı olması.
- Karaciğer enzimleri > üst sınırının 5 katı olması.
- Miyelosüpresyon varlığı.
- Toplam beyaz hücre sayısı $2,5 \times 10^9$ /L'den az olması.
- Trombosit sayısı 75×10^9 /L'den az olması.
- Hb ≤ 8 g/dL olması.
- RLT'den 4 hafta öncesinde kemoterapi veya kemik hedefli radyonüklit tedavisi almış olanlar veya pelvis veya omurga gibi kemik iliği bölgelerine genişletilmiş eksternal radyoterapi uygulanmış olanlar.

Tanı konmuş veya idrar retansiyonu riski yüksek olan hastalar Tc-99m merkaptto asetil triglisin (MAG3) veya Tc-99m dietilen triamin pentaasetat (DTPA) böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmelidir. Semptomatik anemi durumunda, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanabilir. Pür anemi ve lökopeni, trombositopeni olmadan radyonüklid tedavisi için bir kontrendikasyon değildir. Radyoterapi ve cerrahi müdahaleler (omurilik sıkışması veya kararsız kırıklar), öncelikle dikkate alınmalıdır. PSMA-RLT tedavisi, hastanın durumuna bağlı olarak daha sonraki bir aşamada değerlendirilebilir. Sınırdaki vakalar, multidisipliner tümör kurulu tarafından bireysel fayda-risk oranına göre değerlendirilmelidir (57).

¹⁷⁷Lu-PSMA Radyonüklid Tedavi Prosedürü ve Süreci: Her tedavi öncesi (5 günden eski olmamak kaydıyla) laboratuvar testleri yapılır. Bu testler kapsamında hemogram, kreatinin (kr), glomerüler filtrasyon oranı (eGFR), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), toplam bilirubin, albümin, alkalin fosfotaz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH), PSA ve c-reaktif protein (CRP) değerleri incelenir (62). Tedaviye başlamadan önce, kişinin kardiyovasküler durumuna bağlı olarak gerektiğinde intravenöz veya oral hidrasyon sağlanmalıdır. Düşük kardiyovasküler riski taşıyan hastalarda, uygulamadan 30 dakika önce 1-2 litre normal salin intravenöz olarak 20 cc/dakika akış hızında verilir. ¹⁷⁷Lu-PSMA 'nın yavaş intravenöz enjeksiyonu ve intravenöz hidrasyon gerçekleştirilmektedir (63). Hastalarda antiemetik kullanımı tedaviye olanak tanıdığı için profilaktik olarak uygulanabilir. Serebral ve spinal metastazı olan hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında kortikosteroid kullanılması önerilir. Ayrıca, tedavi sonrasında ödeme sekonder komplikasyon oluşabileceği düşünülen hastalarda da kortikosteroid tedavisi önerilir. Tümör yükü fazla olan hastalarda, tümör lizis sendromu riskini azaltmak amacıyla tedaviyi takiben bir hafta boyunca allopurinol tedavisi düşünülebilir. Böbrek fonksiyonlarını desteklemek için, hastanın tedaviyi takip eden ilk 3-4 gün boyunca sıvı alımını artırması teşvik edilir ve gerektiğinde intravenöz diüretik uygulanabilir (62). Tedavi başına uygulanan aktivite 3,7-9,3 GBq (100-250 mCi) olarak önerilmektedir (57).

Hastaların takibi: Tedavi sonrası terapötik ajanın dağılımını değerlendirmek için, uygulamadan 1 ila 2 gün sonra tüm vücut planar tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) taraması önerilmektedir (64). Döngüler arası süre 6 ila 8 hafta olmalıdır. Döngü sayısı, yanıt durumu, prognoz ve böbrek risk faktörlerine bağlı olarak iki ila altı kür arasında değişebilir. Kan hücreleri sayımları ve böbrek fonksiyon testleri, her döngüden en az 2-3 hafta sonra ve son tedavi döngüsünden 4-6 hafta sonra kontrol edilmelidir. Her kürde ve tedavinin sonundan 4-6 hafta sonra PSA takibi yapılmalıdır. Her iki kürde bir, düzenli ara kontroller için PSMA PET/BT görüntüleme kullanılarak değerlendirilmelidir.

Yan etkileri ve Yönetimi: Yorgunluk, akut hematolojik toksisiteler, kronik böbrek toksisiteleri ve tükürük bezi toksisiteleri beklenen yan etkiler arasındadır.

Bu etkiler, hastaların %10'undan azında derece ≥ 3 olarak ortaya çıkabilir. İki siklus arasındaki ara laboratuvar testinde derece 3 veya 4 akut hematolojik toksisite (örneğin anemi, lökopeni veya nötropeni, trombositopeni) tespit edilirse, bir sonraki siklusun iki hafta ertelenmesi ve herhangi bir iyileşme olmaması durumunda siklus iptal edilebilir. Nötropeni durumunda, toksisite derecesi 1'e dönene kadar büyüme faktörlerinin (G-CSF) kullanılabilir; ancak, G-CSF'ler ile radyoaktivite enjeksiyonu arasında en az 2 haftalık bir süre olmalıdır. Anemi durumunda, klinik olarak gerekli olduğunda transfüzyon veya eritropoietin tedavisi uygulanabilir. Planlanan tedavi tarihinde derece 2 veya daha yüksek akut hematolojik toksisite gelişirse, tedavi aktivitesi % 20 azaltılabilir veya ertelenebilir. Akut eGFR kaybı % 40'tan fazla olmasına rağmen hala >30 ml/dak ise, tedavi aktivitesi % 20 azaltılır. Hematolojik olmayan derece 3 veya 4 toksisiteler (örneğin, mide-bağırsak toksisitesi, yorgunluk, elektrolit veya metabolik anormallikler) durumunda, $^{177}\text{Lu-PSMA}$ tedavisine ara verilmesi, toksisitenin derecesi 2'ye veya taban çizgisine iyileşene kadar önerilir. İskeletle ilişkili olumsuz olaylar meydana geldiğinde, tedaviyi yapan doktorun (radyasyon onkoloğu veya ortopedi cerrahı) uygun gördüğü komplikasyonun yeterince tedavi edilmesi önerilir ve $^{177}\text{Lu-PSMA}$ tedavisine ara verilmesi düşünülebilir. Hasta tarafından kabul edilemez olarak değerlendirilen herhangi bir toksisite, dört hafta içinde düzelmemişse veya yaşamı tehdit ediyorsa, $\text{GFR} < 30$ ml/dk'ya düşerse veya beklenmedik karaciğer toksisitesi (AST veya ALT $>$ normalin beş katı üst sınırı) gelişirse, $^{177}\text{Lu-PSMA}$ tedavisine devam edilmez. Hafif kserostomi vakaları, yapay tükürük takviyeleri gibi çözümlerle rahatlatılabilir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. Tedavinin ilk haftasında, tümöre bağlı ağrıda bir artış görülebilir; ancak yanıt veren hastalarda genellikle ikinci haftadan sonra ağrı azalır. Bu artış, radyasyonun neden olduğu ödemden kaynaklanabilir ve genellikle steroidler veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla iyi yanıt verir. Şiddetli vakalarda opioidler geçici bir süre için kullanılabilir. PSA yanıtı gösterildikten sonra, ara laboratuvar testlerinin sonuçlarına dayanarak analjeziklerin azaltılması için girişimde bulunulmalıdır [62].

2.3 ⁶⁸Ga PSMA PET/BT

⁶⁸Ga %89 pozitron yayılımı olan, yarı ömrü 67,63 dk, ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga jeneratör ürünüdür. ⁶⁸Ga ile işaretli PSMA inhibitörü radyosentezi, ilk kez Johns Hopkins Üniversitesi'nden Banerjee ve ark. (65) tarafından yapılmış ve prelinik model üzerinde gösterilmiştir. Daha sonra, Heidelberg grubu ⁶⁸Ga-PSMA-11'i geliştirmiş ve Eder ve ark. (66) insanda prostat kanseri hücrelerinde, spesifik olarak internalize olduğunu ve radyofarmasötüğün yüksek düzeyde tutulumunu göstermişlerdir. Süreçte, benzer biyodağılım ve görüntüleme özelliklerine sahip, ⁶⁸Ga-PSMA-617, ⁶⁸Ga-PSMA I&T gibi diğer bileşikler geliştirilmiştir.

Araştırmalar, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre, özellikle düşük PSA düzeylerinde (0,2-2,0 ng/mL) rekürren odakları tespit etmek için daha etkili bir teknik olduğunu ortaya koymaktadır (67).

Yüksek risk grubu prostat kanseri hastalarında lenf nodu metastazı veya özellikle kemik metastazı olasılığı yüksektir. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT' nin yüksek riskli prostat kanseri başlangıç evrelemede metastatik hastalığı tanımlamada, konvansiyonel görüntüleme tekniklerine göre üstünlüğünü gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (68).

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntüleme, tedavi öncesi hastaların seçiminde kullanılır. Yeterli tutulum kriterleri kesin olmamakla birlikte, EANM/SNM (Avrupa Nükleer Tıp Derneği/ Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği)'nin güncel ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavi kılavuzunda, metastatik lezyonun normal organ tutulumlarından belirgin şekilde yüksek olması, özellikle de maksimum standardize tutulum değeri (SUVmaks) değerinin en az karaciğerin ortalama standardize tutulum değeri (SUVort) değerinin 1,5 katı olması önerilir (40).

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT Endikasyonları:

- Rekürren ve persistan hastalık
- Yeni tanı konulan yüksek riskli prostat kanseri başlangıç evrelemesi
- PSMA tabanlı radyoligand tedavisi öncesi ve tedavi sırasında teranostik uygulama
- Biyopsi kılavuzluğu ve tanı

- Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

⁶⁸Ga-PSMA' nın ortalama tutulum süresi, enjeksiyondan sonra görüntüleme için beklenmesi gereken zamanı belirtir ve genellikle 60 dakikadır (50-100 dakika arasında değişebilir). Bazı araştırmalarda, ⁶⁸Ga PSMA enjeksiyonundan üç-dört saat sonra, lezyon tespitinde artış olduğu gözlemlenmiştir (40).

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntüleme sırasında açlık gerekli değildir ve herhangi bir ilacın kesilmesine ihtiyaç yoktur. Ancak, hidrasyon önemlidir; çalışma öncesinde ve radyofarmasötik tutulum süresi boyunca hidrasyona dikkat edilmelidir. Örneğin, çekim öncesinde iki saatlik süre içinde oral yolla 500 mL su alımı önerilmektedir (69).

⁶⁸Ga-PSMA, lakrimal, submandibuler, sublingual ve parotis bezlerinde, karaciğer, dalak, ince barsak, kolon ve böbreklerde normal biyodağılım gösterir. Radyofarmasötik öncelikle böbreklerden atılırken, bir miktarı da hepatobiliyer sistem aracılığıyla atılır.

⁶⁸Ga-PSMA, birçok benign durumda ve prostat dışı neovaskülarizasyon gösteren malign tümörlerde tutulum gösterebilir. Bu durum, ⁶⁸Ga PSMA PET/BT taramalarının tutulumlarının yanlış pozitif veya yanlış negatif yorumlanmasına neden olabilir (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Veri Toplama ve Hasta Seçimi

Retrospektif olarak tasarlanan çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür (Karar No:2023/405, Tarih: 06.12.2023). Bu çalışmada, Ocak 2018 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda, 6-8 hafta arayla en az dört kür ^{177}Lu -PSMA tedavisi alan toplam 59 MKDPK' li hasta incelendi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları ve laboratuvar tetkikleri, elektronik hasta dosyaları üzerinden toplandı. Tedavi öncesi, takip sırasında ve tedavinin sonunda serum total PSA düzeyleri ile tam kan ve rutin biyokimyasal tetkikler incelendi. Tedavi öncesi ve sonrasında yapılan ^{68}Ga PSMA PET/BT görüntüleri, Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nın görüntüleme arşivinden elde edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri;

Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışmaya, 18 yaşından büyük, kanıtlanmış prostat adenokarsinomu olan ve androjen deprivasyon tedavisi altında progrese olduğu tespit edilen ve kemoterapilere direnç gelişmiş hastalar dahil edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası ^{68}Ga PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan ve takip sırasında hemogram, rutin biyokimyasal testler ve total prostat spesifik antijen düzeyleri izlenen hastalar çalışmaya alınmıştır.

