



T.C

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

KASTRASYON VE KEMOTERAPİYE DİRENÇLİ PROSTAT KARSİNOMU
TANILI OLGULARDA FDG VE Ga-68 İLE YAPILAN DUAL
RADYOFARMASÖTİK PET/BT GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİNİN LU-177
PSMA TEDAVİSİ İÇİN DOĞRU HASTA SEÇİMİNE KATKISI

UZMANLIK TEZİ

DR.MİNE GÜMÜŞ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.ÖZGÜR ÖMÜR

İZMİR

2022

ÖN SÖZ

Tez hazırlama sürecimin tüm aşamalarında emek verip yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli Prof.Dr. Özgür Ömür hocama ve üzerimde emeği geçen diğer tüm değerli hocalarıma bana kattıkları için teşekkür ederim...



Dr.Mine Gümüş

İzmir 2022

ÖZET

KASTRASYON VE KEMOTERAPİYE DİRENÇLİ PROSTAT KARSİNOMU TANILI OLGULARDA FDG VE GA-68 İLE YAPILAN DUAL RADYOFARMASÖTİK PET/BT GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİNİN LU-177 PSMA TEDAVİSİ İÇİN DOĞRU HASTA SEÇİMİNE KATKISI

AMAÇ: Bu çalışmada kastrasyon ve kemoterapiye dirençli prostat karsinomlu olgularda metastatik lezyonların dual PET/BT görüntülemesinde FDG ve Ga-68 PSMA afinite düzeylerine göre Lu-177 PSMA tedavisinden fayda görüp görmeyeceğini öngörebilmek, böylece hastaların diğer onkolojik tedavi yöntemlerine yönlendirilmesini sağlayarak yanlış tedavi seçimi ile zaman kaybetmesinin, gereksiz dozlarda radyasyon alarak radyasyonun deterministik ve stokastik etkilerinden olumsuz etkilenmesinin ve yaşam süresinin kısılmasının önüne geçebilmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde ilk başvuruda rutin protokolümüz dahilinde yapılmış Ga68 PSMA ve F18-FDG PET-BT görüntülemeleri bulunan ve Lu-177 PSMA tedavisinin 3 seanstan oluşan ilk kürü tamamlanmış olan, kastrasyon ve kemoterapiye dirençli prostat karsinomu tanılı 17 hastanın tedavi yanıtını değerlendirme PET/BT rapor ve görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. PET görüntülerinde FDG ve PSMA radyofarmasötik tutulum düzeyi karaciğer parankimi referans alınarak görsel olarak değerlendirildi ve tedavi yanıtları rapor yorumlarına dayanılarak yapıldı. Buna göre FDG+/PSMA+, FDG+/PSMA-, FDG>PSMA, FDG<PSMA, FDG-/PSMA+ kategorilerinde metastatik lezyon barındırmanın tedaviye yanıtı ile korele olup olmadığı araştırılmak istendi.

BULGULAR: 17 hastanın tedavi yanıt değerlendirme PET-BT görüntülerinde; 8 hastada progresyon (%47.1), 7 hastada parsiyel yanıt (%41.2), 2 hastada stabil hastalık (%11.8), 0 hastada (%0) tam tanıt izlendi. Bu olgularda FDG+/PSMA-, FDG>PSMA; PSMA+/FDG-; FDG<PSMA; FDG+/PSMA+ nitelikte metastatik lezyonlar barındırmanın tedaviye yanıtı ile (progresif hastalık) oranları sırasıyla; %75; %80; %53.8; %50; %46.7 olarak bulundu.

SONUÇ: İlk geliş dual PET görüntülemesinde; FDG+/PSMA- (p:0.294); FDG>PSMA (p:0.131); PSMA+/FDG- (p:0.576); FDG<PSMA (p:1.000); FDG+/PSMA+ (p:1.000) metastatik lezyonlar barındırmanın tedaviye yanıtı ile (progresif hastalık) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Prostat; PSMA; FDG; Dual; Lu-177

ABSTRACT

THE CONTRIBUTION OF DUAL RADIOPHARMACEUTICAL PET/CT IMAGING METHOD WITH FDG AND GA-68 TO THE RIGHT PATIENT SELECTION FOR LU-177 PSMA TREATMENT IN PATIENTS WITH CASTRATION AND CHEMOTHERAPY-RESISTANT PROSTATE CARCINOMA

PURPOSE: In this study, it is aimed to predict whether metastatic lesions in cases with castration and chemotherapy-resistant prostate carcinoma will benefit from Lu-177 PSMA treatment according to FDG and Ga-68 PSMA affinity levels in dual PET/CT imaging. We aimed to prevent the negative effects of radiation from the deterministic and stochastic effects of radiation and shortening the life span by taking unnecessary doses of radiation.

MATERIALS AND METHODS: Evaluation of the treatment response of 17 patients diagnosed with castration and chemotherapy-resistant prostate carcinoma, who had Ga68 PSMA and F18 - FDG PET-CT scans performed within our routine protocol at the first admission in our clinic, and who completed the first course of Lu 177 PSMA treatment consisting of 3 sessions, retrospective PET/CT reports and images was evaluated. The level of FDG and PSMA radiopharmaceutical uptake in PET images was visually evaluated with reference to the liver parenchyma, and treatment responses were made based on report comments. Accordingly, it was desired to investigate whether the presence of metastatic lesion in the FDG+/PSMA+, FDG+/PSMA-, FDG>PSMA, FDG<PSMA, FDG-/PSMA+ categories correlates with unresponsiveness to treatment.

RESULTS: Treatment response evaluation PET-CT images of 17 patients; progression was observed in 8 patients (47.1%), partial response in 7 patients (41.2%), stable response in 2 patients (11.8%), and complete diagnosis in 0 patients (0%). The rates of non-response to treatment (progressive disease) of those with metastatic lesions in the FDG+/PSMA+, FDG+/PSMA-, FDG>PSMA, FDG<PSMA, FDG-/PSMA+ categories was found to be respectively; 75%; 80%; 53.8%; 50%, 46.7%.

CONCLUSION: In the first admission dual PET imaging; there was no statistically significant correlation between FDG+/PSMA-(p:0.294); FDG>PSMA (p:0.131); PSMA+/FDG- (p:0.576); FDG<PSMA (p:1.000); FDG+/PSMA+ (p:1.000) hosting metastatic lesions and unresponsiveness to treatment (progressive disease).

Key words: Prostate; PSMA; FDG; Dual; Lu-177

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Epidemiyoloji ve Genetik.....	2
2.2 Histopatoloji.....	2
2.3 Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Hastalığın Seyri.....	4
2.4 Kastrasyona Dirençli Metastatik Prostat Karsinomu.....	6
3. PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME	7
3.1 GA-68 PSMA PET/BT	7
3.2 18F-FDG (Flor-18 Florodeoksiglukoz) PET/BT.....	9
4. PROSTAT KANSERİNDE GÜNCEL TEDAVİ STRATEJİLERİ.....	11
4.1 Cerrahi ve radyoterapi.....	11
4.2 Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT).....	12
4.3 Taksanlar.....	13
4.4 Sipuleucel-T.....	13
4.5 Radyum-223 diklorür (radyum-223, Xofigo).....	14
4.6 Teranostik Tedavi Yöntemleri	14
4.6.1 LU-177 PSMA	15
4.6.2 AC-225 PSMA	17
4.6.3 LU-177 PSMA ve AC- 225 PSMA'nın Karşılaştırılması.....	17
5. GEREÇ VE YÖNTEM	18

5.1	İstatistiksel Yöntem	18
5.2	Lu-177 tedavi protokolü.....	19
6.	BULGULAR	20
6.1	İstatistiksel Bulgular	20
6.2	Özellikli Olgu Örnekleri	22
7.	TARTIŞMA.....	36
8.	SONUÇ	39
9.	KAYNAKLAR.....	40



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gleason skor grupları.....	3
Tablo 2. Lu-177 tedavisi için yönlendirilmiş olan total hasta grubunun klinik verileri	21
Tablo 3. 3 seans Lu-177 tedavisi tamamlanan olguların klinik verileri	21
Tablo 4. Radyofarmasötik tutulum düzeyine göre tedaviye yanıt oranları.....	22



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gleason skoru.....	3
Şekil 2. Tanı anında hastalık yaygınlığı ve sağkalım oranları.	5
Şekil 3. Tümör yüküne göre tedavi yönetimi ve hastalık seyri (10).....	6
Şekil 4. Ga-68 PSMA'nın fizyolojik dağılımının normal vücutta PET görüntüsü	9
Şekil 5. 18- FDG'nin normal vücutta fizyolojik dağılımının PET görüntüsü.....	10
Şekil 6. Radyonüklid seçimine göre kanser tespiti ve/veya tedavisi için PSMA reseptör hedeflemesinin şematik gösterimi (83).....	15
Şekil 7. Olgu 1.....	23
Şekil 8. Olgu 2.....	24
Şekil 9. Olgu 3.....	25
Şekil 10. Olgu 4.....	26
Şekil 11. Olgu 5.....	27
Şekil 12. Olgu 6.....	28
Şekil 13. Olgu 6.....	29
Şekil 14. Olgu 7.....	30
Şekil 15. Olgu 7.....	31
Şekil 16. Olgu 8.....	32
Şekil 17. Olgu 8.....	33
Şekil 18. Olgu 8.....	34
Şekil 19. Olgu 9.....	35
Şekil 20. Olgu 9.....	36

KISALTMALAR LİSTESİ

PCa	Prostat karsinomu
CR	Kastrasyon Dirençli
mCRPC	Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Karsinomu
mCSPC	Kastrasyona Duyarlı Metastatik Prostat Karsinomu
ISUP	International Society of Urological Pathology
NE	Nöro Endokrin
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijeni
RCA	Randomize Kontrollü Çalışma
ADT	Androjen Deprivasyon Tedavisi
ARPI	Androjen Reseptör Pathway İnhibitör
RT	Radyoterapi
FDA	US Food and Drug Administration/ABD Gıda ve İlaç İdaresi
EAU	European Association of Urology/Avrupa Üroloji Derneği
EANM	The European Association of Nuclear Medicine/ Avrupa Nükleer Tıp Derneği
Lu-177 PRLT	Lutesyum 177 Peptid Radyoligand Terapy
Ac-225 PRLT	Aktinium 225 Peptid Radyoligand Terapy
BT/ CT	Bilgiyarlı Tomografi/ Computed Tomography
Ga-68 PET	Galyum 68 Pozitron Emisyon Tomografi
FDG-18 PET	Flor 18 Deoksizlikoz Pozitron Emisyon Tomografi
EBRT	Eksternal Beam Radyoterapy
LHRH	Luteinize edici hormon salan hormon
GnRH	Gonadotropin salan hormon
PacP	Prostatik asit fosfataz
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

OS	Genel Sağkalım
HRQoL	Health-related quality of life/ Sağlıklı yaşam kalitesi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group/ Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu



1. GİRİŞ

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat hücreleri yüzeyindeki bir reseptördür. Bu reseptör sadece prostat bezinde değil, prostat kanserinin diğer bölgelere yaptığı metastazlarda da bulunmakta olup özellikle metastatik ve agresif seyirli kanserlerde yüksek PSMA seviyeleri saptanmıştır. PSMA, prostat kanserinin tanı ve tedavisinde kullanılacak akıllı moleküller için ideal bir hedef yapıtaşdır. Metastatik prostat kanserinde PSMA Ga-68 ya da F-18 radyonuklidleri ile işaretlenerek yapılan PET/BT görüntüleme yöntemiyle kanserin yayılımı ve metastaz odakları belirlenebilmektedir. PSMA molekülünün enzim komponentini inhibe edebilen bir başka radyonuklid olan Lu-177 PSMA tedavisinin de etki mekanizması bu temele dayanmaktadır. Beta ışını yayan Lu-177 tümör hücrelerinde lethal DNA hasarı oluşturarak etki etmektedir. Çeşitli klinik çalışmalar kastrasyona dirençli prostat kanserinde Lutesyum tedavisinin tümör büyümesini ve tümör hacmini azalttığını, hastaların yaşam süresine anlamlı katkısı olduğunu göstermektedir. Terapi ayrıca ağrı ve PSA değerlerini azaltarak yaşam kalitesini de arttırmaktadır.

The European Association of Nuclear Medicine (EANM) Lu-177 PSMA ligandları için yayınladığı kılavuzda; Lu-177 PSMA tedavisi için uygun hasta seçiminde F-18 FDG / Ga68 PSMA dual radyofarmasötik görüntülemeyi önermektedir. FDG tutulumu PSMA ekspresyonundan yüksek metastatik lezyonların ağırlıklı olduğu olgularda tedavi etkinliğinin düşük olacağı gerekçesiyle Lu-177 PSMA tedavisi önerilmemekte; FDG tutulumu Ga68 PSMA ile eşit ya da daha düşük metastatik lezyonları olan hastaların ise tedaviye kabul edilebileceği ve daha yüksek oranda yanıt verebilecekleri bildirilmektedir.

Anabilim dalımızda da bu yönergeden hareketle Lu-177 tedavisi için değerlendirilmek üzere kliniğimize yönlendirilen, kastrasyon ve kemoterapiye dirençli prostat kanserli olgulara rutin protokol dahilinde dual radyofarmasötik PET/BT çekimi yapmaktayız. Ancak güncel kılavuzlarda önerilmesine karşın Lu-177 PSMA tedavisi için hasta seçiminde dual radyofarmasötik görüntüleme bazı merkezlerde rutin uygulanmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; uyguladığımız protokol sayesinde, tanımlanan kategorideki prostat kanserli olguların FDG ve Ga-68 PSMA afinite düzeylerine göre (FDG+, PSMA- veya FDG>PSMA lezyonların varlığına göre) Lu-177 PSMA tedavisine anlamlı yanıt vermeyeceğini tedaviye başlamadan öngörebilmek ve böylece hastaların diğer onkolojik tedavi yöntemlerine zamanında yönlendirilmesini sağlayarak yanlış tedavi seçimi ile zaman kaybetmesinin, gereksiz dozlarda radyasyon alarak radyasyonun deterministik ve stokastik

etkilerinden olumsuz etkilenmesinin ve yaşam süresinin kısalmasının önüne geçebilmektir. Öte yandan Ga-68 PSMA afinitesi daha yüksek lezyonları olan olguların ise çoğunlukla iyi diferensiyel, daha iyi seyirli hastalıkla ilişkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu olguların Lu-177 PSMA tedavi protokolüne alınarak hastalığı kısmen geriletmek veya ilerlemesini durdurabilmek yüksek ihtimalle mümkün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji ve Genetik

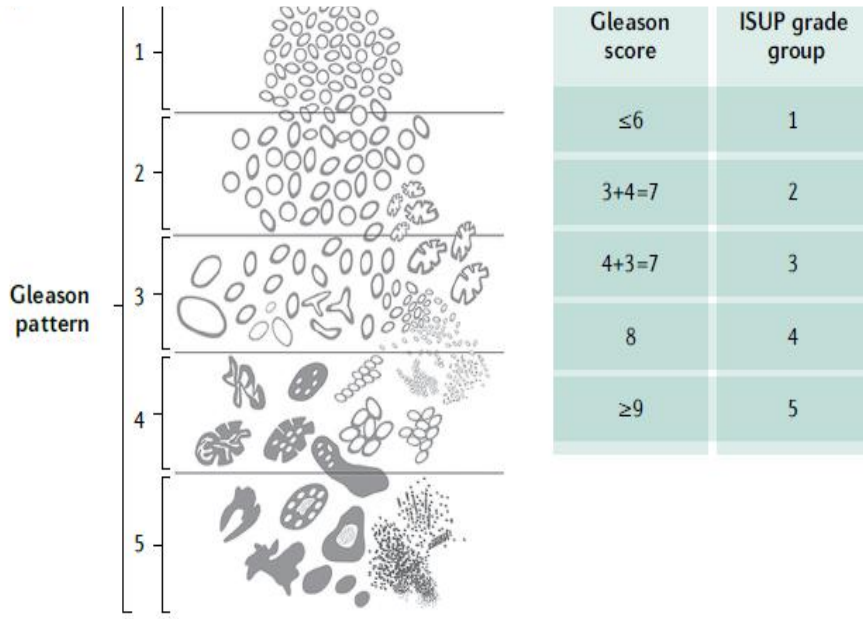
Prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir. Yılda 1,2 milyondan fazla yeni vaka teşhis edilmekte ve prostat kanserine bağlı global ölümler yılda 350.000'i aşarak, erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenlerinin başlarında yer almaktadır (1,2,3). Prostat kanseri riski yaşla birlikte bariz bir şekilde artmakta olup yeni tanı alan bireylerin %85'i 60 yaş üzeridir (1,4,5). Prostat kanseri insidansı yaşam beklentisinin yüksek olduğu ABD ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir (1).

Pca (Prostat kanseri)'nin %20-30'u genelde etkin bir şekilde kontrol edilemeyen ve genel sağkalımın (OS) çoğunlukla 3 yılı geçmediği metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserine (mCRPC) ilerlemektedir (6,7).

Prostat kanseri aile öyküsüyle, özellikle etkilenen birey sayısı ve görülme yaşıyla yakından ilişkilidir. BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, NBS1, mismatch repair (MMR)-ilişkili genler (MSH2, MSH6 ve PMS2), CHEK2, RAD51D ve PALB2 gibi germline mutasyonlar prostat kanseri etiyolojisinde rol oynamaktadır (8). Ayrıca bu mutasyonların varlığı genelde kötü seyirli mCRPC ile koreledir (9).

2.2 Histopatoloji

Prostat kanserini puanlamada kullanılan Gleason paternlerini gösteren şemada (şekil 1 ve tablo 1) sayı arttıkça hastalığın şiddeti de artar (10).



Şekil 1. Gleason skoru

Gleason skoru tümördeki en baskın ve 2.en baskın desen numaraları toplanarak hesaplanır ve International Society of Urological Pathology (ISUP) skoruna dönüştürülebilir ki bu skortlama sisteminde derece grupları 1-5 arasında olup 7. derece tümörlerin farklı prognozunu daha iyi açıklar (10).

