

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Funda ÜSTÜN

Lu-177 PSMA TEDAVİSİ ALAN PROSTAT KANSERİ
HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ PET/BT
METABOLİK PARAMETRELERİNİN DEĞERİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Şeyma Gizem ORUN

EDİRNE – 2024

TEŐEKKÜR

BaŐta tez yazım s¼recim olmak üzere her daim bana yol g¼steren, bilgisini, deneyimini ve desteğini hiğbir zaman esirgemeyen tez danıŐmanım Sn. Prof. Dr. Funda ÜSTÜN' e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, üzerimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma;

Trakya Üniversitesi Tıp Fak¼ltesi N¼kleer Tıp Anabilim dalında birlikte ęalıŐmaktan keyif aldığım tüm arkadaŐlarıma;

Hayatım boyunca bana destek ve g¼ç veren sevgili ailem Abdil ORUN, G¼zin ORUN ve Hasan Ali ORUN' a sonsuz teŐekk¼r ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PROSTAT GLAND ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	3
PROSTAT KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	4
PROSTAT KANSERİNDE TANI, EVRELEME, RİSK SINIFLAMASI VE GÖRÜNTÜLEME	5
PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ	13
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR	28
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR	48
ÖZET	50
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ac-225	: Aktinyum-225
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
ALP	: Alkalen Fosfataz
AR	: Androjen Reseptörü
BRCA1	: Breast Cancer 1- Meme Kanseri 1
BRCA2	: Breast Cancer 2- Meme Kanseri 2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
CRP	: C Reaktif Protein
CYP17	: Cytochrome P-450c17 (Sitokrom P-450c17)
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHT	: Dihidrotestosteron
DNA	: Deoksiribonükleik Asit

DRM	: Direkt Rektal Muayene
EANM	: European Association of Nuclear Medicine (Avrupa Nükleer Tıp Derneği)
EAU	: European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği)
ERSPC	: European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer)
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FDG	: Florodeoksiglukoz
Ga-68	: Galyum-68
GCSF	: Granülosit Koloni Stimülan Faktör
Ge-68	: Germanyum-68
HT	: Hormonoterapi
HR	: Homolog Rekombinasyon
ISUP	: International Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği)
KDPK	: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LH	: Lüteinizan Hormon
LHRH	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone (Lüteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon)
LN	: Lenf Nodu
Lu-177	: Lutesyum-177
mKDPK	: Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
mpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTV	: Metabolik Tümör Volümü
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)
nmKDPK	: Non Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
PARP	: Poli (ADP-riboz) Polimeraz
PARPi	: Poli (ADP-riboz) Polimeraz İnhibitörü
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
PI- RADS	: Prostate Imaging Reporting and Data System (Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi)
PK	: Prostat Kanseri
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSAV	: Prostat Spesifik Antijen Velositesi
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijeni
Ra-223	: Radyum-223
RANK	: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B
RANKL	: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B Ligand
RF	: Radyofarmasötik
RLT	: Radyoligand Tedavi
RP	: Radikal Prostatektomi
SUV	: Standard Uptake Value (Standardize Tutulum Değeri)
TLG	: Total Lezyon Glikolizisi
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TRUS	: Transrektal Ultrason
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
Zn-68	: Çinko- 68

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), PK' de normal prostat dokusuna oranla yoğun olarak eksprese edilen (100-1000 kat fazla) tip II transmembran proteinidir. Dolaşımında serbest olarak bulunmayan PSMA, PK' nin görüntülenmesi ve tedavisinde önemli bir moleküler hedefi oluşturmaktadır. Galyum-68 (Ga-68) işaretli PSMA ligandları ile pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntüleme ileri evre metastatik PK hastalarında primer evreleme, yeniden evreleme ve radyoterapi ve cerrahiye rehberlik eden bir görüntüleme yöntemi olarak başarıyla kullanılmaktadır. Lutesyum-177 (Lu-177) ile işaretli PSMA radyoligand tedavisi metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) olan hastalarda hedefe yönelik bir tedavi olarak umut vaat etmektedir. PK genellikle radyosensitif olduğundan, kanser hücrelerine internalize olan radyoişaretli PSMA ligandlarının kullanıldığı sistemik tedavinin, prostat ve metastatik alanlara spesifik olarak yerleşerek yüksek dozlarda etkili bir şekilde tedavi etmesi beklenmektedir (1).

Sonuç olarak PSMA, PK için hem görüntüleme hem de hedefe yönelik tedavi için ideal bir ajan olup teranostik bir yaklaşım sağlar. Dolayısıyla PSMA, hem in vivo görüntüleme (Ga-68 ile işaretli PSMA) hem de tedavi (Lu-177 ile işaretli PSMA) için kullanılır. Ancak metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde PSMA işaretli radyoligand tedavinin (RLT) umut verici sonuçlarına rağmen, bazı hastalarda PSMA RLT sırasında progresyon görülebilmektedir. Farklı tedavi yanıtları, progresyonun ve önceki tedavilerin tetiklediği tümör heterojenitesi ile açıklanabilir. Bu nedenle son zamanlarda tedavi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeye

ek olarak Flor-18 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET/BT görüntülemesi de yapılmaktadır. Ga-68 PSMA PET/BT' de PSMA negatif lezyonlar gözden kaçabilir, bu da daha sonra tümör yükünün hafife alınmasına neden olur. Tersine, yüksek F-18 FDG alımı tümör agresifliğinin bir göstergesi ve dolayısıyla RLT' ye yanıt ve genel sağ kalım için kötü bir prognostik belirteç olabilir (2,3).

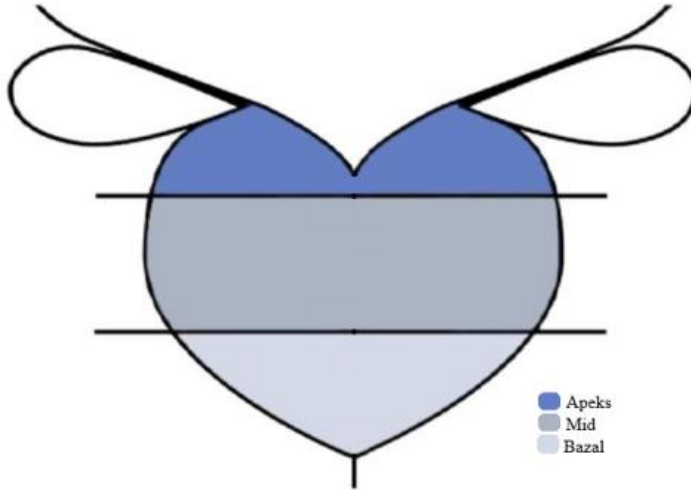
Bu çalışmanın amacı, Lu-177 PSMA tedavisi alan PK hastalarında tedavi öncesi yapılan PET/BT görüntülemelerden elde edilen metabolik parametrelerin değerini araştırmaktır.



GENEL BİLGİLER

PROSTAT GLAND ANATOMİSİ

Prostat glandı; mesane inferiorunda, simfizis pubis ile rektum arasında yerleşmiştir. Mesane çıkışında proksimal üretrayı sarar. Koni şeklinde olup apeks, mid ve bazal seviyelere ayrılır (Şekil 1) (4).

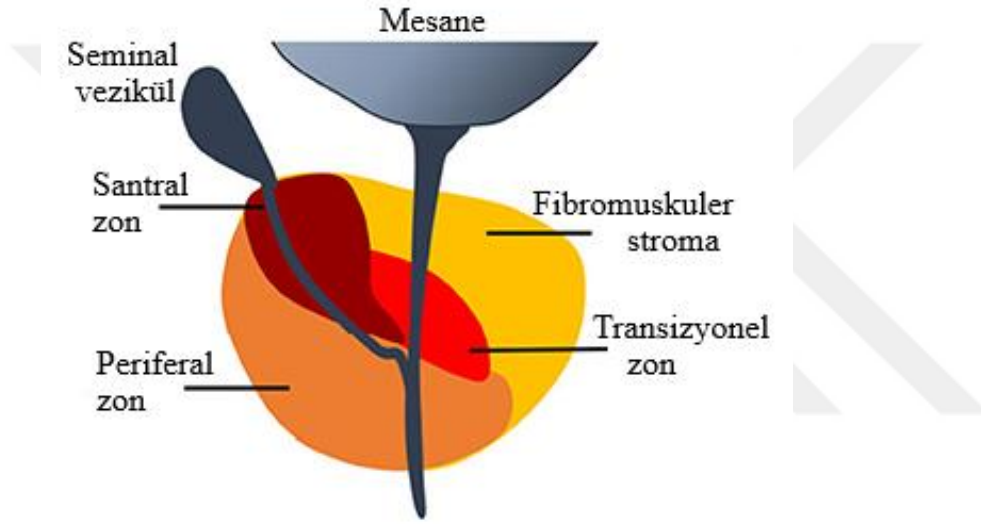


Şekil 1. Prostat gland seviyeleri (5)

İnervasyonu prostatik pleksustan sağlanır. İnternal iliak arter dalları ile beslenir ve lenfatik drenajı ağırlıklı olarak internal iliak lenf nodlarına olur (6).

PROSTAT GLAND HİSTOLOJİSİ

Prostat glandı periferal zon, transizyonel zon, santral zon ve fibromuskuler stroma olmak üzere dört bölge bulunur (Şekil 2) (7). Periferal zon prostat dokusunun yaklaşık %70'ini kapsar. Maligniteler çoğunlukla bu bölgeden kaynaklanır. Transizyonel zon prostatın yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır; benign prostat hiperplazileri bu zondan gelişir (8).



Şekil 2. Prostat gland zonları (9)

PROSTAT KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri 2020 yılı verilerine göre dünya çapında erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser (1,4 milyon yeni vaka) olup kansere bağlı ölümlerin beşinci (375.000 ölüm) önde gelen nedenidir (10). Prostat kanseri ile ilgili başlıca risk faktörleri ileri yaş, etnik köken, genetik faktörler [örneğin, BRCA1(Breast Cancer 1) ve BRCA2(Breast Cancer 2) mutasyonu] ve aile öyküsüdür (11). PK ile ilişkili diğer faktörler arasında diyet (doymuş hayvansal yağ, işlenmiş kırmızı et ve süt ürünleri tüketiminin artması; meyve, sebze tüketiminin azalması), alkol ve sigara kullanımı, obezite ve fiziksel inaktivite, inflamasyon, hiperglisemi, enfeksiyonlar, kimyasallara veya iyonizan radyasyona maruziyet yer alır (11,12).

PROSTAT KANSERİNDE TANI

Prostat kanseri erken evrede sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda sık idrara çıkma, kesintili akım, noktüri, hematüri ve dizüri gibi benign prostat hipertrofisi (BPH) ile karıştırılabilecek semptomlar görülür. Hastalığın daha ileri evrelerinde kemik metastazı kaynaklı sırt, kalça ağrıları ile karşılaşılabilir (13). PK' nin ileri evrede teşhis edilmesi mortalitenin artmasına neden olan ana faktörlerdendir (14). ERSPC (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer) kapsamında taranan erkeklerde, PK' nin erken teşhisinin metastatik hastalıkla karşılaşma oranını %42 azalttığı gösterilmiştir (15).

Direkt Rektal Muayene

Prostat glandının rektum yoluyla muayenesi PK tanısında uzun yıllardır kullanılmakla birlikte duyarlı veya özgül bir yöntem değildir. DRM ile taranan erkeklerin yalnızca %7'si malignite açısından şüpheli bulunmuştur. PSA yüksekliği saptanması sonrası biyopsi tanısı alan hastaların dörtte biri ila yarısını saptayamamıştır. Uygulayıcılar arası tekrarlanabilirliği düşüktür ve pozitif prediktif değeri PSA düzeyine, ırka, yaşa bağlıdır. PK, DRM ile saptanabilir hale geldiğinde, ekstraprostatik yayılım olasılığı yüksektir. Radikal prostatektomi (RP) materyalinde, DRM ile saptanan karsinomlar ortalama olarak PSA yüksekliği ile saptanan karsinomların iki katı büyüklüğündedir ve ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği daha sık görülür. Bu nedenle erken tanı için DRM ve serum PSA değerlerinin birlikte kullanımı önerilmektedir (16).

Prostat Spesifik Antijen

Prostat spesifik antijen prostat bezinde üretilen bir glikoprotein olup semeni sıvılaştırma, sperm motilitesini artırma ve servikal mukusu çözmede rol oynar. PSA' nın keşfi DRM' ye kıyasla yüksek hassasiyeti sayesinde umut verici bir gelişme olmuştur. Ancak BPH, prostata yakın zamanda yapılan girişimler (masaj, biyopsi vb.), prostatit gibi durumlarda da yükselmesi nedeniyle özgüllüğünün düşük olduğu kanısına varılmıştır (17).