Hariç Tutma Kriterleri:

Çalışmaya, ^{177}Lu -PSMA radionüklid tedavisini dört siklustan az alan, tedavi öncesi ve sonrasında hemogram, rutin biyokimyasal testler ve total prostat spesifik antijen (tPSA) düzeyleri bakılmamış olan hastalar dahil edilmemiştir.

Ayrıca, tedavi öncesi ve sonrası ^{68}Ga PSMA PET/BT görüntülemesi yapılmamış hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. ^{68}Ga -PSMA PET/BT

^{68}Ga -PSMA, belirlenen protokollere uygun olarak radyofarmasi laboratuvarında $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jeneratörü kullanılarak majistral olarak hazırlanmıştır (71). Hastalara, uygun hidrasyon dışında herhangi bir ön hazırlık önerilmemiştir. ^{68}Ga -PSMA radyofarmasötiği, medyan 4 mCi (3-5 mCi) dozda intravenöz olarak uygulanmıştır. Ayrıca, mesane diürezinin sağlanması amacıyla hastalara furosemid (20mg/ml) intravenöz olarak verilmiş ve optimal mesane doluluğunun diürez eşliğinde sağlanması için gerekli yönergeler verilmiştir. İntravenöz radyofarmasötik enjeksiyonundan 1 saat sonra PET/BT görüntülemeleri verteks-diz aralığında gerçekleştirilmiştir. Görüntülemeler, TOF özellikli, 5-ring Discovery IQ PET/BT (GE Healthcare, Milwaukee, USA) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ham PET ve 3 mm kesit aralıklı düşük doz BT görüntüleri, AW VolumeShare PROGRAMI (GE Healthcare, Milwaukee, USA) kullanılarak QClear ile rekonstrükte edilmiştir. Elde edilen görüntüler üzerinden metastatik odaklardaki SUVmax değerleri belirlenmiştir.

3.4. ^{177}Lu -PSMA Radyonüklid Tedavisi

^{177}Lu -PSMA radyofarmasötik üretimi ve kalite kontrolü, literatürde belirtilen yöntemlere uygun olarak majistral olarak gerçekleştirilmiştir (72). ^{68}Ga PSMA PET/BT taraması sonucunda tedaviye uygun bulunan kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri hastaları tedavi planlamasına dahil edilmiştir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları uygun, obstrüktif üropatisi olmayan ve yeterli kemik iliği rezervine sahip hastalara, nükleer tıp kliniğinde ^{177}Lu -PSMA terapisi başlanmıştır.

Hastaların her bir tedavi döngüsü için nükleer tıp kliniğinde yatış işlemleri gerçekleştirilmiştir. Mide bulantısı ve kusmayı önlemek için, granisetron 100 cc

%0,9 NaCl (sodyum klorür) çözeltisi içinde intravenöz olarak hastalara uygulanmıştır.

Hastaların her bir tedavi döngüsünden önce, vücutlarının organ fonksiyonları ve kemik iliği rezervi titizlikle değerlendirildi. Tedavi aralıkları 6 ila 8 hafta olarak belirlendi ve her seans öncesinde hastalara yeterli sıvı alımını sağlayacak şekilde hidrasyon uygulandı. Hastalara, her birinde sabit 200 mCi dozunda ¹⁷⁷Lu-PSMA yavaş IV infüzyonu yapılarak en az dört tedavi döngüsü uygulandı.

3.5. Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi

Tedavi yanıtı değerlendirilmesi biyokimyasal, moleküler ve klinik yanıt şeklinde yapıldı.

3.5.1. Biyokimyasal Yanıt Değerlendirmesi

Tedavi öncesi, iki tedavi döngüsü sonrası ve dört tedavi döngüsü sonrasındaki serum PSA seviyelerindeki değişiklikleri değerlendirerek, tedavi yanıtını PCWG-3 kriterlerine göre analiz ettik. PSA seviyelerinde bazal değerlere göre %50 veya daha fazla bir azalma tedavi yanıtı olarak kabul edilirken, %25 veya daha fazla bir artış ise hastalığın ilerlemesi olarak değerlendirildi. %50'den fazla olmayan düşüş ve %25'ten fazla olmayan artış stabil hastalık olarak kabul edildi.

3.5.2. Moleküler Yanıt Değerlendirmesi

Tedaviye verilen radyolojik ve fonksiyonel yanıtları değerlendirmek amacıyla, hastalara ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi öncesinde ve en son kür sonrasında ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkiki uygulandı. Flor-18 florodeoksiglikoz (¹⁸F-FDG) PET/BT'de kullanılan solid tümörlerde pozitron emisyon tomografisi yanıt (PERCIST) kriterlerine dayanarak, tedavi yanıtına göre hastalar dört farklı gruba ayrıldı. Metastatik lezyonlarda SUVmax değerlerinin tam yanıtı ulaşması

durumunda, tüm metastaz odakları için tam yanıt; en yoğun metastaz odağındaki SUVmax değerinde %30'dan fazla azalma olduğunda parsiyel yanıt; en yoğun metastaz odağındaki SUVmax değerinde %30'dan fazla artış ve yeni metastatik lezyonların tespiti durumunda ise progresif hastalık kabul edildi. Parsiyel yanıt ve progresif hastalık kriterlerine uymayanlar ise stabil hastalık olarak değerlendirildi.

PSA düzeyleri ve PERCIST kriterlerine dayalı olarak yapılan tedavi yanıtı değerlendirmeleri arasında bir karşılaştırma yapılmıştır.

3.5.3. Klinik Yanıt Değerlendirmesi

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası doğu iş birliği onkoloji grubu (ECOG) performans skalası belirlendi. ECOG, aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

ECOG 0: Asemptomatik (tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilen).

ECOG 1: Semptomatik, ancak tamamen ayakta.

ECOG 2: Semptomatik ve %50'den az yatakta (%50'nin altında yatakta, ancak ayakta ve kendi bakımlarını yapabilir; işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir).

ECOG 3: % 50'den fazla yatakta (kendi bakımını yapmakta zorlanır, gündüz saatlerinin % 50'sinden fazlasında yatakta).

ECOG 4: Yatalak (kendi bakımını yapamaz, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı).

ECOG 5: Ölüm durumu.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ECOG performans skorları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

3.6. Tedavinin Yan Etki Değerlendirilmesi

Serum kreatinin (kr) ve hemoglobin (hb) seviyeleri, total lökosit sayısı (tlc) ve trombosit (plt) sayıları ile aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) değerleri, başlangıçta ve iki ile dört kür tedavi sonrasında değerlendirilmiştir. Toksisitenin varlığını ve şiddetini belirlemek için Common

Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0) kriterleri kullanılmıştır (73)

Hb, tlc , plt , kr , AST ve ALT değerlerinin başlangıç (bazal) düzeyleri ile iki ve dört kür tedavi sonrasındaki değerleri arasındaki farkları araştırdık.

3.7. İstatistiksel Yöntemler ve Veri Analizi

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Elde edilen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testleri ile yapılmıştır. Bu değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi veya Friedman testi kullanılmıştır. Yapılan Friedman testi sonucunda belirlenen farklılığın hangi ölçümden kaynaklandığını belirlemek için posthoc (çoklu karşılaştırma) testlerinden Dunns' testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi veya McNemar-Bowker ile test edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastalara Ait Genel Bulgular

Çalışmamıza retrospektif olarak dahil edilen toplam 59 MKDPK'li hasta bulunmaktadır. Hastaların ortalama yaşı $74 \pm 8,57$ yıl, medyan yaşı ise 75 (49-93) yıl şeklindedir.

Araştırmada değerlendirilen hastaların Gleason skorlarına yönelik veri analizi gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, hastaların Gleason skorlarına ilişkin elde edilen sonuçlar incelendiğinde, %10.5'inde (n=6) Gleason skoru 6, %7.1'inde (n=4) Gleason skoru 7, %24.56'sında (n=14) Gleason skoru 8, %38.6'sında (n=22) Gleason skoru 9 ve %19.3'ünde (n=11) Gleason skoru 10 olarak belirlenmiştir. İki hastada histopatolojik konfirmasyon metastatik lezyon aracılığıyla yapılmış olup Gleason skorlaması bulunmamaktadır.

Çalışmaya dahil olan hastaların % 42,4'ü (n=25) dört kür, % 8,5'i (n=5) beş kür, % 20,3'ü (n=12) altı kür, % 18,6'sı (n=11) yedi kür, ve %10,2'si (n=6) sekiz kür ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi almıştır.

ECOG performans skorlamasına dayanarak, tedavi öncesinde hastaların %55,9'u (n=33) ECOG 0, %37,3'ü (n=22) ECOG 1 grubunda yer almaktadır. Hastaların %6,8'i (n=4) ise ECOG 2 grubundadır.

¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi öncesi gerçekleştirilen ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT incelemesi sonucunda, hastaların %96,61'inde (n=57) kemik metastazı, %60'ında (n=33) lenf nodu metastazı ve %13,55'inde (n=8) viseral organ metastazı tespit edilmiştir. Bu visseral organ metastazları % 3,39'u (n=2) karaciğer, % 11,86'sı (n=7) akciğer ve % 1,69'u (n=1) beyin şeklinde bildirilmiştir.

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile yapılan metastaz alanlarının değerlendirmesine göre ise hastaların % 43,4' ünde (n=25) izole kemik metastazı saptanmıştır. İzole lenf nodu metastazı ise hastaların % 3.38'inde (n=2) bulunmuştur. Sadece kemik ve lenf nodu metastazının bir arada olduğu vakalar ise hastaların % 40.67'sinde (n=24) tespit edilmiştir. Ayrıca, hastaların %1.69'unda (n=1) kemik ve karaciğer metastazı, %11.86'sında (n=7) ise hem kemik, hem lenf nodu, hem de viseral

organ metastazı saptanmıştır. Hastalara ait genel bulgular tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerine Yönelik Bulgular

Özellikler	n	%
Gleason Skoru	6	10,53
	7	7,1
	8	24,56
	9	38,6
	10	19,3
Uygulanan Kür Sayısı	4	42,4
	5	8,5
	6	20,3
	7	18,6
	8	10,2
ECOG Skoru	0	55,9
	1	37,3
	2	6,8
Metastaz Yerleri	İzole Kemik	42,4
	İzole Lenf Nodu	3,38
	Kemik ve Lenf Nodu	40,67
	Kemik ve Viseral Organ	1,69
	Kemik, Lenf Nodu ve Viseral	11,68
	Ort.	(±SD.)
Yaş (n=59)	Medyan:75 yıl Min:49 Max:93	74 yıl ±8,57

4.2 Tedavinin Yanıt Değerlendirmesi

4.2.1 Biyokimyasal Yanıt Değerlendirmesi

Çalışmaya katılan 59 hastanın tedavi öncesindeki medyan PSA değeri 34,61 (9,1 - 137) ng/ml ve ortalama PSA değeri ise $142,59 \pm 280,2$ ng/ml olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan bir hastanın iki kür tedavi sonrası bir hastanın ise dört kür tedavi sonrası PSA değerlerine ulaşamamıştır. İki kür tedavi sonrasında çalışmaya dahil edilen 58 hastanın medyan PSA değeri ise 5,54 (1,13 - 32,63) ng/ml ve ortalama PSA değeri ise $53,98 \pm 134,96$ ng/ml olarak bulunmuştur. Dört kür tedavi sonrasında ise çalışmaya katılan 58 hastanın medyan PSA değeri 4,02 (0,27 - 64) ng/ml ve ortalaması PSA değeri ise $104,1 \pm 254,36$ ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Başlangıç PSA değeri ile iki kür tedavi sonrası PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$).

Başlangıç PSA değeri ile dört kür tedavi sonrası PSA değerleri arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,35$). Tedavi süresince PSA değerlerindeki değişimler tablo 4.2 ve 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Tedavi Öncesi ve İki Kür Tedavi Sonrası PSA Değerleri

Değişken	Tedavi Öncesi		İki Kür Sonrası		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
PSA (ng/ml)	$142,59 \pm 280,2$	34,61 (9,1 - 137) ^a	$53,98 \pm 134,96$	5,54 (1,13 - 32,63) ^b	0,001*

PSA: Prostat Spesifik Antijen, ng/ml:nanogram/mililitre

* $p<0,05$; Friedman testi; a,b:Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi).

