



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

**METASTATİK KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERLİ
HASTALARDA GA-68 PSMA PET/BT İLE LU-177 PSMA
SPECT/BT'DE HESAPLANAN LEZYON TEMELLİ SUV
PARAMETRELERİNİN KORELASYONU**

Dr. Berkay ÇAĞDAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

**METASTATİK KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERLİ
HASTALARDA GA-68 PSMA PET/BT İLE LU-177 PSMA
SPECT/BT'DE HESAPLANAN LEZYON TEMELLİ SUV
PARAMETRELERİNİN KORELASYONU**

Dr. Berkay ÇAĞDAŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nilüfer YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her alanda bana yol gösteren, bilgisini, deneyimini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sayın Prof. Dr. Nilüfer YILDIRIM'a;

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'nde en iyi şartlarda eğitim almamızı sağlayan sayın Prof. Dr. Şeyda TÜRKÖLMEZ, Prof. Dr. Berna TEKİN, Prof. Dr. Elif ÖZDEMİR, Prof. Dr. Mustafa SERDENGEÇTİ, Prof. Dr. Nedim C.M. GÜLALDI, Doç. Dr. Hüseyin ŞAN ve Doç. Dr. Nazım COŞKUN ve uzman ağabey, ablalarım; bana öğrettikleri ve sonsuz sabırları için saygılarımı sunarım.

İyi günde, kötü günde, çalışmayı keyifli kılan, zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, beraber çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'nin çok değerli hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve uzman medikal fizikçilerine; destekleri için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve birikimleri ile destek olan Birim Sorumlusu Mehmet ÖZŞENOL'a, Sorumlu Sağlık Fizikçisi Alptuğ Özer YÜKSEL'e, karakterini ve dehasını örnek aldığım sayın Doç. Dr. Uğuray AYDOS'a saygılarımı sunarım.

Bugüne kadar maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim, "Önce tamamiyet, sonra mükemmeliyet." felsefesini hayatımın her alanında uygulamamı sağlayan sevgili ailem Dursun ÇAĞDAŞ, İlkay ÇAĞDAŞ, Koray ÇAĞDAŞ, Hasan EŞBAH, Dr. Bülent EŞBAH, Dr. Ali Ümit EŞBAH, Dr. Onur EŞBAH, Ömer KOLTUK, Melek KOLTUK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, yanında vaktin nasıl geçtiğini anlamadığım, en zor anlarımda sırtımı yasladığım, beni her zaman heveslendiren ve destek olan, en iyi arkadaşım, sevgilim, canım eşim Uzman Doktor Elif Kardelen ÇAĞDAŞ ve müstakbel canım oğlum Ege ÇAĞDAŞ'a; hayatıma renk kattıkları için minnettarım.

Dr. Berkay ÇAĞDAŞ

Ankara 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT BEZİ.....	3
2.1.1 Prostat Bezi Embriyolojisi ve Histolojisi	3
2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi.....	4
2.2. PROSTAT KANSERİ	6
2.2.1. Prostat Kanseri Etiyolojisi.....	6
2.2.2. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....	8
2.2.3. Prostat Kanseri Patolojisi	9
2.3. PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ	11
2.3.1. Rektal Dijital Muayene	12
2.3.2. Serum PSA (Prostat Spesifik Antijen)	12
2.3.3. Prostat Biyopsisi.....	13
2.4. PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	14
2.4.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)	14
2.4.2. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG).....	15
2.4.3. Nükleer Tıp Yöntemleri	16
2.5. PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI.....	20
2.5.1. TNM Evrelemesi	20
2.5.2. Risk Sınıflamaları.....	23
2.6. PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	25
2.6.1. Aktif İzlem	25
2.6.2. Bekle ve Gör Yaklaşımı	26

2.6.3. Radikal Prostatektomi	26
2.6.4. Radyoterapi	27
2.6.5. Hormonal Terapi	28
2.6.6. Yeni Androjen Reseptör Yolağı İnhibitörleri (ARPs)	29
2.6.7. Taksanlar	30
2.6.8. Sipuleucel-T	30
2.6.9. Non-Hormonal Non-Sitotoksik İlaçlar.....	30
2.6.10. Prostat Kanserinde Radyonüklid Tedaviler.....	31
2.6.10.1. Radyonüklid Tedavilerin Prensipleri.....	31
2.6.10.2. PSMA Temelli Radyonüklid Tedaviler	32
2.6.10.3. Diğer Radyonüklid Tedaviler	35
2.6.11. Prostat Kanserinde Destek Tedavileri	36
2.7. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK RİSK SINIFLAMASINA GÖRE TEDAVİ STRATEJİLERİ	37
2.7.1. Düşük Riskli Hastalık.....	37
2.7.2. Orta Riskli Hastalık.....	38
2.7.3. Yüksek Riskli Hastalık.....	38
2.7.4. Biyokimyasal Rekürrenste Tedavi Stratejisi	38
2.7.5. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi.....	40
2.7.6. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde (CRPC) Tedavi.....	40
2.7.6.1. Non-metastatik CRPC’de Tedavi	41
2.7.6.2. Metastatik CRPC’de Tedavi	41
2.8. KANTİTATİF SPECT/BT	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. HASTA GRUBU	45
3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	45
3.3. ARAŞTIRMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	46
3.4. Lu-177 PSMA 617 TEDAVİSİ PROTOKOLÜ	47
3.4.1. Lu-177 PSMA 617 Tedavisi ve Takibi	47
3.4.2. Lu-177 PSMA Görüntüleme Tekniği.....	47
3.4.3. Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Üç Boyutlu İlgili Alanı Seçimi	47

3.5. Ga-68 PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ VE ÜÇ BOYUTLU İLGİ ALANI SEÇİMİ	49
3.5.1. Ga-68 PSMA PET/BT Tetkikinde Tedavi Yanıt Değerlendirme	50
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	50
4. BULGULAR.....	52
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER VE HASTA ÖZELLİKLERİ	52
4.2. Lu-177 SPECT/BT GÖRÜNTÜLEMESİNDE ÜÇ BOYUTLU İLGİ ALANLARININ ÖZELLİKLERİ.....	52
4.3. LU-177 PSMA SPECT/BT VE GA-68 PSMA PET/BT SUV PARAMETRELERİNİN KORELASYONU.....	56
4.4. LU-177 PSMA SPECT/BT SUV PARAMETRELERİNİN TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ.....	60
5. TARTIŞMA	65
5.1. SUV PARAMETRELERİNİN KORELASYONU İLE İLGİLİ TARTIŞMA.....	65
5.2. LU-177 SPECT/BT SUV PARAMETRELERİNİN LEZYON TEMELLİ TEDAVİ YANITINA İLİŞKİN TARTIŞMA.....	67
5.3. ARAŞTIRMANIN LİMİTASYONLARI	71
6. SONUÇ	73
7. KAYNAKLAR	74
8. ÖZGEÇMİŞ	90
9. EKLER.....	91
EK 1: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORMU	91
EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	92

KISALTMALAR

Ac-225	: Aktinyum-225
ACR	: Amerikan Radyoloji Birliği
ADT	: Antiandrojen Tedavi
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
Ap	: Anterior-posterior
AR	: Androjen Reseptörü
At-211	: Astatin-211
AUA	: Amerikan Üroloji Birliği
Bi-213	: Bizmut-213
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRPC	: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
DRM	: Dijital Rektal Muayene
EAU	: Avrupa Üroloji Birliği
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
GLOBOCAN	: Global Kanser İzlemi Kanser İstatistiği
GUROC	: Kanada Genitoüriner Radyasyon Onkologları
HSPC	: Hormona Duyarlı Prostat Kanseri
I-131	: İyot-131
ISUP	: Uluslararası Üropatoloji Grubu
Kk	: Kraniokaudal
LND	: Lenf Nodu Diseksiyonu:
Lu-177	: Lutesyum-177

mCRPC	: Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri
mHSPC	: Metastatik Hormona Duyarlı Prostat Kanseri
MMR	: Mistch Match Repair
mpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: Ulusal Kanser Ağı
P-32	: Fosfor-32
Pb-212	: Kurşun-212
PCa	: Prostat Kanseri
PSA DT	: Prostat Spesifik Antijen İnkilenme Zamanı
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
Ra-223	: Radyum-223
Rhe-156	: Renyum-156
RP	: Radikal Prostatektomi
SEER	: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçları Programı
Sm-153	: Samaryum-153
Sr-89	: Stronsiyum-89
Ta	: Transaksiyel
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Y-90	: Yttrium-90

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 2019 Prostat Kanseri Rehberi'ne göre tarama kriterleri.	12
Tablo 2: PSA düzeyleri ile prostat kanseri riski ve ISUP grup > 2 saptanma olasılığı (48).	13
Tablo 3: ACR PI-RADS V2'ye göre PI-RADS skora sistemi.	15
Tablo 4: PI-RADS skorlarına göre patolojik olarak prostat kanserini saptanma oranı ve klinik olarak anlamlı prostat kanserini saptanma oranları (65).	16
Tablo 5: AJCC'ye göre klinik olarak T evresi.	21
Tablo 6: AJCC'ye göre patolojik T evresi.	21
Tablo 7: AJCC'ye göre N evresi.	22
Tablo 8: AJCC'ye göre M evresi.	22
Tablo 9: AJCC'ye göre Prognostik Gruplar.	23
Tablo 10: D'Amico Risk sınıflaması.	24
Tablo 11: NCCN'e göre Prostat kanseri risk sınıflaması (90).	24
Tablo 12: Tedavi amaçlı kullanılan Radyonüklidler (120).	31
Tablo 13: Biyokimyasal rekkürrenste EAU'ya göre düşük-yüksek risk sınıflaması (48).	39
Tablo 14: Kantitatif SPECT/BT'de SUV ölçümünü etkileyen faktörler ve kontrol edilebilirliği (5).	43
Tablo 15: Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, patoloji verileri, kür sayısı dağılımı ve Lu-177 PSMA tedavisi öncesi terapileri gösterilmiştir.	52
Tablo 16: Araştırmaya dahil edilen 83 Lu-177 PSMA SPECT/BT'den oluşturulan 915 üç boyutlu ilgi alanının yerleşim yerleri.	53
Tablo 17: 664 adet metastatik lezyona ait Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT'ye ait SUV parametrelerinin medyan (min-maks) ve çeyrekler açıklığına ait veriler.	54
Tablo 18: 251 adet fizyolojik tutulum alanlarına ait Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT'ye ait SUV parametrelerinin medyan (min-maks) ve çeyrekler açıklığına ait veriler.	55

Tablo 19: Ga-68 PSMA PET/BT ve Lu-177 SPECT/BT metastatik lezyonların SUV parametrelerinin korelasyon katsayıları ve p değerleri.....	56
Tablo 20: Metastatik lezyonların yerleşim yerlerine göre Ga-68 PSMA PET/BT ve Lu-177 SPECT/BT SUV parametrelerinin korelasyon katsayıları ve p değerleri.....	58
Tablo 21: Fizyolojik alanların Ga-68 PSMA PET/BT ve Lu-177 SPECT/BT SUV parametrelerinin korelasyon katsayıları ve p değerleri.....	58
Tablo 22: Metastatik lezyonların volüm eşik değerine göre SUV parametrelerindeki korelasyon katsayıları ve p değerleri.....	60
Tablo 23: Lezyon temelli tedavi yanıtında, yanıt durumuna göre Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri.....	62
Tablo 24: Lezyon temelli tedavi yanıtında, yanıt durumuna göre Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametrelerinin ROC analizi değerleri.....	63
Tablo 25: Lezyon temelli tedavi yanıtında, yanıt durumuna göre Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametrelerinin regresyon analizine ait veriler.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Prostat bezi zonal anatomisi (16).....	4
Şekil 2:	Sagittal kesitten prostat anatomisi (20).....	5
Şekil 3:	Prostat bezinin arteriyel dolaşım (A), venöz dolaşım, otonom sinir (B) ve lenfatik drenaj (C) sistemi (24, 25).....	6
Şekil 4:	SEER datasına göre hastalık evresine göre 5 yıllık sağkalım (27).	9
Şekil 5:	Gleason Skoru ve ISUP derecelendirme sistemi tasvirleri (42).....	10
Şekil 6:	Gleason skorlama sistemi örnekleri (41).	11
Şekil 7:	PSMA işaretli radyofarmasötiklerin moleküler düzeyde bağlanma paterni (71).....	17
Şekil 8:	56 yaşında prostat kanserli hastada 180 MBq Ga-68 PSMA enjeksiyonu sonrası Ga-68 PSMA'nın normal biyodağılımının gösterildiği MIP (Maksimum İntensite Projeksiyonu).....	18
Şekil 9:	Rejyonel lenf nodları renklendirilmiş olarak gösterilmiştir (89).	22
Şekil 10:	Zamana göre tümör yükü ve uygulanan tedaviler.....	25
Şekil 11:	Lu-177'nin bozunma şeması (133).	33
Şekil 12:	İş akış şeması.	46
Şekil 13:	Qmetrics programında (GE Healthcare, Milwaukee, WI) hassasiyet değeri (A), hasta bilgileri, radyonüklid aktivite miktarı ve enjeksiyon zamanları (B).	49
Şekil 14:	Metastatik lezyonların yerleşiminin pasta grafiği şeklinde dağılımı.	53
Şekil 15:	Metastatik lezyonların Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUV değerlerinin kutu grafiği.....	54
Şekil 16:	Fizyolojik tutulum alanlarının Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUV değerlerinin kutu grafiği.....	55
Şekil 17:	Metastatik lezyonlarda Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 SPECT/BT SUV parametrelerinin korelasyon grafiği. SUVmaks (A), SUVort (B) ve SUVmin (C).	57
Şekil 18:	Fizyolojik tutulum alanlarında Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 SPECT/BT SUV parametrelerinin korelasyon grafiği. SUVmaks (A), SUVort (B) ve SUVmin (C).	59

- Şekil 19:** Ga-68 PSMA PET/BT tetkikine göre lezyon temelli tedavi yanıtına göre SUV parametrelerinin ortalamaları sütun grafiği. 61
- Şekil 20:** Lezyon temelli tedavi yanıtında, yanıt durumuna göre Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametrelerinin ROC analizi grafiği..... 62
- Şekil 21:** 75 yaşında, Gleason Grade: 4+5, pelvik bölgeye RT, ADT ve Enzalutamid almış, Karaciğer metastatik mCRPC'li hastanın Ga-68 PSMA PET/BT, tomografi (A), füzyon (B), PET (C) görüntüleri ile Lu-177 PSMA SPECT/BT, tomografi (D), füzyon (E), SPECT (F) görüntülerinde karaciğer segment 8'de bulunan lezyonun %42 eşik değeri ile üç boyutlu ilgi alanları. Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUVmaks:16.14, SUVort:9.86, SUVmin:6.81 iken Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUVmaks:27.55, SUVort:16.9, SUVmin:11.57 olarak hesaplanmıştır. 64
- Şekil 22:** 73 yaşında, Gleason Grade: 5+4, Enzalutamid ve Pembrolizumab almış mCRPC'li hastanın Ga-68 PSMA PET/BT, tomografi (A), füzyon (B), PET (C) görüntüleri ile Lu-177 PSMA SPECT/BT, tomografi (D), füzyon (E), SPECT (F) görüntülerinde üst mediasten girişinde bulunan metastatik lenf nodunun %42 eşik değeri ile üç boyutlu ilgi alanları. Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUVmaks:14.82, SUVort:9.92, SUVmin:6.27 iken Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUVmaks:11.65, SUVort:6.9, SUVmin:4.88 olarak hesaplanmıştır. 64

ÖZET

Çağdaş, Berkay. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserli Hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 PSMA SPECT/BT’de Hesaplanan Lezyon Temelli SUV Parametrelerinin Korelasyonu. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024.

Amaç: Bu araştırmada prostat spesifik membran antijen (PSMA) temelli radyoligand tedavi (RLT) uygulanan metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserli (mKDPK) hastalarda 24. saat Lutesyum-177 Prostat Spesifik Membran Antijen (Lu-177 PSMA) kantitatif Tek Foton Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (SPECT/BT) tetkikinden elde edilen lezyon temelli SUV parametrelerinin, tedavi öncesi Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijen (Ga-68 PSMA) Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntülemesindeki SUV parametreleri ile korelasyonunun incelenmesi ve lezyon temelli tedavi yanıtı ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma kapsamında, Kasım 2021-Ağustos 2023 tarihleri arasında, en az 2 kür Lu-177 PSMA tedavisi alan 55 hastanın, 24. saat Lu-177 PSMA kantitatif SPECT/BT görüntülemesinden fizyolojik ve metastatik lezyonların SUV parametreleri, yerleşim yeri, boyutları hesaplandı. PSMA RLT öncesi Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde aynı bölgelerden SUV parametreleri hesaplandı. Araştırmaya dahil edilen hastaların hastane bilgi sisteminden, Gleason skoru, yaş bilgisi ve PSMA RLT öncesi almış olduğu diğer tedaviler not edildi. Ayrıca her 2 kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki ile kürler öncesi Ga-68 PSMA PET/BT karşılaştırılarak lezyon temelli tedavi yanıtı incelendi.

Bulgular: Araştırmamız sonucunda, Ga-68 PSMA PET/BT’den elde edilen SUV parametrelerinin; Lu-177 PSMA SPECT/BT’den elde edilen SUV parametrelerinden daha yüksek olduğu ve iki ölçüm arasında, fizyolojik alanlarda daha belirgin olmak üzere orta-yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Malign lezyonların yerleşim yerlerine göre alt grup analizinde yüksek korelasyon düzeyi primer prostat lezyonlarında saptanmıştır ($R^2=0,72$, $p<0,01$). Lezyon boyutu dikkate

alındığında >3 mL hacme sahip malign lezyonlarda daha yüksek korelasyon düzeyi mevcuttur ($R^2=0,67$; $R^2=0,74$). Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUV parametreleri lezyon temelli tedavi yanıtı belirlemede bağımsız bir prediktör olduğunu göstermektedir.

Sonuç: İki görüntülemeden elde edilen lezyon temelli SUV parametrelerinin korelasyonu yüksek olup bulgularımız PSMA RLT (radyoligand terapi) sonrası SPECT/BT görüntülemesinin tedavi yanıtı için prediktif değerini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Lu-177 PSMA, Kantitatif SPECT/BT, SUV parametreleri.



ABSTRACT

Çağdaş, Berkay. Correlation of Lesion-Based SUV Parameters Calculated in Ga-68 PSMA PET/CT and Lu-177 PSMA SPECT/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Health Sciences University, Ankara Bilkent City Hospital, Department of Nuclear Medicine, Specialist Thesis, Ankara, 2024.

Objective: This study aims to investigate the correlation between lesion-based SUV parameters obtained from the 24-hour Lutetium-177 Prostate Specific Membrane Antigen (Lu-177 PSMA) quantitative Single Photon Emission Tomography/Computer Tomography (SPECT/CT) examination and the SUV parameters from pre-treatment Ga-68 PSMA PET/CT imaging in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) undergoing prostate-specific membrane antigen (PSMA) targeted radioligand therapy (RLT). Furthermore, the aim is to determine the relationship between lesion-based treatment response and these parameters.

Materials and Methods: In the scope of the research SUV parameters, locations, and sizes of physiological and metastatic lesions were calculated from the 24th hour Lu-177 PSMA quantitative SPECT/CT imaging of 55 patients who received at least 2 cycles of Lu-177 PSMA treatment between November 2021 and August 2023. SUV parameters from the same regions were also calculated from Ga-68 PSMA PET/CT before Lu-177 PSMA treatment. Patient data, including Gleason score, age and previous treatments before Lu-177 PSMA therapy, were noted. Lesion-based treatment response was examined by comparing post-treatment Ga-68 PSMA PET/CT with pre-treatment Ga-68 PSMA PET/CT after each of the two Lu-177 PSMA treatments.

Results: Our research revealed that SUV parameters obtained from Ga-68 PSMA PET/CT were higher than those obtained from Lu-177 PSMA SPECT/CT and a moderate to high correlation between the two measurements, especially higher in physiological areas ($p < 0.05$). In the subgroup analysis of malignant lesions according to their location, it was determined that primary prostate lesions showed the highest correlation level ($R^2 = 0.72$, $p < 0.01$) in the SUVmax parameter. A higher correlation

level was observed in malignant lesions with a volume >3 mL ($R^2=0.67$; $R^2=0.74$). SUV parameters from Lu-177 PSMA SPECT/CT were identified as an independent predictor for lesion-based treatment response.

Conclusion: The correlation of lesion-based SUV parameters obtained from the two imagings is high, and our findings demonstrate the predictive value of SPECT/CT imaging after PSMA Radioligand therapy (RLT) for treatment response.

Keywords: Lu-177 PSMA, Quantitative SPECT/CT, SUV parameters.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) 2020 verisine göre erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. en sık kanser olup 112 ülkede erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir. Kanser ilişkili ölümlerde ise mide kanserinden sonra 5. sırada yer alır (1). Avrupa ülkelerinde ise prostat kanseri erkeklerde en sık kanser olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

Prostat kanseri tedavisinde hormon terapisi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve radyonüklid tedaviler kullanılabilir. Radyonüklid tedavi stratejilerinden PSMA temelli radyonüklid tedaviler sıkça kullanılmaktadır.

Lu-177 PSMA radyonüklid tedavisi ise mCRPC’de kişiselleştirilmiş tedaviye uygun 3. basamak teranostik bir tedavi yaklaşımıdır. Lu-177 PSMA tedavisi mCRPC’li hastalarda kullanılmasının ardından tedaviye yanıt ve tedaviden fayda görece hastaların tespiti bir sorgulanmaya başlanmıştır. Lu-177 PSMA tedavisinde, tedavi yanıtı değerlendirmede RECİP 1.0 kriterleri kullanılmaktadır. RECİP 1.0, total lezyon volümü ve PSMA tutulum düzeyi ile tedavi yanıtının değerlendirildiği kriterlerden oluşmaktadır. Ancak lezyonların her birini ayrı ayrı ele alan, lezyon temelli tedavi yanıtı değerlendirmeye yönelik bir kriteri bulunmamaktadır.

Lezyon temelli tedavi yanıtı değerlendirmede dozimetrik yaklaşımlar literatürde sıkça tartışılmaktadır. Dozimetrik yaklaşım ile incelenen literatürdeki araştırmalarda ve kılavuzlarda kullanılan radyofarmasötiklerin dokuda kalış süresinin (residence time) hesabı için en az 3 kez görüntüleme yapılması önerilmektedir (3, 4). Görüntülemelerin 3 boyutlu yapılması doku kalış süresinde planar görüntülemeye oranla daha yüksek doğruluk ile hesaplandığı belirtilmektedir (5).

Yeni geliştirilen yazılımlar ile birlikte SPECT/BT görüntülemelerden dokuda kalış süresinin hesaplanmasına ve SUV parametrelerinin elde edilmesine olanak sağlayan yarı-otomatik sistemler kullanılmaya başlanmıştır (5, 6). Teknolojik gelişimin klinik pratikte rutin uygulanabilirliği zaman almaktadır. Kantitatif SPECT/BT’de de SUV ölçümü görece yeni bir teknoloji olup klinik uygulamalarda kullanım alanları tanımlanabilir.

Ga-68 PSMA PET/BT, Lu-177 PSMA tedavisinde tedavi yanıt değerlendirmede krlar arasında nerede yer alacağı tartışma konusudur. Ayrıca Ga-68 PSMA PET/BT'nin tedavi yanıtını öngörmede ve tedaviye yanıt veren hasta grubu seçiminde yeri literatürde sıkça araştırılmaktadır.

Araştırmamızda Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUV parametrelerinin Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUV parametreleri ile korelasyon düzeyi ortaya konmaya çalışılmıştır.

Ga-68 PSMA PET/BT ile lezyon temelli tedavi yanıtında, Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUV değerlerinin, bağımsız bir prediktör parametre olarak değerlendirilebileceği araştırılmıştır.

İncelemelerin sonucunda Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUV parametrelerinin, Ga-68 PSMA PET/BT'nin getirdiği ekstra radyasyon yükü ve maliyet olmaksızın tedaviye cevap veren hasta grubunu tespit edebilmek ve bağımsız bir prediktör olarak gösterilmesi, klinik pratikte mCRPC'li hastalarda, nükleer tıp uzmanlarına yol göstermesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİ

2.1.1 Prostat Bezi Embriyolojisi ve Histolojisi

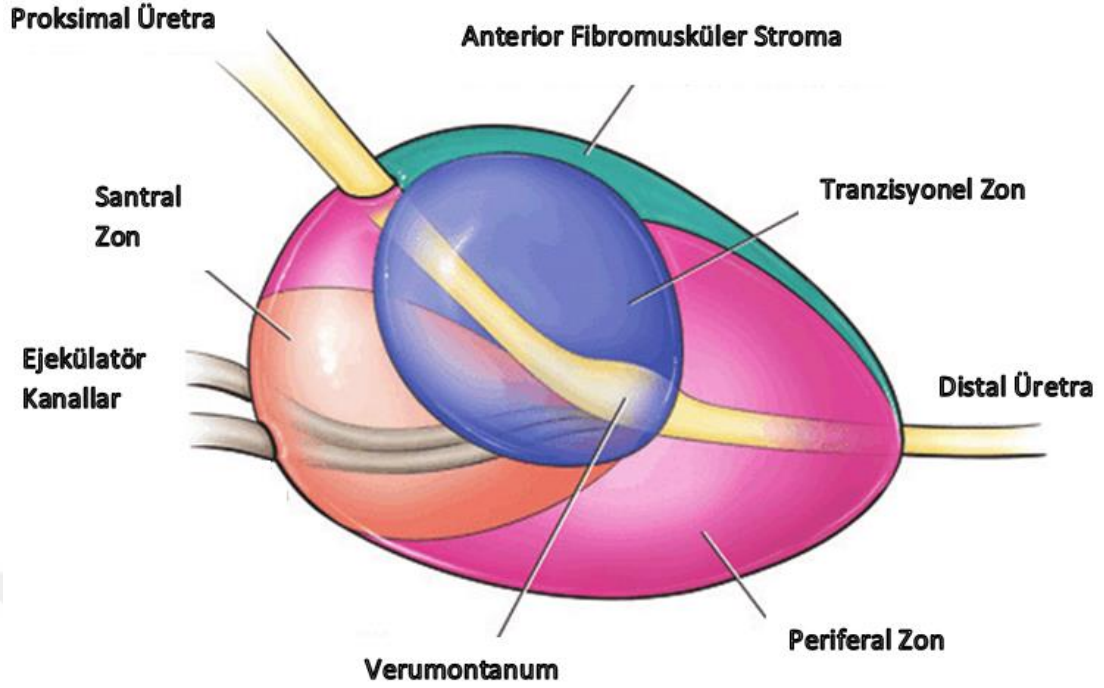
Prostat bezinin gelişimi erken fetal dönemde başlamakta ve seksüel matürasyon ile son halini almaktadır. Prostat gelişimi kloakanın alt bölgesi olan ürogenital sinüsten başlamaktadır (7). Prostat bezi gelişimi gestasyonun 8-12. haftalarında, embriyo yaklaşık olarak 50 mm iken testislerden salgılanan testosteronun uyarımı ile oluşmaktadır. Embriyonel gelişimde, prostat bezinin oluşumunun başlangıcı epitelyal hücrelerin androjenik etki ile ürogenital sinüste bulunan mezenşimal hücrelere doğru büyümesi ile gerçekleşmektedir (8).

Testosteron insan koryonik gonadotropinin uyarımına ve 5-alfa-redüktaz enziminin prostat hücrelerinde dihidrotestosterona dönüşümü ile oluşmaktadır (9, 10).

Erken fetal dönemde prostat mezenşimi kas ve fibröz dokudan oluşmaktadır. Eser miktarda glandüler doku içerir ve neredeyse işlevsizdir (11). Postnatal dönemde androjenlerin etkisi ile kanalların açıldığı bir lümen oluşur ve asinüsleri kaplayan epitel farklılaşır. Bu sayede prostat bezi epitel hücrelerinden spermin hayatta kalması için gerekli olan çeşitli salgılar sentezlenir (12).

Prostat bezinin temel işlevi şeffaf ve hafif alkali bir salgı ile seminal sıvının oluşumuna katkıda bulunmaktır. Prostat bezi mesane tabanında yerleşimli, prostatik üretrayı çevreler yapıdadır (13). Glandüler ve non-glandüler yapılar bir kapsül içinde olarak füzyone haldedir. Diseksiyonlarda bu yapıların birbirinden ayrımı mümkün olmamakla birlikte diseksiyon, anatomik tanımlamalarla yapılır (14, 15).

Bu nedenle prostat bezi glandüler yapılarına göre 3 farklı zona ayrılmıştır. Bunlar; santral zon, periferik zon ve tranzisyonel zon olarak adlandırılmaktadır. Non-glandüler yapılar ise anterior fibromusküler stromadan oluşmaktadır ve bu bölgede glandüler yapı bulunmamaktadır. Bu bölgede prostatik üretradaki düz kas yapısındaki sfinkterler yer alır.