1994 yılında FDA (U.S. Food and Drug Administration), PK taraması için DRM ile birlikte serum PSA değerinin kullanılmasını onaylamıştır. Başlangıçta normal DRM bulgusu olan hastalarda serum PSA' nın eşik değeri 4 ng/ml olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte 4

ng/ml' nin altındaki değerlerde zamanla artış görölmesi de klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir (18). Ancak 4,0 ng/ml eşik değeri baz alındığında tek başına PSA' nın özgülüğünün yalnızca %12,8 olduğu, bunun da yanlış pozitifliklere ve gereksiz biyopsi tekrarlarına yol açtığı bildirilmiştir (19). 2004 yılında Thompson ve ark. (20) erkeklerin önemli bir kısmının PSA değerinin 4.0 ng/ml' nin altında olmasına rağmen PK tanısı aldığını göstermiştir. PSA' nın duyarlılık ve özgülüğünü artırmak için; PSA dansitesi, serbest PSA, yaşa uyarlanmış PSA ve PSA velositesi (artış hızı) gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Tablo 1' de yaş ve etnik kökene spesifik PSA aralıkları gösterilmiştir (21).

Tablo 1. Yaş ve etnik kökene spesifik PSA aralıkları

Yaş	Afro-Amerikan	Beyaz Asya	Medyan PSA
40-49	0-2,0 ng/ml	0-2,5 ng/ml	0.7 ng/ml
50-59	0-4,0 ng/ml	0-3,5 ng/ml	0,9 ng/ml
60-69	0-4,5 ng/ml	0-4,5 ng/ml	1,2 ng/ml
70-75	0-5,5 ng/ml	0-6,5 ng/ml	1,5 ng/ml

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Prostat spesifik antijen PK tanılı hastaların takibinde güvenilir bir belirteç iken, benign durumlarda da yükselebileceğinden biyopsi tanısı bulunmayan erkeklerde düşük spesifiteye sahiptir. Yalancı pozitiflikleri ve gereksiz biyopsileri azaltmak için çalışmalar biyopsi öncesi mpMRG kullanımını konusunda yoğunlaşmıştır (22). 2018'de yayınlanan PRECISION çalışmasında mpMRG hedefli biyopsi ile standart TRUS eşliğinde biyopsi karşılaştırılmıştır. mpMRG grubunda klinik açıdan daha önemli PK' ler tespit edilirken, klinik açıdan önemsiz PK' ler daha düşük oranda tanı almıştır.

Günümüzde EAU (European Association of Urology); şüpheli DRM bulgusu veya PSA yüksekliği olan erkeklerin, biyopsi öncesi mpMRG ile değerlendirmesini önermektedir. mpMRG raporlamasında standardizasyon sağlamak amacıyla PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) skora sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2). PI-RADS skoru 4-5 olan lezyonlar için biyopsi önerilmektedir. PI-RADS skoru 1-2 olan lezyonlar için biyopsi düşünülmemelidir. PI-RADS 3 lezyonlarda ise, mpMRG dışı faktörler de (aile öyküsü, risk faktörleri, laboratuvar bulguları vb.) göz önünde bulundurularak biyopsi yapıp yapılmayacağına karar verilmelidir (23).

Tablo 2. PI-RADS skorlama sistemi (22)

PI-RADS 1	Çok düşük (Klinik olarak anlamlı PK ihtimali oldukça düşüktür.)
PI-RADS 2	Düşük (Klinik olarak anlamlı PK' nin mevcut olması muhtemel değildir.)
PI-RADS 3	Orta (Klinik olarak anlamlı kanserin varlığı şüphelidir.)
PI-RADS 4	Yüksek (Klinik olarak anlamlı PK' nin mevcut olması muhtemeldir.)
PI-RADS 5	Çok yüksek (Klinik olarak anlamlı PK olasılığı yüksektir.)

Transrektal Ultrason Eşliğinde Biyopsi

Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi ilk olarak 1980' li yıllarda uygulandığında, ultrasonda saptanan hiperekoik veya hipoekoik nodüllerden örnekleme yapılmıştır. Fakat bu nodüllerin çoğunun histolojik olarak benign olduğu gösterilmiştir. Hodge ve ark. (24) lezyona yönelik biyopsi yerine prostat glandını standart olarak belirledikleri 6 noktadan (sektant) örneklemişlerdir. Çalışma sonucunda TRUS ile saptanamayan birçok PK odağının sektant biyopsi tekniği ile erken dönemde saptandığını raporlamışlardır. Ancak daha geniş deneyimler sonucunda sektant tekniğin de %19-31 oranında vakayı kaçırdığı görülmüş ve örneklenen kadran sayısının artırılması gerektiği fikri savunulmuştur (25). Günümüzde genellikle sektant teknik şemasına lateral odaklar eklenerek oluşturulan 12 kadran biyopsi modeli uygulanmaktadır (26).

PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME

Histopatoloji

Prostat kanserlerinin yaklaşık %90' ını asiner adenokarsinomlar oluşturur. Kalan %5 ila %10 arası vaka non-asiner kökenlidir. Asiner olmayan varyantlardan en sık görüleni duktal adenokarsinomdur ve yaygınlığı %1-3 arasındadır (27). AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından tanımlanan müsinöz, taşlı yüzük hücreli, adenoskuamöz ve nöroendokrin varyantlar daha nadir görülen non-asiner varyantlardır (28). Asiner adenokarsinomlarda androjen deprivasyon tedavisi (ADT) veya antiandrojen tedaviler, nöroendokrin hücrelerde

androjen reseptörü bulunmadığından, bu hücrelerin çoğalmasına ortam sağlayarak nöroendokrin diferansiyasyona yol açabilir (29).

Prostat kanseri derecelendirmesinde kullanılan, dünya çapında kabul görmüş Gleason skorlama sistemi ilk olarak 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından önerilmiş ve yapılan prospektif çalışmalarla geliştirilen bu sistem hastalığın prognozu ile korelasyon göstermiştir (30,31). Tümör dokusunu sağlıklı prostat dokusuyla karşılaştıran bu sistem tümörün hücre büyüme paternini 1' den 5' e kadar sınıflandıran bir ölçek kullanmaktadır (32). Gleason skoru, primer patern (yani, en yaygın derece veya patern) ve sekonder patern (yani, bir sonraki en yaygın derece veya patern) skorları toplanarak elde edilir. (33).

Gleason skorlama sistemine ek olarak 2014 ISUP (International Society of Urological Pathology) toplantısında 1' den 5' e kadar değişen kademeli bir evreleme sistemi önerilmiş ve bu sistem 2016 WHO (World Health Organization) PK sınıflandırmasına dâhil edilmiştir (Tablo 3). Yapılan çalışmalar; baskın paterni 3 olan Gleason skoru 7'nin, baskın patern 4'e sahip olanlara göre önemli ölçüde daha iyi gidişli olduğunu göstermiştir. ISUP grade sistemi ile bu iki grup sınıflamada birbirinden ayrılmıştır (34). Sadece Gleason patern 3'ten oluşan en az agresif tümörler grade 1, prognoz kötüleştikçe art arda daha agresif olan tümörler grade 2 ila 5 arasında sınıflanmıştır (35).

Tablo 3. Gleason skorlarına karşılık gelen ISUP grade grupları

Gleason skoru	ISUP grade
2 ile 6 arası	Grade 1
7 (3+4)	Grade 2
7 (4+3)	Grade 3
8	Grade 4
9,10	Grade 5

Klinik Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Evreleme Sistemi

Prostat kanserinin TNM evrelemesinde; T evresi hastalığın prostat glandına sınırlı olma durumunu (DRM, TRUS ve mpMRG ile), N evresi lenf nodu (LN) tutulumunu (bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve LN örnekleme ile) ve M evresi uzak metastaz varlığını (torakoabdominal BT ve kemik sintigrafisi ile) değerlendirir. Hastaların

prognozunu öngörme ve tedavi stratejisini belirlemede değerli bir yöntemdir. AJCC klinik TNM evreleme sistemi Tablo 4’ te gösterilmiştir (36).

Tablo 4. AJCC klinik T evrelemesi

T Evrelemesi	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Primer tümör klinik olarak saptanamamakta, nonpalpabl
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında insidental tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental tümör
T1c	İğne biyopsisi ile saptanan tek veya iki taraflı tümör, ancak nonpalpabl
T2	Prostat glandına sınırlı palpabl hastalık
T2a	Tümör bir lobun yarısını veya daha azını tutmuş
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş, ancak diğer lobu kapsamıyor
T2c	Tümör her 2 lobu da tutmuş
T3	Ekstraprostatik yayılım mevcut, fakat tümör fikse değil veya komşu yapıları invaze etmemiş
T3a	Ekstraprostatik yayılım, unilateral veya bilateral
T3b	Seminal vezikülleri invazyonu mevcut
T4	Tümör fikse veya eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvik duvar gibi seminal veziküller dışındaki komşu yapıları invaze etmiş
N Evrelemesi	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var
M Evrelemesi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Kemik dışı organ metastazı (kemik metastazı var veya yok)

PROSTAT KANSERİNDE RİSK SINIFLAMASI

Prostat spesifik antijenin sık kullanımı ile son yıllarda klinik olarak lokalize ve düşük hacimli PK hastalarının tanısında artış meydana gelmiştir. Bu nedenle düşük nüks ve progresyon oranına sahip bir hasta grubu ortaya çıkmış, bu hastalarda aşırı tanı ve tedavi endişesi oluşmuştur. Bundan kaçınmak için hasta yönetiminde hastaları nüks riskine göre

sınıflandıran D'Amico risk sınıflaması kullanıma girmiştir (37,38). D'Amico sınıflandırmasında T evresi, PSA değeri ve Gleason skoru kullanılmaktadır (Tablo 5) (39).

Tablo 5. D' Amico risk sınıflaması

Prostat Kanserinde D' Amico Risk Sınıflaması				
	Düşük risk	Oba risk	Yüksek risk	
Tanım	PSA< 10 ng/ml ve Gleason skoru< 7 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 veya cT2b	PSA> 20 ng/ml veya Gleason skoru>7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm Gleason skorları cT3-4 veya cN+
	Lokalize			Lokal ileri

Mitchell ve ark. (40) tarafından yapılan retrospektif çalışmada; klinik olarak lokalize 1701 PK hastası, RP sonrası D'Amico risk gruplarına göre sınıflanmıştır. Düşük, orta ve yüksek risk grupları için 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %78, %63 ve %60 olarak hesaplanmıştır (p<0.0001).

2016' da NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzunun güncellenmesi sırasında, orta risk grubundaki heterojenite ve elde edilen sonuçların farklılığı dikkat çekmiştir (41). Orta risk grubu "favorable" ve "unfavorable" olarak 2 gruba ayrılmıştır (Tablo 6). Unfavorable grupta PSA nüksü, uzak metastaz ve PK spesifik ölüm oranı favorable gruba göre daha yüksektir (42,43).

Tablo 6. NCCN orta riskli prostat kanseri tanımı

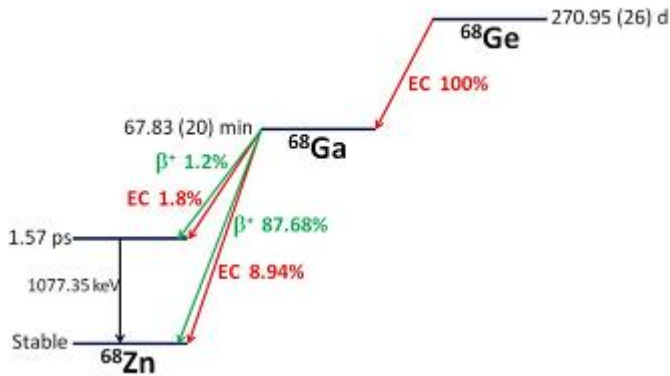
Orta riskli prostat kanseri	Yüksek/çok yüksek risk grup özelliklerinin bulunmaması	Favorable orta risk prostat kanseri	<ul style="list-style-type: none">• 1 orta risk faktörü• ISUP Grade 1-2• Biyopside <%50 kor (+)
	ve 1 veya daha fazla orta risk grubu özelliğinin bulunması <ul style="list-style-type: none">• cT2b-cT2c• ISUP Grade 2 veya 3• PSA 10-20 ng/mL	Unfavorable orta risk prostat kanseri	<ul style="list-style-type: none">• 2 veya 3 risk faktörü• ISUP Grade 3• Biyopside >%50 korda (+)

PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME

Tedavi planı öncesi hastalığın doğru evlenmesi, tedavi başarısı açısından son derece önemlidir (44). EAU, düşük risk grubu için ek görüntüleme yapılmasını önermezken, orta (ISUP Grade 3) ve yüksek risk grubu için BT ve kemik sintigrafisi ile metastaz taramasını önermektedir (45). Ancak BT ve kemik sintigrafisinin düşük duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle, daha ileri tekniklere ihtiyaç duyulmuştur. Yapılan çalışmalar, PSMA bazlı radyoligandların yüksek tanısal değer taşıdığını göstermektedir (46). Pelvik LN metastazı veya uzak metastaz tespitinde PSMA PET/BT görüntülemenin, konvansiyonel yöntemlere göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Ga-68 PSMA PET/BT, yüksek risk grubunda okült metastazları göstermede BT ve kemik sintigrafisi ile görüntülemeye kıyasla yüksek tanısal doğruluk, duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (47).