Tablo 4.3: Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası PSA Değerleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi		Dört Kür Sonrası		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
PSA	142,59±	34,6(9,1-	104,1±	4,02(0,27-	0,35
(ng/ml)	280,2	137) ^a	254,36	64) ^a	

PSA:prostat Spesifik Antijen, ng/ml:nanogram/mililitre

*p<0,05; Friedman testi; a,b:Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi).

Hastaların PCWG-3 kriterlerine göre tedavi öncesi ve iki kür tedavi sonrası PSA değerleri arasındaki fark analiz edilmiştir. Ancak, bir hastada iki kür tedavi sonrası PSA değeri elde edilemediği için bu hastanın PSA yanıtı değerlendirilememiştir. Geriye kalan 58 hastanın ise; % 70,6'sında (n=41), tedavi öncesine göre % 50 ya da üzerinde bir azalma (PCWG-3 tarafından tedaviye yanıt olarak kabul edilen) tespit edilmiştir. % 20,7'sinde (n=12) ise PSA değerlerinde % 50'den fazla olmayan azalma ya da % 25'ten fazla olmayan bir artış (PCWG-3 tarafından stabil hastalık olarak kabul edilen) saptanmıştır. Aynı zamanda, % 8,7'sinde (n=5) ise % 25'ten fazla bir artış (PCWG-3 tarafından progresyon olarak kabul edilen) tespit edilmiştir.

Hastaların PCWG-3 kriterlerine göre iki kür ve dört kür tedavi sonrası PSA değerleri karşılaştırılmıştır. Ancak, bir hastada iki kür tedavi sonrası PSA değeri ve bir hastada da dört kür tedavi sonrası PSA değeri elde edilemediği için bu hastaların PSA yanıtı değerlendirilememiştir. Geriye kalan 57 hastanın ise; % 52,6'sında (n=30), tedavi öncesine göre %50 ya da daha fazla bir azalma (PCWG-3 tarafından tedaviye yanıt olarak kabul edilen) belirlenmiştir. % 10,5'inde (n=6) ise PSA değerlerinde % 50'den fazla olmayan azalma veya %25'ten fazla olmayan bir artış (PCWG-3 tarafından stabil hastalık olarak kabul edilen) saptanmıştır. Aynı zamanda, %36,9'unda (n=21) ise %25'ten fazla artış (PCWG-3 tarafından progresyon olarak kabul edilen) tespit edilmiştir.

Tedavi öncesi ile iki kür tedavi sonrası PCWG-3'e göre PSA yanıtının değerlendirilmesi ile iki kür ile dört kür tedavi sonrası PCWG-3'e göre PSA

yanıtının değerlendirilmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001).

On bir hastanın iki kür sonrası PSA değerinde PCWG-3'e yanıtı stabil olduğunda, dört kür tedavi sonrasında PCWG-3'e göre PSA değeri değerlendirmesinde ikisinin yanıtı olduğu, dördünün progresif olduğu ve beşinin stabil olarak devam ettiği gözlenmiştir.

Kırk bir hastanın iki kür sonrası PSA değerinde PCWG-3'e yanıtı yanıtı olarak kabul edildiğinde, dört kür tedavi sonrasında PCWG-3'e göre PSA değeri değerlendirmesinde; hastaların birinin stabil olarak kaldığı, on ikisinin progresif olduğu ve yirmi sekizinin yanıtı olduğu gözlenmiştir.

Beş hastanın iki kür tedavi sonrası PSA değerinde PCWG-3'e yanıtı progresif olarak değerlendirildiğinde, dört kür tedavi sonrasında PCWG-3'e göre PSA değeri değerlendirmesinde de progresif olduğu tespit edilmiştir. Bu değişimler tablo 4.4' de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: PSA Değişimi (PCWG-3 Kriterlerine Göre Tedavi Yanıt Grupları)

		Dört Kür Tedavi Sonrası				p
		PSA Değişimi			Total	
		Stabil	Yanıtlı	Progrese		
İki Kür	Stabil	n	5	2	4	11
		%	8,7	3,6	7,2	19,5
Sonrası	Yanıtlı	n	1	28	12	41
		%	1,8	49	21	71,8
PSA	Değişimi	n	0	0	5	5
		%	0	0	8,7	8,7
Total		n	6	30	21	57
		%	10,5	52,6	36,9	100

n:hasta sayısı, PCGW-3: Prostate Cancer Working Group-3, PSA: Prostat spesifik antijen

*p<0,05; Mcnemar-Bowker testi

4.2.2 Moleküler Yanıt Değerlendirmesi

Araştırmada, 58 hastanın tedavi yanıtlarını değerlendirmek amacıyla tedavi öncesinde ve dört kür tedavi sonrasında ^{68}Ga -PSMA PET/BT taraması yapılmıştır. Çalışmaya katılan bir hastada tedavi sonrası ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülerine ulaşılamamıştır. Tedavi öncesi ^{68}Ga -PET/BT görüntülemeleri şu sonuçları ortaya koymuştur:

Kemik metastazlarının ortalama SUVmax değeri $33,62 \pm 28,51$ ve medyan SUVmax değeri 25,8 (14,3 - 41,7) olarak belirlenmiştir.

Lenf nodu metastazlarının ortalama SUVmax değeri $27,6 \pm 22,43$ ve medyan SUVmax değeri 25,8 (14,3 - 41,7) olarak hesaplanmıştır.

Karaciğer metastazlarının ortalama SUVmax değeri $18,95 \pm 6,43$ ve medyan SUVmax değeri 18,95 (14,4 - 23,5) olarak tespit edilmiştir.

Diğer viseral organ metastazlarının ortalama SUVmax değeri ise $13,33 \pm 12,29$ ve medyan SUVmax değeri 7,7 (5,7 - 15,8) olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada, kemik ve lenf nodu metastazlarının tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Kemik metastazları için p değeri 0,001 ve lenf nodu metastazları için p değeri ise 0,011 olarak belirlenmiştir. Metastaz bölgelerinin tedavi öncesi ve sonrası SUVmax değerlerindeki değişimler tablo 4.5' te gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülerinde tedaviye yanıt belirlenirken esas olarak ^{18}F FDG-PET/BT için oluşturulan PERCIST kriterleri kullanılmıştır. Bir hastada tedavi sonrası ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesi yapılmadığından dolayı yanıt değerlendirilmesi yapılamamıştır. Toplamda 58 hastanın verileri PERCIST kriterlerine göre incelendiğinde; hastaların % 56,9'u (n=33) parsiyel regrese hastalık, % 32,8'i (n=19) progrese hastalık, % 6,9'u (n=4) stabil hastalık ve % 3,4'ü (n=2) komplet regrese hastalık olarak değerlendirilmiş ve tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Metastaz Bölgelerinin Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası ⁶⁸Ga PET/BT Görüntülemesinde SUVmax Ortalama ve Medyan Değerleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi		Dört Kür Tedavi Sonrası		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
Kemik Metastazı SUVmax	33,62 ±28,51	25,8 (14,3 - 41,7)	15,18 ±12,26	13,1 (7,8 - 20,1)	0,001*
Lenf Nodu Metastazı SUVmax	27,6 ± 22,43	21,8 (12,6 - 32,4)	12,52± 8,82	11,55 (6,5 - 14,4)	0,011*
Karaciğer Metastazı SUVmax	18,95 ± 6,43	18,95 (14,4 - 23,5)	9,38 ± 1,19	9,7 (8,55 - 10,2)	
Diğer Viseral Organ Metastazı SUVmax	13,33 ± 12,29	7,7 (5,7 - 15,8)	4,7 ± 0	4,7 (4,7 - 4,7)	

*p<0,05; Wilcoxon testi,

Tablo 4.6: Hastaların PERCIST Kriterlerine Göre Dört Kür Tedavi Sonrası ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT Görüntülerinde Yanıt Değerlendirmesi

		n (%)
Hastaların PERCIST Kriterine Göre Moleküler Yanıt Değerlendirmesi	Stabil	4 (6,9)
	Komplet Regresyon	2 (3,4)
	Parsiyel Regresyon	33 (56,9)
	Progresyon	19 (32,8)

n:hasta sayısı, PERCIST: solid tümörlerde pozitron emisyon tomografisi yanıt kriterleri

Tedavi öncesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülerinde tespit edilen kemik, lenf nodu, karaciğer ve diğer viseral organ (akciğer ve beyin) metastazlarına yönelik olarak, dört kür tedavi sonrası gerçekleştirilen ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi PERCIST kriterlerine göre ayrı ayrı yanıt değerlendirmesine tabi tutulmuştur. Yapılan yanıt değerlendirmesi sonucunda, her bir metastatik bölge için ayrı ayrı yanıt kategorileri belirlenmiştir.

Tedavi öncesi ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesinde 57 hastada tespit edilen kemik metastazlarının, dört kür sonrası ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülerinde PERCIST kriterlerine göre yanıt değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirme sonucunda, hastaların % 14'ünde (n=8) stabil yanıt, % 3,5'inde (n=2) komplet regresyon, % 66,7'sinde (n=38) parsiyel regresyon ve % 15,8'inde (n=9) progresyon saptanmıştır. Tablo 4.7'da kemik metastazlarının PERCIST kriterlerine göre ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesinde yanıt değerlendirilmesi sunulmuştur.

Tablo 4.7: Kemik Metastazlarının PERCIST Kriterlerine Göre ^{68}Ga -PSMA PET/BT Görüntülerinde Yanıt Değerlendirmesi

		n (%)
Kemik Metastazlarının PERCIST Kriterine Göre Moleküler Yanıt Değerlendirmesi	Stabil	8 (14)
	Komplet regresyon	2 (3,5)
	Parsiyel regresyon	38 (66,7)
	Progresyon	9 (15,8)

n:hasta sayısı, PERCIST: solid tümörlerde pozitron emisyon tomografisi yanıt kriterleri

Tedavi öncesi ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesinde 33 hastada lenf nodu metastazları tespit edildi. Dört kür tedavi sonrası yapılan görüntülemelerde ise iki hastada yeni bulgu olarak lenf nodu metastazı saptandı. Dört kür tedavi sonrası ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleri PERCIST kriterlerine göre yanıt değerlendirilmesinde; hastaların % 5,7'sinin (n=2) stabil, % 48,6'sının (n=17) komplet regresyon, % 34,3'ünün (n=12) parsiyel regresyon, % 11,4'ünün (n=4) progresyon olarak sınıflandırıldı. Tablo 4.8' de lenf nodu metastazlarının PERCIST kriterlerine göre ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesinde yanıt değerlendirilmesi sunulmuştur.

Tablo 4.8: Lenf Nodu Metastazlarının PERCIST Kriterlerine Göre Dört Kür Tedavi Sonrası ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT Görüntülerinde Yanıt Değerlendirmesi

		n (%)
Lenf Nodu Metastazlarının PERCIST Kriterine Göre Yanıt Değerlendirmesi	Stabil	2 (5,7)
	Komplet_Regresyon	17 (48,6)
	Parsiyel_Regresyon	12 (34,3)
	Progresyon	4 (11,4)

n:hasta sayısı, PERCIST: solid tümörlerde pozitron emisyon tomografisi yanıt kriterleri

Tedavi öncesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesinde sekiz hastada tespit edilen visceral organ metastazlarının, dört kür sonrası ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülerinde PERCIST kriterine göre yanıt değerlendirilmesinde; hastaların % 75'inde komplet regresyon, % 25'inde parsiyel regresyon tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülerinde karaciğer metastazı bulunmayan iki hastada, dört kür sonrası ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülerinde karaciğer metastazı lehine değerlendirilen yeni bulgular tespit edilmişti.

PCWG-3 kriterlerine göre, hastaların % 10,5'i (n=6) PSA değişimi stabil olarak değerlendirilmiştir. Ancak, bu hastaların PERCIST kriterlerine göre ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkikinde değerlendirildiğinde, % 3,5'i (n=2) stabil, % 3,5'i (n=2) parsiyel regrese ve % 3,5'i (n=2) progrese olarak değerlendirilmiştir. Öte yandan, PCWG-3 kriterlerine göre hastaların % 50,9'u (n=29) PSA yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Bu yanıtı sahip hastaların PERCIST kriterlerine göre ⁶⁸Ga-PSMA tetkikinde değerlendirildiğinde, % 3,5'i (n=2) stabil, % 3,5'i (n=2) komplet regrese ve % 43,9'u (n=25) parsiyel regrese olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, PCWG-3 kriterlerine göre hastaların % 38,6'sı (n=22) PSA yanıtı progrese olarak değerlendirilmiştir. Bu progresyonu gösteren hastaların PERCIST kriterlerine göre ⁶⁸Ga-PSMA tetkikinde değerlendirildiğinde, % 7'si (n=5) parsiyel regrese ve % 29,9'u (n=17) progrese olarak değerlendirilmiştir.