Şekil 1: Prostat bezi zonal anatomisi (16).

Santral zon: Seminal veziküller ve duktus deferensleri içeren bölümdür. Prostat volümünün yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Bu bölgedeki glandların Wolf kanallarından oluştuğu düşünülmekte olup hafif bazofilik görünümündedir.

Periferik zon: Santral zonu çevreleyen ve prostat bezinin %70'ini oluşturan kısımdır. Prostat kanseri %70 olasılıkla bu bölgeden gelişir. Rektumdan dijital muayene ile palpe edilebilmektedir. Prostatın apikal, posterior ve lateral kısımlarını içerir.

Tranzisyonel zon: Prostat bezinin %5'ini oluşturur. Periüretral mukozal bezleri içerir. Senil BPH bu bölgeden gelişir (17, 18).

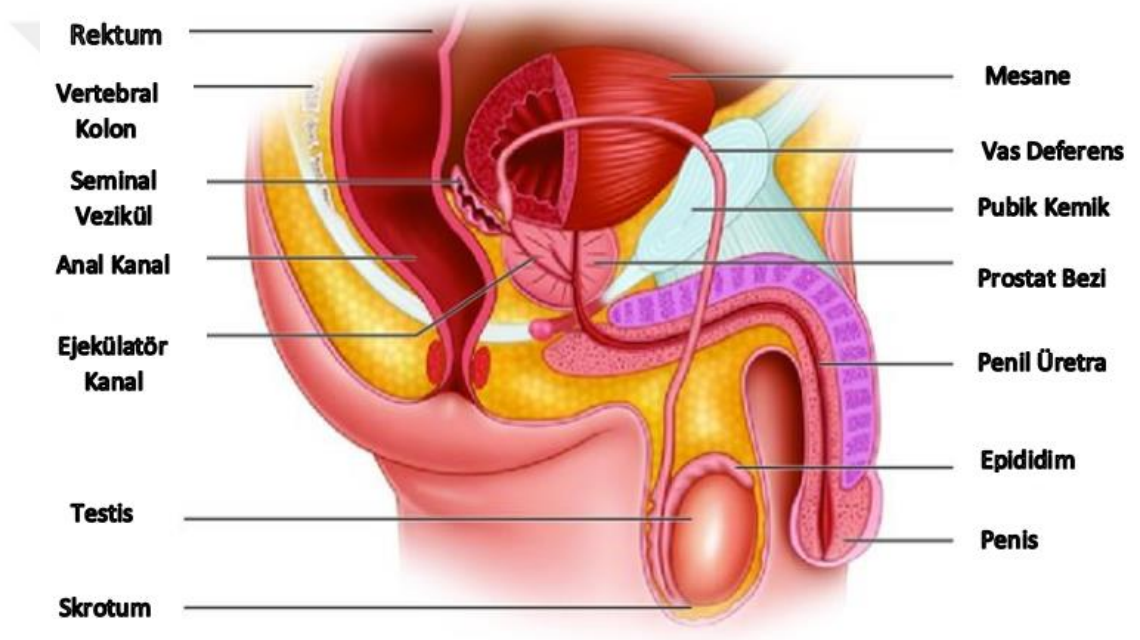
2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi

Prostat bezi genç erişkin erkeklerde pelviste simfizis pubisin arka tarafında, rektum önünde, diyafragma ürogenitalenin üst tarafında, mesanenin tabanı ile bitişik şekilde bulunan, yaklaşık olarak 40x20x30 mm (TaxApxKk) boyutlarında ve 20 gr ağırlığında erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir.

Prostat bezinin bazali taban kısmı olup mesane duvarı ile temas halindedir. Buraya mesanenin boyun kısmı oturur. Prostat bezinin apeks kesimi inferiorda bulunan tepe kısmı olup diyafragma ürogenitalenin üstünde yer alır.

Prostat bezi anterior, lateral ve posteriordan üç farklı fasya ile çevrelenmiştir. Bunlardan anterior ve lateral fasya prostat kapsülünün devamı niteliğinde olup içerisinden penisin derin dorsal venleri geçmektedir. Posterior kesimde yerleşim gösteren ise rektovezikal (Denonvilliers) fasyası olarak adlandırılır.

Prostat bezi anteriorda puboprostatik ligamentlerle ve inferiorda eksternal üretral sfinkter, perineal membran ile desteklenmektedir (14, 19).



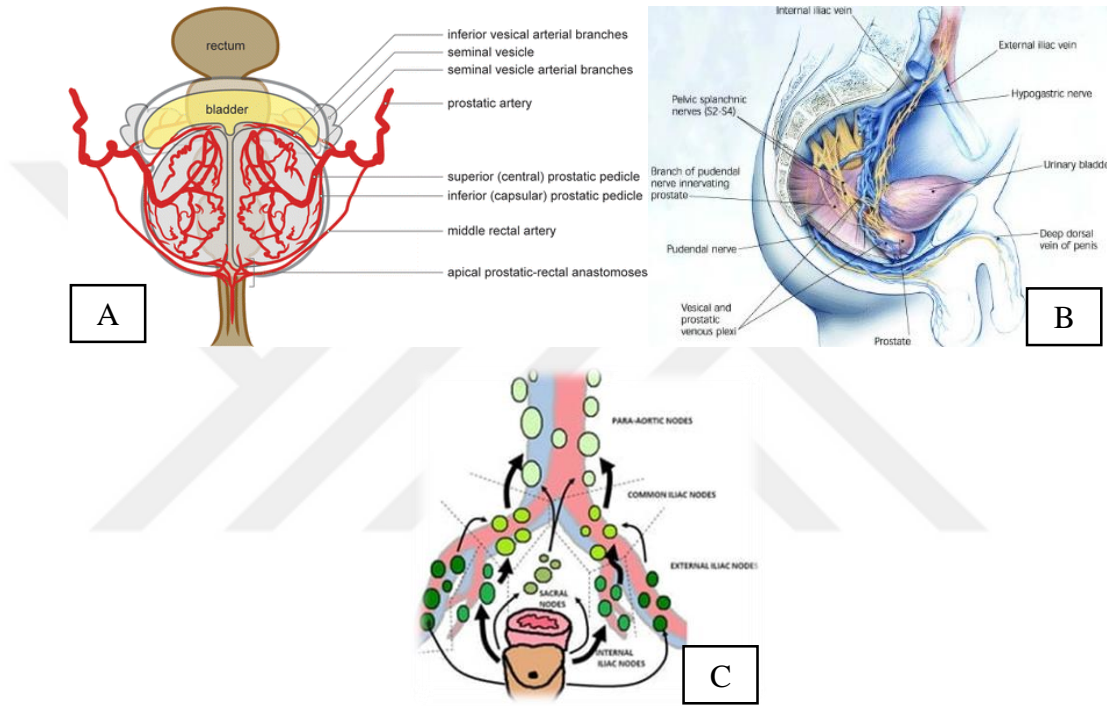
Şekil 2: Sagittal kesitten prostat anatomisi (20).

Prostat bezinin arteriyel yapılanması internal iliak arterden köken alan, pudental internal, inferior vezikal, ve medial rektal arterlerden oluşur.

Venöz dolaşım bezin lateralinde ve bazal kesiminde daha belirgin olan pleksus venozus prostatikus adı verilen venöz pleksus ile oluşur. Bu pleksustan oluşan venöz drenaj, penis dorsalinden gelen derin ven ile birleşerek, internal iliak vene dökülür. Pleksus venozus prostatikus, dorsal kesimde, vertebral venöz pleksus ve vezikal pleksus ile bağlantısı bulunmakta olup bu pleksuslar kanser yayılmasında önemli bir rol oynar (21, 22).

Prostat bezinin lenfatik drenajı öncelikle obturator ve internal iliak lenf nodlarına olmakla birlikte vezikal, sakral, eksternal iliak lenf nodlarına da drene olmaktadır. Ayrıca prostat kanserlerinin primer lenfatik metastazları da yine bu bölgelerde sıkça rastlanmaktadır (23).

Prostat bezinin sempatik sinirleri L1-2'den köken alan plexus hipogastrikus inferiordan; parasempatik sinirleri ise S2-4'ten köken alan nervus splanchnici'den gelir (23).



Şekil 3: Prostat bezinin arteriyel dolaşım (A), venöz dolaşım, otonom sinir (B) ve lenfatik drenaj (C) sistemi (24, 25).

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Prostat Kanseri Etiyolojisi

Prostat kanseri (PCa) gelişiminde risk faktörleri günümüzde çokça tartışılan bir konudur. Üstünde uzlaşılan birkaç adet risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlileri ileri yaş, etnik köken, genetik, diyet özellikleri, sigara ve hormonal faktörlerdir.

Yaş prostat kanseri için en önemli risk faktörlerinden biri olup, yaşla birlikte prostat kanseri riski de ciddi derecede artmaktadır (26). Beyaz erkeklerde 50;

afroamerikalarda ise 40 yaşından sonra, herediter olmayan prostat kanseri riskinde artış söz konusudur (27).

Yapılan araştırmalar, etnik köken ile prostat kanseri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda Afroamerikalarda prostat kanserinin sıklığı daha yüksek ve mortalitesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (28).

Prostat kanserinde aile öyküsünün bulunması, bireyin prostat kanseri riskini artırmaktadır. Ailede birinci derecede akrabada prostat kanserinin bulunması, riski 2,2 kat artırırken iki akrabada bulunması riski 5-11 kat gibi yüksek oranda artırır.

Prostat kanseri gelişiminde rol oynayan genetik faktörler, özellikle BRCA1, BRCA2 genleri başta bulunmak üzere ATM, ATR, NBS1, mismatch repair (MMR)-ilişkili genler (MSH2, MSH6 ve PMS2), CHEK2, RAD51D ve PALB2 gibi germline mutasyonlardır (29, 30). Prostat kanserli hastalar arasından seçilen bir grupta %11,8 oranında DNA tamir genlerinde germline mutasyon izlenmiştir (30).

Diyetinde genellikle yüksek doymuş yağlı yiyecek, kırmızı et, yüksek kalsiyum içeren besinler ve alkol tüketimi prostat kanseri gelişim riskini artıran özellikler olarak tanımlanmış olsa da günümüze kadar yapılan araştırmalarda diyet özelliklerinin prostat kanseri gelişimindeki kanıt düzeyleri düşüktür (31, 32). Tek komponenti bulunan metabolik sendrom hastaları, hipertansiyon, >102 cm bel çevresi artmış prostat kanseri riski ile ilişkilendirilir iken; 3 veya daha fazla metabolik sendrom komponenti bulunan hastalarda prostat kanseri riskini düşürdüğü (OR: 0.70, 95% CI: 0.60–0.82) saptanmıştır(33). Diyabetik hastalarda kullanılan oral antidiyabetiklerden Metforminin prostat kanseri riskini azalttığı sonucuna ulaşan çalışmalar bulunmakla birlikte ilişkisinin bulunmadığı ve bir önleme tedavisi olarak kullanılamayacağını gösteren araştırmalar da mevcuttur (34, 35).

Prostat kanseri oluşumunda androjenik hormonlar önemli rol oynamaktadır. Tümör hücrelerinde androjen reseptörlerine bağlanan androjenik hormonlar transkripsiyonu artırarak hücrelerin çoğalmasına yol açar. Tanı anında %80-90 düzeyinde androjen bağımlı olup, tedavi stratejileri arasında ilk basamakta antiandrojen tedavi ile androjen reseptör blokajı ve serum androjenik hormon düzeylerinin düşürülmesi amaçlanır (36, 37). 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanımı

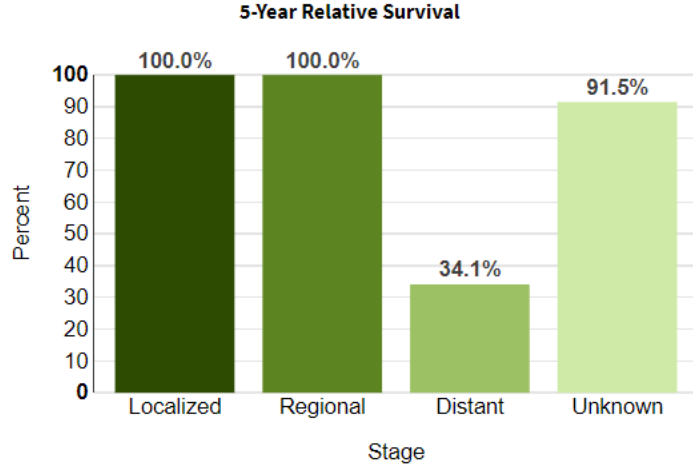
sadece ISUP (Uluslararası Üropatoloji Topluluğu) grup 1’de %25’lik bir risk düşüşüne neden olmakla birlikte yüksek riskli prostat kanserinde incelenmelidir. 5-alfa redüktaz kullanımının prostat kanseri mortalitesinde herhangi bir etkisinin bulunmadığı düşünülmektedir(38).

2.2.2. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri, GLOBOCAN 2020 verisine göre erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. en sık kanser olup 112 ülkede erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir. Kanser ilişkili ölümlerde ise mide kanserinden sonra 5. sırada yer alır (1). Avrupa ülkelerinde ise prostat kanseri erkeklerde en sık kanser olarak karşımıza çıkmaktadır (2). GLOBOCAN 2020 verilerine göre tüm dünyada prostat kanserinin insidansı 1,414,259 vaka iken; mortalitesi 375,304 vaka ile %3,8’dir (1). Türkiye’de ise 19,444 vaka ile erkekler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Yapılan otopsi serilerinde 30 yaş altında prostat kanseri görülme olasılığı %5 olarak bulunmuş olup her dekatta prostat kanseri riski 1,7 kat artmaktadır (39).

NCI’nın (Ulusal Kanser Enstitüsü) SEER (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri’nde prostat kanserinde ortalama yaş 67, beş yıllık sağkalım %98’dir. Vakaların %70,4’ü lokalize hastalık, %12,9’u rejyonel yayılım, %7,2’sinde uzak metastaz ve %9,5’i evresi belli olmayan şekilde saptanmıştır.

Lokalize hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı %100 olarak saptanırken uzak metastazlı olgularda %30’a kadar düştüğü tespit edilmiştir. Prostat kanseri hastaların yaklaşık %20-30’unda kastrasyona dirençli prostat kanserine (mCRPC) ilerlemektedir (40).



Şekil 4: SEER datasına göre hastalık evresine göre 5 yıllık sağkalım (27).

2.2.3. Prostat Kanseri Patolojisi

Adenokarsinom prostat bezi neoplazmlarında görülen en sık histopatolojik alt tiptir. Adenokarsinom tiplerinden genellikle asiner tip daha sık olmakla birlikte musinöz ve duktal tip de görülebilmektedir. Prostat kanserinin prekürsör bir lezyon olan prostatik intraepitelyal neoplazi'den (PIN) geliştiğini düşündüren gözlemler mevcuttur. Her iki histopatolojik durum da genellikle periferik zonda ve posterior kesimde yerleşimlidir. Bu nedenle dijital rektal muayenede, sert palpabl alan tespit edilebilir ancak inspeksiyonda patolojik bulgu saptanmaz (41).

Prostat kanserinde derecelendirme (Grade) ve evreleme (Stage) en önemli prognostik faktörlerdir. Grade sisteminde, glandların yapılanmasına göre 5 farklı dereceye ayrılan Gleason derecelendirmesi kullanılır. Grade 1'de gland yapılarının tekdüze olduğu ve yuvarlak yapıda, iyi diferansiyasyon gösteren neoplazik glandlar izlenir. Grade 5'te ise karmaşık yapıda, stromaya invaze görünümlü glandlar izlenir.



Şekil 5: Gleason Skoru ve ISUP derecelendirme sistemi tasvirleri (42).

Gleason derecelendirme sisteminde incelenen alanda baskın durumda olan Gleason paterni ilk sıraya; daha az bulunan diğer patern ikinci sıraya yazılarak oluşturulan 2-10 arasında bir derecelendirme sistemi kullanılır. Gleason Grade 8-10 olan hastalar genellikle küratif olmayan ve kötü prognoz ile giden hastalık ile ilişkilendirilir (41).

Prognoz tahmininde Gleason derecelendirme sisteminin kullanıldığı ve 5 gruba ayrılan ISUP (Uluslararası Üropatoloji Topluluğu) sınıflaması kullanılır. ISUP sınıflamasına göre Gleason skor 6'dan az olan Grade Grup 1, Gleason skor 3+4 olanlar Grade Grup 2, Gleason Skor 4+3 olanlar Grade Grup 3, Gleason skor 8 olanlar Grade Grup 4 ve son olarak Gleason skor 9 ve üzeri olanlar Grade Grup 5 olarak ayrılır. Grade Grup arttıkça hastalık prognozu kötüleşir (43).

Patoloji serilerinde radikal prostatektomi yapılan hastalardan oluşturulan serilerde ISUP grup 1 saptanan olgularda %0,3 oranında ekstraprostatik yayılım, %3,5 oranında biyokimyasal rekürrens saptanmamış olup seminal vezikül invazyonu veya lenf nodu metastazı izlenmemiştir (44, 45).

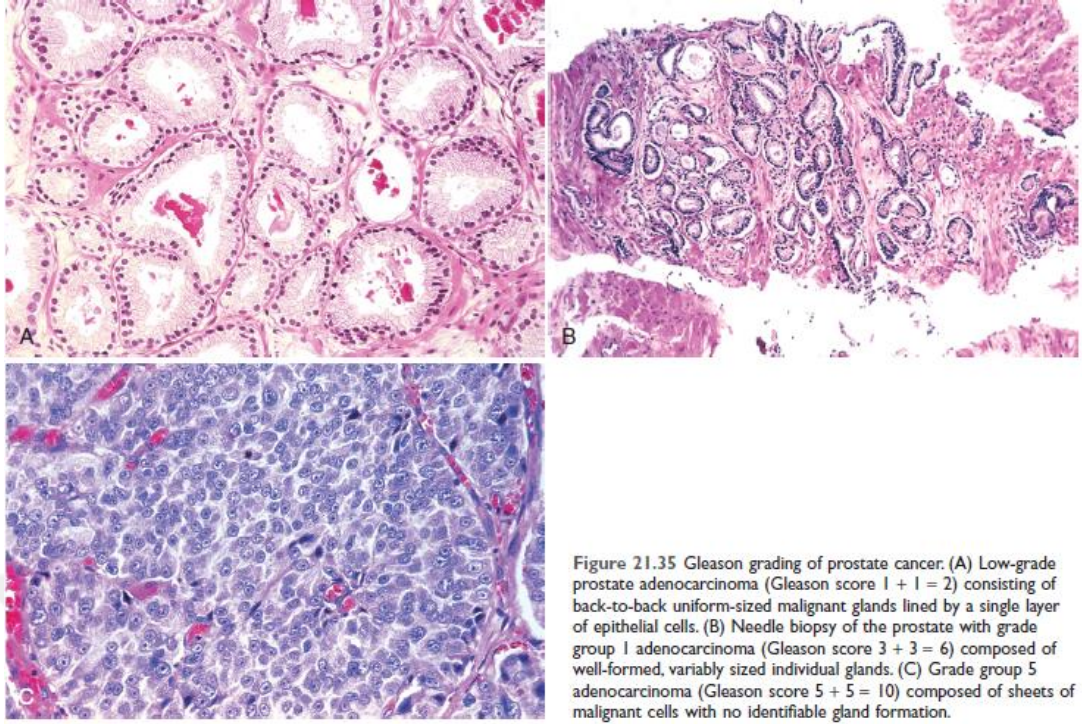


Figure 21.35 Gleason grading of prostate cancer. (A) Low-grade prostate adenocarcinoma (Gleason score 1 + 1 = 2) consisting of back-to-back uniform-sized malignant glands lined by a single layer of epithelial cells. (B) Needle biopsy of the prostate with grade group 1 adenocarcinoma (Gleason score 3 + 3 = 6) composed of well-formed, variably sized individual glands. (C) Grade group 5 adenocarcinoma (Gleason score 5 + 5 = 10) composed of sheets of malignant cells with no identifiable gland formation.

- A. Gleason 1+1=2
 B. Gleason 3+3=6
 C. Gleason 5+5=10

Şekil 6: Gleason skorlama sistemi örnekleri (41).

Nöroendokrin diferansiyasyon prostat kanseri hastalarının yaklaşık %1’inde izlenirken; mCRPC hastalarında yaklaşık %20-30’unda gözlenebilmektedir (46). Nöroendokrin diferansiyasyonda, neoplazik hücrelerde androjen reseptör ekspresyonu azalmıştır. Bu nedenle antiandrojen tedavilere rezistan ve kötü prognozudur (47).

2.3. PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Erken dönem prostat kanserli hastaların birçoğu asemptomatiktir. Ayrıca idrar yapmada zorluk, idrar inkontinansı, noktüri, pollaküri, akımda azalma gibi Benign Prostat Hiperplazisine bağlı semptomlar da görülebilmektedir. İleri evre hastalıkta tanı almışsa kilo kaybı, kemik metastazlı hastalarda lokalize kemik ağrısı, anemi ve lenf nodu metastazına bağlı lenfödem görülebilmektedir. Visseral organ metastazlarında ise tümöral etkiden kaynaklanan organa spesifik semptomlar izlenebilmektedir (48).

Primer tanıda kullanılan yöntemler arasında parmakla dijital rektal muayene (DRM), serum PSA (Prostat Spesifik Antijen) düzeyi ölçümü ve doku biyopsisi bulunmaktadır. Ayrıca 2019 yılında Avrupa Nükleer Tıp derneğinin de katılımcısı

olduğu multidisipliner Prostat Kanseri Rehberi'ne göre rektal dijital muayene ve serum PSA düzeylerinin ölümü ile oluşturulan erken tarama nerileri de bulunmaktadır. Bu rehbere göre;

Tablo 1: 2019 Prostat Kanseri Rehberi'ne göre tarama kriterleri.

Yaş	Grup
> 50 yaş	Tüm erkekler
> 45 yaş	Ailede prostat kanseri öyküsü olan erkekler
> 45 yaş	Afrika kökenli erkekler
> 40 yaş	BRCA2 mutasyonu olan erkekler

2.3.1. Rektal Dijital Muayene

Prostat kanserlerinin %70'lik kesimi periferik zonda ve posterior yerleşimli olmaktadır. Prostat kanseri hastalarında eşlik eden BPH sıklıa rastlanan bir durumdur. BPH semptomları ile başvuran hastalarda ilk basamak tanı yöntemi olarak Dijital Rektal Muayene ile prostat kanseri dışlanmaya çalışılmaktadır.

Prostat kanseri vakalarında tümör hacmi makroskopik olarak 0,2 mL üzerine çıktığında DRM ile tespit edilebilir. Prostat kanseri vakaların yaklaşık %18'inde serum PSA düzeyinden bağımsız olarak DRM ile prostat kanseri tanısı konulabilmektedir (48).

DRM'de saptanan anormal bulgular ile yüksek Gleason skoru ve ISUP grade'i ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup biyopsi endikasyonu olarak değerlendirilmektedir (49).

2.3.2. Serum PSA (Prostat Spesifik Antijen)

Prostat bezi epitelinden lümene salgılanan PSA, proteaz aktivitesi göstererek ejakulatın lizisi ile sperm hareketini artıran, 237 aminoasit ve bir karbonhidrat zincirinden oluşur. PSA, esas olarak kallikrein proteaz ailesine mensup hK3 (human Kallikrein 3) olarak adlandırılır (50).

PSA'nın seruma geçişi tam olarak bilinmemekle birlikte %75'i plazma proteinlerine bağlanarak karaciğerde metabolize edilir. Normal prostat dokusundan

dolaşıma PSA'nın küçük bir miktarı geçmekte iken, ejakülasyon, travma, enfeksiyon-inflamasyon, geçirilmiş cerrahi girişimler, BPH ve prostat kanserinde serum PSA düzeyleri yükselebilir. Bu nedenle serum PSA düzeyi yükseklikleri prostat kanserine spesifik olmamakla birlikte serum PSA düzeyi ile prostat kanseri saptanması arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (51, 52). Biyopsi ile prostat kanseri tanısı konulan hastalarda PSA değeri >10 ng/ml olan hastalarda PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalara göre daha yüksek prostat kanseri riski bulunmaktadır (53).

Ayrıca serum PSA düzeyinin tanı için yeterli olmadığı veya klinik olarak biyopsi tekrarında kararsız kaldığı durumlarda PSA dansitesi, Serbest/Total PSA oranı, PSA hızı ve PSA ikilenme zamanı gibi serum PSA düzeyinden türetilmiş testler kullanılabilir.

PSA dansitesi, Transrektal Ultrasonografi (TRUS) ile prostat hacminin (cc cinsinden) hesaplanması ile serum Total PSA düzeyinin hacme bölünmesinden elde edilen değerdir. Üst sınır olarak değer 0,15 ng/ml/cc olarak belirlenmiştir.

Tanıda serum PSA düzeyinden elde edilen serbest PSA/Total PSA oranı ve PSA hızı da bazı durumlarda kullanılabilir (54, 55).

Prostat kanseri tanısında değil ancak hastalık takibinde ve hastalık prognozunda, serum PSA düzeyinin iki katına çıkma hızının dikkate alındığı PSA ikilenme zamanı (PSA DT) da kullanılabilir (56).

Tablo 2: PSA düzeyleri ile prostat kanseri riski ve ISUP grup ≥ 2 saptanma olasılığı (48).

PSA Düzeyi (ng/mL)	Prostat Kanseri Riski (%)	ISUP grup >2 PCa (%)
0 - 0,5	6,6	0,8
0,6 – 1,0	10,1	1,0
1,1 – 2,0	17,0	2,0
2,1 – 3,0	23,9	4,6
3,1 – 4,0	26,9	6,7

2.3.3. Prostat Biyopsisi

Prostat kanserinde prostat bezi biyopsisi altın standart tanı yöntemidir. Hastanın yaşı, DRM bulguları, hastanın komorbid durumları göz önünde

bulundurulacak kar-zarar oranı incelenmeli, serum PSA düzeyleri aynı laboratuvarında doğrulanmalı ve varsa hastanın eski prostat bezi biyopsileri ışığında biyopsi kararı verilmelidir. Şüpheli DRM bulguları, PSA>4 ng/ml, PSA hızı $\geq 0,75$ ng/ml/yıl saptanması durumunda biyopsi endikasyonu oluşur (57).

Transrektal ya da transperineal USG eşliğinde biyopsi güncel yaklaşımlar olmakla birlikte, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) önerilerinde göre güncel biyopsi yöntemi TRUS kılavuzlu biyopsidir (58).

Biyopsi öncesi periprostatik sinir blokajı, profilaktik antibiyoterapi yapılması gerekmektedir. İşlem sırasında apeksten bazale kadar, bilateral medial-lateral periferik zonlardan sistematik olarak en az 10-12 kor şeklinde ve DRM'de şüpheli olarak saptanan bölgelerden alınacak şekilde biyopsi yapılmalıdır (59).

Ayrıca daha önce biyopside negatiflik saptanan serum PSA değeri yükselmiş prostat kanseri şüphesi devam eden hastalarda MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) hedefli biyopsiler önerilmektedir. Bu yöntemle biyopsi tekrarlarının azaldığı, önem arz eden kanserin varlığının tespitinin arttığı ve biyopsi örneklerinin azaldığı gösterilmiştir (60).

Prostat biyopsisinde hematüri, hematospermi, rektal kanama, üriner enfeksiyon, ateş, üriner retansiyon, hematom gibi komplikasyonlar görülür.

2.4. PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Prostat kanseri tedavisinde hastalık evrelemesi amaçlı primer tümör odağının lokal yayılımları, pelvik lenf nodu metastazı ve uzak metastazların belirlenmesi önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle transrektal ultrasonografi (TRUS), multiparametrik prostat MR (mpMRG), BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve nükleer tıp yöntemlerinden başlıca kemik sintigrafisi, Ga-68 PSMA PET/BT, kolin temelli PET/BT, F-18 FDG PET/BT ve F-18 NaF PET/BT kullanılabilir (48).

2.4.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Primer tümör alanının ve lokal invazyonlarının görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Prostat kanseri alanı TRUS'ta hipoekoik olarak izlenmektedir. Ayrıca PSA dansitesinde prostat volümünün hesaplanmasında, biyopsi odaklarına

kılavuzluk ve lokal tedavilerde kullanılmaktadır. Ancak tanıda prostat dışına yayılım göstermeyen hastalıkta DRM'ye üstünlüğü bulunamamıştır (61).

Teknolojinin gelişimi ile birlikte 1980-2000 yılları arasında renkli doppler, power doppler, 3D doppler ve ultrason kontrastı gibi yöntemler geliştirilerek TRUS duyarlılığını artırmaya yönelik çalışmalar mevcuttur (62).