Tablo 1. Gleason skor grupları.

Gleason skoru yükseldikçe glandların deformasyonunda belirginleşme gözlenir ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım giderek düşer (11,12).

<p>Grade 1: Gleason skoru <6</p> <p>Sadece sınırlı bir alanda ve iyi formlu bezlerden oluşan patoloji</p> <p>5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım %96</p>
<p>Grade 2: Gleason skoru 3+4=7</p> <p>Kötü şekilli/kaynaşmış/kribriform bezlerin daha az görüldüğü, ağırlıklı olarak iyi formlu bezler</p> <p>5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım %88</p>

<p>Grade 3: Gleason skoru 4+3=7</p> <p>Kötü şekilli/kaynaşmış/kribriiform bezlerin ağırlıklı olduğu; daha az olarak iyi formlu bezler</p> <p>5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım %63</p>
<p>Grade 4: Gleason skoru 4+4=8; 3+5=8 ya da 5+3=8</p> <p>Sadece kötü şekilli/kaynaşmış/kribriiform bezlerin varlığı; iyi formlu bezler ağırlıklı ve az bir kısmı bezden yoksun; ya da çoğunlukla bezden yoksun ve az bir kısmı iyi formlu bezlerden oluşan patoloji</p> <p>5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım %48</p>
<p>Grade 5: Gleason skoru 9-10</p> <p>Kötü şekilli/kaynaşmış/kribriiform bezler olsun ya da olmasın bezden yoksun patoloji (nekroz eşlik edebilir)</p> <p>5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım %26</p>

PCa genelde asiner morfolojide olmakla birlikte musinöz veya duktal adenoca alttıpi olarak da görülebilir (13). Nadiren nöroenokin <2% veya sarkomatoid <1% alttıpleri de görülebilmekte olup kötü prognozludur (14,15).

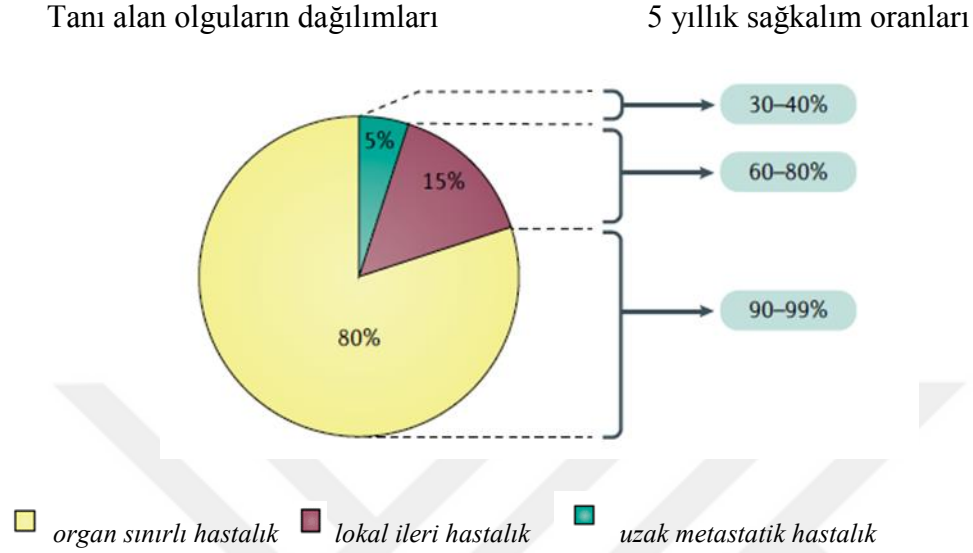
2.3 Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Hastalığın Seyri

PSA genel olarak prostat epiteli tarafından salgılanan hem benign hem de malign durumlarda yükselebilen organa özgü bir glikoproteindir.

Serum PSA (prostat spesifik antijen) seviyeleri ile hastalığın lokalizasyonu, uygulanan tedavi arasındaki ilişkisine bağlı olarak PCa'nın doğal seyri dört farklı hastalık grubunda değerlendirilebilir. İlk aşamada hastalık lokalize olup radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapi gibi küratif tedavi seçenekleri (RT) uygulanır.

Hasta ilk aşamada tedavi edilmemişse kastrasyonsuz PSA progresyonu aşaması başlar. Diğer gruplar ise kastrasyona duyarlı metastatik hastalık (mCSPC) ve kastrasyona

dirençli metastatik hastalıktır (mCRPC). PCa'nın metastatik olması durumunda 5 yıl içinde hastaların %30'unda ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir. mCRPC'li hastaların sağkalımı sadece 14 aydır (16,17).



Şekil 2. Tanı anında hastalık yaygınlığı ve sağkalım oranları.

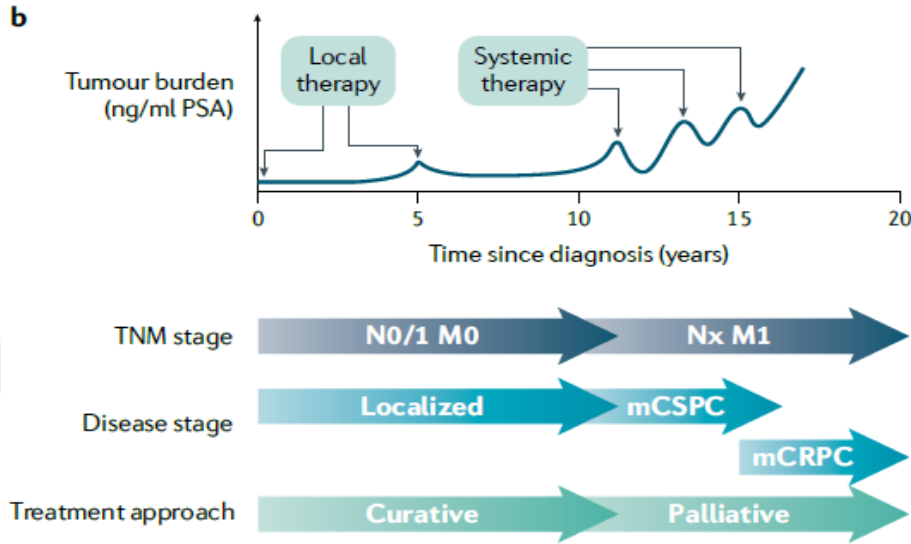
Tanı anında hastalık yaygınlığı ve sağkalım oranları. Pca tanı anında çoğunlukla prostat bezinde lokalizedir (%80). Olguların daha küçük bir bölümünde (%15) bölgesel lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz (%5) mevcuttur. 5 yıllık sağkalım lokalize hastalıkta (%60-99) iken, uzak metastaz varlığında bu oran %30-40 civarındadır (10,22,23).

Metastatik hastalık durumunda esas olan hormonoterapidir. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile 18-24 aylık süre boyunca PCa'nın ilerlemesi çoğunlukla inhibe olur (18). Uygun ADT'ye rağmen hastalık ilerlerse bu mCRPC (19) olarak tanımlanır. Bu evredeki hastalığın tedavisinde verilen birçok ajanın sağkalıma değişken faydaları vardır. Örneğin, abirateron, enzalutamid ve apalutamid androjen sentezini bloke ederek PCa progresyonunun androjenik stimülasyonunu inhibe eder (20).

Bunun yanında yüksek metastatik yükü olan hastalar için dosetaksel; ya da dosetaksel tedavisinden sonra kabazitaksel gibi sistemik taksan bazlı kemoterapiler de mevcuttur. Sipueleucel-T kemik hedefli radyofarmasötik ajan olan radyum-223 (223Ra) ile daha az sıklıkta olmakla birlikte kullanılmaktadır (21).

Tümör yükü tanı konulduğundan itibaren PSA seviyelerine göre değerlendirilir ve lokal ya da sistemik tedaviye yanıtız hastalarda PSA seviyesi yükselir. Bu agresif kanserler

ileri evre ve mCRCP ile seyretmekte olup, tedavi protokolü de küratiften palyatife döner (Şekil 3).



Şekil 3. Tümör yüküne göre tedavi yönetimi ve hastalık seyri (10).

Lokalize prostat kanseri olan hastalar çok iyi bir prognoza sahiptir (24), ancak prostat kanserli olguların %15'inde PSA seviyeleri 20 ng/mL'nin üzerinde; Gleason skorları ise 8 veya daha yüksek olup bu hastalar yüksek riskli hastalık sınıfında değerlendirilir (25).

2.4 Kastrasyona Dirençli Metastatik Prostat Karsinomu

Androjenler prostat dokusunun normal gelişimi ve farklılaşması için gerekli olduğu gibi aynı zamanda prostat kanserinin başlaması ve ilerlemesinde de rol oynarlar. Bu yüzden androjen reseptörü (AR) sinyalini bloke eden androjen deprivasyon tedavisi metastatik prostat kanseri tedavisinde standarttır (26,27). Bununla birlikte ADT küratif bir tedavi yöntemi değildir. Çoğu prostat kanseri nihayetinde ADT'ye ve kastrasyona dirençli (CR) bir fenotip haline gelir.

CR fenotipi prostat kanseri hücrelerinde çeşitli mekanizmalarla meydana gelebilir. Dolaşımda mevcut rezidü androjenlerin sirkülasyonu sürdürmek için androjen reseptör düzeyinde artışa sebep olması, ligand bağlama bölgesinde meydana gelen AR mutasyonları,

tümör içi androjen biyosentezi ve/veya ligandan bağımsız olarak ErbB-2 gibi growth faktör sinyali yollarıyla androjen reseptör aktivasyonu bu mekanizmalara örnektir (28,29).

Nöroendokrin (NE) benzeri prostat kanseri hücreleri de CR fenotipini destekleyebilir. Normal bir prostat dokusunda otantik NE hücreleri küçük bir popülasyondur ve prostat kanseri vakalarının %5'inden azını oluşturur. Buna rağmen, CR tümörlerinin %60'ının NE-benzeri hücreler barındırdığı görülmüştür (30,31).

3. PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME

Hasta yönetiminde görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır. PSA düzeyi yüksek olan hastalarda evrelemede Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi, Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) kullanılmaktadır.

Lokal hastalık, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazın tespit edilmesi tedavi planlaması açısından önem taşımaktadır. PET/BT hibrit bir moleküler görüntüleme yöntemi olup, eş zamanlı fonksiyonel ve morfolojik bilgi sağlamaktadır. PET/BT, özellikle onkolojik hasta grubunda malignitelerin evreleme, yeniden evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli radyofarmasötiklerin üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir.

3.1 GA-68 PSMA PET/BT

PSMA prostatik epitel tarafından eksprese edilen, folat hidrolaz aktivitesine sahip, glutamat karboksipeptidaz 2 veya N-asetil- L-aspartil-L-glutamat peptidaz olarak bilinen, 750 aminoasitten oluşan bir tip II transmembran glikoproteinidir. Genellikle kötü diferansiye, metastatik ve hormonoterapiye dirençli prostat karsinomlarında yüksek PSMA ekspresyonu gözlenir.

Ga-68, Ge-68/Ga-68 jeneratör sisteminden elde edilen, %89 oranında pozitron emisyonu bulunan ve yarı ömrü 67.6 dakika olan bir PET ajanıdır. PSMA'ya spesifik küçük molekül ağırlıklı ligandlar ile etkin bağlanma özelliği bulunmaktadır.

Prostat kanserinde Ga-68 PSMA PET'in, kemik sintigrafisi, BT gibi diğer

görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü birçok metaanalizin sonucunda bilinmektedir. 2020'de Avrupa Ürolojisi Kongresinde bu sistematik inceleme ve meta-analizlerin sonuçları doğrultusunda; "*Ga-68-PSMA pozitron emisyon tomografisi (PET); özellikle PET öncesi prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri düşük olan >0.2 ng/ml (%33) ve 0.2–0.5 ng/ml (%45) metastazların biyokimyasal nüks ve tespitini kolaylaştırır*" yönergesi yayınlanmıştır. Ga-68 PSMA PET görüntüleme daha sonra Avrupa Üroloji Birliği ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın yönergelerine de dahil edilmiştir (70).

Prostat kanserinde tedavi yanıtını değerlendirmede Ga-68 PSMA PET/BT'nin standardizasyonu alanında çalışmalar devam etmektedir. Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirilirken PSMA tutulum yoğunluğu ve yaygınlığı anatomik bulgular eşliğinde tedavi öncesi görüntüleri ile karşılaştırılarak yorumlanır.

Yüksek riskli PCa'da primer tedavi öncesi (cerrahi veya RT) Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ile hastalığın lokalize, oligometastatik ya da yaygın metastatik nitelikte olup olmadığı değerlendirilerek lokal, bölgesel veya sistemik tedavi planlaması yapılır.

Güncel EANM Lu-177 PSMA tedavi kılavuzunda PRLT (Peptid Radyoligand Terapi) yanıtını değerlendirmede PSA yanı sıra kesitsel görüntülemelerin, tercihen Ga-68 PSMA PET olmak üzere her 2 siklus sonrasında yapılması önerilmektedir.

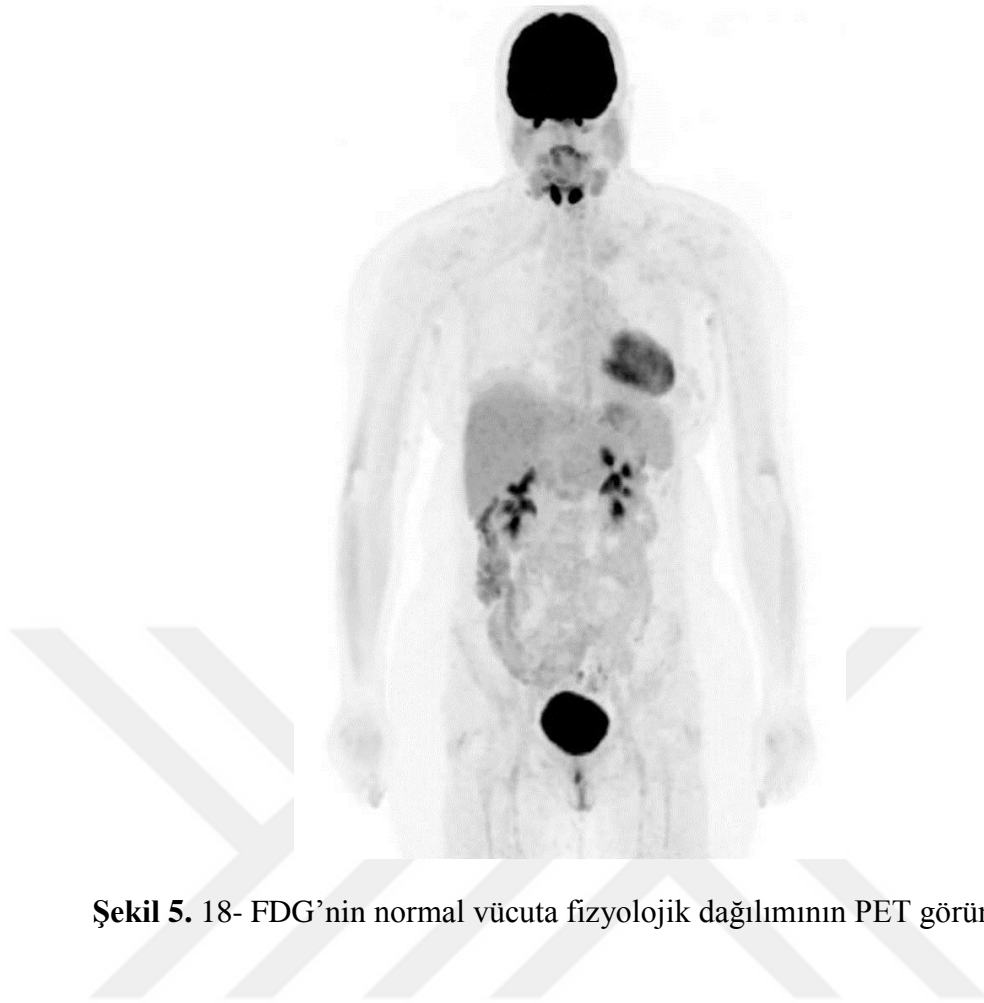
Ga-68 PSMA fizyolojik olarak; lakrimal/submandibuler/sublingual ve parotis bezlerinde; karaciğer, dalak, ince barsak, kolon ve böbreklerde normal biyodağılım gösterir. Radyofarmasötik öncelikle böbreklerde atılıma uğramakla birlikte kısmen hepatobilier klerensi de mevcuttur. Ayrıca çölyak ganglialar düşük düzeyde Ga-68 PSMA tutulumu gösterir.



Şekil 4. Ga-68 PSMA'nın fizyolojik dağılımının normal vücutta PET görüntüsü

3.2 18F-FDG (Flor-18 Florodeoksiglukoz) PET/BT

FDG-18 FDG PET onkolojide tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıt değerlendirme aşamalarında uygulanabilen duyarlılığı kanıtlanmış bir görüntüleme yöntemidir. Flor-18 siklotronda üretilen, pozitron yayan ve kısa yarı ömre (109,7 dk) sahip bir radyonüklittir. Günümüzde en yaygın kullanılan PET ajanı Flor-18 (F-18) ile işaretli glukoz analogu olan florodeoksiglukozdur (FDG) olup; IV enjeksiyondan yaklaşık 1 sa sonra beyin, kalp, böbreklerde ve üriner sistemde fizyolojik F-18 FDG tutulumu izlenir. F-18 FDG böbreklerle atılır ve mesanede akümüasyonu görülür.