Aşağıda tablo 4.9'da görüleceği üzere; hastaların dört kür tedavi sonrası PSA yanıtları (PCWG-3 kriterlerine göre) ile dört kür tedavi sonrası PERCIST kriterlerine göre ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntüleme tedavi yanıtları ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,0002).

Tablo 4.9: Biyokimyasal (PSA) ve Moleküler (^{68}Ga -PSMA PET/BT) Yanıt Değerlendirmelerinin Korelasyonu

		PERCIST kriterine göre ^{68}Ga -PET/BT görüntülemesinde dört kür tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi						
		Komplet		Parsiyel	Progrese	Total	p	
		Stabil	regrese	regresyon				
Dört kür tedavi sonrası PSA değişimi	Stabil	n	2	0	2	2	6	
		%	3,5	0	3,5	3,5	10,5	
	Yanıtlı	n	2	2	25	0	29	
		%	3,5	3,5	43,9	0	50,9	
	Yanıt-sız	n	0	0	5	17	22	0,0002*
		%	0	0	8,7	29,9	38,6	
Total		n	4	2	32	19	57	
		%	7	3,5	56,1	33,4	100	

^{68}Ga :Galyum-68, n:hasta sayısı, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi, PERCIST: solid tümörlerde pozitron emisyon tomografisi yanıt kriterleri PSA: Prostat Spesifik Antijen, *p<0,05

4.2.3 Klinik Yanıt Değerlendirmesi

ECOG performans skorlamasına göre tedavi öncesi hastaların % 56'sının (n=33) ECOG performans skoru 0 , % 37,2'sinin (n=22) 1, % 6,8'inin (n=4) 2 olarak tespit edilmiştir.

ECOG performans skorlamasına göre tedavi sonrası hastaların % 49,1'sinin (n=29) ECOG performans skoru 0, % 39'unun (n=23) 1, %11,9'unun (n=7) 2 olarak tespit edilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası ECOG performans skorları Mcnemar-Bowker testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,059).

Tablo 4.10: Tedavi Öncesi ve Sonrası ECOG Performans Skorları

		Tedavi Sonrası ECOG Performans Skorları					p
		ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	TOTAL		
Tedavi Öncesi ECOG Performans Skorları	ECOG 0	n	28	5	0	33	0,059
		%	47,4	8,5	0	56	
	ECOG 1	n	1	18	3	22	
		%	1,7	30,5	5,1	37,2	
	ECOG 2	n	0	0	4	4	
		%	0	0	6,8	6,8	
TOTAL		n	29	23	7	59	
		%	49,1	39	11,9	100	

ECOG: Doğu İş Birliği Onkoloji Grubu, n:hasta sayısı, *p<0,05

4.3 Tedavinin Yan Etki Değerlendirmesi

Hematotoksisite

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi hematolojik parametreleri analiz edildi. Bu parametreler arasında Hb değerleri, TLC ve PLT sayıları yer almaktadır. Tedavi öncesi ölçümlerle karşılaştırılmak üzere iki kür ve dört kür tedavi sonrası değerler kaydedildi.

Tedavi öncesi değerlendirmelerde, hastaların ortalama Hb değeri $12,17 \pm 1,72$ g/dl ve medyan Hb değeri 12,2 (11 - 13,4) g/dl olarak belirlenmiştir. Ortalama TLC 7060 ± 2550 μ L ve medyan TLC 6450 (5170 - 8530) μ L olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, ortalama PLT sayısı 251440 ± 84350 μ L ve medyan PLT sayısı 239000(189000 - 306000) μ L olarak tespit edilmiştir.

Hastaların iki kür tedavi sonrasında değerlendirilmeler yapıldığında, Hb değeri $11,91 \pm 1,57$ g/dl ve medyan Hb değeri 11,9 (11 - 13) g/dl, ortalama TLC 6260 ± 2180 μ L ve medyan TLC 5800 (4890 - 7200) μ L, ortalama PLT sayısı ise 215390 ± 78700 μ L ve medyan PLT sayısı 207000 (165000 - 248000) μ L olarak hesaplanmıştır.

Hastaların dört kür tedavi sonrasında ise Hb değeri $11,31 \pm 1,59$ g/dl ve medyan Hb değeri 11,7 (10,4 - 12,4) g/dl, ortalama TLC 5780 ± 2100 μ L ve

medyan TLC 5520 (4280 - 6560) μ L, ortalama PLT sayısı 201590 \pm 70130 μ L ve medyan PLT sayısı 192000 (151000 - 244000) μ L olarak tespit edilmiştir.

Tedavi öncesi Hb değerleri ile iki kür tedavi sonrası Hb değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, tedavi öncesi Hb değeri ile dört kür tedavi sonrası Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0,001$).

Tedavi öncesi TLC değerleri ile iki kür tedavi sonrası TLC değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, tedavi öncesi TLC değerleri ile dört kür tedavi sonrası TLC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0,001$).

Tedavi öncesi PLT sayıları ile iki kür sonrası PLT sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0,001$). Ayrıca, tedavi öncesi PLT sayıları ile dört kür sonrası PLT sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = 0,001$).

$^{177}\text{Lu-PSMA}$ tedavisi alan hastaların tedavi süresince hematolojik değerlerinin değişimi tablo 4.11'da sunulmuştur.

Tablo 4.11: $^{177}\text{Lu-PSMA}$ Tedavi Süresince Hematolojik Panelleri

Değişkenler	Tedavi öncesi		İki kür sonrası		Dört kür sonrası		P
	Ort \pm SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort \pm SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort \pm SS	Medyan (Q1-Q3)	
Hb(g/dl)	12,17 \pm 1,72	12,2 (11 - 13,4) ^a	11,91 \pm 1,57	11,9 (11 - 13) ^a	11,31 \pm 1,59	11,7(10,4 -12,4) ^b	0,001
TLC(μ L)	7060 \pm 2550	6450 (5170 - 8530) ^a	6260 \pm 2180	5800 (4890 - 7200) ^{ab}	5780 \pm 2100	5520(4280 -6560) ^b	0,001
PLT(μ L)	251440 \pm 84350	239000 (189000 - 306000) ^a	215390 \pm 78700	207000 (165000 - 248000) ^b	201590 \pm 70130	192000(151000 - 244000) ^b	0,001

g/dl:gram/desilitre, Hb: hemoglobin, μ L:mikrolitre, TLC: total lökosit sayısı , PLT: platelet

$p < 0,05$; Friedman testi; a,b:Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi).

Hastaların tedavi öncesi, iki kür ve dört kür tedavi sonrası hematolojik toksisite oranları Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0)'e göre gruplandırılmıştır.

Tedavi öncesi hastaların % 39'unda (n=23) normal Hb değerleri saptanırken, % 49,1'inde (n=29) G1 ve % 11,9'unda (n=7) G2 anemi tespit edilmişti. İki kür tedavi sonrası hastaların % 28,8'inde (n=17) normal Hb değerleri gözlenirken, % 59,3'ünde (n=35) G1 ve % 11,9'unda (n=7) G2 anemi saptanmıştı. Tedavi öncesi ve iki kür tedavi sonrası hastalarda G3 ve G4 anemiye sahip hasta tespit edilmemişti. Tedavi öncesi Hb toksisite gradeleri ile iki kür tedavi sonrası Hb toksisite gradeleri Mcnemar-Bowker testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,276).

Tedavi öncesi hastaların % 93,2'si (n=55) normal TLC' ye sahipken, % 6,8 (n=4) hastada G1 lökopeni saptanmıştır. İki kür tedavi sonrası hastaların % 91,5'inde (n=54) normal TLC sahipken, % 3,4'ünde (n=2) G1 ve % 5,1'inde (n=3) G2 lökopeni oranı saptanmıştır. İki kür tedavi sonrası G3 ve G4 lökopeni oranı saptanan hasta olmamıştır. Tedavi öncesi ve iki kür tedavi sonrası TLC toksisite oranları Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,820).

Tedavi öncesi hastaların % 88,2'si (n=52) normal PLT değerlerine sahipken, % 11,8'i (n=7) G1 trombositopeni oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. İki kür tedavi sonrası hastaların % 79,7'si (n=47) normal PLT değerlerine sahipken, % 18,6'sı (n=11) G1 ve % 1,7'si (n=1) G2 trombositopeni oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. Tedavi öncesi normal PLT sayısına sahip 52 hastanın iki kür tedavi sonrası 47'ye düştüğü, G1 trombositopeni oranı olan hastaların sayısının 11'e yükseldiği izlenmiştir. Tedavi öncesi ve iki kür tedavi sonrası hastalarda G3 ve G4 trombositopeni oranı saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve iki kür tedavi sonrası PLT toksisite oranları Ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,004).

Tablo 4.12'de, tedavi öncesi ve iki kür tedavi sonrası hematolojik yan etki değerlendirilmesi sunulmuştur.

Tablo 4.12: Tedavi Öncesi ve İki Kür Tedavi Sonrası Hematolojik Yan Etki Değerlendirmesi

Göstergeler	Ölçümler	Gradelar					p
		N n (%)	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)	G4 n (%)	
Hb Tx.	T.Ö.	23 (39)	29(49,1)	7(11,9)	0(0)	0(0)	0,276
	İki Kür T.S.	17(28,8)	35(59,3)	7(11,9)	0(0)	0(0)	
TLC Tx.	T.Ö.	55(93,2)	4 (6,8)	0 (0,0)	0(0)	0(0)	0,820
	İki Kür T.S.	54(91,5)	2 (3,4)	3 (5,1)	0(0)	0(0)	
PLT Tx.	T.Ö.	52(88,2)	7 (11,8)	0 (0,0)	0(0)	0(0)	0,004*
	İki Kür T.S.	47(79,7)	11(18,6)	1 (1,7)	0(0)	0(0)	

G1: grade 1, G2: grade 2, G3: grade 3, G4: grade 4, Hb: hemoglobin, n: hasta sayısı, N: normal, tx: toksisite, , PLT: platelet, TLC: total lökosit sayısı, T.Ö.: Tedavi Öncesi, T.S.: Tedavi sonrası, *p<0,05

İki kür tedavi sonrasında hastaların % 28,8'i (n=17) normal Hb değerine sahipken, bu oran dört kür tedavi sonrasında % 15,3'e (n=9) düşmüştür. İki kür tedavi sonrası hastaların % 59,3'ü (n=35) G1 anemi oranına sahipken, dört kür sonrası bu oran % 67,7'ye (n=40) yükselmiştir. İki kür tedavi sonrası hastaların % 11,9'u (n=7) G2 anemi oranına sahipken, dört kür sonrası bu oran % 13,6'e (n=8) yükselmiştir. İki kür tedavi sonrası G3 anemi oranına sahip hasta izlenmezken, dört kür sonrası hastaların % 3,4'ünde (n=2) G3 anemi oranı saptanmıştır. İki ve dört kür tedavi sonrasında hastalarda G4 anemi saptanmamıştır. İki ve dört kür tedavi sonrası hastaların Hb toksisite oranları Marjinal Homojenlik Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,007).

İki kür tedavi sonrası hastaların % 91,5'i (n=54) normal sınırlarda lökosit sayısına sahipken, bu oran dört kür tedavi sonrasında % 83,1'e (n=49) düşmüştür. İki kür tedavi sonrası hastaların % 3,4'ü (n=2) G1 lökosit toksisite oranına sahipken, dört kür sonrası % 13,5'e (n=8) yükselmiştir. İki ve dört kür tedavi sonrası hastalarda G3 ve G4 derece lökosit toksisite oranı saptanmamıştır. İki ve dört kür tedavi sonrası lökosit toksisite oranları Mcnemar-Bowker testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,206).

İki kür tedavi sonrası hastaların % 79,6'sı (n=47) normal PLT sayısına sahipken, bu oran dört kür tedavi sonrasında %74,6'ya (n=44) düşmüştür. İki kür

tedavi sonrası hastaların % 18,7'ü (n=11) G1 trombositopeni oranına sahipken, dört kür sonrası % 22'ye (n=13) yükselmiştir. İki kür tedavi sonrası hastaların % 1,7'sinde (n=1) G2 trombositopeni oranına sahipken, dört kür tedavi sonrası hastaların % 3,4'ünde (n=2) G2 trombositopeni oranı saptanmıştır. İki ve dört kür tedavi sonrası hastalarda G3 ve G4 trombositopeni oranı saptanmamıştır. İki ve dört kür tedavi sonrası hastaların trombosit toksisite oranları Mcnemar-Bowker testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,741).