Ga-68 PSMA PET/BT

Ga-68, yarı ömrü 67,7 dakika olan pozitron yayıcı bir radyoizotoptur. Klinik kullanım için Ga-68 bazlı RF'lerin giderek artan uygulamalarıyla birlikte, PET görüntüleme için önemli bir radyonüklid haline gelmiştir. Germanyum-68 (Ge-68)/Ga-68 jeneratörü sayesinde siklotron gerektirmeden kullanım yerinde üretilebilir. Ge-68, 271 günlük bir yarı ömre sahiptir ve bozunması sonucu Ga-68 elde edilir (Şekil 3). Yakın zamanda düşük enerjili bir siklotronda katı veya sıvı hedefler kullanılarak Çinko-68 (Zn-68)/Ga-68 dönüşümü başarılı olmuş ve klinikte kullanılmaya başlanmıştır. (48,49)



Şekil 3. Ge68-Ga68 bozunum şeması (50)

PSMA, PK hücrelerinde sağlıklı prostat dokusuna kıyasla 1000 kata kadar daha yüksek oranda eksprese edilen bir tip II transmembran glikoproteindir (51) Sitoplazmik kuyruğu ile reseptör aracılı endositozu tetikleyerek terapötiklerin hücre içine girişini sağlar (52,53). Uygun radyonüklid ile işaretlenmiş PSMA' nın kullanılması, PET/BT ile PK' nin tanı ve prognozu için yararlı bir yaklaşımdır (54). Günümüzde PSMA-617, PSMA-I&T ve PSMA-11 olmak üzere üç PSMA ligandı mevcuttur. Bu üç ligand arasında biyodistribüsyon açısından farklılıklar gözlene de tespit oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (55). Aralık 2020' de Ga-68 PSMA-11, PK' li erkeklerde PET/BT için FDA onaylı ilk PSMA hedefli RF olmuştur (56).

Çeşitli kılavuzlar, PK' nin primer evrelemede PSMA PET/BT' nin üstünlüğüne dikkat çekmektedir. mpMRG' de pelvik LN metastazı şüphesi bulunan hastalarda risk sınıflamasını iyileştirmek için preoperatif Ga-68 PSMA PET/BT eklenmesi önerilir. D'Amico risk sınıflamasına göre orta (ISUP grade 3) ve yüksek riskli hastalarda uzak metastaz olasılığı yüksek olup; primer evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT, konvansiyonel görüntülemeyle karşılaştırıldığında hastalık lokalizasyonunu daha yüksek doğrulukla göstermiştir (57–59).

Yapılan prospektif çalışmalar, biyokimyasal rekürrens veya biyokimyasal persistansta odak belirlemede PSMA PET/BT' nin rolünü vurgulamaktadır. Geleneksel veya diğer moleküler görüntüleme yöntemlerine göre üstünlüğü gösterilmiştir ve okuyucular arası uyumu yüksektir (60,61). Fendler ve ark. (62) yaptıkları çok merkezli çalışmada T (k = 0,62), N (k = 0,74) ve M (k = 0,88) evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT' nin okuyucular arasında yüksek uyumluluk gösterdiğini saptamışlardır.

PSMA PET/BT, metastaz hedefli tedavi alan hastaların yeniden değerlendirilmesinde ve metastazları daha erken saptama potansiyeli sebebiyle non metastatik kastrasyona dirençli PK (nmKDPK) hastalarının yeniden evrelendirilmesinde rol oynar. Ayrıca mKDPK hastalarında RLT' ye uygunluğu ve yanıt olasılığını değerlendirmek için de kullanılmaktadır (61,63).

F-18 FDG PET/BT

F-18, 110 dakika yarı ömürlü, siklotron ürünü olan bir radyonükliddir. F-18' in 2 pozisyonundaki glikoz molekülüne entegrasyonu sonucu F-18 FDG elde edilir. F-18 FDG, kolaylaştırılmış difüzyon (genellikle hücre zarında bulunan glukoz taşıyıcı 1 proteini tarafından) yoluyla hücreye girmek için kandaki glukoz ile yarışır (64).

F-18 FDG PET/BT, kanser hücrelerinin artmış glikoz kullanımı prensibine dayanır. Morfolojik değişiklikler meydana gelmeden önce metabolik değişiklikleri gösterir ve fonksiyonel bilgiler sağlar. F-18 FDG PET/BT' nin duyarlılık ve özgüllüğü belirli malignitelerde (akciğer, meme kanseri, kolorektal kanser, lenfoma gibi) daha yüksek olup; hasta yönetimine rehberlik eden bir yöntem olarak uygulanmaktadır (65).

FDG PET/BT' nin PK saptamadaki duyarlılığı tartışmalıdır ve etkinliğine ilişkin çelişkili sonuçlar mevcuttur (66). Organa sınırlı hastalığın tanı ve evrelemesinde kullanımı sınırlıdır. Normal prostat dokusu ve benign prostat hiperplazisinde de FDG uptake' i görüldüğünden, olası bir lezyonu maskeleyerek yanlış negatif sonuç verebilir. Prostatit gibi enflamatuar süreçlerde FDG alımı artacağından yanlış pozitiflik görülebilir. FDG' nin idrarla atılımından kaynaklanan yüksek aktivite de bölgeyi değerlendirmeyi zorlaştırabilir (67).

F-18 FDG PET/BT ile PK' nin görüntülenmesi için RF' nin kanser hücresine önemli ölçüde alınması gerekir. PK' lerin çoğunluğu asiner hücrelerden gelişir (>%90). Asiner hücreler spermatik sağlığı korumak için aerobik glikolizi kullanarak sitrat üretir. PK' de, asiner hücre metabolizmasında değişiklikler nedeniyle sitrat üretiminde kayıp olur ve hücre aerobik glikolizden oksidatif fosforilasyona geçer. Diğer malignitelerle karşılaştırıldığında daha düşük FDG akümüasyonu nedeniyle erken evre PK saptanması zordur. Hastalık evresi ilerledikçe gelişen mutasyonlar kanser hücrelerinin giderek aerobik glikolize bağımlı olmasına neden olabilir. Bu metabolik değişim, F-18 FDG PET/BT ile görüntülenebilen hipermetabolik lezyonların oluşumuyla sonuçlanır. F-18 FDG PET/BT özellikle yüksek dereceli (ISUP Grade \geq 4) PK vakalarında ve nöroendokrin diferansiyasyon şüphesinde fayda sağlar. Nöroendokrin farklılaşma gösteren PK' leri PSMA negatifliği ve FDG pozitifliği ile karakterizedir. Bilinen PK tanılı hastalarda yüksek FDG alımı, daha erken rekürrens ve kastrasyona direnç olasılığının daha yüksek olduğunu işaret edebilir (68).

PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Primer PK tedavisi; PSA değeri, Gleason skoru ve primer tümörün T evresini temel alan risk sınıflamasına dayanır. Bununla birlikte görüntüleme bulguları, moleküler çalışmalar gibi parametrelerin de katkısıyla; aktif izlem, tek modaliteli (RP, eksternal beam RT, brakiterapi) veya multimodal tedavi seçeneklerinden hasta için uygun olan tedavi planı belirlenir (69).

Bekle ve Gör/ Aktif İzlem

PSA taramasının yaygın kullanımı, PK' nin aşırı tanı ve tedavisine yol açmıştır. Burada bahsi geçen aşırı tanı, PSA taraması yapılmadığı takdirde hastanın yaşamı boyunca tanısı konulamayacak olan ve tedavi edilmesi halinde (aşırı tedavi) gereksiz maliyetlere ve olası zararlara yol açabilecek gizli hastalığın saptanması olarak tanımlanmaktadır. Bu olumsuz etkiyi dengelemek için bekle ve gör, aktif izlem gibi konservatif seçenekler kullanıma girmiştir (70).

Bekle ve gör stratejisi komorbid hastalıklar veya yaş nedeniyle yaşam beklentisi 10 yıldan az olan hastalar için önerilen, yalnızca klinik progresyon ve/ veya metastatik hastalık semptomları varlığında palyatif tedaviyi içeren konservatif bir yönetim seçeneğidir.

Aktif izlem ilk olarak 2002 yılında Klotz ve arkadaşları (71) tarafından tanımlanmış olup düşük riskli hasta grubunda uygulanmaktadır. Gelişebilecek progresyonu yakından takip ederken tedavinin olası yan etkilerini geciktirerek veya önleyerek yaşam kalitesini korumayı amaçlamaktadır (72). Aktif izlem belirli aralıklarla PSA ölçümü, DRM, mpMRG ve prostat biyopsisi ile değerlendirmeyi içerir (73).

Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi, prostat glandı ve seminal veziküllerin eksizyonunu ve pelvik lenfadenektomiyi içerir (74). Başlangıçta yalnızca lokalize PK için bir tedavi yöntemi olarak kullanılsa da günümüzde multimodal tedavinin bir parçası olarak da uygulanmaktadır (75). Lokalize PK' li hastalar için RP, küratif amaçlı gerçekleştirilen cerrahi bir tedavidir ve sağkalım açısından fayda sağladığı gösterilmiştir. Lokal ileri (pelvik LN metastazı pozitif) hastalıkta RP, çoğu hastaya sağkalım avantajı sağlarken bazı hastalarda küratif olabilir. Metastatik PK' de ise RP' nin yaşam kalitesi üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkiler, cerrahinin sağlayabileceği sağkalım yararı ile dikkatli bir şekilde karşılaştırılmalıdır (76).

Radyoterapi

Güncel NCCN kılavuzlarında tüm risk gruplarında RT' nin önemli rolü vurgulanmaktadır. Düşük risk grubunda tercih edilen seçenek aktif izlem olup, izlem adayı olmayan veya aktif tedaviyi tercih eden hastalarda RT tercih edilen tedavi yöntemidir. Orta risk kategorisinde RP ve RT; favorable hastalık için eşit derecede önerilirken, unfavorable grupta

elde edilen veriler RT' nin kısa süreli androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) ile kombine edilmesi durumunda sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli hastalık durumunda, kritik yaklaşım uzun süreli ADT+RT veya RP ve ardından adjuvan veya erken kurtarma RT ± daha uzun ADT kürü (mevcut risk faktörlerine bağlı olarak) ile kombinasyon tedavisidir (77).

Androjen Deprivasyon Tedavisi

Kılavuzlar arası kısmi farklılıklar bulunsa da lokal ileri evre veya yüksek riskli PK' nin tedavisinde RP+genişletilmiş pelvik LN diseksiyonu veya RT+ADT uygulanmaktadır (78).

Testosteron ve dihidrotestosteron (DHT), erkeklerdeki 2 ana androjendir. Testosteron esas olarak dolaşımında, DHT prostat dokusunda bulunur. Dolaşımdan hücre içine alınan testosteron, 5- α redüktaz ile DHT' ye dönüştürülür. DHT androjen reseptörüne (AR) bağlanarak AR' nin hedef genlerin promotör bölgelerindeki androjen yanıt elemanlarına bağlanmasını sağlar. Hedef genlerin aktivasyonu ile hücre büyüme-gelişmesi ve PSA üretimi gerçekleşir (79).

PK ile androjen yolağı arasındaki ilişkinin keşfinden sonra, ADT ileri evre PK için birinci basamak tedavi haline gelmiştir. ADT ile kastre testosteron değerlerine (<50 ng/dl) ulaşılan hastalarda, tümör yükünde ve semptomlarda azalma sağlanır, sağkalım oranı artar. Geçmiş yıllarda kastrasyon bilateral orşiektomi ile sağlanırken, günümüzde cerrahinin yerini ağırlıklı olarak farmakolojik ajanlar almıştır (80,81). Mevcut farmakolojik ajanlar antiandrojenler, LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) agonistleri ve antagonistleridir. Medikal kastrasyonda kullanılan en eski ajanlar bikalutamid, flutamid ve nilutamid gibi nonsteroidal antiandrojenlerdir. Monoterapi olarak antiandrojenler, DHT'nin AR' ye bağlanmasını engeller ancak serum testosteron seviyesini düşürmezler ve metastatik PK hastalarında RP veya LHRH agonistlerinden daha az etkilidirler.

LHRH agonistleri ve antagonistlerinin hedefi ön hipofiz bezindeki LHRH reseptörüdür. LHRH agonistlerinin pulsatil olmayan serum seviyeleri, bu reseptörü uyarır ve lüteinizan hormon (LH) ve testosteron salgılamasında geçici bir artışa neden olur. Bu evrede testosteron dalgalanmasının klinik etkilerini azaltmak için LHRH agonistleriyle birlikte antiandrojenler kullanılabilir. Ardından reseptörün 2- 3 hafta boyunca downregülasyonu, LH' de azalma ve ardından testisler tarafından testosteron üretiminin baskılanması meydana gelir. LHRH antagonistleri ise, LHRH reseptörlerine kompetitif ve geri dönüşümlü olarak bağlanarak bloke

eder. Başlangıçta testosteron artışı olmaksızın LH salınımı inhibe olur ve testosteron üretimi baskılanır (82).