2.4.2. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG)

Multiparametrik MR tanımı, tanı koymak için birden fazla MR sekansını ifade eder. Multiparametrik prostat MR'da sekanslardan birinde tanımlanan bulgulardan ziyade birçok sekansın tanımlanan pozitif bulguların kombinasyonu ile bir sonuca varılır. mpMRG'de T1 ve T2 ağırlıklı anatomik görüntülemeye ek olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), dinamik kontrastlı MRG (DCE) olmak üzere sekanslar elde edilir (63).

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından 2015 yılında yayınlanan "Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.0 (PI-RADS 2.0) kılavuzu mpMRG raporlamasında standardizasyonu sağlamaktadır (64).

Tablo 3: ACR PI-RADS V2'ye göre PI-RADS skora sistemi.

PI-RADS Skor	Risk	Tanım
PI-RADS 1	Çok Düşük	Klinik önemi olan kanser saptanması çok düşük.
PI-RADS 2	Düşük	Klinik önemi olan kanser saptanması düşük
PI-RADS 3	Orta	Klinik önemi olan kanser açısından şüpheli
PI-RADS 4	Yüksek	Klinik önemi olan kanser saptanması muhtemel
PI-RADS 5	Çok Yüksek	Klinik önemi olan kanser saptanması çok yüksek

Tablo 4: PI-RADS skorlarına göre patolojik olarak prostat karsinomu saptanma oranı ve klinik olarak anlamlı prostat karsinomu saptanma oranları (65).

Skor	Prostat Karsinomu Saptanma oranı	Klinik olarak anlamlı Prostat Karsinomu Saptanma oranı
PI-RADS 1	% 25	% 0
PI-RADS 2	% 20,2	% 9,6
PI-RADS 3	% 24,8	% 12
PI-RADS 4	% 39,1	% 22,1
PI-RADS 5	% 86,9	% 72,4

PI-RADS skorlamasında yapılan çalışmalarda, mpMRG’de PI-RADS skoru 4 ve üzeri olan hastalarda görüntülemenin duyarlılığı % 89 ve özgüllüğü % 74 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada PI-RADS skoru 3 ve üzeri olan hastalarda % 95 ile mükemmel duyarlılık saptanmakla birlikte % 47 gibi çok düşük bir özgüllüğe ulaşmaktadır.

PI-RADS V2’nin periferel zonda prostat kanseri saptama performansının tranzisyonel bölge ile karşılaştırıldığında sırasıyla duyarlılık, özgüllük, %93’e %88 ve %68’e %75 olarak tespit edilmiştir (66).

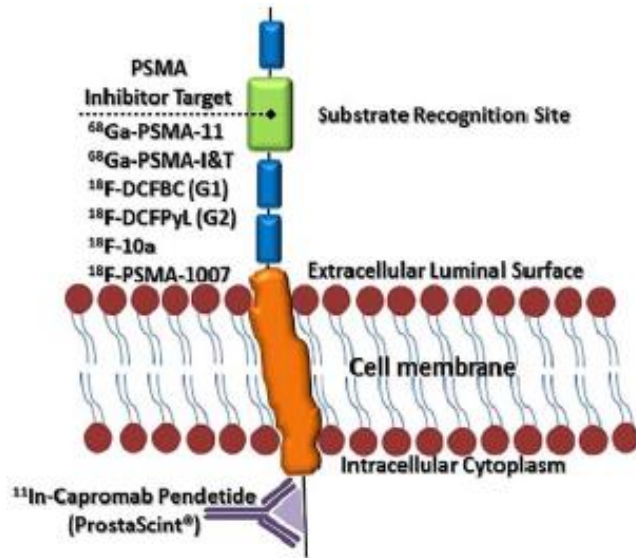
2.4.3. Nükleer Tıp Yöntemleri

Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri onkoloji pratiğinde malignitelerin tanı ve evrelemesinde sıkça kullanılmaktadır. Prostat kanseri hastalık evrelemesinde ve tedavi takiplerinde kullanılan nükleer tıp yöntemleri arasında kemik sintigrafisi, Ga-68 PSMA PET/BT, kolin türevi PET/BT ajanları, F-18 FDG (Flourodeoksiglikoz) PET/BT ve F-18 NaF (Sodyumflorid) PET/BT tetkikleri bulunmaktadır.

Kemik Sintigrafisi: Prostat kanserinde, olası osteoblastik kemik metastazlarının araştırılmasında en sık kullanılan yöntem kemik sintigrafisidir. Kemik sintigrafisinde, Tc-99m MDP (Teknesyum-99m Metilen Difosfonat), Tc-99m HMDP (Hidroksimetilen Difosfonat), Tc-99m HEDP (Hidroksietilen Difosfonat) gibi radyofarmasötikler kullanılmaktadır.

Düşük riskli prostat kanserli hastalarda kemik sintigrafisinde metastaz saptanma oranı düşüktür (67). Serum PSA düzeyi, T evresi ve Gleason skoru yükseldikçe hastalarda kemik sintigrafisinde metastaz saptanma oranı artmaktadır. Ayrıca planar görüntülemeye ek olarak SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography) görüntüleme yapılması tanısal doğruluğun artmasına ve anatomik lokalizasyonun belirlenmesinde önemli rol oynar. Yapılan araştırmalara göre planar kemik sintigrafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü %79 ve %82 olarak saptanmışken planar görüntülemeye ek olarak SPECT görüntülemenin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %90; %85 olarak bulunmuştur (68).

Ga-68 PSMA PET/BT: PSMA (Prostat Spesifik Membran Antijen) 1987'de tanımlanan folat hidroksilaz, glutamat karboksipeptidaz 2 veya N-asetil-L-glutamat peptidaz olarak bilinen, prostat epitel hücrelerinde yoğun olarak eksprese edilen 750 aminoasitten oluşan bir tip II internal transmembran glikoproteinidir (69). PSMA molekülü normal prostat bezinde ve benign prostat patolojilerinde düşük düzeyde eksprese olurken prostat kanserinde ekspresyonda 100-1000 kat arasında artış izlenir. Tümör agresifliği, hormonoterapiye direnç ve anjiogenez ile PSMA ekspresyonu arasında doğru orantı mevcuttur (70).



Şekil 7: PSMA işaretli radyofarmasötiklerin moleküler düzeyde bağlanma paterni (71).

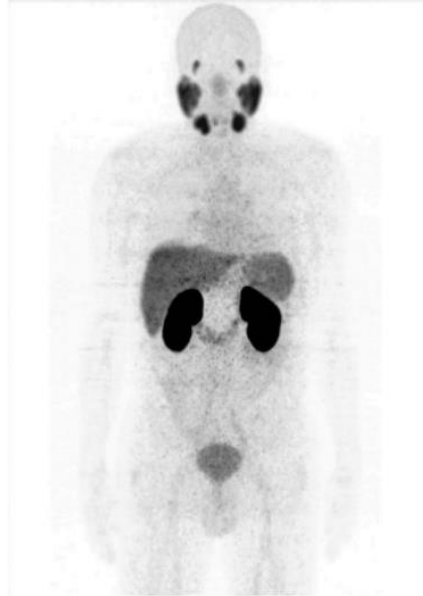
PSMA reseptörü organa spesifik değildir. Prostat dışı epitel hücrelerinde, böbrek proksimal tübülünde, sinir sistemi hücrelerinde, jejunal fırça hücrelerinde,

inflamasyon-enfeksiyonda, prostat dışı malignitelerde (meme, akciğer, renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, kolorektal kanserler gibi) ve yoğun neovaskülarizasyon izlenen solid tümörlerde ekspresyon gözlenir (72).

Galyum-68 %89 pozitron yayılımı olan, 67,83 dk yarı ömürlü ve Ge-68/Ga-68 jeneratör ürünü bir PET radyonüklididir. İnsanda prostat kanseri hücrelerinde internalize olduğunu gösteren ilk araştırma Ga-68 PSMA-11 ile Heidelberg grubu tarafından yapılmıştır (73). Daha sonra benzer biyodağılım ve görüntüleme özellikleri gösteren Ga-68 PSMA-617 ile Ga-68 PSMA I&T gibi diğer bileşikler de geliştirilmiştir (74).

PSA düzeyi 10 ng/mL'nin üstünde ve Gleason skoru 7'den büyük saptanan hastalarda Ga-68 PSMA'nın tanısal gücü belirgin artmaktadır (75). Ayrıca kemik metastazlarının saptanmasında diğer nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine göre üstündür (76).

Ga-68 PSMA özellikle düşük PSA düzeyi olan hastalarda rekürrensi saptamada kullanılmaktadır. Rekürrensi saptamada kolin temelli diğer PET ajanlarından üstün olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve ortalama duyarlılık %76; özgüllük %86 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 8: 56 yaşında prostat kanserli hastada 180 MBq Ga-68 PSMA enjeksiyonu sonrası Ga-68 PSMA'nın normal biyodağılımının gösterildiği MIP (Maksimum İntensite Projeksiyonu).

PET görüntülemesinde görsel değerlendirilmenin yanında tutulum alanlarından oluşturulan ilgi alanlarında Standardize Uptake Değerleri (SUV) hesaplanarak kantitatif değer verilebilmektedir (74). Ga-68 PSMA PET/BT’de SUV değerlerinin, TTV (Total Tümör Volümü), TL-PSMA (Total Lezyon PSMA) gibi parametrelerin primer malignitenin saptanması, prognoz öngörümü, tedavi yanıtı ve hasta yönetimine katkısı hakkındaki araştırmalar sürmektedir (77, 78).

F-18 FDG PET/BT: Flor-18 pozitron yayan, kısa yarı ömürlü (109,7 dk), siklotron ürünü bir PET radyofarmasötikidir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan F-18 işaretli glikoz analogu olan florodeoksiglikoz (FDG) dur. F-18 FDG PET/BT onkolojide, primer tanı, hastalık evrelemesi, tedavi yanıtı ve yeniden evreleme amacıyla uygulanabilen duyarlılığı kanıtlanmış bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. F-18 FDG glikoz metabolizmasını göstermekte olup bu yolla Glikoz transporter 1 (GLUT1) ile hücre içine alınmaktadır. Hücre içinde Hekzokinaz enzimi ile fosforillenerek F-18 FDG-6-fosfat formuna dönüşür. Bu formda glikoliz basamaklarından ilerleyemez ve hücre dışına da GLUT’lar aracılığı ile çıkamaz ve hücre içinde birikim olur. Pek çok kanser türünde artmış GLUT ve Hekzokinaz aktivitesi nedeniyle glikoz kullanımı ve F-18 FDG tutulumu artış göstermektedir. Dokulardaki F-18 FDG tutulumu dokudaki hücrelerin glikoz kullanımı ile doğru orantılıdır (79, 80).

Prostat kanserinde GLUT-1 düşük düzeyde eksprese olur. Bu nedenle diğer malignitelerden farklı olarak prostat kanserinde F-18 FDG tutulum düzeyleri düşüktür. F-18 FDG prostat kanserinin primer tanısında, hastalık evrelemesinde kullanılmamaktadır. Radyoligand tedavilerde ve nöroendokrin transformasyon düşünülen prostat kanseri hastalarında kullanılmaktadır (81, 82). Bu nedenle F-18 FDG prostat kanserinde kullanım alanı kısıtlıdır. F-18 FDG tutulumu gösteren lezyon sayısı ve lezyonların SUVmaks değerleri, ortalama sağkalım ve prognoz ile ters orantılıdır (83, 84).

Kolin Temelli PET/BT: Malign hücrelerde, proliferasyona sekonder hücre zarı sentezinin artmasına bağlı, kolin kinaz ekspresyonu ile kolin kullanımında artış kolin temelli PET/BT’nin temel mekanizmasıdır (85). Kolin temelli PET/BT görüntülemesi prostat, meme, karaciğer ve beyin tümörlerinde kullanılabilir.

Yüksek serum PSA düzeyleri olan ve anti androjen tedavi alan hastalarda kolin temelli PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %70-80 arasında hesaplanmıştır. PSA düzeyi 0,3 ng/mL'den düşük olan hastalarda ise duyarlılık %30 olarak bulunmuştur. Ancak prostat kanserinde F-18 Kolin ve C-11 Kolin radyofarmasötiklerinin F-18 FDG PET/BT'den daha sensitif olduğu gösterilmiştir (86). Kolin tutulumu miktarı, tümör derecesi ile korelasyon göstermez ve bazı benign prostat patolojilerinde kolin tutulumu izlenebilir (87).

F-18 NaF PET/BT: F-18 NaF, yüksek sensitif kemik görüntüleme ajanıdır. Yarı ömrü Tc-99m işaretli sintigrafi ajanlarından daha kısa ve hedef organ-geri plan aktivitesi oranı yüksek olması sebebiyle görüntü kalitesi sintigrafiye göre daha iyidir. Kemik sintigrafisi ile benzer şekilde, F-18 NaF da osteoblastik aktivite artışında tutulum gösterir ve malign süreçler açısından spesifik değildir. F-18 NaF, hidroksil iyonu analogu olup, tetkikin temel mekanizması kemiğin yapısında bulunan hidroksiapatit kristallerine bağlanarak floroapatit olarak kemiğin yapısına yerleşir. F-18 NaF PET/BT'nin sintigrafiye göre daha pahalı ve sintigrafiye göre 7 kata kadar daha fazla radyasyon maruziyeti olması en büyük dezavantajıdır. 2019'da yapılan kemik metastazlarının tespitinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin performanslarının karşılaştırıldığı bir metaanalizde F-18 NaF PET/BT ve kemik sintigrafisinin sırasıyla duyarlılığı %96, %86 olarak hesaplanırken; özgüllüğü sırasıyla %97, %95 olarak hesaplanmıştır (88).

2.5. PROSTAT KANSERİNDE EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI

2.5.1. TNM Evrelemesi

Primer tümörün yaygınlığı (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) açısından değerlendirilen, prognozu, sağkalımı ve hastalık yönetimi açısından önemli bir evreleme yöntemidir (89). AJCC'ye göre bunlara ek olarak tanı anındaki PSA düzeyi ve Gleason skoru eklenerek evreleme yapılır.

T Evrelemesi: İlk olarak primer lezyonun lokal yayılımının belirlendiği T evresi ile yapılır ve klinik T (kT), patolojik T (pT) evresi olarak ayrılır.

Tablo 5: AJCC'ye göre klinik olarak T evresi.

Klinik T Evrelemesi	
T Evresi	Primer Tümör
Tx	Primer Tümör değerlendirilememekte.
T0	Primer Tümöre ait kanıt yok.
T1	Primer tümör klinik olarak saptanamamakta, nonpalpabl.
T1a	İnsidental olarak alınan spesmende tümör alanı <%5
T1b	İnsidental olarak alınan spesmende tümör alanı >%5
T1c	Biyopside 1 veya 2 tarafta tümör bulunmuş ancak nonpalpabl.
T2	Tümör palpabl ancak prostat bezine sınırlı.
T2a	Tümör prostat bezinin bir lobun <%50sini kaplamakta.
T2b	Tümör bir lobun >%50sini kaplamakta, ancak diğer loba geçmemekte.
T2c	Tümör iki loba da yayılmış durumda.
T3	Ekstraprostatik yayılım var (Tümör fikse değil ve komşu yapıları invaze etmiyor).
T3a	Ekstraprostatik yayılım (uni-bilateral).
T3b	Seminal vezikül invazyonu var.
T4	Tümör fikse ya da eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar veya pelvik duvara invazyon izlenir.

Tablo 6: AJCC'ye göre patolojik T evresi.

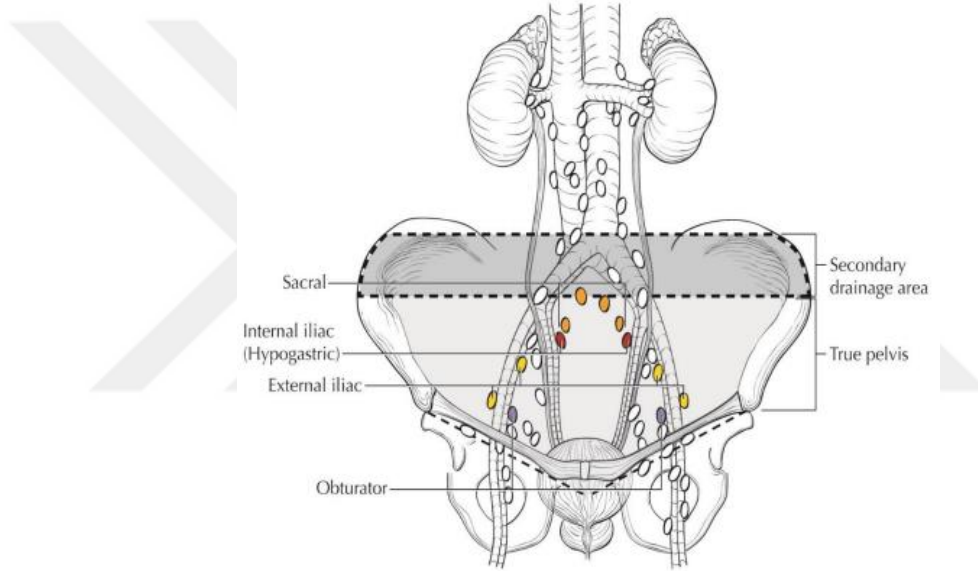
Patolojik T Evrelemesi	
T Evresi	Primer Tümör
T2	Primer Tümör prostat bezine sınırlı.
T3	Ekstraprostatik yayılım var.
T3a	Ekstraprostatik yayılım veya mesane boynuna mikroskobik invazyon
T3b	Seminal veziküllere invazyon.
T4	Tümör fikse ya da eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar veya pelvik duvara invazyon izlenir.

N evrelemesi: Metastatik lenf nodları patolojik veya radyolojik olarak yapılmaktadır.

Tablo 7: AJCC'ye göre N evresi.

N Evresi	Rejyonel Lenf Nodu
Nx	Lenf nodları değerlendirilememekte.
N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	Bölgesel lenf nodu var

Rejyonel lenf nodları iliak bifurkasyon düzeyinin altında olan eksternal iliak, hipogastrik lenf nodları N1 olarak değerlendirilirken, bu alan dışındaki ana iliak, paraaortik, inguinal, supraklaviküler lenf nodları M1a olarak değerlendirilir.



Şekil 9: Rejyonel lenf nodları renklendirilmiş olarak gösterilmiştir (89).

Tablo 8: AJCC'ye göre M evresi.

M Evresi	Uzak Metastaz
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Nonrejyonel lenf nodu.
M1b	Kemik metastazı.
M1c	Kemik dışı diğer odaklarda metastaz.

AJCC'ye göre TNM evrelemesine ek olarak PSA ve Gleason skoru eklenerek AJCC Prognostik grupları belirlenir.

Tablo 9: AJCC'ye göre Prognostik Gruplar.

Prognostik Grup	T	N	M	PSA (ng/mL)	Grade Grup
Evre I	cT1a-c	N0	Mo	PSA<10	1
	cT2a	N0	Mo	PSA<10	1
	pT2	N0	M0	PSA<10	1
Evre IIA	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	PSA <20	1
	cT2c	N0	M0	PSA <20	1
Evre IIB	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
Evre IIC	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
Evre IIIA	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	1-4
Evre IIIB	T3-4	N0	M0	Herhangi bir PSA düzeyi	1-4
Evre IIIC	Herhangi bir T evresi	N0	M0	Herhangi bir PSA düzeyi	5
Evre IVA	Herhangi bir T evresi	N1	M0	Herhangi bir PSA düzeyi	Herhangi biri
Evre IVB	Herhangi bir T evresi	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir PSA düzeyi	Herhangi biri

2.5.2. Risk Sınıflamaları

Hastalık prognozunu, biyokimyasal rekürrensi ve ortalama sağkalım ile ilişkilendirilen farklı kriterlerden oluşan risk gruplandırmaları bulunmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanları D'Amico, AUA (Amerikan Üroloji Birliği), EAU (Avrupa Üroloji Derneği), GUROC (Kanada Genitoüriner Radyasyon Onkolojistleri), NICE (Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmelleştirme Enstitüsü), CAPSURE (Prostat Kanseri Ürolojik Stratejik Çalışma Grubu), NCCN, ESMO (Avrupa Medikal Onkoloji Derneği)'dir.

Tablo 10: D'Amico Risk sınıflaması.

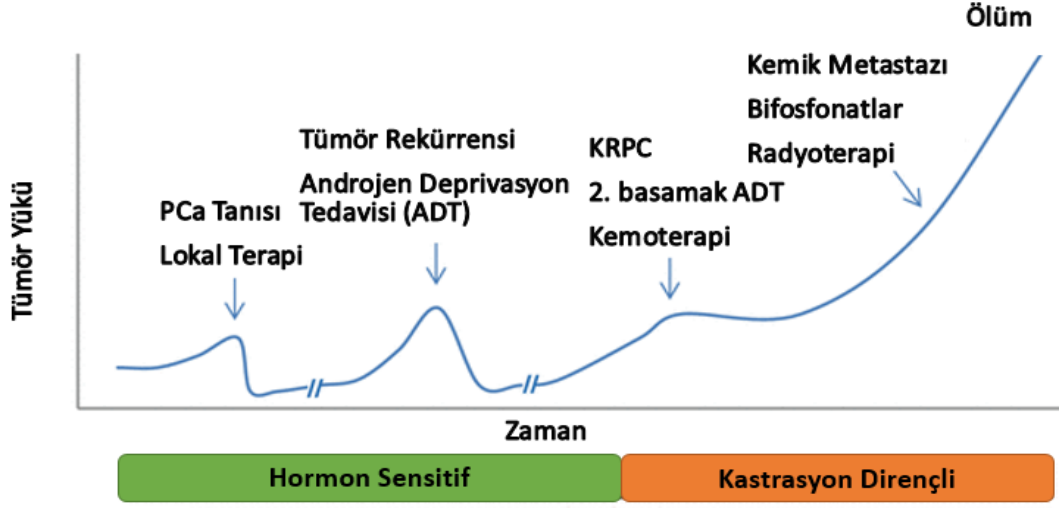
Risk Grubu	Parametreler
Düşük Risk	<ul style="list-style-type: none">• PSA ≤ 10 ng/mL ve• Gleason Skoru ≤ 6 ve• cT1c-2a
Orta Risk	<ul style="list-style-type: none">• 10 ng/mL < PSA ≤ 20 ng/mL veya• Gleason Skor 7 veya• cT2b
Yüksek Risk	<ul style="list-style-type: none">• PSA > 20 ng/mL veya• Gleason Skor > 7 veya• > cT2c

Tablo 11: NCCN'e göre Prostat kanseri risk sınıflaması (90).

Risk Grubu	Klinik/Patolojik Özellikler		
Çok Düşük Risk	<ul style="list-style-type: none">• cT1c• Grade Grup 1• PSA < 10 ng/mL• Biyopside < 3 kor pozitif, her korda ≤ %50 tümör var• PSA < 0,15 ng/mL/g		
Düşük Risk	<ul style="list-style-type: none">• cT1c-cT2a• Grade Grup 1• PSA < 10 ng/mL		
Orta Risk	Yüksek ve çok yüksek risk grup özelliklerinin bulunmaması. 1 veya daha fazla orta risk grubu özelliklerinin bulunması.	Olumlu	<ul style="list-style-type: none">• 1 risk faktörü• Grade Grup 1-2• < %50 korda tümör var.
	<ul style="list-style-type: none">• cT2b-cT2c• Grade Grup 2 veya 3• PSA 10-20 ng/mL	Olumsuz	<ul style="list-style-type: none">• 2 veya 3 risk faktörü• Grade Grup 3• > %50 korda tümör var.
Yüksek Risk	<ul style="list-style-type: none">• cT3a veya• Grade Grup 4 veya 5• PSA > 20 ng/mL		
Çok Yüksek Risk	<ul style="list-style-type: none">• cT3b-cT4• Primer Gleason patern 5• 2-3 yüksek risk kriteri• > 4 korda grade grup 4-5		

Ayrıca prostat kanseri hastalarının uzun dönem beklentinin, lenf nodu metastaz riskinin, nüks riskinin, ortalama sağkalımın ve ölüm riskinin belirlenmesi amacıyla

nomogramlar mevcuttur. Nomogramların kesin doğruluğu bulunmamakta ancak tedavi yönetimine katkı verebilir (91).



Şekil 10: Zamana göre tümör yükü ve uygulanan tedaviler.

2.6. PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Yaşam beklentisi primer tedavi belirlenmesinde, özellikle aktif izlemde, anahtar bir role sahiptir. Yaşam beklentisi grup özelliklerine göre ayrılabilir ancak her hasta için bu durumun uygulanamayacağı unutulmamalıdır. Yaşam beklentisi tahmini için farklı kuruluşların (Minnesota Metropolitan Life Insurance Tables, the Social Security Administration Life Insurance Tables, the WHO's Life Tables by Country) ortalama yaşam beklentisi tabloları kullanılabilir (90).

NCV'nin SEER programında Amerika Birleşik Devletlerinde 2011-2020 tarihleri arasında yeni tanı konulan prostat kanserli hastaların %70,4'ü lokalize hastalık, %12,9'u reyonel yayılım, %7,2'sinde uzak metastaz ve %9,5'i evresi belli olmayan şekilde saptanmıştır (92).

2.6.1. Aktif İzlem

Yaşam beklentisi 10 yıldan uzun ve düşük riskli hastalığa sahip olgularda, komorbid durumları göz önüne alarak, tedavi ilişkisi toksisite ve yaşam kalitesini düşürmeden, seri PSA ölçümleri, rebiyopsi, mpMRG ile takibi kapsayan bir yaklaşımdır. Aktif izlem, gecikmeli palyatif tedavi anlamına gelmemektedir ve küratif tedavi için doğru zamanlama amaçlanmaktadır. Araştırmalar göstermiştir ki T1/T2 ve

ISUP grup <2 olan hasta grubunda, lokal tedavi verilmeksizin 10 yıllık sağkalım %80-95 arasında bulunmuştur (93, 94).

2.6.2. Bekle ve Gör Yaklaşımı

Komorbid durumları nedeniyle 10 yıldan az yaşam beklentisi bulunan, yavaş ilerleyen, asemptomatik, lokalize hastalık saptanan olgularda önerilen bir yöntemdir. Bu grupta tedavi prostat kanserine bağlı semptomlar ortaya çıkınca palyatif tedavileri kapsar. Bu grup hastalarda bekle ve gör ile RP'yi (Radikal Prostatektomi) karşılaştıran birçok araştırma mevcuttur. Bu araştırmalarda 29 yıllık izlem sonucunda herhangi bir sebep ile ölüm, prostat kanseri ilişkili ölüm ve metastatik hastalığa progresyonda RP'nin koruyucu etkileri bulunduğunu göstermekle birlikte; üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir (48).

2.6.3. Radikal Prostatektomi

Prostat kanserinin cerrahi müdahale ile tedavisi radikal prostatektomidir. Yaşam beklentisi 10 yıl ve üzeri yüksek riskli veya lokal ileri hastalık ile seyreden olgularda tedavinin bir parçası olarak yer almaktadır (95). Cerrahi açık insizyon ve robot destekli retropubik prostatektomi şeklinde iki yöntemle yapılabilmektedir. Robot destekli cerrahide, açık insizyona göre minimal invaziv yaklaşım, veziköüretal anastomoz için daha iyi teknik, daha az kan kaybı sağlanır iken; fonksiyonel ve onkolojik açıdan açık insizyon ile farklılık saptanmamıştır (96).

Yüksek riskli hastalıkta ve lokal ileri hastalıkta pelvik lenf nodu diseksiyonu önerilmekte iken; orta riskli hasta grubunda nomogramların kullanılarak lenf nodu metastaz riskinin %5 sınır değerinden fazla çıkması durumunda cerrahiye eklenmesi önerilmektedir. 2021 yılında yayınlanan, 27 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, orta ve yüksek riskli hastalıkta PSMA PET'in %93 ile daha yüksek duyarlılık ve %96 ile negatif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir (97).

Genişletilmiş LND ile pelvik LND komplikasyon oranı karşılaştırıldığında sırasıyla %19,8 ve %8,2 olarak tespit edilmiştir. Aynı araştırmada en yaygın komplikasyon olarak lenfösel oranları sırasıyla %10,3 ve %4,6 olarak bulunmuştur (98).

2.6.4. Radyoterapi

Eksternal Radyoterapi: Radyoterapi kararı alınırken hasta yaşı, tümör yaygınlığı, Gleason skoru, TNM evresi, PSA değeri, yaşam beklentisi dikkate alınmalıdır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve hacimsel yoğunluk ayarlı ark radyoterapisi (VMAT) günümüzde genel olarak bilinen EBRT yöntemleridir.