Şekil 5. 18- FDG'nin normal vücuta fizyolojik dağılımının PET görüntüsü

F-18 FDG glikoz metabolizmasını yansıtmakta olup; tümör hücrelerinde glikoliz metabolizması ile tutulur. Bu mekanizmada hücre membranında bulunan glukoz transporter-1(GLUT-1) önemli rol oynar. Prostat kanserinde GLUT-1 düşük düzeyde ifade edildiğinden; prostat kanserinde diğer malignitelere göre daha düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu görülür. Bunun yanı sıra mesane lümenindeki fizyolojik FDG akümüasyonu prostat dokusunda olası FDG ekspresyonunu maskeleyebilmektedir. Ayrıca FDG PET görüntüleme benign prostat hiperplazisi ile tümöral dokuyu ayırt etmede genellikle başarısızdır. Bu nedenle F-18 FDG, PCa'nın primer tanısında ideal bir radyofarmasötik ajan değildir.

FDG PET/BT prostat kanseri görüntülemesinde birçok klinikte rutin olarak kullanılmamaktadır. FDG ve PSMA ile dual yapılan görüntülemenin maliyet ve uygulanabilirlik açısından rutin pratikte kullanımı kısıtlı olmasına rağmen, PRLT için uygun hastaların taranmasında değerli görünmektedir. 18F-FDG PET ile görüntüleme; klinik ve/veya biyokimyasal yanıtları yeterli olan, ya da 68Ga-PSMA'da kısmi tedavi yanıtı

gözlenen vakalar için endike olabilir. Bu uygulama artık yetersiz düzeyde PSMA reseptörü ifade eden olgularda muhtemel metastatik lezyonların saptanmasına olanak sağlayabilir. FDG'nin PSMA ile uyumsuz uptake düzeyi çoğu zaman kötü bir prognozün göstergesidir (71,72).

4. PROSTAT KANSERİNDE GÜNCEL TEDAVİ STRATEJİLERİ

Günümüzde prostat kanserinin tedavisine yönelik FDA (ABD Gıda ve İlaç İdaresi) yönergeleri doğrultusunda organize edilmiş bir yol haritası mevcuttur. Ancak bu seçeneklerin hiçbiri küratif olmayıp, hastalık çoğu zaman kısa bir süre sonra ilerlemektedir. Prostat kanserinden ölümlerin çoğu kastrasyona dirençli prostat kanserinden kaynaklanmaktadır. 2018'de yayınlanmış olan Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) kılavuzları, mCRPC'li hastalarda birinci basamak (L1) tedavi olarak ADT ile abirateron kombinasyonunu önermiştir (32). Tanımlanan ilaçlar genel sağkalımı ortalama birkaç ay uzatmaktadır (33,34). Rutin pratikte, 1.basamak tedavisine devam eden hastaların yarısı 2.basamak; 2.basamak tedavisine devam eden hastaların yarısı da üçüncü hat tedavisine gereksinim duymaktadır (35,36).

L1 tedavisi günümüzde çoğunlukla ADT ile bir androjen reseptör yolağı inhibitörü (ARPI) kombinasyonundan (37); L2 tedavisi ise sıklıkla dosetakselden oluşur (38). Ancak bazı merkezler hala L1 tedavisi olarak kemoterapi ve L2 tedavisi olarak ARPI kullanımını uygun görmektedir. L3 tedavisi çoğunlukla kabazitaksele yanıt verme olasılığı yüksek olan hastalardan oluşur (36).

Son yıllarda abirateron, enzalutamid ve kabazitaksel ile L3 tedavisini araştıran randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur (39). Lu-PSMA 177 bazlı radyoligand tedavisi alan son dönem mCRPC'li hastalarda L3 tedavilerine oranla daha iyi PSA yanıtları olduğu gösterilmiştir (35,40,41,42). Bununla ilgili olarak yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışma olan TheraP çalışmasında; L3 tedavi basamağında PRLT uygulamasının kabazitaksele kıyasla, hem PSA yanıtı ile hem de radyografik olarak daha uzun progresyonsuz sağkalım gösterdiği saptanmıştır (43).

4.1 Cerrahi ve radyoterapi

Düşük riskli prostat kanserli olgularda aktif gözlem tercih edilebilen yöntem olsa da belli başlı diğer stratejiler de lokalize hastalık yönetiminde kullanılabilir (44). Bunlardan

cerrahi tedavi, eksternal beam RT (EBRT) ve brakiterapi, lokalize prostat kanseri için yaygın kullanılan tedavi rejimleridir. EBRT genellikle yüksek riskli hastalarda kullanılırken, brakiterapi düşük riskli hastalarda daha etkilidir (45,46). Prostat kanseri için birincil olarak cerrahi uygun bir tedavi seçeneğidir ve histopatolojik tümör analizine de olanak sağlar (47).

Cerrahinin mortalite, hastalık progresyonu ve metastaz açısından aktif izlemde daha faydalı olduğu gösterilmiştir (48). Cerrahi ve radyoterapi, lokalize hastalıkta savunmanın ilk hattı olmaya devam etmektedir. Ancak düşük riskli hastalar için ölüm oranında aktif sürveyans, cerrahi veya radyoterapi arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmektedir (49).

4.2 Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)

ADT metastatik prostat kanseri tedavisinde standart olup; orşiektomi, medikal kastrasyon, antiandrojen tedavisi ve/veya bunların kombinasyonlarından oluşur. Medikal kastrasyon testesteron üretimini engelleyerek kanser hücrelerinin uyarımını azaltan kimyasalları ifade eder. Şu an için kastrasyonda kullanılan kimyasallar luteinize edici hormon salan hormon (LHRH) veya gonadotropin salan hormon (GnRH) agonistleri ya da antagonistlerini kapsar (50, 51).

Tipik olarak androjenler öncelikle testislerde ve adrenal bezlerde üretilir. Bununla birlikte CR prostat kanseri (kastrasyon dirençli) hücrelerinin yaklaşık %50'si intrakrin düzenleme sergiler, yani kolesterolden de novo testosteron biyosentezini gerçekleştirebilirler (52, 53). Bu nedenle, CR prostat kanserini tedavi etmek için yeni bir yol, androjen biyosentezini inhibe etmektir. Bu hücrelerde ADT'nin etkinliğini arttırmak için abirateron asetat gibi androjen biyosentez inhibitörleri medikal veya cerrahi kastrasyon ile kullanılır.

Daha önce kemoterapi görmemiş CR prostat ca'da abirateron tedavisi üzerine yapılmış bir faz III klinik deneyi (NCT00887198) hastalarda genel sağkalımda 3,7 aylık bir artış sağlamanın yanı sıra, kemoterapi ve PSA progresyonunun başlamasına kadar geçen süreyi de uzattığı belirlenmiştir (54). Bir başka faz III denemesinde (NCT00638690) docetaxel ile progresyondan sonra abirateron kullanımının hastalarda genel sağkalımı 4 ay; progresyonsuz sağkalımı 2 ay uzattığı tespit edilmiştir (55). Bu iki çalışma 2011 yılında abirateron asetatın kemoterapi almamış CR hastalarda ayrıca dozetaksel direncinde prostat kanseri tedavisi için FDA onayı almasına öncülük etmiştir. Diğer bir antiandrojen sınıfı nükleer translokasyon ve DNA bağlanmasını bloke eden AR antagonisti ajan olan bicalutamid (Casodex) ve ikinci nesil ajan enzalutamide (Xtandi), sırasıyla 1995 ve 2012'de prostat kanseri tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Faz III AFFIRM denemesinin

(NCT00974311) belirlediğinde göre; dosetaksel tedavisi sonrası enzalutamide kullanımı CR prostat kanserinde sağkalım süresini 5 ay uzatmaktadır (56).

4.3 Taksanlar

Taksanlar, mikrotübülleri stabilize ederek hücre bölünmesini önleyen, böylece hızla bölünen tümör hücrelerinin ölümünü sağlayan antikanser ajanlardır. Paklitaksel (Taxol), (FDA tarafından 1998'de onaylanmış olup anti-mikrotübül ajanların ilk bulunan ve kanser tedavilerinde en yaygın kullanılanıdır. Docetaxel (Taxotere) de CR prostat kanseri için FDA onaylı birkaç ilaçtan biridir. Dosetakselin Prednizon ile kombinasyonun mitoksantron ile kıyaslandığında 2,4 aylık bir sağkalım avantajı sağladığı bildirilmektedir (57).

Cabazitaxel (Jevtana) taksan ailesinin bir başka üyesidir. Çeşitli kanserlerde dosetaksel direnciyle mücadelede kullanılır. Bununla birlikte her iki taksanda da ABC1 taşıyıcı P-glikoproteinini up regülasyonu yoluyla direnç meydana gelebilir (57,58). Taksanların oldukça toksik olduğu ve sıklıkla hastalarda ciddi yan etkilere yol açtığı unutulmamalıdır (57). Bu nedenle, daha selektif bileşiklerin geliştirilmesi devam etmektedir.

4.4 Sipuleucel-T

Sipuleucel-T, lökoferez ile üretilen periferik kan mononükleer hücrelerinden elde edilen bir immünoloji ürünüdür. Dendritik hücreler hastaya infüze edilmeden önce prostatik asit fosfatazın (PACP) prostat epiteline özgü bir rekombinant füzyon proteini olan PA2024 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ile kültürlenir (59,60).

PACP, prostat epiteline özgü bir diferensiasyon antijenidir (59,60). Prostat kanserlerinin yaklaşık %95'inde eksprese edilirken, GM-CSF dendritik hücre olgunlaşmasını ve aktivasyonunu sağlar. Bu otolog dendritik hücrelerin infüzyonu ile hastanın immün sistemi, özellikle antitümör T hücreleri uyarılır. Bu immünoterapinin CR prostat kanserli hastalarda 4,5 ay sağkalım avantajı sağladığı ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir (61,62).

IMPACT çalışması, düşük PSA seviyelerine sahip hastaların Sipuleucel-T'den en büyük faydayı gördüğünü göstermiştir (63). Sipuleucel-T 2010 yılında asemptomatik veya minimal semptomatik metastatik CR prostat kanseri olan hastalarda dosetaksel tedavisinden önce veya sonra, birinci veya ikinci basamak tedavi olarak FDA tarafından onaylanmıştır (64).

T hücre aktivatörü ipilimumab ve anti-ErbB-2 antikoru trastuzumab ve pertuzumab da dahil prostat kanserinin tedavisinde kullanılabilecek immünolojik ürünlerin deneme çalışmaları şu an için devam etmektedir.

4.5 Radyum-223 diklorür (radyum-223, Xofigo)

Radyum-223 DNA çift sarmal kırıkları ve hücre ölümüne neden olan düşük seviyelerde alfa parçacık radyasyonu yayar. Aynı zamanda bir kalsiyum mimetiğidir. ALSYMPCA denemesi (Alpharadin) tek başına Radyum-223 un mCRPC’de kullanımını test eden çalışmada (NCT00699751); tüm hasta alt gruplarında Radyum-223’ün plasebo hastalarına göre daha uzun genel sağkalım (14.9 aya karşı 11.3 ay) ve daha az yan etki ile önemli bir etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (65). Bununla birlikte, Abirateron ile Radium-223’ü kombine eden ERA 223 adlı çalışmada; kemik lezyonsuz sağkalımda hiçbir gelişme olmamış, hatta bu kombinasyonla kemik fraktürlerinde artış gözlenmiştir (66). Bu nedenle, osteoprotektif ajanların Radium-223’ün enzalutamid ile kombinasyonlarında önerilmiş olup çalışmalar devam etmektedir (PEACE III denemesi).

4.6 Teranostik Tedavi Yöntemleri

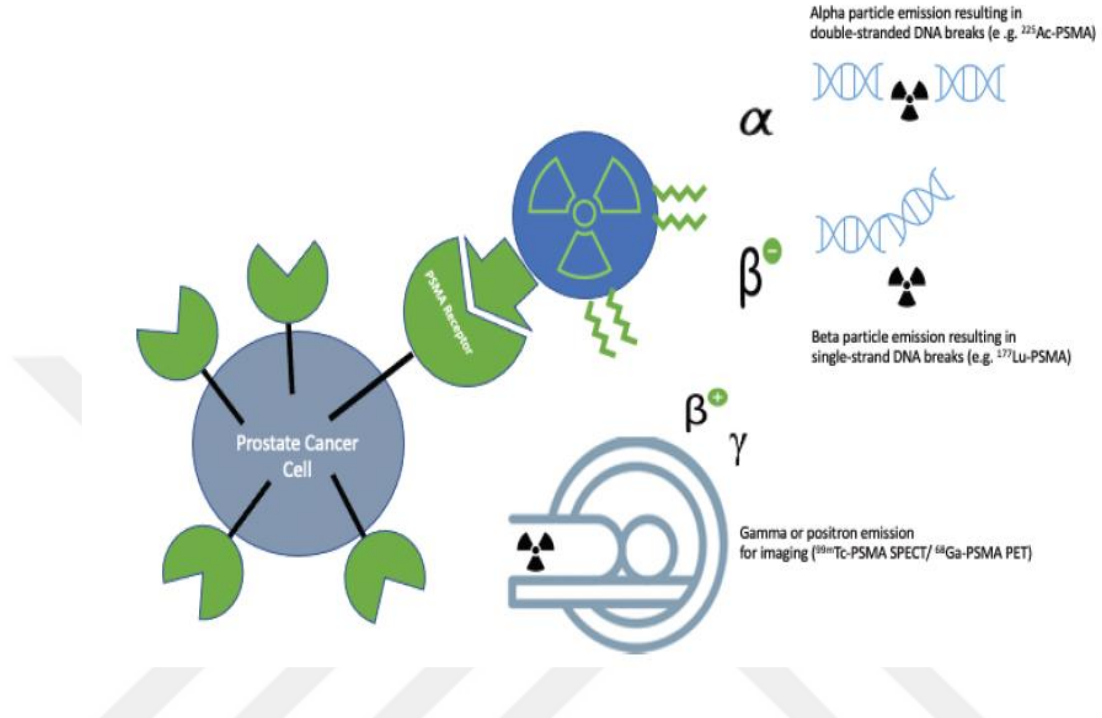
Lokalize prostat kanser tedavisinin temelini prostatektomi, aktif gözlem ve/veya radyasyon tedavisi oluştururken; metastatik hastalar tek başına androjen ablasyonu veya buna Doseetaksel, Abirateron, Enzalutamid, Kabazitaksel ve Sipuleusel-T (Sip-T) gibi ajanların kombinasyonu ile tedavi edilir (67).

Bahsedilen bu tedavilere rağmen, çoğu hasta nihayetinde sınırlı medyan sağkalım ve ciddi morbidite ile seyreden kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserine ilerler.

Onkolojide teranostik (terapötik&diyagnostik) yaklaşım, tanısal bir radyoizotop ile belirli bir moleküler hedefi görüntüleme ve daha sonra tanısal görüntülerde yeterli hedef molekül ekspresyonu gösteren hastanın tedavisinde terapötik bir izotopla değiştirme prensibine dayanır. Radyoizotop çiftleri genellikle terapötik ajanın tanısal ajanla aynı şekilde dağılmasını sağlamak için benzer fiziksel ve kimyasal özelliklerde seçilir.

Bu kavramın en erken örneği, görüntülemenin ¹²³I ve tedavinin ¹³¹I ile yapıldığı tiroid kanseri görüntüleme ve tedavisinde radyoaktif iyot kullanımınıdır. Böyle bir teranostik çiftin bir başka örneği ⁶⁸Ga-PSMA (Galyum-68 prostat spesifik membran antijeni) ve ¹⁷⁷Lu-PSMA (Lutetium-177 prostat spesifik membran antijeni)’dir.

5). Radyoaktif izotop ve hedef molekül bir ligand veya şelatör (68,69) ile bağlanır (şekil



Şekil 6. Radyonüklid seçimine göre kanser tespiti ve/veya tedavisi için PSMA reseptör hedeflemesinin şematik gösterimi (83).

Teranostik bir yaklaşım planlandığında, hastaların seçimi ve takibi için Teknesyum-99 (99mTc) veya Flor-18 (18F) etiketli PSMA bazlı görüntülemeler kullanılabilir. Ancak bugüne kadar bu konuda en başarılı radyofarmasötiğin 68Ga-PSMA olduğu doğrulanmıştır.

4.6.1 LU-177 PSMA

PSMA reseptörünün prostat kanser hücreleri üzerindeki ekspresyon yoğunluğu Gleason skoruna bağlı olarak, özellikle de kastrasyona dirençli prostat kanserinde belirgin artmakta olup bu durum onu radyonüklid tedavisi için ideal bir hedef haline getirir (73,74). PSMA reseptörüne spesifik olarak bağlanan farmasötikler PSMA-11 ve PSMA-617 olarak mevcuttur. Bu moleküller bir şelatör yardımıyla (tedavi için PSMA-617 kullanılması durumunda DOTA, tanı için PSMA-11 kullanılması durumunda diyatik asit ile) bağlanarak;

PSMA'ya yüksek afinite ve özgüllükle bağlanan glutamat-üre-lizin bileşiğine dönüşür.

PSMA-617, sadece radyometreyi değiştirerek hem görüntüleme hem de tedavi için kullanılabilir bir teranostik izotoptur. Bununla birlikte, klinik uygulamada tanısal evrelemede genellikle PSMA-11; tedavi için ise daha uygun olan dota-analogu PSMA-617 kullanılır (75,76).

¹⁷⁷Lu, 0.1 ile 1 MeV arasındaki enerjilerle 1 ila 10 mm arasında bir aralığa sahip beta parçacıkların (β^-) emisyonu ile oluşan terapötik bir izotop olup, hedef kanser hücrelerinin DNA'sında multipl tek iplik kırılmalarına neden olur.

4.6.1.1 Lu- 177 PSMA'nın Uygulama Şekli

Tedavi için uygun hastalar çoğunlukla ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT ile yapılan PSMA hedefli görüntülemeden sonra PSMA ekspresyon düzeyine göre seçilir ve kemik iliği supresyonu veya böbrek yetmezliği gibi tedavi kontraendikasyonları açısından da değerlendirilir (77,78). Şu an için ¹⁷⁷Lu-PSMA radyoligand tedavisi tüm geleneksel tedavi seçenekleri tükendiğinde uygulanabilmekte olup; köklü tedaviler arasındaki sıralaması ise belirsizdir.