Tablo 4.13: İki ve Dört Kür Tedavi Sonrası Hematolojik Yan Etki Değerlendirmesi

Göstergeler	Ölçümler	Gradeler					p
		N n (%)	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)	G4 n (%)	
Hb Tx.	İki Kür T.S.	17(28,8)	35(59,3)	7(11,9)	0 (0)	0(0)	0,007
	Dört Kür T.S.	9 (15,3)	40(67,7)	8(13,6)	2(3,4)	0(0)	
TLC Tx.	İki Kür T.S.	54(91,5)	2 (3,4)	3 (5,1)	0 (0)	0(0)	0,206
	Dört Kür T.S.	49(83,1)	8 (13,5)	2 (3,4)	0 (0)	0(0)	
PLT Tx.	İki Kür T.S.	47(79,7)	11(18,6)	1 (1,7)	0 (0)	0(0)	0,741
	Dört Kür T.S.	44(74,6)	13 (22)	2 (3,4)	0 (0)	0(0)	

G1: grade 1, G2: grade 2, G3: grade 3, G4: grade 4, Hb: hemoglobin, n: hasta sayısı, N: normal, PLT: platelet, TLC: total lökosit sayısı, Tx: toksisite, T.S: Tedavi Sonrası

Tedavi öncesi hastaların % 38,9'u (n=23) normal Hb değerine sahipken, bu oran dört kür tedavi sonrasında %15,3'e (n=9) düşmüştür. Tedavi öncesi hastaların % 49,2'sinde (n=29) G1 anemi izlenirken, dört kür sonrası bu oran % 67,8'e (n=40) yükselmiştir. Tedavi öncesi hastaların % 11,9'unda (n=7) G2 anemi gözlenirken, dört kür sonrası bu oran % 13,6'ya (n=8) yükselmiştir. Tedavi öncesi hastalarda G3 anemi oranına sahip hasta izlenmezken, dört kür sonrası hastaların % 3,4'ünde (n=2) G3 anemi saptanmıştır. Tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası hastalarda G4 anemi saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve dört kür sonrası Hb toksisite dereceleri Wilcoxon İşaretili Sıra Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,01).

Tedavi öncesi hastaların % 93,2'sinde (n=55) normal sınırlarda lökosit sayısına sahipken, dört kür tedavi sonrasında bu oran % 83'e (n=49) düşmüştür. Tedavi öncesi hastaların % 6,8'ü (n=4) G1 lökopeni oranına sahipken, dört kür sonrası % 13,6'e (n=8) yükselmiştir. Tedavi öncesi hastalarda G2 lökopeni oranı saptanmazken, dört kür tedavi sonrası % 3,4'ünde (n=2) G2 lökopeni oranı saptanmıştır. Tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası hastalarda G3 ve G4 derece lökopeni toksisite oranı saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve dört kür sonrası lökosit toksisite oranları Wilcoxon İşaretli Sıra Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,033).

Tedavi öncesi hastaların % 88,2'si (n=52) normal PLT sayısına sahipken, bu oran dört kür tedavi sonrasında % 74,6'ya (n=44) düşmüştür. Tedavi öncesi hastaların % 11,8'ü (n=7) G1 trombositopeni oranına sahipken, dört kür sonrası % 22'ye (n=13) yükselmiştir. Tedavi öncesi G2 trombositopeni oranına sahip hasta izlenmezken, dört kür tedavi sonrası hastaların % 3,4'ünde (n=2) G2 trombositopeni oranı saptanmıştır. Tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası G3 ve G4 trombositopeni oranına sahip hasta tespit edilmemiştir. Tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası hastaların trombosit toksisite oranları Wilcoxon İşaretli Sıra Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,023).

Tablo 4.14: Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası Hematolojik Yan Etki Değerlendirmesi

Göstergeler	Ölçümler	Gradeler					p
		N n (%)	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)	G4 n (%)	
Hb Tx.	T.Ö.	23(39)	29(49,1)	7(11,9)	0(0)	0(0)	0,01
	Dört Kür						
TLC Tx.	T. S.	9(15,3)	40(67,7)	8(13,6)	2(3,4)	0(0)	0,033
	Dört Kür						
PLT Tx.	T.Ö.	55(93,2)	4(6,8)	0(0,0)	0(0)	0(0)	0,023
	Dört Kür						
	T. S.	49(83,1)	8(13,5)	2(3,4)	0(0)	0(0)	
	T.Ö.	52(88,2)	7(11,8)	0(0,0)	0(0)	0(0)	
	Dört Kür						
	T. S.	44(74,6)	13(22)	2(3,4)	0(0)	0(0)	

G1: grade 1, G2: grade 2, G3: grade 3, G4: grade 4, Hb: hemoglobin, n: hasta sayısı, N: normal, PLT: platelet, TLC: total lökosit sayısı, Tx: toksisite

Hastalar ≤ 75 yaş ve > 75 yaş olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası CTCAE v5.0'e göre Hb, TLC, PLT toksisite

oranları bakıldı. Çalışmamızda yaş faktörünün tedavi sonrası Hb,TLC, PLT toksisitelerine etkisi araştırmak için Ki- kare testi uygulanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sırasıyla p değerleri 0,519, 0,652, 0,953 olarak bulundu. Tablo 4.15'de gösterilmiştir.

Tablo 4.15: Yaş Faktörünün ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin Hematolojik Yan Etki Profiline Etkisi

	T.S Hb Toksikite Oranı Değişimi		T.S TLC Toksikite Oranı Değişimi		T.S PLT Toksikite Oranı Değişimi	
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≤75 Yaş Hastalar	14 (23,7)	15 (25,4)	25 (42,4)	4 (6,8)	24 (40,7)	5 (8,5)
>75 Yaş Hastalar	17 (28,8)	13 (22)	27 (45,7)	3 (5,1)	25 (42,4)	5 (8,5)
p	0,519		0,652		0,953	

Hb:Hemoglobin, PLT:Platelet, TLC: Total Lökosit Sayısı, T.Ö.: Tedavi öncesi, T.S.: Tedavi sonrası,
*p<0,05

58 hastanın tedavi öncesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkikleri değerlendirildiğinde ≤10 kemik metastazı ve >10 kemik metastazı olarak iki gruba alındı. Bu grupların tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası Hb, TLC, PLT toksisite oranlarına bakıldı. Kemik metastaz sayısının dört kür tedavi sonrası hematolojik panellerine etkisi ki-kare testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup p değerleri sırası ile 0,902, 0,198, 0,653 olarak tespit edildi.

Tablo 4.16: Kemik Metastaz Yaygınlığının ¹⁷⁷Lu-PSMA Tedavisinin Hematolojik Yan Etki Profiline Etkisi

	T.S Hb Toksikite Oranı Değişimi		T.S TLC Toksikite Oranı Değişimi		T.S PLT Toksikite Oranı Değişimi	
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≤10'dan Az Kemik Metastazı Olan Hastalar	11 (18,9)	10 (17,2)	20 (34,5)	1 (1,7)	18 (31)	3 (5,2)
>10'dan Fazla Kemik Metastazı Olan Hastalar	20 (34,5)	17 (29,3)	31 (53,4)	6 (10,3)	30 (51,7)	7 (12)
p	0,902		0,198		0,653	

Hb:Hemoglobin, PLT:Platelet, TLC: Total Lökosit Sayısı, T.S.: Tedavi sonrası

Nefrotoksisite

Hastaların tedavi öncesi, iki ve dört kür tedavi sonrası kr değerlerine bakılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi kr değerleri ortalama $0,9 \pm 0,3$ mg/dl ve medyan 0,81 (0,7 - 1,02) mg/dl olarak hesaplanmıştır. İki kür tedavi sonrası ortalama kr değeri $0,87 \pm 0,27$ mg/dl ve medyan 0,8 (0,65 - 1) mg/dl olarak belirlenirken, dört kür tedavi sonrası ortalama kr değeri $0,91 \pm 0,31$ mg/dl ve medyan 0,88 (0,73 - 1) mg/dl olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi, iki ve dört kür tedavi sonrası kr değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p: 0,193). Tablo 4.17'te tedavi süresince kr değerlerinin değişimi sunulmuştur.

Tablo 4.17: Kreatinin Ortalama ve Medyan Değerleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi		İki Kür Tedaviden Sonrası		Dört Kür Tedaviden Sonrası		p
	Ort±	Medyan	Ort±	Medyan	Ort±	Medyan	
	SS	(Q1-Q3)	SS	(Q1-Q3)	SS	(Q1-Q3)	
Kreatinin Değerleri(mg/dl)	0,9 ± 0,3	0,81 (0,7 -1,02) ^a	0,87 ± 0,27	0,8 (0,65 -1) ^a	0,91 ± 0,31	0,88 (0,73 -1) ^a	0,193

*p<0,05; Friedman testi; a,b:Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)

Hastaların tedavi öncesi, iki ve dört tedavi sonrası kr artış oranları CTCAE v5.0'e göre gruplandırılmıştır.

Tedavi öncesi hastaların % 89,8'i (n=53) normal kr değerlerine sahipken, % 10,2'si (n=6) G1 kr artış oranına sahip olduğu tespit edilmiştir.

İki kür tedavi sonrası %83 (n=49) normal kr değerlerine sahipken, %17 (n=10) G1 kr artış oranına sahip olduğu tespit edilmiştir.

İki kür tedavi sonrası G2, G3 ve G4 kr artış oranı olan hasta saptanmamıştır.

Tedavi öncesi ve iki kür sonrası kr artış oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,289). Tablo 4.18'de tedavi öncesi ve iki kür sonrası kr artış oranları sunulmuştur.

Tablo 4.18: Tedavi Öncesi ve İki Kür Tedavi Sonrası Kreatinin Artış Oranları

Tedavi Öncesi	N	n	İki Kür Sonrası Kr. Artış Oranları			p
			N	G1	Total	
Kr. Artış Oranları		%	79,6	10,2	89,8	0,289
	G1	n	2	4	6	
		%	3,4	6,8	10,2	
Total		n	49	10	59	
		%	83	17	100	

G1: 1. Derece, Kr:Kreatinin, Tx: Toksikite , N:Normal, n:hasta sayısı

*p<0,05; Mcnemar-Bowker testi

İki kür tedavi sonrası hastaların % 83'si (n=49) normal sınırlarda kr değerine sahipken, bu oran dört kür tedavi sonrasında % 81,3'e (n=48) düşmüştür.

İki kür tedavi sonrası hastaların % 17'si (n=10) G1 kr artış oranına sahipken, dört kür sonrası % 18,7'ye (n=11) yükselmiştir.

İki ve dört kür tedavi sonrası hastalarda G2, G3 ve G4 derecede kr artış oranı olan hasta saptanmamıştır.

İki ve dört kür tedavi sonrası kr artış oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:1,00). Tablo 4.19'de iki ve dört kür tedavi sonrası kr artış oranları sunulmuştur.

Tablo 4.19: İki ve Dört Kür Tedavi Sonrası Kreatinin Artış Oranları

			Dört Kür Tedavi Sonrası Kr. Artış Oranları			p
			N	G1	Total	
İki Kür Tedavi Sonrası Kr Artış Oranları	N	n	44	5	49	1,00
		%	74,5	8,5	83	
Dört Kür Tedavi Sonrası Kr Artış Oranları	G1	n	4	6	10	
		%	6,8	10,2	17	
Total		n	48	11	59	
		%	81,3	18,7	100	

G1: 1. derece, Kr: Kreatinin, N: Normal, n:hasta sayısı, Tx: Toksikite

*p<0,05; Mcnemar-Bowker testi

Tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası böbrek toksisite gradeleri Wilcoxon İşaretli Sıra Testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p:0,59).