ADT başlangıçta hastaların %90' ından fazlasında bir yanıt oluştursa da, baskılanmış testosteron düzeylerine rağmen ortalama 12-14 ay sonra ilerleme meydana gelir ve hastalara kastrasyona dirençli PK (KDPK) tanısı konur (83). Kastrasyon direnci hem metastatik hem de non-metastatik hastalıkta görülebilen ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur (84).

Yakın zamana kadar mKDPK tedavisi için kemoterapi (KT), hormonoterapi (HT), immünoterapi ve kemik koruyucu tedaviler kullanılmıştır. Son 10 yılda, abirateron, enzalutamid, kabazitaksel, sipuleucel-T, radyum-223 (Ra-223), Lu-177 PSMA ve poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri (PARPi) dâhil olmak üzere yeni tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Yapılan faz 3 klinik çalışmalar bu ajanların hastaların sağkalımında iyileşme sağladığını göstermiştir.

Kemoterapi

Prostat kanserinde KT' nin rolü palyasyondan sağkalımda iyileşmeye doğru evrilmiş olup mKDPK' de dosetaksel ilk seçenektir. Dosetaksel mikrotübül stabilizasyonu yapan, AR' nin nükleer translokasyonunu önleyen ve Bcl-2 gen fosforilasyonu yoluyla apoptoza neden olan bir taksan türevidir. Dosetaksel altında progrese olan hastalar için 2010 yılında FDA onayı alan kabazitaksel kullanıma girmiştir. Kabazitaksel üçüncü nesil, yarı sentetik tübülün bağlayıcı bir taksandır. P glikoproteine (ilaç direncinde rol oynayan ATP bağımlı bir pompa) düşük afinite göstermesiyle dosetakselden ayrılır. Preklinik ve klinik çalışmalarla dosetaksele dirençli tümörlerde kabazitakselin etki gösterdiği saptanmıştır (85,86). Dosetaksel ve kabazitakselin mKDPK' li hastalarda genel sağkalıma önemli katkı sağladığı kanıtlanmıştır (87).

Antiandrojen Tedavi

Son 10 yılda yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile KDPK' de dosetaksel öncesi ve sonrası sağkalıma katkı sağlayan yeni nesil antiandrojen tedaviler geliştirilmiştir (abirateron asetat, enzalutamid, apalutamid). Özellikle SPARTAN ve PROSPER çalışmaları ile nmKDPK'

de metastazsız sağkalımı uzatan apalutamid ve enzalutamidin onaylanması önemli bir gelişme olmuştur (88).

Apalutamid, darolutamid ve enzalutamid; AR ligand bağlama alanını birinci nesil ajanlara göre daha yüksek afiniteyle rekabetçi bir şekilde inhibe etmekte kalmayıp, aynı zamanda çekirdeğe AR translokasyonunu bozan ve AR aracılı transkripsiyonu engelleyen yeni nesil antiandrojenlerdir (84). NCCN ve EAU kılavuzları nmKDPK'li ve PSA ikilenme zamanı ≤ 10 ay olan progresyon riski yüksek hastalarda metastazı geciktirmek için, ADT'ye ikinci nesil antiandrojen (enzalutamid, apalutamid, darolutamid) ajanlardan birinin eklenmesini önermektedir. Her üç ajan da metastazsız sağkalımı iyileştirir ve genel sağkalımı uzatır (89).

Abirateron asetat, CYP17 (cytochrome P-450c17) enzim aktivitesini inhibe eder ve adrenal bezden kaynaklanan dehidroepiandrosteron (DHEA) seviyesini azaltır. Dolaşımdaki DHEA seviyesini %10' un altına düşürür. CYP17' nin 17α-hidroksilaz aktivitesi DHEA sentezinin yanı sıra kortikosterondan kortizol üretimi için de gereklidir. Bu nedenle abirateron kullanımı plazma kortizolünün azalmasına neden olur ve kanda adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyesi yükselir. Artan ACTH, mineralokortikoid sentezini uyarır ve hipertansiyon, hipokalemi ve aşırı sıvı yüklenmesi gibi yan etkiler ortaya çıkar. Bu nedenle kortizol kaybını telafi etmek için abirateron ile birlikte prednizon uygulanır (90). Klinik çalışmalarla, ADT'ye dirençli hale gelen birçok hastanın abirateron tedavisine değişen sürelerde yanıt verdiği gösterilmiştir (91). Dosetaksel sonrası progresyon görülen mKDPK hastalarında oral abirateron, plasebo ile karşılaştırıldığında sağkalımda anlamlı bir artış sağlamıştır. Daha önce KT almamış hastalarda ise radyolojik progresyonu, semptomların ortaya çıkışını geciktirmiş ve yaşam kalitesini artırmıştır (92).

Enzalutamid, DHT' nin AR' ye bağlanmasını kompetitif bir şekilde inhibe eden nonsteroidal bir antiandrojenlerdir. Birinci nesil antiandrojenlere kıyasla AR' ye daha yüksek afiniteyle bağlanır ve bu grubun aksine agonist etkisi bulunmamaktadır. Ayrıca DHT-AR kompleksinin çekirdeğe translokasyonunu ve deoksiribonükleik asit (DNA) ile etkileşimini engeller. Bu mekanizmalarla kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek ve apoptozu indükleyerek tümör hacminin azalmasını sağlar. Dosetaksel altında progrrese olan mKDPK hastalarında endike olup PSA progresyonunu geciktirir, genel sağkalımı artırır (93–95). Yakın zamanda yapılan çalışmalar; enzalutamidin erken evrede (nmKDPK veya M0/M1 kastrasyona duyarlı hastalık) kullanılmasının, PSA artışını ve hastalık progresyonunu geciktirdiğini göstermiştir (95).

İmmunoterapi

Onkolojik hastalarda tedavi için hastaların bağışıklık hücrelerini kullanma fikri sonucu immünoterapötik yaklaşımlar büyük önem kazanmıştır. Özellikle malign melanom, renal karsinom, akciğer kanseri gibi immünojenik kanserlerin tedavisinde başarı sağlanmasıyla bu grup tümörler “sıcak tümörler” adını almıştır. Ancak prostat kanseri gibi “soğuk tümörler” immünosupresif mikroçevreleri nedeniyle immünoterapiye sınırlı yanıt vermiştir. Faz 3 çalışmalar sonucunda mKDPK’ de sağkalımı önemli ölçüde artıran tek ajan Sipuleucel T’ dir. Sipuleucel T dendritik hücre bazlı bir immünoterapi olup hastadan alınan periferik kandaki mononükleer hücreler in vitro kültürde uyarılarak hastaya tekrar infüze edilir. Asemptomatik veya minimal semptomatik mKDPK’ nin tedavisinde 2010 yılında FDA onayı almıştır (96,97).

Kemik Koruyucu Tedavi

Sağlıklı kemiğin yapısal bütünlüğü; osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen aktif, sürekli bir kemik Emilimi ve osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen yeni kemik oluşumuna dayanan bir döngü ile korunmaktadır (98). PK’ de kemik metastazları kemik yapının bütünlüğünü bozar. ADT ise kemik mineral dansitesinde düşüşe neden olarak osteoporoza yol açar. Her iki durumda da patolojik kırık riski artmaktadır. Metastazların kemik veya sinir tutulumu nedeniyle güçsüzlük, ağrı gibi semptomlar da ortaya çıkabilir. Metastatik odaklarda artan osteoblast aktivitesi sonucu hipokalsemi ve devamında sekonder hiperparatiroidi görülebilir. PK hastalarında iskelet sistemi komplikasyonlarını önlemek amacıyla bifosfonatlar ve denosumab kullanılmaktadır (99).

Bifosfonatlar; osteoblastların sağkalımını artırır, osteoklast öncüllerinin osteoklasta farklılaşmasını engeller ve apoptozlarına neden olur. Bu mekanizmalarla kemik rezorpsiyonunu önler. Aynı zamanda metastaz alanı ile kemik yapı arasındaki haberleşme yolağını hedef alarak iskelet sistemi komplikasyonlarını geciktirir veya önler (100).

Denosumab; RANKL (reseptör aktivator nükleer kappA B ligand)' a bağlanarak, osteoklast yüzeyindeki RANK (reseptör aktivator nükleer kappA B) reseptörünü aktive etmesini engelleyen bir monoklonal antikordur. RANK- RANKL bağlanmasının azalmasıyla osteoklast oluşumu, fonksiyonu ve hayatta kalması önlenir. Sonuç olarak kemik rezorpsiyonu azalır ve kemik kütlesi artar (101). Denosumabın iskelet sistemi komplikasyonlarını geciktirmede zoledronik asitten üstün olduğu gösterilmiştir.

Molekül Hedefli Tedaviler

Kanser hücresi veya normal hücrede DNA hasarı meydana gelmesi durumunda hasarın türüne göre bir DNA hasar tepkisi geliştirilir. Tek nükleotid hasarı durumunda uyumsuzluk onarımı, baz eksizyon onarımı veya nükleotid eksizyon onarım yolları; çift zincir kırığı durumunda ise homolog rekombinasyon (HR) veya homolog olmayan uç birleştirme yolları devreye girer. Hasar onarımı başarısız olduğunda, ortaya çıkan genetik karasızlık nedeniyle hücre apoptoza gider.

Metastatik prostat kanseri hastalarının %10-15' inde; BRCA1, BRCA2 gibi DNA çift zincir kırıklarının tamirinde yer alan HR genlerinin mutasyonları tespit edilir. HR' deki bu kusur, DNA' daki tek iplik kırıklarını onaran PARP 1 ve PARP 2' nin hiperaktivasyonu ile dengelenmeye çalışılır (102). HR genlerinde mutasyon bulunan hastalarda PARP enziminin inhibisyonu, aynı anda hem tek hem de çift iplik onarımında kusur oluşturacağından kanser hücreleri üzerinde yapay bir öldürücülük sağlar (103). PARP inhibitörü ajanlar olan olaparib ve rucaparib FDA tarafından onaylanmıştır. Olaparib, daha önce ikinci nesil ADT alan ve herhangi bir HR mutasyonu (14 genden biri) bulunan mKDPK hastalarında endikedir. Rucaparib ise daha önce hem ikinci nesil ADT hem de taksan bazlı KT alan, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu bulunan mKDPK hastaları için onay almıştır (104).

Radyum-223

Radyum-223 yarı ömrü 11,4 gün olan, alfa parçacıkları yayan bir radyonükliddir. Alfa parçacıkları radyoaktif atomlardan yayılan helyum çekirdekleridir ve yüksek iyonlaştırıcı enerji ile DNA hasarına neden olurlar. Bu hasar çoğunlukla çift sarmal kırığıdır ve hücre üzerinde sitotoksik bir etki ortaya çıkar. Alfa parçacıkları doku içerisinde 100 mikrometreden az (10 hücre çapından az) yol kat edebildiğinden tümör çevresindeki normal dokuya vereceği hasar minimumda kalır. Ra-223' ün semptomatik kemik metastazı olan ve visseral metastaz saptanmayan KDPK hastalarda kullanımı onaylanmıştır. Kemik yapım-yıkım döngüsünün hızlandığı bölgelerde kalsiyumu taklit ederek hidroksiapatit kristalleri ile kompleks oluşturur. PK' de büyük oranda osteoblastik kemik metastazları görüldüğünden Ra-223 bu odakları kolayca hedefleyebilir. Metastatik hücrelerde DNA hasarı oluşturarak hücre ölümüne neden olur. Bunun yanında klinik öncesi PK modellerinde Ra-223' ün, osteoblast- osteoklast sayısında ve prokollajen tip 1 N-terminal propeptid (kemik yıkım belirteci) seviyesinde düşüş sağladığı

gösterilmiştir (105,106). Ra-223, klorür çözeltisi içerisinde intravenöz olarak uygulanır. Dört hafta aralıklarla, 55 kBq/kg olacak şekilde doz hesaplanarak toplam 6 enjeksiyon yapılır. Ra-223' ün genel sağkalımda artış, iskelet sistemi komplikasyonlarında geciktirme, kemik ağrısında palyasyon ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır (106,107).

Lutesyum-177 PSMA Radyoligand Tedavi

Lu-177 hem β hem de γ ışınları yapan, 6,647 gün yarı ömre sahip bir radyonükliddir. Yarı ömrü transport imkânı sağlayacak kadar uzun ve hedef dışı organları yüksek doza maruz bırakmayacak kadar kısadır. β emisyonu ile tedavi, γ emisyonu ile tedavi sonrası görüntüleme imkânı sunar. Yaydığı β parçacıkların dokudaki menzili 670 μ m olup, tümör hücrelerini etkili bir şekilde öldürürken çevresindeki sağlıklı dokuyu sınırlı miktarda etkiler. Tüm bu özellikler Lu-177'yi ideal bir teranostik haline getirmiştir (108).