Farklı risk gruplarından seçilen retrospektif incelenen birçok çalışmada 74-80 Gy arasında doz eskalasyonu sağlanan hastalarda, 10 yıllık biyokimyasal nüks, metastaz ve hastalığa özgü mortaliteye etkisi bulunmaktadır (99). 42.481 hastanın incelendiği bir araştırmada ortalama sağkalımı radyoterapinin en çok etkilediği grup düşük riskliden ziyade orta ve yüksek riskli hasta grubunda tespit edilmiştir (100).

Proton Tedavisi: Proton bazlı ışın tedavisi, foton temelli radyoterapiden farklı olarak radyasyonun neredeyse tamamı partikül yolağının en sonunda bulunan partikülde birikir. Tümör alanının çevresinde bulunan normal doku ile arasındaki doz farkının proton temelli radyoterapide daha yüksek olduğu belirtilmektedir (99).

Brakiterapi: Prostat dokusuna kalıcı olarak uygulanan radyoaktif implantlar sayesinde düşük radyasyon hızında haftalar-aylar kadar süren brakiterapi verilebilmektedir. Düşük riskli hastalıkta uygulanabilen bir tedavi yöntemidir. İyot-125, Palladium-103, Cesium-131 düşük doz brakiterapide kullanılabilen implant maddeleridir (57). Bir araştırmada prostat dokusunun %90'unda (D90) >140 Gy, 4 yıllık takip sonunda biyokimyasal kontrol % 92 oranında tespit edilmiştir.

Prostat dokusuna geçici olarak yüksek doz radyasyon için prostat dokusuna implante edilen radyoaktif maddeler ile yapılan tedaviye yüksek doz brakiterapi adı verilmektedir. Genellikle en az 45 Gy EBRT ile tek veya çoklu fraksiyonda yüksek doz brakiterapi verilmektedir. İridium-192 kullanılır ve doz dakikalar içerisinde prostat dokusuna verilir (48).

2.6.5. Hormonal Terapi

Testislerden salgılanan androjen hormonların supresyonu için birçok farklı yol bulunmaktadır.

Kastrasyon yani testosteron düşürme terapisi, yaklaşık 40 yıl önce testosteron ölçümünün daha az sensitif olduğu dönemlerde serum testosteron seviyesinin <50 ng/dL (1,7 nmol/L) olması olarak tanımlanmıştır. Günümüzdeki metodlar ile bilateral orşiektomi sonrası serum testosteron seviyesi <15 ng/dL olarak tespit edilmiş ve kastrasyon için önerilen düzey <20 ng/dL (<0,7 nmol/L) olarak belirtilmiştir. Bu düzey tarihsel açıdan önemli olan <50 ng/dL düzeyine göre daha iyi sonuçlar ortaya koymaktadır (101, 102).

Cerrahi: Bilateral orşiektomi veya subkapsüler pulpektomi ADT'nin primer tedavi yöntemlerindedir. Bu yöntemler lokal anestezi ile hızlı kastrasyon sağlayan, geri dönüşsüz, diğer tedavilere göre ucuz, komplikasyon oranı az ve basittir (103).

Östrojen Türevleri: Oral Dietilstilbestrol (DES) bir östrojen türevi olup kastrasyon için prostat kanseri tedavisinde kemik kaybı olmaksızın testosteron supresyonu sağlamaktadır. İlk araştırmalar göstermiştir ki oral DES kullanımı düşük dozlarda bile tromboembolik olaylar başta olmak üzere yan etki oranı yüksek olması nedeniyle ilk basamak kastrasyonda kullanılmamaktadır (104).

LHRH Agonistleri: Antiandrojen tedavinin temeli uzun etkili LHRH agonistleridir. LHRH analogları 1, 2, 3, 6 aylık veya 1 yıllık depo formda sentetik formları kullanılmaktadır. Uzun süreli LHRH agonisti kullanımına bağlı LHRH reseptörlerinde down-regülasyon izlenir. Down-regülasyon sebebiyle LH/FSH salınımında azalma olur ve buna bağlı testosteron salgılanması azalır. Kastrasyon seviyesinde istenen hormon düzeyleri 2 ile 4 hafta arasında elde edilir (105). İlk enjeksiyon sonrası Luteinizan Hormon (LH) ve Folikül Stimulan Hormon (FSH) düzeylerinde artış sebebiyle 2-3 gün içinde başlayan ve bir hafta kadar süren "Flare fenomeni" meydana gelmektedir. Flare fenomeninin klinik yansıması olarak kemik ağrısı, akut alt üriner sistem obstrüksiyonu, obstrüktif böbrek yetmezliği, spinal kord basısı ve hiperkoagülasyona sekonder kardiyovasküler ölüme neden olabilmektedir (106). LHRH agonistleri ile tedaviye kombine olarak antiandrojen tedavi eklenmesi flare fenomeninin sıklığında azalma izlenmekle birlikte risk tamamen kaybolmaz.

LHRH Antagonistleri: LHRH reseptörlerine bağlanan antagonistler, flare fenomeni olmadan LH, FSH ve testosteron düzeylerinin düşmesine neden olur. Genellikle hastalar 3 günde kastrasyon düzeyine ulaşır. LHRH agonistlerine göre daha az genel mortalite ve kardiyovasküler olaylar izlenmekle birlikte daha fazla libido düşüşü, sıcak basması, kilo alımı ve enjeksiyon odağında reaksiyon saptanmaktadır (105, 107).

Anti Androjenler: Kimyasal özelliklerine göre steroidal (siproteron asetat, megestrol asetat ve medrosiprogesteron asetat) ve non-steroidal (nilutamide, flutamide ve bicalutamide) olarak iki gruba ayrılır. İki gruptaki antiandrojenler, androjenler ile reseptör düzeyinde yarışır.

Steroidal antiandrojenler hidrokspirogesterondan sentezlenerek üretilmektedir. Ana yan etkiler kastrasyona sekonder ortaya çıkan etkiler, kardiyovasküler yan etkiler ve hepatotoksisitedir. Steroidal antiandrojenler progesteron benzeri yapıları sayesinde kan-beyin bariyerini geçebilmektedir.

Non-steroidal antiandrojenler libidoda, fiziksel performansta ve kemik mineral dansitesinde azalma olmaksızın testosteron seviyelerinde baskılanmaya yol açar. Non-steroidal antiandrojenlerin ana farmakolojik yan etkileri jinekomasti (%70) ve meme dokusunda ağrıdır (%68) (108, 109). Her üç non-steroidal antiandrojenin de daha az sıklıkla fatal seyreden hepatotoksik etkisi bulunmaktadır (109).

2.6.6. Yeni Androjen Reseptör Yolağı İnhibitörleri (ARPi)

ADT kullanımını altında zamanla kastrasyona rezistan özellik kazanan prostat kanserine Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (CRPC) adı verilir ve gelişimi zamanla olmaktadır. Kastrasyona dirençte iki ana yolak bulunur. Bunlar Androjen Reseptör (AR) Bağımlı ve Androjen Reseptör Bağımsız yolaklardır. Kastrasyona dirençte intraselüler androjen seviyeleri ve AR düzeylerinde adaptasyon mekanizmasının bir parçası olarak artış izlenir. Bu adaptasyon mekanizması sonucunda androjen aksında yeni hedef moleküller geliştirilmiştir (110). mCRPC’de FDA tarafından onay alan Abirateron Asetat ve Enzalutamid iken metastatik Hormon Sensitif Prostat Kanseri’nde (mHSPC) Abirateron Asetat, Apalutamid ve Enzalutamid yeni ajanlardır. Ayrıca non-metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri’nde (nmCRPC)

Apalutamid, Darolutamid ve Enzalutamid, metastaz riski yüksek hastalıkta onay almıştır (111, 112).

2.6.7. Taksanlar

Hücre replikasyonunda önemli rol alan mikrotübüllerin inhibisyonu ile hızlı çoğalan hücrelerde bölünmeyi önleyerek kanser hücrelerini otolize götüren tedavi ajanlarıdır. Tarihsel olarak ilk mikrotübül inhibisyonu yapan FDA onaylı molekül Paklitakseldir. Daha sonra Dosataksel ve Kabazitaksel gibi moleküller de tanımlanmıştır. Taksanların, kemik iliği supresyonu, ciltte eritem, mukozit, saç dökülmesi, nöropati gibi ciddi yan etkiler ve toksik olduğu tedavide göz önüne alınmalıdır (113).

2.6.8. Sipuleucel-T

Lökoferez ile hastanın periferik kanından elde edilen mononükleer hücrelerin, prostat epiteline spesifik diferansiyasyon molekülü olan PAcP (prostatik asit fostfataz) ile PA2024 füzyonu ve GM-CSF (Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) kültüründen elde edilen dentritik hücrelerin hastaya geri verilmesi ile yapılır. Hastaya verilen olog hücreler özellikle antitümöral T hücreleri ve prostat kanserine karşı immün yolları aktive ederek etki eder (114, 115).

2.6.9. Non-Hormonal Non-Sitotoksik İlaçlar

Poliriboz Polimeraz İnhibitörleri (PARP) İnhibitörleri: BRCA mutasyonu bulunan ve yüksek düzey replikasyon mekanizmalarının çalıştığı hücrelere sensitivite gösteren bir tedavi yöntemidir. DNA tamir mekanizmalarında oluşan eksiklik ve DNA tamirindeki repertuar eksikliği sebebiyle bazı hücreler DNA tamir mekanizmasını Poliriboz Polimeraz (PARP), tek zincir kırığına yöneltir. BRCA mutasyonu ve PARP inhibitörleri birlikte prostat kanseri hücrelerinde, sentetik, letal bir etki oluşturur (116).

İmmün Checkpoint İnhibitörleri: İmmün checkpoint inhibitörleri CTLA-4, PD-1 ve PDL-1 gibi molekülleri hedefler. İleri seviye prostat kanserinde mikrosatellit instabilite inhibitörleri ve PD-1 inhibitörleri pembrolizumab FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca FDA tarafından henüz onaylanmayan PI3K/AKT yolağı inhibe eden AKT inhibitörleri de kullanılabilir (117, 118).

2.6.10. Prostat Kanserinde Radyonüklid Tedaviler

2.6.10.1. Radyonüklid Tedavilerin Prensipleri

Radyonüklid tedavilerde temel özellik tümördeki hedef yüksek afinitede bağlanan protein, peptid, antikor gibi taşıyıcı komponent; alfa, beta, gama radyasyon yayan ve tedavinin ana prensibi olan DNA zincir kırıklarına neden olan radyoizotop komponentinden oluşan ajanlar kullanılmasıdır. Bu nedenle hedef hücrelerde yüksek oranda apoptoza neden olurken çevre sağlıklı dokunun korunabilmesi ve işlevini gerçekleştirmesi sağlanabilmektedir. Alfa ve Beta ışınlarında DNA tek veya çift zincir kırıkları oluştururken; gama ışınları görüntüleme kullanılmaktadır. Tedavi için genel olarak görece uzun yarı ömürlü, yüksek enerjili, partikül yapısında radyonüklidler kullanılır (119). Radyasyon direk etki ile DNA, lipid ve proteinlerde yapısal bozulmaya yol açar iken indirekt etki ile serbest radikallerin oluşması sebebiyle hücreyi apoptoza sürükler.

Tablo 12: Tedavi amaçlı kullanılan Radyonüklidler (120).

<u>Radyonüklid</u>	<u>Yarı Ömür</u>	<u>Emaks (MeV)</u>	<u>Doku Geçişi</u>	<u>Gama Işını (keV)</u>	<u>Kullanım Yeri</u>
Beta Yayıncılar					
I-131	8,01 gün	0,81	0,4 mm	364	Tiroid
Y-90	2,28 gün	0,94	3,6 mm	Yok	Lenfoma, Karaciğere metastatik kanserler
Lu-177	6,7 gün	0,5	0,28 mm	208	Prostat ve Nöroendokrin tümörler
Sm-153	46,3 saat	0,81	0,7 mm	103	Kemik Metastazları
Re-156	3,7 gün	1,07	1,2 mm	137	Kemik Metastazları
Sr-89	50,5 gün	1,496	2,4 mm	910	Kemik Metastazları
P-32	14,3 gün	1,71	2,6 mm	Yok	Kemik Metastazları, İntraperitoneal Over Kanseri metastazları
Alfa Yayıncılar					
Ra-223	11,4 gün	5-7,5	-	82-154-270	Prostat Kanseri
Ac-225	10 gün	5,9	-	99	Deneysel
Bi-213	45,6 dk	6	-	440	Deneysel
Pb-212	10,64 saat	6,1	-	238,6	Deneysel
At-211	7,2 saat	6	-	500-900	Deneysel

Ayrıca radyonüklid tedavinin etki düzeyi tümörde bulunana reseptör miktarı, dokunun oksijenizasyonu ve tümör mikro çevresi ile yakından ilişkilidir (121, 122).

2.6.10.2. PSMA Temelli Radyonüklid Tedaviler

PSMA (Prostat Spesifik Membran Antijen) prostat epitel hücrelerinde yoğun olarak eksprese edilen bir tip II internal transmembran glikoproteinidir (69). PSMA molekülü sadece prostat hücrelerine spesifik bir molekül olmayıp prostat sekretuar asiner hücreleri, böbrek proksimal tübül hücreleri, endometrial hücreler, mesane, beyin, ganglionlar, gastrointestinal sistem, pankreas adacık hücreleri ve çizgili kaslarda fizyolojik olarak PSMA ekspresyonu saptanmıştır.

Yüksek PSMA ekspresyonu, progresyon riski biyokimyasal rekürrens ve düşük sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Tümör agresifliği, hormonoterapiye dirençli ve anjiogenezi ile PSMA ekspresyonu arasında doğru orantılıdır (70).

PSMA temelli ilk radyonüklid tedavilerde, PSMA molekülüne karşı geliştirilen monoklonal antikolar (PSMA mAb J591) I-131 ile işaretlenmiştir. Klinik çalışmalarda umut umut vadeden sonuçlar elde edilmiş, hafif hematotoksisite ile hastalarının %60'ında >%50 PSA düşüşü saptanmıştır. Ancak, I-131'in yüksek enerjili gama ışını içermesi ve uzun yarı ömrü nedeniyle Lu-177 radyonüklidine geçilmiştir. Lu-177'nin beta partikülü yaklaşık 1 mm'lik kısa menzili ile çevre dokulara daha az vermektedir (123, 124).

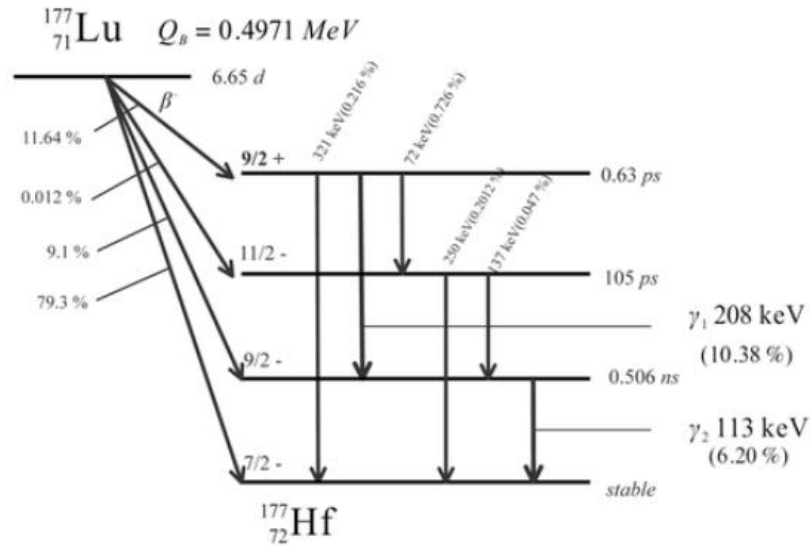
Günümüzde PSMA temelli radyonüklid tedavilerde yaygın olarak Lu-177 bağlı radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Radyofarmasötik yapımında iki farklı PSMA ligandı aktif olarak kullanılmaktadır. Bunlardan ilki Heidelberg grubu tarafından tanımlanan Lu-177 PSMA-617 ve diğeri Wester grubu tarafından tanımlanan Lu-177 PSMA I&T'dir. Her iki ligand için de benzer biyodağılım izlenmekte olup böbrekler, lakrimal bezler, tükürük bezleri ve proksimal ince bağırsakta tutulum gözlenmektedir. Yine her iki radyoligand için birebir karşılaştırma yapılan çalışma bulunmamakla birlikte benzer etkinlik düzeyleri saptanmıştır (125, 126).

Lu-177 PSMA radyofarmasötiğinin gama ışınması sayesinde sekonder, biyodağılım takibi, kontaminasyon ve tedavi yanıt takibi yapılabilir (127).

Lu-177 PSMA intravenöz veya intraarteriyel yoldan verildikten sonra hücre zarındaki PSMA molekülüne bağlanarak klatrin bağımlı endositoz yoluyla hücre içine alınır. Hücre içinde biriken Lu-177 PSMA direkt ve indirekt etki ile hücre ölümüne yol açar (128).

Tedavi dozu, hastanın durumuna göre genel olarak 3-8 GBq arasında, 6 siklus ve sikluslar arası süre 6-8 hafta olarak değişmektedir (128).

Araştırmaların başlangıcında tedavinin etkinliği, kemoterapötik ve ikinci basamak antiandrojen tedavi almasına rağmen progresyon izlenen, küçük hasta gruplarında incelenmiş. İlk çalışmalarda hastaların %70'inde PSA düzeyinde düşüş ve 5 hastada %50'den fazla PSA düşüşü izlenmiş. Daha sonra yapılan çok merkezli araştırmalarda hastaların %60'ında PSA'da düşüş; %45'inde ise 1 kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası %50'den fazla PSA düşüşü tespit edilmiştir (129-132).



Şekil 11: Lu-177'nin bozunma şeması (133).

Prospektif çalışmalarda Lu-177 PSMA tedavisi ile yüksek tedavi yanıt oranları, düşük toksisite ve yaşam kalitesinde artma, özellikle de ağrı yönetiminde etkinliği gösterildi (81).

Çok merkezli, Lu-177 PSMA-617 ile standart tedavinin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışma olan VISION çalışmasında 581 hastanın dahil edildiği analizde progresyonsuz sağkalım Lu-177 kolunda 8,7 ay iken, standart tedavi kolunda 3,4 ay olarak bulunmuştur (HR:0.40; 99.2% [CI], 0.29-0.57; P<0.001). Yine aynı çalışmada

831 hastanın dahil edildiği ve ortalama takip süresinin 20,3 ay saptanan analizde, ortalama sağkalım Lu-177 kolunda 15,3 ay saptanır iken; diğer kolda 11,3 ay saptanarak belirgin anlamlı istatistiki analizlere ulaşılmıştır (HR:0.62; 95% CI, 0.52-0.74; P<0.001) (144).

Lu-177 PSMA tedavisinin yan etki profilinde toksisiteler genellikle hafif olup, yapılan bir araştırmada 26 (%87) hastada 1. derece ağız kuruluğu, 15 (%50) hastada 1/2. derece geçici mide bulantısı ve 15 (%50) hastada da 1/2. derece yorgunluk saptanmış. 3-4. derece toksisite genellikle nadir gözlenmiş, ancak 4 hastada (%13) 3-4. Derece trombositopeni izlenmiş. Yine yapılan prospektif bir araştırmada en az 3 siklus Lu-177 PSMA alan 55 hasta değerlendirildiğinde, 3 veya 4. derece nefrotoksisite izlenmemiş. Lu-177 PSMA tedavisinin genel sağkalıma etkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise ortalama sağkalım 29,4 hafta olup 19,7 haftalık kontrol grubundaki sağkalımdan anlamlı derecede daha uzun saptanmış (134, 135).

Vision çalışmasında yan etki profilinin değerlendirildiğinde ise Lu-177 PSMA kolunda 3-4. derece yan etki daha fazla izlenmekle birlikte en çok izlenen yan etkiler olan yorgunluk, kuru ağız ve bulantı 1-2. derecede izlenmiş (136).

En sık raporlanan ciddi toksisite hematolojik toksisitelerdir. Hofman ve ark. yaptığı bir araştırmada siklus başına ortalama 7,5 GBq verilen hastaların %27'sinde 1-2. derece , %10 hastada 3. derece ve %3 hastada 4. derece tedavi ile ilişkili trombositopeni; %13 hastada 1-2. derece , %13 hastada 3. derece tedavi ile ilişkili anemi; %27 hastada 1-2. derece , %7 hastada 3. derece tedavi ilişkili nötropeni saptamışlardır (81). Bu nedenle Lu-177 PSMA tedavisinde kombinasyon tedavileri kemik iliği supresyonuna neden olabilen, yarı vücut radyoterapisi veya eşdeğer tedaviler (kemoterapötikler, radyoaktif kemik ajanları) ile önerilmez. Bu tür tedavilerin, Lu-177 PSMA tedavisi öncesi yaklaşık 4 hafta kadar kesilmesi önerilmektedir (48).

Nadir izlenen diğer yan etkiler ise iştah ve kilo kaybı, ağrıda “flare” fenomeni, ishal veya kabızlık iken; vaka bazında okülomotor sinir paralizisi, iskelet ilişkili olay (fraktür vs.), transaminaz yüksekliği ve tümör lizis sendromu görülebilmektedir (81, 137).

Her siklustan sonra 12. haftaya kadar 2-3 haftalık aralıklarla muayene ve laboratuvar testleri yapılmalıdır. Laboratuvar testlerinde tam kan, kapsamlı bir metabolik profil ve serum kreatinin testlerine bakılmalıdır. Fiziksel muayene her siklustan önce yapılmalıdır. Böbrek veya üriner hastalığı olan veya şüphelenilen hastalarda her siklustan önce böbrek sintigrafisi yapılmalıdır. Tedavi yanıtının değerlendirmesi için, PSA seviyeleri her siklustan sonra ölçülmeli ve PCWG3 kriterlerine göre değerlendirmesi yapılmalıdır. Lu-177 PSMA sintigrafisi, tedavi uygulaması sonrası (tedavi sonrası 3 gün içerisinde), tutulumu doğrulamak ve sonraki sikluslarda PSMA pozitif lezyonların yanıtlarının değerlendirilmesi için işlevsel olabilir (138).

PSMA temelli radyonüklid tedavilerde alfa yayıcı ajanlar da kullanılabilir. Alfa yayıcılar DNA sarmalında çift zincir kırığı oluşturması ve Lineer Enerji Transferini (LET) yüksek düzeyde yapabilmesi sebebiyle tercih edilen radyofarmasötiklerdir. Alfa yayıcıların Beta yayıcılara göre bir üstünlüğü de tümör hücrelerine ve tümör mikro çevresine yüksek düzey radyasyon verirken, çevre normal dokuya verilen radyasyon miktarının az olmasıdır. PSMA molekülüne bağlanan Alfa yayıcılardan bazıları Bi-213, Ac-225, At-211, Th-227'dir.

Ac-225 PSMA özellikle "superscan" görünümü olan hastalarda, kısa doku penetrasyonu ile kemik iliğinin aldığı radyasyon dozunun düşük olması nedeniyle kullanılabilir (139).

2.6.10.3. Diğer Radyonüklid Tedaviler

Metastatik kemik metastazlarının neden olduğu ağrı palyasyonunda kemiğe spesifik radyonüklid tedaviler kullanılabilir. Metastatik kemik hastalıklarında kullanılan radyonüklidler prostat kanserine spesifik olmamakla birlikte bu grup hastaların %80'ini oluşturan meme kanseri, akciğer kanseri ve prostat kanserinde kullanılır (140).

Metastatik kemik hastalıklarında radyonüklid tedaviler, visseral metastazı bulunmayan, semptomatik hastalarda endikedir.

Kemik metastazlarının %80'inden fazlası aksiyel iskelette bulunur. Ağrı palyasyonunda Samaryum-153 (Sm-153), Stronsiyum-89 (Sr-89), Renyum-186

(Re186), Renyum-188 (Re-188), Fosfor-32 (P-32), Holmiyum-166 (Ho-166), Lutesyum-177 (Lu-177) gibi β ışını yayıcı radyonüklidler ve Radyum-223 (Ra-223) gibi α yayıcı radyonüklidler günümüzde kullanılabilir. Alfa yayıcı radyonüklidler ile yapılan tedavilerde Beta ışını yayanların ağrı palyasyonuna ek olarak ortalama sağkalımı da uzattığı izlenmiştir(141).

Metastatik kemik hastalığında radyonüklid tedavilerin kullanılabilmesi için metastatik odakların osteoblastik karakterde olması gerekmektedir. Tedavinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, osteoblastik tümör odaklarındaki uzamış tutulum normal kemik dokusu ile metastatik hücreler arasındaki ağrı mediatörlerinde (Prostaglandin-E, İnterlökinler, Histamin vb) azalmaya yol açtığı ve ağrı palyasyonu sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca bir başka hipotez de metastatik odaktaki ödem nedeniyle oluşan periostal gerilimin azaldığı ve ağrının mekanik olarak azaldığı yönündedir (142).

Metastatik kemik hastalığında uygulanan radyonüklid tedavilerde hastaların yaklaşık %50 ile %90'ında ağrı cevabı saptanır iken %12-%33'ünde tam ağrı yanıtı izlenmiştir (143, 144).

Metastatik kemik hastalığında radyonüklid tedavilerin yan etkilerinden biri tedavi sonrası ağrının artışı ifade eden "Flare fenomeni"dir. Genellikle tedaviden 72 saat sonra başlamakta ve hastaların %10'ununda izlenmektedir. "Flare fenomeni" iyi klinik yanıt ile ilişkilendirilir ve basit analjezikler ile semptomlar kontrol altına alınabilir.

Miyelosupresyona sekonder periferik kanda trombosit ve lökosit sayılarında azalma izlenirken Grade 3-4 toksisite hastanın kemik iliği rezervi ve radyonüklid tedavi öncesi miyelosupresif tedavi alması ile ilişkilidir. Hematolojik toksisite genellikle geçici olup tedaviden yaklaşık 3 ay içinde düzelmesi beklenir (145).

2.6.11. Prostat Kanserinde Destek Tedavileri

Bifosfonatlar: Zoledronik asit mCRPC'de iskelet sistemi ile ilişkili olayların azaltılmasında kullanılır. Her üç haftada bir 4-8 mg kadar Zoledronik asit kullanılan hastaların plasebo ile karşılaştırıldığı 643 hastalık bir çalışmada 8 mg düzeyinde Zoledronik asiti tolere edemeyen hastalara 4 mg verilmesinden itibaren 24 aylık

takiplerinde iskelet sistemi ilişkili olay %44'e %33 (p=0,021); %13,1'e %22,1 (p=0,015) patolojik fraktür görülme sıklığı olarak Zoledronik asit lehine tespit edilmiştir (146). Ancak çalışmada bifosfonatların sağkalımı artırıcı herhangi bir etkisi saptanamamıştır.

RANK Ligand İnhibitörleri: Denosumab osteoklast formasyon, fonksiyon ve yaşamını etkileyen anahtar mediatör olan RANKL'a (Nükleer Faktör κ -B Ligandını Aktive eden Reseptör) karşı oluşturulmuş bir monoklonal antikordur. Prostat kanserli hastalarda kemik koruyucu ajan olarak kullanımını çeşitli çalışmalarda plaseboya karşı üstün olarak saptanmıştır.

Denosumab (n=950) ile Zoledronik asitin (n=951) mCRPC hastalarında karşılaştırıldığı bir faz III çalışmada, kemik ilişkili olay gelişiminde 20,7 aya 17,1 ay (HR:0,82 ve p=0,008) Denosumab üstün olarak tespit edilmiştir (147).

2.7. PROSTAT KANSERİNDE KLİNİK RİSK SINIFLAMASINA GÖRE TEDAVİ STRATEJİLERİ

2.7.1. Düşük Riskli Hastalık

Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin de katılımcısı olduğu kılavuzda, tanı anında ISUP Grade Grup 1, PSA<10 ng/mL, ve cT1c-cT2a olan hastalar düşük risk grubunda yer almaktadır. Olguların beklenen yaşam süresi 10 yıldan uzun ise düşük riskli hastalar aktif sürveyans yapılarak 6 ayda bir PSA kontrolü ve yıllık rektal muayene ile takip edilirler. PSA değerinde yükselme, klinik veya radyolojik olarak progresyon düşündürülen bulgular varlığında biyopsi tekrarlanmalıdır. Bu grupta RP önerilmemekle birlikte prostat bezine yönelik lokal ablasyon terapileri değerlendirilebilir (48).

Lokalize, düşük riskli hastalık grubunda tek cerrahi tedavi yöntemi RP'dir. Bu hasta grubunda RP'de lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir. Radikal prostatektomide prostat bezi, seminal veziküller cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği bulunmadan çıkarılması amaçlanır. Hastalığın eradike edilmesi ve operasyona sekonder inkontinans veya impotans oluşmaması hedeflenmelidir (95).