Tablo 4.20: Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası Kreatinin Artış Oranları

		Dört Kür Tedavi Sonrası Kr. Artış Oranları				
			N	G1	Total	p
Tedavi	N	n	47	6	53	
Öncesi Kr.		%	79,6	10,2	89,8	
Artış	G1	n	1	5	6	0,59
Oranları		%	1,7	8,5	10,2	
	Total	n	48	11	59	
		%	81,3	18,7	100	

G1: 1. derece, Kr: Kreatinin, N: Normal, n:hasta sayısı, Tx: Toksikite , *p<0,05

Hepatotoksosite

Hastaların tedavi öncesi, iki ve dört kür tedavi sonrası AST ve ALT değerlerine bakılmıştır. AST, ALT değerlerinin değişim oranları CTCAE v5.0'e göre gruplandırılmıştır.

AST değerlerinin ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; tedavi öncesi $18,12 \pm 10,46$ IU/L ve 17 (12 -19) IU/L, iki kür tedavi sonrası $17,19 \pm 9,63$ IU/L ve 16 (9 -22) IU/L, dört kür tedavi sonrası $22,1 \pm 17,27$ IU/L ve 18 (12 -26) IU/L'dir. Hastaların tedavi öncesi, iki ve dört kür tedavi sonrası AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p:0,626).

ALT değerlerinin ortalama ve medyan değerleri sırasıyla; tedavi öncesi $20,9 \pm 11,73$ IU/L ve 19 (12 -26) IU/L, iki kür tedavi sonrası $21,1 \pm 12,75$ IU/L ve 17 (13-25) IU/L, dört kür tedavi sonrası $22,56 \pm 20,59$ IU/L ve 16 (12 -22) IU/L'dir. Hastaların tedavi öncesi, iki ve dört kür tedavi sonrası ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,306). Tablo 4.21'te AST ve ALT değerlerinin tedavi süresince değerleri sunulmuştur.

Tablo 4.21: Tedavi Süresince AST ve ALT Ortalama Değerleri

Değişkenler	Tedavi öncesi		İki kür sonrası		Dört kür sonrası		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±S	Medyan (Q1-Q3)	
AST (IU/L)	18,12 ± 10,46	17 (12 - 19) ^a	17,19 ± 9,63	16 (9 - 22) ^a	22,1 ± 17,27	18 (12 - 26) ^a	0,626
ALT (IU/L)	20,9 ± 11,73	19 (12 - 26) ^a	21,1 ± 12,75	17 (13 - 25) ^a	22,56 ± 20,59	16 (12 - 22) ^a	0,306

ALT: Alanin aminotransferaz, AST; Aspartat aminotransferaz, IU/L:Uluslararası birimler/ litre

*p<0,05; Friedman testi; a,b:Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı temsil etmektedir (Dunn's testi)

Tedavi öncesi ve iki kür tedavi sonrası hastaların % 100'ünde (n=59) normal sınırlarda AST, ALT değerlerine sahip oldukları tespit edilmiştir.

Dört kür tedavi sonrası ise hastaların % 96,6'sının (n=57) normal sınırlarda AST ve ALT değerlerine sahipken,% 3,4'ünde (n=2) G1 artış oranı tespit edilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası hepatoksisite toksisite dereceleri Wilcoxon İşaretli Sıra Testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır(p:0,157).

Tablo 4.22: Tedavi Öncesi ve Dört Kür Tedavi Sonrası Hepatotoksisite Oranları

	N	n	Dört Kür Tedavi Sonrası Hepatotoksisite Oranları			p
			N	G1	Total	
Tedavi Öncesi Hepatotoksisite Oranları			57	2	59	0,157
		%	96,6	3,4	100	
	Total	n	57	2	59	
		%	96,6	3,4	100	

G1: 1. derece, Kr: Kreatinin, N: Normal, n:hasta sayısı, Tx: Toksikite , *p<0,05

5. TARTIŞMA

Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hastaların tedavisinde, mevcut kılavuzlar genellikle enzalutamid, abirateron ve kabazitaksel gibi yeni nesil antiandrojen tedavilerini önermektedir. Ancak, bazı durumlarda bu tedavilerle hastalık kontrolü yeterli olmayabilmektedir. ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi, prostat kanseri hücrelerinin yüzeyinde bulunan PSMA adı verilen bir proteinin hedeflenmesi prensibiyle işlev görür. ¹⁷⁷Lu, radyoaktif bir izotop olarak, PSMA adı verilen bir proteine bağlanarak tümör hücrelerine direkt olarak radyasyon verir ve bu sayede kanser hücrelerinin ölümünü tetikler. Bu terapi yöntemi, kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda PSA seviyelerinde belirgin bir düşüş ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması potansiyeline sahiptir. Ayrıca, genellikle düşük yan etki profili nedeniyle hastalar tarafından iyi tolere edilir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar, kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri olan hastalarda ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin etkinliğini doğrulamaktadır. Bu nedenle, ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi, bu hastalara yönelik önemli bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Bu konuyla ilgili literatürde yapılmış çalışmaları inceleyecek olursak;

Brauer ve ark. (74) 59 hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada, ortalama olarak 3 kür ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi uygulandığı belirtilmiştir. Tedavi sonrasında, hastaların % 91'inde herhangi bir düzeyde PSA düşüşü gözlemlenirken, hastaların % 53'ünde % 50 veya daha fazla PSA düşüşü elde edilmiştir. Araştırma kapsamında yer alan hastaların tedavi öncesinde % 93'ünde kemik metastazı, % 80'inde lenf nodu metastazı ve %49'unda akciğer veya karaciğer metastazı bulunduğu tespit edilmiştir.

Literatürde yer alan bir diğer çalışmada; Ahmadzadehfar ve ark. (75) 52 hastaya 3 ila 6 kür arasında ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi uygulanmıştır. Toplamda, 190 kür ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında hastaların % 80,8'i, ilk kürden itibaren 2 ay sonra PSA düzeylerinde bir azalma gösterdiği; % 44,2'si ise PSA'da % 50'lik bir düşüş gösterdiği belirtilmiştir. Başlangıç PSA değerleriyle karşılaştırıldığında, hastaların % 73,1'i 3. kürden sonra PSA düzeylerinde bir azalma olduğu gösterilmiştir. Birinci kürde herhangi bir yanıt vermeyen hastaların

% 50'si, ikinci ve üçüncü kürlerde de yanıt vermediği gösterilmiştir. Çalışmada yer alan hastaların başlangıçtaki durumlarına ilişkin değerlendirmelerde, kemik metastazının % 100, lenf nodu metastazının % 75, akciğer metastazının % 11,5, karaciğer metastazının % 13,5 ve beyin metastazının ise % 3,8 oranında olduğu tespit edilmiştir.

Grubmüller ve ark. (76) yaptığı çalışmada 55 hastaya üç kür ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında hastaların % 47,4'ünde PSA'da % 50 veya daha fazla düşüş gözlenmiştir. Hastaların % 31,6'sında PSA değeri stabil kalmış, % 21,1'inde ise progresyon tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi % 78,9'unda kemik metastazı, % 78,9'unda lenf nodu metastazı ve %15,8'inde viseral organ metastazı bulunmaktaydı.

Daha geniş hasta serisiyle Kulkarni ve ark. (77) yürüttüğü bir başka çalışmada 119 hasta, 1-7 kür arasında ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi almıştır. Tedavi sonrasında hastaların % 76,3'ünde PSA'da herhangi bir düzeyde düşüş gözlenmiş, % 57,5'inde ise % 50 veya daha fazla PSA düşüşü elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesinde %70,6'sında lenf nodu metastazı, % 80,7'sinde kemik metastazı ve % 16'sında viseral organ metastazı bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda, 59 MKDPK'li hastaya dört ile sekiz kür arasında ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi uygulanmıştır. Hastaların dört kür tedavi sonrasında, % 51,7'sinde (n=30) tedavi öncesine göre serum PSA değerlerinde % 50 veya üzerinde azalma, % 38'inde (n=22) tedavi öncesine göre serum PSA değerlerinde % 25 veya daha fazla artış ve % 10,3'ünde (n=6) herhangi bir düzeyde PSA değerlerinde azalma saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın tedavi öncesinde % 55,9'unda (n=33) lenf nodu metastazı, % 96,6'sında (n=57) kemik metastazı ve % 13,5'inde (n=8) ise viseral organ metastazı bulunmaktaydı. Bizim çalışmamızda, yukarıda belirtilen çalışmalara kıyasla, tedavi sonrasında PSA değerlerinde düşüş oranının daha az olduğu ve PSA artışının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. MKDPK'li hastaların tedavi yönetimindeki güncel kılavuzlarda ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin henüz ilk sıralarda yer almadığını göz önünde bulundurulursa; kliniğimize yönlendirilen hastaların büyük çoğunluğunun daha önce tüm sistemik tedavileri almış ve buna rağmen

progresyon gelişmiş hastalardan oluşması, PSA yanıtındaki literatürle olan bu farklılığın nedenleri arasında olabileceği düşünülmüştür. Kulkarni ve ark. (77) lenf nodu metastazlarının ^{177}Lu -PSMA tedavisinden daha fazla fayda sağladığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda ^{68}Ga PSMA PET/BT tetkiki sonucunda, hastaların % 96'sında (n=57) kemik metastazı % 55'inde (n=33) lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Kemik metastazı olan hastaların % 3,5 'unun (n=2) dört kür ^{177}Lu -PSMA tedavisi sonrası kemik metastaz bölgelerinin moleküler olarak komplet regrese olduğu gözlenirken, lenf nodu metastazı olan hastaların % 51'inin (n=17) dört kür ^{177}Lu -PSMA tedavisi sonrası lenf nodu metastaz bölgelerinin moleküler olarak komplet regrese olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgularımız, lenf nodu metastazlarının ^{177}Lu -PSMA tedavisine kemik metastazlarından daha iyi yanıt verdiğini ortaya koymaktadır. Ancak, kendi çalışmamızda, izole lenf nodu metastazı sadece hastaların %3,38'inde (n=2) mevcuttur. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında, tedavi yanıtının daha düşük olması muhtemelen izole lenf nodu metastazı olan hasta sayısının kendi çalışmamızda daha az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar, klinisyenlere tedavi planlarını yaparken lenf nodu metastazlarının varlığını ve tedaviye olan olası yanıtlarını dikkate alma konusunda rehberlik etmektedir. Ayrıca, ^{177}Lu -PSMA tedavisinin lenf nodu metastazlarına yönelik etkinliğinin daha fazla araştırılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası kemik hedef lezyon medyan SUV_{max} değerleri sırasıyla 25,8 (14,3 - 41,7) ve 13,1 (7,8 - 20,1) olarak hesaplanmıştı. Lenf nodu hedef lezyon medyan SUV_{max} değerleri ise sırasıyla 21,8 (12,6 - 32,4) ve 11,55 (6,5 - 14,4) idi. Bu bulgular, hem kemik hem de lenf nodu hedef lezyonlarında medyan SUV_{max} değerlerinde azalma olduğunu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Baum ve ark. (78) , 56 hastanın dahil olduğu çalışmada, 25 hastada objektif yanıt değerlendirmesi için yapılan ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de, ^{177}Lu -PSMA tedavisi öncesinde hedef lezyonun medyan SUV_{max} değerinin 37,5 (15-187,5) olduğu, tedavi sonrasında ise 15,7 (1,7-75,3) olarak hesaplandığı belirtilmektedir. Bu sonuçlar, Baum ve arkadaşlarının bulguları ile kendi çalışmamızın benzer bir eğilim gösterdiğini ve ^{177}Lu -PSMA tedavisinin hedef lezyonlardaki SUV_{max}

değerlerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığını desteklemektedir. Bu bulgu, tedavinin tıbbi olarak önemli bir etkisinin olabileceğini ve hedeflenen lezyonlardaki aktivitenin azaldığını düşündürmektedir.

Ahmadzadehfar ve ark. (79) 22 hastanın dahil olduğu çalışmalarında, 20 hastaya ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavi sonrası yanıt kontrolü için ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılmıştır. Bu görüntülerde hastaların % 80'inde parsiyel regrese ve % 20'sinde progrese hastalık tespit edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada PET/BT yanıt değerlendirmesi ile PSA yanıt değerlendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

Daha geniş hasta serisiyle Grubmüller ve ark. (76) 55 hastanın dahil olduğu çalışmalarında, 38 hastaya ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavi yanıt değerlendirmesi için ⁶⁸Ga-PSMA görüntülemesi yapılmıştır. Alınan görüntülerde hastaların % 5,2'sinde komplet regrese, % 57,8'inde parsiyel regrese, % 21'inde stabil ve % 16'sında progrese olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hastaların PSA yanıt değerlendirmesi ile moleküler yanıt değerlendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Çalışmamızda tedavi sonrası ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemelerinde hastalarda; % 3,5'inde (n=2) komplet regrese, % 56,1'inde (n=32) parsiyel regrese, % 7'sinde (n=4) stabil ve % 33,4 'ünde (n=19) progrese hastalık tespit edilmiştir. Tedavi öncesi- sonrası PSA yanıtı ile moleküler yanıt sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar, tedavi sonrası görüntüleme yöntemlerinin ve moleküler yanıtın, PSA yanıt değerlendirmesi ile korelasyon içinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca, literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulgular elde edilmiş olması, tedaviye yanıt değerlendirmesinde bu görüntüleme tekniklerinin önemini vurgulamaktadır.