Prostat kanseri hücreleri ile sağlıklı doku arasındaki PSMA ekspresyonunun farkından yararlanılarak; Lu-177 PSMA-617 (Lu-177-vipivotid tetraksetan) ve Lu-177 PSMA I&T gibi PSMA inhibitörleri geliştirilmiştir. EANM (European Association of Nuclear Medicine) kılavuzları standart tedavi seçeneklerini tüketen veya bu tedaviler için uygun olmayan, Ga-68 PSMA PET/BT' de yeterli tutulum gösteren mKDPK hastalarında Lu-177 PSMA tedavisinin kullanımını önermektedir (109). Bu hasta grubu ile yapılan uluslararası faz 3 randomize kontrollü VISION çalışmasında; Lu-177 PSMA RLT' nin standart tedaviye kıyasla güvenlik, etkinlik ve yaşam kalitesini artırma açısından üstünlüğü gösterilmiş olup en yüksek kanıt düzeyi ile kullanımı önerilmiştir (110).

Yeterli PSMA ligand tutulumu; tümör baskın alanlardaki SUVmax (standard uptake value) değerinin karaciğer SUVmean değerinin en az 1,5 katı olması şeklinde tanımlanmıştır. Bunun yanında PSMA afinitesi göstermeyen aktif hastalık bölgelerini belirlemek için tedavi öncesinde F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapılmalıdır. Standart tedavi seçeneklerinin tüketilip tüketilmediği ve radyonüklid tedavi endikasyonu mutlaka multidisipliner (nükleer tıp, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, üroloji) bir konsey ile değerlendirilmelidir.

2019 yılında yayınlanan EANM kılavuzunda Lu-177 PSMA tedavisinin kontrendikasyonları;

- Yaşam beklentisinin 6 aydan az olması (ECOG performans skoru > 2)

- Nükleer tıp tedavi ünitesinde izolasyon için engel oluşturan tıbbi veya radyasyon güvenliği riski bulunması
- Tedavi edilmemiş idrar yolu obstrüksiyonu veya hidronefroz (Bu açıdan yüksek riskli veya tanı almış hastalar, dinamik böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmelidir.)
- Organ fonksiyonunda progresif bozulma (Glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dk veya kreatinin > üst sınırın 2 katı, karaciğer enzimleri > üst sınırının 5 katı)
- Miyelosupresyon (lökosit < $2,5 \times 10^9/L$, trombosit < $75 \times 10^9/L$)
- Spinal kord basısı, stabil olmayan fraktürler gibi acil müdahale (RT, cerrahi vb.) gerektiren durumlar şeklinde belirtilmiştir (111).

2023 yılında güncellenen kılavuzda; mKDPK yaşamı tehdit eden bir durum olduğundan Lu-177 PSMA tedavisi için mutlak kontrendikasyon tanımının doğru olmayacağı, kar zarar oranının göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir. Yukarıda sıralanan kontrendikasyonlar rölatif kontrendikasyon şeklinde tanımlanmıştır. Şiddetli komorbid hastalık, akut enfeksiyon varlığı rölatif kontrendikasyonlara eklenmiş ve yaşam beklentisi sınırı 3 ay olarak değiştirilmiştir. Ayrıca standard tedavi seçeneklerini tüketen hasta grubu dışında iki yeni hasta grubunda farklı kanıt düzeyleri ile Lu-177 PSMA tedavisinin kullanımı önerilmiştir.

- En az bir yeni nesil antiandrojen ajan (abirateron veya enzalutamid) ve dosetaksel altında progrese olan, kabazitaksel tedavisi için aday olabilecek Ga-68 PSMA pozitif mKDPK hastaları yüksek düzeyde kanıt dayalı güçlü öneri grubundadır. Faz 2b randomize kontrollü TheraP çalışmasında, Lu-177 PSMA RLT ile kabazitaksel karşılaştırıldığında; RLT grubunda daha yüksek yanıt oranları (biyokimyasal, görüntüleme), eşit genel sağkalımla birlikte daha uzun progresyonsuz sağkalım, uzun dönem (12. ayda) yanıtı hasta sayısında artış ve grade 3- 4 toksisite sayısında azalma olduğu raporlanmıştır.
- En az bir yeni nesil antiandrojen ajan altında progrese olan, KT almamış Ga-68 PSMA pozitif mKDPK hastalarında Lu-177 PSMA tedavisi zayıf kanıt düzeyi ile önerilmektedir. Bu hasta grubunda yürütülen tek merkezli bir randomize kontrollü çalışmada; Lu-177 PSMA ve dosetaksel tedavisi arasında PSA yanıtı, progresyonsuz sağkalım ve grade 3- 4 toksisite açısından fark bulunmamasına rağmen RLT alan hastaların yaşam kalitesinin daha iyi olduğu belirtilmiştir. Yapılan tek kollu retrospektif çalışmalar; Lu-177 PSMA

tedavisini KT öncesi alan hastaların, KT sonrası alan hastalara kıyasla tedaviyi daha iyi tolere ettiklerini ve daha iyi yanıt oranına sahip olduklarını göstermiştir.

Klinikte Lu-177 PSMA 617 ve Lu-177 PSMA I&T olmak üzere iki ligand kullanılmaktadır. PSMA 617, DOTA şelatörüyle ve PSMA I&T, DOTAGA şelatörüyle etiketlenmiş PSMA inhibitörleridir (110). Yapılan çalışmalarda bu iki ligand arasında etkinlik açısından bir fark bulunmadığı, farmakokinetik ve dozimetri verilerinin benzer olduğu bildirilmiştir (111).

Onaylanmış tedavi protokolü; 6 hafta aralıklarla, her döngüde 7,4 GBq (200 mCi) olmak üzere maksimum 6 uygulama şeklindedir. Her uygulama öncesinde 5 günden eski olmayacak şekilde tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), PSA ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kontrol edilmelidir. Olası yan etkiler; yorgunluk, akut hematotoksosite, kronik renal toksosite ve tükürük bezi toksisitesine bağlı kserostomidir. Yüzde 10' dan az hastada \geq grade 3 yan etkiler görülür.

Tam kan sayımı ve kreatinin, her döngüden en az 2-3 hafta sonra ve son tedaviden 4-6 hafta sonra değerlendirilmelidir. Her siklusta ve tedavinin bitiminden 4-6 hafta sonra PSA takibi yapılmalıdır. Erken dönemde PSA' nın alevlenme olasılığı (tümör hücrelerinin yıkımı sonucu) veya gecikmiş yanıt nedeniyle, PSA yanıtı 2. dozdan 2- 3 hafta sonra güvenilir bir belirteç haline gelir. Bu aşamadan sonra $>25\%$ 'lik her artış tedaviye direnç/ yanıtızlığın bir göstergesi olabileceğinden görüntüleme ile yeniden evreleme yapılmalıdır (110).

Aktinyum-225 PSMA Radyoligand Tedavi

PSMA hedefli alfa RLT, alfa ışınlarının kanser hücreleri üzerindeki seçici sitotoksik etkisinden yola çıkılarak geliştirilen bir yaklaşımdır. Alfa emisyonu, beta emisyonuna kıyasla kısa doku menzili ve yüksek enerji transferine sahiptir. Tümör çevresindeki sağlıklı dokuyu daha iyi korurken aynı zamanda tümör hücreleri üzerinde daha yüksek öldürücü etki sağlar.

Ac-225, yarı ömrü 9,9 gün olan bir radyonükliddir ve alfa parçacıkları (doku menzili 47-85 μ m arası) yayarak Bizmut-209'a bozunur. Bu bozunum sırasında oluşan Fransiyum-221 ve Bizmut-213'ün yaydığı ortak gama emisyonları sayesinde tedavi sonrası biyodağılım görüntülemesi elde edilebilir (112,113).

İlk olarak Kratochwil ve ark. (114) 2016 yılında Ac-225 PSMA RLT uyguladıkları kritik durumda olan iki mKDPK hastasında umut verici PSA yanıtı almışlardır. Bu grup 2017 yılında farklı miktarlarda aktivite ile tedavi edilen 14 hastada toksisite ve tedavi yanıtına ilişkin retrospektif bir analiz gerçekleştirmişlerdir. Uygulama başına 100 kBq/kg Ac-225 PSMA aktivitesinin, toksisite ile biyokimyasal yanıt arasında makul bir denge sağladığı tespit edilmiştir (115).

Zacherl ve ark. (116) Ac-225 PSMA tedavisi alan 14 hastada retrospektif bir çalışma yapmışlardır. On bir hasta (%79) daha önce Lu177-PSMA ile tedavi edilmişti. Uygulama başına ortalama 7,8 MBq aktivite olmak üzere toplam 34 doz Ac-225 PSMA uygulanmıştır. Yedi (%50) hastada \geq %50 olmak üzere toplam 11 (%79) hastada PSA düşüşü saptanmıştır.

Ac-225 PSMA RLT sonrası en sık yan etki kserostomidir. Erken çalışmalarda %10 hastanın kserostomi nedeniyle tedaviyi bırakması sonrası doz optimizasyonu yapılmıştır. Bu sayede yakın zamanlı çalışmalarda, antitümör etkiden taviz vermeden kserostominin tolere edilebilecek düzeye indiği gözlenmiştir (113).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'nun 03.07.2023 tarihli, 11/20 karar numaralı ve TÜTF-GOBAEK 2022/389 protokol kodlu etik kurul onayı ile yürütüldü (Ek 1).

HASTA SEÇİMİ

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda 01.01.2017 ve 31.12.2022 tarihleri arasında, prostat kanseri tanısı ile en az 1 doz Lu-177 PSMA tedavisi alan tüm hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Prostat kanseri tanısına ait patoloji raporu, tedavi öncesi PET/BT görüntülemeleri, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerine ulaşılan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hasta verileri ve görüntüleri; Trakya Üniversitesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı dosya ve görüntü arşivi, hastane veri giriş sistemi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı dosya arşivinden elde edildi. Veri veya görüntülemelerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta dâhil etme kriterlerini karşılayan 42 hastanın tedavi öncesi görüntülerinden elde edilen verileri; patoloji verileri, verilen tedavi dozları ve elde edilen tedavi yanıtı bilgileri ile birlikte değerlendirilerek, aralarındaki ilişki araştırıldı. Tüm hastaların tedavi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT görüntüsü mevcut iken, 19 hastada bunun yanısıra tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT görüntülemesi de mevcuttu.

Ga-68 PSMA PET/BT ÇEKİM PARAMETRELERİ VE GÖRÜNTÜ ANALİZİ

Trakya Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda bulunan Ge-68/ Ga-68 jeneratöründen Ga-68 elde edildi. Scintomics tam otomatik sentez ünitesi (Lindach,

Fürstfeldbruck, Almanya) kullanılarak eğitimli bir personel tarafından Ga-68 işaretli PSMA I&T sentezlenerek, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi ile kalite kontrolü gerçekleştirildi. Enjeksiyon öncesi hastalardan oral yolla 500 ml su tüketmeleri istendi. Hidrasyon sonrası hastalara 1,8–2,2 MBq/kg (0,049–0,060 mCi/kg) Ga-68 PSMA I&T intravenöz olarak uygulandı. RF enjeksiyonu sonrası tüm hastalara 20 mg intravenöz furosemid enjekte edildi. Hastalar çekim için optimum süre kabul edilen 60 dakika boyunca kurşun kaplı hasta odalarında bekletildi ve görüntülemeye hemen önce mesanenin boşaltılması sağlandı. Tüm hastalar, intravenöz kontrast enjeksiyonu olmaksızın, supin pozisyonda, verteksten ayak ucuna dek ortalama 10-12 yatak pozisyonunda (yatak başına 3 dakikalık süreyle) 3D moda görüntüldü (Discovery STE; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, Amerika Birleşik Devletleri).

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde, fizyolojik tutulum alanları dışında kalan ve zemin aktivitenin üzerinde PSMA akümüasyonu izlenen odaklar, metastaz açısından anlamlı kabul edildi. Prostat yatağı tutulumu değerlendirilirken, prostat glandının fizyolojik tutulumundan yüksek tutulum gösteren fokal alanlar anlamlı kabul edildi. Prostat yatağındaki lezyonlar ve metastatik lezyonların her biri için %42 SUVmax eşik değeri ile manuel olarak üç boyutlu ilgi alanı çizilerek SUVmax değerleri not edildi. Prostat yatağı, kemik, lenf nodu ve visseral organ metastazları için ayrı ayrı en yüksek SUVmax değeri istatistik incelemeye alındı. Ayrıca hastaların kan havuzu ve fizyolojik tutulum alanlarının (parotis, karaciğer, dalak, böbrek) SUVmean değerleri de elde edildi. Patolojik tutulum alanlarındaki SUVmax değerleri her hastanın karaciğer SUVmean değerine oranlandı. Tüm hastalarda, PROMISE çalışmasında önerilen, kan havuzu, karaciğer ve parotis bezindeki SUVmean değerine kıyasla lezyonlara 0 ila 3 arasında bir skor atayan, PSMA ekspresyon düzeyini ifade eden miPSMA skorları belirlendi. Hastanın tüm vücutta ağırlıklı olan miPSMA skoru “PROMISE skoru” olarak not edildi. Ayrıca yine PROMISE çalışmasında önerilen miTNM evrelemesine göre hastalar Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri üzerinden evrelendi (117).