4.6.1.2 Lu- 177 PSMA'nın etkinliği, güvenliği ve sonuçları

Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri için yapılan yeni bir meta-analiz ve sistematik incelemede; standart tedavilere yanıtız ileri evre hastalıkta Lu-177 PRLT'nin düşük toksisite profiline sahip etkili bir tedavi olduğu öne sürülmüştür (76). Düşük toksisitesi göz önüne alındığında; Lu-177 PSMA RLT ayrıca docetaxel tedavisini tolere edemeyen veya diffüz kemik iliği tutulumu olan hastalar için de ideal bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca standart sistemik tedavilerle karşılaştırıldığında, Lu-177 PSMA RLT hafif düzeyde ve geçici toksisite ile PSA düzeyinde azalma yanı sıra genel sağkalım/ progresyonsuz sağkalım süresinde uzama sağlar (79).

4.6.2 AC-225 PSMA

RLT için denenmiş alfa yayıcıları olan Actinium-225 (225Ac), Bizmut-213 (213Bi) ve Radyum-223 (223Ra)-PSMA kullanımı için umut verici bazı kanıtlar sunulmasına karşın (80); insanlarda en kapsamlı şekilde 225Ac-PSMA kullanımı değerlendirilmiş olup, üç alfa yayıcısının içinde en iyi terapötik etkiyi sağlamış görünmektedir. 225Ac-PSMA 9,9 günlük nispeten uzun bir yarı ömre sahip bir alfa yayıcıdır. Bozunması dört alfa ve iki beta parçacığının salınımıyla sonuçlanır ki bu da oldukça sitotoksik bir radyoizotopun uzun yarı ömürlü bir izotopa dönüşümünü sağlar (81).

Bir alfa yayıcısının terapötik kullanımı çeşitli avantajlar sağlar. İnsan dokusundaki kısa doku penetrasyonu ile yüksek lineer enerji transferi, hücre döngüsünden ve oksijenizasyon durumundan büyük ölçüde bağımsız olarak multipl çift zincir DNA kırılmalarına neden olurken; çevredeki hastalıktan etkilenmemiş dokuları nispeten zarar görmeden bırakır. Konvansiyonel tedaviler (kemoterapi veya eksternal radyasyon gibi) dirençle sonuçlandığında alternatif bir tedavi şekli sunar. Preklinik çalışmalarda beta radyasyon ile karşılaştırıldığında potansiyel bir ek avantaj da daha belirgin ‘abscopal’ etkidir. Bu etki, tedavi edilen alanların dışındaki sistemik tümör gerilemesi ile ilgilidir ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi immünoterapi ajanlarıyla kombinasyonları da olumlu etkiler sağlayabilir (81,82).

Alfa yayıcıların daha yüksek ve seçici uptake sağlayan düşük molekül ağırlıklı ligandlarla birleştirilmesi kemik iliği ve hedef dışı dokularda daha az toksisiteye olanak sağlar. Hedefe yönelik alfa tedavileri yıllardır prostat kanseri yanı sıra beyin tümörleri, nöro-endokrin tümörlerin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (81). Hedefe yönelik alfa tedavisinin diğer konvansiyonel tedavi yöntemleriyle birlikte diffüz kemik iliği infiltrasyonu olan ve konvansiyonel tedaviye dirençli hale gelen diğer hastalarda mikrometastazların ablasyonu için kullanılması özellikle uygun görünmektedir (81), ancak standardize edilmiş uluslararası yönergeler hala eksiktir.

4.6.3 LU-177 PSMA ve AC- 225 PSMA'nın Karşılaştırılması

Hedef radyonüklid tedavilerinin hangi formunun daha etkili olduğunu belirlemeye dair henüz yeterli karşılaştırma yapılmamıştır. Teorik olarak, 225Ac-PSMA tümör hücreleri içinde daha fazla çift zincir DNA kırıklarına yol açarak daha yüksek bir etkinlik sağlamaktadır. Ayrıca, daha kısa doku penetrasyonu sayesinde lezyonların kemik iliğinden

ayrımını β parçacık emisyonu gösteren 177Lu-PSMA'dan daha iyi yaptığından yaygın kemik metastazları olan hastalar için daha uygundur. Ancak yaşam kalitesi üzerinde ihmal edilemez bir öneme sahip tükürük bezlerine olan toksisitesi ise bir dezavantajdır (83).

Bazı merkezler, ağırlıklı olarak yumuşak doku tutulumu olan hastaları 177Lu-PSMA ile tedavi etmeyi ve ağırlıklı iskelet tutulumu olanları (yumuşak doku tutulumu olsun veya olmasın) 225Ac-PSMA ile tedavi etmeyi önermektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma 2021-2022 yılında Ege Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulunun 23.09.2021 tarihli, 21-9.1T/24 karar no'lu izni ve onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma anabilim dalımızda veya dış merkezde kastrasyon ve kemoterapiye dirençli prostat adenokarsinomu tanısı almış olup, onkolog hekimler tarafınca Lu-177 PSMA radyonüklid tedavisi için değerlendirilmek üzere kliniğimize yönlendirilmiş olan 47 hastanın içerisinde seçilmiştir. Bu hastaların 37'sine dual PET çekilmiş olup, 24 hastanın arşivimizde mevcut dosyalarına ulaşılabilmiş, 13 hastanın ise dosyası arşivimizde olmayıp, bilgilerine ancak elektronik hasta dosyası ve e-nabız üzerinden ulaşılmaya çalışılmıştır.

PET görüntülerinde FDG ve PSMA radyofarmasötik tutulum düzeyi karaciğer parankimi referans alınarak görsel olarak değerlendirilmiş; buna göre FDG+/PSMA+, FDG+/ PSMA-, FDG>PSMA, FDG< PSMA, FDG-/PSMA+ kategorilerine ayrılmış; tedavi yanıt değerlendirmeleri de görsel ve tetkik rapor yorumlarına dayanılarak yapılmıştır. Bu kategorilerde metastatik lezyonlar barındırmanın tedaviye yanıtızlıkla korele olup olmadığı araştırılmak istenmiştir.

5.1 İstatistiksel Yöntem

Çalışmada nümerik değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile; kategorik değişkenler ise frekans ve oran değerleri kullanılarak IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı yardımıyla özetlenmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

Nicel değişkenlerde normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. 1.doz ve 3. Doz karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Nümerik değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare (Fisher's exact test) testi ile karşılaştırılmıştır.

5.2 Lu-177 tedavi protokolü

Lu-177 tedavisi için gözlemsel verilere dayanarak her bir seansta 3,7-9,3 GBq (100-250 mCi) doz önerilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda (kreatinin>1.5) ise aktivite miktarı 4,0-5,0 GBq'a azaltılabilmektedir. Yaygın kemik/kemik iliği ya da beyin metastazı olan hastalarda sonraki ilk iki hafta boyunca kortikosteroid tedavisi (prednizolon 20 mg/gün) önerilmektedir.

Tedavi döngüler arasında 6-8 hafta zaman bırakılmakta; döngü sayısı tedavi yanıtı, prognoz ve renal faktörlere bağlı olarak 2-6 arasında değişmektedir. PRLT döngüleri arasında potansiyel hematotoksisiteyi değerlendirmek için her 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmakta olup, bu değerlendirmelerde;

- organ fonksiyonlarında progresif bozulma,
- GFR <30 mL/dk veya kreatinin > üst sınırın 2 katı
- Karaciğer enzimleri > üst sınırının 5 katı
- Miyelosüpresyon (WBC< 2,5×10⁹ /L, Trombosit< 75×10⁹ /L, Hb ≤8 g/dL) oluşu tedaviye kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Kliniğimizde rutin olarak 3. Seanstan yaklaşık 2 ay sonrasında Ga-68 PET/BT görüntüleme ile tedavi yanıtı değerlendirilmektedir. Ancak ilk iki seanstan sonra genel durumda bozulma ve veya PSA progresyonu görülmesi durumunda görüntüleme zamanlaması daha erkene çekilerek (2 seans sonrası) RLT'ye devam etme kararı yeniden değerlendirilmektedir.

6. BULGULAR

6.1 İstatistiksel Bulgular

Dual PET çekilen 28 hastaya Lu 177 tedavisi uygun görülmüş olup;5 hasta sadece 1 doz almış, 5 hasta sadece 2 doz almış, bunlardan 2 'sinin 2.doz sonrası erken kontrol PET'te progresyon izlenmesi üzerine tedavisi sonlandırılmış, 1 hasta tedavi protokolüne alınmış ancak tedaviye gelmemiştir (vefat?).

Dual PET çekilen ancak Lu tedavisi uygun görülemeyen toplam 9 hastanın; 1 tanesinde tek kemik metastazı nedeniyle sistemik tedavi düşünülmedi. 2 hastaya özellikli olgu örnekleri bölümünde değinilecek olup; 2 hasta bu süreçte vefat etmiş, diğer 4 hastanın bir kısmında benzer yoğunlukta dual radyofarmasötik tutulumu diferansiasyon derecesi düşük malignite olarak değerlendirildiğinden tedaviden fayda görmeyeceği düşünüldü ya da bilgilerine hbyz veya e nabız üzerinden vefat ve dış merkeze başvuru nedeniyle ulaşılamadı.

Kliniğimizde ilk başvuruda rutin protokolümüz dahilinde yapılmış Ga68 PSMA ve F18 - FDG PET-BT görüntülemeleri bulunan ve Lu 177 PSMA tedavisinin 3 seanstan oluşan ilk kürü tamamlanmış olan, kastrasyon ve kemoterapiye dirençli prostat karsinomu tanıılı 17 hastanın tedavi yanıt değerlendirme PET-BT görüntülerinde; 8 hastada progresyon (%47.1), 7 hastada parsiyel yanıt (%41.2), 2 hastada stabil yanıt (% 11.8), 0 hastada (%0) tam tanıt izlendi. FDG+/PSMA- olguların %75'i progresse, %25'i parsiyel yanıt, %0 stabil hastalık; FDG>PSMA olguların ise %80'i progresse, %20'si parsiyel yanıt, % 0 stabil hastalık olarak değerlendirildi.

İlk geliş dual PET görüntüleme; FDG+/PSMA- (p:0.294); FDG>PSMA (p:0.131); PSMA+/FDG- (p:0.576); FDG<PSMA (p:1.000); FDG+/PSMA+ (p:1.000) metastatik lezyonlar barındırmanın tedaviye yanıtızsızlıkla (progresif hastalık) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

3 doz Lu 177 tedavisi tamamlanmış dual PET çekilmiş olan toplam 17 hastanın; tamamında kemik metastazı, 9'unda lenf nodu metastazı ve 5'inde diğer metastazlar (karaciğer, akciğer, plevra, sürrenal bez ve meme) mevcut idi.

Olguların ECOG skor dağılımları; %11.8 ECOG 0, %76.5 ECOG 1, %5.9 ECOG 3, %5.9 ECOG 4 idi.

Tablo 2. Lu-177 tedavisi için yönlendirilmiş olan total hasta grubunun klinik verileri

Yaş ortalaması	69.6 yıl
Gleason skor aralığı	6/10- 10/10 arasında değişen,çoğunlukla 9/10
Tedavi öncesi PSA ortalaması	60.1 ng/ml
Kemik metastazı olan	% 91.5
Lenf nodu metastazı olan	% 59.6
Diğer metastazı olan	% 21.3
Dosetaksiel kullanım öyküsü	%29
2.kuşak antiandrojen kullanım öyküsü	% 44
Monoklonal antikor kullanım öyküsü	%12

Tablo 3. 3 seans Lu-177 tedavisi tamamlanan olguların klinik verileri

Yaş ortalaması	66.1 yıl
Tedavi öncesi PSA ortalaması	98.4 ng/ml
1.doz sonrası PSA ortalaması	42.9 ng/ml
2.doz sonrası PSA ortalaması	25.4 ng/ml
3.doz sonrası PSA ortalaması	34.0 ng/ml
Kemik metastazı olan	% 100

Lenf nodu metastazı olan	%52.9
Diğer metastazı olan	%29.4
Dosetaksel kullanım öyküsü	% 41.2
2.kuşak antiandrojen kullanım öyküsü	% 58.8
Monoklonal antikor kullanım öyküsü	% 23.5

Tablo 4. Radyofarmasötik tutulum düzeyine göre tedaviye yanıt oranları

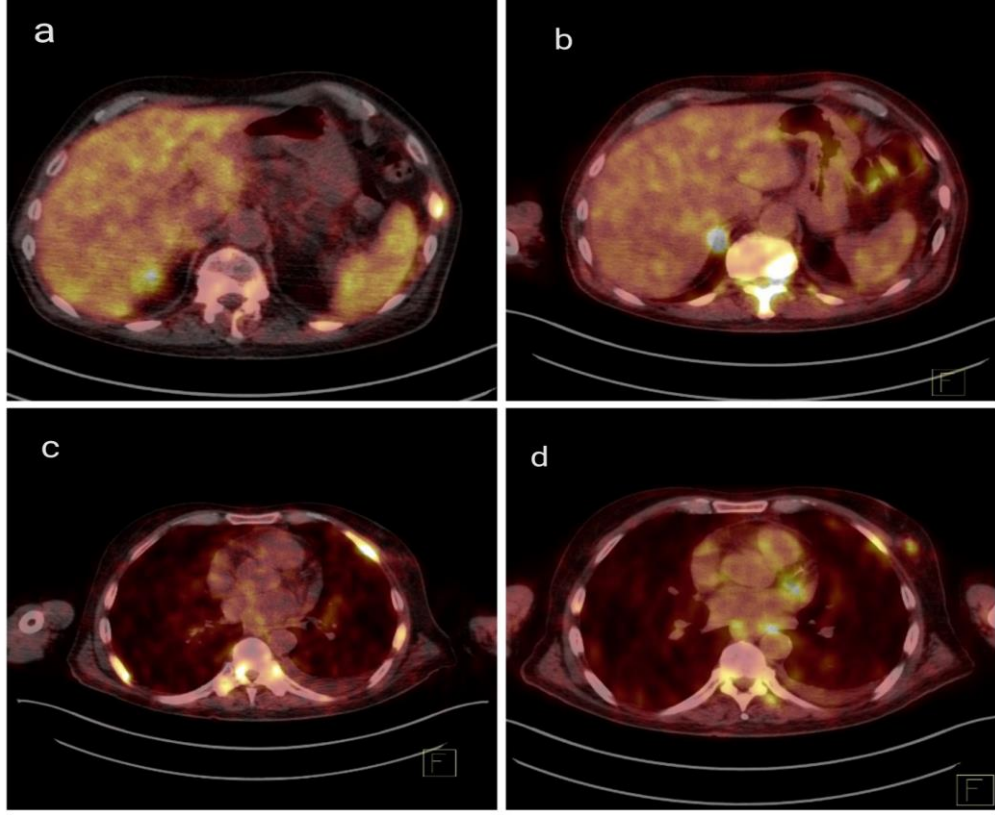
	TAM YANIT	PARSİYEL YANIT	STABİL YANIT	PROGRESİF (YANITSIZ HASTALIK)
FDG+/PSMA+	%0	%40	%13.3	%46.7
FDG+/PSMA-	%0	%25	%0	%75
FDG>PSMA	%0	%20	%0	%80
FDG< PSMA	%0	%37,5	%12.5	%50
FDG-/PSMA +	%0	%38.5	%7.7	%53.8
Toplam hastalar içerisinde	%0	%41.2	% 11.8	%47

6.2 Özellikli Olgu Örnekleri

OLGU 1

Bu olgunun başvuru anında dış merkez Ga-68 PSMA PET/BT'desinde yaygın kemik, LAP, akciğer metastazları mevcut idi. Lu-177 tedavisi öncesi FDG PET'te ilave olarak meme loju (SUVmax:5.2) ve sağ sürrenal bezde metastazla uyumlu hipermetabolik (SUVmax:15) yumuşak doku lezyonları saptandı. Metastatik lezyonlarının çoğunun patolojik PSMA

ekspresyonu göstermesi nedeniyle Lu-177 tedavisi denendi ancak 3 doz tedavi sonrası değerlendirilmede progresyon izlendi.

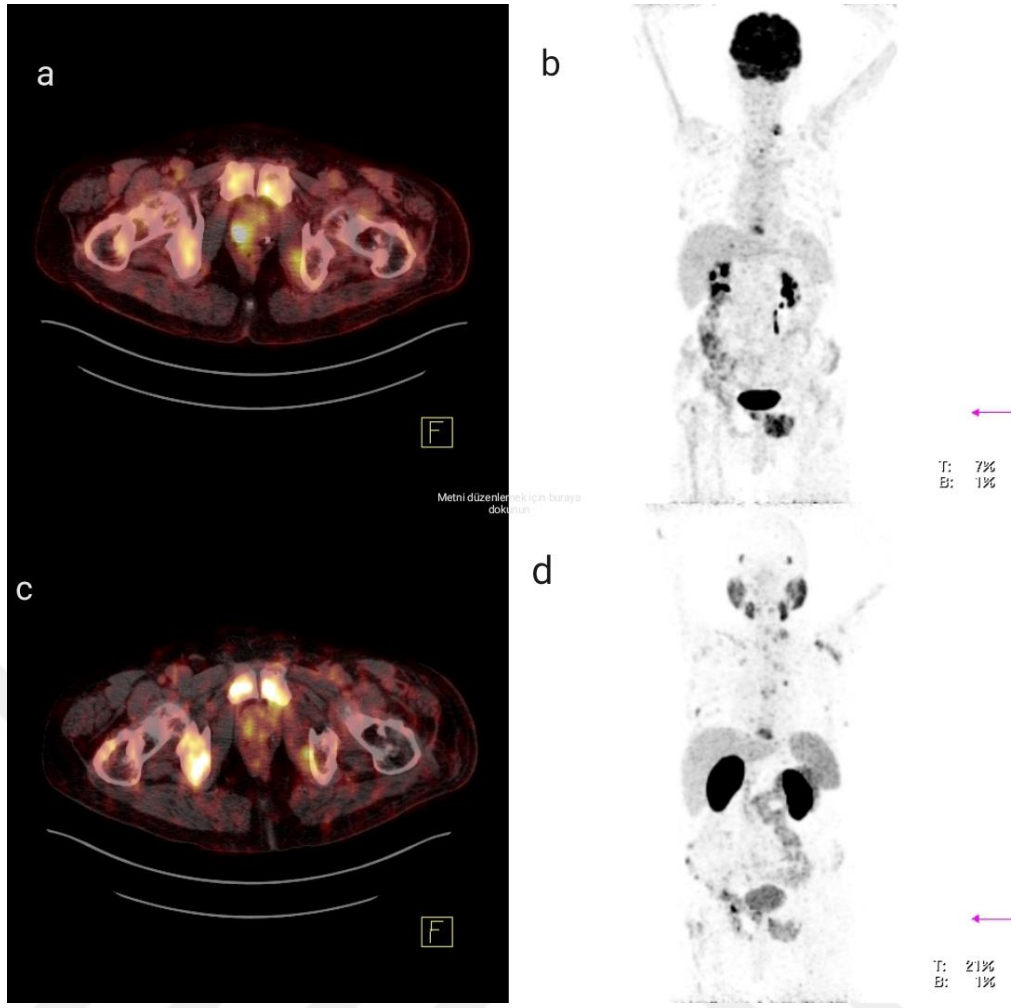


Şekil 7. Olgu 1

Sağ sürrenal bezde (b) ve sol meme lojunda (d) FDG+/PSMA- metastatik yumuşak doku lezyonları izlenmekte.

OLGU 2

Olgunun FDG PET tetkikinde birden fazla kemik lezyonlarının benzer düzeylerde dual radyofarmasötik tutulumu gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca prostat bezinde patolojik PSMA ekspresyonu göstermeyen hipermetabolik tümör odağının varlığı dikkat çekmiştir. Bulgular diferansiyasyon derecesi düşük malignite lehine değerlendirilmiş olup Lu-177 tedavisi için uygun görülmemiştir.

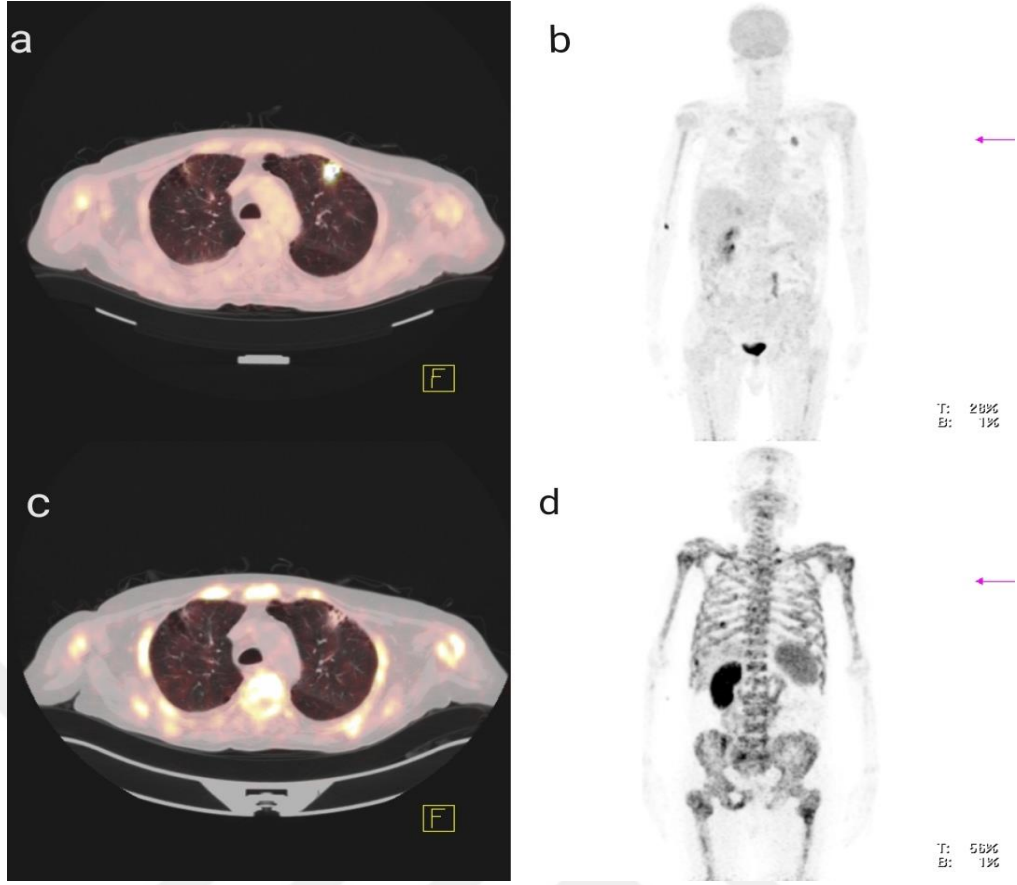


Şekil 8. Olgu 2

FDG PET görüntüsünde prostat bezinde (a,b) izlenen hipermetabolik odağın FDG PET/CT görüntüleri, Ga-68 PET/CT imajlarında (c,d) bu alanda patolojik PSMA tutulumu izlenmemekte.

OLGU 3

Metastatik lezyonları yoğun PSMA eksresyonu gösteren, ancak patolojik FDG tutulumu göstermeyen bu olguda dikkat çeken bulgu; patolojik Ga-68 PSMA ekspresyonu göstermeyen, ancak FDG PET/BT ile hipermetabolik nitelikte olduğu görülen, ikincil malignite kuşkulu akciğer lezyonunun saptanması oldu.

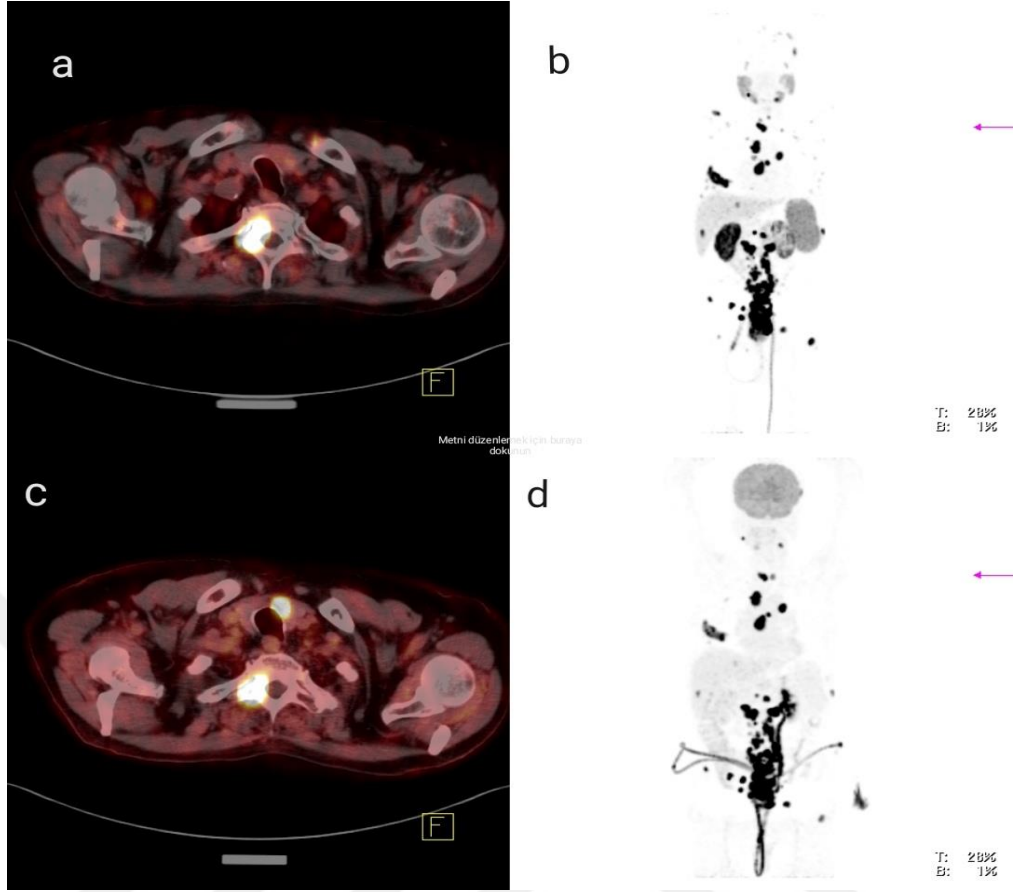


Şekil 9. Olgu 3

Sol akciğer üst lob anterior segmentte hipermetabolik izlenen (a,b) lezyonun PSMA PET görüntülerinde (c,d) radyofarmasötik tutulumu göstermediği görülmektedir.

OLGU 4

Yaygın kemik ,LAP, visceral organ metastazları mevcut bu olguda bir çok lezyonun benzer düzeyde patolojik dual radyofarmasötik gösterdiği izlendi ve düşük diferansiyon dereceli malignite ve eşlik eden komplike ürolojik patolojilerin varlığı nedeniyle Lu-177 tedavi protokolüne alınmadı. Bu olguda dikkat çeken bulgu; FDG PET tetkikinde tiroit bezinde Ga-68 PSMA tetkikinde izlenmeyen, hiperaktif bir nodüle de ait olabileceği gibi metastaz veya 2.malignite açısından kuşku uyandıran hipermetabolik lezyonun varlığı oldu.

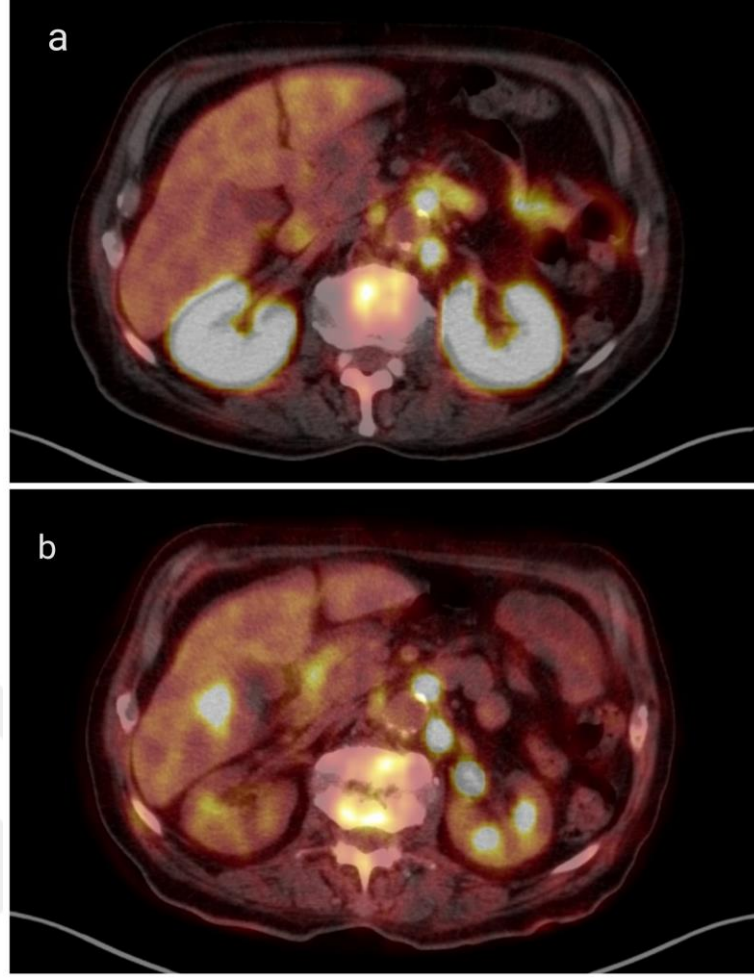


Şekil 10. Olgu 4

Ga-PSMA PET/CT tetkikinde (a,b) patolojik radyofarmasötik tutulumu göstermeyen, ancak FDG PET/CT tetkikinde (c,d) tiroit bezi sol lob yerleşimli hipermetabolik nodüler lezyon izlenmekte.

OLGU 5

Bu olgunun FDG PET ve Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde benzer yoğunlukta radyofarmasötik tutulumu gösteren multipl metastazları mevcuttu ve Lu-177 tedavisi için uygun görülmedi. Olguda dikkat çeken bulgu Ga-68 PSMA ekspresyonu olmayan ancak hipermetabolik nitelikte metastazla uyumlu karaciğer lezyonuna sahip oluşuydu.

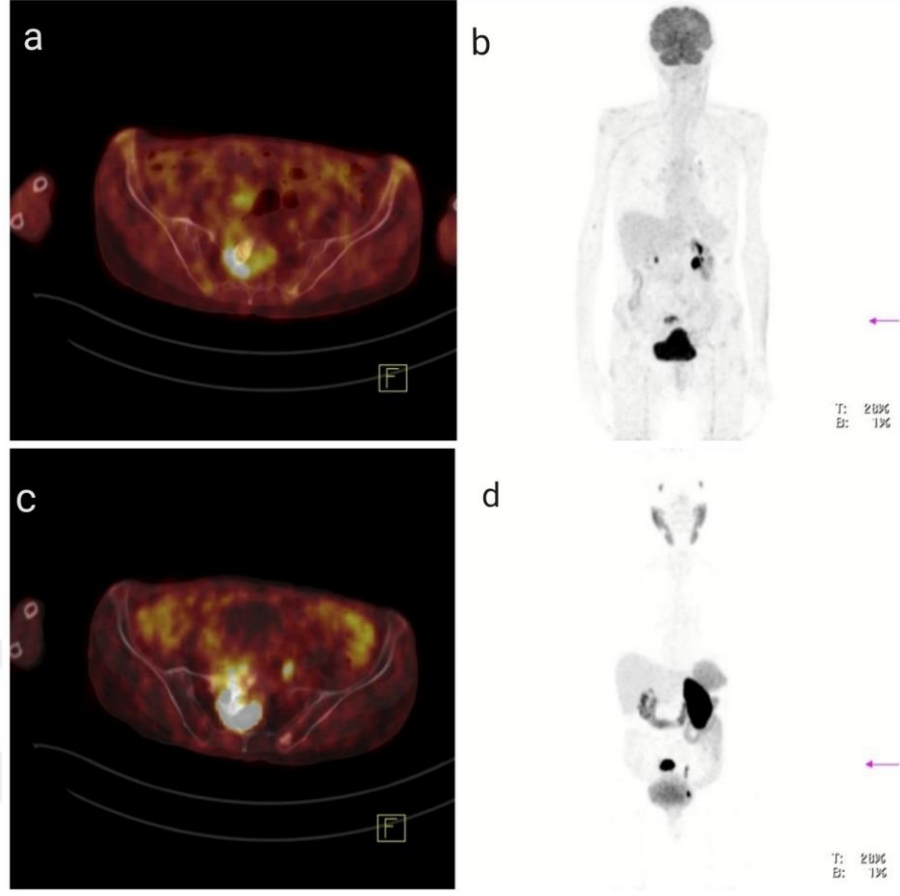


Şekil 11. Olgu 5

Ga-68 PSMA PET/BT’de (a) radyofarmasötik tutulumu göstermeyen ve FDG PET/BT tetkikinde (b) hipermetabolik olarak izlenen metastaz kuşku karaciğer lezyonu izlenmekte.

OLGU 6

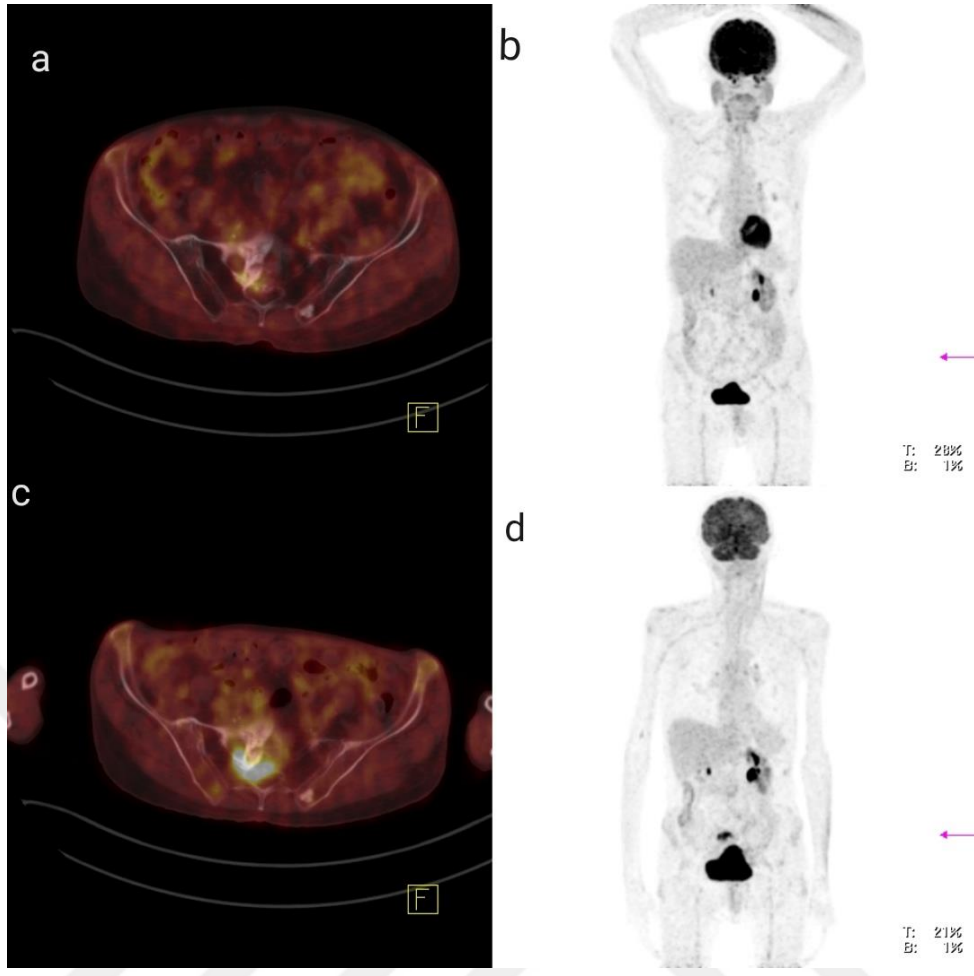
Olgunun ilk başvuru da çekilen dual PET görüntüleme tetkiklerinde sakrumda yoğun PSMA ekspresyonu gösteren, aynı zamanda hipermetabolik (SUVmax:13.3) alan barındıran metastatik lezyonu dikkat çekmişti. Ayrıca diğer kemik yapılarında da PSMA ekspresyonu göstermeyen ancak ılımlı hipermetabolik nitelikte izlenen (SUVmax:2.5-4.4) metastazları mevcut idi.