Daha önce yapılan birçok çalışma, ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi sonrasında hematotoksisite gelişiminin yaygın olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmalar, özellikle yaygın kemik veya kemik iliği metastazı olan hastalarda hematotoksisite riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hemoglobün, lökosit ve trombosit düzeylerinde düşüşler, tedavi sonrası izlenen en yaygın laboratuvar bulguları arasındadır.

Mader ve ark. (80) 26 hasta dahil ettikleri çalışmada ^{177}Lu -PSMA tedavi sonrası ; ortalama Hb $11,8 \pm 1,7$ 'den $9,7 \pm 1,6$ g/dL'ye ($p < 0,001$), TLC $6,5 \pm 2,5$ 'ten $4,6 \pm 1,5 \times 10^9 / \text{L}$ 'ye ($p < 0,001$) ve plt 239 ± 82 'den 175 ± 65 'e $\times 10^9 / \text{L}$ ($p < 0,001$) düştüğünü göstermiştir. Bu çalışmada uzatılmış ^{177}Lu -PSMA tedavilerinde hematolojik parametrelerde önemli düşüş olduğu gösterildi.

Çalışmamızda yapılan çalışmalara benzer şekilde kür sayısı arttıkça ortalama hematolojik parametrelerde istatistiksel olarak azalma olduğu bulduk . Tedavi öncesi- iki kür tedavi sonrası, iki-dört tedavi sonrası, tedavi öncesi-dört kür tedavi sonrası hematolojik değerlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Bu durum ^{177}Lu -PSMA tedavisinin kümülatif şekilde yan etki oluşturduğu düşündürmektedir. Baumgarten ve ark. (81) 28 hasta dahil ettiği çalışmada da bizim çalışmamızı destekler sonuçlar tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada; Hb, TLC ve PLT değerlerinin ^{177}Lu -PSMA tedavi süreci düştüğünü göstermişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası; ortalama Hb $12,1 \pm 1,4$ 'ten $10,1 \pm 2,1$ g/dL'ye ($p = 0,001$), WBC $5,2 \pm 1,9$ 'dan $4,0 \pm 1,6 \times 10^9 / \text{L}$ 'ye ($p < 0,001$) ve Plt 189 ± 51 'den 125 ± 74 'e $\times 10^9 / \text{L}$ ($p=0,011$) düştüğünü tespit etmişlerdir.

Tauber ve ark. (82) 80 hasta dahil ettiği çalışmada hastalara 1-12 kür ^{177}Lu -PSMA tedavisi uygulamışlardır. Tedavi sonrası hastaların; % 46'sında ($n=37$) anemi, % 16'sında ($n=13$) trombositopeni ve % 15'inde ($n=12$) lökositopeni tespit edilmiştir. Hastaların % 5'inde ($n=4$) G3 anemi gözlenirken % 41'inde ($n=33$) G1-2 anemi bulunmuştur. Hastaların % 3,8'inde ($n=3$) G3 trombositopeni gözlenirken % 12,8 ($n=10$) G1-2 trombositopeni izlenmiştir. Hastalarda G4 anemi ve trombositopeni hiçbir hasta izlenmemiştir. Hastalarda tedavi sonrası hiçbir hastada G3-4 lökositopeni tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada % 20'sinde ($n=16$) hastada G1-2 böbrek toksisitesi izlenirken, % 5'inde ($n=4$) G3 böbrek toksisitesi gelişmiştir. Çalışmada G4 böbrek toksisitesi gelişen hasta izlenmemiştir.

Literatür taramasında Banda ve ark. (83) 20 hasta dahil ettikleri literatürdeki bir diğer çalışmada ^{177}Lu PSMA tedavi sonrası hastaların;% 5'inde ($n=1$) G1 anemi tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hastaların % 5'inde ($n=1$) G4 trombositopeni ve G3 anemi tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların % 90'nında ($n=18$) hastada ise hematolojik toksisite bildirilmemişti.

110 hastanın dahil edildiği iki merkezli çalışmada Hartrampf ve ark. (84), Lu-PSMA I&T tedavisi alan 55 hasta ile ve Lu-PSMA-617 tedavisi alan 55 hastayı karşılaştırdılar. Lu-PSMA-617 tedavi sonrası hastaların; % 9,1'inde (n=5) G3 anemi saptanırken % 89,1'inde (n=49) G1-2 anemi tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde G4 anemi izlenmemiştir. Hastaların % 47,3'ünde (n=26) G1-G2 lökopeni saptanmıştır. Hastalarda G3-4 lökopeni toksisitesi izlenmemiştir. Hastaların % 1,9'inde (n=1) G3 trombositopeni saptanırken % 22,6'sında (n=12) G1 trombositopeni saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde G4 trombositopeni gözlenmemiştir. Hastaların % 16,4'ünde (n=9) G1-2 böbrek toksisitesi izlenirken G3-4 böbrek toksisitesi saptanmamıştır.

Daha geniş hasta serisiyle Barber ve ark. (85) 167 hastanın dahil edildiği çalışmada ¹⁷⁷Lu PSMA tedavisinin hematolojik, böbrek ve karaciğer toksisitesi açısından genel olarak güvenilir olduğu göstermişler. Hasta takibi sırasında yalnızca minimum sayıda G3-4 toksisite görüldüğü göstermişlerdir.

Çalışmamızda tedavi öncesi hastaların % 39'unda (n=23) normal sınırlarda hemoglobin değerine sahipken, % 49'unda (n=29) G1 anemi ve % 11,9 (n=7) G2 anemi saptanmıştır. İki kür tedavi sonrası hastaların % 28,8'inde (n=17) normal sınırlarda hemoglobin değeri, % 59,3'ünde (n=35) G1 anemi ve % 11,9'unda (n=7) G2 anemi tespit edilmiştir. Dört kür tedavi sonrası hastalarda % 15,3'ünde (n=9) normal sınırlarda hemoglobin değeri, % 67,7'sinde (n=40) G1 anemi, % 13,6'sında (n=8) G2 anemi ve % 3,4'ünde (n=2) G3 anemi izlenmiştir. Çalışmamızda G4 düzeyinde anemi saptanan hasta olmamıştır. Bu sonuçları literatür ile benzerdir. Tedavi öncesi ve iki kür tedavi sonrası hemoglobin toksisite dereceleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası hemoglobin toksisite dereceleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesi hastaların; % 93,2'sinin (n=55) normal sınırlarda total lökosit sayısına sahipken, % 6,8'i (n=4) G1 lökopeni izlenmiştir. İki kür ¹⁷⁷Lu PSMA tedavi sonrası hastaların; % 91,5'inde (n=54) normal sınırlarda total lökosit sayısına sahipken, % 3,4'ünde (n=2) G1 lökopeni ve % 5,1'inde (n=3) G2 lökopeni izlenmiştir. Dört kür tedavi sonrası hastaların; % 83'ünde normal sınırlarda total lökosit sayısı izlenirken, % 13,6'sında (n=8) G1 lökopeni ve % 3,4

(n=2) lökopeni izlenmiştir. Çalışmamızda herhangi bir hastada G3-4 lökopeni saptanan hasta bulunmamaktadır. Çalışmamız literatür ile karşılaştırıldığında benzerdir. Tedavi öncesi ve iki kür sonrası hastaların total lökosit toksisite dereceleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve dört kür tedavi sonrası total lökosit toksisite dereceleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesi hastaların; % 88,2' sinde (n=52) normal sınırlarda trombosit sayısı izlenirken, % 11,8'inde (n=7) G1 trombositopeni saptanmıştır. İki kür tedavi sonrası hastaların; % 79,7'sinde (n=47) normal sınırlarda trombosit sayısı saptanırken, % 18,6'sında (n=11) G1 trombositopeni ve % 1,7'sinde (n=2) G2 trombositopeni gözlenmiştir. Dört kür tedavi sonrası hastalarda; % 74,6'sında (n=44) normal sınırlarda trombosit sayısı gözlenirken, % 22'sinde (n=13) G1 trombositopeni ve % 3,4'ünde (n=2) G2 trombositopeni izlenmiştir. Çalışmamızda G3-G4 trombositopeni mevcut olan hasta saptanmamıştır. Tedavi öncesi- iki kür tedavi sonrası ve tedavi öncesi-dört Kür tedavi sonrası trombosit toksisite dereceleri karşılatırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Elde ettiğimiz verilere bakıldığında ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi alan hastalarda hemotolojik parametrelerden hemogloblin ve trombositlerin daha çok etkilendiği ortaya konulmuştur. Tedavi öncesinde bu iki parametrede düşüklük izlenen hastalarda tedavi sonrasında toksisite gelişme ihtimalinin daha sık olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda daha önceki literatür bilgileri ile korele olarak G3- G4 toksisite gelişimi daha az bulunmuştur. Tedavi dozu artıçça toksisite gelişiminin arttığı bu durumun ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin kümülatif olarak yan etki oluşturduğu düşünülmektedir. ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi toksisite gelişimi açısından güvenilir olsa da hastaların tedavi süresinde yakın takibi gereklidir.

Böbreklerde ve karaciğerde yoğun fizyolojik PSMA ekspresyonu nedeniyle ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinde olası renal ve hepatik toksisite gelişimi yakın takip edilmelidir. Çalışmamızda tedavi öncesi, iki ve dört kür tedavi sonrası kr, AST ve ALT değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda hiçbir hastada G3- G4 kr, AST ve ALT artış oranları izlenmemiştir. Çalışmamızda nefrotoksisite görülme oranı literatürde

bildirilen değerlerle benzerlik göstermektedir. Tedavi sonrası takiplerde de G3-G4 nefrotoksisite ve hepatotoksisite hiçbir hastada gelişmemiştir. Elde ettiğimiz veriler ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin nefrotoksisite ve hepatotoksisite açısından güvenilir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinin böbrek ve karaciğer fonksiyonları açısından uzun dönem etkilerine ait yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, ^{177}Lu -PSMA tedavisinin prostat kanseri metastazlarının tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, tedaviye yanıt oranları hastalar arasında değişkenlik göstermektedir. Tedavi sonrası PSA düşüşü, hastaların büyük çoğunluğunda gözlemlenmiştir. ^{177}Lu -PSMA tedavisinin etkinliği ve yanıt oranları, hastaların takip süreçlerinde düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda ^{177}Lu -PSMA tedavisine verilen yanıtları değerlendirirken, moleküler görüntüleme yöntemlerinin (örneğin, ^{68}Ga -PSMA PET/BT) ve biyokimyasal yanıt değerlendirmesinin büyük ölçüde uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bazı hastalarda bu uyumun gözlenmediği bilinmektedir. Metastatik prostat kanseri tedavi yanıtlarını değerlendirirken, PSA yanıtının yanı sıra moleküler görüntüleme tekniklerinin (örneğin, ^{68}Ga PSMA PET/BT) düzenli olarak kullanılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde lenf nodu metastazlarının tedaviye kemik metastazlarından daha iyi yanıt verdiği ve bu nedenle tedavi planlamasında hastanın lenf nodu metastazlarının varlığının dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir. Bu tür tedavilerin etkinliğinin ve yan etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik iliği, karaciğer ve böbrek toksisiteleri açısından çok az hastada G3 toksisite gelişimi izlenirken, G4 toksisite oranı hiçbir hastada saptanmamıştır. Bu sonuçlar, ^{177}Lu -PSMA tedavisinin hematolojik, böbrek ve karaciğer toksisiteleri açısından genellikle iyi tolere edildiğini ve ciddi yan etkilerin nadir olduğunu göstermektedir. Hematotoksisite genellikle tedavi dozu ve sayısı arttıkça artmaktadır. Tedavi sırasında hematolojik parametrelerdeki düşümlere dikkat edilmeli ve gerekirse tedavi ayarlamaları yapılmalıdır.

Bu çalışma, ^{177}Lu -PSMA tedavisinin prostat kanseri hastalarında etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ancak, daha geniş örneklem gruplarını içeren, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3519. Published 2018 Sep 5. doi:10.1136/bmj.k3519.
2. Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(6):605-616. doi:10.1016/j.euo.2022.04.007.
3. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2918-2925. doi:10.1200/JCO.2005.01.529.
4. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180-1192. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
5. Leibowitz R, Davidson T, Gadot M, et al. A Retrospective Analysis of the Safety and Activity of Lutetium-177-Prostate-Specific Membrane Antigen Radionuclide Treatment in Older Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncologist*. 2020;25(9):787-792. doi:10.1634/theoncologist.2020-0100.
6. Gadot M, Davidson T, Aharon M, et al. Clinical Variables Associated with PSA Response to Lutetium-177-PSMA ([¹⁷⁷Lu]-PSMA-617) Radionuclide Treatment in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1078. Published 2020 Apr 26. doi:10.3390/cancers12051078.
7. Erbin A, Esen T. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi, Türkiye Üroloji Derneği, erişim linki: <https://www.uroturk.org.tr/urolojiData/Books/520/kastrasyona-direncli-prostat-kanserinde-tedavi.pdf>, Erişim Tarihi:15.03.2023.
8. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322.
9. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3.

10. Sanli Y, Simsek DH, Sanli O, Subramaniam RM, Kendi AT. ¹⁷⁷Lu-PSMA Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Biomedicines*. 2021;9(4):430. Published 2021 Apr 15. doi:10.3390/biomedicines9040430.
11. Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, Chen X, Müller D, Baum RP. Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Using ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Safety, Biodistribution, and Dosimetry. *J Nucl Med*. 2022;63(8):1199-1207. doi:10.2967/jnumed.121.262713.
12. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):279-288. doi:10.1016/j.ucl.2016.04.012.
13. Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(5):a030346. Published 2018 May 1. doi:10.1101/cshperspect.a030346.
14. Özcan S. , Akinateş Y. Ürogenital sistem Anatomisi. Editörler Yaman Ö. Kadioğlu A. Taşçı İ. Güncel Üroloji 2. Baskı. Türk Üroloji Derneği 2018 s 10-11.
15. Ross MH, Pawlina W, HISTOLOGY - A TEXT AND ATLAS / With Correlated Cell and Molecular Biology - 5th Edition, Lippincott Williams ve Wilkins,2006.
16. Hall JE., Hall MJ.Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th Edition, Elsevier - Health Sciences Division, 2020.
17. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *Eur Urol*. 2023;84(2):191-206. doi:10.1016/j.eururo.2023.04.021.
18. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2020;77(1):38-52. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.005.
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
20. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):s843-s857. doi:10.1093/ajcn/86.3.843S.
21. Hsing AW, Yeboah E, Biritwum R, et al. High prevalence of screen detected prostate cancer in West Africans: implications for racial disparity of prostate cancer. *J Urol*. 2014;192(3):730-735. doi:10.1016/j.juro.2014.04.017.

22. Sissung TM, Price DK, Del Re M, et al. Genetic variation: effect on prostate cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(2):446-456. doi:10.1016/j.bbcan.2014.08.007.
23. Menegaux F, Anger A, Randrianasolo H, et al. Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. *BMC Cancer*. 2014;14:106. Published 2014 Feb 19. doi:10.1186/1471-2407-14-106.
24. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, et al. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(4):245-254. doi:10.1093/jnci/djj050.
25. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2018;35(9):1285-1294. doi:10.1007/s12325-018-0766-1.
26. Schneider H, Wilbrandt K, Ludwig M, Beutel M, Weidner W. Prostate-related pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*. 2005;95(2):238-243. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05373.x
27. Smith JA Jr, Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology*. 1999;54(6A Suppl):8-14. doi:10.1016/s0090-4295(99)00448-3.
28. Vis AN, Hoedemaeker RF, Roobol M, van der Kwast TH, Schröder FH. Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial screening test at low PSA (0.0-3.9 ng/ml). *Prostate*. 2001;47(4):252-261. doi:10.1002/pros.1069.
29. Ayyıldız SN, Ayyıldız A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turk J Urol*. 2014;40(2):82-88. doi:10.5152/tud.2014.94547.
30. Günay LM, Yazıcı S, Özen H. PSA nereden geldi nereye gidiyor? Haziran 2011, erişim linki: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_8305/5-10.pdf erişim tarihi: Aralık 2023.
31. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter [published correction appears in *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1470]. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-2246. doi:10.1056/NEJMoa031918.
32. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6):374-383. doi:10.1093/jnci/djp001.
33. Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate

cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. Eur Urol. 2007;51(3):659-664. doi:10.1016/j.eururo.2006.07.012

34. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021;79(2):243-262. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042

35. Alan C, Eren AE. Prostat biyopsisi: endikasyon ve kontrendikasyonlar. Turk Urol Sem. 2011. Erişim Linki: <https://www.uroturk.org.tr/urolojiData/Books/159/210-214.pdf>. Erişim tarihi: kasım 2023.

36. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000530

37. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974;111(1):58-64. doi:10.1016/s0022-5347(17)59889-4

38. Karaarslan E., Prostat Kanseri Evrelemesi, Türk Radyoloji Semineri, Semp 2017. Erişim linki: https://cms.turkradyolojiseminerleri.org/Uploads/Article_56643/Trd%20Sem-5-451.pdf . Erişim tarihi: Şubat 2024.

39. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy [published correction appears in J Urol. 2006 Jun;175(6):2369]. J Urol. 2005;173(6):1938-1942. doi:10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7

40. Uçmak G, Sivrikoz İA, Selçuk NA, ve ark. Prostat Kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT Uygulama Kılavuzu. 2020 erişim linki: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_42876/NTS-6-370.pdf erişim tarihi: kasım 2023..

41. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2017;71(4):630-642. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.002.

42. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanseri Kontrol Programı, 2021 Erişim linki: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf , Erişim Tarihi: Ocak 2024.

43. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618.
44. Barrie SE, Haynes BP, Potter GA, et al. Biochemistry and pharmacokinetics of potent non-steroidal cytochrome P450(17alpha) inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1997;60(5-6):347-351. doi:10.1016/s0960-0760(96)00225-7.
45. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506.
46. Assi T, Rassy E, Farhat F, Kattan C, Kattan J. Docetaxel Rechallenge in Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Oncol Res Treat.* 2020;43(6):299-306. doi:10.1159/000506693.
47. Nader R, El Amm J, Aragon-Ching JB. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018;20(3):221-229. doi:10.4103/aja.aja_40_17.
48. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol.* 2018;25(3):220-231. doi:10.1111/iju.13512.
49. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-422. doi:10.1056/NEJMoa1001294.
50. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755.
51. Lassemillante AC, Doi SA, Hooper JD, Prins JB, Wright OR. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014;45(3):370-381. doi:10.1007/s12020-013-0083-z.
52. Thomas C, Bartsch G, Walter C, et al. Advantages and Disadvantages of Bone Protective Agents in Metastatic Prostate Cancer: Lessons Learned. *Dentistry Journal.* 2016; 4(3):28. <https://doi.org/10.3390/dj4030028>.
53. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1038-1042. doi:10.1200/JCO.2006.07.3361

54. Combes AD, Palma CA, Calopedos R, Wen L, Woo H, Fulham M, et al. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Diagnostics*. 2022;12(11):2594.
55. Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein?. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(5):C975-C981. doi:10.1152/ajpcell.00506.2004.
56. Patell K, Kurian M, Garcia JA, et al. Lutetium-177 PSMA for the treatment of metastatic castrate resistant prostate cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2023;23(7):731-744. doi:10.1080/14737140.2023.2213892
57. Sivrikoz İA, Uçmak G, Çapa GK, et al. Lu-177 PSMA Radyoligand Tedavisi Uygulama Kılavuzu. 2020 erişim linki: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_42878/NTS-6-385.pdf , erişim tarihi: Aralık 2023.
58. Gafita A, Calais J, Grogan TR, et al. Nomograms to predict outcomes after ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1115-1125. doi:10.1016/S1470-2045(21)00274-6.
59. Ramnarain B, Sartor O. PSMA-Targeted Radiopharmaceuticals in Prostate Cancer: Current Data and New Trials. *Oncologist*. 2023;28(5):392-401. doi:10.1093/oncolo/oyac279.
60. Feuerecker B, Tauber R, Knorr K, et al. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol*. 2021;79(3):343-350. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.013.
61. Seitzer KE, Seifert R, Kessel K, et al. Lutetium-177 Labelled PSMA Targeted Therapy in Advanced Prostate Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3715. Published 2021 Jul 23. doi:10.3390/cancers13153715.
62. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMML procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(9):2830-2845. doi:10.1007/s00259-023-06255-8.
63. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2017;58(1):85-90. doi:10.2967/jnumed.116.183194.
64. Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-

receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(6):1778-1809. doi:10.1007/s00259-022-05727.

65. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. ^{68}Ga -labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem*. 2010;53(14):5333-5341. doi:10.1021/jm100623e.

66. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* 2012;23:688-697.

67. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42:1284-94.

68. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and ^{68}Ga -PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(12):2114-2121. doi:10.1007/s00259-016-3435-0.

69. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(5):1466-1486. doi:10.1007/s00259-022-06089-w.

70. de Galiza Barbosa F, Queiroz MA, Nunes RF, et al. Nonprostatic diseases on PSMA PET imaging: a spectrum of benign and malignant findings. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):23. Published 2020 Mar 14. doi:10.1186/s40644-020-00300-7.

71. Rodnick ME, Sollert C, Stark D, et al. Synthesis of ^{68}Ga -radiopharmaceuticals using both generator-derived and cyclotron-produced ^{68}Ga as exemplified by [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 for prostate cancer PET imaging. *Nat Protoc*. 2022;17(4):980-1003. doi:10.1038/s41596-021-00662-7.

72. Guleria M, Amirdhanayagam J, Sarma HD, et al. Preparation of ^{177}Lu -PSMA-617 in Hospital Radiopharmacy: Convenient Formulation of a Clinical Dose Using a Single-Vial Freeze-Dried PSMA-617 Kit Developed In-House. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1555712. Published 2021 Nov 20. doi:10.1155/2021/1555712.

73. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
Published: November 27, 2017. Erişim linki:
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf , erişim tarihi: Kasım 2023.

74. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate

cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(10):1663-1670. doi:10.1007/s00259-017-3751-z.

75. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1448-1454. doi:10.1007/s00259-017-3716-2.

76. Grubmüller B, Senn D, Kramer G, et al. Response assessment using ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(5):1063-1072. doi:10.1007/s00259-018-4236-4.

77. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, et al. PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *J Nucl Med*. 2016;57(Suppl 3):97S-104S. doi:10.2967/jnumed.115.170167.

78. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. ¹⁷⁷Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1006-1013. doi:10.2967/jnumed.115.168443.

79. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7(11):12477-12488. doi:10.18632/oncotarget.7245.

80. Mader N, Nguyen Ngoc C, Kirkgöze B, et al. Extended therapy with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in responding patients with high-volume metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(6):1811-1821. doi:10.1007/s00259-023-06119-1.

81. Baumgarten J, Groener D, Nguyen Ngoc C, et al. Safety and Efficacy of ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617 Radioligand Therapy Shortly after Failing ²²³Radium-Dichloride. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):557. Published 2022 Jan 22. doi:10.3390/cancers14030557.

82. Tauber R, Knorr K, Retz M, et al. Safety and Efficacy of [¹⁷⁷Lu]-PSMA-I&T Radioligand Therapy in Octogenarians with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Report on 80 Patients over the Age of 80 Years. *J Nucl Med*. 2023;64(8):1244-1251. doi:10.2967/jnumed.122.265259

83. Banda A, Privé BM, Allach Y, et al. PSMA-RLT in Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):297. Published 2022 Dec 31. doi:10.3390/cancers15010297

84. Hartrampf PE, Weinzierl FX, Buck AK, et al. Matched-pair analysis of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA I&T and [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(9):3269-3276. doi:10.1007/s00259-022-05744-6.
85. Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, Niepsch K, Billah B, Baum RP. Clinical Outcomes of ¹⁷⁷Lu-PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy. *J Nucl Med*. 2019;60(7):955-962. doi:10.2967/jnumed.118.216820.