F-18 FDG PET/BT ÇEKİM PARAMETRELERİ VE GÖRÜNTÜ ANALİZİ

Tüm hastalardan görüntüleme öncesi en az 6 saat aç kalmaları istendi ve çekim öncesi kan şekeri değerinin 200 mg/dl altında olması sağlandı. Hastalara intravenöz 0,15 mCi/kg olacak şekilde F-18 FDG enjeksiyonu yapıldı. Oral kontrast hidrasyonuyla hastalardan çekime kadar optimum süre kabul edilen 60 dakika boyunca kurşun kaplı hasta odalarında rahat sakin şekilde beklemeleri ve fazla hareket etmemeleri istendi. Görüntüleme öncesinde hastaların

mesanelerini boşaltmaları sağlandı ve verteksten uyluk ortasına dek görüntüleme yapıldı. PET/BT görüntülemesinde, birleşik tüm vücut PET/BT sistemi (Discovery STE; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Atenüasyon düzeltilmesi ve anatomik korelasyon amacıyla kontrastsız düşük dozlu bir BT çalışmasının ardından hastalar 6-7 yatak pozisyonu (yatak başına 3 dakikalık süreyle) boyunca 3D modda görüntülendi. Tüm vücut görüntülemesinde kemik lezyonu varlığında alt ekstremiteler de görüntülemeye dâhil edildi.

F-18 FDG PET/BT görüntülerinde fizyolojik olmayan veya FDG' nin fizyolojik geri plan aktivitesinden daha yüksek tutulumu olan lezyonlar FDG pozitif olarak değerlendirildi. Daha sonra Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri üzerinden bu lezyonların PSMA afiniteleri incelendi. Vizuel olarak karşılaştırma yapılarak FDG' ye kıyasla düşük PSMA tutulumu gösteren veya PSMA tutulumu olmayan lezyonlar belirlenerek “diskordant lezyon” olarak adlandırıldı. Üç boyutlu ilgi alanları çizilerek bu lezyonların SUVmax, metabolik tümör volümü (MTV), total lezyon glikolizisi (TLG) parametreleri elde edildi. Her bir parametre için en yüksek değer istatistik incelemeye alındı. Ayrıca diskordant lezyonların sayısı (1, 1-3 arası, >3) ve yeri (kemik, LN) not edildi.

Lu-177 PSMA TEDAVİ PROTOKOLÜ

Kliniğimizde Lu-177 PSMA tedavisinden önce antiemetik amaçlı ondansetron ve hidrasyon amaçlı yaklaşık 20cc/dk hızla 1000 cc intravenöz salin uygulaması yapıldı. Lu-177 PSMA tedavisi 100 cc %0,9 salin içerisinde 3,7-7,4 GBq (100-200 mCi) aktivite olacak şekilde yavaş infüzyon ile intravenöz olarak uygulandı. Tükürük bezlerinin tutulumunu en aza indirmek için tedavi öncesi ve sonrasında yaklaşık 30 dakika olacak şekilde, her iki mandibular bölgeye buz kompresyonu yapıldı. Her bir tedavi dozu arasında 6-8 hafta zaman bırakıldı ve bu aralıkta gelişebilecek potansiyel toksisiteyi değerlendirmek için 2 haftada bir tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri kontrol edildi. Klinik rutinimize uygun olarak 4. dozdan 2 ay sonra Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ile tedavi yanıtı değerlendirildi. Ancak ilk iki doz sonrası genel durumda bozulma ve veya PSA progresyonu görüldüğü takdirde görüntüleme zamanlaması daha erkene çekildi ve tedavi kararı yeniden gözden geçirildi.

Lu-177 PSMA TEDAVİSİNE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Biyokimyasal yanıt değerlendirmesi Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) kriterlerine göre tedavi öncesi bazal serum PSA ve son doz sonrası serum PSA seviyeleri

karşılaştırılarak yapıldı. PSA seviyesinde bazale göre %50 veya üzerinde azalma tedavi yanıtı, PSA seviyesinde %25 veya üzerinde artış progresyon olarak kabul edildi. PSA seviyelerinde %50' den fazla olmayan düşüş ve %25' ten fazla olmayan artış ise stabil hastalık olarak değerlendirildi.

Metabolik yanıt değerlendirilirken Lu-177 PSMA tedavisi öncesi ve son doz sonrası çekilen Ga-68 PSMA PET/BT' de metastatik lezyonlar üzerinden çizilen ilgi alanlarında %42 eşik değer alınarak SUVmax değerleri not edildi. Tedavi öncesi ve sonrası Ga-68 PSMA PET/BT' lerden elde edilen SUVmax değerlerinde %30'dan fazla azalma tedavi yanıtı, %30 dan az azalma ve %30' dan az artış stabil hastalık, lezyonların SUVmax değerinde %30' dan fazla artış ise progrese hastalık olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Kategorik veriler sayı(n) ve yüzde(%) ile normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama± standart sapma ile normal dağılım göstermeyen sürekli veriler medyan (25.-75. persantiller) olarak sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Ki-Kare analizi, Fisher'in Kesin testi ve Fisher-Freeman-Halton testi ile incelendi. Sürekli ve kategorik değişkenler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Mann Whitney-U testi Bağımsız Örneklem T testi ile incelendi. Genel sağkalım süresi iki şekilde hesaplanarak sunuldu. Birincisi tanı tarihi ile son takip tarihi arasındaki süre takip süresi olarak baz alındı ve genel sağkalım verileri sunuldu. İkincisi ise Lu177-PSMA tedavisi başlangıç tarihi ile son takip tarihi arasındaki süre takip süresi olarak baz alındı ve sağkalıma etki eden faktörlerin analizlerinde bu parametre dikkate alındı. Sağkalım süreleri ve takip süreleri medyan (%95 Güven Aralığı) şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenlerin sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla Kaplan Meier Sağkalım analizi yapılarak sağkalım eğrileri oluşturuldu. İstatistiksel anlamlılığ için Log-Rank testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlı tek değişkenli Cox Regresyon analizi kullanıldı. Yapılan analizlerde p değeri 0,05' in altında olan sonuçlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 42 erkek hastanın ortalama yaşı $69,47 \pm 7,58$ olarak saptanmıştır. Populasyonun patolojik olarak hesaplanan toplam Gleason skorları, genel durum parametresi olarak kullanılan ECOG skorları ve tanı anındaki bazal PSA düzeyleri Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun bazı tanımlayıcı özellikleri

		n(%)
Yaş (yıl)		$69,47 \pm 7,58^*$
ECOG	0	6 (% 14,3)
	1	32 (% 76,2)
	2	4 (% 9,5)
Gleason skoru	6	2 (% 4,8)
	7	12 (% 28,6)
	8	6 (% 14,3)
	9	14 (% 33,3)
	10	6 (% 14,3)
Bazal PSA (ng/ml)		100,0(26,87-238,0)**

*Ortalama \pm SS; ** Medyan(25.-75. Persantil)

Çalışma popülasyonunda tedaviye uygunluğu değerlendirmek amacıyla yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde fizyolojik tutulum alanları ve metastatik odaklardan ölçülen SUVmax değerleri Tablo 2’ de sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışma popülasyonunda Ga-68 PSMA PET/BT bulguları

		n(%)
Fizyolojik tutulum alanlarının aktivitelemeleri (SUVmax)	Parotis	11,02±3,80*
	Kan havuzu	1,92±0,68*
	Karaciğer	6,60±2,08*
	Dalak	7,39±3,77*
	Böbrek	38,56±15,13*
Prostat yatağı tutulumu	Tutulmuş var	19 (%45,2)
	Tutulmuş yok	23 (%54,8)
Metastaz varlığı	Var	41 (%97,6)
	Yok	1 (%2,4)
Kemik tutulumu	Var	39 (%92,9)
	Yok	3 (%7,1)
Kemik tutulum tipi	Diffüz tutulum	7 (%17,9)
	Fokal tutulum	32 (%82,1)
Lenf nodu tutulumu	Var	28 (%66,7)
	Yok	14 (%33,3)
Metastatik odakların aktivitelemeleri (SUVmax)	Prostat	9,59 (7,42-23,22)**
	Kemik	18,24±10,14*
	Lenf nodu	18,27(14,80-22,65)**
Metastatik odak aktivitelemelerinin karaciğer aktivitesine oranı (SUVmax/SUVmean)	Prostat/Karaciğer	1,45(1,31-2,96)**
	Kemik/Karaciğer	2,93±1,77*
	Lenf nodu/Karaciğer	2,32(2,14-3,55)**
PROMISE skoru	1	1 (%2,4)
	2	8 (%19,0)
	3	33 (%78,6)

*Ortalama±SS; ** Medyan(25.-75. Persantil); PROMISE: Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemelerinde bir hasta hariç kalan diğer hastalarda uzak organ metastazı izlenmiş olup en sık izlenen metastaz kemikte saptanmıştır. Kemik ve lenf nodu tutulumu dışında 1 hastada karaciğer tutulumu (SUVmax: 6,38), 1 hastada akciğer tutulumu (SUVmax:2,99) ve 3 hastada sürrenal gland tutulumu izlenmiştir (SUVmax:10,83; 16,76; 29,42). Diğer herhangi bir organ tutulumu saptanmamıştır.

Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri üzerinden yapılan miTNM evrelemesine ait bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. miTNM evrelemesine göre hastaların dağılımı

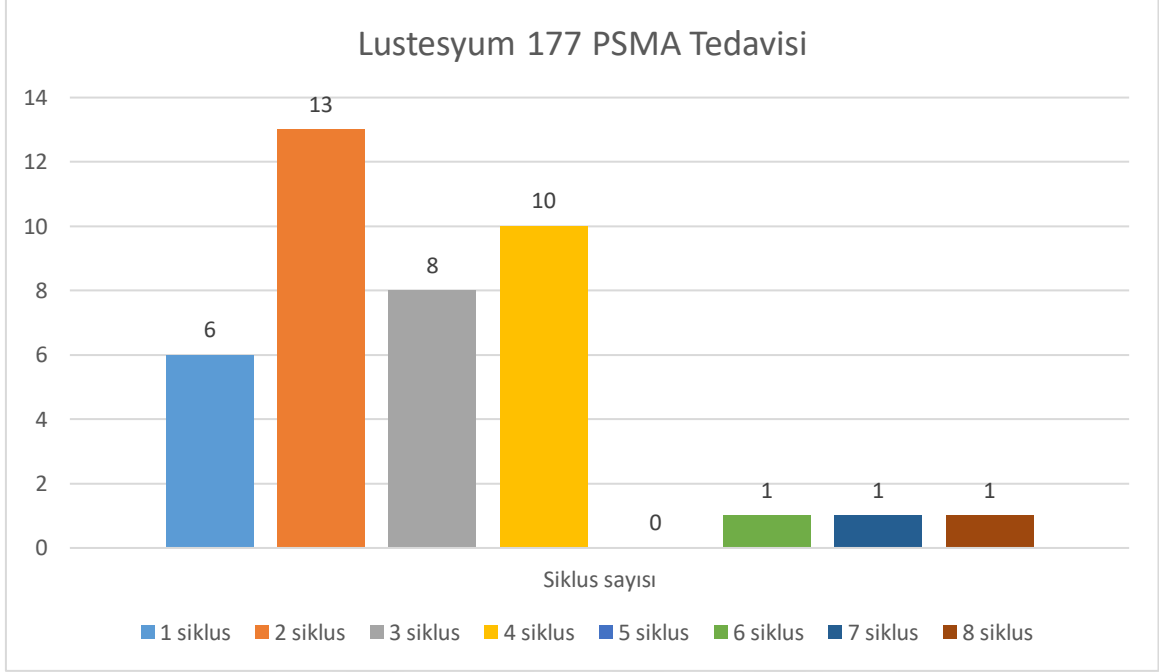
		n(%)	
T(primer tümör)	T0	24 (%57,1)	
	T2	T2u	5 (%11,9)
		T2m	7 (%16,7)
	T3	T3a	1 (%2,4)
		T3b	2 (%4,8)
	T4	1 (%2,4)	
	Tr	2 (%4,8)	
N (bölgesel lenf nodları)	N0	18 (%42,9)	
	N1	N1a	2 (%4,8)
		N1b	22 (%52,4)
M (uzak metastaz)	M0	1 (%2,4)	
	M1	M1a	1 (%2,4)
		M1b	34 (%81,0)
		M1c	6 (%14,3)

Çalışma popülasyonunun Lu-177 PSMA tedavisi öncesinde aldığı tedavilerin dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Lu-177 PSMA tedavisi öncesi popülasyonun aldığı tedavilerin dağılımı

		n(%)
Hormonoterapi	Almış	39 (%92,9)
	Almamış	3 (%7,1)
Kemoterapi	Almış	35 (%83,3)
	Almamış	7 (%16,7)
Radyoterapi	Almış	31 (%73,8)
	Almamış	11 (%26,2)
Yeni nesil antiandrojenler (Abiterone /Enzalutamide)	Almış	36 (%85,7)
	Almamış	6 (%14,3)
Kemik koruyucu tedavi	Almış	29 (%69,0)
	Almamış	13 (%31,0)

Lu-177 PSMA tedavisi planlanan çalışma popülasyonunda kişi başı ortalama $3,16 \pm 1,88$ siklus Lu-177 PSMA tedavisi düzenlenmiş siklus sayıları ve dağılımları (n) Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Lu-177 PSMA tedavi siklusu sayısı dağılımı

Tedavi sırasında hastalara uygulanmış olan ortalama kümülatif Lu-177 PSMA dozu $550,38 \pm 340,0$ mCi olarak hesaplanmıştır.