Şekil 12. Olgu 6

FDG PET (a,b) ve PSMA PET (c,d) görüntülerinde benzer yoğunlukta radyofarmasötik tutulumu gösteren sakrum metastazı izlenmekte.

Olgu yoğun PSMA tutulumu gösteren ve aynı zamanda hipermetabolik olan metasatik lezyonun tek kemikte oluşu ve diğer lezyonların da yetersiz PSMA ekspresyonu göstermesi sebebiyle sistemik Lu 177 tedavisi için uygun görülmemeyerek radyasyon onkolojisine sevk edildi. Takiplerinde pelvik RT sonrası tedaviye dramatik yanıt verdiği gözlenmiştir.

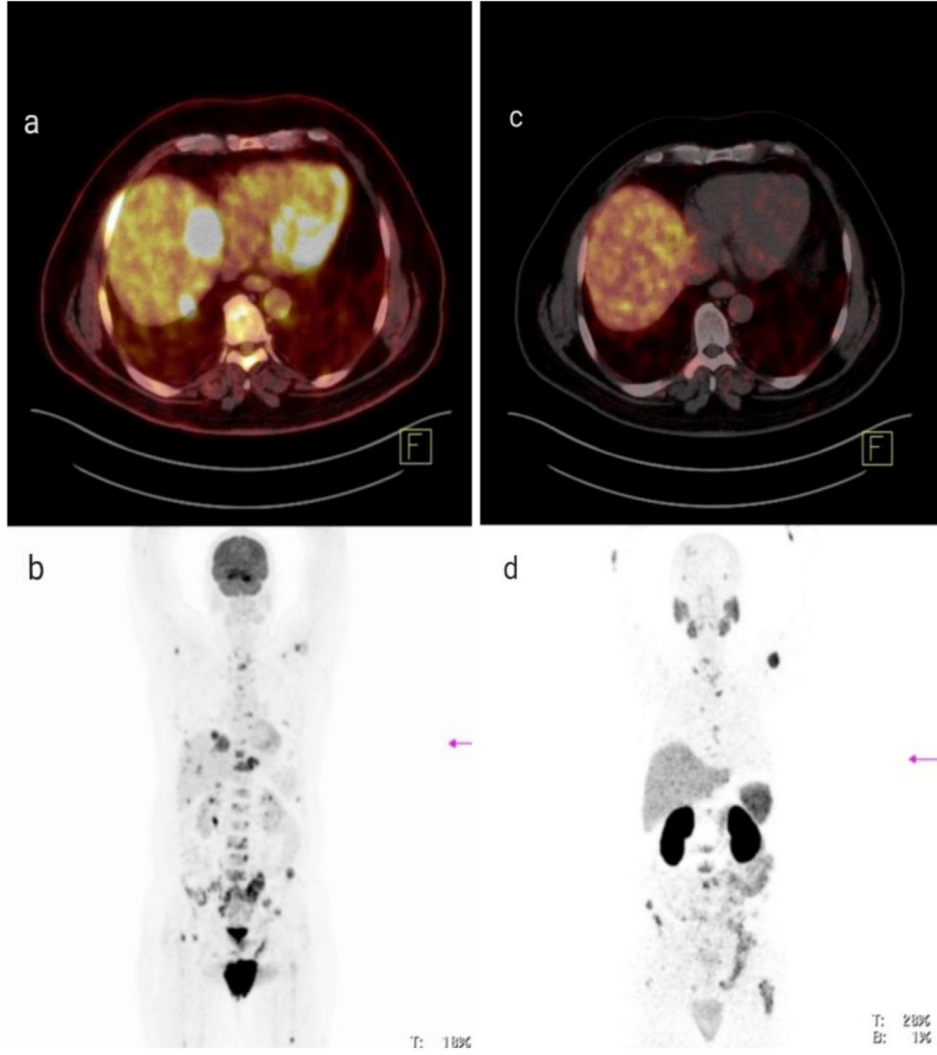


Şekil 13. Olgu 6

İlk geliş FDG PET (c,d) ve pelvik RT sonrasında tedavi yanıt değerlendirme FDG PET (a,b) görüntülerinde sakral metastatik hipermetabolik lezyonun tama yakın metabolik regrese olduğu görülmektedir.

OLGU 7

Bu hasta ilk başvuruda çekilen dual PET görüntülerinde kemik yapılarında çoğunun PSMA ekspresyonu FDG afinitesinden yüksek metastatik lezyonların varlığı nedeniyle Lu 177 tedavi protokolüne alınması uygun görülmüştür. Ancak 3 doz Lu 177 tedavisi sonrası tedavi yanıt değerlendirme PET'inde tedavi altında progresyon bulguları yanı sıra karaciğerde takip sürecinde PSMA ekspresyonu düşük multipl hipodens lezyonların varlığı nedeniyle FDG/PET çekilmesi önerilmiştir. FDG PET görüntülerinde bu lezyonların FDG tutulumunun PSMA'dan yoğun ve hipermetabolik nitelikte olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca yoğun PSMA ekspresyonu gösteren kemik lezyonlarının bir çoğunun da aynı zamanda hipermetabolik olduğu gözlenmiştir.

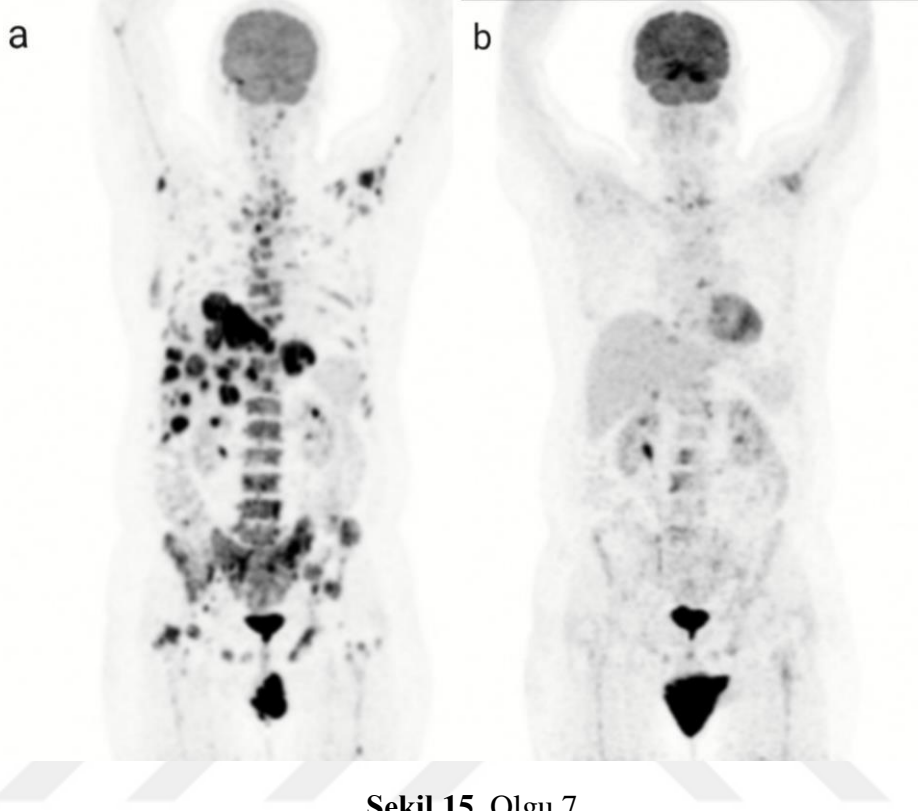


Şekil 14. Olgu 7

Olgunun 3 doz Lu 177 tedavi sonrasında tedavi yanıt değerlendirme için yapılan dual görüntülemeye; FDG avid metastatik lezyonlarının (a,b), Ga 68 PSMA PET'te (c,d) aşikar radyoframasötik tutulumu göstermediği görülmektedir.

Olguda LU 177 tedavisi altında progresyon izlenmesi ve tanımlanan FDG avid lezyonların gelişmesi üzerine tedavisinin sonlanarak onkolojiye sevki uygun görülmüştür. Bu hastanın daha sonra yapılan takiplerinde metabolik progresyon gözlenen ve yeni gelişen hipermetabolik lezyonlar izlenmiştir. Hastanın KT gördüğü ve tedavi sonrası FDG PET ile yapılan yanıt değerlendirme tetkikinde karaciğerde, kemik yapılar,mediastinal lenf nodlarında tanımlanan metastatik hipermetabolik lezyonların KT sonrası bir çoğunun tam

metabolik/ bir kısmının ise parsiyel metabolik regrese olduğu izlenmiştir.

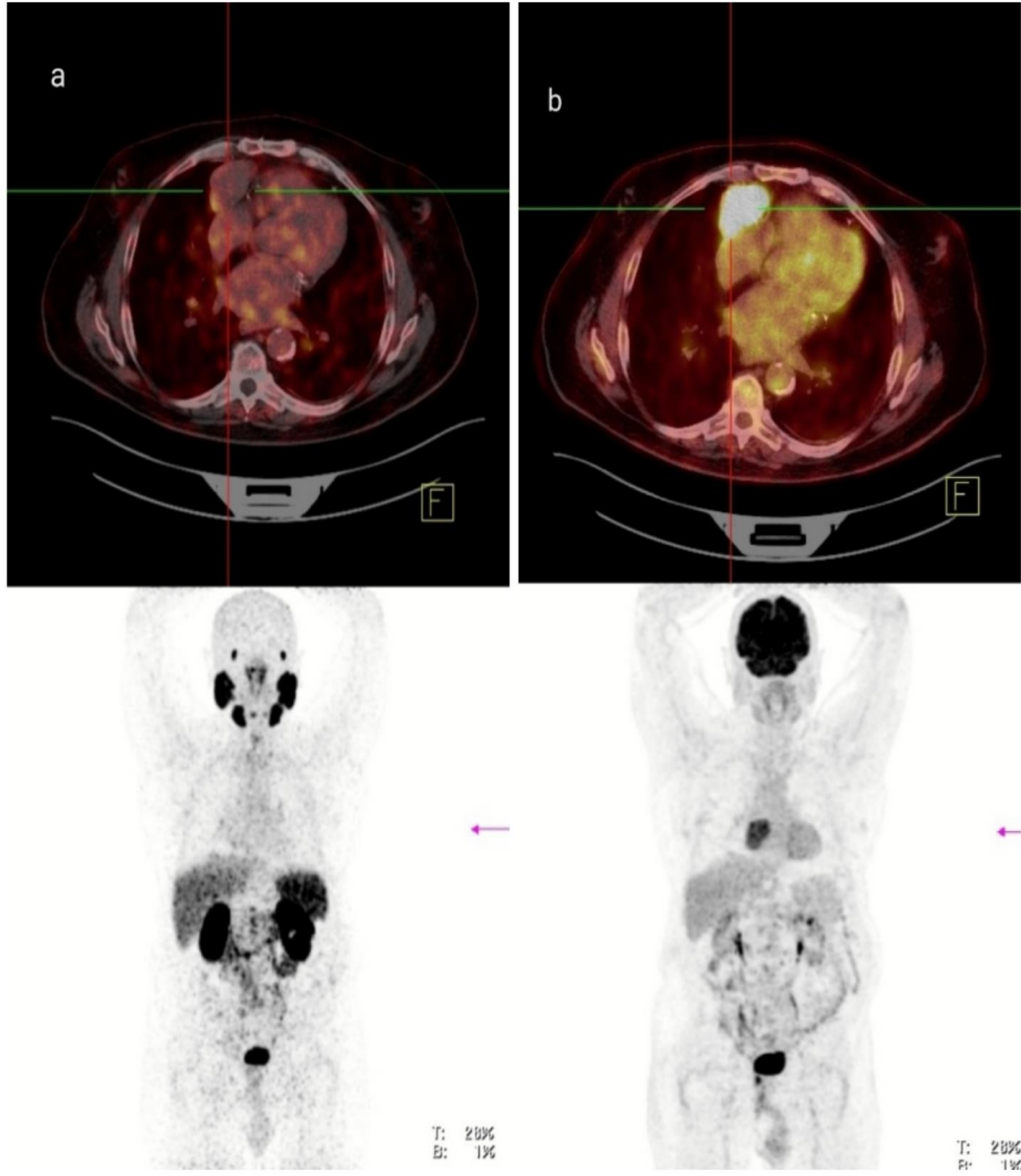


Şekil 15. Olgu 7

Olgunun Lu 177 tedavisine yanıtızsız oluşu sonrası KT'ye başlamadan önce (a) ve 4 kür KT sonrası (Karboplatin) yanıt değerlendirme FDG PET'inde (b) tedaviye verdiği dramatik yanıt görülmekte.

OLGU 8

Onkoloji tarafınca takipli bu olgunun birimimizde prostat karsinomu evreleme amacıyla çekilen Ga-68 PSMA PET/BT tetkikinde mediastende sağ parakardiak alanda (Şekil 14) izlenen Ga68 PSMA tutulumu olmayan lobule konturlu kitlesel lezyon dikkati çekmekte idi. Metastatik LAP? akciğer lezyonu? ya da mediasten orjinli malign kitleye ait olabileceği düşünülerek lezyonun karakterizasyonu açısından FDG PET/BT ile değerlendirme önerildi ve lezyonun hipermetabolik nitelikte olduğu görüldü.



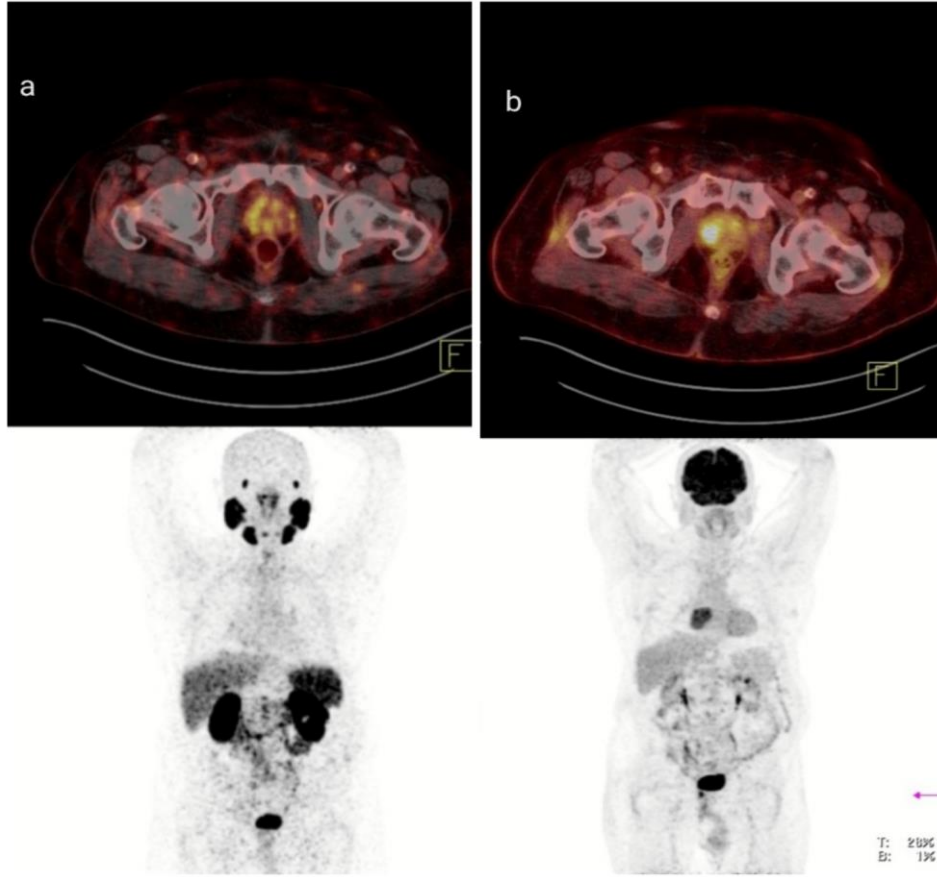
Şekil 16. Olgu 8

Evreleme amaçlı çekilen Ga-68 PSMA PET tetkikinde (a) PSMA ekspresyonu göstermeyen ancak FDG PET'te (b) hipermetabolik nitelikte olduğu görülen mediastinal kitle lezyonu izlenmekte.

Kitlenin tanısı için dış merkezde yapılan mediasten MR tetkikinde lezyonun ayırıcı tanısının yapılamadığı ve PET/ BT ile korelasyonun önerildiği belirtildi. Olgunun hastanemiz ve e-Nabız üzerinden incelenen diğer dış merkezlerde mevcut tetkikleri arasında raporumuzda

önermiş olduğumuz kitlenin histopatolojik tanısına yönelik herhangi bir girişim yapılmadığı görüldü.

Bu olguda ayrıca prostat bezi sağ yarısında (Şekil 17) FDG afinitesi PSMA ekspresyon düzeyinden daha belirgin olan hipermetabolik bir alan dikkat çekmekte idi.

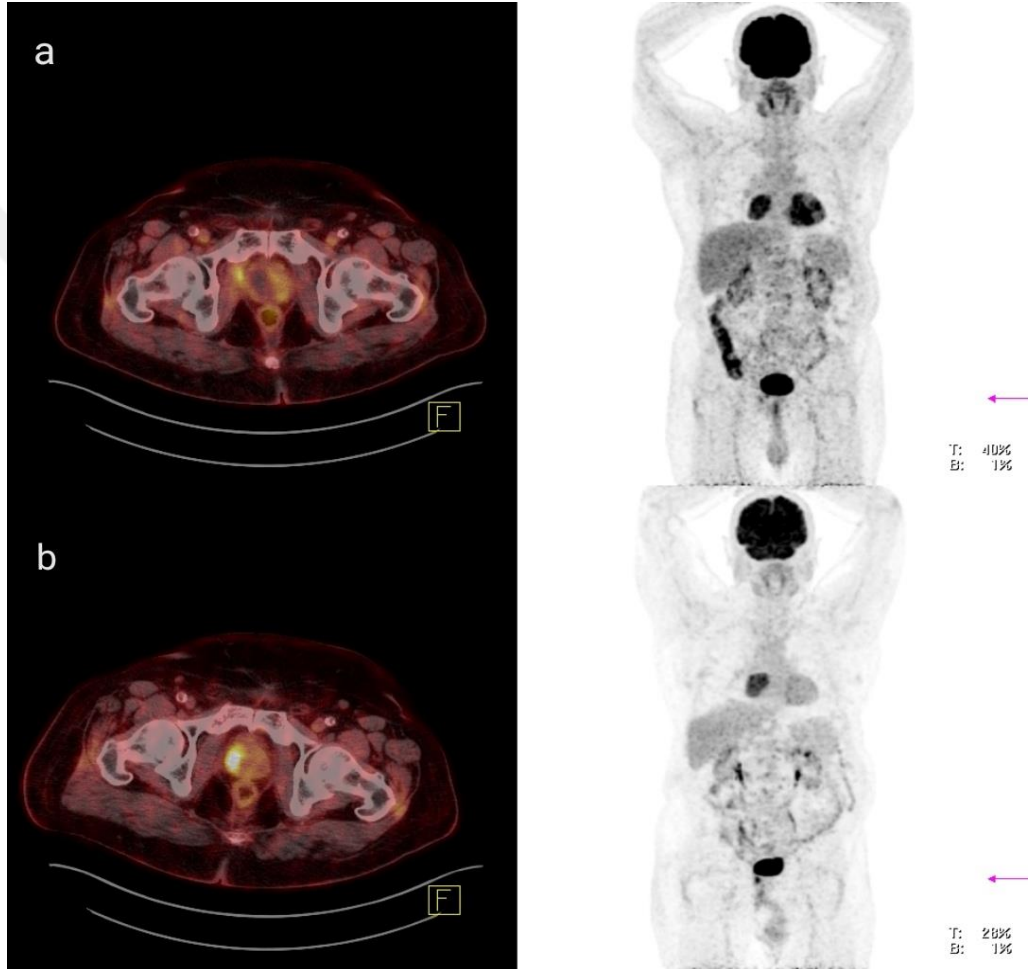


Şekil 17. Olgu 8

Prostat bezi sağ yarısında PSMA PET'te (a) belirgin radofarmasötik tutulumu göstermeyen ancak FDG PET tetkikinde (b) hipermetabolik olduğu gözlenen primer tümör odağı izlenmekte.

Olgunun abdominal lenf nodları ile akciğer nodüllerinde de belirgin PSMA ekspresyonu olmaması üzerine sistemik Lu-177 tedavisi için uygun görülmemekle onkolojide yönlendirildi. 10 ay sonra tedavi yanıt değerlendirme amacıyla hastanemizde çekilen Ga-68 PET/BT tetkikinde; mediastinal yerleşimli kitle lezyonu başta olmak üzere tanımlanan

metastatik lezyonların bir kısmında PSMA tutulumu olmayıp diğerlerinin de karaciğer fizyolojik aktivitesini geçmemesi nedeniyle tedavi yanıtının FDG PET ile değerlendirilmesinin yararlı olabileceği önerilmiştir. Bunun üzerine çekilen FDG PET' inde mediastinal kitlenin stabil olduğu ancak; prostat bezinde daha önce izlenen hipermetabolik odağın parsiyel metabolik regresyon gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 16).



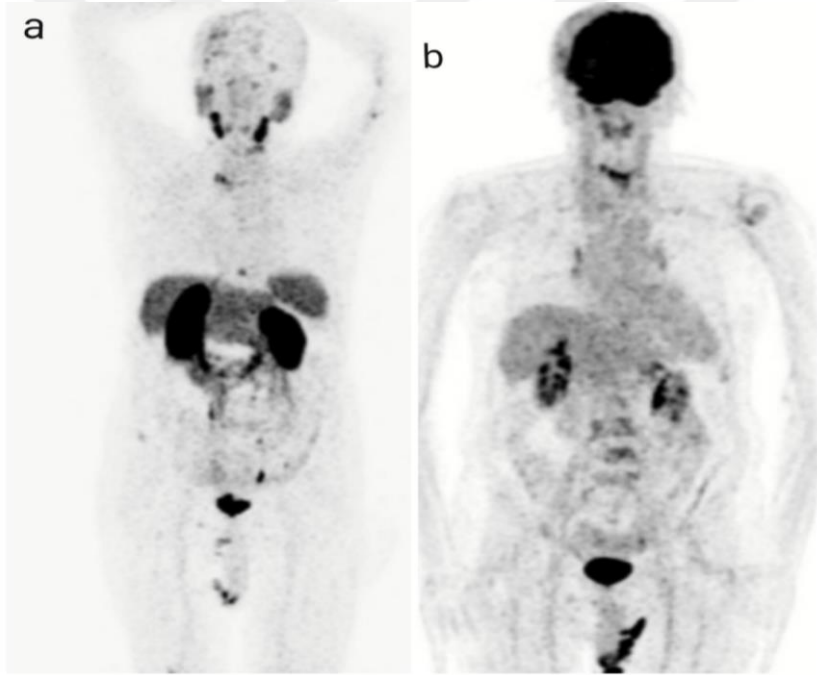
Şekil 18. Olgu 8

Prostat bezinde daha önce izlenen (b) hipermetabolik primer tümör odağının KT sonrası (a) parsiyel metabolik regresyon gösterdiği ve nekroze nitelik kazandığı gözlenmiştir. Mediastinal hipermetabolik kitle lezyonunun ise MIP imajlarında stabil olduğu görülmektedir.

OLGU 9

Tedavi öncesi PSMA PET VE FDG PET'te PSMA afinitesi daha yüksek olan servikal ve mediastinal LAP ile kemik metastazları mevcut olup, ayrıca sol sürrenal bezde dual radyofarmasötik tutulumu gösteren hipermetabolik, metastaz kuşkulu nodüler lezyon izlenmiştir.

Bu olgu başvuru sırasındaki tetkikinde yoğun PSMA ekspresyonu gösteren kemik, lenf nodu, sürrenal metastazları nedeniyle Lu 177 tedavi protokolüne alınmıştır. 3 doz sonrası tedavi yanıt değerlendirme için çekilen PSMA PET tetkikinde kemik yapılarında izlemde gelişen düşük/artmış radyofarmasötik tutuluşuna sahip lezyonların dikkat çekmesi üzerine nöroendokrin diferansiyasyon açısından FDG PET/BT ile değerlendirme önerilmiştir. Şekil 19'da bu lezyonların FDG ve PSMA PET görüntüleri sunulmuştur.

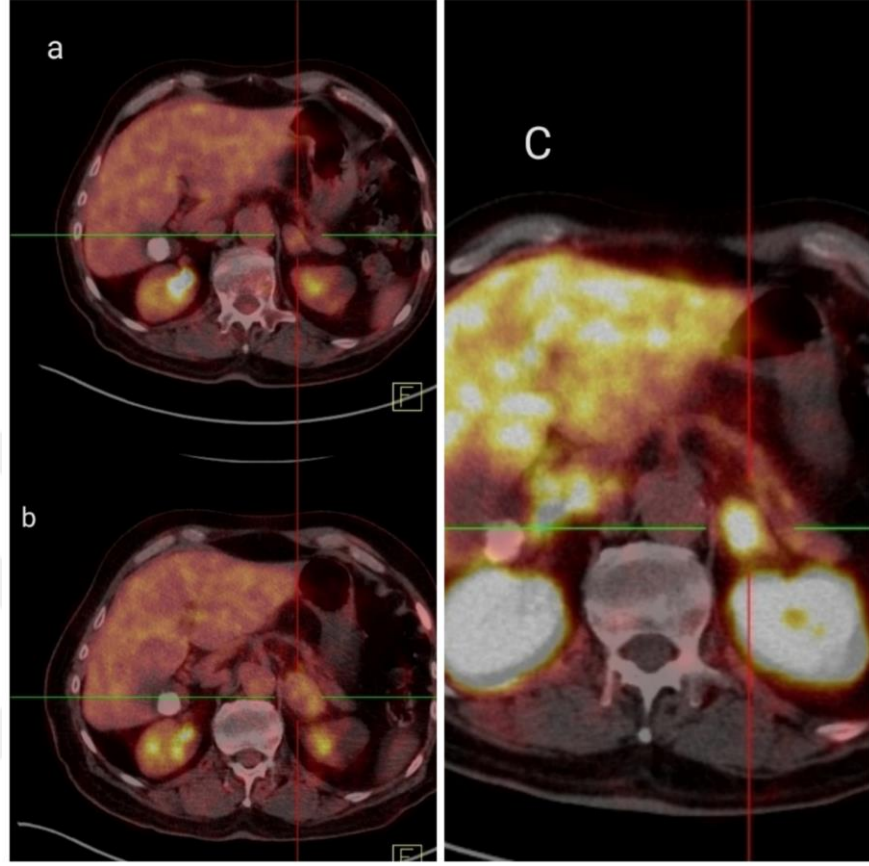


Şekil 19. Olgu 9

3 doz Lu 177 tedavi sonrası PSMA PET (a) ve FDG PET (b) görüntülerinde servikal vertebral metastazlarda FDG afinitesinin PSMA'dan yüksek olduğu görülmekte.

Her ne kadar FDG afinitesinin PSMA'dan yüksek kemik lezyonları mevcut olsa da diğer kemik metastazlarının, ayrıca lenf nodu ve sürrenal metastazının PSMA ekspresyonunun ön planda oluşu ve tedavi sonrası boyutsal regresyon göstermeleri (Şekil 20)

nedeniyle bu olgunun 2.siklus Lu 177 tedavisi devamına karar verilmiştir.



Şekil 20. Olgu 9

Sol sürrenal bezde yoğun PSMA ekspresyonu gösteren metastatik lezyonun (c) ;Lu 177 tedavi öncesi (b) ve tedavi sonrası (a) FDG PET görüntülerinde boyutlarında küçülme izlenmekte.

7. TARTIŞMA

Literatürde kastrasyona dirençli metastatik prostat adenokarsinomu tanılı olgulara dual radyoframasötik PET/BT inceleme ile görüntüleme uygulanan benzer nitelikte başka çalışmalar da bulunmaktadır.

Hartrampf PE ve ekibinin yürüttüğü, ‘‘2 veya 4 PRLT döngüsünden sonra’’ FDG ve PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan mCRPC’li 32 hastayı içeren çalışmada (84); PSMA

RLT ‘‘sirasında veya sonrasında’’ yeni FDG+/PSMA- lezyonların prognostik etkilerini araştırılmıştır. PSMA RLT öncesinde FDG+/PSMA- lezyonları olan hastalar dikkate alınmamıştır. Biz ise çalışmamızda öncelikle RLT öncesinde dual PET/BT çekimi yapılan olguları değerlendirdik. Bu çalışmada en az bir yeni FDG+/PSMA- lezyonu olan hastalar, ilgili zaman aralıklarında herhangi bir FDG+/PSMA- lezyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında OS'de anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Çalışma PSMA RLT uygulanan sınırlı sayıda hasta grubunda FDG+/PSMA- lezyonların geliştiğini göstermektedir. Benzer bulgu araştırmamızda da tespit edilmiş olup örnek olgular bölümünde sunulmuştur.

Michalski K. ve ekibinin yürüttüğü (85); RLT'den önce hem FDG hem de PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan mCRPC'li 54 hastayı içeren çalışmada; araştırmamızla benzer olarak RLT uygulanan hastalarda tedavi yanıtını öngörmeye kombine PSMA ve FDG PET/CT uygulamasının prognostik önemi araştırılmıştır. Tüm hastalarda PSMA ve FDG uptake paterni görsel olarak değerlendirilmiştir. En az bir FDG pozitif, ancak PSMA negatif (FDG+/PSMA-) lezyonu olan hastalar, herhangi bir FDG+/PSMA- lezyonu olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır.

Başlangıç PET/CT'lerinde en az bir FDG+/PSMA lezyonu olan hastalar (n = 18) ile FDG+/PSMA- lezyonu olmayan hastaların (n = 36) medyan sağkalımı ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bir OS bulunmuştur (%95 GA: 5,0-7,0 ay). Bu da FDG+/PSMA- lezyonların RLT uygulanan mCRPC'li hastalarda genel sağkalımın negatif bir göstergesi olduğunu vurgulamıştır.

Bu çalışma bizim araştırmamıza benzerlik gösterse de araştırmamızda Lu- 177 tedavi protokolüne alınmış olup ‘‘tedavi sırasında veya sonunda’’ da FDG PET çekimi önermemiz ile tedavi gidişatını yönlendirebildiğimiz örnek vakaların varlığı fark yaratmaktadır.

Stephen McGeorge ve ekibinin düzenlediği derlemede (86); ilk tanıda ve tekrarlayan hastalıkta PCa evrelemesi için hem FDG hem de PSMA PET uygulanan hastalar için mevcut kanıtlar gözden geçirilmiş olup; bizim çalışmamızdan farklı olarak radyoligand tedavisine uygunluk değerlendirmesi dikkate alınmamıştır.

543 alıntı taranıp değerlendirilmiş ve 13 vaka raporu, 3 retrospektif çalışma, 1 prospektif çalışma bu araştırmaya dahil edilmiştir. PSMA PET sonrası FDG PET görüntüleme ,yüksek riskli mCRPC'de metastaz tespitini %65'ten %73'e yükseltmiştir. Yine prostatektomili olup biyokimyasal nüks saptanan ancak PSMA PET'i negatif olan erkeklerin %17'sinde FDG PET pozitif bulunmuştur. Gleason skoru ≥ 8 ve daha yüksek PSA seviyeleri, varyant histolojik alt tip (duktal ve nöroendokrin) bu vaka raporlarında yaygın olup; 3 hasta için PSMA-/ FDG+

görüntüleme ile sonuçlanmıştır. Buna göre PCa için dual PET görüntülemenin, ilk evreleme ve yeniden evreleme sırasında yüksek riskli hastalığı karakterize etmede yardımcı olabileceği kanısına varılmıştır.

Adnan A. ve ekibinin yürüttüğü, 177Lu-PSMA PRLT için sevk edilen, herhangi bir ara tedavi müdahalesi olmayan ve her birine 15 gün içinde FDG ve 68Ga-PSMA PET-CT görüntülemenin yapıldığı mCRPC hastalarının (n = 47) dual PET-CT görüntüleme bulgularını retrospektif olarak değerlendiren bu çalışma (87); 'Pro-PET'skoru adı altında tek bir kombine parametrede birleştiren bir entegre puanlama sistemi geliştirilmesini amaçlamıştır. Analize göre Pro-PET skoru, semptomatik (P = 0.05), biyokimyasal (P = 0.05), metabolik (P = 0.001) ve anatomik (P = 0.012) yanıtlar, PFS (P = 0.03) ve OS (P = 0.027) ile önemli ölçüde korele bulunmuştur. Ayrıca histopatoloji, Gleason skoru ve PSA, OS ve PFS ile anlamlı bir şekilde ilişkili değilken Pro-PET skorunun anlamlı bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir (PFS için P = 0.001 ve OS için 0.011).

Bu çalışma bizim araştırmamızdan farklı bir amaca hizmet ettiği gibi; PET verileri dışında histopatoloji, Gleason skoru, serum prostat spesifik antijen (PSA), tedavi yanıtı (semptomatik, biyokimyasal, metabolik ve anatomik) ve sağkalım gibi çok değişkenli klinik veriler de dahil edilmiştir. Çalışmamızda olgu sayısının kısıtlılığı nedeniyle subgrup değerlendirmeleri yapılamamıştır.

Prostatın mutasyona uğramış küçük hücreli karsinomu, adenokarsinomdan farklı bir tümör biyolojisini temsil etmekte olup; nadir görülen bir klinikdir. Parghane R, Basu S.'nin bildirdiği (88); SPCCa transformasyonu olan prostat adenokarsinomu tanılı, metastatik lezyonlar arasındaki biyolojik heterojenlik sunulan bu olguda; dual PET/CT'nin belirli lezyonlarda küçük hücreli Pca transformasyonunu tanımada ve tedaviye yön vermedeki önemini gösterilmiştir. Ayrıca, genel hastalık durumunu, tedaviyi ve çok odaklı tedaviye yanıtı değerlendirmede sıralı dual radyofarmasötik PET/BT'nin önemi vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda birden fazla hasta analize dahil edilmiş olup, olgular adenokarsinom patolojisinde idi.

Suman S.ve ekibi çalışmasında "iki veya daha fazla siklus" PRLT alan 40 mCRPC tanılı hastaları retrospektif olarak değerlendirmiş olup; 68Ga-PSMA-11 PET-CT ve 18-FDG PET-CT görüntüleme bulgularının, özellikle FDG uptake düzeyinin, PSA, sağlıklı yaşam kalitesi (HRQoL), ECOG skoru (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu/Karnofsky skoru) ve Gleason skoru gibi prognostik değişkenlerle korelasyonu ile tedavi üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir (89). Sonuç olarak agresif hastalık biyolojisi, yüksek Gleason skoru ve daha

düşük 12 aylık PFS ile yüksek FDG uptake'i ile belirgin korele olduğu görülmüştür.

Bu araştırmada farklı değişkenlerin FDG uptake'i ile korelasyonunun değerlendirilmesi, ayrıca hasta grubu için en az 2 siklus PRLT şartınının konulması çalışmamızdan farklı yönleridir.

Adnan A ve ekibi araştırmamızdan farklı olarak "mesaneye invaze "prostat karsinomlu hastalarda dual 68Ga-PSMA-11 PET-CT ve 18-FDG PET-CT nin prognostik değerini araştırmış olup; bu analiz sonucu 18F-FDG PET/CT'de yüksek SUVmax kötü prognozla korele bulunmuştur (90). Çalışmamızın bir diğer farkı da SUVmax ölçümünün değerlendirmemize katılmamış oluşu, radyofarmasötik tutulum düzeylerinin karaciğer parankim düzeyi ile kıyaslanarak görsel olarak değerlendirilmesidir.

8. SONUÇ

Her ne kadar çalışmamızın analizinde PSMA'ya oranla artmış FDG tutulum düzeyi ile tedaviye yanıtızsızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamış olsa da FDG+/PSMA- ve FDG>PSMA metastatik lezyonu olan olguların bir çoğunun PRLT altında progrese olması 18F-FDG PET görüntülemenin önemini vurgulamaktadır. Literatürde bahsettiğimiz birçok çalışmanın analizi de bunu desteklemektedir.

Ayrıca tedavi sırasında ve ilk kür sonunda FDG ve PSMA ile dual görüntüleme sonucu FDG tutulum düzeyi yüksek bulunup, tedaviye yanıtızsız oluşu gerekçesiyle onkolojik tedavi yöntemlerine yönlendirdiğimiz örnek olgularda dramatik tedavi yanıtını görmüş olmamız, hasta sağkalımının uzadığını düşünürmüş ve bizi mutlu etmiştir.

Araştırmamızın sınırlı sayıda hasta üzerinden yapılabilmiş olması; araştırma süresi içerisinde vefat eden hastaların varlığı; bazı hastaların verilerine bu sebeple veya başka sebeplerle e-nabız üzerinden erişim kısıtlılığı oluşu çalışmamın kısıtlı yanlarını oluşturmaktadır.

Şu an için dual radyofarmasötik ile görüntülemenin maliyet ve uygulanabilirlik açısından rutin pratikte kullanımı kısıtlı olmasına rağmen, radyonüklid tedavisine uygunluğu değerlendirmede değerli görünmektedir. Bu yöntem PRLT öncesinde rutin olarak uygulanmasa bile; özellikle klinik ve/veya biyokimyasal yanıtları yetersiz olan olgularda, FDG PET ile metastatik lezyonların diferensiasyon derecesinin öngörülerek

hastanın doğru tedavi yöntemlerine yönlendirilmesi hasta sağkalımını uzamasına olanak sağlayabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 68, 394–424 (2018).
2. Dy, G. W., Gore, J. L., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M. & Fitzmaurice, C. Global burden of urologic cancers,1990–2013. *Eur. Urol.* 71, 437–446 (2017).
3. Wong, M. C. et al. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. *Eur. Urol.* 70, 862–874 (2016).
4. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 68, 7–30 (2018).
5. Crawford, E. D. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 62, 3–12 (2003).
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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):209–49.
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol.* 2017;71(2):151–4.
8. Verze, P., Cai, T. & Lorenzetti, S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat. Rev.Urol.* 13, 379–386 (2016).
9. Pritchard, C. C. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 375, 443–453 (2016).
10. Richard J. Rebello 1,9, Christoph Oing 1,2,9, Karen E. Knudsen3, Stacy Loeb4, David C. Johnson5, Robert E. Reiter6, Silke Gillesen7, Theodorus Van der Kwast8 and Robert G. Bristow
11. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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):244–52. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>
12. Barakzai MA. Prostatic Adenocarcinoma: A Grading from Gleason to the New Grade-Group System: A Historical and Critical Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(3):661–6. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.661>

13. Kweldam, C. F., van Leenders, G. J. & van der Kwast, T. Grading of prostate cancer: a work in progress. *Histopathology* 74, 146–160 (2019).
14. Sun, L. et al. High-grade neuroendocrine carcinoma of the lung: comparative clinicopathological study of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma. *Pathol. Int.* 59, 522–529 (2009).
15. Markowski, M. C., Eisenberger, M. A., Zahurak, M., Epstein, J. I. & Paller, C. J. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: retrospective review of a case series from the Johns Hopkins Hospital. *Urology* 86, 539–543 (2015).
16. Miller, K.D.; Siegel, R.L.; Khan, R.; Jemal, A. Cancer Statistics. *Cancer Rehabil.* 2018, 70, 7–30. [CrossRef]
17. Kirby, M.; Hirst, C.; Crawford, E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: A systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 2011, 65, 1180–1192. [CrossRef] [PubMed]
18. Harris, W.P.; Mostaghel, E.A.; Nelson, P.S.; Montgomery, B. Androgen deprivation therapy: Progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2009, 6, 76–85. [CrossRef] [PubMed]
19. Cornford, P.; Bellmunt, J.; Bolla, M.; Briers, E.; De Santis, M.; Gross, T.; Henry, A.M.; Joniau, S.; Lam, T.B.; Mason, M.D.; et al. AU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2017, 71, 630–642. [CrossRef] [PubMed]
20. Crawford, E.D.; Heidenreich, A.; Lawrentschuk, N.; Tombal, B.; Pompeo, A.C.L.; Mendoza-Valdes, A.; Miller, K.; Debruyne, F.M.J.; Klotz, L. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: Evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019, 22, 24–38. [CrossRef]
21. Lowrance, W.T.; Murad, M.H.; Oh, W.K.; Jarrard, D.F.; Resnick, M.J.; Cookson, M.S. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *J. Urol.* 2018, 200, 1264–1272. [CrossRef]
22. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 68, 7–30 (2018).
23. Kyriakopoulos, C. E. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J. Clin. Oncol.* 36, 1080–1087 (2018).
24. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnon RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(1):19–30.

25. McKay RR, Feng FY, Wang AY, Wallis CJD, Moses KA. Recent Advances in the Management of High-Risk Localized Prostate Cancer: Local Therapy, Systemic Therapy, and Biomarkers to Guide Treatment Decisions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1–12. https://doi.org/10.1200/EDBK_279459
26. Huggins C, Clark PJ. Quantitative Studies of Prostatic Secretion : Ii. The Effect of Castration and of Estrogen Injection on the Normal and on the Hyperplastic Prostate Glands of Dogs. *J Exp Med*.1940;72(6):747–62. <https://doi.org/10.1084/jem.72.6.747>
27. Liu J, Geller J, Albert J, Kirshner M. Acute effects of testicular and adrenal cortical blockade on protein synthesis and dihydrotestosterone content of human prostate tissue. *J Clin Endocrinol Metab*.1985;61(1):129–33. <https://doi.org/10.1210/jcem-61-1-129>
28. Taplin ME, Bublely GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med*.1995;332(21):1393–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199505253322101>
29. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1488–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048178>
30. Bonkhoff H. Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S141–4. https://doi.org/10.1093/annonc/12.suppl_2.S141
31. Yuan TC, Veeramani S, Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(3):531–47. <https://doi.org/10.1677/ERC-07-0061>
32. Mottet, N.; van den Bergh, R.C.N.; Briers, E.; Van den Broeck, T.; Cumberbatch, M.G.; De Santis, M.; Fanti, S.; Fossati, N.; Gandaglia, S.; Gillessen, S.; 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, 243–262. [CrossRef] [PubMed]
33. Ryan, C.J.; Smith, M.R.; de Bono, J.S.; Molina, A.; Logothetis, C.J.; de Souza, P.; Fizazi, K.; Mainwaring, P.; Piulats, L.M.; Ng, S.; et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N. Engl. J. Med*. 2013, 368, 138–148. [CrossRef][PubMed]
34. Beer, T.M.; Armstrong, A.J.; Rathkopf, D.E.; Loriot, Y.; Sternberg, C.N.; Higano, C.S.; Iversen, P.; Bhattacharya, S.; Carles, J.;Chowdhury, S.; et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N. Engl. J. Med*. 2014, 371, 424–433.[CrossRef]
35. George, D.J.; Sartor, O.; Miller, K.; Saad, F.; Tombal, B.; Kalinovsky, J.; Jiao, X.; Tangirala, K.; Sternberg, C.N.; Higano, C.S.; et al. Treatment patterns and outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a real-world clinical practice

- setting in the United States. *Clin. Genitourin. Cancer* 2020, 18, 284–294. [CrossRef] [PubMed]
36. Notohardjo, J.C.L.; Kuppen, M.C.P.; Westgeest, H.M.; van Moorselaar, R.J.A.; Mehra, N.; Coenen, J.; van Oort, I.M.; de Vos, A.I.; Vervenne, W.L.; van den Bergh, A.C.M.; et al. Third-line life-prolonging drug treatment in a real-world metastatic castration-resistant prostate cancer population: Results from the Dutch castration-resistant prostate cancer registry. *Eur. Urol. Focus* 2020, 27, R713–R715. [CrossRef]
37. Sathianathan, N.J.; Koschel, S.; Thangasamy, I.A.; Teh, J.; Alghazo, O.; Butcher, G.; Howard, H.; Kapoor, J.; Lawrentschuk, N.; Siva, S.; et al. Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur. Urol.* 2020, 77, 365–372. [CrossRef]
38. de Wit, R.; de Bono, J.; Sternberg, C.N.; Fizazi, K.; Tombal, B.; Wulfing, C.; Kramer, G.; Eymard, J.-C.; Bamias, A.; Carles, J.; et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2506–2518. [CrossRef]
39. von Eyben, F.E.; Roviello, G.; Kiljunen, T.; Uprimny, C.; Virgolini, I.; Kairemo, K.; Joensuu, T. Third line treatment and ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2018, 45, 496–508. [CrossRef]
40. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394–424. [CrossRef] [PubMed]
41. Sadaghiani, M.S.; Sheikhabaei, S.; Werner, R.A.; Pienta, K.J.; Pomper, M.G.; Solnes, L.B.; Gorin, M.A.; Wang, N.-Y.; Rowe, S.P. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and toxicities of lutetium-177-labeled prostate-specific membrane antigen-targeted radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 2021, 80, 82–94. [CrossRef]
42. Calopedos, R.J.S.; Chalasani, V.; Asher, R.; Emmett, L.; Woo, H.H. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017, 20, 352–360. [CrossRef]
43. Hofman, M.S.; Emmett, L.; Sandhu, S.; Iravani, A.; Joshua, A.M.; Goh, J.C.; Pattison, D.A.; Tan, T.-H.; Kirkwood, J.D.; Ng, 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, 797–804. [CrossRef]

44. Filson CP, Marks LS, Litwin MS. Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(4):265–82. <https://doi.org/10.3322/caac.21278>
45. Smith GD, Pickles T, Crook J, Martin AG, Vigneault E, Cury FL, et al. Brachytherapy improves biochemical failure-free survival in low- and intermediate-risk prostate cancer compared with conventionally fractionated external beam radiation therapy: a propensity score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(3):505–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.11.018>
46. Goy BW, Burchette R, Soper MS, Chang T, Cosmatos HA. Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients With Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology.* 2020;136:180–9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.09.040>
47. Bach C, Pisipati S, Daneshwar D, Wright M, Rowe E, Gillatt D, et al. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2014;11(6):342-51. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.100>
48. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1708–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011967>
49. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1415–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>
50. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
51. Liu J, Geller J, Albert J, Kirshner M. Acute effects of testicular and adrenal cortical blockade on protein synthesis and dihydrotestosterone content of human prostate tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(1):129–33. <https://doi.org/10.1210/jcem-61-1-129>
52. Dillard PR, Lin MF, Khan SA. Androgen-independent prostate cancer cells acquire the complete steroidogenic potential of synthesizing testosterone from cholesterol. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;295(1–2):115–20. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.013>
53. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1488–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048178>
54. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>

55. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
56. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
57. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)
58. Lombard AP, Liu C, Armstrong CM, Cucchiara V, Gu X, Lou W, et al. ABCB1 Mediates Cabazitaxel-Docetaxel Cross-Resistance in Advanced Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(10):2257–66. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0179>
59. Muniyan S, Chen SJ, Lin FF, Wang Z, Mehta PP, Batra SK, et al. ErbB-2 signaling plays a critical role in regulating androgen-sensitive and castration-resistant androgen receptor-positive prostate cancer cells. *Cell Signal*. 2015;27(11):2261–71. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.08.002>
60. Lin MF, Lee MS, Garcia-Arenas R, Lin FF. Differential responsiveness of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen mRNA to androgen in prostate cancer cells. *Cell Biol Int*. 2000;24(10):681–9. <https://doi.org/10.1006/cbir.2000.0433>
61. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebocontrolled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3089–94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5252>
62. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001294>
63. Schellhammer PF, Chodak G, Whitmore JB, Sims R, Frohlich MW, Kantoff PW. Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from sipuleucel-T in the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment (IMPACT) trial. *Urology*. 2013;81(6):1297–302. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.01.061>
64. Shore ND, Mantz CA, Dosoretz DE, Fernandez E, Myslicki FA, McCoy C, et al. Building on sipuleucel-T for immunologic treatment of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Control*. 2013;20(1):7–16. <https://doi.org/10.1177/107327481302000103>

65. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
66. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):408–19. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30860-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30860-X)
67. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol.* 2017(Suppl 2):72–9. <https://doi.org/10.3747/co.v17i0.718>
68. Yordanova A, Eppard E, Kurpig S, Bundschuh RA, Schonberger S, Gonzalez-Carmona M, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *Oncotargets Ther.* 2017;10:4821–8. <https://doi.org/10.2147/OTT.S140671>
69. Farolfi A, Lima GM, Oyen W, Fanti S. Molecular Imaging and Theranostics-A Multidisciplinary Approach. *Semin Nucl Med.* 2019;49(4):247–54. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.02.002>
70. Mason BR, Eastham JA, Davis BJ, Mynderse LA, Pugh TJ, Lee RJ, et al. Current Status of MRI and PET in the NCCN Guidelines for Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):506–13. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7306>
71. Jadvar H. Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer? *Semin Nucl Med.* 2016;46(6):502–6. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.004>
72. Bauckneht M, Capitanio S, Donegani MI, Zanardi E, Miceli A, Murialdo R, et al. Role of Baseline and Post-Therapy 18F-FDG PET in the Prognostic Stratification of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated with Radium-223. *Cancers.* 2019;12(1):31. <https://doi.org/10.3390/cancers12010031>
73. Ranjan S. Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen-617 theranostics: New therapeutic hope in metastatic castrate-resistant prostate cancer? *Indian J Urol.* 2020;36(3):227. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_193_20
74. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. 177Lu-PSMA radioligand therapy for prostate cancer. *Chin J Nucl Medicine Mol Imaging.* 2019;39(10):636–40.
75. Zang J, Fan X, Wang H, Liu Q, Wang J, Li H, et al. First-in-human study of 177Lu-EB-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol I.* 2019;46(1):148–58. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4096-y>

76. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegrab A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, et al. Dosimetry for ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol I.* 2016;43(1):42–51. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3174-7>
77. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Radiographics.* 2017;38(1):200–17. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170108>
78. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):825–33. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)
79. Kim YJ, Kim Y. Therapeutic Responses and Survival Effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.* 2018;43(10):728–34. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000002210>
80. Sathekge M, Knoesen O, Meckel M, Modiselle M, Vorster M, Marx S. ²¹³Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol.* 2017;44(6):1099–100. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3657-9>
81. Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ²²⁵Actinium and ²¹³Bismuth. *Curr Radiopharm.* 2018;11(3):200–8. <https://doi.org/10.2174/1874471011666180502104524>
82. McDevitt MR, Ma D, Lai LT, Simon J, Borchardt P, Frank RK, et al. Tumor Therapy with Targeted Atomic Nanogenerators. *Science.* 2001;294(5546):153740. <https://doi.org/10.1126/science.1064126>
83. Mariza Vorster, Department of Nuclear Medicine, University of Pretoria/Steve Biko Academic Hospital, Pretoria, South Africa. Doi: <https://doi.org/10.36255/exonpublications.prostat ecancer.theranostics.2021>
84. Hartrampf PE, Lapa C, Serfling SE, Buck AK, Seitz AK, Meyer PT, Ruf J, Michalski K. Cancers Development of Discordant Hypermetabolic Prostate Cancer Lesions in the Course of [¹⁷⁷Lu]PSMA Radioligand Therapy and Their Possible Influence on Patient Outcome (Basel). 2021 Aug 25;13(17):4270. <https://doi.org/10.3390/cancers13174270>
85. Michalski K, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021. PMID: 33336265 Prognostic implications of dual tracer PET/CT: PSMA ligand and [¹⁸F]FDG PET/CT in patients undergoing [¹⁷⁷Lu]PSMA radioligand therapy. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05160-8>

86. McGeorge S, Kwok M, Jiang A, Emmett L, Pattison DA, Thomas PA, Yaxley JW, Roberts MJ. *Adv Urol*. 2021 Aug 18;2021:1544208 <https://doi.org/10.1155/2021/1544208>
87. Aadil Adnan, Sandip Basu *Nucl Med Commun*. 2021 May 1;42(5):566-574. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000001371>
88. Parghane R, Basu S.J *Nucl Med Technol*. 2019 Mar;47(1):85-87. doi: 10.2967/jnmt.118.215582. Epub 2018 Aug 23. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.215582>
89. Suman S, Parghane RV, Joshi A, Prabhash K, Bakshi G, Talole S, Banerjee S, Basu S. *Br J Radiol*. 2019 Dec;92(1104):20190380. doi: 10.1259/bjr.20190380. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31600089 <https://doi.org/10.1259/bjr.20190380>
90. Adnan A, Basu S.J *Nucl Med Technol*. 2020 Jun;48(2):148-153. doi: 10.2967/jnmt.119.235960. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32111660 <https://doi.org/10.2967/jnmt.119.235960>