2.7.2. Orta Riskli Hastalık

PSA>10-20, ISUP grup 2-3 veya cT2b olan hasta grubunda yaşam beklentisine göre radikal prostatektomi önerilmektedir. %5'ten fazla lenf nodu metastazı ihtimalinde RP'ye LND eklenmesi önerilmektedir. Orta riskli hastalık grubunda birinci basamak hormon tedavisi ile kombine edilmiş EBRT ya da brakiterapi gibi tedavi seçenekleri olguya özel seçilebilmektedir. (48)

2.7.3. Yüksek Riskli Hastalık

PSA>20 ng/mL, ISUP grup 4-5 veya >cT2b olan olgular bu grubu oluşturmaktadır. Yüksek riskli hasta grubu, metastatik hastalık, ikincil basamak tedavi ajanları kullanımı, tedaviye rağmen dirençli PSA yüksekliği ve hastalığa bağlı ölüm ile en çok ilişkilendirilen gruptur. Yaşam beklentisi 10 yıl üzerinde ise ve lenf nodu metastaz riski >%5 ise RP'ye ek olarak genişletilmiş LND yapılmalıdır. Ayrıca birinci basamak hormon tedavisine ek olarak kombine EBRT eklenmelidir (48).

Yüksek riskli hastalıkta tek tedavi modalitesi ile başarının düşük olduğu bilinmekte olup multidisipliner yaklaşım önerilmektedir. RP uygulanan hastaların yaklaşık %56-78'inde adjuvan/kurtarma radyoterapisi veya hormonoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca RP sonrası spesimde seminal vezikül invazyonu veya cerrahi sınır pozitifliği saptanan olgularda, operasyon lojuna adjuvan radyoterapi önerilmektedir (148).

2.7.4. Biyokimyasal Rekürrenste Tedavi Stratejisi

Radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrası yaklaşık %27-53 hastada PSA yükselişi izlenmektedir. Metastaz veya nüks bulgusu izlenmeden sadece PSA rekürrensi ile tedavi kararı alındığında ortalama sağkalımı etkisi olmayan veya yaşam kalitesini artırmayan fazla tedaviler yapılabilmektedir. Tedavi başlanmayan hastalarda ise her zaman yaygın metastatik hastalık ve hatta ölüm bir risk olarak bulunmaktadır. Bu hasta grubunda tedavi stratejisinin belirlenmesinde hatta tedavi kararında multidisipliner yaklaşım önerilmektedir.

Biyokimyasal rekürrenste kullanılan PSA temelli iki parametre bulunmaktadır. Bunlar;

PSA Velosite: Serum PSA düzeyinde yıllık mutlak artış (ng/mL/yıl)

PSA İkenme Zamanı: Serum PSA düzeyinde zamanla parabolik artışı ifade eder.

PSA-DT ölçümünde birkaç adet kural vardır. Bunlar;

- En az 3 biyokimyasal serum PSA düzeyi ölçümü.
- Ölçümler arası en az 4 hafta bulunması (Hastalık progresyonunun hızlı olduğu düşünülen durumlarda bu süre kısalabilir).
- Tüm serum PSA düzeyi ölçümleri son 12 ay içerisinde olması.
- Aşırı aktif hastalıkta PSA-DT genellikle aylar hatta haftalar ile ifade edilir (48).

Biyokimyasal rekürrenste metaanalizlere göre hastalar iki gruba ayrılır.

Tablo 13: Biyokimyasal rekürrenste EAU'ya göre düşük-yüksek risk sınıflaması (48).

	EAU Düşük Risk	EAU Yüksek Risk
RP sonrası	PSA-DT > 1 yıl ve ISUP Grade < 4	PSA-DT < 1 yıl ya da ISUP Grade 4-5
RT sonrası	Biyokimyasal nüks > 18 ay ve ISUP Grade < 4	Biyokimyasal nüks < 18 ay ya da ISUP Grade 4-5

Biyokimyasal rekürrens saptanan hastalarda Kemik Sintigrafisi, Abdominopelvik BT, Kolin PET/BT, Florid PET/BT, Flusiklovin PET/BT, tüm vücut MR görüntüleme ve Ga-68 PSMA PET/BT ile metastaz veya nüks taraması yapılabilmektedir (48). Ga-68 PSMA PET/BT'nin biyokimyasal nükte PSA < 0,2 ng/mL düzeyinde pozitiflik oranı %33 (CI:16-51) iken PSA > 2 ng/mL düzeyinde %95 (CI: 92-97) olarak saptanmıştır (149).

Tedavi olarak biyokimyasal rekürrenste kurtarma radyoterapisi ve kurtarma radyoterapisi ile kombine tedaviler kullanılabilmektedir (48).

2.7.5. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

Sadece ADT alan hastalarda metastazı yeni saptanan metastatik prostat kanseri hastalarında medyan sağkalım 42 ay olarak tespit edilmiştir. Ancak metastatik prostat kanseri hastaları yani M1 hastaları heterojen bir gruptur (150).

Prognostik faktörler arasında kemik metastazlarının sayısı ve lokalizasyonu, visseral metastaz durumu, ISUP grade, PSA ve alkalen fosfataz düzeyleri önemlidir.

Metastatik hastalarda semptomatik palyasyon sağlamak amacıyla hızlı bir şekilde sistemik tedavi ile androjen deprivasyon tedavisi başlanmalıdır. Ayrıca Spinal kord basısı, patolojik fraktürler ve üreteral obstrüksiyonun önlenmesi amacıyla diğer tedavi seçenekleri ve palyatif yöntemler kullanılabilir (48).

Tedavide 1. basamak antiandrojen tedavilerin yanında, androjen blokajı yapan (Flutamide, Bicalutamide, Nilutamide), dosataksel, yeni nesli androjen reseptör blokörleri (Abirateron, Apalutamid, Enzalutamid) ile kombinasyon terapileri de kullanılabilir.

2.7.6. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde (CRPC) Tedavi

Kastrasyona dirençli prostat kanseri serum testosteron seviyesi <50 ng/dL veya $<1,7$ nmol/L iken biyokimyasal olarak PSA düzeyinde yükselme veya radyolojik olarak yeni metastatik lezyon saptanması olarak tanımlanır. Biyokimyasal progresyon ardışık birer hafta aryla 3 ölçümde PSA düzeyinde iki defa %50'lik artış veya PSA > 2 ng/mL olarak tanımlanmıştır. Radyolojik progresyon ise 2 veya daha fazla kemik metastazı ya da yumuşak doku lezyonu olarak tanımlanır (151).

CRPC'de tedavi seçeneği kararı hastanın aşağıdaki özelliklerine göre değişmektedir (48):

- Metastatik veya nonmetastatik hormona duyarlı dönemde aldığı tedaviler.
- Metastatik veya nonmetastatik kastrasyona dirençli dönemde aldığı tedaviler.
- Önceki tedavilerinde cevap veya progresyon düzeyi.

- Androjen reseptör yolağı inhibitörlerine karşı çapraz direnç gelişiminin bilinmesi.
- Diğer hastalıklar için kullanılan tedaviler.
- Histolojik alt tip, genetik alterasyonlar, mikrosatellit instabilite ve DNA tamir mekanizmalarında bozukluk (Platin bazlı ve PARP inhibitörleri nedeniyle).
- Ulaşılabilir klinik çalışmalar.
- Hastanın durumu ve komorbid hastalıkları.

2.7.6.1. Non-metastatik CRPC’de Tedavi

Sadece yüksek riskli ve PSA-DT< 10 ay olan M0 CRPC hastaların dahil edildiğı ve standart ADT’ye Darolutamid (ARAMIS), Enzalutamid (PROSPER) ve Apalutamid (SPARTAN) plaseboya karşı incelendiğı 3 farklı çalışmada (152-154);

- Metastaza kadar geçen sürenin uzadığı,
- 30 aylık takipte sağkalıma katkı sağladığı gösterilmiştir.

Uzun dönemde Androjen Reseptör hedefli tedavilerin asemptomatik hastalarda kullanılmasında aynı zamanda potansiyel yan etkiler de düşünölmelidir.

2.7.6.2. Metastatik CRPC’de Tedavi

Prostat kanseri hastaların çoğunluğunda kastrasyona rağmen hastalık progresyonu izlenir. mCRPC’de ilk sıra tedavide, Abirateron, Enzalutamid, Dosataksel, Spileucel-T, Ipatasertib ve kombinasyon terapileri kullanılmaktadır. İkinci sırada ise Kabazitaksel, Dosataksel sonrası Abirateron veya Enzalutamid ve Radyum-223 kullanılabilir. 223 kullanılabilir. 223 kullanılabilir.

Dosataksel sonrası birinci sıra hormonal (AR hedefli) tedavi alan hastalarda progresyon izlenmesi durumunda Enzalutamid, Abirateron değışimi, dosataksel sonrası kabazitaksel kullanımı, Lu-177 PSMA tedavisi ve PARP inhibitörleri kullanılabilir. (48).

2.8. KANTİTATİF SPECT/BT

Nükleer Tıp'da gama kameralarla yapılan sintigrafi işlemlerinde uzun yıllardır kantitatif görüntüleme yapılabilmektedir. Bunlardan bazıları Tc-99m DMSA sintigrafisinde rölatif böbrek fonksiyonu, Tc-99m işaretli kemik ajanları ile yapılan amiloid görüntülemeye kalp/kontralateral oranı gibi kantifikasyon kullanılabilir. Ancak PET görüntülemesindeki gibi kBq/mL cinsinden verilen SUV (Standart Uptake Value) değerleri kullanılmamaktadır. Son zamanlarda cihazlardaki teknolojik gelişmeler neticesinde atenüasyon düzeltmesi, saçılım düzeltmesi, parsiyel volüm etkisinin düzeltilmesindeki iyileştirmeler SPECT/BT sistemlerinde SUV ölçümünün yapılabilmesine olanak sağlamıştır.

Kantitatif SPECT/BT kullanımı radyonüklid tedavi ve teranostik tedavilerde, kişiselleştirilmiş tedavi planlamalarının yapılabilmesi için kullanımı artmaktadır. SPECT/BT radyofarmasötiklerin biyodağılımını gösterir iken aynı zamanda dozimetrik yaklaşımlarla internal absorbe edilen doz hesaplamaları yapılarak hastalık ve lezyon tedavi yanıtlarını öngörülmesi amaçlanmaktadır.

Kantitatif SPECT/BT, radyonüklid tedavilere hasta seçiminde, hastalık progresyonunda veya tedavi cevabının değerlendirilmesinde, kullanılabilir (5).

Radyonüklid tedavilerden yanıt alacak hasta seçiminde kantitatif SPECT/BT ile lezyonların radyofarmasötik tutulum miktarı, tedavi yanıtı elde edilmesinde verilebilecek optimal doz, yan etki profilinin daraltılması için uygulanacak maksimum aktivite miktarları ve absorbe edilen dozlar kantitasyonun gelecekteki kliniğe yansımaları olacaktır (5).

Kantitatif SPECT/BT'nin birincil amacı tomografik görüntülemeye elde edilen voksellerdeki aktivite miktarının ölçümüdür. Bir diğer ve diagnostik alanda daha yaygın kullanılan vokal temelli aktivite miktarının bir ölçütü olan SUV (Standart Uptake Value)'dur. SUV diğer parametrelere oranla kolay tekrarlanabilir, klinik biyobelirteç olarak kullanılabilir veya daha yaygın olarak tedavi takibini değerlendirmede kullanılabilir.

Tablo 14: Kantitatif SPECT/BT’de SUV ölçümünü etkileyen faktörler ve kontrol edilebilirliği (5).

Faktör	Kontrol Edilebilirlik
Uygulanan Aktivite	Evet
Tarama Zamanı	Evet
Kolimatör	Evet
Matriks Boyutu	Evet
SPECT Yörünge Çapı	Evet
İterativ Rekonstrüksiyon Sayısı	Evet
Post Rekonstrüktif Filtre	Evet
Ölü Zaman	Hayır
Lezyon boyutu ve şekli	Hayır
Organ/Geriplan Aktivitesi	Hayır
Orga Lokasyonu	Hayır
Hasta Hareketi	Hayır

SUVmaks, SUVort, SUVpeak kullanılan SUV parametreleri çeşitleridir. Her üç parametre de klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılabilen parametrelerdir. SPECT/BT’de SUV parametrelerinin tek pikselde ölçüm yapılırken dahi görüntüdeki arka plan gürültüsü olduğu unutulmamalıdır. SUV ölçümü yaparken görüntü ilişkili kontrol edilebilen ve kontrol edilemeyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden birçoğu voksel içerisindeki aktivite miktarının az ölçümüne yani negatif biasa neden olurken daha az bir kısmı pozitif biasa neden olur. Kantitatif SPECT/BT’de SUV ölçümü yapmadan önce kontrol edilebilir faktörlerin incelenmesi ve uygun parametreler kullanılması en uygun SUV ölçümünü sağlamaya yardımcı olur.

Kantitatif SPECT/BT’de SUV ölçümünün yapılabilmesi için en önemli faktörlerden biri görüntü alınan gama kameranın kalibrasyon (hassasiyet) faktörüdür. Kalibrasyon faktörü gama kameranın görüntülemeye önce belirlenen aktiviteden yaptığı sayım miktarıdır. Kalibrasyon faktörü tespiti cihaz üreticisinin önerilerine göre değişiklik göstermektedir. Petri kabına eklenen aktiviteden yapılan planar ölçümlerden, hasta simülasyonu yapılabilen aktivite eklenmiş fantomlara kadar değişik şekilde ölçümler yapılabilir.

Ayrıca kantitatif SPECT/BT’de SUV ölçümünün güvenilir teşhis, tedavi yanıtı değerlendirilmede kesinlik, prognozda ve hasta yönetimine katkısı, değerlendirmede tekrarlanabilirliğin geliştirilmesi, merkezler arasında veri karşılaştırılması ve yarı otomatik analiz imkanları açısından cazip olabilir. Literatürde bu kullanım alanlarının araştırıldığı kemik sintigrafisi (kemik metabolizması, kemik metastazı tespiti, mandibuler kondil asimetrisi vb.), koroner arter hastalığı, amiloidoz ve parkinsonizm çalışmaları bulunmaktadır.

Günümüzde kantitatif SPECT/BT teranostik amaçla kullanılan radyofarmasötiklerde daha çok olmak üzere kemik ve diğer diagnostik tetkiklerde de kullanılmaktadır. Uzmanlar gelecekte yeni geliştirilen radyofarmasötiklerin desteğiyle nükleer tıp klinisyenlerinin PET sistemlerinde kullanılan SUV parametrelerine benzer şekilde kantitatif SPECT/BT’de SUV ölçümüne daha alışkın olacağını öngörmektedir. Yarı otomatik sistemlerin ve klinik kullanımın önündeki en büyük engeller uzun tetkik zamanları ve nükleer tıp klinisyenlerinin üç planar görüntüden raporlama yapabilmeleri sebebiyle kullanım kısıtlamalarıdır. SPECT görüntülemeindeki bu gecikme, yeni nesil, piyasada bulunan halka tarzındaki detektörler ile aşılabilmektedir. Görüntü işlemedeki uzamalar ise geliştirilen yapay zekâ ve donanımsal çözümler ile giderilmeye çalışılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız retrospektif gözlemsel bir araştırma türüdür. Bu tez çalışmasında Lu-177 PSMA tedavisi alan metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserli hastalarda tedavi sonrası 24. saat SPECT/BT görüntülerinden elde edilen SUV parametreleri ile tedavi öncesinde yapılan tanısal Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen aynı bölgelerdeki SUV parametrelerinin lezyon temelli korelasyonu araştırılmıştır. Ayrıca metastatik lezyonlar için 2 kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrasında tedavi yanıt değerlendirme amacıyla yapılan Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki ile eş dönemdeki SPECT/BT'den elde edilen lezyon temelli SUV parametrelerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırıldı.

“Lu-177 PSMA SPECT/BT’de Lezyon Bazlı SUV Parametrelerinin Ga-68 PSMA PET/BT Tetkikindeki Lezyon Bazlı SUV Parametreleri ile Korelasyonu” isimli araştırma 18.10.2023 tarih, 4136 nolu çalışma sayısı ve E1-4136 sayılı karar ile Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır.

3.1. HASTA GRUBU

Retrospektif araştırmamıza, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği’nde Kasım 2021-Ağustos 2023 tarihleri arasında Multidisipliner Üroonkoloji Konseyi’nde Lu-177 PSMA tedavisine uygun bulunan, en az 2 kür en fazla 6 kür Lu-177 PSMA tedavisi alan ve tedavi sonrası 24. saatte SPECT/BT görüntülemesi yapılan 55 mCRPC’li hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, histopatoloji bilgileri (Gleason skoru), Lu-177 PSMA tedavisi öncesi aldığı tedaviler hastane bilgi sisteminden (PROHİMS) dijital olarak ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği’nde matbu şekilde tutulmuş kayıtlardan elde edilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

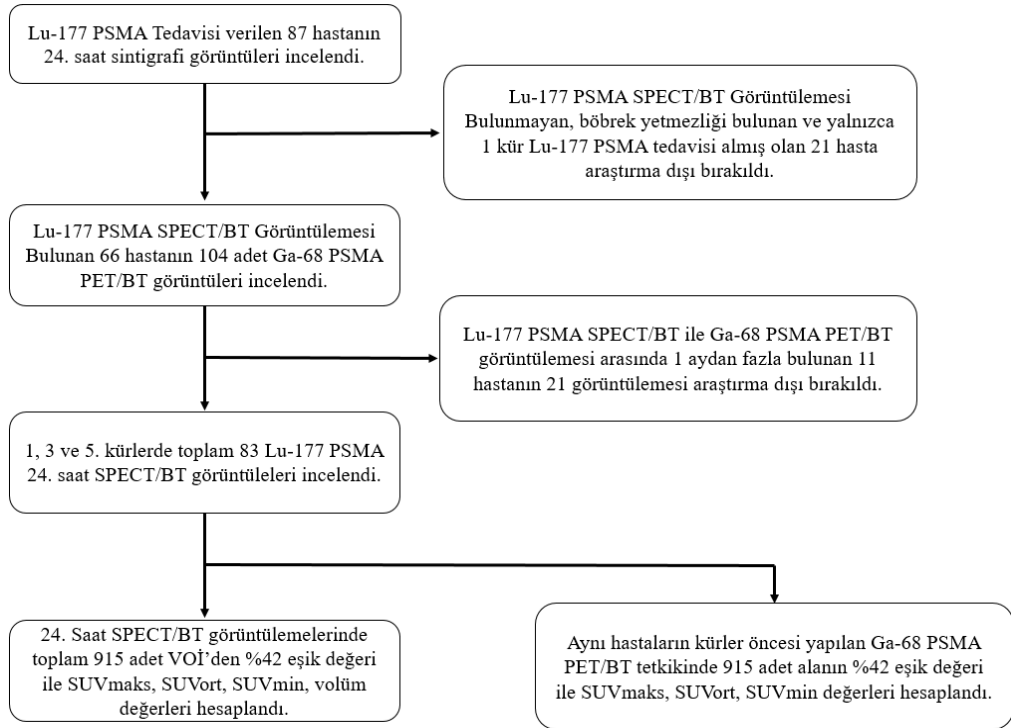
1. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri tanısı olmak.
2. En az 2 kür Lu-177 PSMA tedavisi almış olmak.

3. Lu-177 PSMA tedavisinin 24. saatinde SPECT/BT görüntülemesi bulunmak.
4. Lu-177 PSMA tedavisinden önce 1 ay içerisinde Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki yapılmış olmak.
5. Lu-177 PSMA tedavi dozunun 7,4 Gbq olması.

3.3. ARAŞTIRMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

1. İkinci bir maligniteye sahip olmak.
2. Lu-177 PSMA tedavisi sonrası 24. saatte yalnızca planar görüntülemesi bulunmak.
3. Lu-177 PSMA tedavisi ile Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki arasında 1 aydan fazla olmak.
4. Yalnızca 1 kür Lu-177 PSMA tedavisi almış olmak.
5. Böbrek yetmezliği tanısı almış olmak veya tedavi sırasında veya sonrasında laboratuvar bulgularına sahip olmak.

Araştırmamızın iş akış şeması Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12: İş akış şeması.

3.4. Lu-177 PSMA 617 TEDAVİSİ PROTOKOLÜ

3.4.1. Lu-177 PSMA 617 Tedavisi ve Takibi

Kliniğimizde Lu-177 PSMA 617 tedavisinden 30 dk önce premedikasyon, antiemezis amaçlı ondansetron, metoklopramid, antiinflamatuvar amaçlı deksametazon ve antiasidik amaçlı ranitidin uygulandı. Lu-177 PSMA 617 tedavisi 100 cc %0,9 NaCl solüsyonu içerisinde 7,4 GBq olacak şekilde yavaş infüzyon ile intravenöz olarak uygulandı. Tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında vital takibi yapıldı.

Tükürük bezlerinin Lu-177 PSMA 617 tutulumunu en aza indirmek için tedavi öncesi, sırasında ve sonrasında yaklaşık 5 saat boyunca her 30 dk'da 15'da olacak şekilde, her iki mandibular bölgeye buz kompresyonu yapıldı.

Lu-177 PSMA 617 tedavisi, kürler sonrası, her iki haftada bir biyokimyasal böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan parametreleri kontrol edilerek 6-8 hafta aralıklar ile uygulandı. Her iki kürden yaklaşık 5 hafta sonra Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki ile hastanın Lu-177 PSMA 617 tedavisine devam durumu değerlendirildi.

3.4.2. Lu-177 PSMA Görüntüleme Tekniği

Her Lu-177 PSMA tedavisi sonrası 24. saatte hastanın, 16 kesitli, çift başlı, BT entegreli, GE Discovery NM/CT 670 GE Healthcare, Milwaukee, WI) markalı cihazda, orta enerjili kolimatör ile supin pozisyonda görüntülemesi yapıldı. Planar görüntüleme sonrası metastatik alanların yoğun olduğu bölgelerden, 128x128 matrikste, 30 dönüş ve her dönüşte 25 saniye, 5 mm kesit kalınlığı, 120 kV, 79 mA olacak şekilde SPECT/BT görüntüleme yapıldı.

3.4.3. Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Üç Boyutlu İlgili Alanı Seçimi

Aksiyal kesitler iteratif rekonstrüksiyon (sıralı beklenti maksimizasyonu, 14 altküme, 6 iterasyon) 3,5 mm kesit kalınlığı ile elde edildi. Lu-177 PSMA SPECT/BT görüntüleme kesitlerine Gaussian yumuşatma (yarı maksimumda genişlik=5mm), atenüasyon düzeltimi ve model temelli saçılım düzeltimi uygulandı. Segmentasyon, Ge AW Volüm Share 7 iş istasyonunda Qmetrics programı kullanılarak, 4 yıl ve 25 yıl

tecrübeleri olan iki Nükleer Tıp doktoru tarafından, görüntüleme alanında bulunan, en yüksek tutulum gösteren 10 metastatik lezyon, karaciğer, dalak, böbrek ve akciğer parankiminden, yarı-otomatik olarak oluşturulan üç boyutlu ilgi alanında maksimum tutulum miktarının %42'sinden yüksek olan alanlar işaretlendi. Fizyolojik tutulum alanlarından oluşturulan ilgi alanlarının boyutu 3 mL olarak belirlendi. Primer tümör alanı ve metastatik lezyonlar için oluşturulan üç boyutlu ilgi alanlarından (VOI: Volume of interest) SUVmaks, SUVort, SUVmin ve volüm değerleri not edildi.

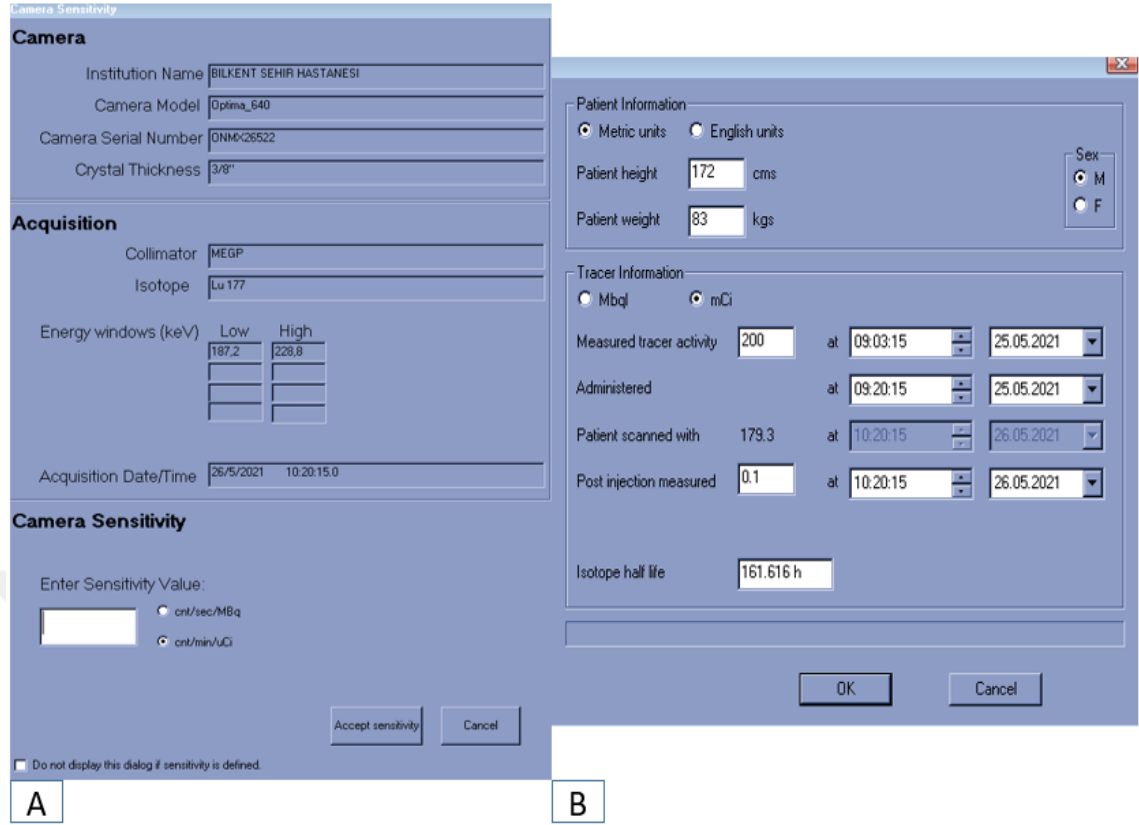
SUV parametrelerinin hesabı için öncelikle cihazın sistem sensitivite değerleri tespit edildi. Sensitivite değeri cihazın tespit ettiği sayım miktarından verilen aktiviteye ulaşımı sağlayan, her radyonüklid ve sistem için farklı olan sabit bir değerdir. Sistem sensitivite değeri Lu-177 PSMA kantitatif SPECT/BT'de SUV parametrelerinin hesabı için gerekli bir değer olup aşağıdaki formül ile her cihaz ve radyonüklidinin ayrı ayrı hesaplanmalıdır:

$$\text{Aktivite (Bq/mL)} = 37 \times 10^3 \times \frac{60}{\text{Sensitivite (sayım/dk/}\mu\text{Ci)} \times T \times \text{mL}}$$

T: Tarama süresi (saniye)

Lu-177 PSMA kantitatif SPECT/BT görüntülerinden elde edilen fizyolojik tutulum alanları ve metastatik lezyonların ilgi alanlarındaki SUV parametrelerinin hesabı aşağıda belirtilen formül temelinde yarı-otomatik Ge AW Volüm Share 7 iş istasyonunda Qmetrics programı (GE Healthcare, Milwaukee, WI) ile hesaplanmıştır:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Vokseldeki aktivite}}{\text{Enjekte edilen aktivite}} \times \text{Vücut ağırlığı (g)}$$



Şekil 13: Qmetrics programında (GE Healthcare, Milwaukee, WI) hassasiyet değeri (A), hasta bilgileri, radyonüklid aktivite miktarı ve enjeksiyon zamanları (B).

3.5. Ga-68 PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ VE ÜÇ BOYUTLU İLGİ ALANI SEÇİMİ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğinde, bulunan Eczacıbaşı Monrol (Türkiye) tarafından üretilen Germanyum-68/Galyum-68 jeneratöründen elde edilen Ga-68 bileşiği PSMA peptid ile bağlanarak ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC (⁶⁸Ga-PSMA-11) elde edildi. Rutin işlem protokolümüzde enjeksiyon öncesi hastalar radyasyon güvenliği açısından izole odalarda 23 gauge iğne ile damar yolu açıldı. İşlem öncesi hastalar rutin olarak 250 cc %0,9 NaCl solüsyonu ile hidrate edildi. Daha sonra hastalara 0,05 mCi/kg Ga-68 PSMA intravenöz olarak uygulandı. Enjektörde kalan radyofarmasötik miktarı doz kalibratöründe ölçüldü. Radyofarmasötüğün enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra 16 kesitli, Discovery IQ 4 ring (GE Healthcare, Şikago, İllionis, ABD) cihazında verteksten uyluk ortasına kadar yatak pozisyonu (1 yatak pozisyonu 20 cm) 2,5 dakika ve kontrastsız 120 kv, 10-90 mAs, kesit kalınlığı 3,5 mm olacak şekilde tomografik görüntüleme yapıldı. Görüntüler

Advanced Workstation 4.7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI) iş istasyonunda incelendi.

Görüntüler yine 4 yıl ve 25 yıl tecrübeleri bulunan iki nükleer tıp doktoru tarafından Lu-177 PSMA SPECT/BT’de tespit edilen metastatik lezyon bölgeleri anatomik olarak belirlenerek üç boyutlu ilgi alanları oluşturuldu. Akciğer, karaciğer, dalak ve böbrek parankimlerinden, çevre organların ilgi alanına girmediği tespit edilerek oluşturulan üç boyutlu ilgi alanlarından maksimum tutulumun %42’si eşik değer olarak kabul edilerek bu değer üzerinde kalan alanların SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerleri not edildi.

3.5.1. Ga-68 PSMA PET/BT Tetkikinde Tedavi Yanıt Değerlendirme

Lu-177 PSMA tedavisi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT tetkikinde Lu-177 PSMA SPECT/BT’de tespit edilen metastatik lezyonlar PET/BT görüntülerinde tespit edilip bu bölgelerden oluşturulan ilgi alanlarında %42 eşik değer alınarak SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerleri not edildi. 2 kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirme amaçlı tetkik edilen Ga-68 PSMA görüntülemesinde bu metastatik lezyonlarda üç boyutlu ilgi alanları oluşturularak %42 eşik değer üzerinde bulunan SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerleri not edildi. Tedavi öncesi ve sonrası Ga-68 PSMA PET/BT’lerden elde edilen SUVmaks değerinde %30’dan fazla azalma tedavi yanıtı, %30 dan az azalma ve %30’dan az artış stabil yanıt, lezyonların SUVmaks’ında %30’dan fazla artış saptanması durumunda ise progresyon olarak 3 gruba ayrıldı. Bu işlem Lu-177 PSMA tedavisi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi ve 2 kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi arasında; 2 kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi ile 4 kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi arasında ve son olarak 4 kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi ile 6 kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi arasında incelenerek değerlendirildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT’den elde edilen SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerleri normal dağılıma uymaması sebebiyle

sürekli değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık, IQR), kategorik değişkenler ise sıklık (yüzde) olarak ifade edilecektir. Nonparametrik testlerden Spearman korelasyon testi ile Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri arasındaki korelasyon incelendi.

Tedavi yanıtına göre ayrılan 3 gruptaki Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerleri arasındaki fark Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Post-hoc analizinde 3 grup arasında ikişerli olarak fark saptanmaya çalışıldı. Tedavi yanıtı ile progresyon izlenen lezyon grupları arasında ROC eğrisi oluşturularak Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerlerinde kestirim değeri duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edildi. Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerleri ile tedavi yanıtı arasında binary lojistik regresyon modeli oluşturularak odds değerleri elde edildi. Her test için güven aralığı %95 olacak şekilde, 0.05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) paket yazılımı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER VE HASTA ÖZELLİKLERİ

Araştırmaya dahil edilen toplam 55 hastanın yaş ortalaması 70 (55-86) idi. Tedavi öncesi alınmış olan patoloji raporları incelendiğinde hastaların ISUP Grade'leri, Lu-177 PSMA kür sayısı ve Lu-177 PSMA tedavisi öncesi hastaların almış olduğu tedaviler Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, patoloji verileri, kür sayısı dağılımı ve Lu-177 PSMA tedavisi öncesi terapileri gösterilmiştir.

ÖZELLİKLER		
Hasta Sayısı	N	55
Yaş (Yıl)	Ortalama: (Min-maks)	70 (55-86)
ISUP Grade	ISUP Grade 1: ISUP Grade 2: ISUP Grade 3: ISUP Grade 4: ISUP Grade 5:	n=3 (%5) n=4 (%7) n=7 (%13) n=14 (%26) n=27 (%49)
Kür Sayısı		
2 Kür	N (%)	28 (50,9)
4 Kür	N (%)	19 (34,6)
6 Kür	N (%)	8 (14,5)
Lu-177 PSMA tedavisi öncesi Tedaviler		
Anti Androjen Tedaviler	N (%)	27 (%49)
Yeni Androjen Reseptör Yolağı İnhibitörleri (ARPi)	N (%)	38 (%69)
Taksanlar	N (%)	35 (%64)
Non-Hormonal/Non-Sitotoksik İlaçlar	N (%)	2 (%4)
Radyoterapi (Pelvik Bölgeye)	N (%)	19 (%35)
Diğer Radyonüklid Tedaviler	N (%)	1 (%2)

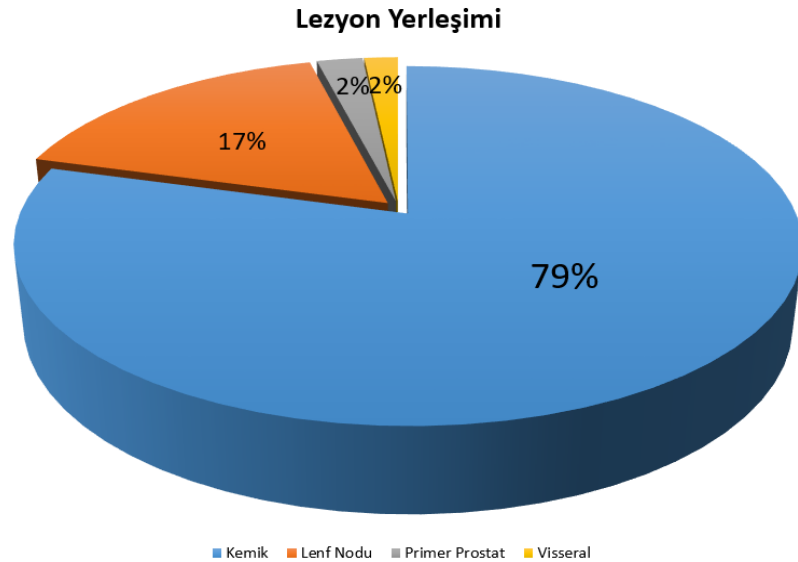
4.2. Lu-177 SPECT/BT GÖRÜNTÜLEMESİNDE ÜÇ BOYUTLU İLGİ ALANLARININ ÖZELLİKLERİ

Elli beş hastadan, seksen üç adet Lu-177 PSMA SPECT/BT görüntülemesinden elde edilen toplam 915 üç boyutlu ilgi alanından elde edilen verilerin, niteliği ve yerleşimi Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: Araştırmaya dahil edilen 83 Lu-177 PSMA SPECT/BT'den oluşturulan 915 üç boyutlu ilgi alanının yerleşim yerleri.

<u>Özellik</u>	<u>N (%)</u>
<u>Lezyon Sayısı ve Dağılımı</u>	
Toplam İlgi Alanı	915
<u>Fizyolojik Tutulum Alanları</u>	251 (%28)
Böbrek	78 (%9)
Dalak	59 (%7)
Karaciğer	57 (%6)
Akciğer	57 (%6)
<u>Patolojik Alanlar</u>	664 (%72)
Kemik Metastazı	527 (%56)
Lenf Nodu metastaz	111 (%12)
Primer Prostat Lezyonu	15 (%2)
Visseral metastaz	11 (%1)

Metastatik lezyonların yerleşim yerlerinin dağılımı yüzdeler olarak pasta grafiği şeklinde Şekil 14'te gösterilmiştir.

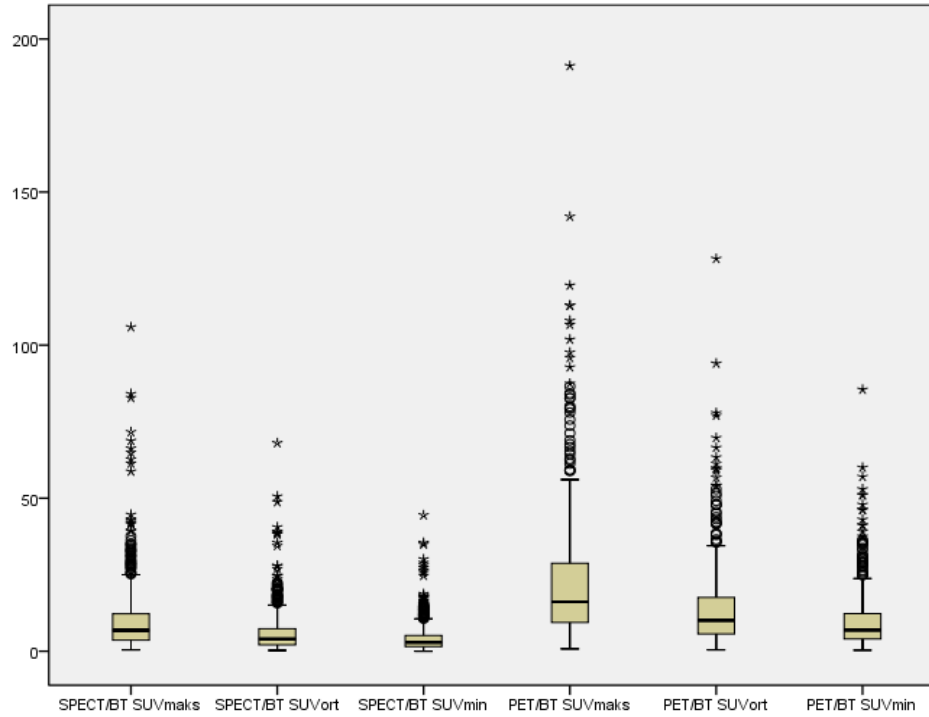


Şekil 14: Metastatik lezyonların yerleşiminin pasta grafiği şeklinde dağılımı.

Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT 'de toplam 664 metastatik lezyon üç boyutlu ilgi alanından elde edilen SUV değerleri tabloda verilmiştir. Kutu grafiğinde de görüldüğü üzere Ga-68 PSMA PET/BT'de SUV değerleri Lu-177 PSMA SPECT/BT'ye göre daha yüksek olarak hesaplanmıştır ($p<0,01$).

Tablo 17: 664 adet metastatik lezyona ait Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT'ye ait SUV parametrelerinin medyan (min-maks) ve çeyrekler açıklığına ait veriler.

METASTATİK LEZYONLAR					
Parametre	N	Minimum	Maksimum	Ortanca	%25-%75
SPECT/BT SUVmaks	664	0,45 g/mL	105,88 g/mL	6,87 g/mL	3,59-12,3
SPECT/BT SUVort	664	0,25 g/mL	68,02 g/mL	4,02 g/mL	2,11-7,36
SPECT/BT SUVmin	664	0,01 g/mL	44,46 g/mL	2,88 g/mL	1,5-5,18
PET/BT SUVmaks	664	0,77 g/mL	191,22 g/mL	16,15 g/mL	9,37-28,75
PET/BT SUVort	664	0,46 g/mL	128,22 g/mL	10,83 g/mL	5,67-12,34
PET/BT SUVmin	664	0,32 g/mL	85,16 g/mL	6,93 g/mL	4,0-12,34
Lezyon Volüm	664	0,3 mL	599,20 mL	2,8 mL	1,5-5,5



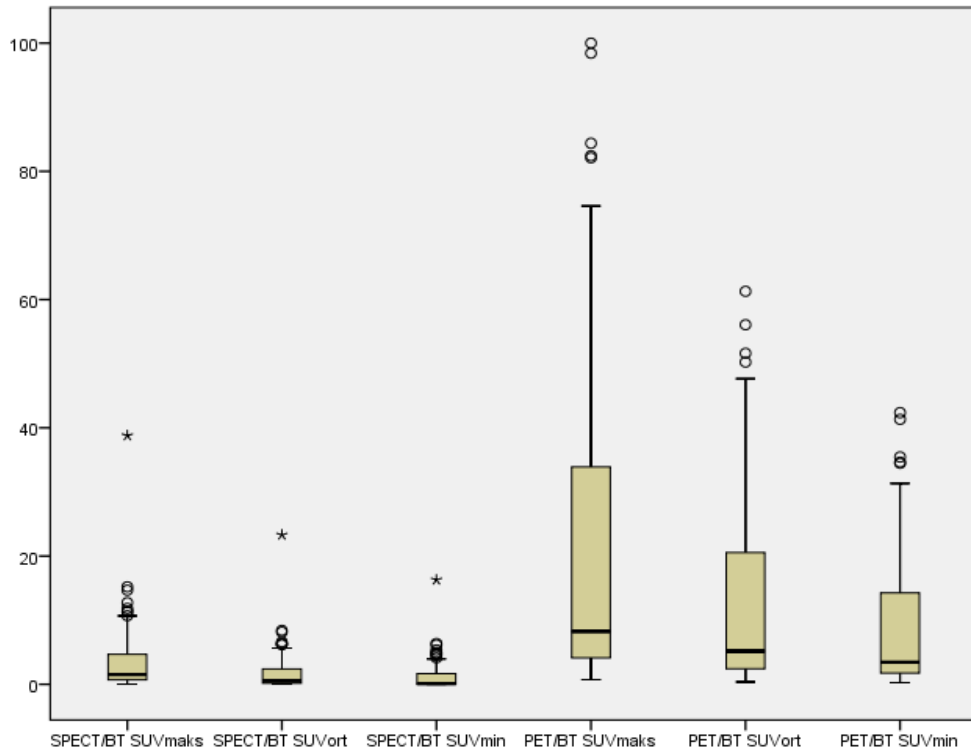
Şekil 15: Metastatik lezyonların Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUV değerlerinin kutu grafiği.

Fizyolojik tutulum alanlarından oluşturulan üç boyutlu ilgi alanlarında Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmaks, SUVort, SUVmin, PET/BT’de SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerlerinin aşağıdaki tabloda verilerin minimum, maksimum, ortanca ve çeyrek değerleri verilmiştir.

Tablo 18: 251 adet fizyolojik tutulum alanlarına ait Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT’ye ait SUV parametrelerinin medyan (min-maks) ve çeyrekler açıklığına ait veriler.

FİZYOLOJİK TUTULUM ALANLARI					
Parametre	N	Min	Maks	Ortanca	%25-%75
SPECT/BT SUVmaks	251	0,02 g/ml	38,79 g/ml	1,51	0,69-4,7
SPECT/BT SUVort	251	0,01 g/ml	23,3 g/ml	0,51	0,17-2,41
SPECT/BT SUVmin	251	0,01 g/ml	16,29 g/ml	0,1	0,01-1,69
PET/BT SUVmaks	251	0,72 g/ml	100 g/ml	8,24	4,12-34,12
PET/BT SUVort	251	0,37 g/ml	61,29 g/ml	5,18	2,38-20,62
PET/BT SUVmin	251	0,26 g/ml	42,36 g/ml	3,45	1,73-14,34

Min: Minimum Maks: Maksimum



Şekil 16: Fizyolojik tutulum alanlarının Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT’den elde edilen SUV değerlerinin kutu grafiği.

Fizyolojik tutulum alanlarından oluşturulan üç boyutlu ilgi alanlarına ait Lu-177 PSMA SPECT/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerleri kutu grafiği şeklinde gösterilmiştir. Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUV parametreleri Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilenlere göre daha yüksekti ($p<0,01$).

4.3. LU-177 PSMA SPECT/BT VE GA-68 PSMA PET/BT SUV PARAMETRELERİNİN KORELASYONU

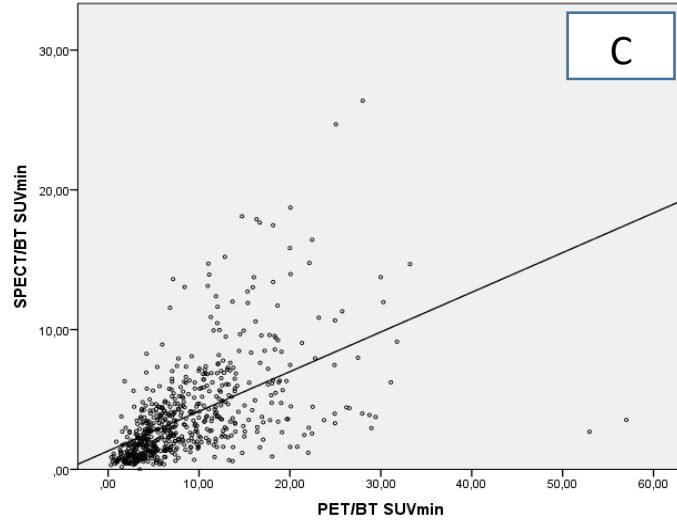
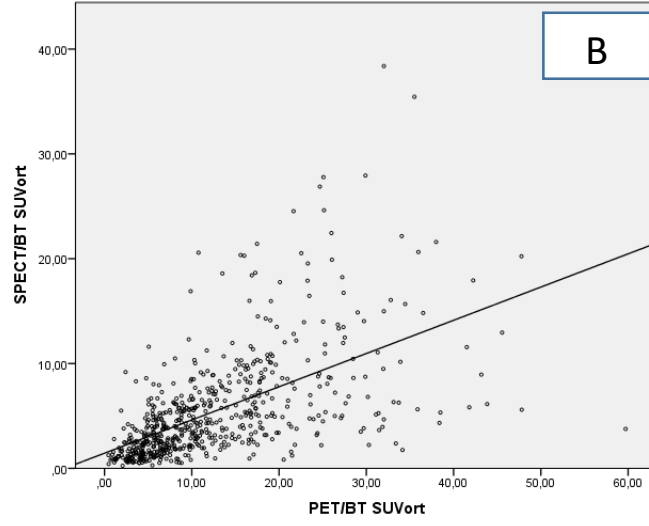
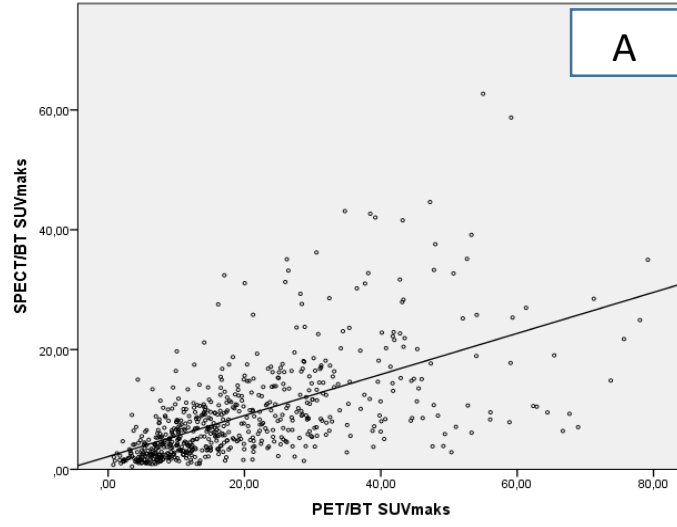
Metastatik lezyonlarda ölçülen tüm SUV parametreleri için Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 PSMA SPECT/BT arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,05$). Korelasyon düzeyi en yüksek Ga-68 PSMA PET/BT SUVmaks ile Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmaks parametreleri arasında ve korelasyon katsayısı 0,71 ile yüksek düzeyde saptanmıştır.

Tablo 19: Ga-68 PSMA PET/BT ve Lu-177 SPECT/BT metastatik lezyonların SUV parametrelerinin korelasyon katsayıları ve p değerleri.

Parametreler	Spearman Korelasyon	Rho (Düzye)
SUVmaks	$p<0,05$	0,71 (Yüksek)
SUVort	$p<0,05$	0,70 (Yüksek)
SUVmin	$p<0,05$	0,69 (Orta)

Rho: Spearman Korelasyon katsayısı

Metastatik lezyonların Lu-177 PSMA SPECT/BT ile Ga-68 PSMA PET/BT'deki SUVmaks, SUVort ve SUVmin parametreleri arasındaki korelasyon grafikleri aşağıda Şekil 17'de gösterilmiştir.



Şekil 17: Metastatik lezyonlarda Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 SPECT/BT SUV parametrelerinin korelasyon grafiği. SUVmaks (A), SUVort (B) ve SUVmin (C).

Tablo 20: Metastatik lezyonların yerleşim yerlerine göre Ga-68 PSMA PET/BT ve Lu-177 SPECT/BT SUV parametrelerinin korelasyon katsayıları ve p değerleri.

Yerleşim Yeri	Rho			p Değeri
	SUVmaks	SUVort	SUVmin	
Lenf Nodu Metastazları	0,66	0,64	0,64	<0,01
Kemik Metastazları	0,71	0,71	0,70	<0,01
Primer Prostat Lezyonu	0,72	0,67	0,72	<0,01
Visseral Metastazlar	0,55	0,6	0,55	<0,01

Rho: Spearman Korelasyon katsayısı

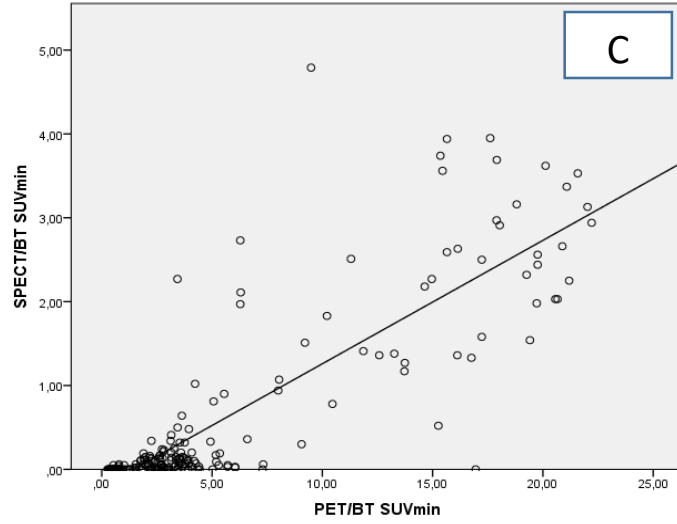
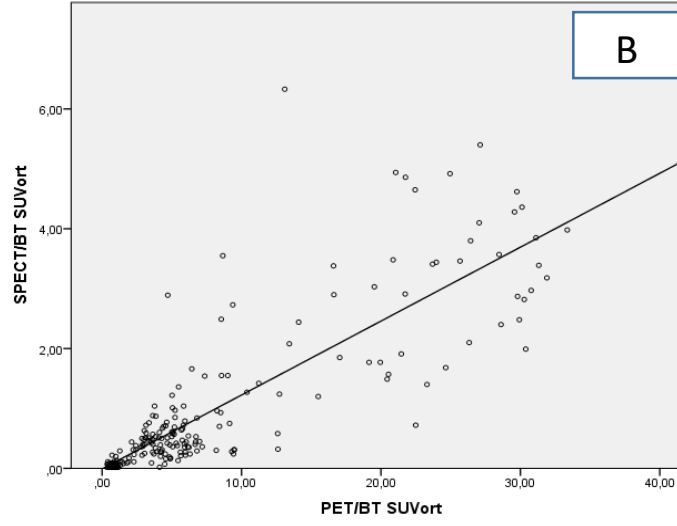
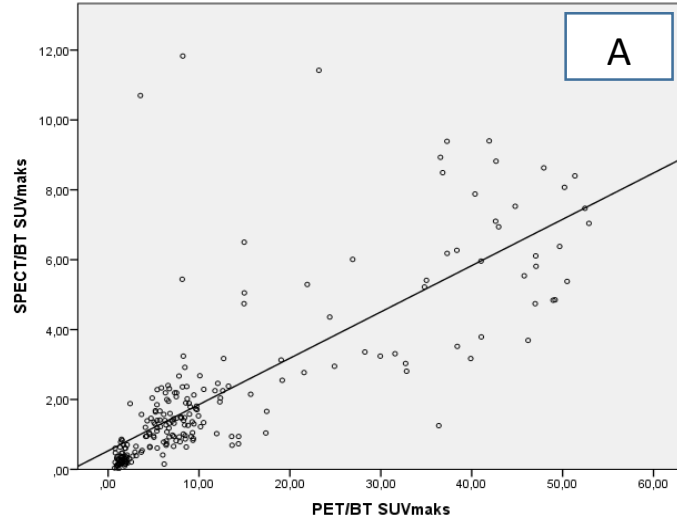
Lezyon yerleşimine göre yapılan Spearman korelasyon analizinde en yüksek korelasyon düzeyi primer prostat lezyonlarında SUVmaks parametresinde korelasyon katsayısı 0,72 ile yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Primer prostat lezyonlarından sonra en yüksek korelasyon düzeyi kemik metastazlarında SUVmaks parametresinde korelasyon katsayısı 0,71 ile yüksek düzeyde tespit edilmiştir.

Fizyolojik alanlardan üç boyutlu ilgi alanlarından elde edilen SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerlerinin Lu-177 PSMA SPECT/BT ile Ga-68 PSMA PET/BT arasındaki korelasyonuna bakıldığında ise; her üç parametrede yüksek düzeyde korelasyon izlenmiştir.

Tablo 21: Fizyolojik alanların Ga-68 PSMA PET/BT ve Lu-177 SPECT/BT SUV parametrelerinin korelasyon katsayıları ve p değerleri.

Parametreler	p Değeri	Rho (Düzy)
SUVmaks	p<0,01	0,85 (Yüksek)
SUVort	p<0,01	0,88 (Yüksek)
SUVmin	p<0,01	0,83 (Yüksek)

Rho: Spearman Korelasyon katsayısı



Şekil 18: Fiziyojik tutulum alanlarında Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 SPECT/BT SUV parametrelerinin korelasyon grafiği. SUVmaks (A), SUVort (B) ve SUVmin (C).

Metastatik lezyonların 3 mL volüm eşik değeri ile korelasyon incelemiştir. 3 mL metastatik lezyonların ≤ 3 mL olan lezyonlara göre SUVmaks, SUVort ve SUVmin parametrelerinde daha yüksek korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. SUV değerlerinin volüme göre korelasyon katsayısı değişimleri tabloda verilmiştir.

Tablo 22: Metastatik lezyonların volüm eşik değerine göre SUV parametrelerindeki korelasyon katsayıları ve p değerleri.

Volüm	Sayı (n)	Rho			p Değeri
		SUVmaks	SUVort	SUVmin	
≤ 3 mL	356	0,678	0,678	0,668	<0,01
>3 mL	308	0,748	0,736	0,739	<0,01

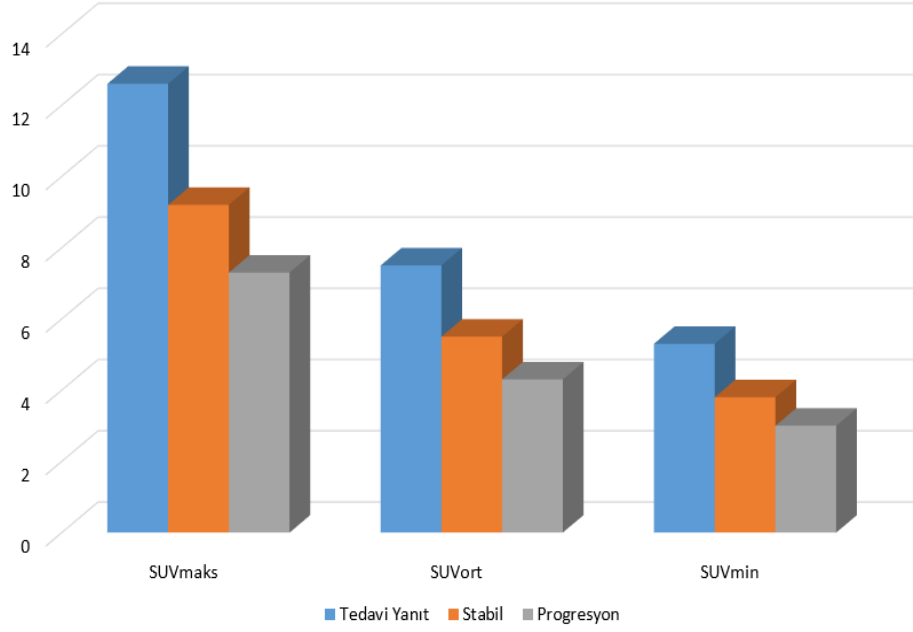
Rho: Spearman Korelasyon katsayısı

4.4. LU-177 PSMA SPECT/BT SUV PARAMETRELERİNİN TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ

Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirilen toplam 546 lezyon vardı. tedaviye yanıt veren lezyon sayısı 281 (%42), stabil lezyon sayısı 168 (%25) ve progresyon izlenen lezyon sayısı 97 (%14) olarak tespit edildi.

Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirilen 546 lezyonun yanıtları kategorilerine göre Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri sütun grafiği şeklinde Şekil 19'da gösterilmiştir.

PET Tedavi Yanıtına Göre SPECT/BT SUV Parametreleri Ortalamaları



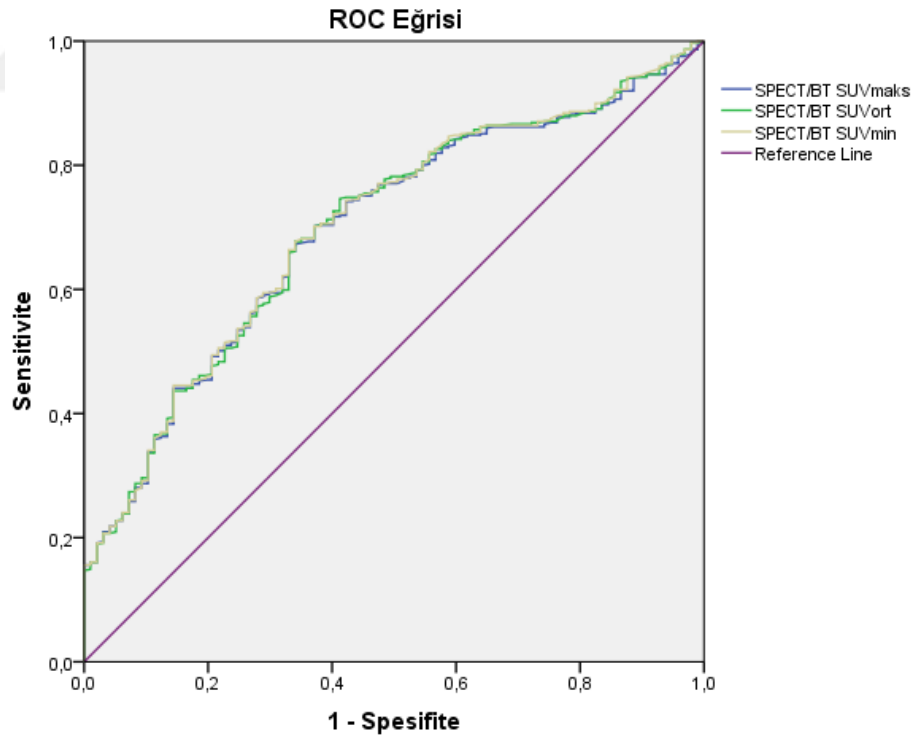
Şekil 19: Ga-68 PSMA PET/BT tetkikine göre lezyon temelli tedavi yanıtına göre SUV parametrelerinin ortalamaları sütun grafiği.

Şekil 19’da görüldüğü üzere Lu-177 PSMA SPECT/BT’de tedaviye yanıt veren lezyonlarda SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerleri progresyon izlenen lezyonlara göre daha yüksek olarak hesaplanmıştır ($p<0,05$).

Tedavi yanıtına göre oluşturulan kategorik değişkenlerin Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri Tablo 23’te listelenmiştir.

Tablo 23: Lezyon temelli tedavi yanıtında, yanıt durumuna göre Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri.

Ga-68 PSMA PET/BT Yanıt Değerlendirme			
Parametreler	Yanıt Durumu	Ortanca (g/ml)(%25-75)	
Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmaks	Yanıt Veren Lezyon	8,43	(5,26-14,86)
	Stabil Lezyon	6,94	(3,75-14,25)
	Progresyon	4,08	(2,52-7,65)
Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVort	Yanıt Veren Lezyon	5,04	(3,1-8,91)
	Stabil Lezyon	4,02	(2,19-8,54)
	Progresyon	2,39	(1,49-4,64)
Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmin	Yanıt Veren Lezyon	3,58	(2,22-6,24)
	Stabil Lezyon	2,91	(1,57-5,97)
	Progresyon	1,71	(1,03-3,21)



Şekil 20: Lezyon temelli tedavi yanıtında, yanıt durumuna göre Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametrelerinin ROC analizi grafiği.

Tablo 24: Lezyon temelli tedavi yanıtında, yanıt durumuna göre Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametrelerinin ROC analizi değerleri

	AUC±SE	%95 CI	Duy	Özg	KD	p
Lu-177 PSMA SUVmaks	0,696±0,027	0,643-0,750	%66,1	%66	>5,66	<0,01
Lu-177 PSMA SUVort	0,699±0,027	0,645-0,752	%66,1	%66	>3,4	<0,01
Lu-177 PSMA SUVmin	0,701±0,027	0,647-0,754	%66,4	%66	>2,37	<0,01

AUC: Eğri altında kalan alan
Özg: Özgüllük

CI: Güven Aralığı
KD: Kestirim değeri

Duy: Duyarlılık

Lu-177 PSMA SPECT/BT lezyonların SUV parametrelerine ait ROC analizinden elde edilen kantitatif parametreler tablo 24'te listelenmiştir.

Ga-68 PSMA PET/BT'de tedavi yanıtı değerlendirmede, lezyonların tedaviye yanıtı öngörmeye SUV parametrelerinin yerli yapılan ROC analizinde, duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla SUVmaks için %66,1-%66, SUVort %66,1-%66, SUVmin parametresi için ise %66,4-%66 olarak hesaplanmıştır.

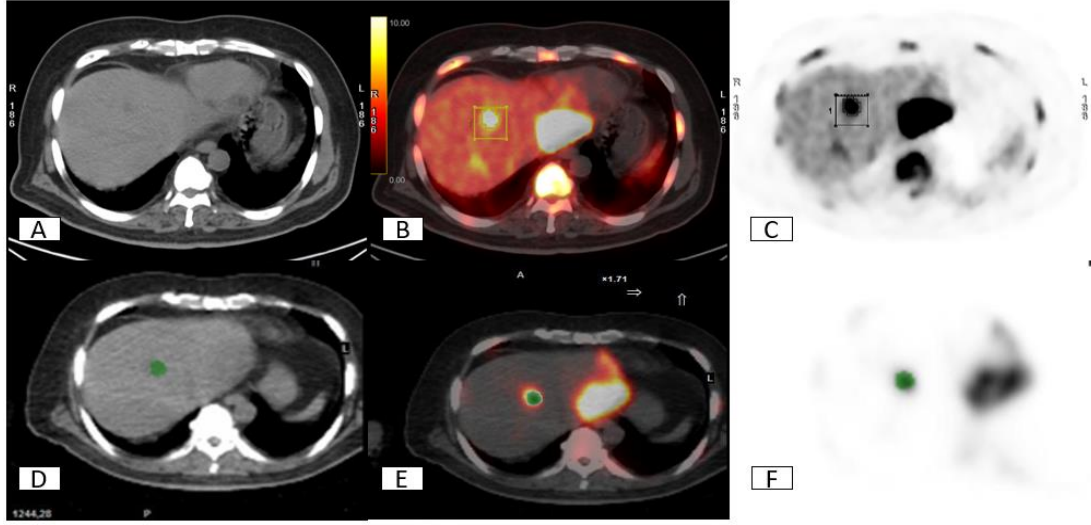
Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerleri ile oluşturulan regresyon modelinde artan SUVmaks, SUVort ve SUVmin değerlerinin lezyonun tedavi yanıtını öngören bağımsız bir prediktör olduğu belirlendi.

Regresyon modeline ait kantitatif parametreler Tablo 25'te gösterilmiştir.

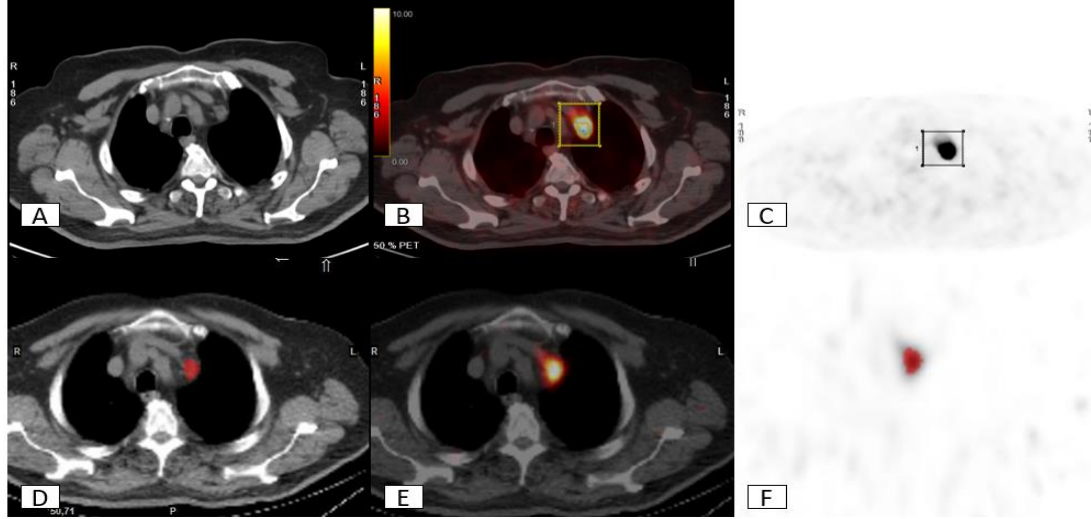
Tablo 25: Lezyon temelli tedavi yanıtında, yanıt durumuna göre Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametrelerinin regresyon analizine ait veriler.

Parametreler	OR	%95 CI	p değeri
Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmaks	1,03	1,012-1,048	<0,01
Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVort	1,051	1,021-1,083	<0,01
Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmin	1,074	1,03-1,12	<0,01

OR: Odds Değeri CI: Güven Aralığı



Şekil 21: 75 yaşında, Gleason Grade: 4+5, pelvik bölgeye RT, ADT ve Enzalutamid almış, Karaciğer metastatik mCRPC'li hastanın Ga-68 PSMA PET/BT, tomografi (A), füzyon (B), PET (C) görüntüleri ile Lu-177 PSMA SPECT/BT, tomografi (D), füzyon (E), SPECT (F) görüntülerinde karaciğer segment 8'de bulunan lezyonun %42 eşik değeri ile üç boyutlu ilgi alanları. Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUVmaks:16.14, SUVort:9.86, SUVmin:6.81 iken Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUVmaks:27.55, SUVort:16.9, SUVmin:11.57 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 22: 73 yaşında, Gleason Grade: 5+4, Enzalutamid ve Pembrolizumab almış mCRPC'li hastanın Ga-68 PSMA PET/BT, tomografi (A), füzyon (B), PET (C) görüntüleri ile Lu-177 PSMA SPECT/BT, tomografi (D), füzyon (E), SPECT (F) görüntülerinde üst mediasten girişinde bulunan metastatik lenf nodunun %42 eşik değeri ile üç boyutlu ilgi alanları. Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUVmaks:14.82, SUVort:9.92, SUVmin:6.27 iken Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUVmaks:11.65, SUVort:6.9, SUVmin:4.88 olarak hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada 3. basamak Lu-177 PSMA tedavisi verilen mCRPC'li hastalarda Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri ile tedavi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT SUV parametrelerinin primer tümör alanı, metastatik lezyonlar ve fizyolojik tutulum alanlarındaki korelasyonu incelendi. Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri arasındaki korelasyonun metastatik lezyon yerleşimi ve boyutu ile değişimi araştırıldı. Ayrıca lezyon temelli tedavi yanıtı açısından Ga-68 PSMA PET/BT ve Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametrelerinin ilişkisi araştırıldı.

5.1. SUV PARAMETRELERİNİN KORELASYONU İLE İLGİLİ TARTIŞMA

Literatürde kantitatif SPECT/BT'nin diğer radyonüklidlerde kullanımı ve SUV parametrelerinin incelendiği birçok araştırma bulunmakla birlikte bu tez araştırması Lu-177 PSMA SPECT/BT'de SUV parametrelerinin Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUV parametreleri ile karşılaştırmalı incelendiği ilk çalışmadır.

Araştırmamızda Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUV parametrelerine oranla düşük olarak hesaplandı ($p<0,05$). Kantitatif SPECT/BT'nin uzaysal çözünürlüğü PET/BT'ye oranla daha düşük olup parsiyel volüm etkisi nedeniyle üç boyutlu ilgi alanlarından elde edilen Lu-177 SPECT/BT SUV parametreleri daha düşük değerlerde hesaplanmaktadır. Ayrıca Ga-68 PSMA PET/BT tetkikinin radyofarmasötik enjeksiyonundan yaklaşık 45 dk sonra; Lu-177 PSMA tedavisinde ise enjeksiyondan 24 saat sonra görüntüleme yapılması ve Ga-68 ile Lu-177 gibi farklı radyonüklidlerin kullanılması SUV parametrelerindeki farklılığa neden olmaktadır.

Araştırmamızda Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri arasında fizyolojik alanlarda daha yüksek olmak üzere anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$). Bu bulgu metastatik lezyonların boyutlarındaki değişkenlik ve tedaviler sonucu metastatik lezyonlarda PSMA reseptöründeki sentez farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Araştırmamızda metastatik lezyonlarda en yüksek korelasyon düzeyinin primer prostat lezyonlarında olduğu saptandı. Bu durum radikal prostatektomi yapılmayan hastalarda mCRPC hasta grubunda, primer prostat lezyonların diğer metastatik lezyonlara oranla daha büyük boyutlarda olması ile açıklanabilir. Çünkü kantitatif SPECT/BT tekniğinde büyük boyutlu lezyonlar uzaysal çözünürlükten ve parsiyel volüm etkisinden daha az etkilenmektedir.

Primer prostat lezyonlarından sonra en yüksek korelasyon düzeyi metastatik kemik lezyonlarında idi. Metastatik kemik lezyonları diğer metastatik alanlara göre vücut yüzeyine yakın olup yayılan Lu-177 gama ışınları atenüasyona uğramadan daha iyi detekte edilebilmektedir. Volüm eşik değerine göre yapılan korelasyon analizinde ise 3 mL üzerindeki metastatik lezyonlarda SUV parametrelerinin korelasyon katsayıları 3 mL altında olanlara göre daha yüksek hesaplanmıştır. Literatürde lezyon volümlerine göre pek çok eşik değer tanımlanmakla birlikte araştırmamızda veri setimizde iki grup arasında benzer sayıda ilgi alanı oluşturmak amacıyla (≤ 3 mL=356, >3 mL=308) 3 mL'lik eşik değeri kullanılmıştır.

Moleküler düzeyde benzer tutulum paternleri veya aynı reseptöre bağlanma gösteren radyonüklidler ile hesaplanan kantitatif parametrelerin birbiri ile korelasyon göstermesi beklenen bir durumdur.

Thuillier ve arkadaşları da metastatik nöroendokrin tümörlü 10 hastada Lu-177 DOTATATE SPECT/BT ile tedavi öncesi Ga-68 DOTATOC PET/BT'den elde edilen SUV parametrelerini karşılaştırmışlar; Ga-68 DOTATOC PET/BT'den elde edilen SUV parametrelerinin Lu-177 DOTATATE SPECT/BT'den elde edilenlere göre daha yüksek olduğu ve aralarında pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon saptandığını bildirmişler (155). Araştırmada 81 metastatik lezyon ve 12 fizyolojik tutulum alanından (4 sağlıklı karaciğer dokusu ve 8 sağlıklı dalak dokusu) oluşturulan üç boyutlu ilgi alanlarından elde edilen SUV parametreleri incelenmiş. Tümör/karaciğer ve tümör/dalak oranları arasındaki korelasyon düzeyleri orta-yüksek düzeyde ($R^2=0,36-0,75$) saptanmış olup >3 mL üzerindeki metastatik lezyonlarda en yüksek korelasyon SUV_{peak} parametresi ile hesaplanmış ($R^2 \geq 0,845$, $p < 0,001$).

Bir başka kantitatif SPECT/BT çalışmasında, Arvola ve arkadaşları, 26 meme, 27prostat kanserli hastada, metastatik ve benign osteoblastik kemik lezyonlarında,

Tc99m-HDP SPECT/BT ile F-18 NaF PET/BT SUV parametrelerini incelemişler. Bizim çalışmamız ile benzer şekilde; F-18 NaF PET/BT'den elde edilen SUV parametrelerinin, Tc99m-HDP SPECT/BT'den elde edilen SUV parametrelerine göre yüksek ve aralarında yüksek düzeyde ($R^2 \geq 0,80$, $p < 0,001$) korelasyon olduğu belirtilmiş (156).

Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı bir başka araştırmada, F-18 NaF PET/BT'den elde edilen SUV parametrelerinin Tc-99m MDP SPECT/BT'den elde edilenlere göre daha yüksek olduğu ve aralarında yüksek düzeyde korelasyon olduğu belirtilmiş. Araştırmada 26 prostat kanseri hastasına ait 55 osteoblastik metastatik lezyonu ve 147 benign kemik lezyonu incelenmiş. Tc-99m MDP SPECT/BT ve PET/BT'de tutulum gösteren total kemik volümleri arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmış olup kantitatif parametreler açısından metastatik lezyonlar arasındaki korelasyon düzeyi benign lezyonlara göre daha yüksek olarak bulunmuş (157). Biz araştırmamızda benign kemik lezyonlarının kantitatif parametreleri incelemedik, bunun yanında biz de PET/BT ve SPECT/BT modalitelerinde fizyolojik ve metastatik lezyonlarda SUV parametreleri arasında orta-yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır.

5.2. LU-177 SPECT/BT SUV PARAMETRELERİNİN LEZYON TEMELLİ TEDAVİ YANITINA İLİŞKİN TARTIŞMA

Araştırmamızda ayrıca metastatik lezyonlar için Ga-68 PSMA PET/BT ile değerlendirilen tedavi yanıtının Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri ile ilişkisi de incelenmiştir. Lezyonun SUV değerleri Lu-177 PSMA tedavisine yanıt veren metastatik lezyonlarda, progresif lezyonlara göre daha yüksek hesaplandı ($p < 0,05$). Yapılan regresyon analizine göre ise Lu-177 PSMA SPECT/BT SUVmaks (OR:1,03, CI: 1,012-1,048, $p < 0,01$), SUVort (OR:1,51, CI: 1,021-1,083, $p < 0,01$) ve SUVmin (OR:1,074, CI: 1,03-1,12, $p < 0,01$) parametrelerinde anlamlı bir regresyon saptandı.

mCRPC'li hasta grubunda 3. basamak bir tedavi olarak kullanılan Lu-177 PSMA tedavisinde prediktif faktörler ve tedavi yanıt değerlendirme parametreleri literatürde sıkça tartışılan bir konudur. Tedavi yanıtı değerlendirmede RECIST 1.1, PERCIST 1.0, PCWG3, PPP ve RECIP 1.0 gibi farklı kriterler kullanılabilir (138, 151, 158-160). Ga-68 PSMA PET/BT'de kullanılan tedavi yanıt değerlendirme

kriterlerinde genellikle, SUV_{ort}, SUV_{maks} değerlerinin ve total tümör volümünün %30 eşik değeri ile değerlendirilmesi yer almaktadır.

Literatürde, Lu-177 PSMA radyonüklid tedavisinde lezyon temelli tedavi yanıt değerlendirme kriterleri net olarak ortaya konulamamıştır. Lu-177 PSMA radyonüklid tedavisinde kullanılan en sık tedavi yanıt kriteri total tümör yükü (TV-PSMA) olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak yine literatürde lezyonlar arasında mikst tümör yanıt sıkça karşılaşılan ve tedavi yanıt değerlendirmede zorlanılan bir konudur. Araştırmamızda ise Lu-177 PSMA radyonüklid tedavide lezyon temelli tedavi yanıt değerlendirme kriteri olarak mikst tümör yanıtı olan hastaların da iyi değerlendirilmesi amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT'de lezyon SUV_{maks} değerinde %30 eşik değeri olarak kullanılmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT tetkikleri arasında lezyonların her biri kendi arasında karşılaştırılarak lezyon SUV_{maks}'ında %30'dan fazla azalma durumunda tedavi yanıtı, %30'dan az azalma veya %30'dan az artma saptanması durumunda stabil, %30'dan fazla artması durumunda ise progresyon olarak yorumlanmıştır.

Lu-177 PSMA tedavisinde dozimetrik yaklaşım ile tedavi yanıtının incelenmesi literatürde sıkça tartışılmaktadır. Lu-177 PSMA tedavisi sonrası alınan planar görüntülerden ve SPECT/BT görüntülemelerden elde edilen doku absorbe dozları tedavi yanıtı ile ilişkisinin incelendiği birçok araştırma mevcut iken Lu-177 PSMA SPECT/BT'den tek görüntüleme elde edilen SUV parametreleri ile Ga-68 PSMA PET/BT'de lezyon temelli yanıt arasında ilişkinin incelendiği araştırma bulunmamaktadır (161-163).

Genel dozimetrik yaklaşımda dokuda kalış süresinin (residence time) hesaplanabilmesi için yapılan görüntülemelerden aynı bölge için oluşturulan ilgi alanından en az üç adet ölçüm yapılması gerekmektedir (3). Ancak Madsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada literatürde bulunan doz eğrilerinden faydalanarak tek ölçüm ile radyonüklid kinetiğinin yüksek oranda simüle edilebileceği bildirilmiştir (164). Ayrıca Häscheid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Lu-177 DOTATATE tedavisi verilen hastalardan 4 gün sonra yapılan tek ölçümün daha az efor ve maliyet ile organ efektif dozlarının hesaplanabildiğini bildirmişlerdir (165). Jackson ve arkadaşları ise Lu-177 PSMA tedavisi verilen, tedavi sonrası 4-24-96. saatlerde görüntüleme yapılan 26 mCRPC'li hastada, 226 tümör alanının, 45 parotis bezinin, 43

submandibular bezin, 57 böbrek, 27 karaciğer, 28 dalak parankim alanın incelendiği araştırmalarında tek ölçüm ile normal popülasyondan elde edilen doz eğrileri ile entegrasyon faktörleri sayesinde korele olduğunu belirtmişlerdir (166). Kaur ve arkadaşlarının Ekim 2023 tarihinde, 21 mCRPC'li hastada Lu-177 PSMA tedavisi sonrası 24. saat SPECT/BT görüntülerinden elde edilen parotis ve submandibular bezlerdeki SUV parametrelerinin dozimetrik yaklaşım ile tespit edilen absorbe dozlar ile arasında pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon saptamıştır (167). Lu-177 PSMA SPECT/BT'de iki görüntülemeye elde edilen tutulum yüzdeleri değişiminin incelendiği Straub ve arkadaşlarının yaptığı 55 mCRPC'li hastalık araştırmasında iki ölçüm arasındaki, metastatik lenf nodu, kemik metastazı ve solid organ metastazlarında, doku tutulum yüzdeleri farkının az olması durumunda tedavi yanıtının arttığını belirtmişlerdir. Tutulum yüzdeleri değişiminin iki ölçümde az olması, dozimetrik yaklaşımda eğri altında kalan alanın (AUC), yani absorbe edilen dozların yüksek olmasını indirekt olarak işaret etmektedir (168).

Literatürde Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUV parametreleri ve dozimetrik yaklaşım arasında ilişkiyi inceleyen araştırmalar mevcuttur (169).

Violet ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada metastatik kemik tümörü alanlarında, parotis bezinde, yumuşak dokuda, seri ölçümler ile Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen ortalama absorbe dozlar (Gy) ile tedavi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUV parametreleri arasındaki korelasyon ortaya konulmuştur. Ayrıca Violet ve arkadaşları yüksek efektif tümör dozları ile tedavi yanıtı ile ilişkinin olduğunu belirtmiştir (170). Scarpa ve arkadaşlarının 10 mCRPC'li hastada, Lu-177 PSMA tedavisi öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik, lenf nodu ve yumuşak doku metastazlarında SUV parametreleri ile Lu-177 PSMA multipl planar görüntülemeye elde edilen dozimetrik hesaplamalar ile korelasyonu incelendiği araştırmasında; kemik, lenf nodu ve yumuşak doku metastazlarında tedavi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen SUVmaks değerlerinin Lu-177 PSMA absorbe dozları ile korelasyonunu ortaya koymuştur (171). Lu-177 PSMA absorbe dozların düzeyi ile Ga-68 PSMA PET/BT SUV parametrelerinin ilişkisi olduğu literatürde sıkça belirtilmektedir. Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen SUV parametrelerinin korelasyonunun ortaya konduğu bu araştırmada ayrıca Lu-177 PSMA tedavi yanıtı ile SUV parametrelerinin ilişkisi

olduğu da saptanmıştır. Scarpa ve arkadaşlarının da belirttiği üzere Ga-68 PSMA PET/BT SUV parametreleri ile Lu-177 PSMA absorbe dozları arasındaki korelasyonun araştırmamızdaki Ga-68 PSMA PET/BT ve Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri arasındaki korelasyon sebebiyle Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri ile absorbe dozlar arasında korelasyon olabileceğini dűřündürmektedir.

Dittmann ve arkadaşlarının Ac-225 PSMA tedavisinden önce Tc-99m DPD kemik sintigrafisi ile deđerlendirilen 60 hastalık arařtırmasında, kantitatif Tc-99m DPD kemik sintigrafisinden aksiyel ve apendikűler iskelet elemanlarının tamamı segmente edilerek elde edilen toplam SUVort, toplam kemik tutulumunun yűzdesi ve tüm kemiklerden elde edilen SUVmaks deđerlerinin Ac-225 PSMA tedavi yanıtı arasındaki iliřki incelenmiřtir. İnceleme sonucunda tüm kemik tutulumu yűzdesinin tedavi yanıtını öngören bađımsız bir prediktör olduđu saptanmıřtır. Ayrıca Kaplan-Meier analizinde SUVort deđerinin <3,9 g/mL olduđu grupta ortalama sađkalımın arttıđı tespit edilmiřtir (172). Tüm kemiklerden hesaplanan SUVort deđerinin dűřük olması aynı zamanda prostat kanseri yűkűnűn de dűřük olduđu anlamına gelmekte olup total tümör yűkű dűřük olan prostat kanserli hastalarda radyonűklid tedavide daha iyi sonuřlar elde edildiđi bilinmektedir. Dittmann ve arkadaşlarının kantitatif SPECT/BT kullanımına benzer olarak arařtırmamızda Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametrelerinin Lu-177 PSMA tedavi yanıtı ile iliřkisini lezyon temelli ortaya konmuřtur. Dittmann ve arkadaşlarından farklı olarak arařtırmada Lu-177 PSMA tedavisi ve Lu-177 PSMA SPECT/BT tetkikinden kantitasyon yapılmıřtır, ortalama sađkalım ve yan etki profili incelenmemiřtir.

Neubauer ve arkadaşlarının Kasım 2023 yılında 73 mCRPC'li Lu-177 PSMA tedavisi alan hastalarda yaptıđı arařtırmada Lu-177 PSMA tedavisi sonrası 48. saatte alınan SPECT/BT'den SUV eřik deđerini >3 g/mL olarak belirlenen metastatik lezyonların total tümör volűműnűn (TTV) ortalama sađkalım ile iliřkisi incelenmiřtir. Arařtırma sonucuna gűre Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen TTV deđerinin deđiřiminin ortalama sađkalım ile ters iliřki ięerisinde olduđu tespit edilmiřtir (173). Tzortzakakis ve arkadaşları, 2019 yılında, solid renal tüműrlű 48 hastada, Tc-99m Sestamibi kantitatif SPECT/BT'de, sađlıklı bűbrek dokusunda ve solid renal tüműrde SUV parametreleri ile 2 ayrı okuyucunun tekrarlayan ölçűmleri arasındaki uyumu deđerlendirmiřtir. Arařtırmaya gűre arařtırmacıların her birinin, tekrarlayan iki

ölçümünde hem sağlıklı böbrek dokusunda hem de solid renal tümörde SUVmaks parametreleri arasındaki uyum $>90\%$ üzeri saptanarak güçlü uyum olarak değerlendirilmiştir. İki araştırmacı arasındaki SUVmaks hesaplamalarına bakıldığında ise solid renal tümör dokusunda güçlü düzeyde uyum saptanırken; sağlıklı böbrek dokusundan hesaplanan SUVmaks parametrelerinde orta düzeyde uyum saptanmıştır (174). Kantitatif Lu-177 PSMA SPECT/BT'den elde edilen parametreler ile yapılan araştırmalar son yıllarda artmaktadır. Kantitatif SPECT/BT'nin tekrarlanabilirliği ve okuyucular arasındaki uyumun yüksek olması nedeniyle Lu-177 PSMA kantitatif SPECT/BT'de lezyon SUV parametrelerinin hesaplanması açısından nükleer tıp uzmanları arasında güçlü düzeyde uyum sağlanabilir. Lu-177 PSMA radyonüklid tedavisinde kürler arası kantitatif SPECT/BT'den kolay ve ek radyasyon dozu verilmeden hesaplanabilen SUV değerlerinin, Lu-177 PSMA tedavi takibinde ve tedavi yanıtı öngörüsünde nükleer tıp uzmanları arasında hesaplama farklılığı olmaksızın objektif bir parametre olarak kullanımı değerlendirilmelidir.

5.3. ARAŞTIRMANIN LİMİTASYONLARI

Araştırmamız tek merkezde gerçekleşmiş retrospektif gözlemsel bir çalışma olup kantitatif SPECT/BT parametreleri kliniğimizde kullanılan gama 16 kesitli, çift başlı, BT entegreli, GE Discovery NM/CT 670 GE Healthcare, Milwaukee, WI) ve kantitatif analiz yazılımına Ge AW Volüm Share 7 iş istasyonunda Qmetrics programı (GE Healthcare, Milwaukee, WI) aittir. Sonuçların çok merkezli prospektif çalışmalar ile farklı gama kameralara ait kantitatif parametreler ile doğrulanması gerekmektedir. Böylece kullanılan tekniğin tekrarlanabilirliği de sağlanarak klinik pratiğe daha uygun hale getirilmesine olanak sağlanmış olunacaktır.

Araştırmada malign lezyon segmentasyonunda kullanılan yöntem ile ilgi alanı oluşturulmasında en yüksek Lu-177 PSMA tutulumu gösteren 10 (on) lezyon alınmış olup Lu-177 PSMA tutulumu gösteren tüm lezyonların araştırmaya dahil edildiği daha fazla lezyonun incelendiği araştırmalar ile objektif sonuçlar elde edilmelidir. Lu-177 PSMA SPECT/BT'den yapılan segmentasyon işlemlerinde bir radyolog eşliğinde, vakaların diğer görüntülemelerinden faydalanarak ilgi alanlarının oluşturulması, malign lezyon sınırlarının daha iyi belirlenmesini sağlayacaktır.

Lu-177 PSMA tedavisinde lezyon temelli yanıt değerlendirilmesinde, Ga-68 PSMA PET/BT’de yeni objektif kriterler belirlenerek, Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametreleri ile tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. Kantitatif SPECT/BT’de SUV parametrelerinin hesaplanmasında PET/BT çalışmalarındaki benzer otomatize sistemlerin kullanılması kullanıcı hatalarından kaynaklanan yanlış ölçümlerin azaltılması için önemlidir. Ayrıca Lu-177 PSMA SPECT/BT SUV parametrelerinin lezyon temelli tedavi yanıtı yanında genel sağkalım ve hasta temelli tedavi yanıtı üzerine etkisinin incelendiği araştırmalar yapılmalıdır.



6. SONUÇ

Araştırma sonucunda, Lu-177 PSMA tedavisi sonrası 24. saat SPECT/BT'den elde edilen SUV parametreleri ile tedavi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT SUV parametreleri arasında fizyolojik alanlarda daha yüksek olmak üzere, orta-yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca vücut yüzey alanına yakın yerleşimli lezyonların ve lezyon boyutlarının, SUV parametrelerinin korelasyonunda pozitif yönde etki gösterdiği saptanmıştır. Lu-177 PSMA kantitatif SPECT/BT'den elde edilen lezyon SUV parametrelerinin lezyon temelli tedavi yanıtını öngörebilen ve tedavi yanıtına etki eden bağımsız bir prediktör parametre olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar ile birlikte Lu-177 PSMA tedavisinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tek zamanlı kantitatif SPECT/BT'nin önemi gösterilmiştir. Bulgularımız prospektif ve çok merkezli araştırmalar ile desteklendiğinde, Lu-177 PSMA kantitatif SPECT/BT SUV parametreleri, PSMA RLT sürecinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin getirdiği radyasyon ve maliyet yükü olmaksızın tedavi yanıtını öngörmede ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. 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: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European journal of cancer*. 2015;51(9):1164-87.
3. Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2022;49(6):1778-809.
4. Gear JI, Cox MG, Gustafsson J, Gleisner KS, Murray I, Glatting G, et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45:2456-74.
5. Dickson JC, Armstrong IS, Gabiña PM, Denis-Bacelar AM, Krizsan AK, Gear JM, et al. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(4):980-95.
6. Ritt P, Kuwert T. Quantitative SPECT/CT—technique and clinical applications. *Molecular imaging in oncology*. 2020:565-90.
7. Hamilton WJ. Human embryology. *Human embryology*1959. p. 432-.
8. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Development of the urogenital system. *Larsen's Human Embryology* 4th ed New York. 2009;518.
9. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *The Journal of urology*. 1992;147(4):1167-70.
10. Griffiths J. Observations on the Anatomy of the Prostate. *J Anat Physiol*. 1889;23(Pt 3):374-86.
11. Semple JE. Surgical capsule of the benign enlargement of the prostate. Its development and action. *Br Med J*. 1963;1(5346):1640-3.

12. Price D. Comparative aspects of development and structure in the prostate. National Cancer Institute Monograph. 1963;12:1-27.
13. Sadler TW. Langman's medical embryology: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
14. McNeal J. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. New approaches to the study of benign prostatic hyperplasia. 1984.
15. McNeal J. The prostate gland: morphology and pathobiology. Monogr Urol. 1988;9:36-54.
16. Oliyide A, Chibuzo IN, Liew M, Sinclair A, Adeyolu A. Benign prostatic hyperplasia: A review of current trends in surgical management. Journal of Global Medicine. 2021;1.
17. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The prostate. 1981;2(1):35-49.
18. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. Histopathology. 2012;60(1):142-52.
19. Mcneal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. The Journal of urology. 1972;107(6):1008-16.
20. Sharma M, Gupta S, Dhole B, Kumar A. The prostate gland. Basics of Human Andrology: A Textbook. 2017:17-35.
21. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell-walsh urology. 2007.
22. McNeal JE. The anatomic heterogeneity of the prostate. Progress in clinical and biological research. 1980;37:149-60.
23. Arıncı K EA. Anatomi I. Cilt.: Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016 2016. 334 p.
24. Benjamin R. Neurologic complications of prostate cancer. Am Fam Physician. 2002;65(9):1834-40.
25. Picel AC, Hsieh T-C, Shapiro RM, Vezeridis AM, Isaacson AJ. Prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia: patient evaluation, anatomy, and technique for successful treatment. Radiographics. 2019;39(5):1526-48.
26. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. Frontiers in Bioscience-Landmark. 2006;11(2):1388-413.

27. Howlader N, Noone A, Krapcho M. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014. 2021.
28. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang B-L, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, et al. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostate cancer*. 2013;2013.
29. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, Hoh IM, Li J, Clouston D, et al. Decreased Prostate Cancer-Specific Survival of Men with BRCA 2 Mutations from Multiple Breast Cancer Families. *Cancer Prevention Research*. 2011;4(7):1002-10.
30. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(5):443-53.
31. Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, Thuita L, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. Springer; 2007.
32. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Prostate Cancer Prevention*: Springer; 2014. p. 39-46.
33. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M-É. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC public health*. 2015;15:1-11.
34. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *European urology*. 2014;66(6):1012-20.
35. Freedland S, Hamilton R, Gerber L, Banez L, Moreira D, Andriole G, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013;16(3):254-9.
36. Takeda H, Akakura K, Masai M, Akimoto S, Yatani R, Shimazaki J. Androgen receptor content of prostate carcinoma cells estimated by immunohistochemistry is related to prognosis of patients with stage D2 prostate carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;77(5):934-40.
37. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2014;33:413-27.

38. Knijnik PG, Brum PW, Cachoeira ET, Paludo AdO, Gorgen ARH, Burttet LM, et al. The impact of 5-alpha-reductase inhibitors on mortality in a prostate cancer chemoprevention setting: a meta-analysis. *World Journal of Urology*. 2021;39:365-76.
39. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*. 2015;137(7):1749-57.
40. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33.
41. Kumar V, Abbas A, Aster JC. *Robbins basic pathology e-book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
42. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
43. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
44. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) \leq 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(9):1346.
45. Sauter G, Clauditz T, Steurer S, Wittmer C, Büscheck F, Krech T, et al. Integrating tertiary Gleason 5 patterns into quantitative Gleason grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens. *European urology*. 2018;73(5):674-83.
46. Epstein JI, Amin MB, Beltran H, Lotan TL, Mosquera J-M, Reuter VE, et al. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(6):756.
47. Santoni M, Conti A, Burattini L, Berardi R, Scarpelli M, Cheng L, et al. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: novel morphological insights and future therapeutic perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2014;1846(2):630-7.
48. Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2021;79(2):243-62.

49. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*. 2008;54(3):581-8.
50. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocrine reviews*. 2001;22(2):184-204.
51. Gretzer MB, Partin AW. PSA levels and the probability of prostate cancer on biopsy. *European Urology Supplements*. 2002;1(6):21-7.
52. Adhyam M, Gupta AK. A review on the clinical utility of PSA in cancer prostate. *Indian journal of surgical oncology*. 2012;3:120-9.
53. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New England journal of medicine*. 1991;324(17):1156-61.
54. ElShafei A, Li YH, Hatem A, Moussa AS, Ethan V, Krishnan N, et al. The utility of PSA velocity in prediction of prostate cancer and high grade cancer after an initially negative prostate biopsy. *The Prostate*. 2013;73(16):1796-802.
55. Partin A, Brawer M, Subong E, Kelley C, Cox J, Bruzek D, et al. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 1998;1(4):197-203.
56. Ross PL, Mahmud S, Stephenson AJ, Souhami L, Tanguay S, Aprikian AG. Variations in PSA doubling time in patients with prostate cancer on “watchful waiting”: value of short-term PSADT determinations. *Urology*. 2004;64(2):323-8.
57. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology*. 2018.
58. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12.
59. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *The Journal of urology*. 2013;189(6):2039-46.

60. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance–ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *European urology*. 2014;65(4):809-15.
61. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *The Journal of urology*. 1997;157(3):902-6.
62. Sedelaar J, Vijverberg PL, De Reijke TM, de la Rosette JJ, Kil PJ, Braeckman JG, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. *European urology*. 2001;40(3):275-84.
63. Esen T, Turkbey B, Patel A, Futterer J. Multiparametric MRI in prostate cancer. *Hindawi*; 2014.
64. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *European urology*. 2019;76(3):340-51.
65. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective evaluation of PI-RADS™ version 2 using the international society of urological pathology prostate cancer grade group system. *The Journal of urology*. 2017;198(3):583-90.
66. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic performance of prostate imaging reporting and data system version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *European urology*. 2017;72(2):177-88.
67. Langsteger W, Haim S, Knauer M, Waldenberger P, Emmanuel K, Loidl W, et al. Imaging of bone metastases in prostate cancer: an update. *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*. 2012;56(5):447-58.
68. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal radiology*. 2014;43:1503-13.
69. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy G. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer research*. 1987;7(5B):927-35.
70. Heston WD. Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: a novel folate hydrolase. *Urology*. 1997;49(3):104-12.

71. Evans JD, Jethwa KR, Ost P, Williams S, Kwon ED, Lowe VJ, et al. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. *Practical radiation oncology*. 2018;8(1):28-39.
72. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston W, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1997;3(1):81-5.
73. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull W-E, Wängler C, Mier W, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate chemistry*. 2012;23(4):688-97.
74. Uçmak G, Sivrikoz IA, Selcuk NA, Demirci E, Elboğa U, Türkmen C, et al. Procedur Guideline for Prostate Cancer Imaging: Ga⁶⁸ PSMA PET/CT. *Nukleer Tıp Seminerleri*. 2020;6(3):370.
75. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. ⁶⁸Ga-labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology focus*. 2018;4(5):686-93.
76. Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX, Samaratunga H, Yaxley WJ, Coughlin G, et al. Risk of metastatic disease on ⁶⁸gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. *BJU international*. 2019;124(3):401-7.
77. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, Krönke M, Luther S, Heck MM, et al. Preliminary results on response assessment using ⁶⁸ Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45:602-12.
78. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA theranostics: current status and future directions. *Molecular imaging*. 2018;17:1536012118776068.
79. Borst GR, Belderbos JS, Boellaard R, Comans EF, De Jaeger K, Lammertsma AA, et al. Standardised FDG uptake: a prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. *European journal of cancer*. 2005;41(11):1533-41.
80. Larson SM, Schwartz LH. ¹⁸F-FDG PET as a candidate for “qualified biomarker”: functional assessment of treatment response in oncology. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47(6):901-3.
81. 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. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):825-33.

82. Iravani A, Mitchell C, Akhurst T, Sandhu S, Hofman MS, Hicks RJ. Molecular imaging of neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a case series. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2021;19(4):e200-e5.
83. 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;54(8):1195-201.
84. Vargas HA, Wassberg C, Fox JJ, Wibmer A, Goldman DA, Kuk D, et al. Bone metastases in castration-resistant prostate cancer: associations between morphologic CT patterns, glycolytic activity, and androgen receptor expression on PET and overall survival. *Radiology*. 2014;271(1):220-9.
85. Conti M. New prospects for PET in prostate cancer imaging: a physicist's viewpoint. *EJNMMI physics*. 2014;1(1):11.
86. Rowe SP, Pomper MG, Gorin MA. Molecular imaging of prostate cancer: choosing the right agent. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(5):787-8.
87. Zhou S, Fu H, Liu C, Zhu Z, Zhang J, Weng W, et al. Value of 11C-Choline PET/CT-based multi-metabolic parameter combination in distinguishing early-stage prostate cancer from benign prostate diseases. *Frontiers in Oncology*. 2021;10:600380.
88. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal radiology*. 2019;48:1915-24.
89. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(3):245-53.
90. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. NCCN Guidelines® insights: prostate cancer, version 1.2023: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(12):1288-98.
91. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology*. 1999;17(5):1499-.
92. Institute NC. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Cancer Statistics, SEER Data & Software, Registry Operations*. 2018.

93. Johansson J-E, Andersson S-O, Krusemo UB, Adami H-O, Bergström R, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer: a population-based study in 223 untreated patients. *The Lancet*. 1989;333(8642):799-803.
94. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*. 2009;302(11):1202-9.
95. Bianco Jr FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology*. 2005;66(5):83-94.
96. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet*. 2016;388(10049):1057-66.
97. Stabile A, Pellegrino A, Mazzone E, Cannoletta D, de Angelis M, Barletta F, et al. Can negative prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography avoid the need for pelvic lymph node dissection in newly diagnosed prostate cancer patients? A systematic review and meta-analysis with backup histology as reference standard. *European Urology Oncology*. 2022;5(1):1-17.
98. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nature Clinical Practice Urology*. 2005;2(7):336-42.
99. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(7):1106.
100. Kalbasi A, Li J, Berman AT, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA oncology*. 2015;1(7):897-906.
101. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, Schreiber WE, Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU international*. 2012;110(11b):E500-E7.
102. Morote J, Planas J, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU international*. 2009;103(3):332-5.
103. Desmond A, Arnold A, Hastie K. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia technique, results and implications. *British journal of urology*. 1988;61(2):143-5.

104. Scherr DS, Pitts Jr WR. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *The Journal of urology*. 2003;170(5):1703-8.
105. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU international*. 2008;102(11):1531-8.
106. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001;58(2):5-9.
107. Cirne F, Aghel N, Petropoulos J-A, Klotz L, Lenihan DJ, Saad F, et al. The cardiovascular effects of gonadotropin-releasing hormone antagonists in men with prostate cancer. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2022;8(3):253-62.
108. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(13):2546-53.
109. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU international*. 2009;104(6):800-5.
110. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer research*. 2008;68(11):4447-54.
111. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. [Internet]. 2019 [cited Ekim 2023].
112. European Medicines Agency. Erleada (apalutamide). [Internet]. [cited Ekim 2023].
113. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
114. 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 Biology International*. 2000;24(10):681-9.
115. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebo-controlled 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.
116. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355(6330):1152-8.
117. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *International immunopharmacology*. 2018;62:29-39.
118. Sarker D, Reid AH, Yap TA, De Bono JS. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(15):4799-805.
119. Van de Voorde M, Van Hecke K, Cardinaels T, Binnemans K. Radiochemical processing of nuclear-reactor-produced radiolanthanides for medical applications. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019;382:103-25.
120. Ziessman OM. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites*, 5th Edition. 43-4 p.
121. Gudkov SV, Shilyagina NY, Vodeneev VA, Zvyagin AV. Targeted radionuclide therapy of human tumors. *International journal of molecular sciences*. 2015;17(1):33.
122. Pouget J-P, Lozza C, Deshayes E, Boudousq V, Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Frontiers in medicine*. 2015;2:12.
123. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S, Christos P, Akhtar NH, et al. Phase II study of lutetium-177–labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical cancer research*. 2013;19(18):5182-91.
124. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a ¹²⁴I/¹³¹I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41:1280-92.
125. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(6):914-20.

126. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. 68Ga-and 177Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(8):1169-76.
127. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177 Lu-labelled PSMA-ligands (177 Lu-PSMA-RLT). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019;46:2536-44.
128. Sivrikoz IA, Uçmak G, Capa GK, Demirci E, Selcuk NA, Türkmen C, et al. Procedure Guidelines for Lu-177 PSMA Radyoligand Treatment. *Nükleer Tıp Seminerleri*. 2020;6(3):385.
129. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K, Sayeg M, Leshch Y, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the Bad Berka experience since 2013. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(Supplement 3):97S-104S.
130. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, Delker A, Böning G, Gildehaus FJ, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(2):3581.
131. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, et al. German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(1):85-90.
132. 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;57(7):1006-13.
133. Uenomachi M, Shimazoe K, Ogane K, Takahashi H. Simultaneous multi-nuclide imaging via double-photon coincidence method with parallel hole collimators. *Scientific Reports*. 2021;11(1):13330.
134. Yordanova A, Becker A, Eppard E, Kürpig S, Fisang C, Feldmann G, et al. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [177 Lu] Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44:1473-9.
135. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M, Stegger L, et al. Radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(7):522-8.

136. Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(12):1091-103.
137. Iravani A, Violet J, Azad A, Hofman MS. Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2020;23(1):38-52.
138. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1402.
139. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(5):795-802.
140. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *British journal of cancer*. 1987;55(1):61-6.
141. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):213-23.
142. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for rational re-evaluation in the new millennium. *Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41(4):688-91.
143. Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush NE, Petersdorf S, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *Journal of Nuclear Medicine*. 1993;34(11):1839-44.
144. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP and ^{89}Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nuclear medicine communications*. 2007;28(8):623-30.
145. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *Journal of nuclear medicine*. 1985;26(4):345-8.
146. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic

- hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(11):879-82.
147. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;379(9810):39-46.
148. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology*. 2012;61(3):480-7.
149. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2016;70(6):926-37.
150. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the “docetaxel era”: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *European urology*. 2015;67(6):1028-38.
151. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
152. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2465-74.
153. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(15):1408-18.
154. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(13):1235-46.
155. Thuillier P, Maajem M, Schick U, Blanc-Beguín F, Hennebicq S, Metges J-P, et al. Clinical assessment of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE quantification by comparison of SUV-based parameters measured on both post-PRRT SPECT/CT and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumors: a feasibility study. *Clinical Nuclear Medicine*. 2021;46(2):111-8.

156. Arvola S, Jambor I, Kuisma A, Kemppainen J, Kajander S, Seppänen M, et al. Comparison of standardized uptake values between ^{99m}Tc -HDP SPECT/CT and ^{18}F -NaF PET/CT in bone metastases of breast and prostate cancer. *EJNMMI research*. 2019;9(1):1-9.
157. Tanaka K, Norikane T, Mitamura K, Yamamoto Y, Maeda Y, Fujimoto K, et al. Quantitative [^{99m}Tc] Tc-MDP SPECT/CT correlated with [^{18}F] NaF PET/CT for bone metastases in patients with prostate cancer. *EJNMMI physics*. 2022;9(1):1-10.
158. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine*. 2009;50(Suppl 1):122S-50S.
159. Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for systemic-therapy response-assessment criteria at the time of PSMA PET/CT imaging: the PSMA PET progression criteria. *Soc Nuclear Med*; 2020. p. 678-82.
160. Gafita A, Rauscher I, Weber M, Hadaschik B, Wang H, Armstrong WR, et al. Novel framework for treatment response evaluation using PSMA PET/CT in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (RECIP 1.0): an international multicenter study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(11):1651-8.
161. Hohberg M, Reifegerst M, Drzezga A, Wild M, Schmidt M. Prediction of response to ^{177}Lu -PSMA therapy based on tumor-to-kidney ratio on pretherapeutic PSMA PET/CT and posttherapeutic tumor-dose evaluation in mCRPC. *Journal of Nuclear Medicine*. 2023;64(11):1758-64.
162. Völter F, Mittlmeier L, Gosewisch A, Brosch-Lenz J, Gildehaus FJ, Zacherl MJ, et al. Correlation of an index-lesion-based SPECT dosimetry method with mean tumor dose and clinical outcome after ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy. *Diagnostics*. 2021;11(3):428.
163. Begum NJ, Thieme A, Eberhardt N, Tauber R, D'Alessandria C, Beer AJ, et al. The Effect of Total Tumor Volume on the Biologically Effective Dose to Tumor and Kidneys for ^{177}Lu -Labeled PSMA Peptides. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(6):929-33.
164. Madsen MT, Menda Y, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS. Single time point dose estimate for exponential clearance. *Medical physics*. 2018;45(5):2318-24.
165. Hänscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose mapping after endoradiotherapy with ^{177}Lu -DOTATATE/DOTATOC by a single measurement after 4 days. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(1):75-81.

166. Jackson PA, Hofman MS, Hicks RJ, Scalzo M, Violet J. Radiation dosimetry in ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy using a single posttreatment SPECT/CT scan: a novel methodology to generate time- and tissue-specific dose factors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(7):1030-6.
167. Kaur K, Nagi S, Satapathy S, Aggarwal P, Sood A, Mittal BR. Estimation of absorbed dose to salivary glands in mCRPC patients undergoing ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy using quantitative SPECT-CT at single time point: a single-center feasibility study. *Nuclear Medicine Communications*. 2023;10.1097.
168. Straub M, Kupferschläger J, Higuera LMS, Weissinger M, Dittmann H, la Fougère C, et al. Dual-Time-Point Posttherapy ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 SPECT/CT Describes the Uptake Kinetics of mCRPC Lesions and Prognosticates Patients' Outcome. *Journal of Nuclear Medicine*. 2023;64(9):1431-8.
169. 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. *Annals of Nuclear Medicine*. 2019;33:681-8.
170. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, Sandhu S, Akhurst T, Iravani A, et al. Dosimetry of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60(4):517-23.
171. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, Fink K, Bektic J, Gruber L, et al. The ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUV max values and absorbed dose estimates. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:788-800.
172. Dittmann H, Kaltenbach S, Weissinger M, Fiz F, Martus P, Pritzkow M, et al. The prognostic value of quantitative bone SPECT/CT before ²²³Ra treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021;62(1):48-54.
173. Neubauer MC, Nicolas GP, Bauman A, Fani M, Nitzsche E, Afshar-Oromieh A, et al. Early response monitoring during [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA I&T therapy with quantitated SPECT/CT predicts overall survival of mCRPC patients: subgroup analysis of a Swiss-wide prospective registry study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2023:1-9.
174. Tzortzakakis A, Holstenson M, Hagel E, Karlsson M, Axelsson R. Intra- and interobserver agreement of SUV SPECT quantitative SPECT/CT processing software, applied in clinical settings for patients with solid renal tumors. *Journal of nuclear medicine technology*. 2019;47(3):258-62.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Berkay ÇAĞDAŞ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce ve Almanca

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Tıpta Uzmanlık: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği (2024)

Fakülte: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2019)

Lise: Tekirdağ Anadolu Lisesi (2013)

İlköğretim: Ankara Rauf Orbay İlköğretim Okulu (2009)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2019-2020 Pratisyen Doktor.

2020-Halen Asistan Doktor.

IV- Mesleki Deneyimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği (2020-2024).

Rize Güneysu Tenzile Erdoğan İlçe Devlet Hastanesi Acil Servis (2019-2020).


V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD)

Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM)

9. EKLER

EK 1: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORMU



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

Sayı : E.Kurul -E1-23-4136

4136-no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'nde yapılması planlanan "Lu-177 PSMA SPECT/BT'de Lezyon Bazlı SUV Parametrelerinin Ga-PSMA PET/BT Tetkikindeki Lezyon Bazlı SUV Parametreleri Korelasyonu" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

**Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı**

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat: Etik Kurul EKadıoğlu
Tel: 0 (312) 552 66 00

EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 24.10.2023-293798



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100-293798
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

24.10.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 24.10.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla ailiye olan SUAM'larda görevli 42 (kırk iki) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı Başkanlığına
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
ANKARA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
29102023.09.29.14 - 0-12330640.000-02160204



227680004

ANKARA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSPKISKPM5* Pin Kodu :66572

Belge Takip Adresi : <http://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Etilik/Keçiören/ANKARA

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90

Web:<http://sbu.edu.tr>

Keş Adresi:sbu@sbu1.kep.tr

Belge İsmi: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

S NO	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ	
1	Dr. Ali Can ÖZKAN	Ankara Şehir SUAM	İleri evre kalp yetersizliği hastalarda Tapso/Spab oranı ve Coronat Skoru	Kabul Edildi.
2	Dr. Rabican AKKANAT	Ankara Şehir SUAM	Lagofthalmus Tedavisinde Pronator Quadratus Serbest Kas Flebi ile Fasyal Reanimasyon'	Kabul Edildi.
3	Dr.Gökçe AK	Ankara Sağlık SUAM	Orta ve ileri evre glökomlu gözlerin lakübünde optik Kohorens Tomografi anjiyografisinin yeri	Kabul Edildi.
4	Dr.Seray Gülay HABERAL	Ankara Sağlık SUAM	4 farklı PCOS fenotipindeki hastalarda hayat kalitesinin ve cinsel fonksiyonunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
5	Dr.Kadem Cem HABERAL	ANKARA Sağlık SUAM	Sloove gastrektomilerde erken dönem kaçağa elki eden faktörler	Kabul Edildi.
6	Dr. Ayşe Melike ALPASLAN	Ankara Şehir SUAM	Açıklanamayan İnfertilitede İntrauterin inseminasyon uygulayan hastalarda, İntrauterin inseminasyon ve HCG uygulama günündeki östradiol ve progesteron değerlerinin pebeliği öngörmedeki etkisi	Kabul Edildi.
7	Dr. Seher Candan GÖK	Ankara Şehir SUAM	Bronkopulmoner displazinin risk faktörlerinin değerlendirilmesi'	Kabul Edildi.
8	Dr.Dürüba AKBAŞ	Ankara Sağlık SUAM	Nöropatik ağrısı olan adeziv kapsülüt hastalarında intraartiküler enjeksiyon ile intraartiküler enjeksiyona ilave olarak uygulanan supraskapular sinir blokunun etkiliklerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
9	Dr.Fatma BABACAN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Geçirmiş Covid-19 enfeksiyonunun akciğer rezeksiyonları süreci üzerine nasıl bir etkisi vardır?'	Kabul Edildi.
10	Dr. Soucheda CHATZI CHATIP	Ankara Şehir SUAM	2021 yılında Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Acil Servisine vevey Genel Pediatri Polikliniğine Başvuran, 1 ay-18 yaş arası, lam idrar tetkiklerinde proteinüri saptanan hastaların etyolojilerinin, klinik takiplerinin, prognozlarının ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
11	Dr. Berkay ÇAĞDAŞ	Ankara Şehir SUAM	Lu-177 PSMA SPECT/BT'de Lezyon Bazlı SUV Parametresinin Ga-PSMA PET/BT Tetkikindeki Lezyon Bazlı SUV Parametreleri ile Korelasyonu'	Kabul Edildi.
12	Dr. Halice KILINÇ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Endometrioziste sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin rolü	Kabul Edildi.
13	Dr.Kübra ŞAN	GTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hst.AD.Bşk.lığı	6-10 yaş arası dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan hastalardaki serum NOX-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollerde karşılaştırılması	Kabul Edildi.
14	Dr.Muazzez Ebrar ÖZCAN	GTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hst.AD.Bşk.lığı	Ölizm spektrum bozukluğu tanısı olan 03-06 yaş arasındaki hastalarda serum klotho protein düzeyleri	Kabul Edildi.
15	Dr.Zeynep İHTİYAR AYDİLEK	GTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hst.AD.Bşk.lığı	6-10 yaş arası dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalardaki serum klotho düzeylerinin sağlıklı kontrollerde karşılaştırılması	Kabul Edildi.
16	Dr. Pinar AYAROĞLU'n	GTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hst.AD.Bşk.lığı	3-6 yaş arası ölizm spektrum bozukluğu tanısı alan çocukların serum raftin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	Kabul Edildi.
17	Dr. Furkan MAVİ	GTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hst.AD.Bşk.lığı	Ölizm spektrum bozukluğu tanılı hastalarda Serum NOX-1 düzeyinin ölizm semptom şiddeti ile ilişkisi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	Kabul Edildi.