Lu-177 PSMA tedavisi sonrasında 38 hastanın (%90,5) PSA yanıtları değerlendirilmiş olup 7' sinde (%18,4) PSA yanıtı izlenmişken; 31' inde (%73,8) PSA yanıtı saptanmamıştır. Yine 26 (%61,9) hastanın tedavi öncesi ve sonrası Ga-68 PSMA PET/BT yanıtları değerlendirilmiş ve 5 (%19,2) hastada yanıt izlenmiş; 21 (%80,8) hastada yanıt saptanmamıştır.

Çalışma popülasyonu tedavi öncesi ve sonrası PSA değerlerine göre yanıt alınan ve yanıt alınamayan olmak üzere iki gruba ayrılarak başlangıç parametreleri karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo 5' te sunulmuştur. Metastazı olmayan 1 hasta olduğu için karşılaştırmalı analize metastaz varlığı dâhil edilmemiştir.

Tablo 5. PSA yanıtına göre gruplarda başlangıç parametrelerinin dağılımı ve karşılaştırmalı analizi

		PSA yanıtına göre gruplar		p
		Yanıt var (n:7)	Yanıt yok (n:31)	
Yaş (yıl)		70,28±8,71	68,54±7,58	0,597
ECOG	0	2 (%28,6)	4 (%12,9)	0,515
	1	5 (%71,4)	23 (%74,2)	
	2	-	4 (%12,9)	
Gleason skoru	6	-	2 (%6,9)	0,536
	7	3 (%42,9)	8 (%27,6)	
	8	2 (%28,6)	3 (%10,3)	
	9	1 (%14,3)	11 (%37,9)	
	10	1 (%14,3)	5 (%17,2)	
Gleason skoru (ortalama)		8,00±1,15	8,31±1,25	0,556
Prostat yatağı tutulumu	Tutulum var	4 (%57,1)	11 (%35,5)	0,401
	Tutulum yok	3 (%42,9)	20 (%64,5)	
Kemik metastazı	Var	6 (%85,7)	30 (%96,8)	0,339
	Yok	1 (%14,3)	1 (%3,2)	
Kemik tutulum tipi	Diffüz tutulum	1 (%16,7)	5 (%16,7)	1,000
	Fokal tutulum	5 (%83,3)	25 (%83,3)	
Lenf nodu metastazı	Var	5 (%71,4)	19 (%61,3)	1,000
	Yok	2 (%28,6)	12 (%38,7)	
Metastatik odak aktivitelerinin karaciğer aktivitesine oranı (SUVmax/SUVmean)	Prostat/Karaciğer	1,60(1,25-1,95)	1,50(1,44-3,97)	1,000
	Kemik/Karaciğer	2,09(1,49-2,70)	4,22(2,19-5,37)	0,984
	Lenf nodu/Karaciğer	2,25(2,19-2,32)	3,03(2,10-3,76)	0,235
PROMISE skoru	1	-	-	0,307
	2	-	8 (%25,8)	
	3	7 (%100,0)	23 (%74,2)	
T evresine göre gruplar	T0	3 (%42,9)	21 (%67,7)	0,387
	Diğer	4 (%57,1)	10 (%32,3)	
N evresine göre gruplar	N0	3 (%42,9)	15 (%48,4)	1,000
	Diğer	4 (%57,1)	16 (%51,6)	
Hormonoterapi	Almış	7 (%100,0)	28 (%90,3)	1,000
	Almamış	-	3 (%9,7)	
Kemoterapi	Almış	5 (%71,4)	27 (%87,1)	0,302
	Almamış	2 (%28,6)	4 (%12,9)	
Radyoterapi	Almış	4 (%57,1)	25 (%80,6)	0,322
	Almamış	3 (%42,9)	6 (%19,4)	
Yeni nesil antiandrojenler (Abiteron/Enzalutamid)	Almış	5 (%71,4)	28 (%90,3)	0,223
	Almamış	2 (%28,6)	3 (%9,7)	
Kemik koruyucu tedavi	Almış	4 (%57,1)	23 (%74,2)	0,390
	Almamış	3 (%42,9)	8 (%25,8)	

PROMISE: Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation

6. Lu-177 PSMA RLT siklus sayısı ($p=0,001$) ve kümülatif dozunun ($p=0,001$) sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği gözlenmiştir.
7. Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde en sık kemik metastazı izlenmiştir. Diskordant vakalarda kemik metastazlarının fokal olma oranı, konkordant gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,033$).
8. Diskordant ve konkordant gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım farkı saptanmamış ($p=0,109$) olup sağkalım eğrisinde konkordant grup lehine belirgin fark gözlenmiştir.



ÖZET

Bu çalışmada metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında, Prostat Spesifik Membran Antijeni temelli radyoligand tedavi öncesi çekilen Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi görüntülerinden edinilen verilerin hastaların kliniği, tedavi yanıtı ve prognozu ile ilişkisini araştırmayı amaçlanmıştır.

Geriye dönük olarak yaptığımız çalışmamız için etik kurul onayı alınmış olup 01.01.2017 ve 31.12.2022 tarihleri arasında Ana Bilim Dalı' mızda Lutesyum-177 Prostat Spesifik Membran Antijeni tedavisi alan, kabul kriterlerini karşılayan 42 erkek hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Tedavi başlangıç tarihi ile son takip zamanı göz önüne alındığında medyan takip süresi 7,26 (2,96-13,26) ay, medyan sağkalım 8,10 (%95 GA:3,63-12,56) ay olarak hesaplanmıştır. Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijeni görüntülemelerinden elde edilen parametreler ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olup çalışmamızdaki vaka sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Dual görüntülemesi bulunan 19 hasta diskordant ve konkordant olmak üzere 2 gruba ayrıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım farkı saptanmamış olsa da, sağkalım eğrisinde konkordant grup lehine belirgin olarak fark gözlenmiştir.

**VALUE OF PRE-TREATMENT POSITRON EMISSION
TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY METABOLIC
PARAMETERS IN PROSTATE CANCER PATIENTS RECEIVING
LUTETIUM-177 PROSTATE SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN
TREATMENT**

SUMMARY

This study aimed to investigate the relationship between the data obtained from Positron Emission Tomography/Computed Tomography imaging performed before Prostate Specific Membrane Antigen-based radioligand treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and the patients' clinic, treatment response and prognosis.

Ethics committee approval was received for our retrospective study, and 42 male patients who received Lutetium-177 Prostate Specific Membrane Antigen treatment in our Department between 01.01.2017 and 31.12.2022 and met the inclusion criteria were included in the study. Considering the first treatment date and the last follow-up date, the median follow-up period was calculated as 7.26 (2.96-13.26) months and the median survival was 8.10 (95% CI: 3.63-12.56) months. No statistically significant relationship was found between the parameters obtained from Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen imaging and treatment

46. Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, Mei R, Telo S, Fanti S, et al. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021 May 10;62(5):596–604.
47. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 1;7(1).
48. Lee JY, Vyas CK, Kim BR, Kim HJ, Hur MG, Yang SD, et al. Acid resistant zirconium phosphate for the long term application of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator system. *Applied Radiation and Isotopes*. 2016 Dec 1;118:343–9.
49. Jussing E, Milton S, Samén E, Moein MM, Bylund L, Axelsson R, et al. Clinically applicable cyclotron-produced gallium-68 gives high-yield radiolabeling of dota-based tracers. *Biomolecules*. 2021 Aug 1;11(8).
50. Marganiec-Gałązka J, Nähle OJ, Kossert K. Activity determination of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ by means of $4\pi\beta(\check{C})\text{-}\gamma$ coincidence counting. *Applied Radiation and Isotopes*. 2018 Apr 1;134:240–4.
51. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Ping Thang S, Akhurst T, et al. [^{177}Lu]-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 Jun 1;19(6):825–33.
52. Ni J, Miao T, Su M, Khan NU, Ju X, Chen H, et al. PSMA-targeted nanoparticles for specific penetration of blood-brain tumor barrier and combined therapy of brain metastases. *Journal of Controlled Release*. 2021 Jan 10;329:934–47.
53. Mangadlao JD, Wang X, McCleese C, Escamilla M, Ramamurthy G, Wang Z, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Targeted Gold Nanoparticles for Theranostics of Prostate Cancer. *ACS Nano*. 2018 Apr 24;12(4):3714–25.
54. Kallur K, Ramachandra P, Rajkumar K, Swamy S, Desai I, Rao R, et al. Clinical utility of gallium-68 PSMA PET/CT scan for prostate cancer. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2017 Apr 1;32(2):110–7.
55. Gühne F, Radke S, Winkens T, Kühnel C, Greiser J, Seifert P, et al. Differences in distribution and detection rate of the [^{68}Ga]Ga-PSMA ligands PSMA-617,-I&T and-

- 11—inter-individual comparison in patients with biochemical relapse of prostate cancer. *Pharmaceuticals*. 2022 Jan 1;15(1).
56. Hawkey NM, Sartor AO, Morris MJ, Armstrong AJ. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Theranostics: Past, Present, and Future Approaches HHS Public Access. Vol. 20, *Clin Adv Hematol Oncol*. 2022.
 57. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387–95.
 58. Kim SJ, Lee SW, Ha HK. Diagnostic performance of radiolabeled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for primary lymph node staging in newly diagnosed intermediate to high-risk prostate cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2019 Jan 1;102(1):37–42.
 59. Lengana T, Lawal IO, Boshomane TG, Popoola GO, Mokoala KMG, Moshokoa E, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Replacing Bone Scan in the Initial Staging of Skeletal Metastasis in Prostate Cancer: A Fait Accompli? *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Oct 1;16(5):392–401.
 60. Puranik AD, Dev ID. Ga-68 Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Imaging and Clinical Perspective in Prostate Cancer: Imaging and Clinical Perspective in Prostate Cancer. Vol. 17, *PET Clinics*. W.B. Saunders; 2022. p. 595–606.
 61. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, 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 Apr 1;50(5):1466–86.
 62. Fendler WP, Calais J, Allen-Auerbach M, Bluemel C, Eberhardt N, Emmett L, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT interobserver agreement for prostate cancer assessments: An international multicenter prospective study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017 Oct 1;58(10):1617–23.
 63. Gandaglia G, Leni R, Fossati N, Cucchiara V, Montorsi F, Briganti A. Prostate-specific Membrane Antigen Imaging in Clinical Guidelines: European Association of Urology, National Comprehensive Cancer Network, and Beyond. Vol. 7, *European Urology Focus*. Elsevier B.V.; 2021. p. 245–9.

64. Nabi HA, Zubeldia JM. Clinical Applications of 18 F-FDG in Oncology.
65. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. Vol. 31, *Annals of Saudi Medicine*. 2011. p. 3–13.
66. Kichloo A, Amir R, Aljadah M, Wani F, Solanki S, Singh J, et al. FDG-PET Versus PSMA-PET: A Patient With Prostate Cancer. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8.
67. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. Vol. 52, *Journal of Nuclear Medicine*. 2011. p. 81–9.
68. Sutherland DEK, Azad AA, Murphy DG, Eapen RS, Kostos L, Hofman MS. Role of FDG PET/CT in Management of Patients with Prostate Cancer. Vol. 54, *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders; 2024. p. 4–13.
69. Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. Vol. 398, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1075–90.
70. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda JM, Rodríguez-Antolín A, Vilaseca A, Carlsson S V., et al. Active surveillance for prostate cancer. Vol. 23, *International Journal of Urology*. Blackwell Publishing; 2016. p. 211–8.
71. Klotz LH, Choo R, Morton G, Danjoux C. Expectant management with selective delayed intervention for favorable-risk prostate cancer. *Can J Urol [Internet]*. 2002 Jun;9 Suppl 1:2–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12121587>
72. Sathianathen NJ, Konety BR, Crook J, Saad F, Lawrentschuk N. Landmarks in prostate cancer. Vol. 15, *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 627–42.
73. Huang MM, Alam R, Gabrielson AT, Su ZT, Kassiri B, Fletcher SA, et al. Using Competing Risk of Mortality to Inform the Transition from Prostate Cancer Active Surveillance to Watchful Waiting. *Eur Urol Focus*. 2022 Sep 1;8(5):1141–50.
74. Sebesta EM, Anderson CB. The Surgical Management of Prostate Cancer. Vol. 44, *Seminars in Oncology*. W.B. Saunders; 2017. p. 347–57.
75. Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. Vol. 17, *Nature Reviews Urology*. Nature Research; 2020. p. 177–88.
76. Kim EH, Bullock AD. Surgical Management for Prostate Cancer.

77. Murgić J, Fröbe A, Chua MLK. RECENT ADVANCES IN RADIOTHERAPY MODALITIES FOR PROSTATE CANCER. *Acta Clin Croat.* 2022;61:57–64.
78. Iwamoto H, Izumi K, Makino T, Mizokami A. Androgen Deprivation Therapy in High-Risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer. Vol. 14, *Cancers.* MDPI; 2022.
79. Barata PC, Sartor AO. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or.... Vol. 125, *Cancer.* John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 1777–88.
80. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal therapy for prostate cancer. Vol. 42, *Endocrine Reviews.* Endocrine Society; 2021. p. 354–73.
81. Zhang X, Zhang G, Wang J, Wang Y. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists versus orchiectomy in the treatment of prostate cancer: A systematic review. Vol. 14, *Frontiers in Endocrinology.* Frontiers Media S.A.; 2023.
82. Crawford ED, Heidenreich A, Lawrentschuk N, Tombal B, Pompeo ACL, Mendoza-Valdes A, et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. Vol. 22, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* Nature Publishing Group; 2019. p. 24–38.
83. Turco F, Gillessen S, Cathomas R, Buttiglieri C, Vogl UM. Treatment Landscape for Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Patient Selection and Unmet Clinical Needs. Vol. 14, *Research and Reports in Urology.* Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 339–50.
84. Cattrini C, Caffo O, Olmos D, Castro E, De Giorgi U, Mennitto A, et al. Apalutamide, Darolutamide and Enzalutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC): A Critical Review. Vol. 14, *Cancers.* MDPI; 2022.
85. Nader R, El Amm J, Aragon-Ching J. Role of chemotherapy in prostate cancer. Vol. 20, *Asian Journal of Andrology.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018. p. 221–9.
86. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. Vol. 25, *International Journal of Urology.* Blackwell Publishing; 2018. p. 220–31.

87. Chen QH. Crosstalk between Microtubule Stabilizing Agents and Prostate Cancer. Vol. 15, *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
88. Ritch C, Cookson M. Recent trends in the management of advanced prostate cancer. Vol. 7, *F1000Research*. F1000 Research Ltd; 2018.
89. Saad F, Bögemann M, Suzuki K, Shore N. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: focus on second-generation androgen receptor inhibitors. Vol. 24, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. Springer Nature; 2021. p. 323–34.
90. Hou Z, Huang S, Li Z. Androgens in prostate cancer: A tale that never ends. Vol. 516, *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2021. p. 1–12.
91. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. Vol. 140, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2013. p. 223–38.
92. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb 1;16(2):152–60.
93. Kim TH, Jeong JW, Song JH, Lee KR, Ahn S, Ahn SH, et al. Pharmacokinetics of enzalutamide, an anti-prostate cancer drug, in rats. *Arch Pharm Res*. 2015 Nov 1;38(11):2076–82.
94. Sanford M. Enzalutamide: A review of its use in metastatic, castration-resistant prostate cancer. Vol. 73, *Drugs*. 2013. p. 1723–32.
95. Bennett LL, Ingason A. Enzalutamide (Xtandi) for Patients With Metastatic, Resistant Prostate Cancer. Vol. 48, *Annals of Pharmacotherapy*. Harvey Whitney Books Company; 2014. p. 530–7.
96. von Amsberg G, Alsdorf W, Karagiannis P, Coym A, Kaune M, Werner S, et al. Immunotherapy in Advanced Prostate Cancer—Light at the End of the Tunnel? Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.

97. Maselli FM, Giuliani F, Laface C, Perrone M, Melaccio A, De Santis P, et al. Immunotherapy in Prostate Cancer: State of Art and New Therapeutic Perspectives. Vol. 30, Current Oncology. MDPI; 2023. p. 5769–94.
98. Body JJ, Casimiro S, Costa L. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome. Vol. 12, Nature reviews. Urology. 2015. p. 340–56.
99. Morgans AK, Smith MR. Bone-Targeted Agents. Preventing Skeletal Complications in Prostate Cancer. Vol. 39, Urologic Clinics of North America. 2012. p. 533–46.
100. Rove KO, Crawford ED. Evolution of treatment options for patients with CRPC and bone metastases: bone-targeted agents that go beyond palliation of symptoms to improve overall survival. *Oncology (Williston Park)* [Internet]. 2011 Dec;25(14):1362–70, 1375–81, 1387. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22329188>
101. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: Mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract*. 2012 Dec;66(12):1139–46.
102. Sorrentino C, Di Carlo E. Molecular Targeted Therapies in Metastatic Prostate Cancer: Recent Advances and Future Challenges. Vol. 15, *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
103. Sayegh N, Swami U, Agarwal N. Recent Advances in the Management of Metastatic Prostate Cancer. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2022 Jan;18(1):45–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34473525>
104. Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature with an Update on On-Going Trials. *Eur Urol Oncol*. 2020 Oct 1;3(5):594–611.
105. Sgouros G. α -Particle-emitter radiopharmaceutical therapy: Resistance is futile. Vol. 79, *Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2019. p. 5479–81.
106. Vogelzang NJ. Radium-223 dichloride for the treatment of castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Aug 3;10(8):809–19.

107. Hafeez S, Parker C. Radium-223 for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 Mar;22(3):379–87.
108. George SC, Samuel EJJ. Developments in ¹⁷⁷Lu-based radiopharmaceutical therapy and dosimetry. Vol. 11, *Frontiers in Chemistry*. Frontiers Media SA; 2023.
109. Parent EE, Savir-Baruch B, Gayed IW, Almaguel F, Chin BB, Pantel AR, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA Therapy. *J Nucl Med Technol*. 2022 Sep 1;50(3):205–12.
110. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Jul 1;50(9):2830–45.
111. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Nov 1;46(12):2536–44.
112. Ling SW, de Blois E, Hooijman E, van der Veldt A, Brabander T. Advances in ¹⁷⁷Lu-PSMA and ²²⁵Ac-PSMA Radionuclide Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Vol. 14, *Pharmaceutics*. MDPI; 2022.
113. Alam MR, Singh SB, Thapaliya S, Shrestha S, Deo S, Khanal K. A Review of ¹⁷⁷Lutetium-PSMA and ²²⁵Actinium-PSMA as Emerging Theranostic Agents in Prostate Cancer. *Cureus [Internet]*. 2022 Sep 20;14(9):e29369. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36284803>
114. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016 Dec 1;57(12):1941–4.
115. Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. ²²⁵Ac-PSMA-617 for Therapy of Prostate Cancer. Vol. 50, *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders; 2020. p. 133–40.
116. Zacherl MJ, Gildehaus FJ, Mittlmeier L, Böning G, Gosewisch A, Wenter V, et al. First Clinical Results for PSMA-Targeted α -Therapy Using ²²⁵Ac-PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021 May 10;62(5):669–74.

117. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): Proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018 Mar 1;59(3):469–78.
118. Hatano K, Nonomura N. Systemic Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Updated Review. Vol. 41, *World Journal of Men's Health*. Korean Society for Sexual Medicine and Andrology; 2023. p. 769–84.
119. Henríquez I, Roach M, Morgan TM, Bossi A, Gómez JA, Abuchaibe O, et al. Current and emerging therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer (Mcrcp). Vol. 9, *Biomedicines*. MDPI; 2021.
120. Schmuck S, Von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester HJ, et al. Initial experience with volumetric ^{68}Ga -PSMA I&T PET/CT for assessment of whole-body tumor burden as a quantitative imaging biomarker in patients with prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017 Dec 1;58(12):1962–8.
121. Grubmüller B, Senn D, Kramer G, Baltzer P, D'Andrea D, Grubmüller KH, et al. Response assessment using ^{68}Ga -PSMA ligand PET in patients undergoing ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 May 1;46(5):1063–72.
122. Acar E, Özdoğan Ö, Aksu A, Derebek E, Bekiş R, Çapa Kaya G. The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of Lu-177 PSMA I&T therapy response and survival. *Ann Nucl Med*. 2019 Sep 5;33(9):681–8.
123. Farolfi A, Hirmas N, Gafita A, Weber M, Barbato F, Wetter A, et al. Identification of PCWG3 Target Populations Is More Accurate and Reproducible with PSMA PET Than with Conventional Imaging: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021 May 10;62(5):675–8.
124. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M, Stegger L, et al. Radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41(7):522–8.
125. Assadi M, Rezaei S, Jafari E, Rekabpour SJ, Ravanbod M, Zohrabi F, et al. Potential application of lutetium-177-labeled prostate-specific membrane antigen-617

- radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer in a limited resource environment: Initial clinical experience after 2 years. *World J Nucl Med.* 2020 Jan;19(01):15–20.
126. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Sep 1;44(10):1663–70.
127. Suman S, Parghane R V., Joshi A, Prabhash K, Bakshi G, Talole S, et al. Therapeutic efficacy, prognostic variables and clinical outcome of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 PRLT in progressive mCRPC following multiple lines of treatment: prognostic implications of high FDG uptake on dual tracer PET-CT vis-à-vis Gleason score in such cohort. *Br J Radiol* [Internet]. 2019 Dec 1;92(1104). Available from: <https://academic.oup.com/bjr/article/doi/10.1259/bjr.20190380/7449387>
128. Michalski K, Ruf J, Goetz C, Seitz AK, Buck AK, Lapa C, et al. Prognostic implications of dual tracer PET/CT: PSMA ligand and [¹⁸F] FDG PET/CT in patients undergoing [¹⁷⁷Lu]PSMA radioligand therapy. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05160-8>
129. Almuradova E, Seyyar M, Arak H, Tamer F, Kefeli U, Koca S, et al. The real-world outcomes of Lutetium-177 PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: Turkish Oncology Group multicenter study. *Int J Cancer.* 2024 Feb 15;154(4):692–700.
130. Jadvar H, Desai B, Ji L, Conti PS, Dorff TB, Groshen SG, et al. Baseline ¹⁸F-FDG PET/CT parameters as imaging biomarkers of overall survival in castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2013 Aug 1;54(8):1195–201.
131. Soydal C, Araz M, Urun Y, Nak D, Ozkan E, Kucuk NO. Prognostic importance of prostatic specific antigen response in patients who received Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen treatment for castration resistant prostate cancer. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of.* [Internet]. 2021 Sep;65(3):282–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31602963>

132. Prasad V, Huang K, Prasad S, Makowski MR, Czech N, Brenner W. In Comparison to PSA, Interim Ga-68-PSMA PET/CT Response Evaluation Based on Modified RECIST 1.1 After 2nd Cycle Is Better Predictor of Overall Survival of Prostate Cancer Patients Treated With 177Lu-PSMA. *Front Oncol.* 2021 Mar 17;11.
133. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. 177Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *Journal of Nuclear Medicine.* 2016 Jul 1;57(7):1006–13.





EKLER

EK- 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2022/389
	PROTOKOL ADI	Lu-177 PSMA Tedavisi Alan Prostat Kanseri Hastalarında Tedavi Öncesi PET/BT Metabolik Parametrelerinin Değeri
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Funda ÜSTÜN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	
	DESTEKLEYİCİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:11/20	
	Tarih: 03.07.2023	
Fakültemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Funda ÜSTÜN'ün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Şeyma Gizem ORUN'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GURKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. Biyostatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Semaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Aysegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

EK- 2

16.05.2023

AKADEMİK ANABİLİM DALI KURUL KARARLARI

- 1- Anabilim Dalımızda görevli Araş.Gör.Dr.Ş.Gizem ORUN'un tez danışmanı olan Dr.Öğr.Üy.F.Selin SOYLUOĞLU'nun görevinden ayrılması nedeniyle tez danışmanı Prof.Dr.Funda ÜSTÜN olarak belirlenmiştir.
- 2- Araş.Gör.Doktorların mesai saatlerine riayet etmesi gerektiği ve bölüm içi uyum içinde çalışmalarını konusunda gerekli düzenlemelerin yapılması konuşulmuştur.
- 3- Radyonüklid tedavileri için başvuran hastaların (I-131 tedavisi hariç) haftanın belli günü bölüm içinde konuşularak birlikte karar verilmesi kararlaştırılmıştır.
- 4- Jinekopatoloji konseyine katılmak üzere bölümümüzden Prof.Dr.Funda ÜSTÜN ve Dr.Öğr.Üy.Ülkü KORKMAZ görevlendirilmiştir.

Dr.Öğr.Üy.Ülkü KORKMAZ
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğr.Üy.

Prof.Dr.Funda ÜSTÜN
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğr.Üy.

Prof.Dr.Ali SARIKAYA
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı