

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**METASTATİK PROSTAT KANSERİ OLGULARINDA TEDAVİ  
AMACIYLA KULLANILAN 177 LU-PSMA TEDAVİSİNİN  
BAŞARISININ KLİNİK, GÖRÜNTÜLEME VE BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ-  
GÖZLEMSEL İLAÇ ÇALIŞMASI**

**Dr. Tuğçe TELLİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2020**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**METASTATİK PROSTAT KANSERİ OLGULARINDA TEDAVİ  
AMACIYLA KULLANILAN 177 LU-PSMA TEDAVİSİNİN  
BAŞARISININ KLİNİK, GÖRÜNTÜLEME VE BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ-  
GÖZLEMSEL İLAÇ ÇALIŞMASI**

**Dr. Tuğçe TELLİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Meltem ÇAĞLAR TUNCALI**

**ANKARA**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında değerli katkı, emek ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgileriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Meltem Çağlar Tuncalı'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezim sürecinde bilgi, zaman, desteğini esirgemeyen, hayallerimi gerçekleştirmem için her daim ilham kaynağı olan ve tüm mesleki hayatım boyunca da olmaya devam edeceğini bildiğim Sayın Prof. Dr. Murat Tuncel'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin analiz ve sonuçlandırma kısımlarındaki destekleri için Doç. Dr. Erdem Karabulut'a ve Prof. Dr. Sercan Aksoy'a, anket değerlendirmedeki katkılarından ötürü Öğr. Gör. Dr. Deniz Yüce'ye teşekkür ederim.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince her birinden ayrı ayrı çok değerli bilgiler öğrendiğim, uzmanlık hayatım boyunca iyi hekimlik açısından örnek almaya devam edeceğim başta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ömer Uğur olmak üzere değerleri hocalarım Prof. Dr. Belkıs Erbaş, Prof. Dr. Eser Lay Ergün, Prof. Dr. Pınar Özgen Kıratlı, Prof. Dr. M. Fani Bozkurt ve Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Yüz yüze görüşmelerle anketlerin uygulanmasında eşsiz yardımlarından ötürü Hemşire Hamide Kocalar'a ve beraber çalışmaktan zevk aldığım Hacettepe Nükleer Tıp Anabilim Dalı tüm teknik ve idari personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca aynı hastanede olamasak da yol arkadaşım, bilimsel/manevi desteğim olan, kendisinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Seda Gülbahar Ateş'e teşekkür ederim. Kendilerinden çok şey öğrendiğim ve hala öğrenmekte olduğum kıdemlilerim Uzm. Dr. Elif Neslihan Akdemir, Uzm. Dr. Mehmet Bozkurt'a; beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Mehmet Emin Mavi, Dr. Zeynep Işık, Dr. Başak Soydaş, Dr. Gürsan Kaya ve Dr. Hasan Pala'ya teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her türlü fedakârlıktan kaçınmayan, sevgi ve destekleriyle bugüne gelmemde çok büyük katkıları olan annem Seringül Telli ve babam Ertuğrul Telli'ye, hayat yol arkadaşım Gökçe Telli'ye sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Tuğçe Telli, Metastatik Prostat Kanseri Olgularında Tedavi Amacıyla Kullanılan 177 Lu-PSMA Tedavisinin Başarısının Klinik, Görüntüleme Ve Biyokimyasal Parametreler İle İlişkisinin Belirlenmesi-Gözlemsel İlaç Çalışması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.** Belirgin heterojen hasta grubu ve hızlı hastalık seyri nedeniyle, 177Lu-PSMA tedavisinden fayda görecektir olan ve tedaviye rağmen hızla progrese olacak hasta gruplarının tedavi öncesinden belirlenmesi kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmada, 177 Lu-PSMA tedavisinin başarısının progresyonsuz ve genel sağkalım, klinik, PSA, PET yanıt kriterleri kullanılarak değerlendirilmesi ve PSA yanıtını öngören klinik, görüntüleme, biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda 3 yıllık süre boyunca, 2-6 siklus 177Lu-PSMA tedavisi verilen hastalar prospektif olarak incelenmiştir. Serum PSA değeri tedavi süreci boyunca iki haftada bir, tedavi sonlandıktan sonra 3. ayda düzenli olarak takip edilerek, biyokimyasal yanıt Prostate Cancer Clinical Trial Working Group3(PCWG3)'de önerilen şekilde değerlendirilmiştir. İki tedavi sonrası 6-8. haftalarda, tedavi bitiminden sonra 8-12. haftalarda çekilen 68Ga-PSMA PET/BT ile modifiye edilmiş EORTC kriterleri ile PET yanıtı belirlenmiştir. Klinik yanıt için hastaların ECOG and Karnofsky performans skorları, visual analog skala (VAS) ile ağrı şiddetleri, EORTC QLQ-C30 anketleri ile yaşam kalitelerindeki değişiklikler takip edilmiştir. EORTC OH-15 anketi, tam kan sayımı, biyokimya tedavi süreci boyunca iki haftada bir, tedavi sonlandıktan sonra 3. ayda olası yan etkiler açısından takip edilmiştir. Hastaların 177Lu-PSMA öncesi ve tedavisi sırasında klinik, laboratuvar, moleküler görüntüleme parametreleri ile PSA yanıtı arasında ilişki incelenmiştir.

Ortanca 10,93 aylık takipte, hastalardan 24'ü (%46,2) kaybedilmiştir, ortanca genel sağkalım süresi 17 ay, ortanca progresyonsuz sağ kalım süresi 6,73 aydır. Tedavi sırasındaki takiplerde hastaların 44'ünde (%84,6) PSA'da herhangi bir düşüş, 31 hastada (%59,7) PSA'da herhangi bir zamanda  $\geq$ %50 azalma, tedavi sonu 3. ayda 25 hastada (%49) PSA'da  $\geq$ %50 azalma izlenmiştir. Hastalarımızın 14'ünde (%26,9'unda) ise tedavi sırasında PSA 'da herhangi bir yanıt izlenirken, tedavi süresince veya tedavi tamamlandıktan sonra 3. aylık süreçte PSA'da progresyon saptanmıştır. PSA yanıt eğri paternine göre, 26 hastada (%50) "tedaviye yanıt", bir hastada (%1,9) stabil hastalık, 10 hastada (%19,2) "Edinilmiş Direnç", 15 hastada (%28,8) "tedaviye direnç" görülmüştür. İnterim 68Ga-PSMA PET'te hastaların 16'sında (%34,8) progresif hastalık, 3'ünde (%6,5) stabil hastalık, 3'ünde (%6,5) mikst yanıt, 23'ünde (%50) kısmi yanıt, 1'inde (%2,2) tam yanıt; dört veya daha fazla tedavi alan hastalarda tedavi sonrasında PET'te 9 hastada (%45) progresif hastalık, 1 hastada (%5) stabil hastalık, 10

hastada (%50) kısmi yanıt saptanmıştır. 177Lu-PSMA tedavisi ile hastalarımızda istatistiksel anlamlı olarak ağrı palyasyonu sağlanmıştır. Kemik metastazı ve klinik anlamlı ağrısı olan 36 hastanın %52,7'sinde 177Lu-PSMA tedavisi ile ağrı skorunda yanıt sağlanmıştır. Tedavi öncesinde analjezik kullanımı olan hastaların %28'inde (güçlü etkili opioid kullananların %25'inde) 177Lu-PSMA tedavisi ile analjezik ihtiyacı kalmamıştır. EORTC-QLQ C30 anketleri ile yapılan takipte semptom skorlarından iştahsızlık ve ağrı semptomlarında tedavi öncesine göre tedavimiz ile istatistiksel anlamlı azalma bulunmuştur. En iyi PSA yanıtının  $\geq$ %50 olmasını öngörmeye tek değişkenli analizler ile 2. jenerasyon ADT kullanımı, TLG/TL-PSMA, 68Ga-PSMA PET/BT'de dominant lezyondaki SUVmaks, FDG ile PSMA PET/BT uyumsuzluğu, kemik sintigrafisi ile bazal PSMA PET/BT uyumsuzluğu, bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında PSA, LDH ve ALP yanıtı arasında ilişki bulunmuş, çok değişkenli analizde 1 siklus 177Lu-PSMA tedavi sonrasında PSA yanıtı istatistiksel anlamlılığını korumuştur. Tedavi sonrasında 3. aydaki PSA'da  $>$ %50 yanıtı öngörmeye tek değişkenli analizler ile 2. jenerasyon ADT kullanım süresi, kemik sintigrafisi ile bazal PSMA PET/BT uyumu, TLG/TL-PSMA, MTV/TTV, 1 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında PSA ve LDH yanıtı arasında ilişki bulunmuş, çok değişkenli analizde bir siklus 177Lu-PSMA tedavi sonrasında PSA yanıtı istatistiksel anlamlılığını korumuştur. Yirmi iki hastada (%42,3) anemi, 18 hastada (%34,6) lökopeni, 6 hastada (%11,4) nötropeni, 37 hastada (%71,2) lenfopeni, 13 hastada (%25) trombositopeni, 4 hastada (%5,8) kreatin değerlerinde artış, 18 hastada (%34,6) ağız kuruluğu gelişmiştir. Gelişen yan etkilerin büyük bir çoğunluğu düşük dereceli olup, derece 3 anemi, derece 3-4 lenfopeni, derece 3-4 trombositopeni oranları sırasıyla %11,5, %25, %8'dir.

Sonuç olarak 177Lu-PSMA tedavisi nadir ciddi yan etki profili ile özellikle ağrı palyasyonu açısından etkin bir tedavidir. Moleküler görüntüleme ile heterojenitenin in-vivo belirlenmesi klinik için önem arz etmektedir. Bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası PSA yanıtı, hem en iyi yanıtı hem tedavi sonu 3. ay PSA yanıtını başarıyla öngörmektedir.

**Anahtar kelimeler:** 177Lu-PSMA tedavisi, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri, PSMA, etkinlik ve güvenilirlik, prediktif-prognostik faktörler

## ABSTRACT

**Tuğçe Telli, Determination of the Relationship between Success of 177 Lu-PSMA Therapy and Clinical, Imaging and Biochemical Parameters-Observational Study, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Ankara 2020.** Because of the distinct heterogeneous patient group and rapid disease course, it is critical to identify the patients who will benefit from 177Lu-PSMA treatment and who will progress rapidly despite treatment before the therapy. The aims of the study are to evaluate the success of 177 Lu-PSMA treatments by using progression-free and overall survival, clinical, PSA, PET response criteria and to determine the clinical, imaging and biochemical parameters predicting PSA response. In our study, patients who received 2-6 cycles of 177Lu-PSMA treatment for a period of 3 years were evaluated prospectively. The serum PSA value was monitored regularly every two weeks during the treatment process and after 3 month of the end of the therapy. Biochemical response was evaluated as recommended in Prostate Cancer Clinical Trial Working Group3 (PCWG3). As for the PET response, the patients were evaluated with 68Ga-PSMA PET/CT 6-8 weeks after the second therapy and 8-12 weeks after completion of the therapy to four. PET responses were categorized according to modified EORTC Response Criteria. For clinical response, patients' ECOG and Karnofsky performance scores, pain intensity with visual analog scale (VAS), changes in quality of life with EORTC QLQ-C30 questionnaires were followed. EORTC OH-15 questionnaire, complete blood count, blood biochemical tests were followed up every two weeks during the treatment process and 3 months after the end of the treatment for possible side effects. The relationship between clinical, laboratory, molecular imaging parameters and PSA response was investigated before and during treatment with 177Lu-PSMA.

During the median follow-up of 10.93 months, 24 (46.2%) of the patients died, the median overall survival was 17 months, and the median progression-free survival was 6.73 months. Any decrease in PSA in 44 (84.6%) patients at follow-up during treatment,  $\geq 50\%$  reduction in PSA at any time in 31 patients (59.7%),  $\geq 50\%$  reduction in PSA after 3 months of the therapy in 25 patients (49%) were seen. In 14 of our patients (26.9%), 26,9% of the patients that initially showed any response, showed PSA progression during the therapy or after 3 months of the therapy completion. According to the PSA response curve patterns, 26 patients (50%) had "treatment response", one patient (1.9%) had stable disease, 10 patients (19.2%) had "acquired resistance", 15 patients (28.8%) had "treatment resistance". In interim 68Ga-PSMA PET, 16 patients (34.8%) had progressive disease, 3 (6.5%) stable disease, 3 (6.5%) mixed response, 23 (50%) partial response, complete response in 1 (2.2%), while in PET end of the

therapy progressive disease in 9 patients (45%), stable disease in 1 patient (5%), partial response in 10 patients (50%) were detected. With <sup>177</sup>Lu-PSMA treatment, statistically significant pain palliation was provided in our patients. 28% of the patients no longer needed any kind of analgesics (25% of the patients no longer needed strong opioids). According to the EORTC-QLQ C30 questionnaires, <sup>177</sup>Lu-PSMA led to statistically significant decrease in loss of appetite and pain symptoms, compared to the pre-treatment treatment. In univariate analysis to predict the best PSA response to be  $\geq 50\%$ , the use of 2nd generation ADT, TLG / TL-PSMA, SUVmax in the dominant lesion in <sup>68</sup>Ga-PSMA PET / CT, FDG and PSMA PET / CT mismatch, bone scintigraphy- PSMA PET / CT compliance, PSA, LDH and ALP response after one cycle of <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy were found to be associated, while in multivariate analysis, PSA response after 1 cycle of <sup>177</sup>Lu-PSMA treatment remained statistically significant. In univariate analysis to predict the PSA response after 3 months of completion of the therapy to be  $\geq 50\%$ , the use of 2nd generation ADT, bone scintigraphy- PSMA PET / CT compliance, TLG / TL-PSMA, MTV/TTV, FDG and PSMA PET / CT mismatch, PSA, LDH response after one cycle of <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy were found to be associated, while in multivariate analysis, PSA response after 1 cycle of <sup>177</sup>Lu-PSMA treatment remained statistically significant. Anemia in 22 patients (42.3%), leukopenia in 18 patients (34.6%), neutropenia in 6 patients (11.4%), lymphopenia in 37 patients (71.2%), thrombocytopenia in 13 patients (25%), increase in creatinine in 4 patients (5.8%), and dry mouth in 18 patients (34.6%) developed. Although the majority of the adverse effects that developed were low-grade, grade 3 anemia, grade 3-4 lymphopenia and grade 3-4 thrombocytopenia rates were 11.5%, 25%, and 8% respectively.

In conclusion, <sup>177</sup>Lu-PSMA treatment is an effective treatment, especially in terms of pain palliation, with its rare severe side effect profile. In-vivo determination of heterogeneity by molecular imaging is of clinical importance. PSA response after a cycle of <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy successfully predicts both the best response and the PSA response at 3 months post-treatment.

**Keywords:** <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy, metastatic castration-resistant prostate cancer, PSMA, efficacy and safety, predictive-prognostic factors



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
TABLOLAR DİZİNİ	xxi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Bezi Anatomisi	3
2.1.1. Gros Anatomi	3
2.1.2. Zonal Anatomi	4
2.1.3. Prostat bezinin dolaşımı	5
2.1.4. Prostat Bezinin Lenfatik Drenajı	6
2.1.5. Prostat Bezinin İnnervasyonu	6
2.2. Prostat Karsinomu	6
2.2.1. İnsidans	6
2.2.2. Sağkalım	7
2.2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri	7
2.2.4. Prostat Kanseri Tarama ve Erken Tanı Yöntemleri:	10
2.2.5. Klinik Prezantasyon ve Semptomlar	10
2.2.6. Tanı Yöntemleri	11
2.2.7. Primer Tümörün Evrelendirilmesinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	13
2.2.8. Lenf Nodu ve Uzak Organ Metastazını Evreleme Yöntemleri	15
2.2.9. Prostat Kanserinin Sınıflandırılması	17
2.2.10. Prostat Kanserinde Tedavi	24
2.3. Radyonüklid Tedavi Prensipleri	40
2.3.1. Radyofarmasötiklerin Temel Özellikleri	40
2.3.2. Tedavi Amaçlı Radyofarmasötiklerin Temel Özellikleri	41

2.3.3. Tedavi Amaçlı Radyonüklid Seçiminde Önemli Kavramlar	43
2.3.4. Taşıyıcının Seçiminde Önemli Kriterler	44
2.3.5. Radyasyonun Hücre Düzeyinde Etkisi	45
2.4. Prostata Spesifik Membran Antijeni (PSMA) ve Teranostik Yaklaşım	46
2.4.1. PSMA	46
2.4.2. PSMA PET Görüntüleme	48
2.4.3. PSMA Tedavi Ajanları	50
2.4.4. 177Lu PSMA Tedavisi	51
2.4.5. PSMA'ya Bağlanan Alfa Yayıcılar ile Tedavi	56
2.5. Prostat Kanseri Tedavisinde Kullanılan, Kemik Hedefli Diğer Radyonüklid Tedavi Ajanları	56
3. BİREYLER VE YÖNTEM	59
3.1. Hastalar	59
3.1.1. Tedaviye ve Çalışmaya Uygunluk Kriterleri	60
3.1.2. Tedaviden ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri:	61
3.2. Tedavi Öncesinde Yapılanlar	61
3.2.1. Hasta Bilgilerinin Toplanması, Komorbidite, Performans ve Ağrı Durumunun Değerlendirmesi	61
3.2.2. Hastaların Demografik ve Klinik Bilgileri	61
3.2.3. Hasta Performans Durumunun Değerlendirilmesi	62
3.2.4. Hasta Ağrı Durumunun Değerlendirilmesi	63
3.2.5. Tedavi Öncesi Laboratuvar Tetkikleri	63
3.2.6. Tedavi Öncesi Görüntüleme Yöntemleri	64
3.3. 177Lu-PSMA Tedavi Protokolü	68
3.3.1. 177Lu-PSMA üretimi	68
3.3.2. 177Lu-PSMA Tedavi Şeması ve Tedavinin Uygulanması	68
3.4. Takip Protokolü	69
3.5. Tedavi Etkinliğinin Saptanması	72
3.5.1. Tedavi Etkinliğinin Sağkalım Parametreleri ile Belirlenmesi	72
3.5.2. Tedavi Etkinliğinin Biyokimyasal Yanıt Değerlendirmesi	72
3.5.3. 68Ga-PSMA PET/BT Görüntüleri ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	74

3.5.4. Klinik Yanıt Değerlendirmesi:	75
3.6 Prognostik Faktörler	77
3.6.1. Hastalık Öyküsü İle İlişkili Faktörler	77
3.6.2. 177 Lu-PSMA Tedavisinden Önce Hastalık Yaygınlığı ve Hastanın Genel Durumu ile İlişkili Faktörler:	78
3.6.3. Tedavi Öncesindeki Bazal Laboratuvar ve PET ilişkili Faktörleri	78
3.6.4. Tedavi sırasındaki faktörler	79
3.7. Tedavi Yan Etkilerinin Takibi:	79
3.8. İstatiksel Analiz	82
4. BULGULAR	83
4.1. Hasta Karakteristikleri ve Tedavi ile ilgili Genel Bulgular:	83
4.1.1 Verilen 177Lu-PSMA Tedavisi İle İlgili Genel Bulgular:	83
4.1.2. Hastaların Hastalık Öyküsü İle İlgili Bulgular:	83
4.1.3. Hastaların Tedavi Öncesi Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmesi İle İlgili Bulgular	84
4.1.4. Hastaların Tedavi Öncesindeki PET/BT Bulguları:	86
4.2. 177Lu-PSMA Tedavisinin Etkinliği	88
4.2.1. Sağkalım	88
4.2.2. Biyokimyasal Yanıt	88
4.2.3. 68Ga-PSMA PET/BT ile Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi	91
4.2.4. Klinik Yanıt Değerlendirilmesi	95
4.2.5. Objektif Yanıt Parametrelerinin Uyumu	99
4.2.6. Subjektif Yanıt Parametrelerinin Birbirleriyle ve Objektif Yanıt Parametreleriyle Uyumu	104
4.3. 177Lu-PSMA Tedavisine PSA Yanıtını Öngören Parametrelerin Saptanması	104
4.3.1. En İyi PSA Yanıtının $\geq 50\%$ 'den Fazla Olmasını Öngören Parametrelerin Saptanması	105
4.3.2. Tedavi Sonunda 3. Aydaki PSA Yanıtının $\geq 50\%$ 'den Fazla Olmasını Öngören Parametrelerin Saptanması	109
4.4. 177Lu-PSMA Tedavisi Yan Etki Sıklığının Belirlenmesi	113
4.4.1. Hematotoksisite	113

4.4.2. Nefrotoksisite	114
4.4.3. Ağız Kuruluğu	114
4.5. Hastalarımızdan Örnekler	115
5. TARTIŞMA	122
5.1. Lu177 PSMA Tedavisinin Etkinliğine Dair Tartışma	122
5.2. 177Lu-PSMA Tedavisinde PSA Yanıtını Öngören Faktörlere Dair Tartışma	132
5.3. 177Lu-PSMA Tedavisi İlişkili Yan Etkilere Dair Tartışma	145
5.4. Çalışmanın Limitasyonları	147
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	149
7. KAYNAKLAR	151
8. EKLER	185
EK 1. Hastalık Öyküsü ve Hasta Performansı İle İlgili Parametrelerin En İyi PSA Yanıtının >%50 Olmasına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması	185
EK 2. Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin En İyi PSA Yanıtının >%50 Olmasına Etkisinin Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması	186
EK 3. Hastalık Öyküsü ve Hasta Performansı İle İlgili Parametrelerin Tedavi sonrası 3. Ayda >%50 PSA Yanıtına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması	187
EK 4. Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin Tedavi sonrası 3. Ayda >%50 PSA Yanıtına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması	188
EK 5. 177Lu-PSMA tedavisinin sık görülen yan etkilerinin hasta bazında incelenmesi*	189

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>µm</b>	: Mikrometre
<b>177Lu-PSMA</b>	: Lu-177 işaretli Prostat Membran Spesifik Antijeni
<b>68Ga-PSMA</b>	: Ga-68 işaretli prostat spesifik membran antijeni
<b>90Y</b>	: Ytrium
<b>ADC</b>	: apparent diffusion coefficient
<b>ADT</b>	: Androjen deprivasyon tedavisi
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>anti-PD1</b>	: Anti-Programmed cell death protein 1
<b>AR</b>	: Androjen resöptör
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>ASTRO</b>	: Association American Society for Radiation
<b>ATM</b>	: ataxia telangiectasia mutated
<b>AUA</b>	: American Urological Oncology
<b>BPLND</b>	: Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu
<b>BRCA</b>	: Breast Cancer Geni
<b>BRIP1</b>	: BRCA1 Interacting Protein C-Terminal Helicase 1
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyojenik antijen
<b>CHECK 2</b>	: Checkpoint kinase 2
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>DAG</b>	: diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DWI</b>	: Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
<b>EAU</b>	: Avrupa Üroloji Derneği
<b>EBRT</b>	: Eksternal Radyoterapi
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group

<b>EORTC OH-15</b>	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Oral Health C30
<b>EORTC QLQ-C30</b>	:European Organisation for Research and Treatment of Cancer, quality of life questionnaire C30
<b>EORTC</b>	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>ESMO</b>	: European Society of Medical Oncology
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimantasyon hızı
<b>EY</b>	: Elektron yakalama
<b>FEN1</b>	: Flap structure-specific endonuclease 1
<b>FSH</b>	: Follicle-Stimulating Hormone
<b>G</b>	: Histolojik grade
<b>Gbq</b>	: Gigabequerel
<b>GFR</b>	: glomeruler filtrasyon hızı
<b>GS</b>	: Gleason Skoru
<b>Gy</b>	: Gray
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hox-B13</b>	: Homeobox proteini 13
<b>Ig</b>	: İmunoglobulin
<b>IGRT</b>	: Image Guided Radiotherapy
<b>IK</b>	: İnternal konversiyon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IMRT</b>	: Intensity Modulated Radiotherapy
<b>IQR</b>	: Çeyrekler arası aralık
<b>ISUP</b>	: International Society of Urological Pathology
<b>KDPK</b>	: Kastrasyon dirençli prostat kanseri
<b>keV</b>	: kiloelektronvolt
<b>KT</b>	: kemoterapi
<b>kT</b>	: Klinik tümör evrelemesi
<b>KY</b>	: Kısmi yanıt
<b>LD<sub>50</sub></b>	: Belirli bir süre sonunda test hayvanlarının yarısını öldürmek için gerekli doz
<b>LDH</b>	: laktat dehidrogenaz

<b>LET</b>	: Lineer Enerji Transferi
<b>LH</b>	: Luteinising hormone
<b>LHRH</b>	: Luteinising hormone-releasing hormone
<b>M</b>	: Uzak Organ Metastazı
<b>MAG3</b>	: mercaptoacetyltriglycine
<b>MAPK</b>	: Mitojenle aktifleştirilen protein kinaz
<b>mCi</b>	:Milicurie
<b>MDP</b>	: Metilendifosfonat
<b>MIP</b>	: maksimum intensite projeksiyon
<b>mKDPK</b>	: Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
<b>mpMRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSH</b>	: MutS Homolog
<b>MTV</b>	: Metabolik Tümör volümü
<b>MY</b>	: Mikst yanıt
<b>MYCN</b>	: V-myc myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived
<b>N</b>	: Lenf nodu evrelemesi
<b>NAALADaz</b>	: N-asetil-alfa bağlı asidik dipeptidaz
<b>NAS</b>	: Normalin alt sınırı
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>NSAİİ</b>	: Non-sterid anti-inflamatuar ilaç
<b>NSE</b>	: Nöron spesifik enolaz
<b>NÜS</b>	: Normalin üst sınırı
<b>PALB2</b>	: Partner and localizer of BRCA2
<b>PAP</b>	: prostatik asit fosfotaz
<b>PARP</b>	: Protein poly ADP- ribose polymerase
<b>PCWG3</b>	: Prostate Cancer Clinical Trial Working Group3
<b>PERCIST</b>	: PET response criteria in solid tumors
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PH</b>	: Progresif hastalık
<b>PIN</b>	: Prostatın intraepitelyal neoplazisi
<b>PI-RADS</b>	: Prostate Imaging Reporting and Data System

<b>PLND</b>	: Pelvik lenf nodu disseksiyonu
<b>PRM</b>	: Parmakla rektal muayene
<b>PSA DT</b>	: Prostat Spesifik Antijen İnkilenme Zamanı
<b>PSA</b>	: Prostat Spesifik Antijen
<b>pT</b>	: Patolojik T evrelemesi
<b>PTEN</b>	: Phosphatase and tensin homolog
<b>RB</b>	: Retinoblastom
<b>Re</b>	: Renyum
<b>RECIST</b>	: Solid tümörlerin rasyolojik yanıt değerlendirme kriterleri
<b>RP</b>	: Radikal prostatektomi
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SEER</b>	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
<b>SH</b>	: Stabil hastalık
<b>SPECT</b>	: Single photon emission computed tomography
<b>SPSS</b>	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
<b>Stat3</b>	: Signal transducer and activator of transcription 3
<b>SUO</b>	: Society of Urologic Oncology
<b>SUVmaks</b>	: Maksimum standardize tutulum değeri
<b>TAB</b>	: Tam Androjen Blokajı
<b>TAEK</b>	: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
<b>Tb</b>	: Biyolojik yarı ömrü
<b>Te</b>	: Efektif yarı ömür
<b>Tf</b>	: Fiziksel yarı ömrü
<b>TGF</b>	: Tümör büyüme faktörü
<b>TLG</b>	: Total lezyon glikoliz değeri
<b>TL-PSMA</b>	: total lezyon PSMA ekspresyonu
<b>TMPRSS2- ERG</b>	: Transmembrane protease, serine 2- erythroblast transformation-specific related gene fusion
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktör
<b>TP53</b>	: Tümör protein 53
<b>TRUS</b>	: Transrektal Ultrason
<b>TV</b>	: Tümör volümü



<b>TY</b>	: Tam yanıt
<b>VAS</b>	: Visual analog skala
<b>VEGF</b>	: Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VOİ</b>	: Volume of İnterest
<b>WHO-AL</b>	: Sağlık Örgütü-Analjezik Merdiveni
<b>YD</b>	: Yüksek Doz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Prostat bezinin ve seminal veziküllerin koronal ve sagittal planda anatomisi	4
<b>Şekil 2.</b> Prostat bezinin zonal anatomisi	5
<b>Şekil 3.</b> SEER verilerine göre hastalık evrelerine göre 5 yıllık sağkalım oranları	7
<b>Şekil 4.</b> Orijinal Gleason derecelendirmesi ve modifiye edilmiş ISUP 2015 derecelendirilmesi	18
<b>Şekil 5.</b> N evrelemesinde iliak bifurkasyon seviyesine göre N1 ile M1a hastalık belirlenmesi	21
<b>Şekil 6.</b> mKDPK’de tedavi seçenekleri	36
<b>Şekil 7.</b> Radyonüklid tedavi prensibi	40
<b>Şekil 8.</b> Partiküler radyasyonun DNA’da direkt ve indirect etkilerinin karşılaştırılması	46
<b>Şekil 9.</b> PSMA antikorları ile PSMA inhibitörlerinin PSMA’ya bağlanma bölgeleri	49
<b>Şekil 10.</b> <sup>177</sup> Lu’un iki farklı yolla üretimi	51
<b>Şekil 11.</b> <sup>177</sup> Lu’un bozunma şeması	52
<b>Şekil 12.</b> <sup>177</sup> Lu PSMA’nın bağlandığı hücrede ve komşu hücrede (crossfire) etki mekanizması	53
<b>Şekil 13.</b> Çalışma akış şeması	60
<b>Şekil 14.</b> Hastalara yapılan 30 sorudan oluşan EORTC QLQ-C30 anket örneği	70
<b>Şekil 15.</b> Hastalara yapılan 30 sorudan oluşan EORTC QLQ-C30 anket örneği	71
<b>Şekil 16.</b> PCWG3’te PSA yanıtı için tariflenen yanıt paternleri (91): mavi eğri direnci, sarı eğri edinilmiş direnci, gri eğri tedaviye duyarlılığı göstermektedir.	73
<b>Şekil 17.</b> Genel Sağkalım (a) ve progresyonsuz sağkalım (b) Kaplan-Meier Eğrileri	88

- Şekil 18.** Tüm hastaların tedavi süresinde en iyi (a) ve tedavi sonu 3. ay (b) PSA değişim yüzdelerinin şelale grafiği ile gösterimi 89
- Şekil 19:** Tedavi edilen hastaların PET yanıtları. TY: Tam yanıt, KY: Kısmi yanıt, SH: Stabil hastalık, MY: Mikst yanıt, PH: Progresif hastalık 94
- Şekil 20.** 177Lu-PSMA tedavisi ile ağrı skoru ve ağrı şiddeti ortancalarındaki değişikliklerin “kutu grafiği” ile gösterimi, bir hastada bazal ağrı skoru 10 olup, uç değerdir. Bu hastada tedavi ile ağrı skoru 3’e gerilemiştir. 97
- Şekil 21.** Bir siklus tedavi sonrasında PSA yanıtının, en iyi PSA yanıtının  $\geq$ %50 olmasını öngörmedeki özellikleri, ROC eğrisi analizi 109
- Şekil 22.** Bir siklus tedavi sonrasında PSA yanıtının, tedavi tamamlandıktan sonraki 3. Ayda  $\geq$ %50 PSA yanıtını öngörmedeki özellikleri, ROC eğrisi analizi 113
- Şekil 23.** 56 yaşında mediastinal, sol supraklavikular lenf nodu metastazı olan, FDG negatif (A) PSMA pozitif (B) hastalığı olan hastada iki siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası (C-D, tedavi sonrası tüm vücut tarama anterior plan görüntüleri), PET’te tam yanıt (E) izlenmiştir. Tedavi öncesi bazal PSA değeri 3,5 ng/ml iken, iki siklus sonrasında 3. ayda PSA değeri 0,5 ng/ml bulunmuştur. Takipte 8,5. ayda PSA nüksü ve kemik metastazı saptanan hastaya 4 siklus daha 177Lu-PSMA tedavisi verilmiştir. 115
- Şekil 24.** 73 yaşında, abdominopelvik konglomere lenf nodu metastazları ve kemik metastazları olan, bazal ECOG statüsü 3 olan hastada bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası PSA’da %28,8 oranında yanıt alındı, en iyi PSA yanıtı oranı ise %83,6 olarak saptanmıştır. 4 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası (B-E) PET’te kısmi yanıt görülmüştür (A: tedavi öncesi, E: 4 siklus sonrası). Klinik olarak ise çok iyi yanıt saptanmıştır. Tedavi sırasında hastanın performans statüsündeki belirgin iyileşme olmuş, ECOG statüsü tedavi öncesinde 3 iken, tedavi ile 1 olmuştur. Tedavi öncesi EORTC QLQ-C30’da genel sağlık skoru 0 iken tedavi ile 83, fiziksel fonksiyon tedavi öncesi 0 iken 53’e yükselmiştir. 115

- Şekil 25.** 68Ga-PSMA PET/BT’de abdominal yaygın lenfadenopatilerde tedaviye kısmi yanıt sonrası (A,B→D,E) sağ böbrek pelvisi AP çapı 25 mm’den 17mm’ye gerilemiş, (C→F). MAG3 sintigrafisinde sağ böbrek ekskresyon paterninde belirgin düzelme saptanmıştır(G→H). 116
- Şekil 26.** Tedavi öncesinde ve ilk tedavi sırasında sağda daha belirgin olmak üzere bilateral alt ekstremitede ve alt abdomen-pelvis bölgesindeki lenfödemde belirgin gerileme izlenmiştir. Birinci tedavi sonrası tüm vücut tedavi görüntüsü ile karşılaştırıldığında 4 siklus sonrası tedavi görüntüsünde sağ alt ekstremitede lenfödemle uyumlu cilt altı radyoaktif madde stazının büyük oranda gerilemiştir (bkz Şekil). Tedavi öncesi PET/BT’de de abdominopelvik bölgede yaygın lenfödem ile uyumlu cilt altı lineer dansite artışları izlenmekte iken (A,B), dört siklus tedavi sonrası PET/BT’nin BT komponentinde (C,D) sağ uyluk çapının küçüldüğü, abdominopelvik bölgedeki lenfödem bulgusunun tama yakın oranda azaldığı görülmüştür. Hastanın tedavisi 6’ya tamamlandıktan sonra, 2.ayda hastada hızlı bir progresyon gelişmiştir. 117
- Şekil 27.** 80 yaşında sadece kemik metastazı olan hastaya 6 siklus 177Lu-PSMA tedavisi verilmiştir. 2 siklus tedavi sonrasında PET/BT yanıtı miks yanıt izlenmiştir (A: Tedavi öncesi PET MIP görüntüsü, B: 2 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası PET MIP görüntüsü). Klinik olarak hastanın ağrı skorunda ve performans skorunda belirgin düzelme olan hastanın PSA yanıtı ve klinik yanıtı olduğu için, PET yanıtı miks yanıt olmasına rağmen tedavisi 6 sıklusa tamamlanmıştır. Tedavi tamamlandıktan sonra PET yanıtı ise progresif hastalık olarak değerlendirilmiştir (C). PSA takibinde ise 5. ayda PSA’da edinilmiş direnç dikkati çekmiş olup, tedavi öncesinde PSA 41 ng/ml iken, 10,45’e kadar düşmüş ancak, 5. ayda artmaya başlamış ve hızlı artış göstermiştir (D). 118

- Şekil 28.** 63 yaşında hastaya 2 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında çekilen ara değerlendirme amaçlı 68Ga-PSMA PET/BT’de (C, D), tedavi öncesi PET/BT ile kıyasla (A,B) karaciğer sol lobunda yoğun 68Ga-PSMA tutulumu gösteren (SUVmaks: 12) yaygın progresyon izlenmiştir. Hastanın laboratuvar parametrelerinin takibinde GGT’de (tedavi öncesi 10 U/L iken takipte 156 U/L), LDH’da (193 U/L iken takipte 299 U/L) belirgin artış izlenmiştir. Takip boyunca albümin, AST ve ALT değerleri stabil ve normal sınırlar içerisinde seyretmiştir. PSA takibinde ise PSA’da ilk bir ayda PSA’da minimal düşüş izlenmiş (tedavi öncesinde 173 ng/ml, tedavi sonrası birinci ay 146 ng/ml), ancak sonrasında hızla PSA artışı saptanmıştır (üçüncü ayda 980 ng/ml). 119
- Şekil 29.** 66 yaşında yaygın kemik metastazı olan (A) hastaya 2 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında çekilen PET/BT’de kemiklerde 68Ga-PSMA tutulum yoğunluğu ve yaygınlığının belirgin arttığı saptanmıştır (B). Lezyonların BT korelasyonunda lezyonların bazılarında eşlik eden anatomik lezyon izlenmemiş olup, kemik iliğinde diffüz progresyon lehine değerlendirilmiştir. Tedavi sürecinde hastanın tam kan sayımı değerlerinin takibinde derece 3 anemi (hemoglobün tedavi öncesinde 13,3 gr/dl iken iki tedavi sonrasında 7,3 gr/dl), derece 2 lökopeni (lökosit sayısı tedavi öncesinde 4300/mm<sup>3</sup>’ten 2100/mm<sup>3</sup>’e), derece 1 trombositopeni (217000/mm<sup>3</sup>’ten 95000/mm<sup>3</sup>’e) ve derece 2 nötropeni (2700/mm<sup>3</sup>’ten 1300/mm<sup>3</sup>’e) gelişmiştir. 120
- Şekil 30.** 75 yaşında kemik metastazı olan (tedavi öncesi PET/BT görüntüsü: A,B) hastaya 4 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında tüm kemik iliğinde yaygın 68Ga-PSMA tutulumu geliştiği görülmüştür (C, D). Tedavi sürecinde hastanın tam kan sayımı değerlerinin takibinde derece 3 anemi (hemoglobün tedavi öncesinde 15,2 gr/dl iken iki tedavi sonrasında 7,1’e gr/dl), derece 3 lökopeni (lökosit sayısı tedavi öncesinde 6600/mm<sup>3</sup>’den 1400/mm<sup>3</sup>’e), derece 4 trombositopeni (268000/mm<sup>3</sup>’ten 14000/mm<sup>3</sup>’e) ve derece 2 nötropeni (5100/mm<sup>3</sup>’ten 1000/mm<sup>3</sup>’e) gelişmiştir. 121

## TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa
<b>Tablo 1.</b>	DAG bulgularına göre PIRADS skorları	14
<b>Tablo 2.</b>	T2 bulgularına göre PIRADS skorları	15
<b>Tablo 3.</b>	Risk gruplarına göre NCCN ve EAU kılavuzlarında görüntüleme önerileri	16
<b>Tablo 4.</b>	ISUP derece gruplarına karşılık gelen Gleason Skorları	18
<b>Tablo 5.</b>	AJCC primer tümörün klinik olarak T evrelemesi (kT)	19
<b>Tablo 6.</b>	JCC Histopatolojik olarak primer tümörün T evrelemesi (pT)	20
<b>Tablo 7.</b>	AJCC N evrelemesi	20
<b>Tablo 8.</b>	AJCC M evresi	21
<b>Tablo 9.</b>	Histopatolojik Grade	21
<b>Tablo 10.</b>	T, N, M kategorisi, PSA ve histopatolojik grade'e göre belirlenen evreleme sistemi, AJCC	22
<b>Tablo 11.</b>	Farklı kılavuzlara göre prostat risk sınıflaması	23
<b>Tablo 12.</b>	Lokalize hastalıkta tedavi seçenekleri	25
<b>Tablo 13.</b>	Yüksek/çok yüksek riskli hastalıkta NCCN (20), lokal ileri hastalıkta EAU önerileri	25
<b>Tablo 14.</b>	M1 hastalıkla tanı alan hastalarda veya kastrasyona duyarlı M1 hastalıkta tedavi seçenekleri	31
<b>Tablo 15.</b>	Kastrasyona duyarlı metastatik hastalıkta tedavi seçenekleri	33
<b>Tablo 16.</b>	Görüntüleme amaçlı radyofarmasötiklerden bazıları	41
<b>Tablo 17.</b>	Tedavi amaçlı kullanılan radyonüklidlerin bazıları	41
<b>Tablo 18.</b>	Radyonüklid tedavi ile konvansiyonel EBRT karşılaştırması	42
<b>Tablo 19.</b>	<sup>177</sup> Lu-PSMA tedavisinde, kritik organlarda GBq başına ortalama absorbe edilen doz miktarları (Gy) ve standart sapmaları	55
<b>Tablo 20.</b>	PSMA'yı hedefleyen alfa yayıcılar ve özellikleri	56
<b>Tablo 21.</b>	ECOG ve Karnofsky performans Skorları (204-206)	62
<b>Tablo 22.</b>	Ağrıda tedaviye yanıt değerlendirmesi	77
<b>Tablo 23.</b>	CTCAE V5'e göre yan etkilerin derecelendirilmesi*	81

<b>Tablo 24.</b>	Hastaların tedavi öncesinde yapılan EORTC QLQ-C30 Anketlerine göre bazal fonksiyonel ve semptom skorları	85
<b>Tablo 25.</b>	Hastaların bazal kan parametreleri	86
<b>Tablo 26.</b>	68Ga-PSMA ve FDG PET/BT bulguları	87
<b>Tablo 27.</b>	En iyi PSA yanıtları ve tedavi sonrası 3. Ay PSA yanıtlarının yüzdelere göre dağılımı	90
<b>Tablo 28.</b>	177Lu-PSMA tedavisi öncesi, ara değerlendirme ve tedavi sonu volümetrik parametrelerin ortalamaları, ortalamalardaki farkın istatistiksel anlamlılığı	93
<b>Tablo 29.</b>	EORTC QLQ-C30 anketlerindeki semptom ve fonksiyonel skalalarda bazale göre skorların ortalamalarında değişiklikler ve %95 güven aralığı değerleri	99
<b>Tablo 30.</b>	Tedavi bitiminden sonra 3. ay PET yanıtı ile PSA yanıtın karşılaştırılması	100
<b>Tablo 31.</b>	Tedavi bitiminden sonra 3. ayda TTV'deki değişiklikler ile PSA yanıtı karşılaştırılması*	100
<b>Tablo 32.</b>	Tedavi bitiminden sonra 3. ay TL-PSMA yanıtları ile PSA yanıtın karşılaştırılması*	101
<b>Tablo 33.</b>	En iyi PSA yanıtı ile PET yanıtlarının birbiriyle karşılaştırılması*	103
<b>Tablo 34.</b>	Tedavi bitiminden sonra 3. ay PET yanıtlarının karşılaştırılması*	104
<b>Tablo 35.</b>	Moleküler görüntüleme parametreleri ile tedavi ile en iyi PSA yanıtı ile ilişkisinin tek değişkenli analizler ile saptanması	107
<b>Tablo 36.</b>	Tedavi sırasındaki değişkenlerin en iyi PSA yanıtı ile ilişkisinin tek değişkenli analizler ile saptanması	108
<b>Tablo 37.</b>	Bazal moleküler görüntüleme parametreleri ile tedavi sonrası PSA yanıt ilişkisinin tek değişkenli analizler ile saptanması	111
<b>Tablo 38.</b>	Tedavi ile ilgili değişkenler ile tedavi sonrası PSA yanıtı ile ilişkisinin tek değişkenli analizler ile saptanması	112
<b>Tablo 39.</b>	177Lu-PSMA tedavisi ilişkili sık görülen yan etkilerin derecelerine göre görülme sıklığı*	114
<b>Tablo 40.</b>	Yan etki derecelerinin tedavi öncesi ve sonrasında dağılımı	114

**Tablo 41.** Post-docetaxel ikinci ve üçüncü/dördüncü hat tedavi seçenekleri, yapılan randomize/non-randomize çalışmaların sağkalım sonuçları 124



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri Dünya’da 2. en sık görülen kanser türü olup, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri’nde prostat kanserli hastaların beş yıllık sağkalım oranı %98 olarak bulunmuştur (1). Bu oran lokalize hastalıkta %100’e yakın iken, uzak metastazı olanlarda %30’a kadar düşmektedir. Prostat kanserli hastaların %10-20’sinde ise 5 yıl içerisinde kastrasyon direnci gelişmektedir (2). Kastrasyon direnci geliştikten sonra sağ kalım daha da azalmakta olup, yaklaşık 14 aydır (3). Kastrasyon direnci geliştikten sonra tedavi yöntemine hastanın performans durumu, semptomları, komorbiditeleri, metastaz lokalizasyonu, yaygınlığı ve önceki almış olduğu tedavileri göz önünde bulundurularak karar verilmektedir. Asemptomatik, visseral metastazı olmayan, kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda ilk sıra tedavi olarak abiraterone, enzalutamide tedavisi tercih edilmektedir. Ancak bu durumda da çapraz direnç söz konusu olmaktadır. Semptomatik veya visseral metastazı olan, kontrendike durumu olmayan, genel durumu iyi hastalarda ilk sıra tedavide tercih kemoterapi ajanı olan Docetaxel tedavisi olmakla birlikte; uygun olmayan hastalarda veya ilk sıra tedaviye rağmen progresyon durumunda ikinci sıra tedaviye nasıl devam edileceğine hasta bazında karar verilmekte olup, “kişiselleştirilmiş tedavi” kavramına önem verilmektedir. Bu aşamada kullanılan her tedavi yönteminin kendine ait yan etkileri olup, etkinliklerinin birbiri üzerindeki üstünlüğü açısından klinik araştırmalar hala devam etmektedir.

“Kişiselleştirilmiş tedavi” ile uyumlu olarak PSMA ekspresyonu yüksek olan kastrasyona dirençli ve tüm ilk sıra tedavi seçeneklerini tamamlamış hasta grubunda, <sup>177</sup>Lutesyum (<sup>177</sup>Lu) ile işaretli PSMA-617, <sup>177</sup>Lu’un 490 keV  $\beta$  enerjisi, 1,8 mm maksimum doku penetrasyonu olması nedeniyle düşük toksisite profili ile güvenli ve etkin bir seçenek olarak gündeme gelmiştir. Etkinliği çok merkezli retrospektif çalışmalarla ve sonrasında prospektif faz 2 klinik çalışmalarla gösterilmiştir. <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinin Kabazitaxel veya en iyi destek tedavisi ile randomize faz 2 TheraP ve <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinin en iyi destek tedavisi ile randomize edildiği faz 3 klinik çalışma olan VISION çalışmalarının sonuçları ise yakın zamanda beklenmektedir (4, 5). Belirgin heterojen hasta grubu ve hızlı hastalık seyri nedeniyle, <sup>177</sup>Lu-PSMA

tedavisinden fayda görecek olan ve tedaviye rağmen hızla progrese olacak hasta gruplarının tedavi öncesinden belirlenmesi kritik önem taşımaktadır.

Çalışmanın ana amacı, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olgularında tedavi amacıyla kullanılan <sup>177</sup> Lu-PSMA tedavisinin başarısının progresyonsuz sağ kalım, genel sağkalım, hastalık semptomlarında azalma, hastaların genel performanslarında düzelme ve PSA değerleri, PET yanıtı kriterleri kullanılarak değerlendirilmesidir. İkinci amacımız, tedavi başarısını öngören klinik bulgular, görüntüleme ve biyokimyasal parametrelerin belirlenmesidir. Üçüncü amacımız <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinin sık görülen ve önemli yan etki sıklıklarının saptanmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

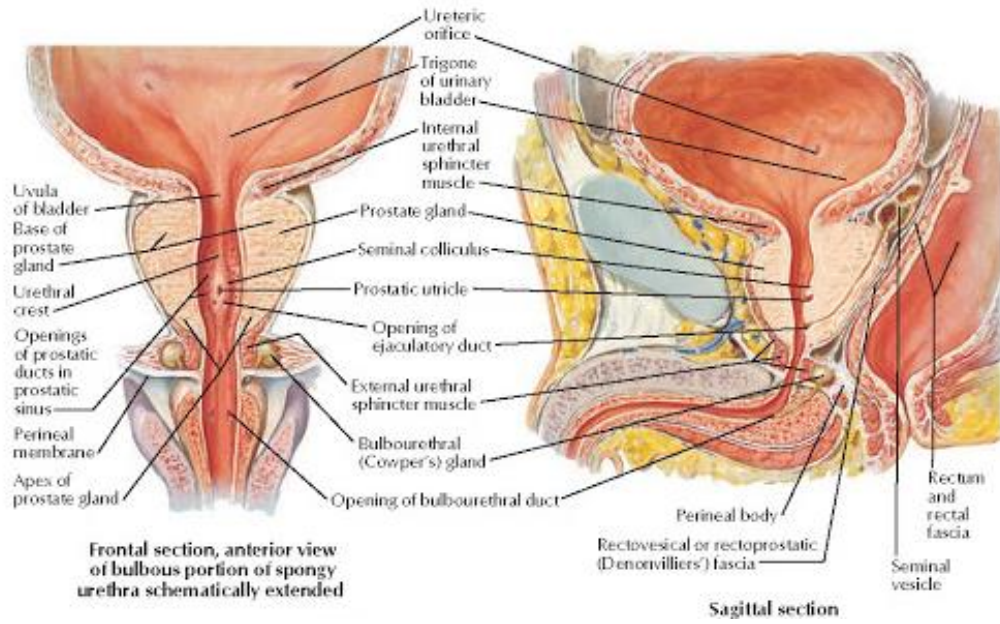
### 2.1. Prostat Bezi Anatomisi

#### 2.1.1. Gros Anatomi

Prostat bezi 4x2x3 cm (TransaksiyelxAnteroposteriorxLongitudinal ) boyutlarında, 20 gr ağırlığında, %70 glandüler dokudan, %30 stromal dokudan oluşan, prostatik üretranın etrafını saran, kemik pelvis boşluğunda, tepesi aşağıda, tabanı yukarıda, koni şeklinde bir aksesuar bezdir. Bez simfizis pubis posteriorunda, perineal membran superiorunda, mesanenin inferiorunda ve rektumun anteriorunda yerleşimlidir. Tabanı mesane ile devam ederken, tepesi membranöz üretra olarak devam eder. Prostat bezi, anterior, lateral ve posteriordan üç farklı fasya tarafından çevrenir. Anterior ve anterolateral fasya, kapsülün devamı olup, penisin derin dorsal venlerini içerir. Posterior kısım ise rektovezikal (Denonvilliers) fasya ile çevrilidir (Şekil 1).

Prostat bezi anteriorda puboprostatik ligamentlerle, inferiorda eksternal üretral sfinkter ve perineal membran ile desteklenmektedir. Ayrıca prostat bezi levatör ani kasının puborektal kısmı tarafından çevrenmektedir.

Seminal veziküller prostat bezinin süperiorunda, mesane tabanının inferiorunda yerleşmiş olup, 6 cm uzunluğundadır. Seminal vezikül duktus deferens ile birleşerek prostata açılmadan önce ejakulatör duktusu oluşturur (Şekil 1).



**Şekil 1.** Prostat bezinin ve seminal veziküllerin koronal ve sagittal planda anatomisi  
(6)

### 2.1.2. Zonal Anatomi

1968’de Mc Neal (7) prostat bezi glandüler elemanları transizyon zonu, santral zon ve periferik zon, anterior fibromuskular stroma ve periüretral glandüler zon olmak üzere beş gruba ayırmıştır (Şekil 2):

**Transizyon zonu:** Ejekülatör kanalların proksimalinde üretrayı çevreler. Prostat bezinin %5-10’unu oluşturur. Benign prostat hiperplazisi, transizyon zonunun volümünde artışa sebep olur.

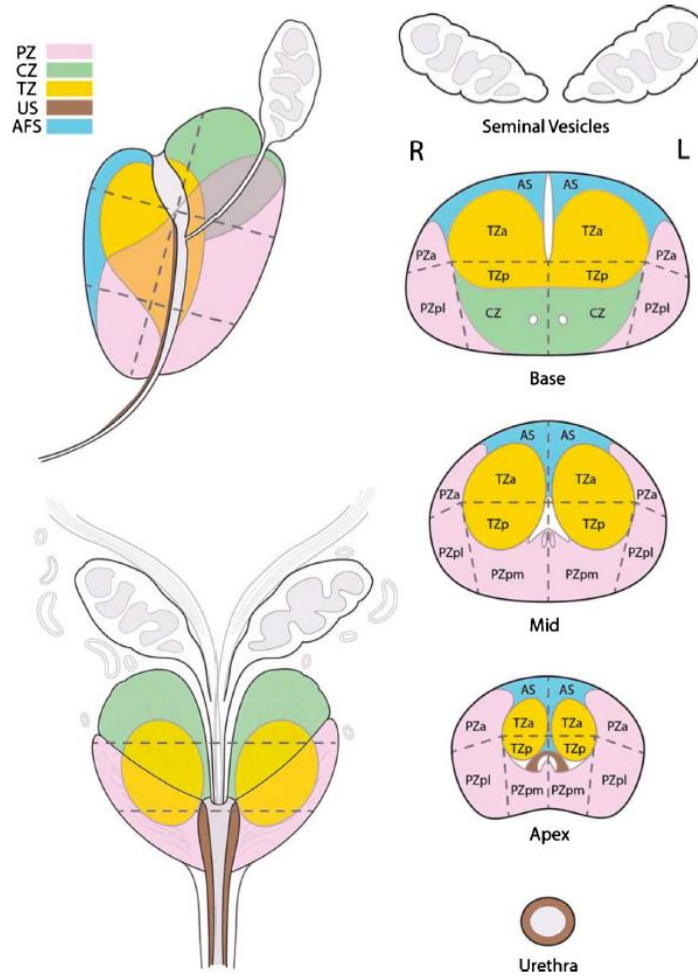
**Santral zon:** Seminal veziküller ve duktus deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve ejakülatör kanalları oluşturup santral zon içine ilerleyerek verumontanumdan üretraya açılırlar. Prostat bezinin %25’ini oluşturur.

**Periferik zon:** Prostatın apikal, posterior ve lateral kısımlarını içerir ve prostat bezinin %70’ini oluşturur. Prostat kanserinin %70’i bu zondan gelişmektedir. Prostat apeksinde prostat kapsülü incedir ve prostat kanserlerinin yayılımı açısından zayıf bir anatomik bölgedir.

**Periüretral Glandüler Zon:** Verumontanumun üst köşesinden sonraki üretranın ön tarafını sarar. Hem glandüler hem de nonglandüler elemanlar içerir. Ana

komponenti preprostatik üretrayı saran düz kas sfinkteri olup retrograd ejakülasyonu önler.

**Anterior fibromuscular stroma:** Prostat bezinin %5'ini oluşturur. Üretranın anteriorunda, transizyonel zona uzanır. Orijini detrüsr kası olup, mesane boynundan başlayarak prostatik üretranın ön yarısını sarar. Apekte, bu düz kaslar dış sfinktere lifler verir. Bu tabaka prostatik üretranın ön yüzünde bir sfinkter oluşturur. Glandüler doku içermez.



Şekil 2. Prostat bezinin zonal anatomisi (8)

### 2.1.3. Prostat bezinin dolaşımı

Prostatı besleyen arterler pudental internal, inferior vezikal ve orta rektal arterlerdir. Prostatik venler ise lateral ve bazis kesiminde belirgin olan venöz pleksuslardır. Bu venöz pleksus yapısına derin dorsal penil ven de katılır ve bu pleksus

internal iliak venlere açılır. Periprostatik venöz ağ vertebral venlerle bağlantılıdır (Batson pleksusu). Prostat kanseri metastazları aksiyel iskelete bu yolla yayılır (9).

#### **2.1.4. Prostat Bezinin Lenfatik Drenajı**

Prostat bezi ilk olarak obturator ve internal iliak lenfatik kanallara direne olmaktadır. Ayrıca eksternal iliak, presakral ve paraaortik lenf nodlarına da direnaja olmaktadır.

#### **2.1.5. Prostat Bezinin İnnervasyonu**

Sempatik ve parasempatik innervasyonu pelvik pleksustan kavernoöz sinüsler vasıtasıyla sağlanır. Parasempatik lifler asinuslarda sonlanmaktadır ve sekresyondan sorumludur. Sempatik lifler ise prostatik kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olur (10).

### **2.2. Prostat Karsinomu**

#### **2.2.1. İnsidans**

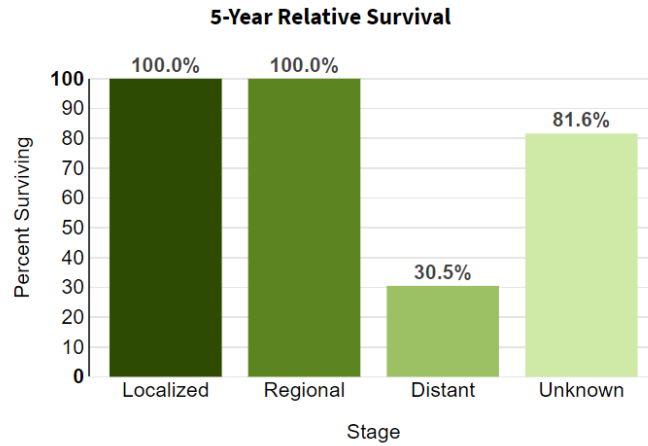
Prostat kanseri erkeklerde ikinci en sık tanı konulan kanser olup, dünya genelinde en sık beşinci ölüm sebebidir (11). 105 ülkede prostat kanseri en sık görülen kanser olup, 46 ülkede ise kansere bağlı ölümlerde en sık sebep olarak saptanmıştır (12). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın GLOBOCAN istatistiklerine göre 2018 yılında tüm dünya genelinde 1.276.106 yeni prostat kanseri olgusu ve 358.989 prostat kanserine bağlı ölüm meydana geldiği hesaplanmıştır (12). Amerikan Kanser Derneği'nin istatistiklerine göre her dokuz erkekten biri hayatının bir döneminde prostat kanseri tanısı almakta olup, her 41 erkekten biri ise prostat kanseri nedeniyle ölmektedir (13).

GLOBOCAN 2018 verilerine göre Türkiye'de prostat kanseri insidansı erkeklerde 17.332 yeni vaka ile, global veriler ile uyumlu olarak akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Ülkemizde erkek cinsiyet grubu içerisinde prostat kanserinin mortalitesi ise %6.9 ile sırasıyla akciğer, mide ve barsak kanserinden sonra dördüncü sıradadır (12).

### 2.2.2. Sağkalım

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü' nün SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanserli hastaların beş yıllık sağkalım oranı %98 olarak bulunmuştur (1). Bu oran lokalize hastalıkta %100'e yakın iken, uzak metastazı olanlarda %30'a kadar düşmektedir (1)(Şekil 3).

Küratif tedavi ile tedavi edilmiş hastalarda yapılan bir çalışmada biyokimyasal nüks oranı ilk 2 yıl içinde %45, ilk 5 yıl içinde %77, ilk 10 yıl içinde %96 olarak saptanmıştır (14-16). Prostat kanserli hastaların %10-20'sinde ise 5 yıl içerisinde kastrasyon direnci gelişmektedir (2). Kastrasyon direnci geliştikten sonra sağ kalım 14 ay olarak bulunmuştur. Kastrasyona dirençli hastaların yaklaşık %84'ünde metastaz mevcuttur. %33'ünde ise kastrasyon direnci tanısından sonraki iki yıl içinde metastaz gelişir (2).



**Şekil 3.** SEER verilerine göre hastalık evrelerine göre 5 yıllık sağkalım oranları

### 2.2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Birçok endojen ve ekzojen faktörün prostat kanseri üzerindeki etkisi tartışılmaktadır. Prostat kanseri sıklığını arttırdığı kanıtlanmış risk faktörlerinden bazıları yaş, etnik köken, aile öyküsü, sigara, doymuş yağ ve hayvansal gıda ağırlıklı diyet, kronik inflamasyon ve hormonlardır.

**Yaş:** Aile öyküsü olmayan ve beyaz erkeklerde 50 yaşından sonra, aile öyküsü olan veya Afro-amerikan erkeklerde 40 yaşından sonra prostat kanseri görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (1).

**Etnik Köken:** Afro-amerikan erkeklerde prostat kanseri diğer etnisitelere kıyasla belirgin olarak daha sık görülmektedir (17). Ayrıca Afro-amerikan kökenli erkeklerde agresif seyir ve kanser ilişkili mortalite diğer etnik kökenli erkekler ile kıyasla daha yüksektir (18). Bu durumun olası açıklamaları arasında düşük sosyoekonomik düzey, erken taramaya erişimin kısıtlı olması ve bazı genetik faktörler sayılabilir (18).

**Aile öyküsü ve genetik:** Prostat kanseri olgularının %20'sinde ailede prostat kanseri öyküsü; %5-10'unda herediter geçiş vardır. Birinci derece bir akrabada prostat kanseri varlığı, prostat kanseri olma riskini 2.2 kat; iki akrabada varlığı 5-11 kat arttırmaktadır (19). Herediter prostat kanserli olgularda hastalık, spontan başlangıçlılara göre yaklaşık 6-7 yıl önce başlar, ancak iki grup arasında hastalık seyri ilgili farklılık saptanmamıştır (19). Herediter prostat kanseri tanısı için en az üç tane birinci derece akrabada prostat kanseri tanısı veya 55 yaşından daha önce prostat kanseri tanısı alan en az iki tane birinci derece akraba olması gerekmektedir (19, 20).

Germline mutasyonlardan prostat kanseri ile en çok ilişkili bulunan gen BRCA (BRCA2) genidir. BRCA 2 mutasyonu yüksek riskli hastalık, lokal ileri hastalık, daha yüksek Gleason Skoru (GS) ve daha kötü prognozlu prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur (21). Prostat kanseri riskini arttırdığı bilinen diğer gen mutasyonları Deoksiribonükleik asit (DNA) tamir genlerinden BRCA1, ATM (ataxia telangiectasia mutated), BRIP1, PALB2, MSH6, CHEK2'dir (22, 23). Ayrıca onkogen olan HOXB13 mutasyonu da herediter prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur (24).

**Diyet:** Yüksek doymuş yağ içeren diyet, kırmızı et tüketimi, süt ve süt ürünleri, yüksek kalsiyum içeren besinler, alkol tüketimi prostat kanseri riskini arttırmaktadır (25-28).

Vitamin D, vejetaryen diyet, soya fasülyesi, domates ve yeşil çay ise prostat kanseri gelişme riskini azaltmaktadır (29, 30).

**Obezite, Yüksek Beden-Kitle İndeksi, Metabolik Sendrom:** Yüksek beden kitle indeksi, daha agresif seyir ve mortalite ile korele bulunmuştur (31). İnsülin direncine bağlı yüksek oranda salgılanan insülin benzeri büyüme faktörü 1'in, yağ dokudan salgılanan adipokinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin hücre proliferasyonunu ve anjiogenezini artırması, testosteronun periferik yağ dokuda östrojene çevrilmesi nedeniyle testosteron düzeylerinin düşüklüğünün androjenden bağımsız ve daha



agresif seyirli prostat kanseri hücrelerinin seçilimine sebep olması olası mekanizmalar arasında yer almaktadır (32).

**Sigara:** Sigaranın hem prostat kanserini hem de kanser spesifik mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (33).

**Hormonlar:** Huggins ve Hodges ilk defa 1941 yılında prostat kanserinin androjen bağımlılığını göstermiş, artmış androjen düzeyinin hastalık aktivasyonuna sebep olduğunu, azalmış androjen hormon fonksiyonlarının ise inaktivasyona yol açtığını öne sürmüşlerdir (34). Tanı anında prostat kanseri olgularının %80-90'ı androjen bağımlı olup, prostat kanseri tedavisinde androjen blokajı ve serum androjen düzeylerinde düşmenin amaçlanması, sistemik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Düşük dereceli ve iyi differansiye prostat kanser hücrelerinde yüksek androjen reseptörü eksprese edilirken, derece yükseldikçe androjen reseptörü ekspresyonu azalmaktadır (35). Androjen reseptörü ligandıyla bağlandığında, hücre proliferasyonunu ve hücre büyümesini düzenlemektedir. Bu nedenle androjen reseptör geninin overekspresyonu veya amplifikasyonuna neden olan mutasyonlar, kastrasyona dirençli neden olup, androjen reseptörlerinde hipersensitiviteye ve düşük düzeyde androjen düzeylerinde bile androjenden bağımsız olarak proliferasyona sebep olmaktadır (36).

Yüksek serbest testosteron düzeyi, yüksek östradiol düzeyi, düşük seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyinin de prostat kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (37).

**Prostatit, Prostatın Kronik İnflamasyonu ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar:** Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis gibi cinsel yolla bulaşan etkenler; Escherichia coli gibi akut veya kronik prostatite sebep olan gram negatif bakteriler; idrar reflüsüne bağlı veya diğer kimyasal ajanların, fiziksel travmanın neden olduğu prostatitler prostat kanseri riskini arttırmaktadır. İnflamatuar hücrelerde salgılanan sitokinlerin proliferasyona ve anjiogeneze sebep olması; proliferatif inflamatuvar atrofi bölgelerinde gelişen mutasyonlar (ribonükleaz L aktivasyonu gibi) öne sürülen karsinogenez mekanizmalardır (38, 39).

#### 2.2.4. Prostat Kanseri Tarama ve Erken Tanı Yöntemleri:

Prostat kanseri taraması tanı oranında artmaya sebep olmuş, hastalığın daha çok lokalize hastalık aşamasında saptanmasını sağlamış ve ileri hastalık safhasında, geç dönemde saptanma oranını düşürmüştür ancak; genel sağ kalım veya kansere özgü sağkalıma katkısı hala tartışmalıdır (40).

Tarama Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve parmakla rektal muayene (PRM) ile yapılmaktadır. İyi bilgilendirilmiş, performans durumu iyi olan ve yaşam beklentisi en az 10-15 yıl olanlarda, kişiye özgü riske göre yaklaşımda bulunulmalıdır (40). Prostat kanseri riski yüksek olan, >50 yaşında veya >45 yaşında ve ailesinde prostat kanseri öyküsü olan veya >45 yaşında Afro-amerikan kökenli erkeklerde PSA testi önerilmelidir (40).

Tarama yapılan hastalarda PSA değerlerine ve PRM bulgularına göre takip veya biyopsi önerilmelidir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre 45-75 yaş aralığında, PRM'si normal erkeklerde PSA < 1 ng/ml ise 2-4 yıllık intervallerle; PSA 1-3 ng/ml ise 1-2 yıllık intervallerle; >75 yaş grubunda PRM'si normal, PSA <4 ng/ml ise 1-4 yıllık intervallerle takip edilmelidir (41). 45-75 yaş aralığında PSA >3 ng/ml veya şüpheli PRM bulguları varlığında; >75 yaş grubunda PSA  $\geq$ 4 ng/ml veya şüpheli PRM bulguları varlığında ise biyopsi önerilmektedir (41).

#### 2.2.5. Klinik Prezantasyon ve Semptomlar

Erken dönemde hastalar asemptomatik olup, genelde eşlik eden benign prostat hipertrofisine bağlı idrar yapmada güçlük, idrar yapma süresinde uzama ve/veya akımında azalma, idrar inkontinansı, pollaküri, noktüri, dizüri; daha düşük sıklıkta hematüri, hematospermi gibi semptomlar görülebilir. İleri hastalıkta ise kilo kaybı, halsizlik, anemi, venöz-pulmoner tromboemboli saptanabilir. Kemik metastazı olan hastalarda lokalize veya yaygın kemik ağrısı, patolojik kırıklar; yaygın parailiak lenf nodu metastazı olan hastalarda lenfödem, visseral organ metastazı olan hastalarda organa spesifik semptomlar görülebilir.

## 2.2.6. Tanı Yöntemleri

### Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve türevleri

PSA prostat bezi epitelinden salgılanmakta olup, proteaz aktivitesi ile ejakulatın lizisine sebep olarak sperm hareketini arttırmaktadır. PSA'nın seruma salınma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. PSA, kansere özgü bir belirteç olmayıp, ejakülasyon, travma, enfeksiyon-inflamasyon, geçirilmiş girişimler ve benign prostat hiperplazisine bağlı yükselbilir (42). Ancak PSA değeri yükseldikçe prostat kanseri olma riski artmaktadır. Biyopsi ile kanıtli kanser olasılığı, PSA değeri 4-10 ng/ml olanlarda %22, >10 ng/ml olanlarda %67'yi geçmektedir (43).

PSA değeri 4-10 ng/ml olması veya yüksek PSA değerine rağmen biyopsi sonucunun negatif olması durumunda yeniden biyopsi yapıp yapılmamasına karar vermek amacıyla bazı PSA türevleri kullanılmaktadır:

**PSA dansitesi:** Total PSA değerinin Transrektal Ultrason (TRUS) ile hesaplanmış prostat bezi hacmine bölünmesi ile elde edilir (ng/ml/cc). PSA dansitesi için üst sınırının 0,15 ng/ml/cc belirlenmesinin, %50 olguda gereksiz biyopsiyi engellediği belirtilmekle birlikte, %30 olguda prostat kanseri atlanmış olup, tarama ve tanıda önerilmemektedir (44).

**Serbest/Total PSA oranı (s/t PSA):** Serbest PSA'nın total PSA'ya bölünmesi ile elde edilir. FDA tarafından PRM normal ve PSA değeri 4-10 ng/ml olanlarda kullanımı onaylanmıştır. Bu oran prostat kanseri olgularında belirgin olarak düşük olarak bulunmuş olup, %25 üst sınırı prostat kanserini %95 sensitivite ile saptamış, %20 olguda gereksiz biyopsiyi engellemiştir (45). s/t PSA'nın, 10 ng/ml'nin üzerindeki PSA değerlerinde veya bilinen prostat kanserli olguların takibinde klinik kullanımı yoktur (40).

**PSA hızı:** PSA'nın miktarında yıllık yükselme miktarıdır (ng/ml/yıl). En az 18 aylık sürede, en az üç ayrı PSA değerinden hesaplanması gerekmektedir. Özellikle PSA değeri 4-10 ng/ml aralığında bulunan olgularda, PSA hızının >0,35 ng/ml/yıl olması, ikinci biyopside prostat kanseri tanısı, orta-yüksek dereceli tümör için bağımsız risk faktörüdür (46). Ayrıca pre-operatif PSA hızının 2 ng/ml/yıl'ın üzerinde bulunması prostat kanseri ilişkili ölüm riskini arttırmaktadır (47).

**PSA İkiye Katlanma Zamanı (PSA DT):** PSA'nın ikiye katlanma zamanıdır (ay). Hesaplanması prostat kanseri tanısında değil, aktif tedavi sonrasında nükste prognostik olması ve tedaviye yön vermesi açısından önem taşımaktadır (48).

### **Parmakla Rektal Muayene (PRM)**

Prostat kanserinin büyük çoğunluğu periferik zondan köken alıp, tümör hacmi 0,2 ml'nin üzerine çıktığında rektal muayene ile saptanabilmektedir (40). Prostat kanserli olguların %18'inde PSA değerinden bağımsız olarak rektal muayene ile kanser saptanabilmektedir (49). Malignite açısından şüpheli rektal muayene bulguları biyopside yüksek derece ile ilişkili olup, özellikle  $\geq 3$  ng/ml PSA değerlerinde prostat biyopsisi için endikasyon oluşturmaktadır (50, 51).

### **Biyopsi**

Biyopsi kararı PRM bulguları, hastanın yaşı, komorbiditeleri, PSA ve s/t PSA değerleri ve önceki biyopsi öyküleri ışığında verilmelidir (52). Aşağıdakilerden herhangi birinin olması durumunda prostat biyopsisi önerilmektedir:

- 1- Şüpheli PRM bulguları
- 2- PSA  $> 4$  ng/ml
- 3- PSA hızı  $\geq 0.75$  ng/ml/yıl

PSA değeri 2-10 ng/ml saptanan, PRM normal ve asemptomatik olgularda gereksiz biyopsiden sakınmak amacıyla, prostat kanseri riski hesaplanmalı veya Prostate Health Index, 4K skoru, Prostat Kanseri Geni 3 veya görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır (40).

İşlem öncesi periprostatik sinir blokajı ve antibiyoterapi yapılması gerekmektedir (40). Biyopsi transrektal veya transperineal yoldan yapılabilir. Transüretral rezeksiyon ise kanser tanısı için kullanılmamalıdır (40). Biyopsi transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde, bilateral medial ve lateral periferik zondan ve apekten bazale kadar sistematik bir şekilde en az 10- 12 kordan olacak şekilde yapılmalıdır (40, 52). Standart biyopsiye multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG) ile hedeflenen lezyonların biyopsisi eklenebilir.

- 1- Yükselen veya yüksek kalan PSA değerleri
- 2- Şüpheli PRM bulguları

- 3- Pozitif mpMRG bulguları
- 4- İlk biyopside atipik küçük asiner proliferasyon, 3'ten fazla biyopsi alanında yüksek derece PIN varlığı, yüksek derece PIN komşuluğunda bir kaç atipik gland, intraduktal karsinom saptanması durumlarında negatif biyopsi sonrasında yeniden biyopsi endikedir (40).

### **2.2.7. Primer Tümörün Evrelendirilmesinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri**

Kılavuzlar düşük riskli hastalarda lokal evreleme veya lenf nodu/uzak organ evrelemesi amacıyla ek görüntüleme yöntemi önermemektedir (20, 40).

#### **Transrektal Ultrason (TRUS):**

TRUS, PSA dansitesinin (PSA (ng/ml)/PSA volümü (cm<sup>3</sup>)) hesaplanmasında ve bazı nomogramlarda kullanılan prostat volümünün hesaplanmasında faydalıdır. Prostat kanseri odağı ultrasonografik olarak hipoeoik olarak izlenmektedir. Hipoeoik alanın prostat kapsülü dışında veya seminal veziküllerde devamlılık göstermesi, lokal evreleme için kullanılabilmeyle birlikte TRUS özellikle küçük tümörlerde lokal evreleme için yetersiz kalmaktadır (53). TRUS'un prostat kanserindeki esas önemi biyopsi ve lokal tedavidedir (53).

#### **Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG):**

mpMRG, T1 ve T2 sekanslarına ek olarak, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve bundan köken alan *apparent diffusion coefficient (ADC)* haritalaması, dinamik kontrastlı görüntüler gibi bir veya daha fazla sekansın alındığı MRG yöntemidir. Periferik zondaki lezyonlar en iyi DWI ile değerlendirilirken, transizyonel zondaki lezyonlar en iyi T2 ağırlıklı sekanslar ile değerlendirilebilmektedir. MRG özellikle küçük volümlü ancak klinik olarak anlamlı tümörlerin saptanmasında, biyopsi ile örneklenmesi zor olan anterior, uç apeks, uç bazal, santral zon ve posterior orta hat tümörlerinin saptanmasında yüksek diagnostik performansa sahiptir (54). mpMRG lokal evreleme için yüksek spesifiteye (0.91) sahip olmakla birlikte sensitivitesi (0.57) düşüktür (55). Bu nedenle güncel kılavuzlarda biyopsi yapılmamış hastalarda mpMRG'nin rutin uygulanması önerilmemektedir. Negatif biyopsiye

rağmen klinik şüphe devam ediyorsa mpMRG yapılması önerilmektedir (40). Normal sonuç, %90-95 arasında negatif prediktif değer ile biyopsi kararının dışlanmasında yardımcı olmaktadır (54).

Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği 2012 yılında Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi' (Prostate Imaging Reporting and Data System; PI-RADS) adı altında bir klavuz geliştirilmiştir, 2014 yılında ise bu klavuz, ikinci versiyonu olarak güncellenmiştir. PIRADS-V2 skorlama sistemi Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir (8). PIRADS 1, 2, 3, 4 ve 5 skorlarının genel karsinom saptama oranları sırasıyla %25, %20.2, % 24.8, %39.1, % 86.9, %39.1 ve klinik olarak anlamlı karsinom oranları sırasıyla %0, %9.6, %12, %22.1, %72.4 olarak bulunmuştur (56).

**Tablo 1.** DAG bulgularına göre PIRADS skorları

DAG Skor	Özellikler	PIRADS Skoru
Skor-1	ADC ve DAG' de anormallik yok	PIRADS 1
Skor-2	ADC' de belli belirsiz hipointensite	PIRADS 2
Skor-3	ADC' de fokal hafif/orta hipointensite ve yüksek b değerinde izointensite/hafif hiperintensite; Dk-MRG' de fokal ve erken kontrast tutulumu negative Dk-MRG' de fokal ve erken kontrast tutulumu pozitif veya eşzamanlı kontrastlanma pozitif	PIRADS 3 PIRADS 4
Skor-4	ADC' de fokal belirgin hipointensite ve yüksek b değerinde belirgin hiperintensite; < 1.5 cm	PIRADS 4
Skor-5	Skor 4' e benzer ancak en uzun boyut > 1.5 cm ya da belirgin ekstraprostatik uzanım/invazyon	PIRADS 5

**Tablo 2.** T2 bulgularına göre PIRADS skorları

<b>T2A Skor</b>	<b>Özellikler</b>	<b>PIRADS Skoru</b>
Skor-1	Homojen orta sinyal intensitesi (normal)	PIRADS 1
Skor-2	Sınırlanmış hipointens ya da heterojen kapsüllü nodüller	PIRADS 2
Skor-3	Skor 2,4,5 e girmeyen, belirsiz sınırları olan heterojen sinyal intensitesi; DAG skoru $\leq 4$ DAG skoru $> 5$	PIRADS 3 PIRADS 4
Skor-4	Mercek şeklinde, sınırlanmamış, homojen, orta derecede hipointens lezyon; $< 1.5$ cm	PIRADS 4
Skor-5	Skor 4' e benzer ancak uzun boyut $> 1.5$ cm ya da belirgin ekstraprostatik uzanım/invazyon	PIRADS 5

Yeniden biyopside 10-12 kor standart biyopsinin yanı sıra mpMRG'de saptanan lezyonun hedeflenmesi önerilmektedir. MRG hedefli biyopsi kognitif kılavuz, TRUS/MR füzyon yazılımları ile veya direkt kılavuz şeklinde yapılabilmektedir. Bunlara ek olarak mpMRG düşük-orta riskli ve aktif izlem yapılan hastaların takibinde, tedavi sonrası takiplerde kullanımını gündemdedir.

### **2.2.8. Lenf Nodu ve Uzak Organ Metastazını Evreleme Yöntemleri**

#### **Lenf Nodu Evrelemesi**

Lenf nodu evrelemesi abdominopelvik BT veya MR ile yapılmakta olup, pelviste kısa aksı  $>8$  mm pelvik lenf nodları, pelvis dışında ise kısa aksı  $>10$  mm olan lenf nodları patolojik kabul edilmektedir (40). Düşük sensitivite nedeniyle BT veya MR düşük riskli hastalarda lenf nodu evrelemesi için kullanılmamalıdır.

#### **Uzak organ Metastazı Değerlendirmesi**

Kemik sintigrafisinin tanısal gücü PSA, evre ve GS ile ilişkilidir.  $GS >7$  veya  $PSA >10$  ng/ml ve kT2/T3 olan hastalarda kemik sintigrafisi önerilmektedir (57). Ancak semptomatik hastalarda PSA değeri, risk grubu ve evresine bakılmaksızın kemik sintigrafisi yapılmalıdır (40). Risklere göre NCCN ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarındaki görüntüleme önerileri tabloda verilmiştir (Tablo 3). Kemik sintigrafisinin post-travmatik, dejeneratif değişiklikler gibi malign olmayan süreçlerde de pozitif olabilmesi nedeniyle spesifitesi düşük olup, ayırıcı tanıya gidilemeyen,

şüpheli radyoaktif madde tutulumlarının ileri değerlendirilmesi için BT veya MRG gibi görüntüleme modaliteleri ile ek değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle günümüzde prostata spesifik PET radyofarmasötikleri gündeme gelmiştir. Bu PET radyofarmasötiklerinden biri olan 68Ga-PSMA'nın özellikle yüksek riskli hastalarda düşük volümlü, oligometastatik hastalığın saptanmasında ve düşük PSA değerlerinde dahi (<0.5 ng/ml) biyokimyasal nükste nüks hastalığın saptanmasında belirgin katkı sağladığı gösterilmiştir (58). Ancak evreleme için sağlanan yüksek sensitivitenin, sağkalım üzerindeki katkısı henüz gösterilemediği için, güncel kılavuzlarda evreleme amacı ile PET görüntüleme henüz önerilmemekte olup nüksünde, küratif amaçlı kurtarma tedavisi planlanan fit hastalarda önerilmektedir (40).

**Tablo 3.** Risk gruplarına göre NCCN ve EAU kılavuzlarında görüntüleme önerileri

<b>Kılavuz</b>	<b>Risk Grubuna Göre Öneriler</b>
EAU (40)	Düşük riskli: Herhangi bir görüntüleme yöntemi önerilmemektedir.
	Orta riskli: Baskın Gleason paterninin $\geq 4$ (ISUP $\geq 3$ ) olması durumunda multiparemetrik MR, abdominopelvik görüntüleme ve kemik sintigrafisi önerilmektedir.
	Yüksek risk veya Lokal İleri: Multiparemetrik MR, abdominopelvik görüntüleme ve kemik sintigrafisi önerilmektedir.
NCCN(20)	Düşük riskli: Herhangi bir görüntüleme yöntemi önerilmemektedir.
	Orta riskli: Nomogram (Parthin tablosu vb. ile) ile hesaplanan lenf nodu metastazı olasılığı $\geq 10\%$ ise abdominopelvik görüntüleme; T2 ve PSA $>10$ ng/ml ise kemik sintigrafisi önerilmektedir.
	Yüksek riskli/Lokal İleri: Nomogram ile hesaplanan lenf nodu metastazı olasılığı $\geq 10\%$ ise abdominopelvik görüntüleme önerilmektedir. Kemik sintigrafisi ise tüm yüksek riskli hastalarda önerilmektedir.



## 2.2.9. Prostat Kanserinin Sınıflandırılması

### Histopatolojik Gradeleme

Prostat kanserinin büyük bir çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur. Daha nadir olarak, duktal adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, transizyonel karsinom ve nöroendokrin (küçük hücreli) tümörler görülebilmektedir.

Prostat adenokarsinom derecelendirmesinde ilk defa 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanan, günümüze kadar “International Society of Urological Pathology” (ISUP) tarafından 2005 ve 2014 yıllarında revize edilerek son halini alan modifiye edilmiş Gleason derecelendirmesi ve skorlaması kullanılmaktadır. Derecelendirme tümörün sitolojisini veya atipiyi göz önüne alınmaksızın, küçük büyütmede tespit edilen glandüler diferansiasyon, büyüme paterni ve stroma ile ilişkisine dayanır (Şekil 4). 2005’teki temel değişiklik kribriiform ve glomerüloid yapıların diğer morfolojik özelliklerine bakılmaksızın Gleason grade 4 kabul edilmesidir (59). 2014 yılında ‘ISUP derece gruplandırması’nda ise önceden tek grup olan GS 7’nin, 4+3’ün daha kötü prognozlu olması nedeniyle 4+3 ve 3+4 olarak ikiye ayrılması gerektiği öne sürülmüştür (60). Gleason Skorlarına karşılık gelen ISUP gradeleri Tablo 4’te özetlenmiştir. ISUP 2014’e göre prostat adenokanseri histopatolojik olarak alt grupta toplanmıştır (60):

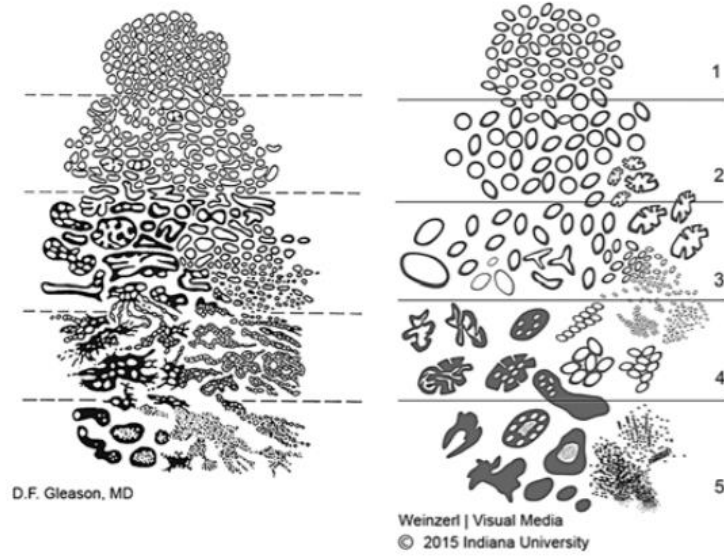
**Grade grup 1:** Gleason Skoru  $\leq 6$ , Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer oval-yuvarlak orta boy glandular içeren tip

**Grade grup 2:** Gleason Skoru 3+4=7, Baskın olan tipin düzenli glandlardan oluştuğu, düzensiz/kribriiform/füzyona uğramış glandların az miktarda olduğu tip

**Grade grup 3:** Gleason Skoru 4+3=7, Baskın olan tipin düzensiz/kribriiform/füzyona uğramış glandların olduğu, düzenli glandların ise az miktarda olduğu tip

**Grade grup 4:** Gleason Skoru 4+4=8; 3+5=8; 5+3=8, sadece düzensiz/kribriiform/füzyona uğramış glandların olduğu veya baskın tipin düzenli glandlardan oluştuğu, diğer kısımda gland yapısının olmadığı veya baskın tipin gland yapısı içermediği, az kısımda ise düzenli glandüler yapıların olduğu tip

**Grade grup 5:** Glandüler diferansiasyon olmadığı, nekrozun olduğu tip



**Şekil 4.** Orijinal Gleason derecelendirmesi ve modifiye edilmiş ISUP 2015 derecelendirilmesi (60)

**Tablo 4.** ISUP derece gruplarına karşılık gelen Gleason Skorları (60)

Gleason skoru	ISUP Derece grubu
≤6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

Biyopsi sonrası ile radikal prostatektomi sonrası yapılan skora biribirinden farklılık göstermektedir. Radikal prostatektomi (RP) spesimeninde Gleason skoru, en fazla görülen patern ile ikincil görülen paternin toplanmasıyla elde edilir. 3. paternin (tersiyer) derecesi yazılarak, yüzdesi verilmelidir. Sadece tek patern görüldüğünde skor paternin kendisiyle toplanması ile elde edilir. İğne biyopsilerinde ise en sık paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern ikinci olarak yazılmalıdır. Örneğin biyopsilerin %60'ı patern 4, %30'u patern 3 ve %10'u patern 5'ten oluşuyorsa Gleason

skor 4+5 =9 olarak belirtilmelidir. RP’de ise, Gleason skor 4+3=7 olarak verilmeli tersiyer patern 5 olduğu ve %10 oranında olduğu belirtilmelidir. Gleason skoru prostat karsinomlarında önemli bir prognostik gösterge olup tedavi şeklini etkilemekte, bekle gör, radikal cerrahi veya radyoterapi tedavi seçenekleri arasından seçime ve hatta radikal cerrahinin şekli hakkında (nörovasküler demetlerin rezeke edilip edilmemesi ve/veya lenfadenektomi) tercihe yol açmaktadır.

### Evreleme

AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM ile evrelemesi, sağkalımı belirlemek ve tedavi yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır (61). 8. AJCC kanser evrelemesi primer tümörün yaygınlığı (T), lenf nodu metastazı (N), uzak metastaz (M), PSA değeri ve histolojik grade’ e göre yapılmaktadır (Tablo 10).

**T evresi (T):** Klinik evreleme (kT) (Tablo 5), PRM bulguları ile yapılırken, patolojik T evrelemesi (pT) (Tablo 6) radikal prostatektomi sonrasında yapılan evrelemedir. Patolojik olarak T1 evresi yoktur.

**Tablo 5.** AJCC primer tümörün klinik olarak T evrelemesi (kT) (61)

Kategori	Kriter
kTX	Primer tümör değerlendirilememekte
kT0	Primer tümör kanıtı yok
kT1	Klinik olarak saptanamamakta, palpabl değil
kT1a	Çıkarılan dokunun <%5’inde incidental olarak saptanmış
kT1b	Çıkarılan dokunun <%5’inde incidental olarak saptanmış
kT1c	Biyopside iki tarafta da tümör saptanmış, ancak palpabl değil
kT2	Tümör palpabl ancak prostat bezine sınırlı
kT2a	Tümör bir lobun <%50sini kaplamakta
kT2b	Tümör bir lobun >%50sini kaplamakta, ancak diğer loba geçmemekte
kT2c	Tümör her iki lobu kaplamakta
kT3	Ekstraprostatik tümör (Fikse değil veya komşu yapıları invaze etmemekte)
kT3a	Ekstraprostatik yayılım
kT3b	Seminal vezikül(ler)e invazyon
kT4	Eksternal sfinkter, rectum, mesane, levator kaslar veya pelvik duvara invazyon veya fikse tümör

**Tablo 6.** JCC Histopatolojik olarak primer tümörün T evrelemesi (pT) (61)

<b>Kategori</b>	<b>Kriter</b>
pT2	Tümör prostat bezine sınırlı
pT3	Ekstraprostatik tümör
pT3a	Ekstaprostatik yayılım veya mesaneye mikroskopik invazyon
pT3b	Seminal vezikül(ler)e invazyon
pT4	Eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar veya pelvik duvara invazyon veya fikse tümör

**Lenf nodu evrelemesi (N):** N evrelemesi radyolojik veya patolojik olarak yapılmaktadır (Tablo 7).

**Tablo 7.** AJCC N evrelemesi (61)

<b>Kategori</b>	<b>Kriter</b>
NX	Lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	Bölgesel lenf nodu var

Radyolojik olarak bölgesel olan ve bölgesel olmayan lenf nodlarının doğru belirlenmesi hastalık yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Prostat kanseri genellikle lateral yolak ile yayılarak, sentinel lenf nodu olarak %60 oranında obturator lenf nodlarına, sonrasında medial ve lateral eksternal iliak lenf nodlarına yayılım göstermektedir (62). İliak bifurkasyon düzeyine kadar olan pelvik lenf nodları (hipogastrik, sakral, internal ve eksternal iliak vb.) bölgesel lenf nodu (N1) olarak kabul edilirken; bu alanın dışında kalan lenf nodları retroaortik (ana iliak, paraaortik vb), ingüinal, supraklavikuler vb uzak metastaz kabul edilmektedir (M1a). Şekil 3'te çerçevelenmiş alan içerisinde kalan lenf nodları N1 olarak kabul edilirken, geriye kalan lenf nodları M1a olarak değerlendirilir.



**Tablo 10.** T, N, M kategorisi, PSA ve histopatolojik grade'e göre belirlenen evreleme sistemi, AJCC (61)

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>PSA</b>	<b>Histopatolojik Grade</b>	<b>Evre</b>
kT1, kT2	N0	M0	<10 ng/ml	1	1
pT2	N0	M0	<10 ng/ml	1	1
kT1, kT2	N0	M0	≥10- <20ng/ml	1	2A
kT2b-c	N0	M0	<20 ng/ml	1	2A
T1, T2	N0	M0	<20 ng/ml	2	2B
T1, T2	N0	M0	<20 ng/ml	3	2C
T1, T2	N0	M0	<20 ng/ml	4	2C
T1, T2	N0	M0	≥20 ng/ml	1-4	3A
T3, T4	N0	M0	Herhangi bir değer	1-4	3B
Herhangi bir T	N0	M0	Herhangi bir değer	5	3C
Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi bir değer	Herhangi biri	4A
Herhangi bir T	N0 veya N1	M1	Herhangi bir değer	Herhangi biri	4B

### **Prostat risk gruplandırması**

Biyokimyasal rekürrens ve kanser ilişkili sağkalım ile ilişkilendirilen farklı risk gruplandırmaları ve kriterler mevcuttur. Bu gruplamalarda temel olarak hastanın T evresi, tanı anındaki PSA değerleri ve GS'ü değerlendirilmektedir. Aşağıdaki tabloda en sık kullanılan risk gruplamaları özetlenmiştir (Tablo 11 ).

**Tablo 11.** Farklı kılavuzlara göre prostat risk sınıflaması

	<b>Düşük risk</b>	<b>Orta Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>
<b>D'amico(63)</b>	T1-2a ve GS≤6 ve PSA<10 ng/ml	T2b veya GS=7 veya PSA10-20 ng/ml	≥T2c veya GS 8-10 veya PSA>20 ng/ml
<b>AUA/ASTRO/S UO(64)</b>	<b>Çok düşük risk:</b> T1c ve grade grup 1 ve PSA<10 ng/ml Biyopside <%34 kor pozitif, hiç bir korun > %50sinde tümör yok PSA dansitesi< 0,15 ng/ml/cc	<b>Olumlu:</b> Grade grup 1 ve PSA 10-20 ng/ml veya Grade grup 2 ve PSA <10 ng/ml	T3 veya Grade grup 4-5 veya PSA ≥ 20 ng/ml
	<b>Düşük risk:</b> T1-2a ve Grade grup 1 ve PSA≤10 ng/ml	<b>Olumsuz:</b> Grup grade 2 ve PSA 10-20 veya kT2b-2c veya Grup grade 3 ve PSA<20 ng/ml	
<b>EAU(65)</b>	T1-2a ve GS≤6 ve PSA<10 ng/ml	T2b veya GS=7 veya PSA 10-20 ng/ml	cT2c veya GS 8-10 veya PSA>20 ng/ml
			<b>Lokal ileri:</b> T3-4 veya N1
<b>NICE(66)</b>	T1-2a ve GS≤6 ve PSA<10 ng/ml	T2b veya GS= 7 veya PSA10-20 ng/ml	≥T2c veya GS 8-10 veya PSA>20 ng/ml
<b>CAPSURE(67)</b>	T1-2a ve GS≤6 ve PSA<10 ng/ml	T2b veya GS=7 veya PSA 10-20 ng/ml	T3-4 veya GS 8-10 veya PSA>20 ng/ml
<b>NCCN (20)</b>	<b>Çok düşük risk:</b> T1c ve grade grup 1 ve PSA<10 ng/ml ve Biyopside <3 kor pozitif, her korda ≤ %50 tümör var PSA dansitesi< 0,15 ng/ml/cc	Risk faktörleri: T2b/2c veya Grade grup 2 veya 3 veya PSA 10-20 ng/ml  <b>Olumlu:</b> 1risk faktörü ve Grade grup 1-2 ve <%50 korda tümör var	<b>Yüksek Risk:</b> T3a veya Grade grup 4-5veya PSA>20 ng/ml
	<b>Düşük risk:</b> T1-2a ve Grade grup 1 ve PSA≤10 ng/ml	<b>Olumsuz:</b> 2 veya 3 risk faktörü veya Grade grup 3 >%50 korda tümör var	<b>Çok yüksek risk:</b> T3b-4 Primer Gleason derecesi 5 >4 korda grade grup 4-5
<b>ESMO(52)</b>	T1-2a ve GS≤6 ve PSA<10 ng/ml	T2b veya GS=7 PSA 10-20 ng/ml	≥T2c veya GS 8-10 veya PSA>20 ng/ml

### **Diğer Prognostik Faktörler**

Tedavi stratejisi hastanın risk grubunun yanı sıra diğer faktörler tarafından belirlenmektedir. Bu faktörler bazıları aşağıdaki gibidir:

#### **Histopatolojik değerlendirmede GS dışındaki faktörler:**

Biyopside pozitif kor sayısı, bilateral pozitif kor sayısı, her kordaki tümör volümünün %50den fazla olması, RP spesimeninde lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, tümör nekrozu, intraduktal karsinom ve kribriform patern rekürren hastalık ve advers sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (68-72).

#### **Nomogramlar**

RP öncesinde RP sonrası uzun dönem outcome belirlemek amacıyla, RP öncesi lenf nodu metastazı riskini saptamak amacıyla, RP sonrası nüksüz sağkalım ve kanser spesifik sağkalımı belirlemek amacıyla, kurtarma radyoterapisi sonrası 6 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalımı hesaplamak amacıyla, RP sonrası PSA nüksü olan hastalarda ölüm riskini öngören nomogramlar mevcuttur (73, 74). Nomogramlar kesin doğruluğa sahip olmamakla birlikte, tedavi yönetiminde katkı sağlayabilmektedir.

**Hastanın yaşam beklentisi (YB), otonomi, mobilite ve komorbitelerinin değerlendirilmesi:** Klinik olarak hastanın komorbiteleri, günlük aktivite düzeyi, nutrisyonel durumu mini-mental test ile kognitif fonksiyon değerlendirilmesinden elde edilen skorlar ve bilgiler, hastalık sürecini, tedavi kararını etkilemektedir (40).

### **2.2.10. Prostat Kanserinde Tedavi**

#### **Prostata Lokalize veya Lokal İleri Hastalıkta Tedavi**

Tedaviye hastanın risk grubu, hastanın tercihi, yaşam beklentisi, tedavi öncesi fonksiyonel ve genitoüriner semptomlarına göre multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir. Lokalize (Tablo 12) veya lokal ileri hastalıkta (Tablo 13) tedavi seçimi aşağıda özetlenmiştir.



**Tablo 12.** Lokalize hastalıkta tedavi seçenekleri

Risk Grubu	Koşullar	Önerilen Tedavi Seçenekleri
<b>Çok düşük risk</b>	YB $\geq$ 20 yıl	Aktif İzlem
		RP
		EBRT (Eksternal Radyoterapi)
	YB $\geq$ 20 yıl ve brakiterapiye uygun*	DD Brakiterapi
	YB <10 yıl	Bekle-Gör
<b>Düşük risk</b>	YB $\geq$ 10 yıl	Aktif İzlem
		EBRT
	YB $\geq$ 10 yıl, N1 riski $\geq$ %2 (%5)	RP+ PLND
	YB $\geq$ 10 yıl, N1 riski <%2 (%5)	RP
	YB <10 yıl	Bekle-Gör
<b>Orta risk Olumlu</b>	YB $\geq$ 10 yıl, N1 riskine göre	RP± PLND
	YB $\geq$ 10 yıl	76-78 Gy EBRT
	YB $\geq$ 10 yıl	DD Brakiterapi
	YB $\geq$ 10 yıl	Aktif İzlem
	YB 5-10 yıl ve brakiterapiye uygun *	DD Brakiterapi
	YB 5-10 yıl	EBRT
	YB $\leq$ 5 yıl veya YB 5-10 yıl	İzlem
<b>Orta Risk Olumsuz</b>	YB $\geq$ 10 yıl	RP± PLND
	YB 5-10 yıl, ADT isteyip istememesine göre	76-78 Gy EBRT±ADT(4-6 ay)
		EBRT+DD Brakiterapi±ADT(4-6 ay)
	YB $\leq$ 5 yıl	İzlem

Tablo NCCN (20), (40) kılavuzu göz önünde bulundurularak EAU hazırlanmıştır, EAU kılavuzunda NCCN'e ek olarak belirtilen brakiterapiye uygunluk kriterleri \* ile belirtilmiştir: ISUP:1+ her korda  $\leq$ %50 tümör, ISUP: 2+her korda  $\leq$ %33 tümör, tanı PSA  $\leq$ 10 ng/ml, prostat hacmi <50 cm<sup>3</sup>, IPSS  $\leq$ 12 , maksimum idrar akım hızı >15 ml/dk

**Tablo 13.** Yüksek/çok yüksek riskli hastalıkta NCCN (20), lokal ileri hastalıkta EAU önerileri(40)

Risk Grubu	Koşullar	Önerilen Tedavi Seçenekleri
<b>Yüksek/Çok yüksek Risk</b>	YB >5 yıl veya semptomatik	EBRT+ADT (2-3yıl)
		EBRT+Brakiterapi+ADT(2-3 yıl)
		EBRT+ADT+Doksetaksel
		RP+PLND
	YB <5 yıl	ADT (2-3yıl)
	YB <5 yıl	EBRT
<b>Lokal İleri hastalık (EAU)</b>	kT3b-T4N0 veya N1	RP+PLND, sonrasında adjuvant tedavi
	kT3b-T4N0	EBRT+ADT(2-3 yıl)
	PSA DT<12 ay, PSA >50 ng/ml, kötü differansiye, herhangi bir lokal tedaviyi kabul etmeyen hasta	ADT

**Bekle-Gör:** Komorbiditeleri nedeniyle yaşam beklentisi 10 yıldan az olan ve asemptomatik hastalarda, semptomatik progresyon gelişene kadar takip, progresyon sonrası palyatif amaçlı tedavileri kapsar. Risk grubuna bakılmaksızın yaşam beklentisi

10 yıldan az olan hastalarda veya aktif tedaviyi reddeden hastalarda tercih edilmektedir (40). Düşük riskli hastalarda veya lokalize/lokal ileri ancak radikal tedaviye uygun olmayan hastalarda bekle-gör yönteminin hormonoterapinin geciktirilmesi amacıyla kullanılması bir başka seçenektir (52).

**Aktif İzlem:** Yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan, düşük riskli hastalarda, tedavi ilişkili toksisite gelişmesi riskini en aza indirmek amacıyla seri PSA ölçümleri, yeniden biyopsi ve mpMRI ile takip, biyopsi sonucundaki progresif değişikliğe görüldüğü takdirde aktif tedaviye geçişi kapsar. İlk biyopsi ile klinik arasında diskordans mevcutsa, ilk biyopside alınan kor sayısı <10 ise 6 aydan önce biyopsi tekrarlanmalıdır (20). Genelde T1c veya T2a, PSA<10 ng/ml, GS 6-7(3+4) olan hastalarda aktif izlem önerilmektedir (20, 40, 52, 64). Ekstraprostatik uzanım, lenfovasküler invazyon saptanan hastalarda aktif izlem yapılmamalıdır (75).

Takip 6 ayda 1 PSA, 12 ayda 1 mpMRG, PRM ve 3-5 yılda bir biyopsi ile yapılmalıdır (40). Gleason Skorunda, pozitif kor sayısında, korda pozitif tümör oranında değişiklik olması veya T evresinde progresyon durumunda izlemde aktif tedavi yöntemlerine geçilmelidir (40).

### **Radikal Prostatektomi**

Yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan, düşük-orta riskli hastalarda RP önerilmektedir (40). Yüksek riskli veya lokal ileri hastalıkta, yaşam beklentisi >10 yıl ise multi-modaliter tedavi yönetiminin bir parçası olarak önerilmelidir (40). Kurtarma RP ise morbidite riskleri nedeniyle, EBRT, brakiterapi, kriyoterapi gibi lokal tedavilerden sonra lokal nüksü non-metastatik ancak seçili hasta grubunda ve kurtarma RP konusunda deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır (20).

RP'de prostat dokusu, eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostatik üretra ve seminal veziküller, periprostatik adipoz doku ile birlikte kanserli doku bırakmayacak şekilde çıkarılır. Sinir koruyucu cerrahi GS ≤6, PSA <10 ng/ml ve T1c hastalarda güvenle uygulanabilmekte iken, kT2c, kT3, GS>7, ekstraprostatik uzanım riski yüksek olan hastalarda önerilmemektedir (40). Radikal prostatektomi, perineal, retropubik, laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik yapılabilir (40). Bu yöntemlerin sonuç bakımından birbirlerine üstünlüğü kanıtlanamamıştır (40).

**Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu(PLND):** Düşük riskli hasta grubunda pelvik lenf nodu disseksiyonu endikasyonu yoktur (40). Yüksek riskli ve lokal ileri hastalıkta PLND yapılması önerilmektedir (40, 52). Orta riskli hasta grubunda ise nomogramlar kullanılarak (Örneğin: Briganti veya Roach formülleri ile) yapılan hesaplamalarda risk %5'ten fazla ise PLND uygulanır (40). Kılavuzlarda önerilen, genişletilmiş PLND olup, bu prosedür eksternal iliak, obturator fossa, internal iliak arter medial ve lateralindeki lenf nodlarının diseksiyonunu kapsamaktadır (40).

**RP ve Neoadjuvan Hormonoterapi:** RP öncesi neoadjuvant hormonoterapi, genel ve PSA progresyonsuz sağkalımda fayda sağlamaması nedeniyle önerilmemektedir (40, 52).

**RP Sonrası Adjuvan Tedavi:** NOM0 hastalarda adjuvant hormonoterapi önerilmemelidir (40, 52). Lokal nüks olasılığı yüksek olan; GS  $\geq 7$ , cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği, ekstrakapsüler uzanımı olan (pT3N0) veya seminal vezikül invazyonu olan hastalarda post-operatif PSA değeri  $< 0,1$  ng/ml ise ilk 6 ayda erken adjuvan EBRT+uzun süreli ADT veya üriner fonksiyonların korunması açısından PSA  $> 0,5$  ng/ml olana kadar takip önerilebilir (40). Bu grupta adjuvan docetaxel sadece nüksüz sağkalımı arttırmakta, ancak genel sağ kalımda katkı sağlamamaktadır.

N1 olan hastalarda adjuvan ADT ve adjuvan RT+ADT seçenekleri tartışılabilir (20, 40).  $\leq 2$  sayıda, mikroskopik tümör odağı içeren, ektranodal uzanım göstermeyen lenf nodu metastazı varsa ve post-operatif PSA  $< 0.1$  ng/ml saptanan hastalarda ise izlem tartışılabilir (40).

### **Definitif Radioterapi**

ProtecT çalışmasında lokalize hastalık tedavisinde 10 yıllık takipte, Eksternal Radyoterapi (EBRT) ile RP'nin onkolojik etkinliği arasında farklılık saptanmamıştır (76). *Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)* ve *Image Guided Radiotherapy (IGRT)* EBRT için altın standart yöntemlerdir.  $\geq 74$  Gy EBRT ve konkomitant hormonoterapi tüm risk gruplarında klinik pratikte kullanılmaktadır (40). Düşük riskli hastalarda konkomitant ADT eklenmeden 74-78 Gy IMRT, orta riskli hastalarda kısa süreli (4-6 ay) ADT ile 76-78 Gy IMRT, yüksek riskli hastalarda uzun süreli (2-3 yıl) ADT ile pelvik lenfatikler de dahil edilerek 76-80 Gy IMRT+brakiterapi önerilmektedir (77).

>4-6 hafta süre ile her fraksiyonda 2.4-4 Gy dozun verildiği hipofraksiyone IMRT'nin konvansiyonel fraksiyone IMRT ile eş düzeyde etkinliği olduğu gösterilmiştir (20, 78).

### **Brakiterapi**

**Düşük Doz (DD) Brakiterapi:** Radyoaktif materyalin tedavi amacıyla, kalıcı olarak prostatın içine yerleştirilmesiyle yapılan radyoterapi yöntemidir. Tedavi etkisi haftalar-aylarca sürer ve kullanılan izotoplar Iyot-125, Palladium 103, Cesium-131'dir (40). Düşük doz brakiterapi uygunluk kriterleri: kT1b-2a N0M0 hastalık, her korda  $\leq$ %50 tümör olması ve GS'nun 6 (ISUP:1) olması, GS'nun 7(3+4) (ISUP: 2) ve her korda  $\leq$ %33 tümör olması, tanı sırasındaki PSA değerinin  $\leq$ 10 ng/ml olması, PSA hacminin  $<$ 50 cm<sup>3</sup>, uluslararası prostat semptom skorunun  $\leq$ 12 ve idrar akım testinde maksimum idrar akım hızının  $>$ 15 ml/dk olmasıdır (40). Bu grup hastada prostat bezinin %90'ını kapsayan ve  $>$ 140 Gy'lik doz yüksek oranda biyokimyasal kontrol sağlamaktadır (40).

**Yüksek Doz (YD) Brakiterapi:** Radyoaktif materyalin tedavi amacıyla, geçici olarak prostatın içine yerleştirilmesiyle yapılan radyoterapi yöntemidir. Tedavi etkisi dakikalar içerisinde olur ve kullanılan izotop Iridium-192'dir. Yüksek doz brakiterapi genelde en az 45 Gy EBRT ile birlikte, tek veya multipl fraksiyonlar halinde yapılmaktadır (40).

### **Diğer Lokal Tedavi Seçenekleri**

Kriyoterapi, yüksek intensiteli odaklandırılmış ultrason ve damar-hedefli fotodinamik tedaviler bazı lokal tedavi seçenekleridir. Bu tedavilerin amacı sadece tümörü ablate ederek, nörovasküler demeti, sfinkteri ve üretraya olabilecek komplikasyon olasılığını yok etmektir. Bu tedavi seçenekleri şuan için klinik araştırma dahilinde uygulanması önerilmektedir (40, 77).

### **Hormonoterapi**

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) bilateral orişektomi ile sağlanan kastrasyon düzeyindeki testosteron düzeyinin sağlanmasıdır. Bu düzey yaklaşık 40 yıl süresince  $<$ 50 ng/dl olarak tanımlanmış olup, günümüzde  $<$ 20 ng/dl değeri daha doğru

kabul edilmektedir. Androjen deprivasyon tedavisi iki şekilde yapılabilmektedir. Bunlardan ilkinde androjen sentezinin blokajı amaçlanmakta olup ve bilateral orşiektomi, *Luteinising hormone-releasing hormone* (LHRH) agonistleri ve antagonistleri, abirateron asetat vb. ile sağlanabilir. İkincisinde androjen reseptörlerini bloke ederek hedef hücrede androjenin etkisinin baskılanması amaçlanmaktadır. Steroid yapılı (siproteron asetat, megestrol asetat vb.) ve steroid yapılı olmayan (finasteride, dutasteride, bicalutamide, enzalutamide vb.) anti-androjen ilaçlar mevcuttur.

kT1-T2 ve yaşlı hastalarda primer tedavi olarak ADT'nin sadece izleme göre sağkalımda üstünlüğü gösterilmemiştir. Bu nedenle, rutin pratikte erken evre prostat kanseri tanılı hastalarda tek tedavi modalitesi olarak kullanımı önerilmemektedir (20). RP öncesinde neoadjuvan hormonoterapi, NOM0 hastalıkta adjuvan hormonoterapi, genel ve PSA progresyonsuz sağkalımda fayda sağlamaması nedeniyle önerilmemektedir (40, 52).

RP ve BPLND sonrası N1 olan hastalarda ise erken dönemde adjuvan ADT ve adjuvan RT+ADT seçenekleri tartışılabilir (20, 40).

Prostat yatağına definitif radyoterapi durumunda ise orta riskli hastalarda 76-78 Gy IMRT ile kısa süreli (4-6 ay) ADT, yüksek riskli hastalarda pelvik lenfatikler de dahil edilerek 76-80 Gy IMRT+brakiterapi ile uzun süreli (2-3 yıl) ADT önerilmektedir (77).

**Bilateral Orşiektomi:** Bilateral orşiektomi lokal anestezi ile komplikasyonsuz bir şekilde yapılabilen, kolay, ucuz en en hızlı kastrasyon yöntemidir. Kastrasyon düzeyindeki testesteron düzeylerine 12 saatten daha az bir süre içinde ulaşılmaktadır (40).

**LHRH Agonistleri:** LHRH'un sentetik analogları 1,2,3,6 aylık ve yıllık depo enjeksiyonlar halinde uygulanır. İlk uygulama sonrasında, LHRH'ın *Luteinising hormone (LH)* ve *Follicle-Stimulating Hormone (FSH)* hormonlarında artışa sebep olması nedeniyle 2-3 gün içinden başlayıp, bir hafta kadar süren "*flare up(flare) fenomeni*" meydana gelmektedir. Bu durum kemik ağrılarında artış, alt üriner sistem obstrüksiyonu nedeniyle akut böbrek yetmezliği, spinal kord basısı, hiperkoagülasyon ve kardiyovasküler olay olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle yüksek volümlü

hastalığı olan, semptomatik, kemik metastazı olan hastalarda 4 haftalık süreçte anti-androjenler ile kombinasyonu önerilmektedir. Bu dönem sonrasında, kronik olarak yüksek LHRH, hipofizde LHRH reseptörlerinde down-regülasyona sebep olarak, LH ve FSH sekresyonu ve androjen üretimini baskılamaktadır.

**LHRH Antagonistleri:** Bu gruptaki ilaçlar LHRH reseptörlerine bağlanarak, *flare fenomenine* sebep olmaksızın hızla LH , FSH ve androjen üretimini baskılamaktadır. Dezavantajları uzun etkili depo formlarının olmayıp, sadece aylık formlarının olmasıdır.

**Anti-Androjenler:** Steroid yapılı (siproteron asetat, megestrol asetat vb.) ve steroid yapılı olmayan (finasteride, dutasteride, bicalutamide vb.) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. İki grup da androjen reseptör düzeyinde androjen ile yarışarak bloke etmekte iken steroid yapılı olanlar progesteron yapısında olmaları nedeniyle kan-beyin bariyerinden geçerek santral inhibisyona da sebep olmaktadır (40). Bicalutamide'in Total Androjen Blokajı (TAB) için dozu 50 mg/gün, tek tedavi ajanı olarak kullanılacak ise 150 mg/gün'dür (40). Bicalutamide'in LHRH agonist ve antagonistlerine avantajı kemikler üzerindeki koruyucu etkisidir (79).

**Definitif Tedavi Sonrasında Takip Süreci:** Definitif tedavi sonrasında hastalar ilk 5 yıl 6-12 ayda bir, sonrasında yılda bir PSA ile takip edilmelidir (20). Nüks riski yüksek hastalarda 3 ayda bir PSA takibi yapılabilir. Nadir olarak PSA nüksü olmadan lokal nüks gelişebildiği için ve RT alanlarda gelişebilecek kolorektal kanserin saptanabilmesi için yıllık PRM yapılmalıdır.

### **M1 hastalık İle Tanı Alan Hastalara Yaklaşım**

M1 hastalık ile tanı alan hastalarda, ADT başlanması ilk tedavi için altın standarttır (80). Tanı anında M1 olan hastalarda 7 aylık ADT sonrasında PSA'nın  $\leq 4$  ng/ml olması yüksek sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (81). M1 hastalıkta Anti-androjenlerle monoterapi önerilmemektedir (40). Spinal kord basısı veya üriner sistem obstrüksiyonu riski olan hastalarda *flare fenomenine* sebep olabilen LHRH agonistleri yerine, LHRH antagonisti kullanılabilir. Fit hastalarda kastrasyonla birlikte docetaxel veya kastrasyonla birlikte abirateron asetat+prednisolone önerilmektedir (40). Yaşam beklentisi 5 yılın altında olan hastalarda izlem de bir seçenek olabilir. Tedavi seçenekleri Tablo 14'te özetlenmiştir (20).

**Tablo 14.** M1 hastalıkla tanı alan hastalarda veya kastrasyona duyarlı M1 hastalıkta tedavi seçenekleri (20)

Bilateral Orşiektomi±Docetaxel (6 siklus, 3 haftada bir, 75 mg/m <sup>2</sup> )
LHRH agonisti±Docetaxel (6 siklus, 3 haftada bir, 75 mg/m <sup>2</sup> )
LHRH agonisti+1. Jenerasyon Anti-androjen±Docetaxel (6 siklus, 75 mg/m <sup>2</sup> )
LHRH antagonisti±Docetaxel (6 siklus, 75 mg/m <sup>2</sup> )
Bilateral Orşiektomi+Abirateron
LHRH agonisti+Abirateron
LHRH antagonisti+Abirateron

### PSA Nüksüne Yaklaşım

#### PSA Nüksü Tanımı

Radikal prostatektomi sonrasında PSA değerinin 0,4 ng/ml'nin üzerinde olması, radyoterapi sonrasında ise Phoenix kriterlerine göre, en düşük PSA değerinden (PSA nadir değeri) 2 ng/ml yükselmesi PSA nüksü olarak tanımlanmaktadır (82, 83). PSA nüksünde klinik olarak anlamlı ve prostat kanserine bağlı mortaliteye sebep olacak nüksün saptanması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle her hastada PSA DT hesaplanması önerilmektedir (20). PSA DT'nin 3 aydan az olması, pT3b-T4 hastalık, GS 8-10 olması, PSA nüksüne kadar geçen sürenin 3 yıldan kısa olması metastaz ve prostat kanserine bağlı ölüm riskini arttırmaktadır (84-86).

#### PSA Nüksünde Tanı Yöntemleri

RP sonrası PSA nüksünde, eğer tedavi yönetiminde değişikliğe sebep olacaksa görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (40). BT'nin ve özellikle düşük PSA ve PSA DT düzeylerinde kemik sintigrafisinin düzeylerinde pozitiflik oranları düşük olmakla birlikte metastazın dışlanması amacıyla kemik sintigrafisi, torakoabdominopelvik BT veya abdominopelvik MRG yapılmalıdır (20, 87). PSA≥1ng/ml olan hastalarda PSMA PET/BT, yoksa kolin PET/BT yapılması zayıf öneri gücü düzeyi ile önerilmektedir (40).

RT sonrasında nükste, lokal kurtarma tedavisi için aday olan hastalarda mpMRG, lokal nüks bölgesinin saptanması ve biyopsiye kılavuzluk etmesi açısından önerilmektedir (40). Kemik sintigrafisi, TRUS eşliğinde biyopsi de önerilmektedir (20). Bu grup hastada özellikle prostat bezi ile seminal veziküllerin bileşkesini de içine alacak şekilde biyopsi yapılmalıdır (20). PSMA veya kolin PET/BT bu grup hastada uzak metastaz ve lenf nodu pozitifliğinin ekartasyonu açısından yine zayıf öneri gücü düzeyi ile önerilmektedir (40).

### **PSA Nüksünde Tedavi:**

RP sonrası nükste yukarıda tariflenen risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda aktif izlem ile kurtarma radyoterapisi geciktirilebilir. Kurtarma radyoterapisi PSA değeri  $<0,5$  ng/ml iken erken dönemde ve 66-72 Gy doz ile yapılmalıdır (20, 40). RTOG 9601 çalışmasında (88) kurtama RT ile birlikte 2 yıl bicalutamide kullanımının genel sağkalıma, GETUG-AFU 16 çalışmasında (89), 6 ay LHRH agonistinin progresyonsuz sağ kalıma katkı sağladığı gösterilmiştir. Ancak uzun dönem sonuçlar henüz elde edilmediği için ADT eklenmesi tartışmalıdır.

RT sonrası nükste ise tedavi yaklaşımları tartışmalıdır. Düşük komorbiditeye sahip, yaşam beklentisi  $>10$  yıl, kT1-T2 hastalık,  $GS \leq 7$  ve PSA DT  $\geq 16$  ay olan hastalarda sadece deneyimli merkezlerde kurtarma RP yapılabilir. Kurtarma brakiterapisi, kriyoterapi, yüksek intensiteli odaklandırılmış ultrason gibi lokal tedavi seçenekleri sadece klinik araştırma olarak önerilebilir (40).

M0 hastalıkta ADT'ye hasta bazında, hastanın semptomatik olup olmaması, yaşam beklentisi ve PSA DT'ına göre karar verilmelidir (20, 40).

### **Kastrasyona Duyarlı Metastatik Hastalığa Yaklaşım**

**Kastrasyona Duyarlı Hastalık Tanımı:** Progresyon sırasında ADT tedavisi altında olmayan hastaları kapsar. RT sırasında konkomitan ADT kullanmış olup, tedavi sonrası izlemde progrese olan hastalar da bu grup içinde yer almaktadır (20). İleri Evre Prostat Kanseri Konsensus Konferansı'nda üyelerin %76'sı, oligometastatik kastrasyona duyarlı hastalıkta PSMA işaretli PET/BT yapılmasını düşündüklerini belirtmiştir (90).



### Kastrasyona Duyarlı Hastalık Tedavisi

Tedaviye hastanın yaşam beklentisi, fitliği, semptomatik olup olmaması ve tümör yükü göz önünde bulundurularak karar verilir. ADT olarak anti-androjenler ile monoterapi önerilmemelidir. Aralıklı ADT ile devamlı ADT'nin sağkalım üzerinde ve kemik kaybı, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem yan etkilerde birbirlerine üstünlüğü saptanmamıştır. Sadece asemptomatik, klinik progresyonu olmayan, iyi bilgilendirilmiş ve yüksek motivasyona sahip hastalarda aralıklı ADT tercih edilmelidir (40). 6-7 aylık ADT sonrasında PSA <4 ng/ml tedavi kesilmeli, PSA değeri >10-20 ng/ml olduğunda yeniden başlanmalıdır (40).

Yaşam beklentisi uzun ve fit olan hastalarda kastrasyonla birlikte abiraterone+prednisolone veya docetaxel önerilebilir. Tedavi seçenekleri Tablo 15'te özetlenmiştir.

**Tablo 15.** Kastrasyona duyarlı metastatik hastalıkta tedavi seçenekleri (20)

Koşullar	Tedavi Seçeneği
YB>5 yıl, fit	ADT+Docetaxel (6 siklus, 3 haftada bir, 75 mg/m <sup>2</sup> )
	ADT+Abiraterone+prednizolon
	ADT
YB>5 yıl, fit Düşük tümör yükü	ADT+primere yönelik EBRT (klinik araştırma olarak)
YB≤5 yıl, fit değil	ADT
	izlem

### Kastrasyon Dirençli Prostat Karsinomu (KDPK)'na Yaklaşım

**Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tanımı:** Testesteron düzeyi <50 ng/dl olmasına rağmen biyokimyasal veya radyolojik progresyon olmasıdır. Prostat Kanseri Çalışma Grubu kriterlerine göre biyokimyasal progresyon bir hafta arayla ölçülmüş üç ayrı ölçümde PSA değerinde >%50 artış veya en düşük PSA değerinden >2 ng/ml artış olarak kabul edilmektedir (91). Radyolojik progresyon yumuşak doku lezyonlarında RECIST1.1 kriterlerine göre, kemiklerde Prostat Kanseri Çalışma Grubu 3 (PCWG3)

kriterlerine göre kemik sintigrafisinde iki veya daha fazla yeni lezyon gelişmesi olarak kabul edilmektedir (91).

Prostat kanserli hastaların %10-20'sinde ise 5 yıl içerisinde kastrasyon direnci gelişmektedir (2). Kastrasyon direnci geliştikten sonra sağ kalım yaklaşık 14 ay olarak bulunmuştur (3). Kastrasyona dirençli hastaların yaklaşık %84'ünde metastaz mevcuttur. %33'ünde ise kastrasyon direnci tanısından sonraki iki yıl içinde metastaz gelişir (2).

### **Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Gelişme Mekanizması**

**Androjen Reseptörü Bağımlı Mekanizmalar:** ADT'nin sebep olduğu düşük androjen seviyelerine bazı tümör hücrelerinde reseptör düzeyinde hipersensitivite gelişir. KDPK gelişen hücrelerin %30-80 'inde androjen reseptör (AR) amplifikasyonu %10-40'ında androjen reseptör mutasyonu mevcuttur (92, 93). AR mRNA splicing sırasındaki farklılıklar da bir diğer mekanizma olup, AR-V7 (AR3)'tür (94). AR-V7 Enzalutamide'e direnç gelişmesinden de sorumludur. Androjen reseptörlerinde ve non-androjenik diğer steroidlerdeki nokta mutasyonlar da KDPK gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Tümör hücrelerinde 89. kodondaki valinin lösinle değişiminin sebep olduğu artmış 5 $\alpha$ -redüktaz seviyeleri dolaşımda düşük testesteron düzeylerine rağmen yüksek dihidrotesteterona sahip mikroçevreye sebep olur (93).

Androjen deprivasyonu durumunda IL-6 da, Stat3 ve MAPK sinyal yolları aracılığıyla androjen reseptör aktivasyonuna sebep olabilir (95).

İlerleyen dönemlerde geliştiği düşünülen diğer bir mekanizma da glukokortikoid reseptörü ekspresyonunda artış olması, ortak yapıları sayesinde androjen reseptörünü by-pass ederek AR tarafından aktive edilen sinyal yollarının aktive edilmesidir (96).

**Androjen Reseptörü Bağımsız Mekanizmalar:** Hastalığın ilerleyen döneminde tümör hücreleri androjen reseptörü eksprese etmeyi bırakarak nöroendokrin differansiyasyon göstermeye veya küçük hücreli kanser histopatolojisinde olmaya başlamaktadırlar. Nöroendokrin differansiyasyon gösteren tümörlerde MYCN ve Aurora kinaz A amplifikasyonları; küçük hücreli kanser histopatolojisindekilerde RB1, PTEN, TP53 mutasyonları görülmektedir (97, 98).

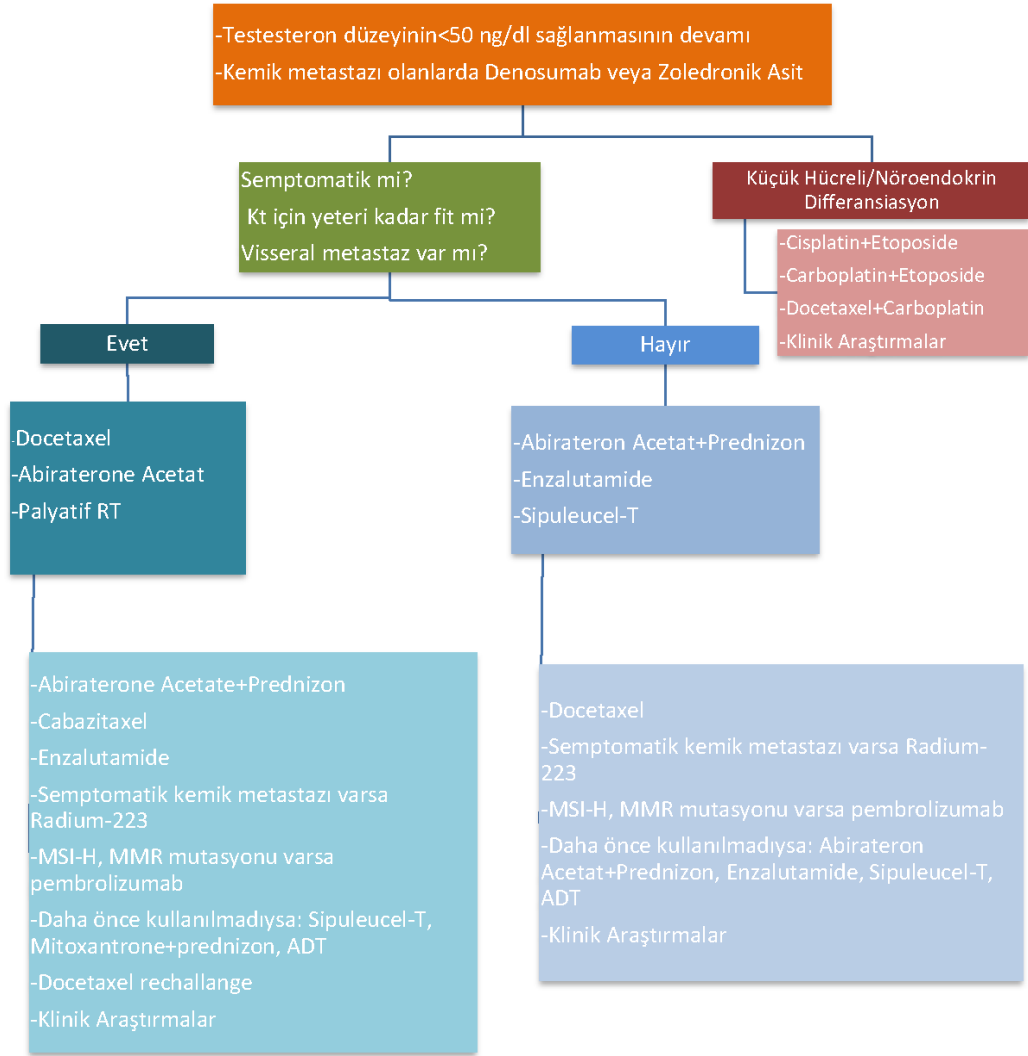
Ayrıca Src sinyal yolağındaki mutasyonlar, androjen bağımsız çoğalmaya sebep olur, VEGF, IL-6 ilişkili anjiogenezi artırır ve osteoklastlarda nükleer faktör KB'yı aktive ederek, apoptozisi inhibe ederek kemik metastazı gelişmesinde rol alır (99). DNA onarım genlerindeki mutasyonlardan BRCA2 mutasyonu prostat kanserli hastaların %12'sinde saptanmaktadır (100). DNA homolog rekombinasyonu fonksiyonunda kayıplara sebep olan, TMPRSS2- ERG ve DNA hasar onarım geni protein poly ADP- ribose polimerase (PARP)- 1 gen füzyonu da sıkça görülmektedir (101).

### **Non-Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi**

ADT tedavisi altında biyokimyasal nüksü olan, ancak BT'de ve kemik sintigrafisinde herhangi bir metastaz saptanamayan hastalarda, PSA DT'a göre ve hastanın semptomatik olup olmasına göre karar verilir. PSA DT > 10 ay olan hastalarda izlem, PSA DT<10 ay olan hastalarda özellikle Apalutamide, Darolutamide ve Enzalutamide gibi ikinci sıra hormonoterapi seçenekleri veya kombine androjen blokajı kullananlarda anti-androjen *withdrawal*'ı yapılabilir (20, 102-104).

### **Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde (mKDPK) Tedavi**

mKDPK tanısı, mutlaka testosteron düzeyinin <50 ng/dl olduğu görüldükten sonra konmalıdır. Tedaviye hastanın performans durumu, semptomları, komorbiditeleri, metastaz lokalizasyonu, yaygınlığı ve önceki almış olduğu tedavileri göz önünde bulundurularak multidisipliner olarak karar verilmelidir (40). Tedavi seçenekleri Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 6. mKDPK’de tedavi seçenekleri (20, 40)

### Birinci Sıra Tedavi Seçenekleri

**Abirateron Asetat:** Abirateron, sitokrom p450 c17 üzerinden, 17 alfa-hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimlerini bloke ederek testis ve adrenal bezlerde ve tümör hücrelerinde testesteron üretimini inhibe eder. Adrenal bezde ilaç-ilişkili hiperaldosteronizmin gelişmesinin engellenmesi için prednizon/prednizolon ile birlikte kullanılması gerekmektedir (40). Tedavi protokolü peroral 1x1000 mg/gün abirateron acetate+2x5 mg/gün peroral prednizon’dur (104). Yan etkileri mineralokortikoid sentezinde artışa bağlı bulgular ve karaciğer fonksiyon anomalileridir.

Kemoterapi almamış, semptomatik veya minimal semptomatik (semptomları non-sterid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile azalan), visseral metastazı olmayan hastalarda abirateron progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı uzatmakta, sitotoksik KT başlama süresini ve kanser ilişkili ağrı için opioid kullanmaya başlama süresini ve performans durumunda kötüleşme zamanını uzatmaktadır (105).

**Enzalutamide:** İkinci jenerasyon anti-androjenlerden olan Enzalutamide, androjen reseptörleri için Bicalutamide'den daha yüksek affiniteye sahiptir. Enzalutamide'in diğer anti-androjenlere göre avantajı androjen reseptörlerinin hücre çekirdeğine translokasyonunu, androjen reseptörlerinin DNA ile bağlanmasını ve koaktivatörlerle etkileşimi da bloke etmesidir (106). Tedavi protokolü peroral 1x160 mg/gündür. En sık görülen yan etkileri yorgunluk ve hipertansiyondur (107).

Kemoterapi almamış, semptomatik veya minimal semptomatik, visseral metastazı olmayan hastalarda enzalutamide progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı uzatmakta, sitotoksik KT başlama süresini, iskelet ilişkili olay gelişim zamanını uzatmaktadır (107).

**Docetaxel:** Mikrotübüller üzerinde etki yaparak anti-mitotik etki göstermekte, ayrıca AR transkripsiyonunda da azalmaya sebep olmaktadır (108). Tedavi protokolü üç haftada bir, 10 küre kadar, intravenöz 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel ve 2x5 mg peroral prednizondur (104). Standart dozu tolere edemeyen hastalarda iki haftada bir 50 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel kullanılabilir (109).

Semptomatik hastalarda Docetaxel tedavinin ana parçası olup, asemptomatik hastalarda hızlı progresyon veya visseral metastaz (karaciğer, akciğer, adrenal bez, beyin, periton metastazlar) gelişmesi durumunda kullanılması önerilmektedir (20). Tax 327 çalışmasında 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel+peroral prednizon tedavisi ağrıda, PSA düzeyinde, yaşam kalitesinde ve sağkalımda mitoksantrondan üstün bulunmuştur (110).

**Sipuleucel-T:** Hastanın periferik kanından lökoferez yöntemi ile elde edilen dentritik hücreler prostatik asit fosfotaz (PAP) ile işaretlenerek Sipuleucel-T hücre aşısı elde edilmektedir. 2010'da yapılan faz 3 çalışmada asemptomatik veya minimal semptomatik hastalarda genel sağkalım üzerinde katkısı gösterilmiştir (111).

## İkinci Sıra Tedavi Seçenekleri

**Cabazitaxel:** Semisentetik taksan grubundan olan Cabazitaxel, mikrotübüller üzerinden etki gösterir ve p-glikoprotein pompa ekspresyonu yapan hücrelerde antineoplastik etki yapar, bu nedenle Docetaxel'e direnç gelişen hastalarda kullanılmaktadır (112). TROPIC çalışmasında önerilen tedavi dozu 10 küre kadar 25 mg/m<sup>2</sup>'dir (112), 20 mg/m<sup>2</sup>'lik doz ile 25 mg/m<sup>2</sup> arasında sağkalımda farklılık saptanmamıştır. Cabazitaxel tedavisi tercihen profilaktik granülosit koloni stimüle edici faktör eşliğinde, nötropeni ve sepsis yönetiminde deneyimli, uzman hekimler tarafından yapılmalıdır (113). TROPIC çalışmasında Cabazitaxel'in Mitoxantrone+prednizona göre genel sağkalım, progresyonsuz sağkalımı uzattığı görülmüştür (112).

**İlk Sıra Docetaxel Sonrası Abiraterone Acetate:** Docetaxel sonrası progresyonda abirateron+prednizonun, sadece prednizon kullananlara göre genel sağkalımda üstünlüğü gösterilmiştir (15.8 ay vs 11.2 ay) (114).

**İlk Sıra Docetaxel Sonrası Enzalutamide:** AFFIRM çalışmasında, Docetaxel sonrası progresyonda Enzalutamide'in placeboya göre genel sağkalımda üstünlüğü gösterilmiştir (18.4 ay vs 13.6 ay) (115).

**Radium-223:** Bir alfa yayıcı olan Radium-223, kalsiyum benzeri yapısı ile kemik metastazlarına spesifik tedavi yöntemidir. ALSYPMCA çalışmasında docetaxel sonrası progrese olan veya tedaviyi alamayan, kemik ağrısı olan, visseral metastazı olmayan hastalarda 50 kBq/kg dozunda Radium-223'ün 6 kere enjeksiyonunun, placebo+en iyi destek tedaviye göre genel sağkalımda üstünlüğü gösterilmiştir (14 ay vs 11.2 ay) (116).

**Pembrolizumab:** Pembrolizumab anti-PD1 (Anti-Programmed cell death protein 1) antikorudur. En az bir sıra tedavi sonrasında progrese olan, Mikrosatellite instability-high veya mismatch repair gen defekti saptanan hastalarda kullanımı NCCN kılavuzunda yer almaktadır (20). En sık görülen yan etkileri yorgunluk, kaşıntı, döküntü, diyare, kabızlık, anoreksiya, bulantı, ateş, öksürük, yaygın kas ağrısıdır. Ayrıca immün-ilişkili kolit, hepatit, endokrinopati, nefrit görülebilir.

**PARP İnhibitörleri:** Poli-adenozin difosfat-riboz polimeraz (PARP)-1, 17 multifonksiyonel enzim ailesinden olup, DNA hasarında tek zincir kırığı onarımında baz-eksizyon onarımını sağlamaktadır. PARP'ın inhibisyonu replikasyon çatalında

DNA’da tek zincir kırıklarına sebep olarak, çift zincir kırıklarının birikimine sebep olur. PARP inhibitörleri DNA replikasyonunu hedeflediklerinden homolog rekombinasyon tamiri defektine sahip tümörler (örneğin BRCA1, BRCA2, ATM, FEN1 mutasyonları gibi) oluparib, rucaparib, niraparib, veliparib, talozaparib gibi PARP inhibitörlerine duyarlıdır. DNA tamir geni defekti olan 92 mKDPK tanılı hasta ile yapılan TOPARP-B çalışmasında, oluparib ile hastaların %48’inde radyolojik, PSA ve klinik yanıt gösterilmiştir (117).

### **Destek Tedavisi**

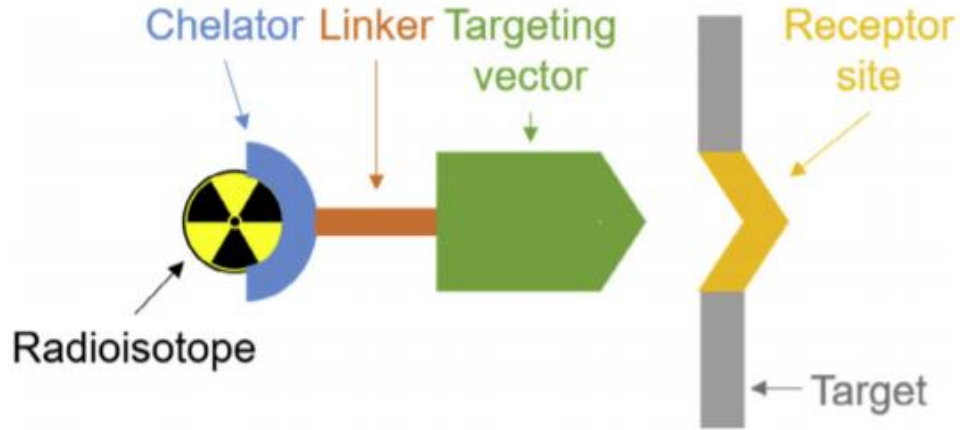
**Denosumab ve Zoledronik Asit:** Kemik metastazı olan mKDPK hastalarında 4 haftada bir RANKL’a karşı oluşturulmuş monoklonal antikor olan Denosumab (120 mg subkütan) veya bifosfonat grubundan olan Zoledronik asit (4 mg intravenöz), kemik ilişkili olaydan (örneğin patolojik kırık, spinal kord basısı, kemiğe cerrahi veya RT) koruma amaçlı kullanılmalıdır (104). Kastrasyona duyarlı dönemde ise kullanımı önerilmemektedir (104). Denosumab ve Zoledronik asit kullanan hastalarda daha az iskelet ilişkili olay görülmüştür, ancak sağkalım parametrelerinde üstünlükleri gösterilememiştir. Denosumab’ın Zoledronik asite göre iskelet ilişkili olay gelişme zamanında gecikmede üstünlüğü gösterilmiştir (20.7 ay vs 17.1 ay) ancak, sağkalımda üstünlüğü gösterilememiştir (40). Potansiyel toksisite olan çene osteonekrozu tedavi süresince göz önünde bulundurulmalı, tedavi öncesinde risk faktörleri değerlendirilmeli ve diş muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca hastalar hipokalsemi açısından takip edilmeli, gerekirse kalsiyum ve vitamin D kullanılmalıdır (104).

**Palyatif RT:** Prostat kanseri radyosensitif bir kanser türü olup, semptomatik kemik metastazları olan hastaların çoğunda RT sonrasında, ağrılarında tam ya da kısmi azalma izlenmektedir. Çalışmalar tek fraksiyonun da beş veya daha fazla fraksiyonda verilen dozlara kıyasla benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (104). Stereotaktik beden RT’si, palyatif RT için en uygun olan RT tipi olduğu gibi oligometastatik hastalıkta klinik çalışmalarda onkolojik katkı sağladığı gösterilmiştir (104).

Malign spinal kord basısı onkolojik acillerden olup, hızla MRI ile tanı konmalıdır. Debulking cerrahi+RT, vertebrektomi+stabilizasyon+RT veya RT+steroid tedavisi tedavi seçenekleridir (104).

## 2.3. Radyonüklid Tedavi Prensipleri

### 2.3.1. Radyofarmasötiklerin Temel Özellikleri



Şekil 7. Radyonüklid tedavi prensibi (118)

Radyofarmasötikler taşıyıcı ve radyoizotop olmak üzere iki komponentten oluşur (Şekil 7) (118). Taşıyıcılar tümör ilişkili hedef moleküle yüksek affiniteyle bağlanan protein, peptid, antikor gibi küçük moleküllerdir. Radyonüklidler veya radyoizotoplar ise alfa, beta, gama radyasyon yayan maddelerdir. Alfa ve beta minus yayıcılar DNA kırıkları yaparak tedavi için; gama yayıcılar ise görüntüleme için kullanılırlar. Görüntüleme amaçlı radyofarmasötikler için gama ışını, EY (Elektron yakalama) ve IK (internal konversiyon) ile bozunan, 30-300 keV (ideali 150 keV, tek enerji piki olan) enerjili ve yarı ömrü kısa radyonüklidler tercih edilir (58). Tedavi için ise görece daha uzun yarı ömürlü, partiküler yapıda radyasyon yayan ve yüksek enerjili radyonüklidler tercih edilir. Görüntüleme için ve tedavi için günümüzde sık kullanılan radyonüklidler, yarıömürleri ve bozunma tipleri Tablo 16 ve Tablo 17’de verilmiştir. Taşıyıcı ve radyonüklidlerin birbiriyle bağlanmasının taşıyıcı molekülün biyolojik aktivitesinin değişmeden yapılması halojenizasyon veya şelasyon ile yapılabilir (119).  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  ve  $^{131}\text{I}$  taşıyıcısız radyonüklid tedavi edici ajanlardır.



**Tablo 16.** Görüntüleme amaçlı radyofarmasötiklerden bazıları (119)

Radyonüklid	Bozunma Şekli	Yarı Ömür	Emax (mean)
18F	$\beta^+$	109.8 dakika	0.63 MeV
68Ga	$\beta^+$	68 dakika	1.90 MeV
99mTc	İK	6.02 saat	0.14 MeV
111In	EY	2.8 gün	0.24 MeV
123I	EY	13.2 saat	0.16 MeV

**Tablo 17.** Tedavi amaçlı kullanılan radyonüklidlerin bazıları

Radyonüklid	Bozunma Şekli	Yarı Ömür	Ortalama enerji	Ortalama Doku Ranjı
90Y	$\beta$	2.7 gün	2.27 MeV	2.76 mm
131I	$\beta, \gamma$	8.0 gün	0.61 MeV	0.40 mm
177Lu	$\beta, \gamma$	6.7 gün	0.50 MeV	0.28 mm
225Ac	$\alpha, \beta$	10.0 gün	6.83 MeV	0.04–0.1 mm
213Bi	$\alpha$	47.5 dakika	8.32 MeV	0.04–0.1 mm
212Bi	$\alpha$	1.0 saat	6.21 MeV	0.04–0.1 mm
211At	$\alpha$	7.2 saat	6.79 MeV	0.04–0.1 mm
212Pb	$\beta$	10.6 saat	0.57 MeV	0.6 mm

### 2.3.2. Tedavi Amaçlı Radyofarmasötiklerin Temel Özellikleri

Radyonüklid tedaviler EBRT'den farklı olarak, çoğunlukla intravenöz veya intrakaviter uygulanmakta olup, intravenöz uygulama sonrasında öncelikle dolaşıma geçip, sonrasında hedef hücredeki hedef moleküle bağlanarak etki göstermektedirler (120). Radyonüklid tedavi bazı yönleri ile konvansiyonel EBRT'den ayrılmaktadır (Tablo 18).

**Tablo 18.** Radyonüklid tedavi ile konvansiyonel EBRT karşılaştırması (121)

<b>Konvansiyonel EBRT</b>	<b>Radyoligand Tedavi</b>
Foton ve elektronlar	Antikor ve peptidler+Radyonüklidler
Düşük Lineer Enerji Transferi (LET) (0.2 keV/ $\mu\text{m}$ )	Farklı düzeylerde LET'e sahip radyonüklidler (0.2 keV/ $\mu\text{m}$ 'den 230 keV/ $\mu\text{m}$ 'e değişen)
Etkisi tümörün radyosensitivitesi ve mikroçevresine bağlı	Etkisi tümörün boyutuna, antijen dansitesine, radyosensitivitesine ve mikroçevresine bağlı
Tüm radyasyon alanında homojen etki	Heterojen doz dağılımı
Yüksek absorbe edilen doz değerleri (60-120 Gy/saat)	Düşük absorbe edilen doz değerleri (<0.1-1 Gy/saat)
Fraksiyonlar şeklinde uygulama, 2 Gy/Fraksiyon olacak şekilde multipl fraksiyonlar	Saatler veya günler süren maruz kalma süresi
İyi belirlenmiş dozimetre (Tümöre 50-80 Gy)	Tıbbi İnternal Radyasyon Dozimetresi Yöntemi ile hesaplanarak öngörülebilir dozimetre (15-30 Gy)

Tedavi amacıyla kullanılacak radyofarmasötiklerin kanser hücrelerinde yüksek oranda destrüksiyona sebep olurken, çevredeki sağlıklı dokuda en az destrüksiyona sebep olması gerekmektedir. Bu, hem tümör hücresinin, hem de radyofarmasötiklerin özelliklerine bağlıdır. Tümör hücresinin radyosensitivitesi önemli bir kriterdir. Bergonie'-Tribondeau yasasına göre örneğin yüksek bölünme hızına sahip kemik iliğinden köken alan lenfoma, lösemi gibi maligniteler radyosensitif iken, solid yapıdaki tümörler çoğunlukla radyorezistandır (120). Radyonüklid tedavinin tümör hücresindeki etkisi ayrıca tümörün boyutuna ve hücre yüzeyindeki antijen dansitesine bağlıdır (121). Diğer önemli etken tümör mikroçevresidir (121). Oksijen varlığı özellikle yüksek dansitede iyonizasyon yapan radyasyonda ve düşük LET'li radyasyonda serbest radikal oluşmasını sağlamakta olup, hipoksi radyoterapide başarısızlığa sebep olmaktadır (122). Aşırı glikoliz nedeniyle asidoz özellikle endositoz ile hücre içine alınma sırasında, yüksek hücreler arası basınç düzeyleri

hücreye penetrasyon sırasında tedaviye engel oluştururken; yüksek ekstrasellüler matriks miktarı, hücrelerden sekrete edilen proteazlar ve immün reaksiyonlar antitümöral etkiye fiziksel ve biyolojik bariyer oluşturmaktadır (123).

### 2.3.3. Tedavi Amaçlı Radyonüklid Seçiminde Önemli Kavramlar

Eşit absorbe edilen dozlarda farklı radyasyon türleri farklı seviyede biyolojik ve klinik etkiye sahiptir. Farklı radyasyon türlerinin rölatif biyolojik etkisi radyasyon ağırlık faktörleri ile belirlenmektedir. Radyasyon ağırlık faktörü absorbe edilen doz birimini Greyden Sievert'e dönüştürmektedir. Radyasyon ağırlık faktörü foton ve elektronlar için 1, nötronlar için spesifik enerjiye göre, alfa partiküller için 20 kabul edilmektedir (124). Yüklü partikülün veya fotonun ışınım yolu üzerinde etkileştiği maddeye bıraktığı enerji miktarına ise Lineer Enerji Transferi (LET) denir. X ve gama ışınları düşük LET değerine sahip olup, daha uzun mesafede daha az hasara sebep olur. Oksijen varlığı, daha fazla serbest radikalın ortaya çıkmasına sebep olur, bu nedenle etkileri oksijen bağımlı olup, indirekt hasara yol açarlar. Hücreler ile etkileşimleri rastgeledir. Çoğunlukla DNA'da tek sarmal kırığına veya nokta mutasyonuna sebep olurlar (125). Alfa ve Beta partiküller ise yüksek LET değerine sahip olup, kısa mesafede çok hasara sebep olur. DNA'da çift sarmal kırıklarına ve çerçeve kayması mutasyonlarına yol açar (125, 126). Oksijen varlığından bağımsız etki gösterirler. LET değeri  $\alpha$  partiküller için  $\sim 80$  keV/ $\mu\text{m}$ ;  $\beta$  partiküller için,  $0.2\text{--}2.0$  keV/ $\mu\text{m}$ ; Auger elektronları için  $4\text{--}26$  keV/ $\mu\text{m}$ 'dir (122). Bu nedenle  $\alpha$  partiküller irreversibl DNA hasarına,  $2\text{--}3$  geçişte sebep olurken;  $\beta$  partiküller için bu sayı  $10^2\text{--}10^3$ 'tür (120).

$\beta$  partiküller ile tedavilerde daha belirgin olmak üzere partiküllerin in enerjisi de tedavi etkinliği ve tedavi seçiminde önemlidir. Örneğin düşük enerjili partiküller ( $<1$  MeV) lösemi, lenfoma, lösemi ve metastaz tedavisinde daha faydalı iken; yüksek enerjili ( $> 1$  MeV)  $\beta$  partiküller solid tümörlerin tedavisinde daha faydalıdır (127). Benzer şekilde radyosinovektomi ajanlarından sinoviyal membrane etki edip, kartilaj ve kemiğe etki etmemesi amacıyla küçük boyuttaki eklemler için daha düşük enerjiye sahip  $^{169}\text{Er}$ ; orta boyuttaki eklemler için orta enerjiye sahip  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ; büyük boyuttaki eklemler için  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$  gibi yüksek enerjili  $\beta$  partiküller kullanılmaktadır (128).

Bir başka önemli kriter partiküllerin doku penetrasyon mesafesidir. Nispeten küçük boyutlu tümörlerde doku penetrasyon oranı 10 mm'yi geçen  $\beta$  partiküller kullanılırken;  $\alpha$ -partiküllerde bu değer 50–100  $\mu\text{m}$  olup, orta boyutta tümörlerde ve mikrometastazlarda en etkilidir. Auger elektronları ise sadece taşıyıcı moleküller hücre membranını geçip nükleusa ulaşabiliyorsa etki edebilmektedir (120).

Diğer önemli kriter radyonüklid maddelerin yarıömürüdür (120). Radyonüklidlerin kendi bozunum özelliklerine bağlı olarak bir fiziksel yarı ömrü ( $T_f$ ), bir de vücutta elimine edilmesine bağlı biyolojik yarı ömrü ( $T_b$ ) vardır. Vücut içinde radyoaktif maddenin yarı ömrü bu iki yarıömürden de etkilenmekte olup, bu yarı ömüre Efektif yarı ömür ( $T_e$ ) denir.  $T_e$  hesaplanmasında  $1/T_e = 1/T_f + 1/T_b$  formülü kullanılır. Uygun yarı ömürlü radyonüklid seçimi tümör özellikleri, tedavinin uygulanma yolu ve tutulum mekanizması gibi özellikler göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Radyofarmasötiklerin tümördeki biyolojik yarıömürünün fiziksel yarıömürü ile benzer (1/4-4 kat arasında) olması gerekmektedir (129). Tedavi amaçlı kullanılan radyofarmasötüklerin tümör hücrelerinde tutulup, kandan klirensinin, radyonüklidin fiziksel yarıömüründen dört kat daha hızlı olması gerekmektedir (129). Tedavi amaçlı olarak kullanılacak ideal radyonüklidin yarı ömrü 6 saat ile 7 gün arasında değişmektedir (130).

Bunun dışında radyokimyasal saflık oranı, kız ürünün stabil karakterde, dozimetre çalışmasının ve gama kamera ile görüntülemenin yapılabilmesine imkan sağlayan orta enerjili gama ışını yayarak bozunması, birden çok taşıyıcı ile kimyasal bağ ile bağlanabiliyor olması, ucuz olması önemli diğer kriterlerdendir (120). Çoğu malignitede tümör hücresinde tümör spesifik antijen yüksek ekspresyonu mevcut olup, bu antijenleri hedef alan monoklonal antikorlar, tümör hücrelerine spesifik affinite göstermektedir. Ancak yüksek molekül boyutları nedeniyle, peptidlere kıyasla yavaş elimine edilirler.

#### **2.3.4. Taşıyıcının Seçiminde Önemli Kriterler**

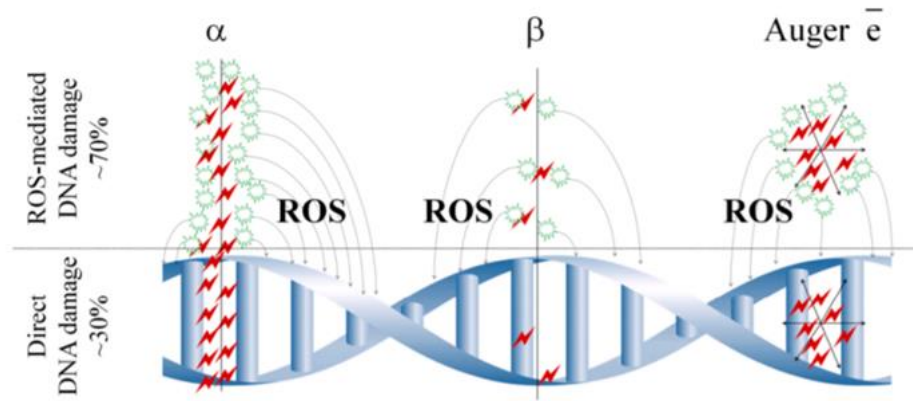
Hedefe ve radyonüklide yüksek affinite ve spesifite ile bağlanması, toksik veya immülojik olmaması ( $LD_{50} < 1,5 \text{ kg/tüm vücut ağırlığı}$ ), otoradyolizise dirençli olması ve depo koşullarında veya biyolojik sıvılar ile temasta stabil olması gerekmektedir

(120). Temel taşıyıcılar peptidler ve antikorlar olup, lipozomlar, bifosfonatlar gibi başka taşıyıcılar üzerinde çalışmalar da mevcuttur.

### **2.3.5. Radyasyonun Hücre Düzeyinde Etkisi**

#### **Radyasyondan Direk Etkilenen Hücrede Etkiler**

Radyasyon direk iyonizasyon ile DNA, lipid ve proteinlerde oksidasyona sebep olurken, indirek iyonizasyon ile su radyolisisine sebep olarak serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur. Radyasyon direkt ve indirekt etki ile DNA üzerinde tek zincir veya çift zincir hasarı, DNA protein formasyonu, DNA-DNA çapraz bağ oluşumu, baz kaybı/modifikasyonuna, birden çok bölgede hasara sebep olabilir (127).  $\alpha$  partiküller lineer yol boyunca, yüksek dansitede etki gösterirken,  $\beta$  partiküller lineer yol boyunca, nadir etkileşimlere sebep olur. Düşük enerjili elektronlar düzensiz yollarda sık iyonizasyona, Auger elektronları ise kümeler halinde sık iyonizasyona sebep olur (122). DNA'da çift zincir hasarı, yüksek spesifik iyonizasyona sebep olan  $\alpha$  partiküller ve Auger electron kümeleri tarafından oluşturulur (122). Partiküler radyasyonun DNA üzerindeki etkileri Şekil 8'de özetlenmiştir. Oluşan DNA hasarı, çift zincir hasarı veya birden çok bölgede hasar dışında büyük oranda hücre tarafından tamir edilir (127). Yüksek dozda iyonize radyasyon hücre döngüsünde duraklamaya sebep olur. En çok G2 evresindeki hücreler etkilenir. S evresindeki hücreler orta düzeyde etkilenirken, G1 evresindeki hücreler az etkilenir, M evresindeki hücreler neredeyse etkilenmeden döngüye devam eder. Hücre döngüsünde duraklama olması DNA'sı hasarlı hücrenin kaderini belirler. DNA hasarı onarılamayacak hücrelerde apoptosis ve programlanmış hücre ölümü meydana gelir.



**Şekil 8.** Partiküler radyasyonun DNA’da direkt ve indirect etkilerinin karşılaştırılması (120)

### Radyasyondan İndirek Etkilenen Hücrede Etkiler

**Cross-fire etkisi:** Hücrede tutulmuş olan partikülün, penetrasyon mesafesi boyunca çevre hücrelerde enerjisini aktarmasıdır. Bu etki özellikle  $\beta$  partiküller ile tedavinin kısıtlı kaldığı, radyoaktif maddenin heterojen dağıldığı solid tümörlerde, etkinliğinin artmasını sağlamaktadır (131).

**Bystander Etkisi:** Partikülün doğrultusu üzerinde olmayan hücrelerin de radyasyondan etkilenmesidir. Hücreler arası gap-junctionlar, direkt olarak radyasyondan etkilenen hücreden salgılanan sitokinler ve faktörler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ ), radikaller, metilasyonda azalma olması öne sürülen mekanizmalar arasındadır (132-135).

## 2.4. Prostata Spesifik Membran Antijeni (PSMA) ve Teranostik Yaklaşım

### 2.4.1. PSMA

PSMA 19 aminoasitli intraselüler, 24 aminoasitli transmembran ve 707 aminoasitli ekstraselüler komponenti olan tip 2 transmembran proteinidir, jejunal hücrelerde folat hidrolaz I ve sinir sisteminde N-asetil-alfa bağlı asidik dipeptidaz I (NAALADaz) fonksiyonu göstermektedir (136, 137). PSMA santral sinir sisteminde astrosit hücrelerinde bulunur ve glutamate carboxypeptidase 2 olarak bilinir. Prostat sekretuar asiner hücreleri, böbrek proksimal tübülü, prostat sekretuar asiner hücreleri, endometrial hücreler, mesane, beyin, ganglionlar, gastrointestinal sistem, pankreas

adacık hücreleri ve çizgili kaslarda fizyolojik olarak PSMA ekspresyonu saptanmıştır (138). Normal prostat bezinde PSMA ekspresyonu sitoplazma ve prostatik duktusları çevreleyen epitelin apikal kesiminde olup, bazal epitelde, nöroendokrin ve stromal hücrelerde bulunmaz. Sitoplazmik PSMA'nın N ucu koparılmış olup, PSM' diye adlandırılmakta olup, folat hidrolaz ve N-asetilaspartilglutamik asit hidrolaz fonksiyonu yoktur (139). Displastik ve neoplastik prostat dokusunda PSMA, duktus apikal membranından lümen yüzeyine yer değiştirir ve prostat kanserine dönüşüm olduğunda ise PSMA ekspresyonu artar (140). PSMA: PSM' oranı Gleason skoru arttıkça artış gösterir. PSMA'nın folat hidrolaz aktivitesinin folat poliglutamatin gama glutamil kuyruğunu hidrolize ederek prostat kanseri hücrelerinde hücre içine folat alımını arttırarak, DNA, RNA, protein metilizasyonunu, metiyonin sentezini ve sonuç olarak daha hızlı hücre büyümesini ve bölünmesini sağladığına dair hipotezler mevcuttur (141). Yüksek PSMA ekspresyonu, yüksek biyokimyasal rekürrens ve progresyon riski, yüksek anjiogenesis, düşük sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (142-144). Androjen reseptörü pozitif olan adenokarsinom hücreleri yüksek düzeyde PSMA eksprese ederken, androjen reseptörü eksprese etmeyen küçük hücreli veya nöroendokrin prostat kanserleri PSMA negatiftirler. Düşük androjen varlığında, örneğin kastrasyona dirençli prostat karsinomunda da PSMA ekspresyonu artmaktadır (144, 145). Ayrıca PSMA ekspresyonunun kolon, meme, renal hücreli karsinom, mesane transizyonel hücreli karsinomu, mide karsinomu gibi solid tümörlerin yeniden damarlanma alanlarında endotel hücrelerinde de eksprese edildiği gösterilmiştir (144, 146).

PSMA'nın aşağıdaki özellikleri PSMA'yı prostat karsinomu moleküler görüntülemesi için ideal bir hedef yapar:

- 1- Prostat kanseri hücrelerinde normal hücrelere oranla 100-1000 kat daha fazla eksprese edilmesi (147, 148)
- 2- Evre, grade ve kastasyon direncine bağlı olarak eksprese edilmesi sebebiyle prognostik olması (145, 149),

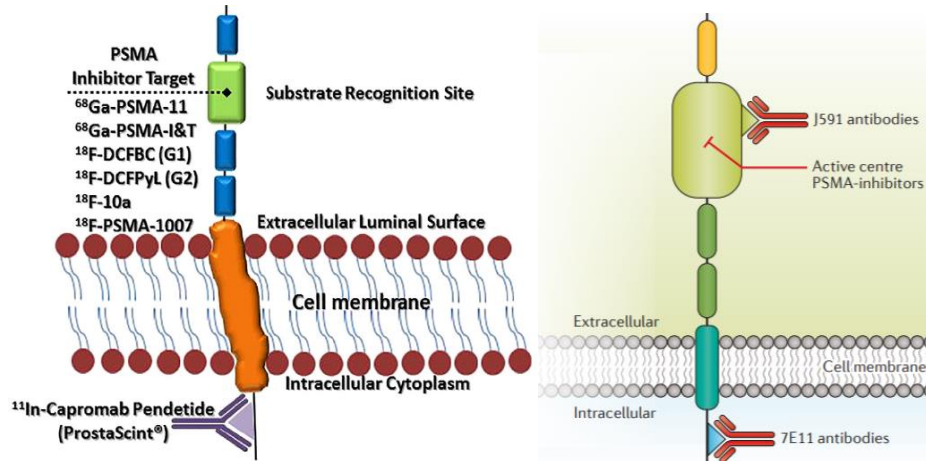
- 3- Büyük ekstraselüler komponentinin antikorlar için, sitoplazmik parçasının ise internalizasyon ve endosomal geri dönüşümü sağlaması (150) sayesinde konjuge radiometallerin hücre içinde lizozom ve çekirdek çevresindeki yapılarda birikerek hem görüntüleme hem tedavi için önemli gelişmeler sağlaması

#### **2.4.2. PSMA PET Görüntüleme**

##### **Anti-PSMA Monoklonal Antikor Bağlı Radyofarmasötikler**

İlk kullanılan monoklonal antikor, İndium-111 işaretli 7E11/CYT-356'dır ve <sup>111</sup>In-capromab ya da ProstaScint® olarak adlandırılmıştır (151). İndium-111 capromab'ın, primer prostat kanseri evrelemesinde, pozitif prediktif değeri % 68, negative prediktif değeri %72, sensitivitesi % 62 ve spesifitesi % 72 bulunmuştur (152). Ancak, hedef molekülünün intraselüler yerleşimli olması ve bu nedenle canlı hücrelere bağlanamaması, bu molekülün kullanım alanını başka ajanlara bırakmasına neden olmuştur (153, 154). Bu eksiklikleri aşmak için, 2. Jenerasyon antikorlar geliştirilmiştir. Bu antikorlardan biri olan J591, PSMA'nın ekstraseller epitopuna bağlanan insan monoklonal IgG1 antikorudur ve PSMA'nın ekstraselüler parçasına spesifik olup, canlı hücrelere de bağlanabilmektedir. J591 1,4,7,10-tetraazasiklododesan-1,4,7,10-tetraasetik asit (DOTA) ile konjuge edilip sonrasında <sup>111</sup>In, <sup>99m</sup>Tc, <sup>89</sup>Zr, <sup>64</sup>Cu, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu ile radyoişaretleme yapılabilir (155). Ancak antikorların makromolekül olmaları, hedef olmayan dokulardan yavaş klirensi nedeniyle geciken çekimler antikorların dezavantajıdır (140). Bu problemi çözmek için küçük molekülü PSMA inhibitörleri geliştirilmiştir (Şekil 9).





Şekil 9. PSMA antikorları ile PSMA inhibitörlerinin PSMA'ya bağlanma bölgeleri (156, 157)

### PSMA İnhibitörleri

PSMA inhibitörleri, 7E11 antikorundan (150 kDa) daha küçük olup (1-2 kDa), bu nedenle antikorlardan farklı olarak daha yüksek oranda hücre içine alınır ve kan havuzundan klirensi çok daha hızlıdır (158). Bu birinci saatte mükemmel kontrast sağlar. PSMA inhibitörleri PSMA'ya bağlandığında, kltrin ile kaplanarak internalizasyon gerçekleşir, sonrasında ya lizozomlarda birikir ya da sitoplazma içine salınır (158). PSMA inhibitörleri fosfor bazlı, thiol bazlı ve üre bazlı üç aileden oluşmaktadır. Üre bazlı inhibitörler PSMA'ya yüksek affinite ve özgülük göstermekte olup, hızlı ve etkin internalizasyon sağlar (159).  $^{123}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{111}\text{In}$  ile bağlanabilen küçük moleküllü PSMA inhibitörleri geliştirilmiştir. 2012'de Eder ve ark tarafından tanımlanan Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx) inhibitörünün, oda sıcaklığında termodinamik olarak stabil hydroxybenzyl ethylenediamine türevi HBED-CC şelatörü ile  $^{68}\text{Ga}$ 'a bağlanması ile ilk  $^{68}\text{Ga}$ -işaretili PSMA ligandı ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11) tanımlanmıştır (159). Sonrasında EuK-Subkff- $^{68}\text{Ga}$ -DOTAGA ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA Imaging & Therapy (I&T)) ve PSMA-DKFZ-617 gibi hem  $^{177}\text{Lu}$ , hem de  $^{68}\text{Ga}$  ile bağlanabilen ajanlar üretilmiştir.

12 çalışmanın dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analizde,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET'in yeni tanı prostat karsinomlu hastalarda radikal prostatektomi öncesinde yüksek riskli hastalarda lenf nodu veya uzak metastaz dışlanması amacıyla kullanımında konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre üstünlüğü saptanmıştır

(160). Başka bir çalışmada, <sup>68</sup>Ga-PSMA PET'in lenf nodu saptamada sensitivite, spesifite ve doğruluğu sırasıyla %68.3, %99.1 ve %95.2 olarak saptanmıştır (161). <sup>68</sup>Ga-PSMA PET'in en çok katkı sağladığı grup ise biyokimyasal nükstür. Eiber ve ark. tarafından <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/BT'nin biyokimyasal nükste hastalık saptama oranlarını, PSA seviyeleri  $\geq 2$ ,  $1 < 2$ ,  $0.5 < 1$  ve  $0.2 < 0.5$  ng/mL iken sırasıyla %96.8, %93, %72.7 ve %57.9 olarak saptanmıştır (162).

Günümüzde <sup>18</sup>F-DCFPyL, <sup>18</sup>F-PSMA-1007 gibi <sup>18</sup>F ile bağlanabilen ajanlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. F18 işaretli ajanların üriner klirenslerinin az olması, prostat yatağının değerlendirilmesinde potansiyel üstünlük sağlamaktadır. <sup>18</sup>F'in <sup>68</sup>Ga'a kıyasla daha düşük pozitron enerjisine sahip olması nedeniyle daha iyi uzaysal rezolüsyon sağlaması, daha uzun yarı ömürlü olması nedeniyle, santral üretim ve dağıtımının daha kolay olması ise diğer avantajlarıdır (163)

### 2.4.3. PSMA Tedavi Ajanları

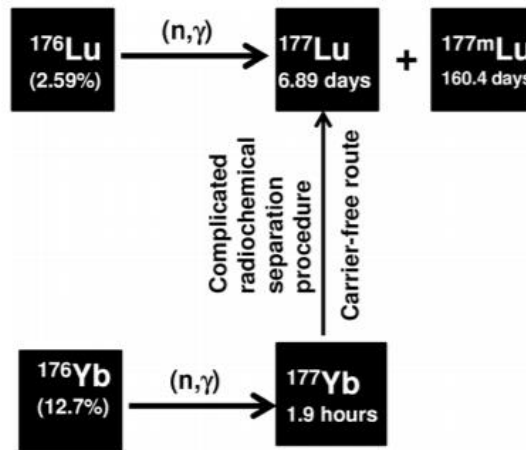
Radyofarmasötiklerin tümördeki biyolojik yarıömrünün fiziksel yarıömrü ile benzer (1/4-4 kat arasında) olması gerekmektedir (129). Tedavi amaçlı kullanılan radyofarmasötüklerin tümör hücrelerinde tutulup, kandan klirensinin, radyonüklidin fiziksel yarıömründen dört kat daha hızlı olması gerekmektedir (129). Orta enerjili gama yayılımı yapan radyonüklidler dağılımın takibi, kontaminasyonun belirlenmesi, tedavi yanıt takibinde kullanılabilmesi bakımından faydalı olabilir. Aksine yüksek enerjili gama yayılımı, radyasyon güvenliği açısından istenmeyen bir durumdur. Bu kurallara uyum gösteren ve beraberinde PSMA inhibitörlerine uygun bir şekilde bağlanan  $\beta$  partiküller, <sup>67</sup>Cu (yarıömrü 2.6 gün,  $\beta$  enerjisi 580 keV, gama enerjisi 185 ve 91-93 keV, maksimum doku penetrasyonu 2.1 mm), <sup>161</sup>Tb (yarıömrü 6.9 gün,  $\beta$  enerjisi 590 keV, gama enerjisi 75 ve 45-49 keV, maksimum doku penetrasyonu 0.09 mm), <sup>131</sup>I (yarıömrü 8.05 gün,  $\beta$  enerjisi 606 keV, gama enerjisi büyük oranda 364 keV, maksimum doku penetrasyonu 2.3 mm), <sup>177</sup>Lu (yarıömrü 6.7 gün,  $\beta$  enerjisi 490 keV, gama enerjisi 113 ve 208 keV, maksimum doku penetrasyonu 1.8 mm), <sup>90</sup>Y (yarıömrü 2.7 gün,  $\beta$  enerjisi 2280 keV, gama enerjisi Bremsstrahlung, çok az 511 keV koincidans, maksimum doku penetrasyonu 11.3 mm)'dir (129). Ancak <sup>67</sup>Cu-<sup>67</sup> ve <sup>161</sup>Tb'un tedarikinin sınırlı olması, gündelik kullanımlarını kısıtlamaktadır.

İlk olarak PSMA antikoru olan J591'in,  $^{177}\text{Lu}$  ve  $^{90}\text{Y}$  ile bağlanması ile  $^{177}\text{Lu}$ -J591 ve  $^{90}\text{Y}$ -J591 tedavisi denenmiştir (164).  $^{177}\text{Lu}$ -J591 (30-60 mCi/m<sup>2</sup>) veya  $^{90}\text{Y}$ -J591 (17.5 mCi/m<sup>2</sup>)'nin 4-6 aylık sürede verilmesi sonrasında, hastaların %59.6'sında herhangi bir PSA düşüşü sağlamıştır (165). Ancak yavaş klirens ve solid tümörlere düşük penetrasyon oranı, hastaların çoğunda reversibl grade 4 trombositopeniye yol açmaları gibi dezavantajları nedeniyle, antikorlar yerine PSMA'yı hedefleyen küçük bir molekülle  $^{131}\text{I}$ -MIP-1095 tedavisine yönelinmiştir (164, 166). 16 hasta ile yapılan çalışmada  $^{131}\text{I}$ -MIP-1095 tedavisi ile hastaların %60.7'sinde >%50 PSA düşüşü, %84.6'sında kemik ağrılarında orta düzeyde veya tam yanıt sağlandığı gösterilmiştir (166). Ancak yüksek enerjili gama yayması ve uzun yarıömür nedeniyle uzun süreli hastane yatışı  $^{131}\text{I}$ -MIP-1095 tedavisinin dezavantajlarıdır.  $^{177}\text{Lu}$ 'un,  $^{131}\text{I}$ 'e göre  $\beta$  ve gama enerjisinin daha düşük olması, daha kolay zırlama, daha az toksisite potansiyeli ve PSMA ligandına bağlanabilmesinin daha kolay olması  $^{177}\text{Lu}$  işaretli PSMA ligandları ile tedaviyi gündeme getirmiştir.

Son zamanlarda  $\alpha$  yayıcı olan Ac-225 PSMA-617'nin  $\beta$  yayan PSMA radyoligand tedavisine göre ek katkı sağladığı gösterilmiştir.

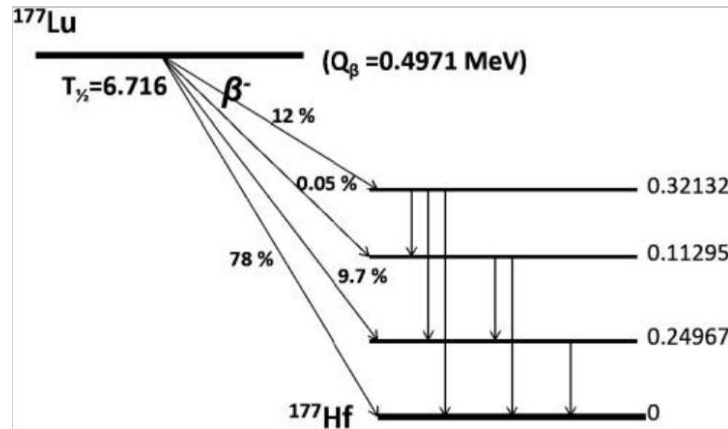
#### 2.4.4. $^{177}\text{Lu}$ PSMA Tedavisi

**$^{177}\text{Lu}$  Özellikleri:**  $^{177}\text{Lu}$  reaktör ürünü bir radyometaldir (Şekil 10) (167).



Şekil 10.  $^{177}\text{Lu}$ 'un iki farklı yolla üretimi (167)

$^{177}\text{Lu}$ ,  $\beta^-$  bozunması yaparak stabil olan  $^{177}\text{Hf}$ 'a bozunur,  $\beta^-$  enerjisi 490 keV'dir (Şekil 11). Düşük enerjili gama enerjisi (113 ve 208 keV) de yaymaktadır. Gama yayması teranostik konsept için önem taşımaktadır.  $^{177}\text{Lu}$ 'un  $\beta^-$  ve gama enerjisinin görece düşük olması radyasyon güvenliği ve toksisite açısından avantaj sağlamaktadır. Maksimum doku penetrasyonu 1.8 mm olup, küçük lezyonların (< 3mm) tedavisinde etkilidir (167).



Şekil 11.  $^{177}\text{Lu}$ 'un bozunma şeması (167)

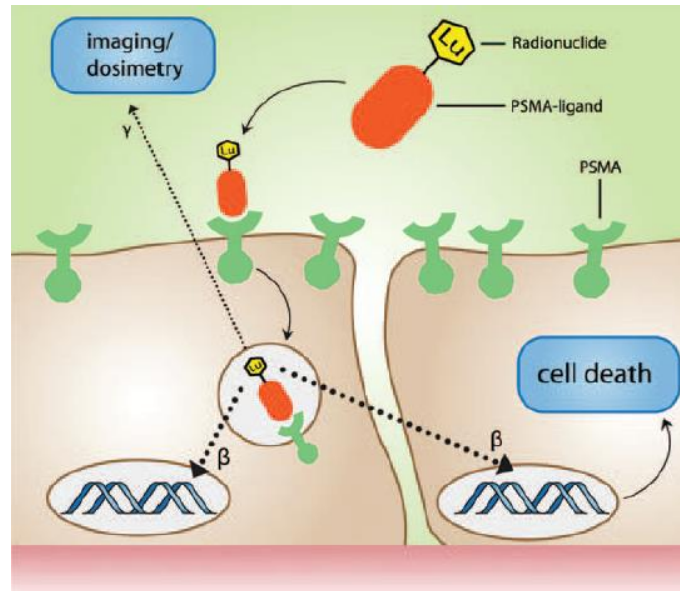
$^{177}\text{Lu}$ 'un yarıömrü 6.7 gün olup, özellikle radyoışaretlemenin ve sonrasında kalite kontrolünün yapılması ve üretiminden sonra dağıtım aşamalarında avantaj sağlamaktadır (167). Yarı ömrünün 6.7 gün olmasının bir diğer avantajı ise bağlanma kinetiği düşük olan antikörler ile reaksiyonu olanaklı kılmasıdır (167).

$^{177}\text{Lu}$ 'un  $\text{LuCl}_3$  olarak büyük oranda +3 değerlikli olması, herhangi bir solüsyonla kimyasal oksidasyon-redüksiyon tepkimesine girmesini engeller. Ayrıca genel olarak dokuz kordinasyon kompleksi oluşturmasını ve birden çok moleküler taşıyıcının işaretleyebilmesini sağlamaktadır.  $\text{Lu}^{+3}$ 'un kimyasal yapısı, bifonksiyonel şelat ajanları aracılığıyla, çeşitli peptid ve proteinlerle dirençli kovalent bağ oluşmasını sağlamaktadır (167).

**$^{177}\text{Lu}$ -PSMA Sentezi:** Teranostik amaçlı üretilen ilk PSMA PSMA-617 olup, glutamate-üre-lizinden oluşan farmakofor,  $^{68}\text{Ga}$  veya  $^{177}\text{Lu}$  ile bağlanmayı sağlayan şelatör ve bu ikisini bağlanmasını sağlayan bağlayıcı olmak üzere üç komponentten oluşmaktadır (168).  $^{177}\text{Lu}$  ile PSMA-617'nin işaretlenmesi için, 112 mL sodium acetate (0.4 M; pH 5.0), 5 mL  $^{177}\text{LuCl}_3$  (20 MBq, spesifik aktivite 4–40 GBq/mmol)

ve 5 mL 0.1–1 mM PSMA-617 (0.5–5 nmol) in 0.1 M 'in 95 °C sıcaklıkta 20 dakika inkübasyonu gerekmektedir (168). Sonrasında üretilen  $^{177}\text{Lu}$  PSMA I&T'nin de  $^{177}\text{Lu}$  PSMA-617 ile benzer etkinlikte olduğu görüşmüştür (169, 170). Bad Berka deneyimine göre,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617'nin klirensi daha yavaş olup, yarıömrü daha uzundur, buna bağlı tüm vücut dozu ve parotis bezlerinde tutulumu daha yüksekken,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA I&T'nin yarı ömrü daha kısa, böbreklerde tutulumu ise daha yüksektir (171).  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 kemik lezyonlarında yarıömrü daha uzun iken, lenf nodu metastazları için dozimetre ile hesaplanan en yüksek doz  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA I&T ile elde edilmiştir (171).

**$^{177}\text{Lu}$ -PSMA Etki Mekanizması ve Etkinliği:**  $^{177}\text{Lu}$  PSMA, hızla hücre zarındaki PSMA'ya bağlanır, klatrin bağımlı endositoz ile hücre içine alınarak etki gösterir (Şekil 12) (172).



**Şekil 12.**  $^{177}\text{Lu}$  PSMA'nın bağlandığı hücrede ve komşu hücrede (crossfire) etki mekanizması (172)

$^{177}\text{Lu}$ -PSMA tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği, öncelikle diğer kemoterapi ve ikinci jenerasyon antiandrojen kullanımına rağmen progrese olan hastalarla, küçük, retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda >%50 PSA yanıtı yaklaşık %30-60 hastada gösterilmiştir (171, 173-177). Ancak çalışmaların restrospektif, tek kollu ve küçük hasta gruplarından oluşmasının getirdiği limitasyonlar nedeniyle Alman Nükleer Tıp Derneği  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili

çok merkezli çalışma başlatmıştır. Bu çalışmada hastaların %60'ında PSA'da herhangi bir düşüş, %45'inde bir doz 177Lu-PSMA uygulanmasından iki ay sonra en az %50 PSA yanıtı saptanmıştır (178). Calopedos ve ark.'nın 10 çalışmayı dahil ederek yaptığı meta-analizde ise herhangi bir PSA yanıtı oranının %68, heterojen sonuçlar olmakla birlikte %50'den fazla PSA yanıtı oranının ise %37 olduğunu saptamışlardır (179). Yadav ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ise bu oranlar sırasıyla %75 ve %46 olarak bulunmuştur (180). Hofman ve ark.'nın 30 hasta ile yaptığı tek kollu, tek merkezli faz 2 çalışmasında ise %57 hastada >%50 PSA yanıtı, %43 hastada >%80 PSA yanıtı, %82 hastada objektif yanıt olduğu, tedavi ilişkili herhangi bir ölüm gerçekleşmediği saptanmıştır (181). Von Eyben ve arkadaşları ise 16 çalışmayı dahil ettikleri derlemede, 177Lu-PSMA tedavisi alan hastalarda ortanca sağkalımın 8-18 ay arasında değiştiğini, median sağkalımın diğer üçüncü sıra tedavi ajanlarına kıyasla 177Lu-PSMA tedavisi alanlarda daha yüksek olduğunu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (182). Hofman ve ark.'nın faz 2 çalışmasında median genel sağkalım 13,5 ay; median progresyonsuz sağkalım 7,6 ay bulunmuştur (181).

**177Lu-PSMA Tedavisinin Yan Etkileri:** Hofman ve ark.'na göre ağız kuruluğu ve kserostomi (%87), halsizlik (%53), bulantı (%50) en sık raporlanan yan etkilerdir (181). Yadav ve ark. meta-analizinde ise hastaların %14,5'inde daha çok geç dönemde ortaya çıkan ağız kuruluğu görülmektedir, bulantı ve halsizlik ise daha nadir görülen ve özellikle tedavi sonrasındaki 24-48 saat içerisinde izlenmekte olan yan etkilerdir (180, 183). Akut renal toksisite raporlanmamış olup (183), uzun dönemde nefrotoksisite hastaların %9,5'inde saptanmıştır (180).

En sık raporlanan ciddi toksisite ise hematolojik toksisitelerdir. Hofman ve ark.'nın ortalama siklus başına 7,5 GBq 177Lu-PSMA ile tedavi ettikleri hastalarda, %27 hastada grade 1-2, %10 hastada grade 3, %3 hastada grade 4 tedavi ilişkili trombositopeni; %13 hastada grade 1-2, %13 hastada grade 3 tedavi ilişkili anemi; %27 hastada grade 1-2, %7 hastada grade 3 tedavi ilişkili nötropeni saptanmıştır (181). Alman Nükleer Tıp Derneği'nin yürüttüğü çok merkezli çalışmada ise grade 3-4 anemi %10; trombositopeni %4, lökopeni %3; herhangi bir derece anemi %34, trombositopeni %31, lökopeni %40 oranında görülmüştür (178). Yadav ve ark.'nın

meta-analiz çalışmasında ise hastaların %23'ünde anemi, %14,2'sinde lökopeni, %15'inde trombositopeni geliştiğini belirtmişlerdir (180).

Nadir görülen diğer yan etkiler kusma, iştah kaybı, kilo kaybı, ağrıda “*flare*”, artış olması, ishal, kabızlık; vaka bazında görülen yan etkiler okulomotör sinir paralizisi, iskelet ilişkili olay, transaminaz yüksekliği, yaygın intravasküler koagülasyon, tümör lizis sendromudur (180, 181, 184, 185).

### **177Lu-PSMA Tedavisinde Dozimetre ve Radyasyon Güvenliği:**

Radyonüklid tedavide, hedef volümdeki dozların, hedef olmayan dokularda absorbe edilen dozu elde edilebilecek en düşük seviyede tutarak hesaplanması gerekmektedir. Optimal dozimetre için radyonüklid enjeksiyonu sonrasında 4-7 gün boyunca, belirli zamanlarda tercihen tekrarlayan üç boyutla görüntülerinin (SPECT/BT) alınması önerilmektedir (186). Minimal standart tedavinin uygulanmasından sonra en az üç gün sonra tek üç boyutlu teknik ile görüntüleme olmalıdır (186). 177Lu-PSMA tedavisi için kritik organlar sırasıyla tükrük bezleri, böbrekler ve kemik iliğidir. Çeşitli EBRT çalışmalarında tolerans limiti kemik iliği için 2 Gy, tükrük bezleri için ise 35 Gy olarak hesaplanmıştır (187, 188). PRRT çalışmalarında böbrekler için tolerans limiti 28-40 Gy olarak hesaplanmıştır (189). 177Lu-PSMA tedavisinde, kritik organlarda GBq başına ortalama absorbe edilen doz miktarları (Gy) ve standart sapmaları Tablo 19'da özetlenmiştir.

**Tablo 19.** 177Lu-PSMA tedavisinde, kritik organlarda GBq başına ortalama absorbe edilen doz miktarları (Gy) ve standart sapmaları

Ref.	Ligand	Metod	Böbrekler, Gy/GBq±SS	Tükrük Bezi, Gy/GBq±SS	Kemik İliği, Gy/GBq±SS
(177)	PSMA617	qSPECT 1, 24, 48, 72. sa	0,6±0,2	1±0,6	0,002±0,005
(190)	PSMA617	qSPECT 1, 24, 48, 72. sa	0,6	1,4	0,012
(191)	PSMA617	Planar+SPECT/BT 4, 24, 48, 120. sa	0,8±0,3	1,9±1,2	0,03±0,008
(192)	PSMA617	Planar 0,5, 4, 24, 72, 96. sa	0,6±0,4	0,56±0,25	0,04±0,03
(193)	PSMAI&T	Planar 0,5, 2, 24, 144. sa	0,7±0,2	0,6±0,4	-
(194)	PSMA617	SPECT 4, 24, 96. sa	0,4±0,2	0,6±0,4	0,1±0,1

Eksternal dozimetre çalışmalarında ise tedavi uygulandıktan 4 saat sonra yaklaşık radyoaktif maddenin %50'sinin, 12 saat sonra yaklaşık %70'inin temel olarak idrarla ekskrete edilmekte olup, ortalama doz oranlarının 2. saatte  $3.6 \pm 0.7 \mu\text{Sv/sa}$ , 24. saatte  $1.6 \pm 0.6 \mu\text{Sv/sa}$ , 48. Saatte  $1.1 \pm 0.5 \mu\text{Sv/sa}$  ve 72. saatte  $0.7 \pm 0.4 \mu\text{Sv/sa}$  olduğu bulunmuştur (195). Kurth ve ark. tarafından ortalama efektif yarı ömür  $40.5 \pm 9.6$  sa (aralık, 21.7-85.7 sa) olarak bulunmuş, topluma tedavi başına toplam maksimum doz hasta 48. saatte taburcu olduğunda, yaklaşık  $250 \pm 55$ ; 72. saatte taburcu edildiğinde  $190 \pm 36 \mu\text{Sv}$  olarak saptanmıştır (195). Demir ve ark. ise hastadan 1 metre uzaktan ölçülen doz oranlarını 4. saatte  $23 \pm 6 \mu\text{Sv/sa}$ , 6. saatte  $15 \pm 4 \mu\text{Sv/sa}$ , toplam 23 hasta yakını/bakıcısına toplam dozu  $202.3 \pm 42.7 \mu\text{Sv}$  (aralık, 120–265  $\mu\text{Sv}$ ) saptamıştır (196).

#### 2.4.5. PSMA'ya Bağlanan Alfa Yayıcılar ile Tedavi

Hedeflenmiş alfa tedavisinin beta yayıcılara üstünlüğü, kanser hücrelerine ve mikroçevresine selektif olarak potent ve bölgesel radyasyon sağlarken, bir yanda hedef olmayan normal dokudaki toksisiteyi en aza indirmektedir. PSMA'yı hedefleyen alfa yayıcılar aşağıdaki Tablo 20'de özetlenmiştir.

**Tablo 20.** PSMA'yı hedefleyen alfa yayıcılar ve özellikleri

Radyonüklid	Yarı ömür	Yayılan $\alpha$ partikül sayısı
$^{213}\text{Bi}$ -PSMA-617	45,6 dk	1
$^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617	10 gün	4
$^{211}\text{At}$ -PSMA-pentanedioik asit	7,2 sa	1
$^{227}\text{Th}$ -PSMA-IgG1	18,7 gün	5

#### 2.5. Prostat Kanseri Tedavisinde Kullanılan, Kemik Hedefli Diğer Radyonüklid Tedavi Ajanları

$^{223}\text{Radium}$  alfa partikülleri yayarak bozunurken, diğer kemik hedefli radyonüklidler beta partikül yaymaktadır.  $^{223}\text{Radium}$  vücuttan büyük oranda fekal yolla uzaklaştırılırken, diğer kemik koruyucu ajanlar böbrek yoluyla elimine edilmektedir. Sağkalım üzerinde katkısı gösterilen tek kemik hedefli radyonüklid tedavi ajanı  $^{223}\text{Radium}$  olup, diğerleri palyasyon amacıyla kullanılmaktadır.



**223Radium-Diklorid: Kalsiyum benzeri** Yarıömrü 11,4 gün olup, her 223Radium atomu 4 alfa partikülü yayarak önce 219Radona sonra 207Pb'a bozunur. Yayılan alfa partiküllerinin doku penetrasyonu 100 µm (<10 hücre) olması, çevre normal dokuda belirgin zarara sebep olmaksızın, küçük tümör dokusunda DNA'da onarılamayan çift zincir kırıklarına sebep olur. 223Radium enjeksiyonu sonrasında 10 dakika içerisinde kemiğe lokalize olur, diğer organlarda tutulumu minimaldir ve temel eliminasyon yolu fekal ekskresyondur (197). Önerilen tedavi 4 hafta aralıklarla, toplam 6 siklus; önerilen doz 50 kBq/kg'dır (198). mKDPK tanılı hastalarla yapılan randomize faz 3 çalışması olan ALSYMPCA çalışmasında 223Radium'un plasebo gruba göre istatistiksel anlamlı olarak genel sağkalımda fayda sağladığı gösterilmiştir (14,9 ay vs 11,3 ay, hazard ratio, 0.70, 95% CI 0.58–0.83, p < 0.001) (198). Ayrıca çalışmanın ikincil sonlanım noktaları olan semptomatik iskelet ilişkili olay, ALP'de artışa kadar geçen süre, PSA nüksüne geçen süre de plasebo gruba göre istatistiksel anlamlı olarak uzamıştır (198). Hastaların %50'sinde kemik ağrısı, %31'inde anemi, %12'sinde trombositopeni, %5'inde nötropeni, %36'sında bulantı, %18'inde kusma, %25'inde ishal, %18'inde kabızlık, %26'sında yorgunluk yan etkileri gelişmiştir (198).

**153Sm-Lexidronam ve 153Sm-EDTMP:** 153Sm yarıömürü 46,3 saattir, Beta partikülü (Emaks: 1,07 MeV) ve %28 gama (103,2 keV) yayarak bozunur. Beta partiküllerinin doku penetrasyonu 2,5 mm'dir (197). Lezyon/normal kemik oranı 5:1'dir. Önerilen doz 1mCi/kg'dır. Sartor ve ark.'nın mKDPK tanılı 152 hastada yaptığı faz 3 randomize çalışmada, 153Sm- Lexidronam tedavisi alan hastalarda VAS, analjezik ve opioid kullanımında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (199).

**89Stronsiyum-Klorid:** Kalsiyum benzeri divalent katyon olup, yarıömrü 50,5 gündür, stabil 89Y'a bozunurken Beta (Emaks: 0,81 MeV) ve %0,01 gama (910 keV) yayarak bozunur (197). Beta partiküllerinin doku penetrasyonu yumuşak dokuda 6-7 mm, kemikte 3-4 mm'dir. Lezyon/normal kemik oranı 5:1'dir (200). Önerilen doz 4 mCi'dir (148-150 Mbq). Prostat kanseri tanılı hastalarda genel yanıt %89 oranında saptanmıştır (197).

**186Rhenium-HEDP:** Yarıömrü 89,3 saattir, Beta partikülü (Emaks: 1,07 MeV) ve %9 gama (137 keV) yayarak bozunur (197). Beta partiküllerinin doku penetrasyonu yumuşak dokuda 4,5 mm'dir. Lezyon/normal kemik oranı 20:1'dir (201). Prostat kanseri tanılı hastalarda maksimum tolere edilebilir doz 80 mCi (2960

Mbq) olup, yanıt veren hastalarda tekrarlayan enjeksiyonlar yapılabilir (197). PLACORHEN çalışmasında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek genel yanıt sağladığı bulunmuştur (ortalama yanıt %27 vs %13) (202).

**188Rhenium-HEDP:** Yarıömrü 17 saat olup, kemik hedefli ajanlar arasında yarıömrü en kısa radyonükliddir (197). Beta partikülü (Emaks: 2,12 MeV) ve %15 gama (155 keV) yayarak bozunur. Beta partiküllerinin doku penetrasyonu kemikte 10,4 mm olup, uygulama dozu 30-120 mCi (1,11-4,4 Gbq) arasında değişmektedir (197). Liepe ve ark. mKDPK tanılı hastalarda yaptığı çalışmada 188Rhenium HEDP'nin %76 hastada performans skorlarında ve analjezik kullanımında belirgin düzelme saptamıştır (203).

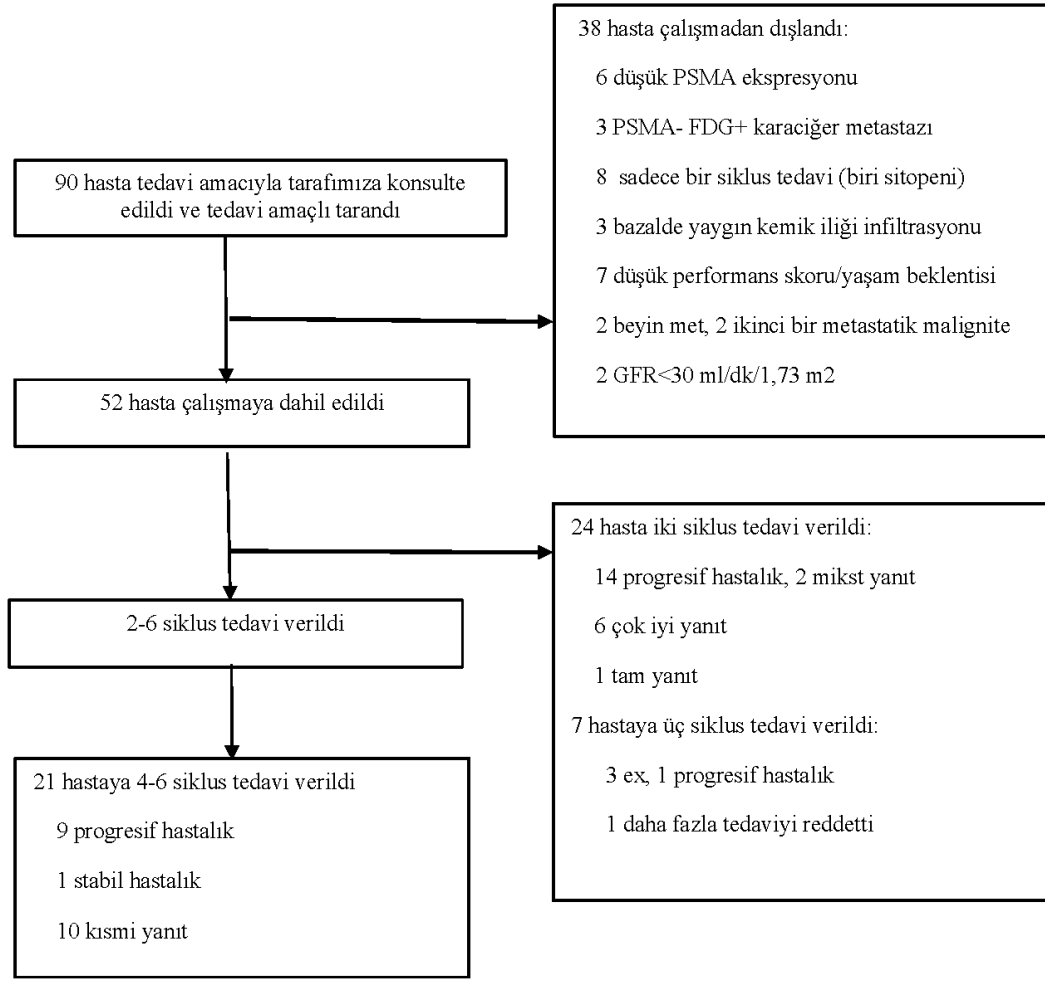
### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2019/04-23 karar nolu onay alınarak ve 17-AKD-157 numaralı başvuru ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay olarak yapıldı.

#### 3.1. Hastalar

Ardışık üç yıl boyunca, testesteron düzeyi  $<50$  ng/dl iken, taksan bazlı kemoterapi ve/veya ikinci jenerasyon antiandrojenik tedaviler ile progrese olan veya bu standart tedavi yöntemleri ile tedaviyi reddetmiş/komorbiditeleri nedeniyle alamamış, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri tanısı olan, Hacettepe Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda, bölümümüz multidisipliner nükleer onkoloji konsey toplantısında tedaviye uygun olduğuna karar verilen, en az 2 siklus  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  tedavisi verilen, çalışmaya dahil olmaya gönüllü olan toplam 52 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Tedavi sürecinde üç hasta yan etkiler nedeniyle bir siklus sonrası tedavisi sonlandırıldığı için, beş hasta ilk tedavi sonrasında kaybedildiği için, bir hasta ilk tedavi sonrasında hızla klinik, radyolojik progresyon izlenmiş olması nedeniyle tedaviye devam edemediklerinden çalışmadan dışlandı (Şekil 13).



Şekil 13. Çalışma akış şeması

### 3.1.1. Tedaviye ve Çalışmaya Uygunluk Kriterleri

- 1- Patolojik olarak kanıtlı prostat adenokarsinom tanısı almış olmak
- 2- Testesteron değeri <50 ng/dl olup, taksan bazlı kemoterapi ve 2. jenerasyon antiandrojen tedavilerine rağmen biyokimyasal, radyolojik, klinik olarak progresif, metastatik kastrasyona dirençli hastalığa sahip olmak (taksan bazlı tedavi almayı kabul etmeyen veya komorbiditeleri ve genel durumu nedeniyle alamayan hastalar da çalışmaya dahil edildi)
- 3- Tedavi sürecini anlayacak kognitif fonksiyonlara sahip olmak
- 4- <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT çalışmasında lezyonlardaki <sup>68</sup>Ga-PSMA tutulum yoğunluğunun karaciğerden ölçülen SUVmaks değerinden en az 1.5 kat daha fazla olması

- 5- Hemoglobin değerinin >8 gr/dl, trombosit sayısının >75.000/  $\mu$ l, total lökosit sayısının > 2.500/  $\mu$ l, total nötrofil sayısının >1.500/  $\mu$ l olması
- 6- MAG3 sintigrafisinde obstrüktif patern olmaması
- 7- Bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak, çalışmamıza gönüllü olmayı kabul eden hastalar

### **3.1.2. Tedaviden ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri:**

- 1- 68Ga-PSMA PET/BT çalışmasında lezyonlardaki 68Ga-PSMA tutulum yoğunluğunun karaciğerden ölçülen SUVmaks değerinin1.5 katından daha az olması
- 2- Bilinen aktif ikinci bir maligniteye sahip olması
- 3- Yaşam beklentisinin 6 aydan az olması (186)
- 4- Kontrol edilemeyen aktif medikal durum veya hastalık olması (örneğin kontrolsüz enfeksiyon, Newyork Kalp Derneği sınıf 3-4 kalp yetmezliği vb.)
- 5- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorunun >3 olması
- 6- GFR değerinin <30 mg/dl, kreatinin değerinin normalin üst sınırının 2 katından daha fazla olması (186)
- 7- Karaciğer fonksiyon testlerinin normalin üst sınırının 5 katından daha fazla olması (186)
- 8- MAG3 (mercaptoacetyltriglycine) sintigrafisinde düzeltilemez obstrüktif patern olması (mevcut obstrüksiyon durumunun eliminasyonu sonrasında tedavi planlanabilir) (186)

## **3.2. Tedavi Öncesinde Yapılanlar**

### **3.2.1. Hasta Bilgilerinin Toplanması, Komorbidite, Performans ve Ağrı Durumunun Değerlendirmesi**

### **3.2.2. Hastaların Demografik ve Klinik Bilgileri**

Yüzyüze yapılan görüşmeler, hasta dosyaları ve hastanemiz bilgi sistemi olan Nucleus Sistemi üzerinden hastaların prostat kanseri tanısı sırasındaki patoloji raporlarından Gleason grade ve skorları, ISUP dereceleri, NCCN'e göre tanı

sırasındaki risk kategorisi, tanı sırasındaki PSA değeri, tanı sırasındaki evre, tanı anı metastaz bölgesi kaydedildi. Tanı sonrasında prostat kanseri tedavi öyküsü yani, primer tedavi, adjuvan RT varlığı, varsa lokalizasyonu, ADT tipi, ADT süresi, tanı ile ADT arasında geçen süre, tanı ile CRPC gelişimi arasında geçen süre, tanı ile KT arasında geçen süre, KT tipi, KT kür ve süresi, 2. Jenerasyon antiandrojen türü, 2. Jenerasyon KT türü ve süresi, kemik koruyucu tedavi kullanıp kullanmadığı, palyatif amaçlı RT öyküsü, tanı ile 177Lu-PSMA tedavisi arasında geçen süre sorgulanarak, bilgiler kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi metastaz bölgeleri kaydedildi.

### 3.2.3. Hasta Performans Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (204) ve Karnofsky performans skorlamalarına göre ayrı ayrı skorlanarak kaydedildi. ECOG ve Karnofsky skorlamasında (205) kullanılan kriterler, nasıl skorlandığı ve birbirleriyle karşılaştırılması Tablo 21’dir.

**Tablo 21.** ECOG ve Karnofsky performans Skorları (204-206)

Karnofsky Statüsü	Karnofsky Skoru	ECOG Skoru	ECOG Statüsü
Normal, hastalık ilişkili hiç şikayeti yok	100	0	Tamamıyla aktif, günlük aktivitelerini hastalık öncesi performansı ile aynı düzeyde devam ettirebilmekte
Normal aktivitesini sürdürebiliyor, hastalık ile ilişkili minor semptomları var	90	1	Ağır işleri yapması kısıtlı ancak, gün içerisinde aktif ve hafif düzeydeki ev/iş görevlerini yapabilmekte
Normal aktivitesini gayretle yapabilmekte	80		
Kendine bakabilmekte, ancak gündelik hayatta normal aktivitelerini ve aktif olarak işini yapamamakta	70	2	Kendine bakabilmekte, ancak normal aktivitelerini ve aktif olarak işini yapamamakta, ayakta geçirmesi gereken sürenin %50’sinden azında yatağa/sandalyeye bağımlı
Nadiren yardıma ihtiyacı olup, çoğunlukla kendi ihtiyaçlarını karşılayabilmekte	60		
Sıklıkla yardım ve medikal desteğe ihtiyacı olmakta	50	3	Öz bakımı kısıtlı, çoğunlukla yardıma ihtiyacı olup, ayakta geçirmesi gereken sürenin %50’sinden fazlasında yatağa/sandalyeye bağımlı
Engelli, özel yardım ve medikal desteğe ihtiyacı var	40		
Ağır engelli, yakın zamanda ölüm beklenmemekle birlikte hospitalizasyon endike	30	4	Tamamıyla engelli, öz bakımını yapamamakta, tamamen yatağa bağımlı
Çok hasta, hospitalizasyon ve aktif destek tedavisi gerekli	20		
Komatöz, ölüm döşğinde	10		
Ölüm	0	5	Ölüm

### 3.2.4. Hasta Ağrı Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi öncesinde ağrı değerlendirilmesi yapıldı. Bunun için ağrı şiddeti, ağrı için hazırlanmış vizüel analog skaladan yardım alınarak, 11 puan üzerinden kaydedildi. Bu skalada 0, ağrı yok anlamına gelirken, 10 hayal edilebilecek en kötü ağrı olarak skorlandı. Buna göre 1-3 arası skorlar hafif ağrı (1), 4-6 arası skorlar orta şiddette ağrı (2), 7-10 arası skorlar şiddetli ağrı (3) olarak skorlandı. Ayrıca hastaların ağrı bölgeleri, ağrılarını dindirmek için hangi tedavi yöntemlerinden faydalandıkları, kullanılan analjezik çeşidi ve kullanma sıklığı kaydedildi. Kullanılan analjezik çeşitlerine göre Dünya Sağlık Örgütü-Analjezik Merdiveni (WHO-AL)'ne göre, ağrısı olup analjezik kullanımı olmaması 0, non-steroidal anti-inflamatuar ilaç kullanımı 1, zayıf etkili opioid kullanımı (kodein, tramadol vb) 2, güçlü etkili opioid kullanımı 3 olarak skorlandı.

### 3.2.5 Tedavi Öncesi Laboratuvar Tetkikleri

Tedaviden önce tedaviye uygunluğun değerlendirilmesi amacıyla kliniğimiz doktoru tarafından istenen

\*Tam kan sayımı,

\* Böbrek fonksiyonları

\* Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan biyokimya tetkikleri

\*Hastaların testesteron düzeylerinin kastre düzeyde olması tedavi için gerekli endikasyonlar arasında bulunduğu için, testesteron düzeyleri takip edildi.

Prognostik önemi değerlendirilecek olan alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), nöron spesifik enolaz (NSE), karsinoembriyjenik antijen (CEA), albümin, kalsiyum, BUN(kan üre azotu), kreatinin, GFR, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), hemoglobin (Hb), lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, PSA, PSA DT, PSA hızı, PSA eğimi hesaplanarak kaydedildi.

PSA DT (ay), PSA hızı (ng/ml/yıl) ve PSA eğimi (ay ve yıl), PCWG3'te önerildiği şekilde, hastanın 177Lu-PSMA tedavisi öncesinde ölçülen, aralarında en az iki ay en fazla 12 ay olan son üç PSA değeri ile hesaplandı (91).

### 3.2.6. Tedavi Öncesi Görüntüleme Yöntemleri

#### 68Ga-PSMA PET/BT

Bölümümüze 177Lu-PSMA tedavisi için konsülte edilmeden önce tedaviye uygunluğu belirleyen en önemli kriterlerden biri olması nedeniyle çekilmiş olan bazal 68Ga-PSMA PET/BT görüntüleri vizüel ve kantitatif olarak değerlendirildi. Hastalarda kullanılan 68Ga işaretli PSMA, Moltek Türkiye firması tarafından Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC (DKFZ-PSMA-11 veya PSMA-HBED) olarak sentezlendi. Sentez için gerekli bileşikler sorumlu firma tarafından ABX GmbH (Radeberg, Almanya) ve Sigma, EMD Millipore, Hospira, Akorn) firmalarından elde edildi. Radyosentez tam otomatik sentez sistemi tarafından tek kullanımlık kasetler kullanılarak yapıldı. (Modular Lab PharmTracer, Eckert & Ziegler Eurotope GmbH). Sentez için gerekli 68GaCl<sub>3</sub> Eckert & Ziegler firmasının FDA onaylı jeneratöründen 6 mL, 0.1 M HCl kullanılarak elde edildi. HPLC ile yapılan kalite kontrolde >%90 üzerinde başarılı bağlanma oranı sağlanan ürünler hastaya intravenöz olarak verildi.

**Hasta Hazırlığı ve 68Ga-PSMA'nın hastaya enjeksiyonu:** Çekimden 1,5 saat önceden başlamak üzere oral kontrast verildi. Oral kontrast olarak, suda çözünebilen düşük osmolariteli ioheksol 350 mg/50 ml kullanıldı. İyot konsantrasyonu 6 mg/ml olacak şekilde içme suyu ile dilue edildi. 68Ga-PSMA ortalama kilogram başına 2 MBq olacak şekilde intravenöz olarak verildi. Hastalardan mesane aktivitesini azaltmak için çekimden hemen önce idrarlarını yapmaları istendi.

**Çekim Protokolü:** Hastalara enjeksiyon sonrası ortalama 60. dakikada GE Discovery ST PET/BT cihazı ile kafa verteksten uyluk orta kesimine kadar sırtüstü pozisyonda 3D PET-BT görüntüleri elde edildi. PET görüntülemeye, her yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde, toplam 6-7 yatak pozisyonunda ve 128x128 matriste görüntüler elde edildi. Görüntülere iteratif görüntü işleme uygulandı (2 iterasyon, 21 subset). Hiçbir hastaya BT taraması sırasında intravenöz kontrast uygulanmadı. BT'de X ışını 120 kV ve 100-300 mA arasında gürültü indeksi: 15 olacak şekilde ayarlanarak verildi. Elde edilen BT görüntüleri PET görüntülerinde soğrulma düzeltilmesi işlemi için kullanıldı.



**Görüntülerin Değerlendirilmesi:** Görüntüler AW 4.7 iş istasyonunda (Advantage Workstation; GE Healthcare, Chicago, IL, A.B.D.) görsel olarak ve semikantitatif analizle değerlendirildi.

Görsel analizde hastaların aksiyel, koronal ve sagittal planda PET, BT ve PET/BT füzyon görüntüleri, maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri değerlendirilerek metastaz bölgeleri kaydedildi. Hastaların volüm yüzdelere göre lenf nodu baskın hastalık, kemik metastazı baskın hastalık ve visseral metastazı olanlar ( $\pm$ lenf nodu/kemik metastazı olanlar) olarak gruplandı. Visseral metastazı olanların lokalizasyonu kaydedildi. Toplam metastaz sayısı kaydedilerek, hastalık yükünün ağırlığı lezyon sayısı 1-5, 6-10, >10 olmasına göre üç gruba ayrılarak belirlendi. Kemik metastazı olan hastalarda toplam kemik metastazı sayısı Soloway skorlamasına göre <6, 6-20, >20, superscan olmak üzere gruplandırıldı (207). Kemik metastazlarının BT'deki görünümü buzlu cam tarzında sklerotik, belirgin sklerotik, litik, litik-çeperi sklerotik, anatomik lezyon yok şeklinde gruplandırıldı. Birden fazla görünümde kemik metastazı olan hastalar miks patern olarak gruplandı.

Semikantitatif analizde en yüksek <sup>68</sup>Ga-PSMA tutulumu gösteren lezyonun lokalizasyonu saptanarak aksiyel, koronal ve sagittal planda, lezyonu tamamen kaplayacak şekilde, üç boyutlu kübik ilgi alanı çizilerek (VOİ) SUVmaks değeri ölçüldü. Tümör volümü (TV-PSMA), manual olarak görsel değerlendirmede zemin aktivitenin üzerinde radyoaktif madde tutulumu gösteren ve malign olduğu düşünülen lezyonlarda, tüm lezyonu kapsayacak şekilde, çalışmanın BT komponentindeki boyutu da göz önünde bulundurularak adapte edilmiş eşik değer yöntemi kullanılarak hesaplandı. VOİ içerisine tükrük bezlerinde, karaciğerde, dalakta, üriner sistemde, gastrointestinal sistemde izlenen fizyolojik ve/veya hastalık ilişkisiz radyoaktif madde tutulumları dışlandı. Bu VOİ'lerdeki SUVmean değerleri ile TV'nün çarpılması ile total lezyon PSMA ekspresyon değeri (TL-PSMA) elde edildi.

### **FDG PET/BT**

**Hasta Hazırlığı ve Çekim Protokolü:** En az 6 saat açlığı takiben, FDG PET-BT öncesinde hastaları kan glukoz değerleri kontrol edildi, kan glukoz değeri 150 mg/dl'den düşük olan hastalara çekimden 1,5 saat önceden başlamak üzere oral kontrast verildi. Oral kontrast olarak, suda çözünebilen düşük osmolariteli ioheksol

350 mg/50 ml kullanıldı. İyot konsantrasyonu 6 mg/ml olacak şekilde içme suyu ile dilue edildi. FDG kilogram başına ortalama 5.5 MBq FDG iv olarak enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası 60 dk sonrası bölümümüzde bulunan GE Discovery ST PET/BT cihazı ile kafa verteksten uyluk orta kesimine kadar sırtüstü pozisyonda 3D PET-BT görüntüleri elde edildi. PET görüntülemeye, her yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde, toplam 6-7 yatak pozisyonunda ve 128 x 128 matriste görüntüler elde edildi. Görüntülere iteratif görüntü işleme uygulandı (2 iterasyon, 21 subset). Hiçbir hastaya BT taraması sırasında intravenöz kontrast uygulanmadı. Elde edilen BT görüntüleri PET görüntülerinde soğrulma düzeltilmesi işlemi için kullanıldı. BT'de X ışını 120 kV ve 100-300 mA arasında gürültü indeksi: 15 olacak şekilde ayarlandı. Görüntüler görsel olarak ve semikantitatif analizle değerlendirildi.

**Görüntülerin Değerlendirilmesi:** Görüntüler AW 4.7 iş istasyonunda (Advantage Workstation; GE Healthcare, Chicago, IL, A.B.D.) görsel olarak ve semikantitatif analizle değerlendirildi. Görsel analizde FDG tutulumu gösteren lezyon sayıları ve bu lezyonların lokalizasyonu kemik metastazı, visseral metastazı ve lenf nodu metastazı olarak belirlendi. Semikantitatif analizde en yüksek FDG tutulumu gösteren lezyon tespit edildikten sonra aksiyel, koronal ve sagittal planda, lezyonu tamamen kaplayacak şekilde, üç boyutlu kübik VOİ çizilerek, SUVmaks değeri ölçüldü. Metabolik Tümör volümü (MTV), görsel değerlendirmede zemin aktivitenin üzerinde radyoaktif madde tutulumu gösteren ve malign olduğu düşünülen lezyonlarda, tüm lezyonu kapsayarak, adapte edilmiş eşik değer yöntemi kullanılarak hesaplandı. VOİ içerisine fizyolojik ve hastalık ilişkisiz olduğu düşünülen radyoaktif madde tutulumlarının girmemesine dikkat edildi. Mevcut VOİ'deki SUVmean değerleri ile MTV'nün çarpılması ile total lezyon glikoliz değeri (TLG) elde edildi.

### **FDG/68Ga-PSMA PET/BT Uyumsuzluğunun belirlenmesi**

Görsel değerlendirme FDG PET/BT ve 68Ga-PSMA PET/BT MIP görüntüleri SUV penceresi eşik değeri FDG için 10, 68Ga-PSMA için 15 olacak şekilde AW 4.7 iş istasyonunda karşılaştırmalı olarak yapıldı. Uyumsuzluk değerlendirilmesi için hastalar iki ayrı grupta değerlendirildi: FDG>PSMA ve PSMA≥FDG hastalar. Buna göre görsel değerlendirmede total tümör hacmine göre FDG PET'te PSMA'ya göre daha yüksek olduğu hastalar FDG>PSMA kategorisine dahil edildi. Tam tersine görsel

değerlendirmede tüm lezyonları PSMA>FDG, Ga=FDG olan, veya 68Ga-PSMA tutulumu gösterirken FDG tutulumu göstermeyen hastalar, PSMA≥FDG kategorisinde değerlendirildi. FDG>PSMA kategorisindeki hastalarda FDG>PSMA ve FDG+, PSMA– olan toplam lezyon sayıları ayrıca kaydedildi.

Uyumsuzluğun semikantitatif olarak değerlendirilmesinde ise bazal 68Ga-PSMA PET/BT çalışmasındaki en yüksek 68Ga-PSMA tutulumu gösteren lezyonun (dominant lezyondaki) SUVmaks değeri ile FDG PET/BT çalışmasındaki en yüksek FDG tutulumu gösteren lezyonun SUVmaks değerleri birbirine oranlandı. Ayrıca FDG PET/BT’de hesaplanan MTV ile 68Ga-PSMA PET/BT’de hesaplanan TV-PSMA; FDG PET/BT’de hesaplanan TLG ile 68Ga-PSMA PET/BT’de hesaplanan TL-PSMA değerleri birbirine oranlandı. Son olarak  $(MTV-(TV-PSMA))/MTV$  ve  $(TLG-(TL-PSMA))/TLG$  oranları hesaplandı

**Tc99m işaretli merkaptasetiltriglisin (MAG3):** Tedavi öncesinde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, drenajı engelleyen obstrüksiyonun ekartasyonu açısından Tc99m işaretli MAG3 sintigrafisi görüntüleri değerlendirildi. 5 mCi Tc-MAG3ün iv olarak hızlı enjeksiyonundan sonra kanlanma fazının değerlendirilmesi amacıyla ilk 60 saniye (sn) 1 sn/frame, sonrasında konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla 15 sn/1 frame olacak şekilde minimum 20, maksimum 40 dakikalık dinamik görüntüler, miksiyon sonrası geç spot görüntüler alındı. Bulgular 4 kategoride değerlendirildi: normal fonksiyonlar gösteren bilateral böbrekler, unilateral/bilateral konsantrasyon fonksiyonunda azalma izlenen, ancak ekskresyonu normal böbrekler, unilateral/bilateral konsantrasyon fonksiyonları normal, diüretiğe yeterli yanıtın izlendiği staz izlenen böbrekler ve bilateral/unilateral diüretiğe yetersiz yanıtın görüldüğü böbrekler şeklinde kategorize edildi. Diüretiğe yetersiz yanıt gösteren hastaların multidisipliner onkoloji konseyinde yeniden tartışılarak, üroloji bölümünce konsülte edilip, gerekli girişimsel/girişimsel olmayan yapıldıktan sonra tedaviye başlandı.

**Tc99m işaretli metilendifosfonat (MDP):** 20 mCi Tc-MDP’nin intravenöz enjeksiyonu sonrasında 4. saatte tüm vücut planar görüntüler alındı. Toplam kemik metastazı sayısı Soloway skorlamasına göre kaydedildi (207). Kemik sintigrafisi ve Ga-PSMA arasındaki uyumsuzluk görsel olarak değerlendirildi.

### 3.3. 177Lu-PSMA Tedavi Protokolü

#### 3.3.1. 177Lu-PSMA üretimi

DKFZ-PSMA-617 Moltek, Türkiye firması aracılığıyla elde olundu. Sentez için gerekli bileşikler sorumlu firma tarafından ABX GmbH (Radeberg, Almanya) firmalarından elde edildi. Sentez için gerekli olan taşıyıcı bağlı olmayan  $^{177}\text{LuCl}_3$ , Moltek firması aracılığı ile Polatom (Otwock, Polonya) ve ITG Isotope Technologies (Garching, Almanya) firmalarından 0.04 Molar'lık HCl solüsyonu içinde, en az 370 GBq/mg spesifik aktivitesi ve  $>99,9\%$  radyokimyasal saflığı olacak şekilde elde olundu. 1mg DKFZ-PSMA-617 (1000  $\mu\text{l}$  SF içinde) sodium-askorbat ve askorbik asit tampon ile karıştırıldıktan sonra,  $^{177}\text{LuCl}_3$  vialine enjekte edildi. Radyosentez tam otomatik sentez sistemi tarafından tek kullanımlık kasetler kullanılarak yapıldı (Modular Lab Easy, Eckert & Ziegler Eurotope GmbH).  $95\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 33.4 dk içerisinde gerçekleşen tepkime sonrası ürün, 0.22  $\mu\text{m}$ lik milipor filtresi uygulandıktan sonra, HPLC ile yapılan kalite kontrolde  $>95\%$  üzerinde radyokimyasal saflığa sahip olması durumunda 100 cc SF içerisinde hastaya intravenöz olarak verilecek şekilde hazırlandı.

#### 3.3.2. 177Lu-PSMA Tedavi Şeması ve Tedavinin Uygulaması

6-10 hafta arayla olmak üzere, 2-4 siklus olacak şekilde  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  tedavisi planlandı. 2., 4. siklulardan sonra tedaviye devam edilip edilmeyeceğine bölümümüzde gerçekleştirilen multidisipliner nükleer onkoloji konseyinde karar verildi. Tedavi süresince, androjen deprivasyon tedavisi, bifosfanat tedavisi veya palyatif RT tedavilerine devam edildi. Bu tedaviler dışında hastalar, başka herhangi bir sistemik tedavi almadı.

Her siklus için 160-200 mCi (5.92-7.4 GBq)  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  tedavisi intravenöz olarak verildi. Tedavi 100 cc  $0.9\%$  NaCl solüsyonu içerisinde 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. Tedaviden 30 dakika öncesinde anti-emezis amacıyla ondansetron (8 mg), metoklopramid (10 mg), anti-inflamatuar etkisi için deksametazon (8 mg) ve antiasidik etkisi nedeniyle ranitidin (50 mg) intravenöz infüzyon şeklinde premedikasyon uygulandı.

Böbrek etkilerini en aza indirmek amacıyla-konjestif kalp yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı gibi sıvı yüklenmesinin dekompanzasyona sebep olacağı düşünülen hastalar dışında- tedaviden yarım saat öncesinden başlayarak, 2000 cc %0.9 NaCl solüsyonu ile intravenöz hidrasyon yapıldı. <sup>177</sup>Lu-PSMA infüzyonu bittikten sonra hastalardan sıkça idrara çıkmaları istendi.

Tükürük bezlerindeki <sup>177</sup>Lu-PSMA tutulumunu en aza indirmek için, <sup>177</sup>Lu-PSMA infüzyonunun 30 dakika öncesinden başlayarak 15 dakika süre ile, infüzyon boyunca 30 dakika, infüzyon sonrası 4 saat boyunca 15 dakikada bir 15 dakika süre ile parotis ve submandibular bezler bölgesini çevreleyecek şekilde buz kompresi uygulandı.

Tedavi sürecinde vital bulgular yakından takip edildi. Hastalardan 1 metre uzaktan ölçülen radyasyon hızı Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) radyasyon güvenliği kılavuzunda taburcu edilme eşik değeri olan 20  $\mu$ Sievert/saat'in altında ölçüldüğünde hastalar taburcu edildi. Tedavi sonrasında 24-72. saatte orta enerjili genel amaçlı paralel delikli kolimatör kullanılarak, enerji piki 113 ve 210 keV, enerji penceresi %20 olacak şekilde, 10 cm/dk hızda, matriks 256x1024 piksel olacak şekilde tüm vücut planar görüntüleri alındı. Tedavi sonrası tüm vücut görüntüleri radyoaktif maddenin metastatik lezyonlardaki tutulumunun teyiti ve tedavi yanıtının takibinde kullanıldı.

### **3.4. Takip Protokolü**

Tedavi 6-10 haftalık intervallerle yapıldı. Bu süreçte, her tedavi sonrası iki haftada bir; tedavisi 2-6 sıklusa tamamlanan veya tedavisinin sonlanmasına karar verilen hastalarda tedavi bitiminden sonra 8-12. haftalarda tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile olası yan etkiler; ALP, LDH, PSA, CEA değerleri ile biyokimyasal yanıt takibi yapıldı. PSA kinetikleri, PSA, ALP, LDH, CEA değerlerinde tedaviyle olan değişiklikler takip edildi. Hastanın tedaviye subjektif yanıtının ve tedavinin yan-etki profilinin belirlenmesi ve takibi amacıyla, ilk tedaviden önce ve her tedaviden hemen önce yüzyüze yapılan görüşmelerle; tedavi bitiminden sonra tedavisi tamamlanan ve takipten çıkmamış hastalarla 12. haftada telefonla veya yüzyüze yapılan görüşmelerle anketler yapılarak, veriler kaydedildi. Bu anketlerden European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30

(Şekil 14-15) ile hastaların genel yaşam kalitesi, fiziksel, duygusal, fonksiyonel iyilik durumu, genel sağlık durumu, semptom skalaları takip edildi.

TURKISH



### EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Siz ve sağlığınız hakkında bazı şeylerle ilgileniyoruz. Lütfen soruların tamamını size en uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların "doğru" veya "yanlış" yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

Lütfen ad ve soyadınızın baş harflerini yazınız:

Bugünkü tarih (Gün, Ay, Yıl):

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
1. Ağır bir alışveriş torbası veya valiz taşımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük çeker misiniz?	1	2	3	4
2. Uzun bir yürüyüş yaparken herhangi bir zorluk çeker misiniz?	1	2	3	4
3. Evin dışında kısa bir yürüyüş yaparken zorlanırsınız mı?	1	2	3	4
4. Günün büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
5. Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4

#### Geçtiğimiz hafta zarfında:

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
6. İşinizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?	1	2	3	4
7. Boş zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uğraşmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?	1	2	3	4
8. Nefes darlığı çektiniz mi?	1	2	3	4
9. Ağrınız oldu mu?	1	2	3	4
10. Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?	1	2	3	4
11. Uyumakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
12. Kendinizi güçsüz hissettiniz mi?	1	2	3	4
13. İştahınız azaldı mı?	1	2	3	4
14. Bulantınız oldu mu?	1	2	3	4
15. Kustunuz mu?	1	2	3	4
16. Kabız oldunuz mu?	1	2	3	4

Şekil 14. Hastalara yapılan 30 sorudan oluşan EORTC QLQ-C30 anket örneği

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
17. İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18. Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21. Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22. Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24. Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>aile</u> yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>sosyal</u> aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

**Aşağıdaki sorular için 1 ila 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız**

29. Geçen haftaki sağlığınıza genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Çok kötü

Mükemmel

30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Çok kötü

Mükemmel

**Şekil 15.** Hastalara yapılan 30 sorudan oluşan EORTC QLQ-C30 anket örneği

Bu anketler dışında ayrıca hastaların VAS'a göre ağrı şiddeti, ağrı bölgeleri, ağrılarını dindirmek için hangi tedavi yöntemlerinden faydalandıkları, kullanılan analjezik çeşidi ve kullanım sıklığı kaydedildi. Her iki siklus bitiminden sonra, hastanın tedavi sürecine, PSA ve klinik yanıtına göre 6-12. haftalarda 68Ga-PSMA PET/BT tetkiği yapılarak PET/BT ile radyolojik yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Her

iki siklusta bir tedaviye devam edip edilmeyeceği, hastanın biyokimyasal, klinik, radyolojik yanıtına göre multidisipliner nükleer onkoloji konseyinde tartışılarak karar verildi.

### 3.5. Tedavi Etkinliğinin Saptanması

#### 3.5.1. Tedavi Etkinliğinin Sağkalım Parametreleri ile Belirlenmesi

**Genel Sağkalım:** Tedavinin başlangıcından herhangi bir nedenle ölüm arasında geçen süre ay cinsinden kaydedildi. Takip süresinde hala hayatta olan, ancak takibi çalışma sonlandırıldığı için, akıbeti belirlenemeyen hastalar sansürlü grup olarak belirlendi.

**Progresyonsuz Sağkalım:** Progresyonsuz sağkalım, biyokimyasal olarak (PSA) progresyonsuz sağ kalım olarak belirlendi. Bu amaçla, tedavinin başlangıcından, başlangıçtaki PSA'ya göre PSA rekürrensi saptanmasına kadar geçen süre ay cinsinden kaydedildi. PSA rekürrensi, PCWG3'ün tanımladığı şekilde tedavi ile elde edilen en düşük PSA değerinden %25 veya 2ng/ml artış olarak kabul edildi (91). Takip süresince PSA'sı düşük düzeylerde seyreden hastalarda PSA artışı olmasa bile, radyolojik progresyon da progresyon grubuna dahil edildi. Takip süresinde hala PSA nüksü veya radyolojik progresyonu olmayan, ancak takibi çalışma sonlandırıldığı için akıbeti bilinmeyen hastalar sansürlü grup olarak belirlendi.

#### 3.5.2. Tedavi Etkinliğinin Biyokimyasal Yanıt Değerlendirmesi

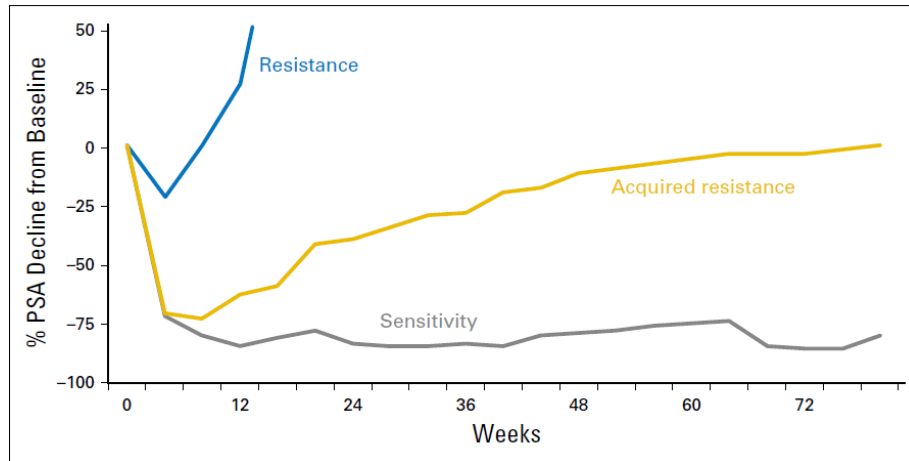
**PSA yanıtı:** Her hasta için tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonraki üç aylık zaman dilimindeki PSA değerleri takip edildi. Tedavisi tamamlanan hastalarda tedavinin sonlandırılmasından sonrasında üçüncü ayda ölçülen PSA değerlerinden tedaviye başlamadan önceki PSA değerleri ile PSA değişiklik yüzdeleri elde olundu. Ayrıca her hastada tedavi başlangıcı ile tedavi bitiminden üç ay sonrasına kadarki takipte elde edilen en düşük PSA değerlerinin tedavi öncesi PSA değeri çıkarılarak, bu değerlerin tedavi öncesindeki PSA değerleri ile oranlanması ile en iyi PSA yanıt yüzdesi hesaplandı:



$$\Delta PSA: \frac{PSA_{ilk} - PSA_{maks}}{PSA_{ilk}}$$

PCWG3 kriterlerinde önerildiği şekilde, PSA’da herhangi bir dönemde %50’den fazla düşüş biyokimyasal yanıt, %25’inden fazla PSA artışı biyokimyasal olarak progresyon, arada kalan diğer değerler stabil hastalık olarak kabul edildi.

PSA yanıtı ayrıca PCWG3’te tariflenen PSA eğrilerinin (Şekil 16) paternine göre de değerlendirildi (91): PSA’da ilk 4-6 haftalık süreçte %75’e varan anlamlı düşüş sonrasında, düşmeye veya düşük kalmaya devam eden PSA değerleri “Duyarlılık/tedaviye yanıt” olarak değerlendirildi. PSA’da ilk 4-6 haftada %25’i geçmeyen düşüş sonrası, PSA’da bazal değer üzerine hızla (6-8 hafta içerisinde) progresyon “tedaviye direnç” kabul edildi. PSA’da ilk 4-6 haftalık süreçte %75’e varan anlamlı düşüş sonrasında, bazal PSA’ya veya üzerine doğru yavaş (8-72 hafta içerisinde) progresyon “Edinilmiş Direnç” grubuna dahil edildi. Bu eğriler arasında gösterilmemekle birlikte birinci tedavi sonrasında ilk 12 hafta içerisinde PSA değerinde artış olup, sonrasındaki takiplerde bazal değer altına düşerek, düşmeye devam eden PSA değerleri “PSA flare”i olarak kabul edildi. PSA flare’i saptanan hastalarda, flare değeri göz ardı edilerek, takipteki PSA değerlerine göre yukarıda tariflenen eğri gruplarından birine dahil edildi.



**Şekil 16.** PCWG3’te PSA yanıtı için tariflenen yanıt paternleri (91): mavi eğri direnci, sarı eğri edinilmiş direnci, gri eğri tedaviye duyarlılığı göstermektedir.

**PSA kinetiklerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi:** Biyokimyasal yanıtta ayrıca PSA kinetiklerindeki değişiklikler yani, PSA ikilenme zamanı (DT-ay), PSA hızı (ng/ml/yıl) PSA eğiminde değişiklikler (yıl) de ayrıca kaydedildi. Tedaviye başlamadan önceki PSA DT, PSA hızı, PSA eğimi ile tedavi süresinde ikinci ve dördüncü tedaviler sonrasındaki PSA DT PSA hızı, PSA eğimi kaydedildi.

### **3.5.3. 68Ga-PSMA PET/BT Görüntüleri ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi**

Hastaların tedavi öncesi, 2. ve 4. tedavilerden sonra çekilmiş olan 68Ga-PSMA PET/BT bulguları, tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kriterleri (208) adapte edilerek kullanıldı. Görsel değerlendirmede en yüksek radyoaktif madde tutulumu gösteren beş hedef lezyon belirlenerek, bu lezyonlardan SUVmaks değerleri ölçüldü. Bu hedef lezyonlar tedavi öncesi ve tedavi sonrası PET çalışmalarında aynı lezyonlar olabileceği gibi, farklı da olabilmekte olup, tedavi öncesinde ve sonrasındaki PET çalışmalarında beş hedef lezyondaki SUVmaks değerlerinin toplamındaki değişiklik yüzdelere göre tedavi yanıtı kategorilere ayrıldı. Tam yanıt, tedavi sonrasında normal geri plan aktivitesinden ayrıca seçilebilen herhangi bir radyoaktif madde tutulumunun izlenmemesi, kısmi yanıt toplam SUVmaks değerinde tedavi öncesi PET çalışmasına kıyasla en az %25 azalma olması olarak değerlendirildi (208). Progresif hastalık toplam SUVmaks değerinde en az %25 artış olması, tümör uzanımında en az %20 artış olması veya radyoaktif madde tutulumu gösteren yeni lezyonlar gelişmesi olarak kabul edildi (208). Kısmi yanıt veya progresif hastalık kategorisine girmeyen değişiklikler stabil hastalık olarak kabul edildi (208). EORTC kriterlerinde tariflenmemekle birlikte aşağıdaki kriterlerin hepsine birden sahip olan hastalar mikst yanıt olarak ayrı bir kategoride değerlendirildi (209):

- 1- Lezyonların büyük kısmında tedaviye yanıt izlenmekle birlikte, birkaç yeni lenf nodu veya kemik metastazı gelişmesi, var olan lezyonların birkaçının boyutunda, 68Ga-PSMA tutulumunda artış olması
- 2- Yeni gelişen veya progrese olan lezyon sayısının üç-dörtü geçmemesi
- 3- Yeni gelişen veya progrese olan lezyonun semptomatik olmaması veya kliniğe sebep olmaması (ağrı, bası semptomları vb.)

#### 4- Yeni gelişen veya progrese olan lezyonun visseral metastaz olmaması

Ayrıca total tümör volümü (TV-PSMA) ve total lezyon PSMA ekspresyonu (TL-PSMA) değerlerinde tedavi öncesine göre değişiklik yüzdeleri ölçüldü. Buna göre tedaviyle TV-PSMA ve TL-PSMA'nın tedavi sonunda 0 olması tam yanıt, %30'dan fazla azalma kısmi yanıt, %30'dan fazla artış progresif hastalık olarak değerlendirildi. Kısmi yanıt veya progresif hastalık kategorisine girmeyen değerler stabil hastalık olarak gruplandı.

#### **3.5.4. Klinik Yanıt Değerlendirmesi:**

Klinik yanıt, hastaların ECOG ve Karnofsky Skorlarındaki değişiklikler, yaşam kalitesi anketi ile subjektif değerlendirme ve kemik metastazı olan hastalarda ağrıda azalma olarak üç kategoride değerlendirildi.

#### **Hastanın Klinik Yanıtının Performans Skorlaması ile Değerlendirilmesi**

Hastaların performans skorları tedavi öncesinde, her tedaviden önce ve ulaşılabilen hastalarda tedavinin tamamlanmasından üç ay sonra yapılan görüşmelerle, yukarıda tariflenen şekilde ECOG ve Karnofsky Skorlamaları ile yapıldı. ECOG skorunda en az bir puan düşme klinik yanıt, en az bir puan yükselme klinik progresyon, skorda değişiklik olmaması klinik olarak stabil hastalık olarak değerlendirildi. Karnofsky skorunda ise; en az on puan yükselme klinik yanıt, en az on puan düşme klinik progresyon, geri kalan değişiklikler klinik olarak stabil hastalık grubuna dahil edildi. Yanıt görülen hastalarda, yanıt görülme zamanı ve performans skorundaki düzelmenin devamlılığının süresi ay cinsinden kaydedi.

#### **Kemik Metastazı Olan Hastalarda Ağrı Yanıtının Değerlendirilmesi**

Kemik metastazı olan hastalarda tedaviyle ağrıda yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Tedavi ve takip süresince, her tedavi öncesinde ve tedavi bitiminden sonra üçüncü ayda yüzyüze yapılan görüşmelerle ağrı takibi yapıldı. Kemik metastazı olan hastaların vizüel analog skalada 11 puan üzerinden, ağrılarına verdikleri skorlardaki değişiklik kaydedildi. Bu skalada 0, ağrı yok anlamına gelirken, 10 hayal edilebilecek en kötü ağrı olarak skorlandı. Buna göre:

- \* 1-3 arası skorlar hafif ağrı,
- \*4-6 arası skorlar orta şiddette ağrı,
- \*7-10 arası skorlar şiddetli ağrı olarak skorlandı.

Eş zamanlı olarak takip boyunca, hastaların ağrılarını dindirmek için kullandıkları analjezik çeşidi, kullanım miktarı veya sıklığında artma ve azalma olmasına göre de hastalar değerlendirildi. Kullanılan analjezik çeşitlerine göre Dünya Sağlık Örgütü-Analjezik Merdiveni (WHO-AL)'ne göre:

- \*Ağrısı olup analjezik kullanımı olmaması 0,
- \*Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç kullanımı (NSAİİ) 1,
- \*Zayıf etkili opioid kullanımı (kodein, tramadol vb) 2,
- \*Güçlü etkili opioid kullanımı 3 olarak skorlandı.

Tedavi öncesinde ağrı şiddetinde en az 3 olan hastalarda tedavi ile ağrı yanıtı değerlendirildi (210). Buna göre takip boyunca ağrı skorunda değişikliklere göre:

\*Ağrı skorunda en az iki skor azalma veya ağrı skorunda %30 azalma ağrıda tedaviye yanıt (210)

\*Hastaların analjezik kullanım sıklığı stabil iken ağrı şiddetinde en az iki skor veya %30 oranında azalma veya hem analjezik kullanım sıklığında hem de ağrı şiddetinde azalma ağrıda tedaviye yanıt

\*Ağrı skorunda bazal skora göre en az iki skor veya %30 oranında artma ağrıda progresyon olarak değerlendirildi.

\*Analjezik kullanımında artışla beraber, ağrı şiddetinde azalma veya analjezik kullanım sıklığında azalma, ağrıda tedaviye yanıt olarak kabul edilmedi. Ağrıda tedaviye yanıt değerlendirilmesi Tablo 22'ye göre özetlenmiştir.

**Tablo 22.** Ağrıda tedaviye yanıt değerlendirilmesi (Basch ve arkadaşlarından (210) adapte edilmiştir.)

		Analjezik Kullanım Sıklığı		
		Azalma	Stabil	Artma
Ağrı Şiddeti	Azalma	Cevap var	Cevap var	Cevap yok
	Stabil	Cevap yok	Cevap yok	Cevap yok
	Artma	Cevap yok	Cevap yok	Cevap yok

### **Hastanın Tedaviye Subjektif Yanıtının Yaşam Kalitesi Anketi ile Değerlendirilmesi:**

Hastalara birinci tedavi öncesi ve takiben her tedavi sırasında, tedavi bitiminden sonra 3. Ayda EORTC QLQ C30 anketi yapıldı. Bu anketlerdeki genel sağlık durumu skoru, fonksiyonel skorlar (Fonksiyonel Skala, Fiziksel Fonksiyon, Rol Fonksiyonu, Duygusal Fonksiyon, Kognitif Fonksiyon, Sosyal Fonksiyon) ve semptom skorları (Yorgunluk, İştah Kaybı, Bulantı-Kusma, Ağrı, Dispne, Uykusuzluk, Konstipasyon, Diyare) EORTC QLQ C30 Skorlama Kılavuzuna uygun olarak hesaplandı ve kaydedildi (211). Skorlardaki %10 azalma subjektif yanıt; artış kötüleşme olarak kabul edildi (212).

## **3.6 Prognostik Faktörler**

### **3.6.1. Hastalık Öyküsü İle İlişkili Faktörler**

Hastanın tanı aldığı sıradaki değişkenler ile en iyi biyokimyasal tedavi yanıtı ve tedavi tamamlandıktan sonra 3. aydaki biyokimyasal tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildi:

- \*GS, ISUP dereceleri,
- \*Tanı sırasında PSA değeri,
- \*Tanı sırasında evre,
- \*Tanı sırasında metastaz bölgesi,
- \* Primer tedavi şekli
- \* Adjuvan RT varlığı-lokalizasyonu,

Primer tedavi sonrasında yapılan tedaviler ile ilişkili değişkenler ile en iyi biyokimyasal tedavi yanıtı ve tedavi tamamlandıktan sonra 3. aydaki biyokimyasal tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildi.:

- \*Tanı-ADT süresi,
- \*ADT tipi, ADT süresi,
- \*Tanı-KDPK süresi,
- \*Tanı-KT süresi, KT tipi, KT kürü ve süresi,
- \*2. Jenerasyon anti-androjen tipi,
- \*2. hat KT tipi,
- \*Kemik koruyucu tedavi, palyatif RT öyküsü,
- \*Tanı-177Lu-PSMA tedavisi arasında geçen süre

### **3.6.2. 177 Lu-PSMA Tedavisinden Önce Hastalık Yaygınlığı ve Hastanın Genel Durumu ile İlişkili Faktörler:**

Hastaların tedavi öncesindeki genel durumları ile en iyi biyokimyasal tedavi yanıtı ve tedavi tamamlandıktan sonra 3. aydaki biyokimyasal tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildi:

- \* ECOG ve Karnofsky Performans Statüsü,
- \* Bazal ağrı skoru,
- \*Analjezik kullanımı,
- \*Tedaviden hemen önceki metastaz durumu ve metastaz bölgesi, visseral metastaz varlığı

### **3.6.3. Tedavi Öncesindeki Bazal Laboratuvar ve PET ilişkili Faktörleri**

Hastaların 177Lu-PSMA tedavisi öncesi laboratuvar değerleri ile en iyi biyokimyasal tedavi yanıtı ve tedavi tamamlandıktan sonra 3. aydaki biyokimyasal tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildi:

- \*PSA, PSA DT, PSA hızı, PSA eğimi,
- \*ALP, LDH, NSE, CEA, albümin, ESR, CRP, CRP/albümin oranı,
- \*Düzeltilmiş kalsiyum, BUN (Kan üre azotu), kreatinin, GFR,
- \*hb, lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı, trombosit sayısı

Tedavi öncesi PET/BT bulguları ile en iyi biyokimyasal tedavi yanıtı ve tedavi tamamlandıktan sonra 3. aydaki biyokimyasal tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildi:

- \*68Ga-PSMA PET/BT’de toplam lezyon sayısı,
- \*TV-PSMA, TL-PSMA değerleri,
- \*FDG PET/BT’de toplam lezyon sayısı,
- \*MTV, TLG değerleri,
- \*68Ga-PSMA PET/BT ile FDG bulgularının oranları,
- \*Kemik sintigrafisinde toplam lezyon sayısı, 68Ga-PSMA PET/BT’ye göre ek lezyon göstermesi

### **3.6.4. Tedavi sırasındaki faktörler**

- \*Bir siklus Lu177 PSMA tedavisi sonrası PSA, ALP ve LDH yanıtları,
- \*177Lu-PSMA tedavisi ile eş zamanlı alınan tedaviler,
- \*177Lu-PSMA tedavisi kümülatif dozu, siklus sayısı ile en iyi biyokimyasal tedavi yanıtı ve tedavi tamamlandıktan sonra 3. aydaki biyokimyasal tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildi.

### **3.7. Tedavi Yan Etkilerinin Takibi:**

Tedavi süreci boyunca ve son tedavinin sonrasındaki ilk üç ay içerisinde iki haftada bir tam kan sayımı ve biyokimya ile hematotoksisite ve nefrotoksisite takip edildi. Hastaların tedavi öncesindeki bazal değerleri *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versiyon 5*’te belirlenen kriterlere uygun olarak derecelendirildi (213). Takip boyunca kan değerlerindeki değişiklikler CTCAE V5’te belirlenen eşik değerlere göre hematotoksisite ve nefrototoksisite açısından derece derece gruplandı (213). Buna göre gelişen hematolojik ve nefrolojik yan etki sıklığı ve gelişen yan etkilerin dereceleri belirlendi.

Ayrıca her tedavi siklusu sırasında ve yapılabilen hastalarda tedavi sonlanımından sonraki 3.ayda EORTC QLQ – OH15 anketleri ile hastalarda ağız kuruluğu ve ilişkili semptomlar sorgulandı. Benzer şekilde semptom şiddeti CTCAE V5’e göre derecelendi. Buna göre gelişen ağız kuruluğu yan etkisi sıklığı ve dereceleri

belirlendi. Tedavi ilişkili sık görülen yan etkilerin CTCAE V5'e göre derecelendirilmesi Tablo 23'te özetlenmiştir.



**Tablo 23.** CTCAE V5'e göre yan etkilerin derecelendirilmesi\*

CTCAE kavram	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Derece 5
Anemi	Hb <NAS-10 g/dl	Hb <10-8 g/dl	Hb <8 g/dl	Hayatı tehdit eden sonuçlar veya acil girişim	ölüm
Lökopeni	<NAS-3000/mm <sup>3</sup>	<3000-2000/mm <sup>3</sup>	<2000-1000/mm <sup>3</sup>	<1000/mm <sup>3</sup>	-
Nötropeni	<NAS-1500/mm <sup>3</sup>	<1500-1000/mm <sup>3</sup>	<1000-500/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>	-
Lenfopeni	<NAS-800/mm <sup>3</sup>	<800-500/mm <sup>3</sup>	<500-200/mm <sup>3</sup>	<200/mm <sup>3</sup>	-
Trombositopeni	<NAS-75000/mm <sup>3</sup>	75000-50000/mm <sup>3</sup>	<50000-25000/mm <sup>3</sup>	<25000/mm <sup>3</sup>	-
Kreatinin artışı	>NÜS-1,5NÜS	1,5NÜS-3NÜS	>3-6NÜS	>6NÜS	-
GFR'de azalma (kronik böbrek yetmezliği)	<NAS-60 ml/dk/1.73m <sup>2</sup>	59-30 ml/dk/1.73m <sup>2</sup>	29-15 ml/dk/1.73m <sup>2</sup>	<15 ml/dk/1.73m <sup>2</sup>	ölüm
Ağız Kuruluğu	Diyette değişikliğe sebep olmayan semptomlar (ağız kuruluğu, koyu kıvamlı tükürük vb), uyarılmamış tükürük akımı >0,2 ml/dk	Orta şiddetli semptomlar, oral alım değişikliklerinin olması (örneğin lubrikant kullanımı, püre ve yumuşak yiyeceklerle sınırlı diyet), uyarılmamış tükürük akımı 0,1-0,2 ml/dk	Oral alım yetersiz, tüple beslenme veya TPN ihtiyacı, uyarılmamış tükürük akımı <0,1 ml/dk	-	-

\*NAS: Normalin alt sınırı, NÜS: Normalin üst sınırı

### 3.8. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için SPSS 22 (IBM Inc. New York, ABD) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ve ordinal değişkenler için median ve çeyrekler arası aralık (IQR) veya aralık olarak; normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve Standart Sapma (SS) kullanılarak verildi. Tedavi ile tedavi öncesine göre ağrı skorunda ve PET volümetrik parametrelerindeki farkın anlamlılığı için Wilcoxon testi uygulandı. p değerinin  $<0.05$  olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Genel sağkalım ve PSA-progresyonsuz sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. EORTC QLQ-C30 anketlerindeki fonksiyonel ve semptom skorlarının ortalamasında tedavi öncesi skorlara göre tedavi ile değişiklikler lineer mikst model kullanılarak analiz edildi. Klinik, biyokimyasal ve PET yanıtlarının birbirleri ile uyumuluğu kappa testi ile değerlendirildi.  $\geq 50\%$  PSA yanıtı gösteren ve göstermeyen gruplar arasında tedavi yanıtını öngörmedeki parametreler, normal dağılan sayısal değişkenler için t testi ile; normal dağılmayan sayısal değişkenler ve ordinal değişkenler için Mann-Whitney U testi ile; nominal değişkenler için ki-kare ve Fisher testi kullanılarak analiz edildi. Çok değişkenli analizde, bu analizlerde belirlenen faktörler kullanılarak, tedavi sonucunu öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Tip 1 hata düzeyi  $5\%$ 'in altında olan durumlar istatiksel anlamlı olarak yorumlandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Karakteristikleri ve Tedavi ile ilgili Genel Bulgular:

#### 4.1.1 Verilen 177Lu-PSMA Tedavisi İle İlgili Genel Bulgular:

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri tanılı toplam 52 hastaya, toplam 163 siklus tedavi verilmiştir. 24 hasta (%46,2) toplam iki siklus, 7 hasta (%13,5) üç siklus, 15 hasta (%28,8) dört siklus, iki hasta (%3,8) beş siklus, dört hasta (%7,7) altı siklus 177Lu-PSMA tedavisi almıştır. Verilen kümülatif doz ortancası 21,09 Gbq, ortalama±SS'sı  $22,93 \pm 9,63$  Gbq, aralığı 13,5-44,4 Gbq'dir. Siklus başına ortalama doz 7,31 Gbq olarak bulunmuştur. Ortanca takip süresi 10,93 ay (3,03-35,1 ay) olarak bulunmuştur. 177Lu-PSMA tedavisi süresince hastaların tamamı kastrasyon düzeyinde testesteron seviyesindedir (%19,2 bilateral orşiektomi, %57,7'si 1. Jenerasyon ADT, %63,5'i 2. Jenerasyon ADT). Hastaların 29'u (%55,8) zoledronik asit veya denosumab tedavisi almaktadır.

#### 4.1.2. Hastaların Hastalık Öyküsü İle İlgili Bulgular:

Hastaların tanı aldıkları sırada PSA değeri ortalaması  $157,92 \pm 376,9$ , ortancası 37,5, aralığı 0,6-1883 ng/ml, tanı aldıkları sırada TRİB/radikal prostatektomi patolojisi Gleason Skoru ortancası 9, ISUP derecesi ortancası 5 olarak bulunmuştur. Hastaların tanı aldığı sıradaki evrelerine bakıldığında, 10'u (%20) evre 2a ve 3b, 7'si (%14) evre 3c, 5'i (%10) evre 4a, 28'i (%56) evre 4b'dir. Hastalara ilk tanılarını sonrasında uygulanan tedavi yöntemleri sırasıyla: 10 hastada (%19,2) radikal prostatektomi±pelvik lenf nodu diseksiyonu, 7 hastada (%13,5) prostat bezine radyoterapi, konkomitant ADT, 2 hastada (%3,8) cerrahi sonrası adjuvant RT, 26 hastada (%50) ADT, 4 hastada (%7,7) docetaksel, 3 hastada (%5,8) radikal cerrahi sonrası adjuvant ADT olarak saptanmıştır.

Hastaların tanısından kastrasyon direnci gelişmesine kadar geçen sürenin ortancası 36 ay (aralık, 0-228 ay), tanı ile kemoterapi alana kadar geçen sürenin ortancası 28 ay (aralık, 0-232 ay) olarak bulunmuştur.

\*Kastrasyon direnci geliştikten sonra hastaların 10'u (%19,2) bir hat, 30'u (%57,7) iki hat, 12'si (%23,1) üç hat tedavi almıştır.

\*Hastaların 47'si (%90,4) docetaxel tedavisi almış olup, ortanca kür sayısı 6 (aralık, 1-24 kür)'dir.

\*Hastaların 12'si docetaxel sonrası, abirateron veya enzalutamide sonrası (%23,1) ikinci hat kemoterapi (7'si (%13,5) kabazitaksel, 2'si (%3,8) kabazitaksel dışında bir kemoterapötik, 3'ü (%5,8) kabazitaksel ve öncesi veya sonrasında kabazitaksel dışında bir başka kemoterapötik tedavisi) almıştır.

\*İkinci hat kemoterapi alan hastalarda kür sayısının ortancası 12 (aralık, 3-17)'dir.

\*Hastaların 6'sı (%11,5)'i ikinci sıra anti-androjen tedavi almamışken, 30 'u (%57,7) abirateron, 15'i (%28,8) enzalutamide, 1'i (%1,9) hem enzalutamide hem abirateron tedavisi almıştır. 2. jenerasyon antiandrojen kullanım süresinin ortancası 12,5 ay (aralık, 1-39 ay) saptanmıştır.

#### **4.1.3. Hastaların Tedavi Öncesi Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmesi İle İlgili Bulgular**

Hastaların 177Lu-PSMA tedavisi başlangıcındaki yaş ortalaması $\pm$ SS'si 70 $\pm$ 8.5, ortancası 70.5 (aralık, 56-86) idi. Tedavi öncesindeki hastalık hacmi hesaplandığında 7'sinde (%13,5) lenf nodu baskın, 33'ünde (%63,5) sadece kemik veya kemik baskın hastalık, 12'sinde (%23,1) visseral metastaz saptanmıştır.

Hastaların tedavi öncesinde ECOG performans skoru ortancası 1 (aralık, 0-3)'dir. Hastaların 15'inin (%28,8) ECOG performans skoru 0, 12'sinin (%23,1) ECOG performans skoru 1, 13'ünün (%25) ECOG performans skoru 2, 12'sinin (%23,1) ECOG performans skoru 3'tür. Hastaların tedavi öncesinde Karnofsky performans skoru ortancası 80 (aralık, 40-100)'dir. Hastaların 5'inin (%9,6) Karnofsky performans skoru 100, 12'sinin (%23,1) Karnofsky performans skoru 90, 10'unun (%19,2) Karnofsky performans skoru 80, 9'unun (%17,3) Karnofsky performans skoru 70, 5'inin (%9,6) Karnofsky performans skoru 60, 6'sının (%11,5) Karnofsky performans skoru 50, 5'inin (%9,6) Karnofsky performans skoru 40 bulunmuştur.

Kemik metastazı olan toplam 50 hastanın, 177Lu PSMA tedavisi öncesinde 14 (%28)'ünde kemik ağrısı mevcut olmayıp, 17'sinde (%34) hafif şiddetli (VAS 1-3), 12'sinde (%24) orta şiddetli (VAS 4-7), 7'sinde (%14) çok şiddetli (VAS 8-10) kemik

ağrısı saptanmıştır. Hastaların ağrılarının VAS'a göre skorlamasının ortancası 3 (aralık, 0-10)'tür.

Hastaların 25'i (%50) herhangi bir ağrı kesici kullanmamakta iken, 16'sı (%32) NSAİİ, 5'i (%10) zayıf etkili opioid (kodein, tramadol vb) 2, 4'ü (%8) güçlü etkili opioid kullandığı saptanmıştır.

Hastaların EORTC QLQ-C30 bazal skorları ise aşağıdaki Tablo 24'te özetlenmiştir.

**Tablo 24.** Hastaların tedavi öncesinde yapılan EORTC QLQ-C30 Anketlerine göre bazal fonksiyonel ve semptom skorları

Skala	Ortalama	SS	Ortanca	IQR	min	maks
Genel Sağlık Durumu	60,9	21,2	66,7	29,2	0	100
<b>Fonksiyonel Skala</b>						
Fiziksel Fonksiyon	65	34,1	80	60	0	100
Rol Fonksiyonu	70,5	36,1	83,3	50	0	100
Duygusal Fonksiyon	72,6	36	91,7	54,2	0	100
Kognitif Fonksiyon	79,8	27,9	83,3	29,2	0	100
Sosyal Fonksiyon	74,1	35,5	100	45,8	0	100
<b>Semptom Skalası</b>						
Yorgunluk	45,3	31,3	38,9	44,5	0	100
Bulantı-Kusma	8,3	23,9	0	0	0	100
Ağrı	39,1	33,5	33,3	50	0	100
Dispne	19,2	31,2	0	33,3	0	100
Uykusuzluk	31,4	37,6	0	66,7	0	100
İştah Kaybı	24,4	37,4	0	58,3	0	100
Konstipasyon	18,5	31,3	0	33,3	0	100
Diyaire	7,7	19,4	0	0	0	100

177Lu-PSMA tedavisi öncesinde hastalarda PSA, PSA DT, PSA hızı, PSA eğrisi, kan biyokimya ve tam kan sayımı değerlerinin ortalama, ortanca ve aralıkları aşağıdaki Tablo 25'te özetlenmiştir.

**Tablo 25.** Hastaların bazal kan parametreleri

Parametre	Ortalama	Ortanca	Min	Maks	N
<b>PSA parametreleri</b>					
PSA (ng/ml)	348,38	41,48	0,1	6812,32	52
PSA Hızı (ng/ml/yıl)	1656,52	69,5	-566,5	58830,6	52
PSA DT (ay)	3,43	2,4	-11,50	23,2	52
PSA eğrisi (log, yıl)	3,49	3	-30,8	35,5	52
<b>Tam Kan Sayımı Parametreleri</b>					
Hb (gr/dl)	12,46	12,5	9,4	14,9	52
Lökosit (hücre/mikrolitre)	7100	7000	3500	13.900	52
Trombosit (hücre/mikrolitre)	262.250	245.000	160.000	641.000	52
<b>İnflamatuar İndeksler ve Tümör Belirteçleri</b>					
ESR (mm/sa)	24,7	18	2	95	48
CRP (mg/dl)	1,4	0,7	0,2	11,9	49
CRP/alb	3,9	1,7	0,4	37,7	49
NSE (µg/L)	15,1	15,6	9,1	21,3	18
CEA (µg/L)	5,4	2,1	0,4	126,9	49
<b>Kan Biyokimya Parametreleri</b>					
ALP (U/L)	311,6	124,5	50	2587	52
LDH (U/L)	298,1	262,5	153	922	50
Albümin (g/dl)	4	4	3,2	4,6	51
BUN (mg/dl)	18,5	17,2	8,4	34,1	52
Kreatinin (mg/dl)	0,7	0,7	0,4	1,5	52
GFR (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	92,9	95	42,4	130	52
Düzeltilmiş Ca (mg/dl)	9,4	9,3	8,2	12,4	52

#### 4.1.4. Hastaların Tedavi Öncesindeki PET/BT Bulguları:

177Lu-PSMA tedavisi öncesinde 68Ga-PSMA ve FDG PET/BT çalışmalarına ait ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerler Tablo 26’da verilmiştir.

**Tablo 26.** 68Ga-PSMA ve FDG PET/BT bulguları

Parametre	Ortalama	Ortanca	Min	Maks	N
<b>68Ga-PSMA PET/BT</b>					
Maks SUVmaks	31	26,2	5,5	120,6	52
TV-PSMA (mm <sup>3</sup> )	341	129,8	6	3506	52
TL-PSMA	2225	1031,1	8,1	20.341,4	52
<b>FDG PET/BT</b>					
Maks SUVmaks	7,5	6,3	0	27,2	44
MTV (mm <sup>3</sup> )	152,8	73,6	0	996,6	44
TLG	997,7	212,9	0	22.052,4	44
<b>FDG/PSMA oranları</b>					
MTV/ TV- PSMA	1	0,4	0	11,2	44
TLG/PSMA TL-PSMA	1	0,2	0	21,1	44

### **FDG PET/BT ve 68Ga-PSMA PET/BT Görsel Uyumsuzluk**

#### **Değerlendirilmesi:**

Hasta bazında bakıldığında; hastalar görsel olarak hacimsel değerlendirilip, FDG/PSMA uyumsuzluk paternine göre gruplandırıldığında 4 hastanın (%9,1) FDG-, PSMA+, 33 hastanın (%75) PSMA $\geq$ FDG iken; 7 hastanın (%15,9) FDG>PSMA olduğu saptanmıştır. Lezyon bazında bakıldığında ise; FDG pozitif lezyona sahip hastaların 9'unda (%20,5) 1-5 , 6'sında (%13,6) 6-10 , 25'inde (%56,8) >10 FDG+ lezyon olduğu görülmüştür. Hastalardan 8'inde (%42,1) kemik metastazlarında, 3'ünde (%15,8) kemik ve lenf nodu metastazlarında, 6'sında (%31,6) visseral metastazlarda, 2 hastada (%10,5) FDG>PSMA lezyon belirlenmiştir.

### **Kemik Sintigrafisi ile 68Ga-PSMA PET/BT Görsel Uyumsuzluk**

#### **Değerlendirilmesi:**

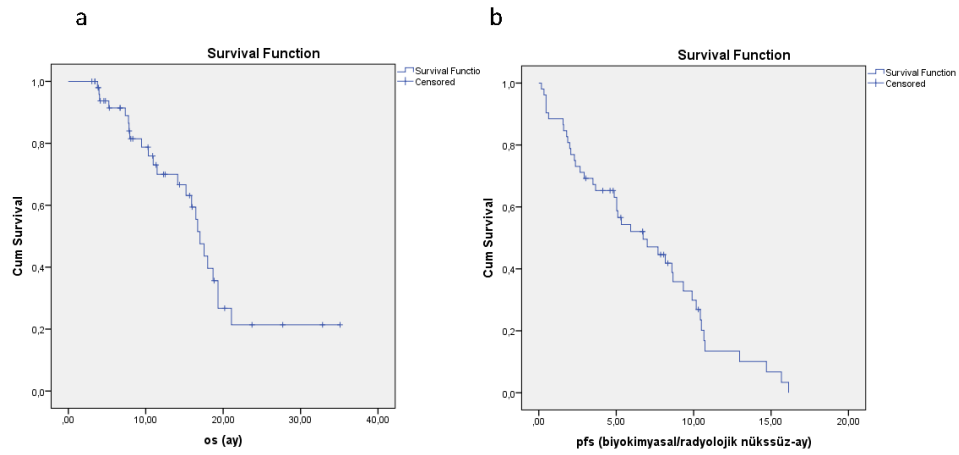
Hastalar görsel olarak değerlendirildiğinde 8 hastada (%18,2) kemik sintigrafisi 68Ga-PSMA PET/BT çalışmasına göre daha çok kemik lezyonu gösterdi.

36 hastada (%81,8) ise 68Ga-PSMA PET/BT ya kemik sintigrafisi ile eş düzeyde ya da daha fazla lezyon göstermiştir.

## 4.2. 177Lu-PSMA Tedavisinin Etkinliği

### 4.2.1. Sağkalım

Takip boyunca hastalardan 24'ü (%46,2) kaybedilmiş olup, 28'i (%53,8) ise hala hayattadır. Ortanca genel sağkalım süresi 17 ay (%95 güven aralığı: 15,4-18,6) olarak hesaplandı (Şekil 17, a). Ortanca 10,93 aylık takip boyunca, 52 hastanın 41'inde (%78,8) PSA nüksü veya radyolojik progresyon saptandı. Ortanca progresyonsuz sağ kalım süresi 6,73 ay (%95 güven aralığı (CI): 3,65-9,8) olarak hesaplandı (Şekil 17, b).

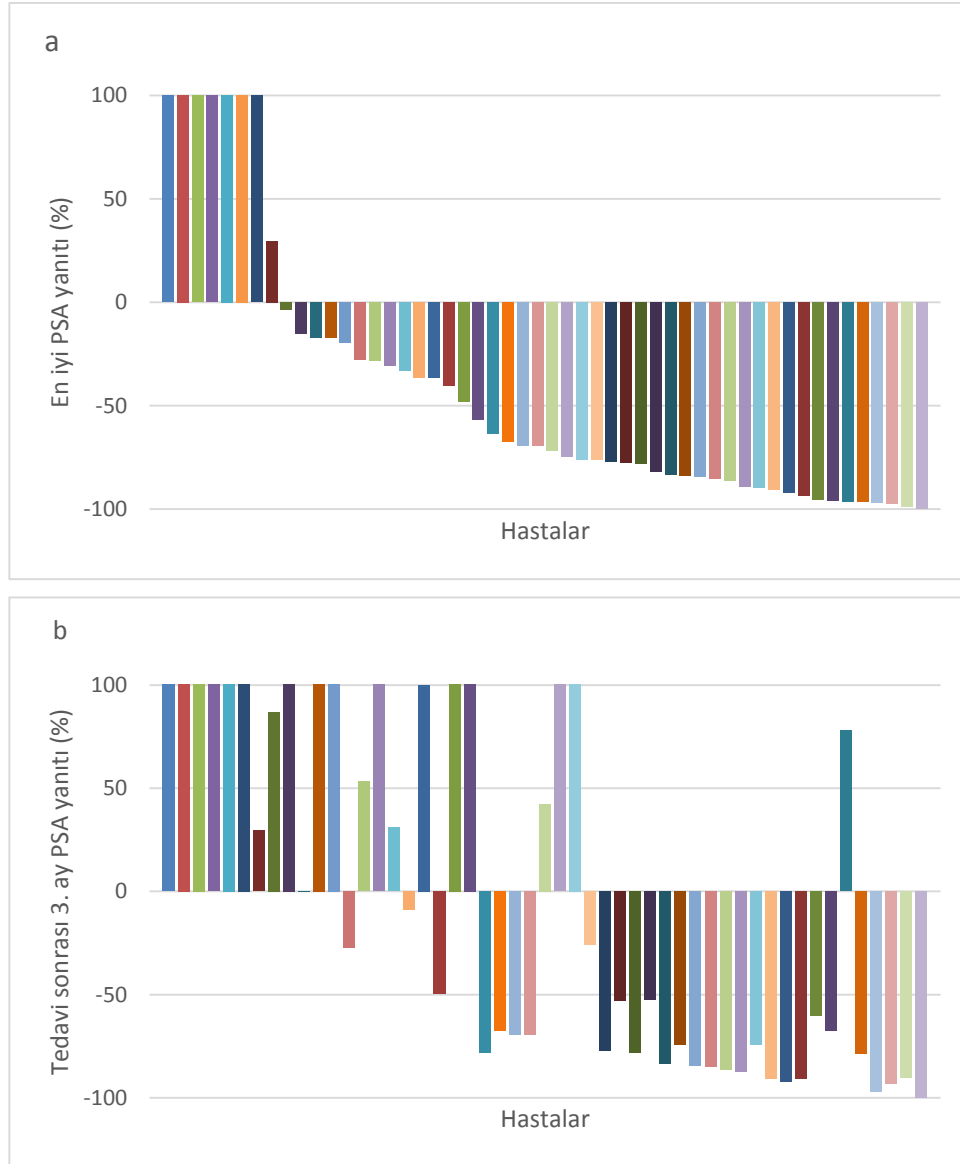


Şekil 17. Genel Sağkalım (a) ve progresyonsuz sağkalım (b) Kaplan-Meier Eğrileri

### 4.2.2. Biyokimyasal Yanıt

Tüm hastalarımızın en iyi PSA yanıtı ve tedavilerinin bitiminden 3 ay sonraya göre PSA yanıtları Şekil 18'de verilmiştir.





**Şekil 18.** Tüm hastaların tedavi süresinde en iyi (a) ve tedavi sonu 3. ay (b) PSA değişim yüzdelerinin şelale grafiği ile gösterimi

Tedavi sırasındaki takiplerde hastaların 44'ünde (%84,6) PSA'da herhangi bir düşüş saptanmıştır. En iyi PSA yanıtına göre 11 hastada (%21,2) PSA'da  $\geq$ %90 azalma, 31 hastada (%59,7) PSA'da  $\geq$ %50 azalma, 37 hastada (%71,1) PSA'da  $\geq$ %30 azalma, toplam 8 hastada (%15,4) ise tedavi başlangıcından itibaren PSA değerlerinde artış izlenmiştir.

Tedavi sonrası takiplerde, tedavi bitiminden sonra 3. aydaki PSA değişiklik yüzdeleri değerlendirildiğinde; hastaların 7'sinde (%13,7)  $\geq$ %90 azalma, 25 hastada (%49) PSA'da  $\geq$ %50 azalma, 26 hastada (%51) PSA'da  $\geq$ %30 azalma, 4'ünde (%7,8)

biyokimyasal stabil hastalık ( $\leq\%30$  azalma,  $\leq\%25$  artma), 21 hastada ise (%41,2) biyokimyasal olaral progresyon (%25 artma) saptanmıştır. Hastalarımızın 14'ünde (%26,9'unda) tedavi sırasında PSA 'da herhangi bir yanıt izlenirken, tedavi süresince veya tedavi tamamlandıktan sonra 3. aylık süreçte PSA'da progresyon saptanmıştır. Bu hastaların 68Ga-PSMA PET/BT ile radyolojik yanıtlarına bakıldığında 11'inde (%78,6'sında) progresif hastalık, 1'inde (%7,1'inde) ise stabil hastalık olduğu belirlenmiştir. En iyi PSA yanıtları ve tedavi sonrası 3. ay PSA yanıtlarının yüzdelere göre dağılımı Tablo 27'de verilmiştir.

Hastalarda en iyi PSA yanıtı yüzdeleri ile tedavi bitiminden sonraki 3. aydaki PSA değişim yüzdeleri arasında çok yüksek uyum (Spearman Testi, korelasyon katsayısı: 0,78, p: 0,01) saptanmıştır.

**Tablo 27.** En iyi PSA yanıtları ve tedavi sonrası 3. Ay PSA yanıtlarının yüzdelere göre dağılımı

PSA'da Yüzde Değişiklik	En iyi PSA yanıtı n, (%)	Tedavi sonu 3. ay PSA yanıtı n, (%)
%100-90 azalma	11 (%21,2)	7 (%13,7)
%89,99-50 azalma	20 (%38,5)	18 (%35,3)
%49,99-30 azalma	6 (%11,5)	1 (%2)
<%30 azalma, <%25 artma	9 (%17,3)	4 (%7,8)
$\geq\%25$ artma	6 (%11,5)	21 (%41,2)

Hastaların PSA yanıt eğri paterni incelendiğinde, 26 hastada (%50), PSA'da ilk 4-6 haftalık süreçte %75'e varan düşüş sonrasında, azalan PSA değerleri olarak tanımlanan "Duyarlılık/tedaviye yanıt", bir hastada (%1,9) tedavi süresince PSA değerleri stabil, 10 hastada (%19,2), PSA'da ilk 4-6 haftalık süreçte %75'e varan düşüş sonrasında, bazal PSA'ya veya üzerine doğru yavaş (8-72 hafta içerisinde) progresyon olarak tanımlanan "Edinilmiş Direnç" saptanmıştır. 15 hastada (%28,8) PSA'da tedavi başlangıcından itibaren artış veya PSA'da ilk 4-6 haftada %25'i geçmeyen düşüş sonrası, PSA'da bazal değer üzerine hızla (6-8 hafta içerisinde) progresyon olarak tanımlanan "tedaviye direnç" görülmüştür.

### 4.2.3. 68Ga-PSMA PET/BT ile Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi

#### EORTC Kriterlerine Göre PET Yanıtı

68Ga-PSMA PET/BT ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde en yüksek 68Ga-PSMA tutulumu gösteren toplam 5 hedef lezyondaki SUVmaks değerlerinin toplamındaki değişikliklere göre PET yanıtı, EORTC kriterlerine göre değerlendirilmiştir. İki tedavi sonrasında PET çekilebilen toplam hasta sayısı 46 idi. 6 hastaya (%11,5) PET çekilemediği saptandı, bu hastaların 4'ünde klinik ve radyolojik progresyon görülmüştür.

İki tedavi sonrasında 46 hastanın PET yanıtına bakıldığında, 16'sında (%34,8) progresif hastalık, 3'ünde (%6,5) stabil hastalık, 3'ünde (%6,5) mikst yanıt, 23'ünde (%50) kısmi yanıt, 1'inde (%2,2) tam yanıt saptanmıştır. İki tedavi sonrasında toplam 14 hastanın, beraberinde eşlik eden klinik ve/veya radyolojik progresyonları olması nedeniyle multidisipliner onkoloji konseyinde tedavilerinin sonlandırılmasına karar verilmiştir. Progresif hastalık olarak değerlendirilen altı hastanın ise komorbiditeleri nedeniyle alternatif tedavi seçeneği olmaması, minimal progresyon olduğu düşünülmesi gibi nedenlerden ötürü multidisipliner nükleer onkoloji konseyinde tedavilerinin 4 veya 6'ya tamamlanmasına karar verilmiştir. İki tedavi sonrasında yapılan PET/BT'ye göre tam yanıt saptanan bir hastanın ve çok iyi yanıt sağlandığı görülen 6 hastanın tedavileri ise iki siklus sonrasında sonlandırılmıştır.

Dört veya daha fazla tedavi alan toplam 21 hastanın 20'sinde tedavi sonrasında 68Ga-PSMA ile PET yanıtına bakıldığında ise, 10 hastada (%50) kısmi yanıt, 1 hastada (%5) stabil hastalık, 9 hastada (%45) progresif hastalık saptanmıştır.

İki tedavi sonrası PET yanıtı minimal progresif hastalık olarak değerlendirildiği için tedavisi 4 veya 6'ya tamamlanan 5 hastanın tamamında (%100) tedavi ve mikst yanıt gösteren ve tedavisi dörde tamamlanan üç hastanın ikisinde (%66) tedavi sonunda progresif hastalık görülmüştür. Mikst yanıt gösteren bir hastada ise medikal onkoloji doktoru tarafından tedavinin sonlandırılmasına karar verilmiş olduğu saptanmıştır. İki tedavi sonrasında stabil PET yanıtı görülen bir hasta altı tedavi sonrasında kısmi yanıt; iki tedavi sonrasında kısmi yanıt izlenen hastalarda 4-6 tedavi sonrasında iki hastada progresif hastalık, bir hastada stabil hastalık izlenmiş, diğer 9 hastanın yanıt vermeye devam ettiği (kısmi yanıt göstermeye) görülmüştür.

İnterim PET yanıtı kısmi yanıt olan ve tedavi sonunda kısmi yanıt vermeye devam eden hastalara subgroup analizi yapıldığında, stabil hastalık/progresyon saptananlara kıyasla istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedaviye PET yanıtı bulguları Şekil 19'da özetlenmiştir.

177Lu-PSMA tedavisi sırasında progresif hastalık olan toplam 25 hastada PET/BT paternleri incelendiğinde; 10 (%40) hastada yeni visseral metastaz gelişmesi veya var olan visseral metastazlarda progresyon olduğu saptanmıştır. 5 (%20) hastada diffüz kemik iliği tutulumu paterni saptanmıştır. İki (%8) hastada 68Ga-PSMA tutulumu göstermeyen, 4 (%16) hastada düşük düzeyde 68Ga-PSMA tutulumu gösteren, 19 (%76) hastada ise yoğun 68Ga-PSMA tutulumu gösteren yeni metastatik odaklar gelişmiştir.

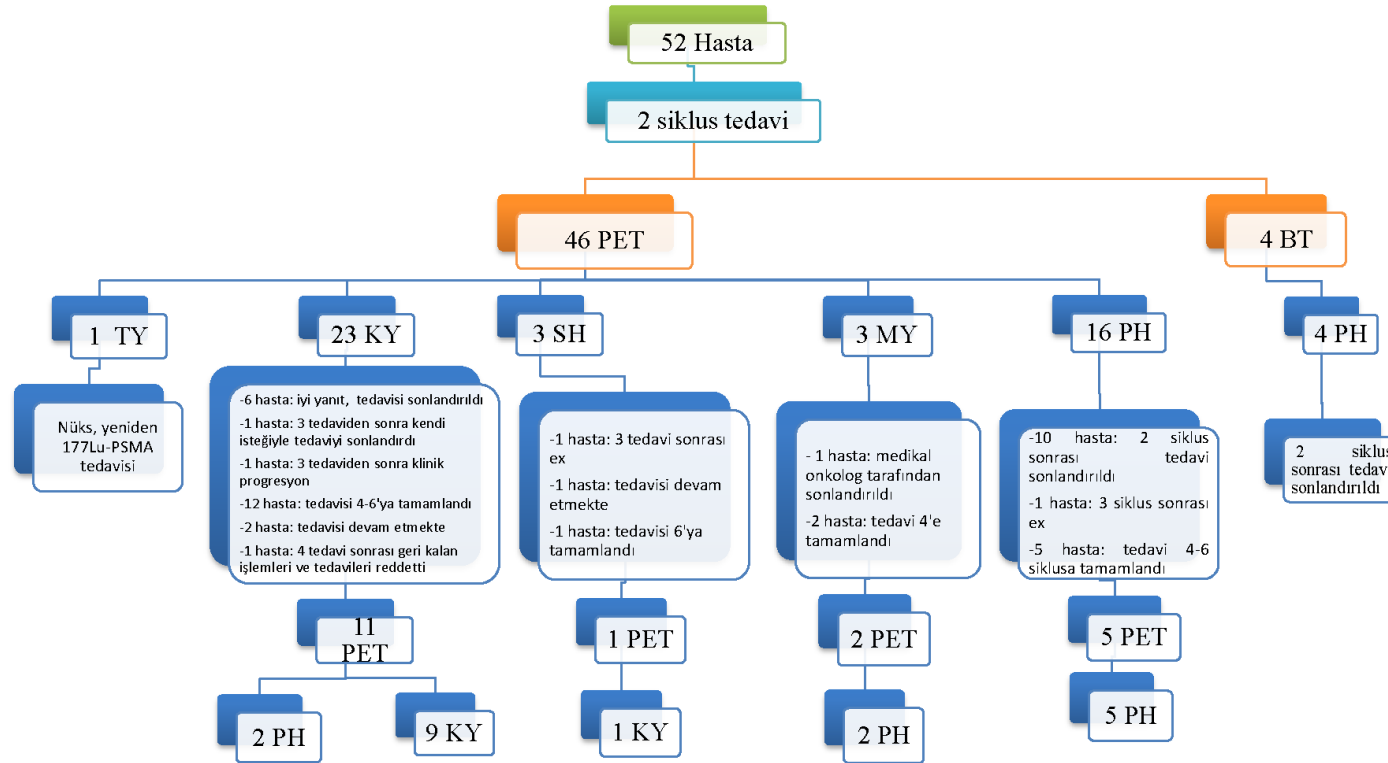
### **Total Tümör Volümü ve TL-PSMA Değerlerinde Değişiklik**

Tedavi öncesi 68Ga-PSMA PET/BT'de bazal TV-PSMA ortalama±SS'sı 341,76±571,6 ve ortancası 129,8 (IQR:54-323), interim PET/BT'de sırasıyla 296,1±621,8 ve 109,9 (IQR: 34,4-263,7), tedavi sonunda sırasıyla 153,9±220,8 ve 77,6 (IQR: 20-174,5) bulunmuştur (Tablo 28). Toplam 46 hastanın 26 sında (%56,5) tedavi ile TTV'nde azalma izlenirken, 10 hastada (%43,5) ise tedavi sonunda TTV'nde artış saptanmıştır. TTV'değişiklik yüzdesi ortancası -26,5 (IQR: -66,3-+55,6) olarak bulunmuş olup, 177Lu-PSMA tedavi sonrasında TTV'nde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Wilcoxon testi, p: 0,73, şekil).

Tedavi öncesi 68Ga-PSMA PET/BT'de bazal TL-PSMA ortalama±SS'sı 2225,1±3349,7 ve ortancası 1031,1 (IQR:287,4-2856,3), interim PET/BT'de sırasıyla 1559,4±3457,9 ve 530,2 (IQR: 106,1-1501,2), tedavi sonunda sırasıyla 534±700 ve 294,3 (IQR: 35,1-646,1) bulunmuştur (Tablo 28). 46 hastanın 30'unda (%65,2) tedavi ile TL-PSMA'da azalma izlenirken, 16 hastada (%34,8) ise tedavi sonunda TL-PSMA'da artış vardır. TL-PSMA'da değişiklik yüzdesi ortancası -58,4 (IQR: -78,6-+31,75) olup, 77Lu-PSMA tedavi sonrasında TL-PSMA'da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Wilcoxon testi, p: 0,04).

**Tablo 28.** 177Lu-PSMA tedavisi öncesi, ara değerlendirme ve tedavi sonu volümetrik parametrelerin ortalamaları, ortalamalardaki farkın istatistiksel anlamlığı

	Bazal PET ortalama±SS	İnterim PET ortalama±SS	Tedavi Sonu PET ortalama±SS	p
TV-PSMA	341,8±571,6	296,1±621,8	153,9±220,8	0,73
TL-PSMA	2225,1±3349,7	1559±3457,9	534±700	0,04



**Şekil 19:** Tedavi edilen hastaların PET yanıtları. TY: Tam yanıt, KY: Kısmi yanıt, SH: Stabil hastalık, MY: Mikst yanıt, PH: Progresif hastalık

### **RECIST Kriterlerine Göre Radyolojik Yanıt**

PET/BT çalışmasının i.v kontrastsız BT komponenti, RECIST kriterlerine göre değerlendirildiğinde 49 hastanın 33'ü (%66,7) RECIST kriterlerine göre tamamen ölçülemeyen hastalığa sahiptir. 16 hastada (%33,3) ölçülebilir lezyon mevcuttur. Ölçülebilir lezyonu olan hastalara iki tedavi sonunda RECIST kriterlerine göre değerlendirilmesinde 8 hastada (%50) hastada progresif hastalık, 5 hastada (%31,3) stabil hastalık, 3 hastada (%18,8) kısmi yanıt saptanmıştır. Tedavisi 4-6'ya tamamlanan hastalarda tedavi sonunda RECIST kriterlerine göre toplam 6 hastanın 4'ünde (%66,7) progresif hastalık, 1'inde (%16,7) stabil hastalık, 1'inde (%16,7) kısmi yanıt saptanmıştır.

#### **4.2.4. Klinik Yanıt Değerlendirilmesi**

##### **ECOG ve Karnofsky Performans Skorundaki Değişikliğe göre Klinik Yanıt**

Tedavi öncesi bazal ECOG ortalama $\pm$ SS'sı 1,4 $\pm$ 1,1, ortancası 1 (IQR:0-2), tedavi sırasında elde edilen en iyi ECOG skoru ortalama $\pm$ SS'sı 1,5 $\pm$ 1,25, ortancası 1,5 (IQR: 0-3)'tür. 10 hastada (%19,2) ise tedavi sırasında ECOG skorunda bazale göre artış; 11 hastada (%21,2) tedavi sırasında ECOG skorunda en az bir skor düşüş saptanmış; 31 hastada (%59,6) hastada bazal ECOG performans skoru ile tedavi sonrasındaki ECOG performans skorunda herhangi bir değişiklik olmamıştır. 177Lu-PSMA tedavi ile ECOG performans skorundaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Wilcoxon testi, p: 0,8).

Tedavi öncesi bazal Karnofsky Performans Skoru ortalama $\pm$ SS'sı 73,3 $\pm$ 18,3, ortancası 80 (IQR: 60-90), tedavi sırasında elde edilen en iyi Karnofsky Performans Skoru ortalama $\pm$ SS'sı 71,7 $\pm$ 20, ortancası 70 (IQR: 50-90)'tü. Hastaların 15'inde (%28,8) Karnofsky Performans Skorunda bazale göre iyileşme; 13 hastada (%25) ise tedavi sırasında gerileme izlenmiş; 24 hastada (%46,2) tedavi sonrasında Karnofsky Performans Skorunda bazal değere göre herhangi bir değişiklik olmamıştır. 177Lu-PSMA tedavisi ile Karnofsky Performans Skorundaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Wilcoxon testi, p: 0,53).

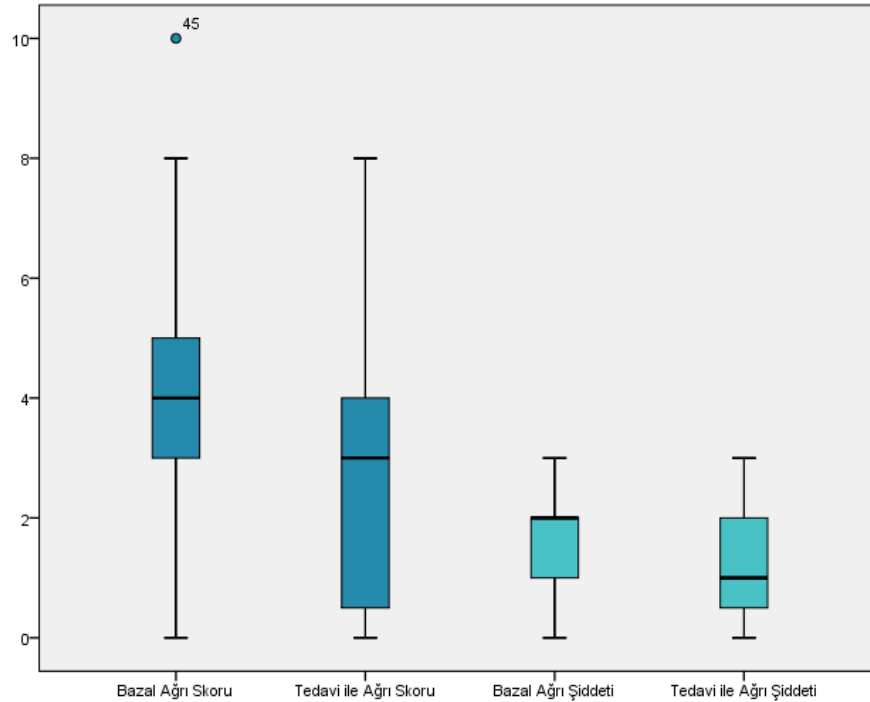
### Ağrı Yanıtının Değerlendirilmesi

Kemik metastazı olan tüm hastaların tedavi öncesi ağrılarının VAS'a göre skorlamasının ortalama±SS'sı  $2,94 \pm 2,69$ , ortancası 3 (aralık, 0-10) iken, VAS  $\geq 2$  olan hastaların bazal VAS ağrı skoru ortalama±SS'sı  $4,1 \pm 2,35$ , ortancası 4 (IQR: 3-5)'tür. Sadece VAS  $\geq 2$  hastalarda tedavi sırasında kaydedilen en düşük VAS ağrı skoru ortalama±SS'sı  $2,8 \pm 2,4$ , ortancası 3 (IQR: 0,25-4)'tür (Şekil 20). Hastaların 19'unda (%52,7) VAS ağrı skorunda azalma saptanmıştır. 2 hasta (%5,5) ağrı skorunda azalma olmakla birlikte analjezik kullanım sıklığı artmış olduğu için ağrı tedavisiye yanıtız kategorisine dahil edilmiştir. 3 hastada (%8,3) ise tedavi sırasında ağrı skorunda değişiklik izlenmemiş; 12 hastada (%33,3) ise tedavi sırasında ağrı şiddetinde artış saptanmıştır. 177Lu-PSMA tedavisi sırasında ağrı skorundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Wilcoxon testi, p: 0,035).

VAS  $\geq 2$  olan hastaların bazal ağrı şiddeti ortancası 2 (orta şiddetli) (IQR: 1-2), tedavi sırasında kaydedilen en düşük ağrı şiddeti ortancası 1 (hafif şiddetli) (IQR: 0,25-2) olarak saptanmış (Şekil 20) ve 177Lu-PSMA tedavisi sırasında ağrı şiddetindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Wilcoxon testi, p: 0,02).

Bazal ağrısı çok şiddetli olan toplam 7 hastadan 2'sinin ağrısının tamamen kaybolmuş, 3'ü azalarak hafif, biri azalarak orta şiddet düzeyine gerilemiştir. Çok şiddetli düzeyde ağrısı olan bir hastanın ağrısı stabil devam etmiştir. Bazal ağrısı orta şiddetli olan toplam 12 hastanın 2'sinin ağrısı tamamen kaybolmuş, 5'i azalarak hafif şiddet düzeyine gerilemiş, bir hastada ağrı şiddetinde farklılık saptanmamış, 3 hastada ise ağrı şiddetinde çok şiddetli düzeye artış saptanmıştır.





**Şekil 20.** 177Lu-PSMA tedavisi ile ağrı skoru ve ağrı şiddeti ortancalarındaki değişikliklerin “kutu grafiği” ile gösterimi, bir hastada bazal ağrı skoru 10 olup, uç değerdir. Bu hastada tedavi ile ağrı skoru 3’e gerilemiştir.

Tedavi öncesinde hastaların 16’sının (%32) NSAİİ, 5’inin (%10) zayıf etkili opioid (kodein, tramadol vb) , 4’ünün (%8) güçlü etkili opioid kullandığı saptanmıştır. 177Lu-PSMA tedavisi ile, tedavi öncesinde NSAİİ kullanan 16 hastadan 5’inin herhangi bir analjeziğe ihtiyacı kalmamıştır. Tedavi öncesinde güçlü etkili opioid kullanan dört hastadan birinde 177Lu-PSMA tedavisi ile VAS skorunun 8’den 0’a düşmüş ve herhangi bir analjeziğe ihtiyacı kalmamıştır. Tedavi öncesinde zayıf etkili opioid kullanan 5 hastadan birinde 177Lu-PSMA tedavisi ile VAS skoru 7’den 0’a düşmüş, herhangi bir analjeziğe ihtiyacı kalmamıştır. Bir hastada ise 177Lu-PSMA tedavisi ile VAS skoru 5’ten 3’e gerilemiş, hafif opioid kullanımını bırakarak yerine NSAİİ kullanmaya başladığı belirlenmiştir.

### **EORTC QLQ-C30 Anketleri İle Hastanın Subjektif Yanıtının Değerlendirilmesi**

Hastaların tedaviye subjektif yanıtı EORTC QLQ-C30 anketleri ile değerlendirildiğinde, ağrı skoru ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı azalma

saptanmıştır. İkinci tedavi esnasındaki ağrı skoru ortalamasında tedavi öncesine göre 12,4 azalma izlenmiştir (lineer mikst model, %95 güven aralığı -24- -0,8, p:0,03) (tablo 29).

Tedavi öncesine göre, 4. tedavide iştahsızlık skoru ortalamasında 18,4 azalma izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (lineer mikst model, %95 güven aralığı -35,7- -0,99, p: 0,034) (Tablo 29).

Genel sağlık skorunda 12 hastada (%23) hastada en az 10 puan düzelme (5'inde 10-20 puan, 7'sinde 20 puandan daha fazla düzelme) izlenmiştir. Fiziksel fonksiyonel skorunda da 12 hastada (%23) hastada en az 10 puan düzelme (6'sında 10-20 puan, 6'sında 20 puandan fazla düzelme) izlenmiş olup, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Geri kalan skorlarda da tedavi ile ortalama istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 29).

**Tablo 29.** EORTC QLQ-C30 anketlerindeki semptom ve fonksiyonel skalalarda bazale göre skorların ortalamalarında değişiklikler ve %95 güven aralığı değerleri

Skala	p	Bazal-2. siklus	Bazal-3. siklus	Bazal-4. siklus	Bazal-5. siklus	Bazal-6. siklus	Bazal-3.ay kontrol
<b>Semptom Skalası</b>							
İştahsızlık	0,03	-9,5 (-21,4-2,3)	-15,4 (-30,9-0,2)	<b>-18,4</b> <b>(-35,7--0,99)</b>	-25,2 (-56,4-6)	-26,9 (-61,5-7,8)	-9,3 (-26,8-8,1)
Kabızlık	0,67	1,4 (-10-12,9)	-4,8 (-19,7-10,1)	1,8 (-14,8-18,4)	-14,5 (-44,5-15,5)	-9,3 (-42,6-24)	-4,2 (-20,9-12,5)
İshal	0,048	-6,5 (-14-1,1)	-0,2 (-10,5-10,2)	6,96 (-4,8-18,7)	2,25 (-18,2-22,8)	-8,9 (-31,7-13,9)	-2,7 (-14,7-9,2)
Dispne	0,14	-11,5 (-22,4--0,5)	-3,7 (-17,4-9,98)	-7,8 (-22,9-7,3)	-16,7 (-44-10,6)	-8,4 (-38,7-21,9)	-8,9 (-24-6,2)
Halsizlik	0,5	2 (-9,6-13,7)	-2,2 (-17,4-13)	-4,5 (-21,4-12,4)	7,35 (-23,2-37,9)	-9,4 (-43,3-24,5)	-9,6 (-26,6-7,3)
İnsomnia	0,85	-3,2 (-16,7-10,3)	-7,5 (-26,4-11,3)	-10,2 (-31,7-11,3)	2,1 (-35,8-40)	-7,7 (-49,9-34,6)	-7,1 (-29,2-15)
Bulantı/kusma	0,5	-3,2 (-8,7-2,3)	-3,6 (-11,9-4,7)	-5,5 (-15,5-4,5)	-8 (-25,1-9,1)	-10,4 (-29,7-8,8)	-0,3 (-11,5-10,9)
<b>Ağrı</b>	<b>0,03</b>	<b>-12,4</b> <b>(-24- -0,8)</b>	-11,5 (27,2-4,3)	-15,1 (-32,95-2,7)	-4,7 (-36,5-27,1)	-31,3 (-66,6-4,1)	-7,8 (-25,9-10,3)
<b>Fonksiyonel Skala</b>							
Finansal	0,73	-1,2 (-8,8-6,35)	-5,5 (-13,5-2,6)	-1,7 (-10,8-7,4)	3,15 (-19,2-12,9)	-2,7 (-20,4-15,1)	-2,5 (-11,5-6,5)
Kognitif Fonksiyon	0,3	0,9 (-11,1-12,8)	1,8 (-13,1-16,7)	-11,6 (-28,1-4,8)	-11,7 (-41,5-18,2)	-5,6 (-38,7-27,4)	4,6 (-11,8-21,1)
Duygusal Fonksiyon	0,7	-0,5 (-13,4-12,3)	5,5 (-12,4-23,3)	9 (-11,3-29,4)	-7,4 (-43,2-28,4)	2,1 (-37,9-42)	8,3 (-12,6-29,3)
Rol Fonksiyonu	0,5	0,3 (-12-12,6)	5,2 (-10,3-20,8)	2,9 (-14,4-20,2)	-9,3 (-40,7-22)	21,9 (-12,7-56,6)	5,65 (-11,6-22,9)
Sosyal Fonksiyon	0,6	3,85 (-9,25-17)	3,7 (-12,3-19,6)	4 (-13,6-21,6)	-0,2 (-32,1-31,7)	14,4 (-20,9-49,7)	12,7 (-4,8-30,2)
Fiziksel Fonksiyon	0,3	-3,9 (-13,2-11,2)	-1,1 (-13,4-11,2)	-9,4 (-23,1-4,4)	-6,5 (-31,2-18,3)	12,3 (-15,1-39,8)	-2,4 (-16,2-11,4)
<b>Genel Sağlık Durumu</b>	0,3	-1,95 (-11,2-7,3)	-4,1 (-16,7-8,6)	4,4 (-9,9-18,8)	-15,3 (-40,6-10)	-5,3 (-33,6-22,9)	5,6 (-9,1-20,2)

#### 4.2.5. Objektif Yanıt Parametrelerinin Uyumu

##### PET ve PSA Yanıtlarının Korelasyonu

68Ga-PSMA PET/BT'de hedef 5 lezyonun SUVmaks toplamlarındaki değişikliklere göre EORTC kriterleri ile belirlenen tedavi yanıtları ile tedavi sonundaki PSA yanıtları arasında orta derecede korelasyon saptanmıştır (Kappa testi, kappa: 0,540, p: <0,001). 18/22 hastada (%81,8) hem PET hem PSA'nın yanıtı saptanmış olup, 2/22 (%9,1) hastada PSA'ya göre yanıt, PET ile stabil hastalık; 2/22 (%9,1) hastada PSA'ya göre yanıt varken PET ile progresif hastalık saptanmıştır. Bu hastalar ayrıca incelendiğinde, hastaların primer tümörlerinin yüksek gradeli (Gleason skoru 9 ve 10), bazal PSA değerleri görece düşük, bazal LDH değerleri yüksek olduğu

görülmüştür. PSA progresif hastalık olan hastaların 16/20'sinde (%80) PET yanıtı da progresif iken, 1/20 (%5) hasta PET'te stabil hastalık, 3/20 (%15) hasta PET'te yanıt göstermiştir. Bulgular tablo 30'da özetlenmiştir.

**Tablo 30.** Tedavi bitiminden sonra 3. ay PET yanıtı ile PSA yanıtın karşılaştırılması

		Tedavi Sonu PSA Yanıtı			
PET Yanıtı (SUVmaks)		PH	SH	YV	Toplam
	PH	16	3	2	21
	SH	1	0	2	3
	YV	3	1	18	22
	Toplam	20	4	22	46

PH: Progresif Hastalık, SH: Stabil Hastalık, YV: Yanıt Var

TV-PSMA'daki değişikliklerine EORTC kriterlerinin uygulanması ile belirlenen tedavi yanıtları ile tedavi sonundaki PSA yanıtları arasında orta derecede korelasyon saptanmıştır (Kappa testi, kapp: 0,424, p: <0,001). Bulgular Tablo 31'de özetlenmiştir.

**Tablo 31.** Tedavi bitiminden sonra 3. ayda TTV'deki değişiklikler ile PSA yanıtı karşılaştırılması\*

		Tedavi Sonu PSA Yanıtı			
PET Yanıtı (TV- PSMA)		PH	SH	YV	Toplam
	PH	12	2	1	15
	SH	5	0	3	8
	YV	3	2	18	23
	Toplam	20	4	22	46

\* PH: Progresif Hastalık, SH: Stabil Hastalık, YV: Yanıt Var

TL-PSMA'daki değişikliklerine EORTC kriterlerinin uygulanması ile belirlenen tedavi yanıtları ile tedavi sonundaki PSA yanıtları arasında düşük-orta derecede korelasyon saptanmıştır (Kappa testi, kapp: 0,378, p: <0,001). Bulgular Tablo 32'de özetlenmiştir.

Çalışmamızda PET'te EORTC kriterlerine göre progresif hastalık olarak değerlendirilen hastalardan %23,8'i (volumetrik yanıtı göre %20'si) biyokimyasal olarak ya stabil ya da yanıtı olup; hastaların klinik özellikleri incelendiğinde ya

takipte hızlı klinik progresyon gösteren veya tedavi öncesinde visseral metastazı, görece düşük düzeyde PSA değerleri olan hastalar olduğu saptanmıştır.

TL-PSMA'ya göre tedaviye yanıt gösteren 8 hastada ise PSA'da progresyon saptanmıştır (Tablo 32).

**Tablo 32.** Tedavi bitiminden sonra 3. ay TL-PSMA yanıtları ile PSA yanıtın karşılaştırılması\*

		Tedavi Sonu PSA Yanıtı			
		PH	SH	YV	Toplam
PET Yanıtı (TL-PSMA)	PH	10	2	1	13
	SH	2	0	1	3
	YV	8	2	20	30
	Toplam	20	4	22	46

\* PH: Progresif Hastalık, SH: Stabil Hastalık, YV: Yanıt Var

Bu sekiz hasta detaylıca incelendiğinde:

1.hastada TV-PSMA ve TL-PSMA yanıtları korele iken, klinik olarak progresyon vardır. Hasta tedavi sonrasında 5. ayda kaybedilmiştir. Bu hastada PET yanıtı tedaviye yanıt gösterirken, biyokimyasal ve klinik olarak progresyon saptanması nedeniyle 68Ga-PSMA PET/BT yanıtının yanlış negatif olduğu düşünülmüştür.

2.hastada TV-PSMA ve TL-PSMA yanıtları korele olup, 68Ga-PSMA PET/BT'de kemiklerde 68Ga-PSMA tutulumu gösteren metastazların sayıca ve tutulum yoğunluğunda azalma olmakla birlikte, karaciğerde 68Ga-PSMA tutulumu göstermeyen çok sayıda yeni lezyon geliştiği görüldü. Ayrıca hastada klinik yanıt saptanmıştır.

3. hastada TV-PSMA'da artış var iken TL-PSMA'da azalma olması nedeniyle uyumsuzluk vardır. Bunun sebebi, 68Ga-PSMA PET/BT'de tedavi öncesine göre daha düşük düzeyde 68Ga-PSMA tutulumu gösteren diffüz kemik iliği tutulumu ile progresyondur. Beraberinde hastada klinik progresyon da saptanmıştır.

4. hastada TV-PSMA'ya göre stabil hastalık (%11 artış nedeniyle), TL-PSMA'da ise azalma vardır. Hastanın 68Ga-PSMA PET/BT çalışmaları incelendiğinde tedavi öncesi PET/BT'de yoğun 68Ga-PSMA tutulumu gösteren lezyonların bir kısmında 68Ga-PSMA tutulum yoğunluğunun azaldığı, ancak düşük

ve tedavi öncesine göre görece daha düşük yoğunlukta 68Ga-PSMA tutulumu gösteren çok sayıda yeni lezyon geliştiği saptanmıştır.

5. hastada TV-PSMA'da artış izlenirken, TL-PSMA'da azalma saptanmıştır. Ancak PET/BT'de yoğun 68Ga-PSMA tutulumu gösteren lezyonların bir kısmında 68Ga-PSMA tutulumu yoğunluğu azalmakla birlikte, lezyonların yaygınlaştığı ve BT'de ekspansil hale geldiği ve klinik olarak da progrese olduğu saptanmıştır.

6. hastada TV-PSMA'da artış varken TL-PSMA'da azalma vardır. PET/BT incelendiğinde BT'de RECIST kriterlerine göre stabil olmakla birlikte minimal boyut artış ve lezyonlardaki PSMA tutulumlarının ise azalma vardır. Tedavi öncesinde hastanın akciğerde metastatik lezyonları ve düşük bazal PSA'sı mevcuttur.

7. ve 8. hastada ise PET/BT ile PSA arasındaki bir ay fark sürecinde hızlı progresyon olduğu görülmüştür.

PET ile tedavi yanıtları ile tedavi süresince elde edilen en düşük PSA değerine göre PSA yanıtı arasındaki uyum incelendiğinde, SUVmaks ile EORTC'ye göre PET yanıtı ile PSA yanıtı arasında zayıf derecede korelasyon saptanmıştır (Kappa testi, kapp: 0,378, p: <0,001). TTV ile EORTC'ye göre PET yanıtı ile PSA yanıtı arasında zayıf derecede; (Kappa testi, kapp: 0,334, p: <0,001). TL-PSMA ile EORTC'ye göre PET yanıtı ile PSA yanıtı arasında ise orta derecede (Kappa testi, kapp: 0,427, p: <0,001) korelasyon saptanmıştır.

**Tablo 33.** En iyi PSA yanıtı ile PET yanıtlarının birbiriyle karşılaştırılması\*

		En iyi PSA Yanıtı			
		PH	SH	YV	Toplam
PET Yanıtı (SUVmaks)	PH	7	2	12	21
	SH	0	1	2	3
	YV	0	1	21	22
	Toplam	7	4	35	46
PET Yanıtı (TV-PSMA)	PH	5	3	7	15
	SH	2	1	5	8
	YV	0	0	23	23
	Toplam	7	4	35	46
PET Yanıtı (TL-PSMA)	PH	6	2	5	13
	SH	1	0	2	3
	YV	0	2	28	30
	Toplam	7	4	35	46

\*PH: Progresif Hastalık, SH: Stabil Hastalık, YV: Yanıt Var

### **PET ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Volümetrik Değişiklikler ile SUVmaks'a göre PET Yanıtının Korelasyonu**

TV-PSMA değerlerindeki yüzde değişiklik ile TL-PSMA değerlerindeki yüzde değişiklik arasında çok iyi düzeyde korelasyon saptanmıştır (Spearman testi,  $p < 0,001$ ).

Tedavi sonunda TV-PSMA değişikliklerine EORTC kriterlerinin uygulanması ile belirlenen tedavi yanıtları ile 5 lezyondaki SUVmaks toplamlarındaki değişikliklerine göre belirlenen tedavi yanıtı kategorileri arasında orta derecede uyum (Kappa testi, kapp: 0,566,  $p < 0,001$ ); tedavi sonunda TL-PSMA değişikliklerine EORTC kriterlerinin uygulanması ile belirlenen tedavi yanıtları ile 5 lezyondaki SUVmaks toplamlarındaki değişikliklere göre tedavi yanıtı kategorileri arasında iyi derecede uyum (Kappa testi, kapp: 0,608,  $p < 0,001$ ) saptanmıştır. Bulgular Tablo 34'te özetlenmiştir.

**Tablo 34.** Tedavi bitiminden sonra 3. ay PET yanıtlarının karşılaştırılması\*

		PET Yanıtı (SUVmaks)			
		PH	SH	YV	Toplam
PET Yanıtı (TV-PSMA)	PH	14	1	0	15
	SH	4	1	3	8
	YV	3	1	19	23
	Toplam	21	3	22	46
PET Yanıtı (TL-PSMA)	PH	13	0	0	13
	SH	2	1	0	3
	YV	6	2	22	30
	Toplam	21	3	22	46

\* PH: Progresif Hastalık, SH: Stabil Hastalık, YV: Yanıt Var

#### 4.2.6. Subjektif Yanıt Parametrelerinin Birbirleriyle ve Objektif Yanıt Parametreleriyle Uyumu

ECOG Performans Skorunda tedaviye yanıt, ECOG'da en az 1 puan düşme tedaviye yanıt, stabil kalması veya artması tedaviye yanıt; PSA yanıtı tedavi sonu 3. aydaki PSA değerinde >%50 azalma olanlar tedaviye yanıt, diğer değişiklikler tedaviye yanıt olarak gruplanmıştır. PET yanıtı da kısmi yanıt, tam yanıt ve stabil hastalık grubu tedaviye yanıt, progresif hastalık ise tedaviye yanıt olarak gruplanmıştır.

ECOG Performans skorundaki yanıt ve ağrı yanıtı, PSA yanıtı, PET yanıtı arasında; ağrı yanıtı ile PSA yanıtı ve PET yanıtı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Kappa Testi, sırasıyla 0,45, 0,12, 0,115, 0,16, 0,172).

#### 4.3. 177Lu-PSMA Tedavisine PSA Yanıtını Öngören Parametrelerin Saptanması

4.3.1 numaralı başlık altında tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonraki 3 aylık takip sürecinde elde edilen en iyi PSA yanıtının %50 ve daha üstü olmasını öngören parametreler; 4.3.2 numaralı başlık altında ise tedavi tamamlandıktan sonra 3. ayda elde edilen PSA yanıtının %50 ve daha fazla olmasını öngören parametreler incelenmiştir.



### **4.3.1. En İyi PSA Yanıtının $\geq\%50$ 'den Fazla Olmasını Öngören Parametrelerin Saptanması**

#### **Hastalık Öyküsü ve Hasta Performansı İle İlgili Parametrelerin En İyi PSA Yanıtının $\geq\%50$ Olmasına Etkisinin Univaryant Analiz ile Saptanması**

Tedaviye  $\geq\%50$  PSA yanıtı verenler ile vermeyenler arasında 2. Jenerasyon ADT kullanımı süresi, PSA yanıtı gösteren grupta istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (ortanca 15 vs 5 ay, p: 0,01). ROC analizi yapıldığında 2. Jenerasyon ADT kullanım süresi için belirlenen eşik değer 10 aydır. 2. Jenerasyon ADT kullanımı öyküsü için belirlenen 10 ay eşik değerinin en iyi PSA yanıtının  $\geq\%50$  ve daha fazla olmasını  $\%67$  duyarlılık,  $\%63$  özgüllük ile öngördüğü saptanmıştır.

Tedaviye  $\geq\%50$  PSA yanıtı veren hastaların  $\%3,2$ 'si hiçbir 2. Jenerasyon ADT kullanmamış iken, vermeyen hastalarda bu oran  $\%23,8$  olarak saptanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,1).  $\geq\%50$  yanıt veren grup ile  $<\%50$  yanıt veren grup arasında hastalık öyküsü, genel performans ve ağrı skorları ile ilgili diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Bkz. EK1).

#### **Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin En İyi PSA Yanıtının $\geq\%50$ Olmasına Etkisinin Univaryant Analiz ile Saptanması**

İki grup arasında 177Lu-PSMA tedavisi öncesindeki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında PSA'da  $\geq\%50$ 'den az yanıt gösterenlerde,  $\geq\%50$  yanıt gösterenlere göre PSA hızı, PSA eğrisi (PCWG3'e göre) ve ESR değerleri daha yüksek saptanmıştır, ancak farklılıklar istatistiksel anlamlı değildir (Bkz. EK2). Diğer laboratuvar parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Bkz. EK2).

#### **Tedavi Öncesi PET/BT Parametrelerinin ve Bazal Görüntüleme Parametrelerinin En İyi PSA Yanıtının $\geq\%50$ Olmasına Etkisinin Univaryant Analiz ile Saptanması**

En iyi PSA yanıtının  $\geq\%50$  ve daha fazla olduğu grupta, diğer gruba göre bazal Ga-PSMA PET BT'de en yüksek PSMA tutulumu gösteren (dominant) lezyonda daha yüksek SUVmaks değerleri saptanmıştır (32,8 vs 19,4, p: 0,03). Yanıt veren grupta

TLG/TL-PSMA oranı (ortanca: 0,1 vs 0,2; ortalama:  $0,2\pm 0,4$  vs  $2,3\pm 5,2$ , p: 0,04) ve FDG>PSMA hastalık sıklığı (%3,7 vs %35,3; p: 0,02) istatistiksel anlamli olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 35).

Ayrıca  $\geq 50$  yanıt veren grupta Ga68-PSMA PET/BT'de daha yüksek TTV (ortanca: 175,6 vs 105,9, p: 0,6), TL-PSMA (ortanca 1512 vs 528,3 p: 0,2) değerleri saptanırken; FDG PET/BT'de daha az FDG pozitif lezyon (>10 FDG pozitif lezyon oranı: %48,1 vs %70,6, p: 0,55), daha düşük MTV (ortanca 62,4 vs 79,1, p: 0,5) ve TLG (198,6 vs 246,8, p: 0,5) değerleri saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır (Tablo 35).

PSA'da %50'den fazla yanıt gösteren grupta, %3,7 hastada kemik sintigrafisinde, PSMA PET/BT çalışmasına göre ek lezyon saptanmamış iken; <%50 yanıt gösteren grupta %43,8 hastada kemik sintigrafisi ile PSMA PET/BT çalışmasına göre ek kemik metastazı saptanmıştır (p: 0,02).

**Tablo 35.** Moleküler görüntüleme parametreleri ile tedavi ile en iyi PSA yanıtı ile ilişkisinin tek değişkenli analizler ile saptanması

Parametre	≥%50 Yanıt	<%50 Yanıt	P <sup>test</sup>
<b>68Ga-PSMA PET/BT</b>			
<b>Toplam PSMA pozitif lezyon sayısı</b>	1-5: %9,7 6-10:%9,7 >10: %80,6	1-5: %4,8 6-10:%9,5 >10: %85,7	0,9 <sup>c</sup>
<b>Dominant lezyonun SUVmaks değeri</b>	<b>32,8 (9-120,6)</b>	<b>19,4 (5,5-69)</b>	<b>0,03<sup>b</sup></b>
<b>TTV (cm3)</b>	175,6 (8,3-3506)	105,9 (6-1226)	0,6 <sup>b</sup>
<b>TL-PSMA (g)</b>	1512 (30,7-20341,4)	528,3 (8,1-6235,5)	0,2 <sup>b</sup>
<b>FDG PET/BT</b>			
<b>Toplam FDG pozitif lezyon sayısı</b>	0: %11,1 1-5: %22,2 6-10:%18,5 >10: %48,1	0: %5,9 1-5: %17,6 6-10:%5,9 >10: %70,6	0,55 <sup>c</sup>
<b>Dominant lezyonun SUVmaks değeri</b>	5,7 (0-27,3)	6,8 (0-15)	0,8 <sup>b</sup>
<b>MTV (cm3)</b>	62,4 (0-996,6)	79,1 (0-499,1)	0,5 <sup>b</sup>
<b>TLG (g)</b>	198,6 (0-4390,2)	246,8 (0-22052,4)	0,5 <sup>b</sup>
<b>FDG/PSMA ilişkisi ve oranları</b>			
<b>MTV/TV-PSMA</b>	0,3 (0-7,3), 0,7±1,4	0,5 (0-11,2), 1,4±2,7	0,1 <sup>b</sup>
<b>TLG/PSMA TL-PSMA</b>	<b>0,1 (0-2,2), 0,2±0,4</b>	<b>0,2 (0-21,1), 2,3±5,2</b>	<b>0,04<sup>b</sup></b>
<b>FDG&gt;PSMA hastalık</b>	<b>%3,7</b>	<b>%43,8</b>	<b>0,02<sup>c</sup></b>
<b>Kemik Sintigrafisi</b>			
<b>Toplam Kemik Met Sayısı</b>	0-5: %26,6 6-20: %13,3 >20: %56,7 Superscan: %3,3	0-5: %14,3 6-20: %9,5 >20: %61,9 Superscan: %4,8	0,7 <sup>c</sup>
<b>Kemik Sintigrafisi&gt;PSMA hastalık</b>	<b>%3,7</b>	<b>%43,8</b>	<b>0,002<sup>c</sup></b>

a: bağımsız gruplar t testi, b: Mann-Whitney-U testi, c: Fisher testi, d: ki-kare. Değerler Mann-Whitney-U testi için ortanca (Aralık) , bağımsız gruplar t testi için *Ortalama±SS*; ki-kare ve Fisher testi için % olarak verilmiştir.

### **177Lu-PSMA Tedavisi ile ilgili Değişkenlerin En İyi PSA Yanıtının ≥%50 Olmasına Etkisinin Univaryant Analiz ile Saptanması**

PSA'da ≥%50 yanıt verenler grupta, vermeyenlere göre 1 siklus tedavi sonrasında ΔPSA'da ve ΔLDH'da ve ΔALP'de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek yanıt görülmüştür (ΔPSA, ΔLDH, ΔALP için sırasıyla ortanca, -51,9 vs 14,3, p: <0,001; -10,6 vs 6,2, p: 0,01; -8,7 vs 4, p: 0,01) (Tablo 36). Verilen 177Lu-PSMA siklus sayısı, kümülatif doz, 177Lu-PSMA tedavisi ile eş zamanlı ADT tedavisi iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 36).

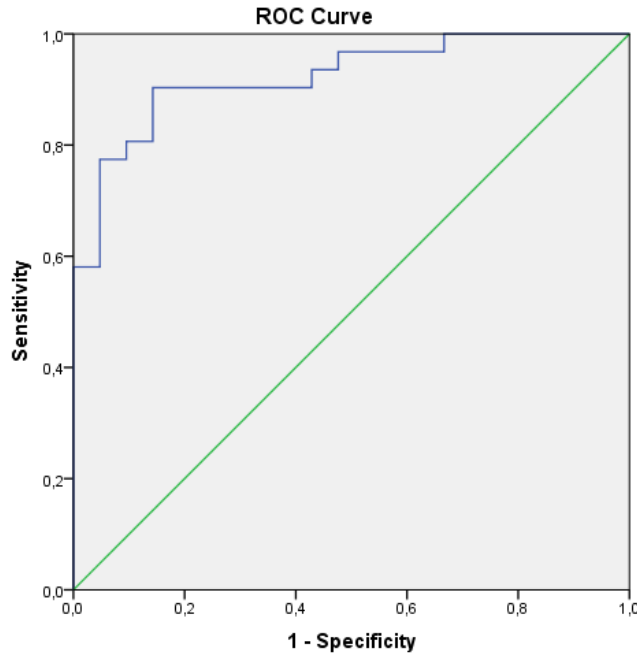
**Tablo 36.** Tedavi sırasındaki değişkenlerin en iyi PSA yanıtı ile ilişkisinin tek değişkenli analizler ile saptanması

Parametre	≥%50 Yanıt	<%50 Yanıt	P <sup>test</sup>
Siklus Sayısı	3 (2-6)	2 (2-5)	0,09 <sup>b</sup>
Kümülatif Doz (mci)	595 (365-1200)	400 (365-980)	0,2 <sup>b</sup>
177LuPSMA tedavisi sırasında ADT kullanımı	Orşiektomi: %19,4 1. Jenerasyon ADT: %61,3 2. Jenerasyon ADT: %71	Orşiektomi: %19 1. Jenerasyon ADT: %52,4 2. Jenerasyon ADT: %52,4	1 <sup>c</sup> 0,5 <sup>d</sup> 0,2 <sup>d</sup>
1 siklus tedavi sonrası PSA'da değişiklik yüzdesi ( $\Delta$ PSA1)	-51,9 (-95,4-43)	14,3 (-49,6-288,5)	<0,001 <sup>b</sup>
1 siklus tedavi sonrası LDH'ta değişiklik yüzdesi ( $\Delta$ LDH1)	-10,6 (-88,7-23,2)	6,2 (-37,3-90,9)	0,01 <sup>b</sup>
1 siklus tedavi sonrası ALP'de değişiklik yüzdesi ( $\Delta$ ALP1)	-8,7 (-83-80,3)	4 (-26-82,9)	0,01 <sup>b</sup>

a: bağımsız gruplar t testi, b: Mann-Whitney-U testi, c: Fisher testi, d: ki-kare. Değerler Mann-Whitney-U testi için ortanca (Aralık) , bağımsız gruplar t testi için *Ortalama*±SS; ki-kare ve Fisher testi için % olarak verilmiştir.

### Univaryant Analizde Belirlenen Olası Prediktif Faktörlerin En İyi PSA Yanıtının ≥%50 Olmasına Etkisinin Multivaryant Analiz ile Saptanması

Tek değişkenli analizler ile belirlenen olası faktörlerin -uzun 2. jenerasyon ADT kullanım süresi, düşük TLG/TL-PSMA oranı, 68Ga-PSMA PET/BT'de dominant lezyondaki artan SUVmaks değeri, FDG>PSMA hastalık olmaması, kemik sintigrafisi ile bazal PSMA PET/BT çalışmasına göre uyum, bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında yüksek PSA, LDH ve ALP yanıtlarının- en iyi PSA yanıtının ≥%50 olmasını öngörmedeki katkıları lojistik regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Bir siklus 177Lu-PSMA tedavi sonrasında PSA yanıtı çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığını koruduğu saptanmıştır (p:0,005, OR: 1,05, GA: 1,015-1,089). Bir siklus tedavi sonrasında PSA yanıtının, en iyi PSA yanıtını ≥%50 olmasını öngörmedeki özellikleri *Receiver Operating Characteristics* (ROC) eğrisi analizi ile incelendiğinde, anlamlı sınır değer %28,3 yanıt olarak bulunmuştur (AUC: 0,923, GA: 0,85-0,99) (Şekil 21). Bir siklus tedavi sonrasında PSA'da en az %28,3 oranında yanıt olmasının en iyi PSA yanıtının %50 ve daha fazla olmasını %90 duyarlılık, %86 özgünlük ile öngördüğü saptanmıştır.



**Şekil 21.** Bir siklus tedavi sonrasında PSA yanıtının, en iyi PSA yanıtının  $\geq\%50$  olmasını öngörmedeki özellikleri, ROC eğrisi analizi

#### **4.3.2. Tedavi Sonunda 3. Aydaki PSA Yanıtının $\geq\%50$ 'den Fazla Olmasını Öngören Parametrelerin Saptanması**

##### **Hastalık Öyküsü ve Hasta Performansı İle İlgili Parametrelerin Tedavi sonrası 3. Ayda $\geq\%50$ PSA Yanıtına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması**

Tedaviye  $\geq\%50$  PSA yanıtı verenler ile vermeyenler arasında 2. jenerasyon ADT kullanımı süresi, yanıt verenlerde istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (ortanca 15 vs 7 ay, p: 0,03). ROC analizi yapıldığında 2. Jenerasyon ADT kullanım süresi için belirlenen eşik değer 12,5 aydır. 2. Jenerasyon ADT kullanımı öyküsü için belirlenen 12,5 ay eşik değerinin tedavi sonu 3. Aydaki PSA yanıtının  $\geq\%50$  ve daha fazla olmasını  $\%67$  duyarlılık,  $\%68$  özgüllük ile öngördüğü saptanmıştır. Tedaviye  $\geq\%50$  PSA yanıtı verenlerde 2. jenerasyon ADT kullanmış olma oranı  $\%96$  iken, vermeyenlerde  $\%81,5$  olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p;0,3). Tedaviye tedavi sonu 3. ayda  $>\%50$  PSA yanıtı verenler ile vermeyenler karşılaştırıldığında,  $\%50$ 'den az yanıt olanlarda ilk tanıda primer tedavi olarak Docetaxel tedavisi verilmesi oranı daha yüksek olmakla birlikte,

farklılık istatistiksel anlamlı değildir (%4 vs %11,1, p: 0,8). Tedaviye <%50 yanıt verenlerde KDPK gelişimi sonrasında Docetaxelin ardından ikinci sıra KT kullanımı  $\geq$ %50 yanıt verenlere göre daha yüksek bulunmuştur, ancak farklılık istatistiksel anlamlı değildir (%8 vs %18,5, p: 0,8). Tedavi sonunda  $\geq$ %50 yanıt veren grup ile <%50 yanıt veren grup arasında geri kalan hastalık öyküsü, genel performans ve ağrı skorları ile ilgili istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Bkz. EK3).

### **Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin Tedavi sonrası 3. Ayda $\geq$ %50 PSA Yanıtına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması**

İki grup arasında 177Lu-PSMA tedavisi öncesindeki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında PSA'da %50'den az yanıt gösterenlerde,  $\geq$ %50 yanıt gösterenlere göre PSA hızı ve ESR değerleri daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel anlamlı değildir (Bkz. EK4). Diğer laboratuvar parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Bkz. EK4).

### **Tedavi Öncesi PET/BT ve Kemik Sintigrafisi Parametrelerinin ve Bazal Parametrelerinin Tedavi sonrası 3. Ayda $\geq$ %50 PSA Yanıtına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması**

Tedavi sonu 3. ayda  $\geq$ %50 PSA yanıtı gösteren grupta, vermeyen gruba göre göre bazal Ga-PSMA PET BT'de dominant lezyonda SUVmaks değeri, TL-PSMA değerleri daha yüksek saptanırken; FDG PET/BT'de FDG pozitif lezyon sayısı, MTV, TLG değerleri daha düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 37). Fakat, MTV/TV-PSMA ve TLG/TL-PSMA oranları,  $\geq$ %50 PSA yanıt gösteren grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p: 0,02 ve p: 0,01) (Tablo 37).

PSA'da %50'den fazla yanıt gösteren grupta, hiç bir hastada kemik sintigrafisinde, PSMA PET/BT çalışmasına göre daha fazla lezyon saptanmamış iken; <%50 yanıt gösteren grupta %36,4 hastada kemik sintigrafisi ile PSMA PET/BT çalışmasına göre daha fazla kemik metastazı saptanmış olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,004).

**Tablo 37.** Bazal moleküler görüntüleme parametreleri ile tedavi sonrası PSA yanıt ilişkisinin tek değişkenli analizler ile saptanması

Parametre	≥%50 Yanıt	<%50 Yanıt	P <sup>test</sup>
<b>68Ga-PSMA PET/BT</b>			
<b>Toplam PSMA pozitif lezyon sayısı</b>	1-5: %8 6-10:%8, >10: %84	1-5: %7,4 6-10:%11,1 >10: %81,5	1 <sup>c</sup>
<b>Dominant lezyonun SUVmaks değeri</b>	32,8 (9,4-120,6)	21,7 (5,5-110)	0,07 <sup>b</sup>
<b>TTV (cm3)</b>	141,9 (8,3-3506)	112,2 (6,1-1383,7)	0,9 <sup>b</sup>
<b>TL-PSMA (g)</b>	1500,3 (30,7-20341,4)	674,9 (8,1-7636,9)	0,5 <sup>b</sup>
<b>FDG PET/BT</b>			
<b>Toplam FDG pozitif lezyon sayısı</b>	0: %14,3 1-5: %19, 6-10:%23,8 >10: %42,9	0: %4,3 1-5: %21,7 6-10:%4,3 >10: %69,6	0,1 <sup>c</sup>
<b>Dominant lezyonun SUVmaks değeri</b>	5,7 (0-27,3)	6,8 (0-15)	0,6 <sup>b</sup>
<b>MTV (cm3)</b>	62,2 (0-996,6)	89,2 (0-499,1)	0,2 <sup>b</sup>
<b>TLG (g)</b>	159,6 (0-4390,2)	246,8 (0-22052,4)	0,2 <sup>b</sup>
<b>FDG/PSMA ilişkisi ve oranları</b>			
<b>MTV/TV-PSMA</b>	<b>0,3 (0-7,3), 0,7±1,6</b>	<b>0,6 (0-11,2), 1,2±2,3</b>	<b>0,02<sup>b</sup></b>
<b>TLG/ TL-PSMA</b>	<b>0,1 (0-2,2), 0,2±0,5</b>	<b>0,2 (0-21,1), 1,8±4,5</b>	<b>0,01<sup>b</sup></b>
<b>FDG&gt;PSMA hastalık</b>	%4,8	%26,1	0,097 <sup>c</sup>
<b>Kemik Sintigrafisi</b>			
<b>Toplam Kemik Met Sayısı</b>	0-5: %29,2 6-20: %12,5 >20: %54,2 Superscan: %4,2	0-5: %14,8 6-20: %18,5 >20: %63 Superscan: %3,7	0,8 <sup>c</sup>
<b>Kemik Sintigrafisi-PSMA uyumsuzluğu</b>	<b>%0</b>	<b>%36,4</b>	<b>0,004<sup>c</sup></b>

a: bağımsız gruplar t testi, b: Mann-Whitney-U testi, c: Fisher testi, d: ki-kare. Değerler Mann-Whitney-U testi için ortanca (Aralık) , bağımsız gruplar t testi için *Ortalama*±SS; ki-kare ve Fisher testi için % olarak verilmiştir.

### **177Lu-PSMA Tedavisi ile ilgili Değişkenlerin Tedavi sonrası 3. Ayda ≥%50 PSA Yanıtına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması**

Tedavi sonunda PSA'da ≥%50 yanıt verenler grupta, vermeyenlere göre 1 siklus tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı olarak daha belirgin PSA ve LDH yanıtı saptanmıştır (sırasıyla, ortanca -51,9 vs -5,1, p: <0,001; -13,9 vs -1,5, p: 0,02)(tablo 38).

Verilen 177Lu-PSMA siklus sayısı, kümülatif doz, 177Lu-PSMA tedavisi ile eş zamanlı ADT tedavisi iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (tablo 38).

**Tablo 38.** Tedavi ile ilgili değişkenler ile tedavi sonrası PSA yanıtı ile ilişkisinin tek değişkenli analizler ile saptanması

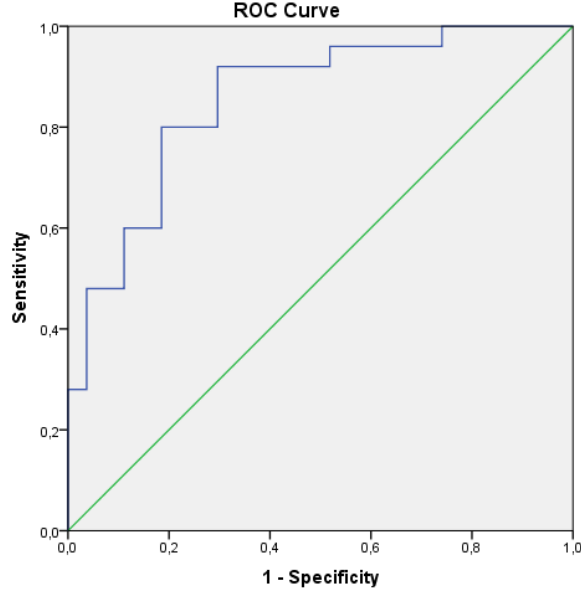
Parametre	≥%50 Yanıt	<%50 Yanıt	P <sup>test</sup>
Siklus Sayısı	3 (2-6), 3,1±1,3	3 (2-6), 3,2±1,3	0,8 <sup>b</sup>
Kümülatif Doz (mci)	570 (365-1200), 615,8±274	600 (365-1180), 623,5±252,3	0,6 <sup>b</sup>
177LuPSMA tedavisi sırasında ADT kullanımı	Orşiektomi: %20 1. Jenerasyon ADT: %56 2. Jenerasyon ADT: %72	Orşiektomi: %18,5 1. Jenerasyon ADT: %59,3 2. Jenerasyon ADT: %55,6	1 <sup>c</sup> 0,8 <sup>d</sup> 0,2 <sup>d</sup>
1 siklus tedavi sonrası PSA'da değişiklik yüzdesi (ΔPSA1)	-51,9 (-95,4-43), -55,5±32,2	-5,1 (-83-288,5), 14,7±79,6	<0,001 <sup>b</sup>
1 siklus tedavi sonrası LDH'ta değişiklik yüzdesi (ΔLDH1)	-13,9 (-88,7-23,2), -14,7±24,4	1,5 (-37,3-90,9), 9,6±33,7	0,02 <sup>b</sup>
1 siklus tedavi sonrası ALP'de değişiklik yüzdesi (ΔALP1)	-7,9 (-83-80,3), -10,5±32,9	0 (-51,7-82,9), 9,6±33,7	0,06 <sup>b</sup>

a: bağımsız gruplar t testi, b: Mann-Whitney-U testi, c: Fisher testi, d: ki-kare. Değerler Mann-Whitney-U testi için ortanca (Aralık) , bağımsız gruplar t testi için *Ortalama*±SS; ki-kare ve Fisher testi için % olarak verilmiştir.

### Tek Değişkenli Analizlerle Belirlenen Olası Prediktif Faktörlerin Tedavi sonrası 3. Ayda ≥%50 PSA Yanıtına Etkisinin Çok Değişkenli Analiz ile İncelenmesi

Tek değişkenli analizler ile belirlenen olası faktörlerin-2. jenerasyon ADT kullanım süresi, kemik sintigrafisinde bazal PSMA PET/BT çalışmasına göre ek kemik metastazı saptanması, 1 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında PSA ve LDH yanıtları, TLG/TL-PSMA, MTV/TTV oranlarının- tedavi sonrasında 3. aydaki PSA'da ≥%50 yanıtı öngörmedeki katkıları lojistik regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Bir siklus 177Lu-PSMA tedavi sonrasında PSA yanıtı çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığını korumuştur (p:0,03, OR: 1,03, GA: 1,002-1,058). Bir siklus tedavi sonrasında PSA yanıtının, tedavi tamamlandıktan sonraki 3. Ayda ≥%50 PSA yanıtını öngörmedeki özellikleri *Receiver Operating Characteristics* (ROC) eğrisi analizi ile incelendiğinde, anlamlı sınır değer %37,5 yanıt olarak bulunmuştur (AUC: 0,856, GA: 0,75-0,95) (Şekil 22). Bir siklus tedavi sonrasında PSA'da en az %37,5 oranında yanıt olmasının, 3. Ayda ≥%50 PSA yanıtını %80 duyarlılık, %81,5 özgünlük ile öngördüğü saptanmıştır.





**Şekil 22.** Bir siklus tedavi sonrasında PSA yanıtının, tedavi tamamlandıktan sonraki 3. Ayda  $\geq$ %50 PSA yanıtını öngörmedeki özellikleri, ROC eğrisi analizi

#### 4.4. 177Lu-PSMA Tedavisi Yan Etki Sıklığının Belirlenmesi

##### 4.4.1. Hematotoksisite

Yirmi iki hastada (%42,3) anemi, 18 hastada (%34,6) lökopeni, 6 hastada (%11,4) nötrojeni, 37 hastada (%71,2) lenfopeni, 13 hastada (%25) trombositopeni gelişmiştir. 9 hastada (%17,3) tedavi ve takip sürecinde kan transfüzyonu ihtiyacı olmuştur. Hematotoksisite gelişen hastalarda, toksisite dereceleri ve sıklıkları tablo 39'da verilmiştir. Bu hastalar detaylı incelendiğinde ciddi anemi gelişen hastaların 4'ünde (%66,7), ciddi trombositopeni gelişen hastaların 3'ünde (%75), ciddi lenfopeni gelişen hastaların 5'inde (%38,5) kemik iliğinde diffüz progresyona geliştiği görülmüştür (derece 3-4 hematotoksite gelişen tüm hastaların %42,8'inde). Bu hastaların sadece birine (%7) kemik iliği aspirasyon biyopsisi olup, myelodisplazi veya fibrozis ile uyumlu bulgu saptanmamış, prostat kanseri infiltrasyonu ile uyumlu bulgular izlenmiştir. Ciddi anemi gelişen hastaların 1'inde (%16,7), ciddi lenfopeni gelişen hastaların 3'ünde ise (%23) progresyon belirlenmese bile kemiklerde yaygın hastalık mevcuttur.

#### 4.4.2. Nefrotoksisite

Dört hastada (%5,8) kreatin değerlerinde artış saptanmıştır. Akut kreatinin artışı gösteren dört hastadan ikisinde konkomitan nefrotoksik ilaç polifarmasisi, birinde ise post-renal etiyoloji olabilecek spastik paralizi ve nörojenik mesane varlığı vardır. İki hastada (%4) ise uzun dönemde GFR'da kalıcı azalma izlenmiştir. Nefrotoksisite gelişen hastalarda, toksisite dereceleri ve sıklıkları Tablo39'da verilmiştir.

#### 4.4.3. Ağız Kuruluğu

On sekiz hastada (%34,6) ağız kuruluğu gelişmiştir.

Yan etki görülen hastalar (Bkz. EK5), hastaların tedavi öncesi ve sonrası derecelerinin dağılımı tablo 40'ta özetlenmiştir.

**Tablo 39.** 177Lu-PSMA tedavisi ilişkili sık görülen yan etkilerin derecelerine göre görülme sıklığı\*

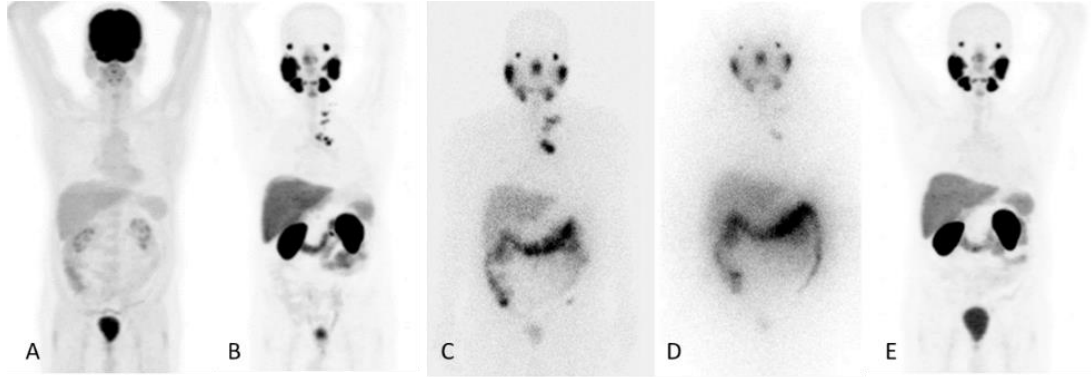
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Toplam
Anemi	5 (%9,6)	11 (%21,2)	6 (%11,5)	0	22 (%42,3)
Lökopeni	13 (%25)	4 (%7,6)	1 (%2)	0	18 (%34,6)
Nötropeni	3 (%5,7)	3 (%5,7)	0	0	6 (%11,4)
Lenfopeni	15 (%28,8)	9 (%17,3)	13(%25)	0	37 (%71,2)
Trombositopeni	7 (%13)	2 (%4)	2 (%4)	2 (%4)	13 (%25)
Kreatininde artış	4 (%7,6)	0	0	0	4 (%7,6)
GFR'da azalma	0	2 (%4)	0	0	2 (%4)
Ağız Kuruluğu	11 (%21,2)	7 (%13,4)	0	0	18 (%34,6)

\*Yan etki şiddetinin derecelendirilmesi CTCAE V5 kriterlerine göre yapılmıştır.

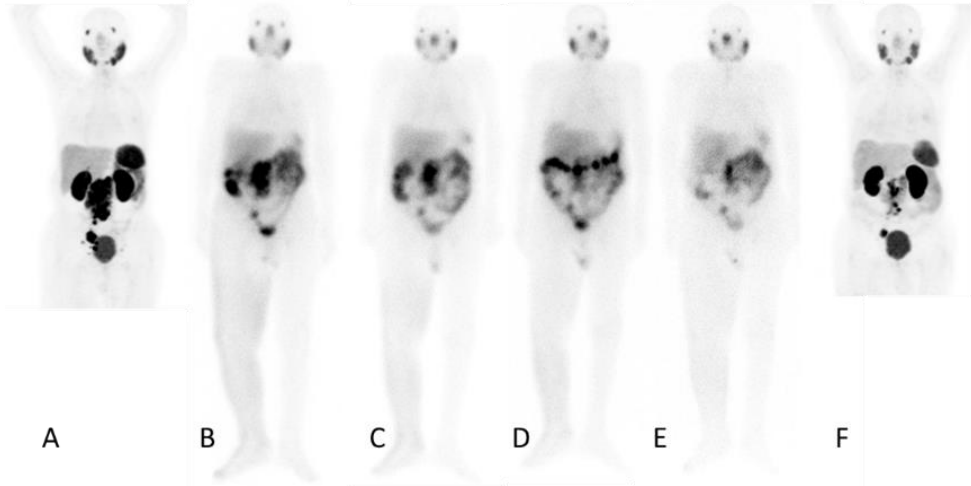
**Tablo 40.** Yan etki derecelerinin tedavi öncesi ve sonrasında dağılımı

CTCAE derece	Tedavi Öncesi					Tedavi Sonrası				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Anemi	13	35	4	0	0	7	28	11	6	0
Lökopeni	47	5	0	0	0	32	15	4	1	0
Nötropeni	52	0	0	0	0	46	3	3	0	0
Lenfopeni	35	14	3	0	0	14	16	9	13	0
Trombositopeni	52	0	0	0	0	39	7	2	2	2
Kreatininde artış	50	2	0	0	0	46	6	0	0	0
GFR'da azalma	50	1	1	0	0	48	1	3	0	0
Ağız Kuruluğu	34	14	4	0	0	24	19	9	0	0

#### 4.5. Hastalarımızdan Örnekler

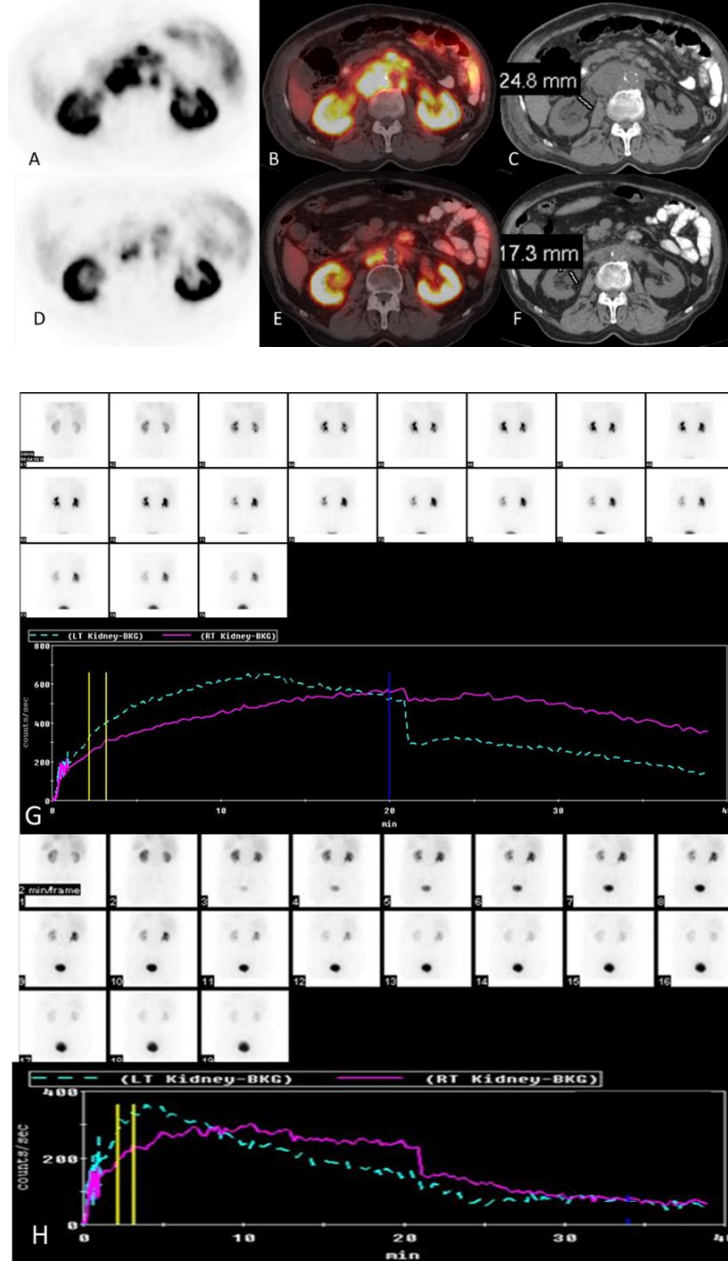


**Şekil 23.** 56 yaşında mediastinal, sol supraklavikular lenf nodu metastazı olan, FDG negatif (A) PSMA pozitif (B) hastalığı olan hastada iki siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası (C-D, tedavi sonrası tüm vücut tarama anterior plan görüntüleri), PET’te tam yanıt (E) izlenmiştir. Tedavi öncesi bazal PSA değeri 3,5 ng/ml iken, iki siklus sonrasında 3. ayda PSA değeri 0,5 ng/ml bulunmuştur. Takipte 8,5. ayda PSA nüksü ve kemik metastazı saptanan hastaya 4 siklus daha 177Lu-PSMA tedavisi verilmiştir.

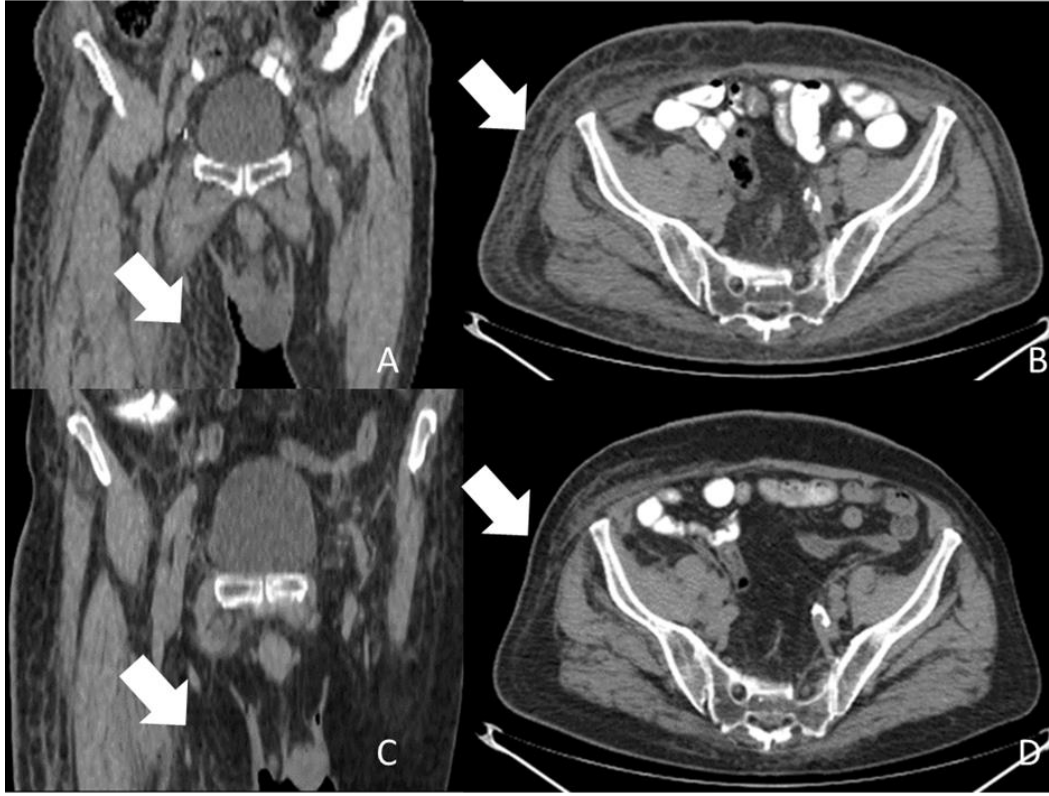


**Şekil 24.** 73 yaşında, abdominopelvik konglomere lenf nodu metastazları ve kemik metastazları olan, bazal ECOG statüsü 3 olan hastada bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası PSA’da %28,8 oranında yanıt alındı, en iyi PSA yanıtı oranı ise %83,6 olarak saptanmıştır. 4 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası (B-E) PET’te kısmi yanıt görülmüştür (A: tedavi öncesi, E: 4 siklus sonrası). Klinik olarak ise çok iyi yanıt saptanmıştır. Tedavi sırasında

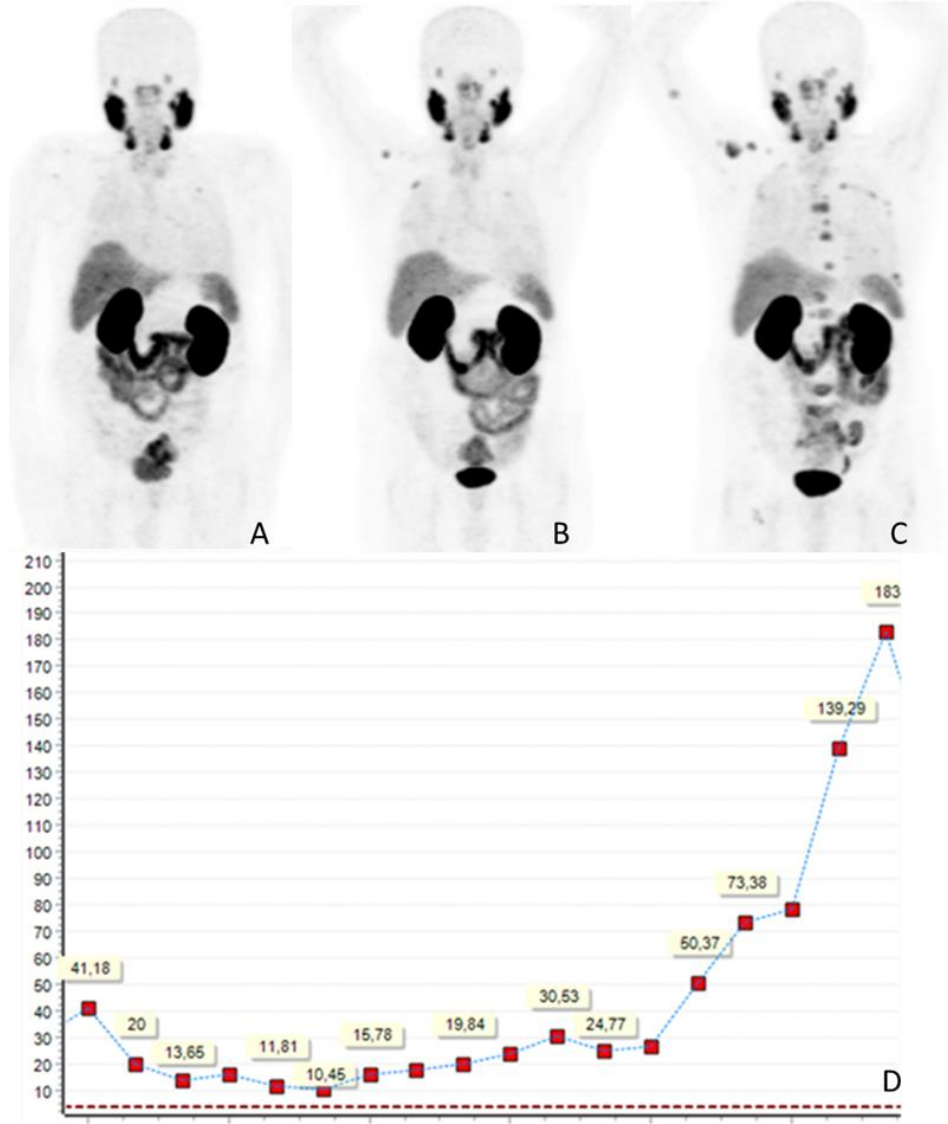
hastanın performans statüsündeki belirgin iyileşme olmuş, ECOG statüsü tedavi öncesinde 3 iken, tedavi ile 1 olmuştur. Tedavi öncesi EORTC QLQ-C30’da genel sağlık skoru 0 iken tedavi ile 83, fiziksel fonksiyon tedavi öncesi 0 iken 53’e yükselmiştir.



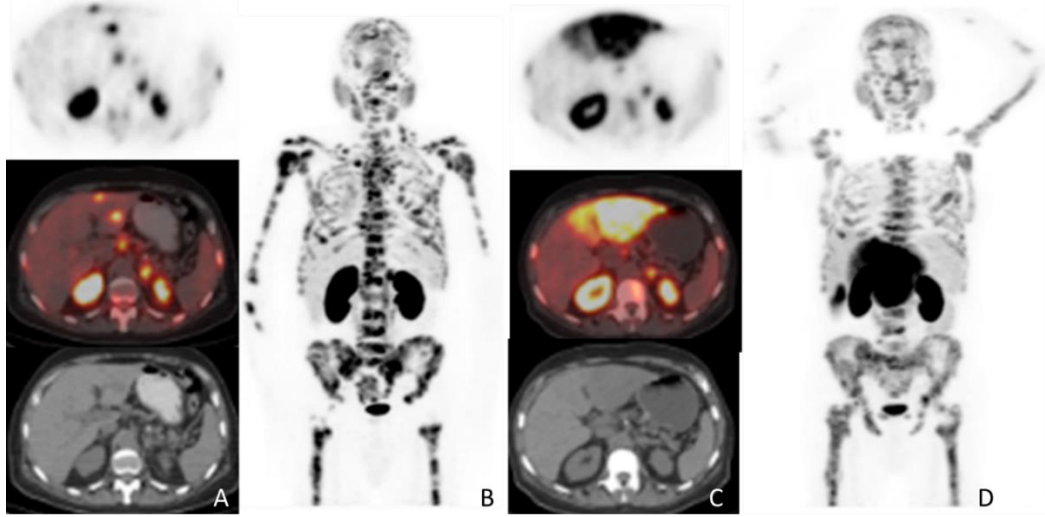
**Şekil 25.** 68Ga-PSMA PET/BT’de abdominal yaygın lenfadenopatilerde tedaviye kısmi yanıt sonrası (A,B→D,E) sağ böbrek pelvisi AP çapı 25 mm’den 17mm’ye gerilemiş, (C→F). MAG3 sintigrafisinde sağ böbrek ekskresyon paterninde belirgin düzelme saptanmıştır(G→H).



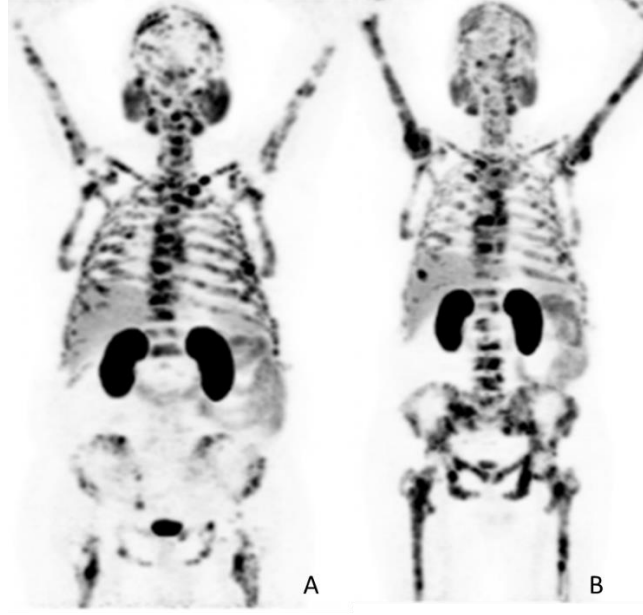
**Şekil 26.** Tedavi öncesinde ve ilk tedavi sırasında sağda daha belirgin olmak üzere bilateral alt ekstremitelerde ve alt abdomen-pelvis bölgesindeki lenfödemde belirgin gerileme izlenmiştir. Birinci tedavi sonrası tüm vücut tedavi görüntüsü ile karşılaştırıldığında 4 siklus sonrası tedavi görüntüsünde sağ alt ekstremitelerde lenfödemle uyumlu cilt altı radyoaktif madde stazının büyük oranda gerilemiştir (bkz Şekil). Tedavi öncesi PET/BT’de de abdominopelvik bölgede yaygın lenfödem ile uyumlu cilt altı lineer dansite artışları izlenmekte iken (A,B), dört siklus tedavi sonrası PET/BT’nin BT komponentinde (C,D) sağ uyluk çapının küçüldüğü, abdominopelvik bölgedeki lenfödem bulgusunun tama yakın oranda azaldığı görülmüştür. Hastanın tedavisi 6’ya tamamlandıktan sonra, 2.ayda hastada hızlı bir progresyon gelişmiştir.



**Şekil 27.** 80 yaşında sadece kemik metastazı olan hastaya 6 siklus 177Lu-PSMA tedavisi verilmiştir. 2 siklus tedavi sonrasında PET/BT yanıtı miks yanıt izlenmiştir (A: Tedavi öncesi PET MIP görüntüsü, B: 2 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası PET MIP görüntüsü). Klinik olarak hastanın ağrı skorunda ve performans skorunda belirgin düzelme olan hastanın PSA yanıtı ve klinik yanıtı olduğu için, PET yanıtı miks yanıt olmasına rağmen tedavisi 6 sıklusa tamamlanmıştır. Tedavi tamamlandıktan sonra PET yanıtı ise progresif hastalık olarak değerlendirilmiştir (C). PSA takibinde ise 5. ayda PSA'da edinilmiş direnç dikkati çekmiş olup, tedavi öncesinde PSA 41 ng/ml iken, 10,45'e kadar düşmüş ancak, 5. ayda artmaya başlamış ve hızlı artış göstermiştir (D).

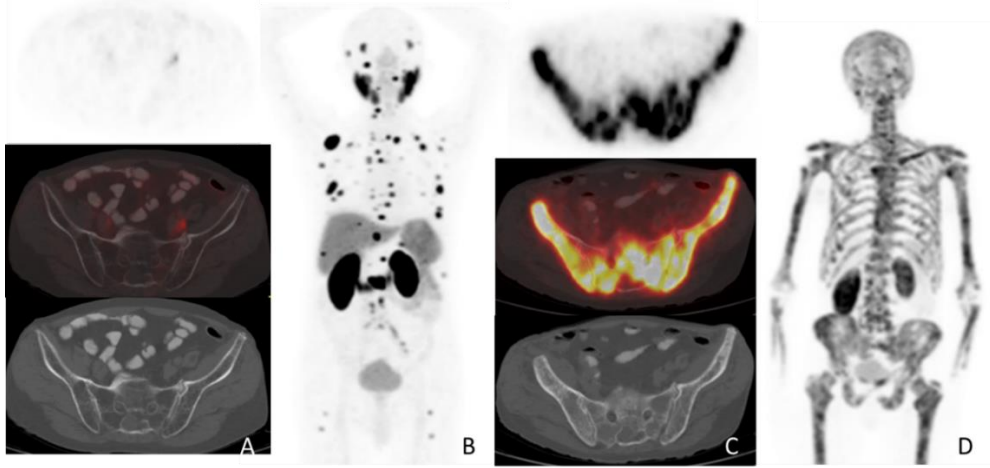


**Şekil 28.** 63 yaşında hastaya 2 siklus  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA tedavisi sonrasında çekilen ara değerlendirme amaçlı  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/BT'de (C, D), tedavi öncesi PET/BT ile kıyasla (A,B) karaciğer sol lobunda yoğun  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA tutulumu gösteren (SUVmaks: 12) yaygın progresyon izlenmiştir. Hastanın laboratuvar parametrelerinin takibinde GGT'de (tedavi öncesi 10 U/L iken takipte 156 U/L), LDH'da (193 U/L iken takipte 299 U/L) belirgin artış izlenmiştir. Takip boyunca albümin, AST ve ALT değerleri stabil ve normal sınırlar içerisinde seyretmiştir. PSA takibinde ise PSA'da ilk bir ayda PSA'da minimal düşüş izlenmiş (tedavi öncesinde 173 ng/ml, tedavi sonrası birinci ay 146 ng/ml), ancak sonrasında hızla PSA artışı saptanmıştır (üçüncü ayda 980 ng/ml).



**Şekil 29.** 66 yaşında yaygın kemik metastazı olan (A) hastaya 2 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında çekilen PET/BT’de kemiklerde 68Ga-PSMA tutulum yoğunluğu ve yaygınlığının belirgin arttığı saptanmıştır (B). Lezyonların BT korelasyonunda lezyonların bazılarında eşlik eden anatomik lezyon izlenmemiş olup, kemik iliğinde diffüz progresyon lehine değerlendirilmiştir. Tedavi sürecinde hastanın tam kan sayımı değerlerinin takibinde derece 3 anemi (hemogloblin tedavi öncesinde 13,3 gr/dl iken iki tedavi sonrasında 7,3 gr/dl), derece 2 lökopeni (lökosit sayısı tedavi öncesinde 4300/mm<sup>3</sup>’ten 2100/mm<sup>3</sup>’e), derece 1 trombositopeni (217000/mm<sup>3</sup>’ten 95000/mm<sup>3</sup>’e) ve derece 2 nötropeni (2700/mm<sup>3</sup>’ten 1300/mm<sup>3</sup>’e) gelişmiştir.





**Şekil 30.** 75 yaşında kemik metastazı olan (tedavi öncesi PET/BT görüntüsü: A,B) hastaya 4 siklus  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA tedavisi sonrasında tüm kemik iliğinde yaygın  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA tutulumu geliştiği görülmüştür (C, D). Tedavi sürecinde hastanın tam kan sayımı değerlerinin takibinde derece 3 anemi (hemoglobin tedavi öncesinde 15,2 gr/dl iken iki tedavi sonrasında 7,1'e gr/dl), derece 3 lökopeni (lökosit sayısı tedavi öncesinde 6600/mm<sup>3</sup>'den 1400/mm<sup>3</sup>'e), derece 4 trombositopeni (268000/mm<sup>3</sup>'ten 14000/mm<sup>3</sup>'e) ve derece 2 nötropeni (5100/mm<sup>3</sup>'ten 1000/mm<sup>3</sup>'e) gelişmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Prostat kanseri Dünya’da ikinci en sık görülen kanser olup, kastasyon direnci geliştikten sonra sağ kalım belirgin olarak azalmaktadır(3). Kastasyon direnci geliştikten sonra hastalık kliniği ve seyri yüksek heterojenite göstermekte olup, tedavi yönetimine hasta bazında karar verilmekte, “kişiselleştirilmiş tedavi” ön plana çıkmaktadır (90). Tedavi seçeneklerinin kombine veya sıralı kullanımı, hangi hastada, hangi zamanlamada kullanımına dair klinik araştırmalar devam etmektedir (90). Bu aşamada androjen reseptör aksında gelişen mutasyonlar başta olmak üzere çeşitli mekanizmalarla bu tedavi ajanlarının arasında çapraz direnç gelişimi de söz konusu olmaktadır.

“Kişiselleştirilmiş tedavi” ile uyumlu olarak 177Lu-PSMA tedavisinde, PSMA işaretli PET görüntüleme ajanı ile yüksek PSMA ekspresyonu gösteren hastaların belirlenmesi temel kriter olup, böylece “teranostik” yaklaşım sağlanmaktadır. 177Lu-PSMA tedavisinin düşük yan etki profili ile diğer üçüncü sıra tedavi ajanlarına göre etkinliği çok merkezli retrospektif çalışmalarla ve sonrasında prospektif, tek kollu, tek merkezli, faz 2 klinik çalışmalarla gösterilmiş olup; randomize, çok merkezli faz 2 ve faz 3 çalışmaların sonuçları ise yakın zamanda beklenmektedir (4, 5, 181, 214). Belirgin heterojen hasta grubu ve hızlı hastalık seyri nedeniyle, 177Lu-PSMA tedavisinden fayda göreceğ olan ve tedaviye rağmen hızla progrese olacak hasta gruplarının tedavi öncesinden belirlenmesi kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmada, 177 Lu-PSMA tedavisinin başarısının progresyonsuz sağ kalım, genel sağkalım, klinik, PSA ve PET yanıt kriterleri kullanılarak değerlendirilmesi ve PSA yanıtını öngören klinik, görüntüleme ve biyokimyasal parametrelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### 5.1. Lu177 PSMA Tedavisinin Etkinliğine Dair Tartışma

Çalışmamızda toplam 52 hastaya 2-6 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında takip boyunca ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 6,73 ay olarak bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım süresi Hofman ve arkadaşlarının faz 2 çalışmasında bizim çalışmamızla benzer şekilde 7,6 ay bulunmuştur (181). Baum ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli çalışmada 13,7 ay, Yadav ve arkadaşlarının çalışmasında ise

11,8 ay, Yadav ve arkadaşlarının 17 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde 11 ay (aralık 4,5-13,7 ay) saptanmış olup, bizim çalışmamıza kıyasla daha uzundur (176, 178, 180, 215). Yadav, Baum ve arkadaşlarının çalışmalarına kıyasla bizim çalışmamızda progresyonsuz sağkalımı süresinin daha kısa olmasının sebebi, farklı kohortlar olması ve hastalarımızın yüksek oranda multipl hat tedavisi almış olması düşünülmüştür. Çalışmamızda docetaxel tedavi oranı %90,4, docetaxel sonrasında 2. Jenerasyon ADT oranı %57,7, docetaxel, abirateron/enzalutamide ve ikinci bir KT ajanı oranı %23,1, iken; Yadav ve arkadaşlarında bu oranlar sırasıyla %91,1, %1,2, %46,6; Baum ve arkadaşlarında KT oranı %44,6, 2. Jenerasyon ADT oranı %46,6'dır (176, 215).

Çalışmamızda ortanca genel sağkalım 17 ay hesaplanmış olup, Baum ve ekibi (15,5 ay), Yadav ve ekibi (14 ay), Hofman ve ekibi'ne (13,5 ay) kıyasla yaklaşık 3 ay daha uzundur (176, 181, 215). Bu farklılık, çalışmalar arasında takip sürelerindeki heterojeniteye; 177Lu-PSMA tedavisi ile eş zamanlı veya 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında verilen diğer sistemik tedavilerdeki farklılıklara bağlı olabilir. Von Eyben ve arkadaşları 16 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde, 177Lu-PSMA tedavisi alan hastalarda ortanca genel sağkalımın 8-18 ay arasında değiştiğini (ortanca sağkalım 14 ay) ve diğer üçüncü sıra tedavi ajanlarına kıyasla (11 ay) daha yüksek olduğunu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (182). Docetaxel tedavisi almış hastalarda, ikinci hat tedavi seçenekleri ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda belirlenen ve üçüncü hat olarak tedavi sıralaması ile ilgili non-randomize çalışmaların sağkalım sonuçları Tablo 41'de özetlenmiştir. Büyük çoğunluğunu docetaxel tedavisi sonrası bir veya iki hat tedavi almış olan hastalardan oluşan bizim çalışmamızda da sağkalım bulguları bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

**Tablo 41.** Post-docetaxel ikinci ve üçüncü/dördüncü hat tedavi seçenekleri, yapılan randomize/non-randomize çalışmaların sağkalım sonuçları

Çalışma (Referans)	Post-Docetaxel hat	Tedavi	OS (ay)	PFS (ay)
COU-AA-301(216)	2.	Abirateron	15,8	6,6
AFFIRM (115)	2.	Enzalutamide	18,4	8,3
ALSYMPCA(116)	2.	Ra-223	14,9	-
TROPIC (112, 217)	2.	Cabazitaxel	15,1	2,8
Schmid et al.(218)	3-4.	Abi→Enza	7,5	3,1
Loriot et al.(219)	3-4.	Enza→Abi	7,2	2,7
Noonan et al.(220)	3-4.	Enza→Abi	12,8	3,8
Sonpavde et al. (221)	3-4.	Caba→Abi	18,2	10,4
Caffo et al.(222)	3-4.	Caba→Enza	13	6
Pezaro et al.(223)	3-4.	Abi/Enza→Caba	15,8	4,6

177Lu-PSMA tedavisinin diğer tedavi seçeneklerine kıyasla daha düşük yan etki profili ve benzer sağkalım katkısı olması, umut verici bir tedavi seçeneği olarak gündemdedir. Ancak, çalışmalardaki hasta grupları arasındaki farklılıklar, bazı çalışmaların retrospektif olması gibi nedenlerle değerlendirmede, randomize, çok kollu faz 2-3 çalışmalar gerekmektedir. Bu amaçla 3 haftada 220 mg/m<sup>2</sup> 10 kür Cabazitaxel ile 8,5 GBq (siklus başına 0,5 GBq doz azaltılarak) 177Lu-PSMA tedavisinin 1:1 randomize edildiği TheraP çalışmasının sağkalım sonuçları yakın zamanda beklenmektedir (4, 214). Taxan bazlı kemoterapi almış mKDPK hastalarının 177Lu-PSMA-617 tedavisi (6 haftada bir, maksimum 6 siklus 7.4 GBq±10%) ile en iyi destek tedavi şeklinde 2:1 oranında randomize edildiği, primer sonlanım noktasının genel sağkalım olduğu, randomize faz 3 çalışması olan VISION çalışmasının sonuçları ise Eylül 2021’de beklenmektedir (5).

Çalışmamızda hastaların %84,6’sında tedavi sırasında PSA’da herhangi bir düşüş saptanmıştır. Yadav ve ark. metaanalizinde 177Lu-PSMA tedavisi ile PSA’da herhangi bir düşüş oranı %59-91 aralığında (kümülatif oran %75) olarak bulunmuştur (180). Çalışmamızda en iyi PSA yanıtına göre hastaların %59,7’sinde PSA’da ≥%50 azalma, %15,4’ünde ise biyokimyasal progresyon izlendi. PSA yanıt oranı Yadav ve ark.nın metaanalizinde %31-57,5 arasında (kümülatif oran %46); von Eyben ve ark.nın metaanalizinde %33-71 arasında (kümülatif oran %44) olarak bulunmuştur (180, 182). Von Eyben ve arkadaşları bu sonuçları üçüncü sıra diğer tedavi seçenekleri ile kıyasladığında (%3-68 aralığında, biriktirilmiş oran %22), 177Lu-PSMA tedavisinin

diğer üçüncü sıra tedavi seçeneklerine göre PSA yanıtında avantajlı olduğunu vurgulamışlardır (%44 vs. %22). Bizim çalışmamızda da üçüncü sıra tedavi yanıt oranlarına kıyasla daha yüksek oranda PSA yanıtı elde edilmiştir. Ancak çalışmamızın hasta sayısının az ve tek merkezli olması gibi nedenlerle randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaların 177Lu-PSMA ve Cabazitaxel tedavisine randomize edildiği, faz 2 çalışma olan TheraP çalışmasının ön sonuçları ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2020 toplantısında açıklanmış olup, çalışmanın primer sonlanım noktalarından biri olan PSA'da >%50 yanıt oranının 177Lu-PSMA kolunda, Cabazitaxel'e kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%66 vs. %37) (224).

Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalara göre daha yüksek en iyi PSA yanıt değerleri mevcut olsa da, tedavi bitiminden sonra 3. aydaki PSA değişim oranı değerlendirildiğinde hastaların %49'unda  $\geq$ %50 azalma saptanmıştır. Bu oran Hofman ve ark.'nın 30 hasta ile yaptığı tek kollu, tek merkezli faz 2 çalışması ile (%50) benzerdir (181). Çalışmamızda tedavi sonu 3. ayda hastaların %41'inde biyokimyasal progresyon saptanmıştır. Rahbar ve arkadaşları ise bir siklus sonrası  $\geq$ %50 PSA yanıtı gösteren hastaların %93 oranında ikinci veya üçüncü siklus tedavi sonrasında da tedaviye yanıt vermeye devam ettiklerini belirlemişlerdir (225). Rahbar ve arkadaşlarının bulgularının aksine bizim çalışmamızda, hastalarımızın %26,9'unda tedavi sırasında PSA 'da herhangi bir yanıt izlenirken, tedavi süresince veya tedavi tamamlandıktan sonra 3. aylık süreçte PSA'da progresyon saptanmış, PSA yanıtında devamlılık sağlanamamıştır. Bu hastaların 68Ga-PSMA PET/BT yanıtı incelendiğinde de, %78,6'sında progresif hastalık, %7,1'inde ise stabil hastalık saptanmıştır. Bu bulgular tek başına en iyi PSA yanıtı oranının tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yetersiz olabileceğini, "tedavi yanıtı", "edinilmiş direnç", "direnç" gibi kavramların günlük pratikte hasta tedavisi yönetiminde gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle çalışmamızda hastalarımızın PCWG3'nin belirlediği PSA yanıt eğri paterni kategorileri incelendiğinde, hastaların %50'sinde "tedaviye yanıt/duyarlılık", %1,9 hastada stabil PSA yanıtı, %19,2 hastada "edinilmiş direnç", %28,8 hastada "tedaviye direnç" saptandı. Kanao ve arkadaşlarının Cabazitaxel tedavisi ile tedavi edilen mKDPK hastalarda PSA yanıt paternlerini araştırdıkları çalışmalarında, %36 oranında "tedaviye direnç", %28 oranında "tedaviye yanıt", %24 oranında "stabil hastalık",

%12 oranında “dalgalı seyir” belirlenmiş, dalgalı seyir paterni gösteren hastalarda diğer eğri paternlerine kıyasla genel ve progresyonsuz sağkalım istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (226). PSA yanıt eğri paternlerinin incelenmesi, sağkalıma katkısı dışında tedavi yönetimine de katkı sağlayabilir. Khreish ve arkadaşları Lu177 PSMA tedavisine başlangıçta yanıt gösterdikten sonra direnç gelişen “edinilmiş dirençli” ve en baştan itibaren 177Lu-PSMA tedavisine yanıt vermeyen “başlangıçtan itibaren refrakter” olmak üzere iki grup hastada ardışık Ac225-PSMA ve Lu177-PSMA tedavisinin etkinliğini retrospektif olarak incelemişler, edinilmiş dirençli hastalarda PSA yanıtının refrakter gruba göre daha yüksek olma eğiliminde olduğunu, ancak bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığını saptamışlardır (227). Bildiğimiz kadarıyla 177Lu-PSMA tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar arasında bu PSA yanıt eğri paternlerinin tedavi etkinliğine katkısını araştıran herhangi bir çalışma yoktur ve araştırmaya açık bir konudur. Yine PSA yanıt eğri paternlerinin incelenmesi, özellikle yüksek PSMA ekspresyonu göstermesine rağmen, tedaviye direnç veya edinilmiş direnç gösteren hastaların belirlenmesi, radyasyon direncine sebep olan (radyorezistans) ATM, CHEK2 gibi DNA tamir geni mutasyonlarının araştırılması ve mutasyon saptanan hastalarda PARP inhibitörleri gibi konkomitant tedavi seçenekleri açısından yönlendirici olabilir. Kratochwil ve ark. PSMA işaretli alfa yayıcı tedavilerde direnç gelişen hastalarda %86 oranında en az bir DNA tamir gen mutasyonu geliştiğini saptamış ve PSMA işaretli alfa yayıcı tedavinin DNA tamiri hedefleyen ajanlarla (örneğin PARP inhibitörleri) kullanımına yönelik yeni çalışmalar yapılmasını önermişlerdir (228). Altı haftada bir dört siklus 7,4 GBq 177Lu-PSMA tedavisiyle birlikte her siklusun 2-15. günlerinde eş zamanlı olaparib tedavisinin güvenilirliği ve etkinliğinin araştırıldığı faz 1 prospektif LuPARP çalışmasının sonuçları ise Ekim 2022’de beklenmektedir (229).

İki tedavi sonrasında 68Ga-PSMA PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirilen 46 hastanın iki tedavi sonundaki PET yanıtına bakıldığında, %34,8 oranında progresif hastalık, %6,5 oranında mikst yanıt, %6,5 oranında stabil hastalık, %50 oranında kısmi yanıt, %2,2 oranında tam yanıt saptanmıştır. Dört veya daha fazla tedavi alan ve 68Ga-PSMA PET/BT ile PET yanıtı değerlendirilen 20 hastadan, %45’inde progresif hastalık, %50’inde kısmi yanıt, %5’inde stabil hastalık tespit edilmiştir. İnterim PET yanıtı mikst yanıt olan hastaların tedavisi 4’e tamamlandığında %66’sında tedavi

sonunda progresif hastalık saptandı. Hofman ve arkadaşlarının faz 2 çalışmasında 68Ga-PSMA PET ile non-progresif hastalık (TY, KY, SH) %40 oranında bulunmuştur (181). Yadav ve arkadaşları ise %27,5 hastada kısmi yanıt, %43,5 hastada stabil hastalık, %29 hastada progresif hastalık saptamış olup, moleküler görüntüleme ile kontrol altında hastalık (non-progresif hastalık) oranını %71 oranında saptamışlardır (215). Bizim çalışmamızdaki non-progresif hastalık oranı Hofman ve arkadaşlarına kıyasla daha yüksek, Yadav ve arkadaşlarına göre daha düşüktür. 177Lu-PSMA ile yapılan çalışmalarda PET yanıtı incelendiğinde progresif hastalık %0-40 arasında, stabil hastalık %0-61 arasında, kısmi yanıt %6-80 arasında, tam yanıt %3-33 arasında bulunmuştur (172, 183, 230). Çalışmalardaki PET yanıtlarındaki büyük farklılıklar, çalışmalar arasında hasta özelliklerindeki heterojeniteye ve PET yanıtını değerlendirmede standart kriterlerin kullanılmamasına bağlı olabilir. Yapılan çalışmaların birçoğunda PET yanıtı PERCIST veya EORTC kriterleri ile yapılmıştır. mKDPK'de hasta bazında ve hastalar arasında yaygın heterojenite olması nedeniyle, tek lezyonda veya belirli sayıdaki lezyonlardaki SUV değerlerindeki değişikliklere göre tedavi yanıtının belirlenmesini sağlayan PERCIST ve EORTC kriterleri yerine, radyonüklid tedaviler için tedavi yanıt kriterlerinin belirlenmesi ve standardizasyonu gerekmektedir.

68Ga-PSMA PET/BT ile progresif hastalık saptanan hastaların %40'ında yeni visseral metastaz gelişmesi veya var olan visseral metastazlarda progresyon dikkati çekmiştir (şekil). Hastaların %20'sinde ise diffüz kemik iliği tutulumu ile progresyon paterni izlenmiştir (şekil). Hofman, Violet, Iravani ekibi 177LuPSMA ilgili yaptıkları faz 2 çalışmasında, progresyonun en sık diffüz kemik iliği tutulumu (%56) ve düşük düzeyde 68Ga-PSMA tutulumu gösteren/68Ga-PSMA tutulumu göstermeyen karaciğer metastazları (%15-19) ile geliştiğini saptamışlardır (181, 231, 232). Çalışmamızdaki visseral metastaz ile progresyon oranının daha yüksek olmasının sebebi, daha yüksek oranda nöroendokrin differansiasyon gelişmiş olma olasılığını düşündürmüştür. Nöroendokrin differansiasyon özellikle hızlı klinik progresyona rağmen düşük PSA değerleri, önceden olmayan ve özellikle 68Ga-PSMA tutulumu göstermeyen visseral metastaz gelişmesi, litik kemik metastazları gibi durumlarda akla gelmeli, serum nöron-spesifik enolaz, kromogranin A değerleri klinik takibin bir parçası olmalıdır (233). 68Ga-PSMA PET/BT'de PSMA ekspresyonu düzeyindeki

değişikliğe göre progresif hastalık paternleri incelendiğinde, hastalarımızın %8'inde 68Ga-PSMA tutulumu göstermeyen, %16'sında düşük düzeyde 68Ga-PSMA tutulumu gösteren, %76'sında yoğun 68Ga-PSMA tutulumu gösteren yeni metastatik odaklarla progresyon gelişmiştir. Emmett ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, %16,7 oranında 68Ga-PSMA tutulumu göstermeyip FDG tutulumu gösteren, %50 oranında düşük düzeyde 68Ga-PSMA tutulumu gösteren, %33,3 hastada yoğun 68Ga-PSMA tutulumu gösteren yeni odakların gelişmesi ile progresyon saptanmıştır (234). Çalışmamızda 68Ga-PSMA tutulumu yüksek olan lezyonlarla progresyonun yüksek oranda bulunması, radyorezistans ve DNA tamir genlerinde mutasyon olması olasılığını akla getirmiştir (234). Paschalis ve arkadaşları BRCA2, ATM, CDK 12, MMR gibi DNA tamir defekti olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek düzeyde membranöz PSMA ekspresyonu olduğunu saptamışlardır (235). Bu durumun, DNA tamir defekti olan tümör hücrelerinde, folat ve glutamat gibi DNA sentezi ve tamiri için gerekli prekürsörlere artmış ihtiyacı karşılamak amacıyla tümör hücrelerinde folat taşıyıcısı olan PSMA'nın yüksek düzeyde eksprese edilmesine bağlı adaptif bir yanıt olabileceğini öne sürmüşlerdir (235). Yoğun 68Ga-PSMA tutulumu gösteren lezyonlarla progrese olan hastalarda, bu nedenle DNA'da çift zincir hasarına sebep olan alfa yayıcılar ile işaretli PSMA tedavisi veya radyasyona duyarlılık sağlayan ilaçlar ile kombine Lu177 PSMA tedavisi düşünülebilir (234).

68Ga-PSMA PET/BT'de tümör volümüne göre tedaviye yanıt değerlendirilmesi ile modifiye EORTC kriterlerine göre yapılan tedavi yanıtı değerlendirmesi arasında iyi derecede uyum görülmüştür. Tedavi sonu 3. aydaki PSA yanıtı ile ve tedavi sonu 3. ay modifiye EORTC kriterlerine göre PET yanıtları kıyaslandığında orta düzeyde uyum saptanmıştır. Bu uyum 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında biyokimyasal yanıt ve PET yanıtı karşılaştıran Gupta ve ark. yaptığı çalışma (Cohen kappa katsayısı: 0,307) ile kıyasla daha yüksekti (236). Bunun olası sebebi, tedavi yanıtının çalışmamızda en yüksek radyoaktif madde tutulumu gösteren 5 lezyondaki SUVmaks değeri toplamındaki değişikliğe göre tedavi yanıtı belirlenmişken, Gupta ve ark.nda ise bir tek lezyona göre değerlendirilmiş olması olabilir. Özellikle ilerlemiş dönemde 177Lu-PSMA tedavisi açısından tarafımıza refere edilen hastalarda, çoğunlukla çok sayıda metastatik odak olup (>20), tek lezyondaki 68Ga-PSMA tutulumundaki değişiklikler yerine, hastalık yaygınlığına ve tedavi yanıtına daha bütüncül yaklaşılmalıdır. Bu



nedenle çalışmamızda volümetrik PET değişikliklerine göre tedavi yanıtı ile PSA yanıtı arasındaki uyum araştırılmış, TV-PSMA ile PSA yanıtı arasında orta düzeyde, TL-PSMA ile PSA arasında ise zayıf düzeyde uyum saptanmıştır. Biyokimyasal olarak progresyon saptanan hastaların %40'ında PET/BT'de TL-PSMA'da, %15'inde TV-PSMA'da tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiştir. Acar ve arkadaşlarının benzer şekilde <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisi verilen hastalarda TV-PSMA ve TL-PSMA yanıtları ile PSA yanıtları arasındaki uyumu inceledikleri çalışmalarında bizim çalışmamız ile benzer şekilde TV-PSMA ile PSA yanıtı arasında orta düzeyde (Cohen's kappa: 0,451, p: 0,0048) uyum saptanmışken, TL-PSMA ile PSA yanıtı arasında zayıf düzeyde (Cohen's kappa: 0,305, p: 0,134) uyum saptamışlardır (237). Çalışmamızda PET yanıtı progresif hastalık olarak değerlendirilen hastalardan modifiye EORTC kriterlerine göre %23,8'i, volümetrik değerlerdeki yanıtı göre %20'sinde ise stabil PSA yanıtı veya PSA yanıtı saptanmıştır. Bu oran mKDPK tanılı farklı tedavi yöntemleri ve farklı radyolojik yöntemleri ile değerlendirilen diğer çalışmalarda %40-50 oranında saptanmıştır (238-240). PET ile progresif hastalık, PSA ile ise yanıt/stabil hastalık olarak değerlendirilen hastalarımızın klinik özellikleri incelendiğinde, takipte hızlı klinik progresyon gösteren veya tedavi öncesinde visseral metastazı, görece düşük düzeyde PSA değerleri olan hastalar olduğu dikkati çekmiştir. Bu uyumsuzluğun sebebinin nöroendokrin differansiasyon olabileceği düşünülmüştür. TL-PSMA ile değerlendirilen PET yanıtı ile PSA yanıtı arasındaki karşılaştırmada, TL-PSMA düzeylerindeki değişikliğe göre yanıt olarak değerlendirilen sekiz hastada PSA'da progresif hastalık olduğu görülmüştür. Bu hastalar ayrıntılı incelendiğinde hastaların çoğunda, TTV-TLPSMA arasında uyumsuzluk, düşük düzeyde <sup>68</sup>Ga-PSMA tutulumu gösteren kemik iliği tutulumu veya visseral metastazlar progresyon ve eşlik eden klinik progresyon dikkati çekmiştir. Bu durum sadece lezyonlardaki <sup>68</sup>Ga-PSMA tutulumundaki değişiklikler ile tedavi yanıtının ilişkilendirilmesinin yetersiz olabileceğini düşündürmüş olup, hasta takibinin klinik bulgular ışığında, gerekirse <sup>68</sup>Ga-PSMA tutulumu göstermeyen progresyon açısından FDG PET/BT veya ek radyolojik görüntüleme teknikleri ile yapılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Violet ve arkadaşlarının 50 hasta ile yaptıkları faz 2 çalışmada, <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisi sonrasında <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT ile kıyasla (%28 oranında), FDG PET/BT (%30

oranında) ve BT ile (%33 oranında) daha yüksek oranda progresif hastalık saptamışlardır (231).

Çalışmamızda kemik metastazı ve klinik anlamlı ağrısı olan 36 hastanın %52,7'sinde 177Lu-PSMA tedavisi ile VAS ağrı şiddeti skorunda yanıt sağlanmıştır. 177Lu-PSMA tedavisi ile hastalarımızda istatistiksel anlamlı olarak ağrıda palyasyonu sağlanmıştır. Benzer şekilde EORTC QLQC30 anketi verilerine göre, tedavi öncesine göre hastaların ağrı skoru ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. 177Lu-PSMA tedavisinin ağrı yanıtı üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalar farklı sayıda hasta grubu ve farklı ağrı yanıtı değerlendirme yöntemleri ile yapılmış olmakla birlikte, Hofman ve arkadaşlarının yaptığı faz 2 çalışmada hastaların %37'sinde bazal ağrı şiddeti skorunda en az bir puan iyileşme ve EORTC QLQC30 anketinde ağrı skorunda istatistiksel anlamlı azalma, Fendler ve ark.nın çalışmasında bir/iki siklus sonrasında %47 oranında ağrıda tam/kısmi yanıt, Yadav ve arkadaşlarının çalışmasında bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi ile hastaların %54'ünde, Heck ve ark.nın çalışmasında %56 oranında ağrıda azalma/tam yanıt, Gupta ve arkadaşlarının düşük performans durumu olan hastalarda yaptığı çalışmada bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında %77,3, Aghdam ve ark.nın yaptığı prospektif çalışmada %88,9 oranında ağrı yanıtı saptanmıştır (177, 181, 215, 241-243). Docetaxel tedavisi almış mKDPK tanıli hastalarda diğer tedavi ajanlarının sağladığı ağrı yanıtına bakıldığında, TROPIC çalışmasında Cabazitaxel ile %9,2, COU-AA-301 çalışmasında Abirateron+Prednizolon kombinasyonu ile %45, AFFIRM çalışmasında Enzalutamide ile %45, 100 kBq/kg Ra223 tedavisi ile %71 oranında ağrıda istatistiksel anlamlı yanıt saptanmıştır (217, 244-246). Çalışmamızda ağrı yanıtı oranı 177Lu-PSMA tedavisi ile ilgili raporlanan geniş yanıt aralığının görece düşük kesiminde olmakla birlikte, Docetaxel sonrası diğer tedavi yöntemlerine göre daha yüksektir. Çalışmamızda tedavi öncesinde analjezik kullanımı olan hastaların %28'inde (NSAİİ kullanan hastaların %31,2'sinde, zayıf etkili opioid kullanan hastaların %20'sinde, güçlü etkili opioid kullanan hastaların %25'inde) 177Lu-PSMA tedavisi ile analjezik ihtiyacı kalmamıştır. Gupta ve ark.nın yaptığı çalışmada hastaların %13,6'sında analjezik kantifikasyon skorunda en az iki skor düzelme saptanmıştır (241). Kalmthout ve ark.nın çalışmasında 2 siklus 177Lu-PSMA tedavisi ile hastaların %45'inde; 4 tedavi sonrasında %75 oranında analjezik kullanımında azalma saptanmıştır (247).

mKDPK tanılı hastalarda ağrı en sık semptom olup, çoğunlukla yeterli ağrı palyasyonu sağlanamamakta, bu durum birçok iskelet ilişkili morbiditeye ve aşırı/yanlış analjezik kullanımına bağlı toksisite/yan etkilere sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda ve 177Lu-PSMA ile yapılan diğer çalışmalarda, docetaxel sonrası diğer tedavi ajanlarına kıyasla daha yüksek ağrı yanıtı oranı, 177Lu-PSMA tedavisinin ağrı palyasyonu, ağrı ilişkili morbiditeleri ve aşırı/yanlış analjezik kullanımına bağlı toksisite/yan etkileri azaltması açısından etkin bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmüştür.

EORTC QLQC30 anketlerine göre subjektif yanıt değerlendirildiğinde, tedavi öncesi anket değerlerine göre, tedavimiz ile hastalarımızın %23'ünde genel sağlık skorunda ve fiziksel fonksiyonel skorunda en az 10 skor düzelmeye izlenmekle birlikte, ortalamalardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fonksiyon skorlarında, geri kalan skorların ortalamasında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hofman ve arkadaşlarının prospektif faz 2 çalışmasında ise hastaların %37'sinde genel sağlık skorunda en az 10 skor düzelmeye sağlanmış olup, bizim çalışmamızdan daha yüksektir (181). Aynı çalışmada 177Lu-PSMA tedavisi ile hastaların genel sağlık skorunda, kognitif fonksiyonda; bu çalışmanın genişletilerek 50 hastaya tamamlandığı çalışmada ise, genel sağlık skorunda, rol fonksiyonunda ve duygusal fonksiyonda istatistiksel anlamlı yanıt izlenmiştir (181, 231). Marinova ve arkadaşlarının 2 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası 30 hastada yaşam kalitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, genel sağlık skoru, rol fonksiyonu, duygusal fonksiyonunda istatistiksel anlamlı yanıt saptanmıştır (248). Çalışmamızda semptom skorlarından iştahsızlık skoru ve ağrı skoru ortalamasında tedavi öncesine göre, tedavimiz ile istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur. Geri kalan semptom skorları ortalamalarında 177Lu-PSMA tedavisi ile istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır. İştahsızlık, ilerlemiş evredeki kanser tanılı hastalarda ağrı, yorgunluk ve güçsüzlükten sonra en sık görülen dördüncü semptom olup, kötü yaşam kalitesi, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (249). Çalışmamızda 177Lu-PSMA tedavisinin iştahsızlık semptomu üzerindeki katkısı bu açıdan araştırılmaya değer bir bulgudur. Hofman ve ark.nın prospektif faz 2 çalışmasında ise, semptom skorlarından insomnia ve ağrı skorunda ortalamasında istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır; bu faz 2 çalışmanın 50 hasta ile genişletilerek, uzun dönem takibinde ise insomniada, kabızlık, diyarede, ağrı skorları ortalamalarında istatistiksel anlamlı iyileşme olduğu

belirtilmiştir (181, 231). Marinova ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2 siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası semptom skalalarından ise yalnızca ağrıda istatistiksel anlamlı yanıt saptanmıştır (248). 177Lu-PSMA tedavisinin yaşam kalitesi üzerindeki katkısını araştıran bu çalışmalar ile bizim çalışmamız arasındaki farklılıkların sebebi, hastaların eğitim düzeyi, aktif çalışıp çalışmadığı, finansal durumu, evlilik durumu, komorbiditeleri gibi sosyodemografik farklılıklardan olabileceği gibi; anksiyete, depresyon varlığı, hastalık algısındaki değişiklikler, başetme becerilerindeki farklılıklar gibi psikolojik etkenlere bağlı olabilir (250, 251). Ayrıca, EORTC QLQ C-30 anketlerinde semptom skalalarının sorgulandığı bazı semptomlar ile son dönem kastrasyona dirençli prostat kanseri tanılı hastalarda yetersiz ağrı palyasyonuna bağlı beya eşlik eden ek hastalıklar nedeniyle sık görülen yaygın anksiyete bozukluğu ve majör depresyon semptomlarının çakışması nedeniyle, eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerin giderilmesinin hastalarımızın yaşam kalitesinde artış sağlayacağı düşünülmüştür.

Tedavi ile hastaların performans skorlarındaki değişikliklere bakıldığında hastaların %21,2'sinde tedavi sırasında ECOG Performans Skorunda bazale göre en az bir skor düşüş, %28,8'de Karnofsky Performans Skorunda bazale göre iyileşme saptanmasına rağmen, 177Lu-PSMA tedavisi ile hastaların performans durumundaki bu yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gupta ve ark.nın düşük performans skorlu hastalarda yaptıkları çalışmada 1 siklus 177Lu-PSMA tedavisi ile bizim çalışmamızla benzer şekilde hastaların %27,3'ünde ECOG'da en az 1 skor düzelme izlenmiştir, ancak bu oran bizim çalışmamızın aksine istatistiksel olarak anlamlıdır (241). Yadav ve ark. yaptıkları çalışmada da 177Lu-PSMA tedavisi ile ECOG ve Karnofsky Performans skorlarında tedavi ile istatistiksel anlamlı düzelme saptanmıştır (215). Diğer çalışmalarda raporlanan performans skorlarındaki istatistiksel anlamlı değişikliğin çalışmamızda görülmemiş olmasının sebebi çalışmalara dahil edilen hastaların farklı şiddette ve çeşitte komorbiditelere sahip olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

## **5.2. 177Lu-PSMA Tedavisinde PSA Yanıtını Öngören Faktörlere Dair Tartışma**

Hastalık öyküsüyle ilgili prediktif faktörler incelendiğinde, univaryant analizde PSA'da hem en iyi yanıtın  $\geq$ %50 olmasını hem de tedavi sonu 3. ayda yanıtın  $\geq$ %50

olmasını öngören istatistiksel anlamlı tek değişken 2. jenerasyon ADT kullanım süresi olarak bulunmuştur. Çalışmamıza göre tedaviye  $\geq$ %50 PSA yanıtı verenler ile vermeyenler arasında 2. jenerasyon ADT kullanım süresi, yanıt verenlerde istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (ortanca 15 ay vs 5-7 ay). ROC analizine göre 2. Jenerasyon ADT kullanım süresi için belirlenen eşik değer en iyi PSA yanıtını öngörmek için 10 ay, tedavi sonu 3 ay PSA yanıtını öngörmek için 12 ay olarak bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda iki hat veya üç hat tedavi sonrası mKDPK tedavisinde primer ADT kullanım süresinin 16 aydan az olması ve tanı ile kastrasyona direnç gelişme süresinin 12 aydan az olmasının bir sonraki tedavi seçenekleri için PSA yanıtı üzerinde ve sağkalım üzerindeki negatif etkisi saptanmıştır (252, 253). Ancak 2. Jenerasyon ADT kullanım süresi (veya 2. Jenerasyon ADT ile progresyona kadar geçen süre olarak da değerlendirilebilir) bildiğimiz kadarıyla 177Lu-PSMA tedavisinde PSA yanıtını öngören faktörlerle ilgili çalışmaların hiçbirinde saptanmamıştır. 2. Jenerasyon ADT kullanımını sırasında hızla direnç gelişen hastalarda, daha uzun sürede PSA progresyonu izlenen hastalara göre daha agresif seyirli hastalığa sebep olacak epigenetik (örneğin azalmış tümör vaskülaritesi, stromal hücreler ile ilişkili sebepler gibi), genetik (örneğin daha agresif seyir ile ilişkili bulunmuş p53, RB1, MMR mutasyonları, PI3K yolağı mutasyonları gibi) ve reseptör düzeyinde düzenlemelerin 177Lu-PSMA tedavisine olası çapraz rezistansa sebep olabileceği hipotezini aklımıza getirmiştir (254). mKDPK'de birinci sıra olarak 2. Jenerasyon ADT sonrasında 9-15 ay içerisinde, ikinci sıra kullanımda 3-6 ay içerisinde direnç gelişmektedir. Çapraz rezistansın çoğunlukla androjen reseptör sinyal yolağını hedefleyen Abirateron ve Enzalutamide arasında, bazı çalışmalarda ise Abirateron/Enzalutamide sonrası taxan grubu kemoterapötikler arasında olduğu bildirilmiştir (255, 256). Giorgi ve arkadaşları 177Lu-PSMA tedavisi ile erken progresyon gelişen hastalarda, daha yüksek oranda androjen reseptör gen amplifikasyonu olduğunu saptamışlardır (257). Bu çalışma da göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın bulgusu 2. jenerasyon ADT ile hızlı progresyon olan hastalarda 177Lu-PSMA tedavisine yanıtın sağlanması amacıyla eş zamanlı kemoterapi, immünoterapi, radyosensitizörlerle kullanımına yönelik çalışmalarla desteklenebilir.

Çalışmamızda hastalık öyküsü, hasta performans statüsü, bazal laboratuvar parametrelerinden PSA'da hem en iyi yanıtın  $\geq\%50$  olmasını hem de tedavi sonu 3. ayda yanıtın  $\geq\%50$  olmasını öngeren başka faktör saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak çeşitli çalışmalarda hastalık öyküsü ve performans durumu ile ilgili Gleason skoru, düzenli analjezik kullanımı, yaş, visseral metastaz bulunması; laboratuvar parametrelerinden ALP ve hemoglobin değerleri ile en iyi yanıtın  $\geq\%50$  olması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur (178, 258-260). Visseral metastazlarda nöroendokrin differansiasyon, antiapoptotik olan survivin ekspresyonunun artması, yine visseral metastazların mikroçevresinde proanjiojenik faktörlerin artması, muhtemelen anti-tümöral immüneyi baskılayan regülatör T hücrelerin olması, visseral metastazlı mKDPK'de tedaviye kötü yanıtı açıklayabilecek olası mekanizmalardır (261-263). Visseral metastazlardan karaciğer ve beyin metastazı olanlarda sağkalım diğer visseral organlara kıyasla belirgin olarak azalmaktadır (10 ay vs 16 ay) (264). Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle visseral metastazların prognostik önemi istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olabilir. Ayrıca az hasta sayısı olması nedeniyle, visseral metastaz bölgeleri alt gruba ayrılmamıştır. Bu nedenle, daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalarla organ spesifik alt grup analizi yapılarak organ bazında visseral metastaz varlığının prognostik etkisi araştırılmalıdır. Kemik metastaz yükünün belirteci olarak ALP'nin mKDPK'de hem prognostik hem de takip belirteci olduğunu gösteren Docetaxel ve Ra223 ile yapılmış çalışmalar vardır (265, 266). Ancak çalışmamızda kemik spesifik ALP bakılmamış olup, serum total ALP değerleri değerlendirilmiştir. ALP karaciğer, lökosit, böbreklerde de bulunmakta olup, hasta yaşı, hastanın kan grubu, sigara kullanımı, vitamin D eksikliği, iyileşmekte olan kırıklarda, kalp yetmezliğinde, böbrek yetmezliğinde, çeşitli karaciğer hastalıklarında da artış göstermektedir (267). Çalışmamızda serumda kemik spesifik ALP kullanılmamış olması, ülkemizde D vitamini eksikliğinin kohortumuz yaş grubunda sık görülmesi, hastalarımızın çoğunda kemik metastazı/ADT kullanımının yol açtığı osteoporoz tedavisi amacıyla Zoledronik asit/Denosumab kullanımı ALP değerleri ile hastalık yükü arasındaki korelasyonu etkilemiş olabilir, bu nedenle de çalışmamızda PSA yanıtını öngörmede yetersiz kalmış olabilir. Anemi sadece mKDPK'de değil meme kanserinde, baş-boyun kanserlerinde, akciğer kanserinde, lenfoma ve multipl myelom gibi bir çok

malignitede kötü prognostik olduğu gösterilmiştir (268). Malignitelerde anemi olma sebebi kemik iliğinde eritropoetine duyarsızlık gelişmesi, kısa eritrosit ömrü, tümör ilişkili sitokinlerin iştah kaybına sebep olarak demir alımını azaltmasına bağlı ve kemik iliğinin tümör ile infiltrasyonu sonucu gelişebilir (269). Aneminin tedavi yanıtı üzerinde negatif etkisi ise anemi ilişkili hipoksi sonucunda kemo/radyoterapiye dirence sebep olması ile açıklanmaktadır (270). Bizim çalışmamızda 177Lu-PSMA tedavisi öncesinde hemoglobin değerleri ile PSA yanıtı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi, mKDPK tanılı hastalarımızın büyük bir kısmında (%75'inde) kemik iliği rezervinde azalmaya sebep olan çoklu hat kemoterapi, yaygın pelvik/vertebral RT öyküsü, uzun süreli ADT kullanımına bağlı zaten 177Lu-PSMA tedavisi öncesi anemi mevcut olmasına bağlı olabilir. Ferdinandus ve arkadaşları, ek olarak PSA'da herhangi bir yanıtı öngören 177Lu-PSMA tedavisi öncesi laboratuvar ilişkili parametreleri araştırmış, univaryant analizde GGT, CRP, trombosit, LDH değerleri ile PSA yanıtı arasında; multivaryant analizde ise trombosit sayısı ile PSA yanıtı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamışlardır (260). mKDPK'de farklı tedavi ajanları ile yapılan bir çok çalışmada LDH kötü prognostik olarak bulunmuştur (271). LDH tümör hücrelerinde hipoksi ve aerobik glikoliz ilişkili olup, bu yolak hem agresif seyir ve ölüm; hem de tedavi ajanının tümöre aktarımı açısından kötü tedavi yanıtı ile ilişkili olabilir (272). Çalışmamızda ise LDH ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak LDH tümör spesifik olmayıp, enfektif süreçler, kalp yetmezliği, anemi, hipotiroidi, hepatit gibi ek hastalıklar, konkomitant ilaçlarla tedaviye bağlı olarak değişebilmektedir (271). Çalışmamızda anemi, konkomitant tedavi, komorbiditeler ile LDH arasındaki ilişkiye bakılmamıştır. Az sayıda kohortumuz ve hastalarımızın çoğunda mevcut olan anemi ve diğer komorbiditelerin mevcut olması nedeniyle tedavi yanıtı ile bazal LDH değeri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamış olabilir. Benzer şekilde hastaların immün yanıtının prognostik önemi de mKDPK'de bir çok çalışmanın konusu olmuştur. Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin sadece inflamasyon ve kanserin belirteci değil, aynı zamanda tümör hücrelerinin proliferasyonunda da fonksiyonel rolü vardır (273). Tartışılan diğer laboratuvar parametreleri gibi CRP de tümör spesifik olmayıp, enfektif (örneğin pnömoni, viral-bakteriyel-fungal enfeksiyonlar) otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklarda (örneğin romatoid artrit, otoimmün hepatit vb.), hücresel düzeyde

hasarlarda (örneğin miyokard infarktüsü, akut pankreatit vb.) artış göstermektedir (274). Çalışmamızda da CRP'nin birden çok faktörden etkilenmesi nedeni ile CRP ile PSA yanıtı arasında ilişki istatistiksel anlamlı ilişkili bulunmamış olabilir. Nöroendokrin differansiasyon hormonoterapi uygulanan prostat kanseri hastalarında tedaviye direnç gelişim mekanizmalarından biri olup, daha agresif gidiş ile ilişkili bulunmuştur. Nöroendokrin differansiasyonun serumda iki belirteci NSE ve kromogranin A'dır. Kromogranin A'nın NSE'ye göre nöroendokrin differansiasyonu ve aktiviteyi göstermekte daha doğru bir belirteç olduğu düşünülmektedir (275). Diğer yandan NSE'nin ise hücre lizisine bağlı serumda olması nedeniyle hızlı proliferasyonu göstermesi nedeniyle kötü prognostik olduğu bilinmektedir (275). Ancak çalışmamızda NSE düzeyi ile PSA yanıtı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun bir sebebi bazal NSE bakılabilen hasta sayımızın az olması olabilir. İkinci ve önemli diğer sebebi ise nöroendokrin differansiasyon olan hastalarda PSA'nın düşük olma eğiliminde olması, dolayısıyla PSA yanıtında yüzde olarak anlamlı değişikliğin de buna bağlı olarak izlenmemesi olabilir. Ayrıca PSA hastalığın dediferansiasyonu nedeni ile azalma eğiliminde olabilir, düşük olması düşük hastalık yükünü göstermeyebilir. Tümör yükü ilişkili LDH, ALP, tümör ilişkili sitokin salınımı/tümör infiltrasyonuna bağlı anemi, hastanın immünolojik durumunun göstergesi olan CRP gibi laboratuvar parametrelerinin artışları tümör spesifik olmayıp, birden çok sebeple ilişkilendirilebilir. Bu nedenle şuan kadar mKDPK ile ilgili bir çok çalışmada tedavi yanıtını öngören prediktif faktörler belirlenmeye çalışılmıştır, ancak bu çalışmaların kohortunun belirgin heterojen olup, laboratuvar parametrelerini değiştirecek diğer faktörlerin etkisi de dışlanamamakta, etkinliğinin prospektif-randomize çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir. Son zamanlarda sirküle eden tümör hücresi sayısı, sirküle eden serbest tümör DNA'sında Rb1 delesyon sayısı, AR kazancı sayısı, TP53, CDH1, CDK6, BRCA2 mutasyonları kötü prognostik biyomarker olarak belirlenmiştir (276).

Çalışmamızda <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisi öncesi <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT ile ilgili prediktif faktörlerden, en iyi PSA yanıtının  $\geq$ %50 olmasını öngören ilk parametre <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT çalışmasında en yüksek <sup>68</sup>Ga-PSMA tutulumu gösteren lezyondaki SUVmaks değeri olarak bulunmuştur (ortanca SUVmaks 32,8 vs 19,4). Rathke ve arkadaşları ise çalışmalarında lezyonlardaki <sup>68</sup>Ga-PSMA tutulumunu



görsel olarak değerlendirmişler, univaryant ve multivaryant analizde lezyonlarda tükrük bezlerinden daha yüksek (yoğun derecede) 68Ga-PSMA tutulumunun, heterojen ve düşük düzeyde 68Ga-PSMA tutulumu paternine kıyasla, PET'te kısmi yanıtı öngördüğünü saptamışlardır (277). DNA'da çift zincir hasarı yapan alfa yayıcıların aksine, beta yayıcı olan Lu177 ile işaretli PSMA tedavisinde PSMA ekspresyon düzeyi ve radyoligandın tümördeki tutulumu ne kadar yüksekse, hücre içine alınan radyonüklid çekirdeğe ne kadar yakınsa DNA'da yarattığı hasar ve tedavi yanıtının o kadar fazla olacağı bilinmektedir (127). Okamoto ve arkadaşlarının 177Lu-PSMA ile yaptıkları dozimetre çalışmasında, lezyonlardaki SUVmaks ve SUV ortalama değerleri ile tümör tarafından absorbe edilen doz arasında orta düzeyde uyum saptanmıştır, ancak tedavi sonrasında lezyonlardaki SUVmaks ve SUV ortalama değerlerindeki fark ile tümörde absorbe edilen doz arasında istatistiksel anlamlı uyum saptanmamıştır (193). Bu bulgu, tedavi yanıtının tümörde absorbe edilen doz dışında, biyokinetik, intra/interlezyoner heterojenite, veya direnç gelişmesi gibi birden çok faktörün etkili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda en iyi PSA yanıtının  $\geq\%50$  olmasını öngördüğü saptanan dominant lezyondaki SUVmaks değerinin ölçümü tekrarlanabilir, herhangi bir semi-otomatize ek kantifikasyon programına gerek duyulmaması nedeniyle kolaydır. Ancak çalışmamızda dominant lezyondaki SUVmaks değerinin PSA yanıtını öngörmekle birlikte, bu parametrenin lezyonlar arasında heterojenite nedeniyle tüm hastalığı yansıtmadığı aşıkardır. Bu nedenle, en yüksek 68Ga-PSMA tutulumu gösteren lezyondaki SUVmaks değeri ile en düşük PSMA tutulumu gösteren lezyon ve tüm lezyonların ortalama SUVmaks değerleri arasındaki korelasyonu araştıran çalışmalar planlanmalıdır. Ayrıca çalışmamızda dominant lezyondaki SUVmaks değeri en iyi PSA yanıtının  $\geq\%50$  olmasını öngörmekle birlikte, tedavi sonrasında 3. aydaki  $\geq\%50$  PSA yanıtı için öngörmemektedir. Bunun olası sebebinin çalışmamızda %19,2 oranında biyokimyasal olarak “edinilmiş direnç” gelişen hasta olması olarak düşünülmüştür.

Yüksek 68Ga-PSMA tutulumu gösteren lezyonlara sahip hastalarda 177Lu-PSMA tedavisinin sağkalım katkısı sağlayıp sağlamadığı da araştırmaya açıktır. Seifert ve arkadaşları, 177Lu-PSMA tedavisi öncesi 68Ga-PSMA PET/BT bulgularının genel sağkalım üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında, bizim çalışmamızdan farklı olarak, PSMA PET/BT'de en yüksek PSMA tutulumu gösteren

tek lezyondaki SUVmaks veya SUVortalama değerlerinin sağkalıma katkısı olmaması nedeniyle Lu177 PSMA tedavisinde karar kriteri olmasının doğru olmayacağını belirtmişlerdir (278). Aynı çalışmada tüm lezyonlardaki SUVmaks ve SUVortalama değerlerinin ortalaması ve en düşük PSMA tutulumu gösteren lezyondaki SUVmaks ve SUVortalama değeri azaldıkça ve düşük PSMA ekprese eden tümör volümü arttıkça genel sağkalımın azaldığı saptanmıştır (278). Paschalis ve arkadaşları mKDPK'de %27 oranında membranöz PSMA ekspresyonu olmadığını, %84 oranında ise intratümöral heterojenite olduğunu saptamışlardır (235). İntratümöral heterojenite, tümör progresyonu sırasında birçok genetik veya epigenetik mekanizma ile gerçekleşmektedir. Üstelik, ligand bağımlı veya sitotoksik tedavilerde genetik ve mikroçevre olarak tamamen aynı iki tümör hücresinde bile tedavi yanıtında hücreden hücreye fark görülebilir (279). Heterojenitenin yaygınlığı ve klonal çeşitliliğin belirlenmesi, tedavi direnci gelişmesini engelleyebilecek tedavi yönetimlerinin belirlenmesi ve prognostik açıdan büyük önem taşımaktadır. Ancak, intratümöral heterojenite, fenotip olarak birbirinden çok farklı tümör ve stromal hücrelerin arasında, genetik ve epigenetik etkenlerin sebep olduğu dinamik ve kaotik bir süreç olduğundan, özellikle yaygın metastatik hastalık durumunda genetik ve histopatolojik olarak belirlenmesi zordur. İntratümöral heterojenin bir başka sebebi olan nöroendokrin differansiasyon, Ito ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada en az 13 ay ADT tedavisi alan hastaların % 70,5'inde, 12 aydan daha az ADT alanlarda %44 oranında saptanmıştır (280). Bakht ve arkadaşlarının prelinik çalışmasında nöroendokrin differansiasyon gösteren prostat kanseri hücrelerinde, p53 kaybına bağlı, PSMA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (281). mKDPK'da DNA tamir defekti olan hastalarda yüksek PSMA ekspresyonu olsa bile, genomik instabilite olması nedeniyle genelde heterojenite mevcuttur (235). Prostat kanserinde belirgin ileri hastalık durumunda metabolizmada da değişiklikler olmaktadır. Glikoz metabolizması oksidatif fosforilasyondan aerobik glikolize doğru yer değiştirmekte, androjen reseptörleri GLUT1 ekspresyonunu arttırmaktadır (282). Meziou ve arkadaşları yüksek riskli veya metastatik prostat kanseri tanılı 53 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, FDG PET/BT'de yüksek SUVmaks düzeylerinin yüksek GLUT1 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (283). FDG PET/BT başlangıç döneminde ve düşük-orta riskli prostat kanseri grubunda düşük duyarlılık sebebiyle

tercih edilmemekle birlikte, genetik ve histopatolojik olarak incelenmesi güç olan ileri derecede heterojenite izlenen mKDPK'de bu heterojenitenin tüm vücut düzeyinde *invivo* olarak incelemesi ve tümör biyolojisinin belirlenmesini; <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavi öncesinde PSMA PET/BT görüntülemesi ile eş zamanlı yapılarak moleküler fenotiplendirmeyi sağlamaktadır. FDG-PSMA uyumsuzluğu belirgin kötü sağkalım ile ilişkili olup, Thang ve arkadaşları karaciğerin 1,5 katından daha düşük <sup>68</sup>Ga-PSMA tutulumu gösteren veya FDG>PSMA hastalık olması nedeniyle <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisi verilmeyen hastalarda genel sağkalımın 2,5 ay olduğunu saptamışlardır (284). Hofman ve arkadaşlarının yaptığı prospektif faz 2 çalışmasında, <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinin Cabazitaxel ile randomize edildiği TheraP çalışmasında da FDG-PSMA uyumsuzluğu izlenen hastalar ise tedaviden dışlanmıştır (4, 181, 214). Bizim çalışmamızda univaryant analizde FDG>PSMA hastalık sadece  $\geq 50\%$  en iyi PSA yanıtı için negatif prediktif olarak bulunmuştur. Çalışmamızda görsel olarak değerlendirerek saptadığımız FDG>PSMA hastalık oranı %15,9 olup, Hofman ve ekibi ile (%16,3) benzer orandadır (214). Rosar ve arkadaşlarının <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisi verilen hastalarda FDG-PSMA uyumsuzluğunu retrospektif olarak inceledikleri çalışmada ise, bizim çalışmamıza kıyasla belirgin yüksek oranda (hastaların %62'sinde) FDG-PSMA uyumsuzluk saptanmıştır (285). Hastalık agresifliğinin belirlenmesinde kritik olan FDG-PSMA uyumsuzluğunun bu kadar farklı olma sebebinin FDG-PSMA uyumsuzluğunu belirlemek için hala belirgin bir standardizasyonun olmamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Görüntülerin hangi görsel renk skalasında, hangi pencerede, hangi kesitte veya projeksiyonda değerlendirileceği; uyumsuzluğun hasta/hastalık bazında mı yoksa lezyon bazında yorumlanması gerektiği ile ilgili uzlaşmaya varılması gerekmektedir. Ayrıca görüntüler arasında uyumsuzluğu değerlendiren tümör segmentasyon yazılımlarının veya yapay zeka programlarının yaygınlaştırılması, tümör volümü gibi semi-kantitatif analiz yöntemlerinin de değerlendirmeye dahil edilmesi de standardizasyonda katkı sağlayabilir.

Yine yaygın metastatik hastalıkta lezyonlar arası heterojenitenin aslında binomial değil yaygın bir skala olması nedeniyle çalışmamızda, FDG-PSMA uyumsuzluğunu görsel olarak binomial sınıflandırmanın yanı sıra, heterojenitenin moleküler fenotiplendirmesi amacıyla MTV/TV-PSMA ve TLG/TL-PSMA oranlarının PSA yanıtlarına katkısı da araştırılmıştır. Tek başına TLG veya TL-PSMA

değerleri PSA yanıtını öngörememiş olup, yerine birbirine oranı olan TLG/TL-PSMA değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TLG/TL-PSMA oranı, univaryant analizde hem en iyi PSA yanıtı hem tedavi sonu 3. aydaki  $\geq$ %50 PSA yanıtı için negatif prediktif faktör olarak bulunmuştur. FDG SUVmaks/PSMA SUVmaks oranının PSA'da  $\geq$ %30 yanıtı öngördüğüne dair çalışmalar olmakla birlikte, bildiğimiz kadarıyla şuna kadar 177Lu-PSMA tedavisi verilen hastalarda prediktif ve prognostik faktörler ile ilgili yapılan çalışmalar arasında TLG/TL-PSMA oranı araştırılmamıştır (234). Çalışmamızda benzer şekilde tek başına MTV ve TV-PSMA değerleri değil, MTV/TV-PSMA oranı, tedavi tamamlandıktan sonra 3. Ayda  $\geq$ %50 PSA yanıtı için negatif prediktif olarak bulunmuştur, ancak en iyi PSA yanıtını öngörememiştir. Ferdinandus ve arkadaşları ise düşük FDG pozitif tümör hacmine sahip hastalarda daha uzun genel sağ kalım olduğunu (6,1 ay vs. 9,6 ay), PSMA pozitif tümör volüm yükünün ise genel sağ kalıma istatistiksel anlamlı katkısının olmadığını saptamışlardır (286). Çalışmamızda TLG/TL-PSMA oranının MTV/TV-PSMA'ya göre PSA yanıtını öngörmeye daha etkili olmasının sebebi, TLG ve TL-PSMA'nın sadece tümör volümü değil, lezyonlardaki radyoaktif madde tutulumu yoğunluğunu da içinde barındırmasından olabilir. Çalışmamızda intra/interlezyoner heterojenitenin fazla olduğu hasta grubu olması nedeniyle, tümör volümlerinin hesaplanmasında sabit mutlak eşik değer veya sabit rölatif eşik değer yöntemleri yerine, hasta ve lezyona adapte edilmiş eşik değer yöntemi kullanılmıştır. Adapte edilmiş eşik değer yönteminin avantajları heterojen tümörlerde, hasta ve lezyon bazlı olarak tümör hacmi hesaplamayı sağlaması, dezavantajları ise yapana göre değişmesi ve bu nedenle görece daha az tekrarlanabilir olmasıdır (287). Çalışmamızda PET ile fenotiplendirmede, tümör heterojenitesinin tek lezyon bazında değil tüm vücutta hacimsel olarak karşılığının belirlenmesi, FDG/PSMA uyumsuzluğuna ek olarak tedavi yanıtını öngörmekte katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür, ayrıca prognostik önemi de araştırmaya açık bir konudur. Tekrarlanabilir, daha hızlı ve kolay olan algoritma tabanlı eşik değer yöntemleri kullanılarak hesaplanan TLG/TL-PSMA ve MTV/TV-PSMA oranlarının 177Lu-PSMA tedavisinde tedavi yanıtını ve sağkalımı öngörmedeki katkısının araştırıldığı çok merkezli, retrospektif/prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

mKDPK'de morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olan, çeşitli çalışmalarla genel sağkalım, semptomatik progresyona/opiooid kullanımına kadar geçen süre gibi sağkalım parametrelerini etkileyen moleküler görüntülemeler ile tespit edilen kemik metastazı yaygınlığının 177Lu-PSMA tedavisi etkinliği ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (288). Bizim çalışmamızda kemik sintigrafisinde kemik metastazı sayısı ile PSA yanıtı arasında da istatistiksel anlamı ilişki saptanmamıştır. Ferdinandus ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında ise 177Lu-PSMA tedavisi verilen hastalarda kemik sintigrafisi indeksinin (EXINI yazılım paketi ile otomatize edilmiş, kemik sintigrafisinde metastatik hastalığın tüm vücuta oranlanması ile elde edilmekte olan) prognostik olduğu saptanmıştır (286, 289-291). Heck ve arkadaşları ise, 68Ga-PSMA PET/BT'de kemik PET indeksinin (PSMA eksprese eden kemik metastazı volümü/tüm kemik hacmi oranı) PSA yanıtı ve genel sağkalımı öngörmede istatistiksel anlamlı katkı sağlamadığını belirlemişlerdir (258).

Kemik metastazı gelişimi sürecindeki tümör hücreleri ile mikroçevre arasında karmaşık etkileşim nedeniyle, kemik metastazları arasında da heterojenite söz konusudur. Bu nedenle çalışmamızda kemik metastazlarında lezyonlar arası heterojenitenin moleküler görüntüleme yöntemleri ile belirlenebileceği hipotezi ile, kemik sintigrafisi ile 68Ga-PSMA PET/BT uyumsuzluğunun 177Lu-PSMA tedavisinde PSA yanıtına klinik katkısını araştırdık. Univaryant analizde kemik sintigrafisi>PSMA olması durumu ile hem  $\geq 50$  en iyi PSA yanıtı, hem tedavi bitimi 3. aydaki  $\geq 50$  PSA yanıtı için negatif prediktif faktör olarak bulundu. Uprimny ve arkadaşları 177Lu-PSMA veya Ra223 tedavisi verilen hastalarda, 18F-NaF PET/BT'nin 68Ga-PSMA PET/BT'ye göre daha fazla sayıda metastatik lezyon gösterdiğini (Lezyonların %25'inde 18F-NaF>PSMA), üstelik beklenin aksine 18F-NaF PET'in 68Ga-PSMA PET'e göre daha çok oranda BT korelatı olmayan veya osteolitik lezyon saptandığını belirtmişlerdir (292). Harmon ve arkadaşları ise bu çalışmanın aksine, 18F-NaF PET ve F18-PSMA ile kemikteki metastatik lezyonlardaki uyumsuzluğu lezyon bazında inceledikleri çalışmalarında, kastrasyona duyarlı prostat kanserinde 18F-NaF PET ile F18-PSMA arasında büyük çoğunlukla uyum olduğunu, ancak mKDPK'de F18 PSMA>18F-NaF şeklindeki uzaysal uyumsuzluk sıklığının arttığını saptamışlardır (293). Ra223 tedavisi öncesinde kemik sintigrafisi ile 68Ga-PSMA PET/BT arasındaki uyumsuzluğunu değerlendiren

çalışmalar mevcuttur, ancak bildiğimiz kadarıyla 177Lu-PSMA tedavisinde PSA yanıtını öngören faktörler arasında kemik sintigrafisi ile 68Ga-PSMA PET/BT bulgularının arasındaki uyumsuzluğu araştıran bir çalışma yoktur (294). Çalışmamızda kemik sintigrafisi>PSMA uyumsuzluğunun, PSA yanıtında negatif prediktif olmasını açıklayacak hipotezler: düşük volümde tümör hücresi içeren sklerotik kemik metastazlarında kısmi volüm etkisine bağlı olarak PSMA PET'in yalancı negatif olması, PSMA ekspresyon kaybına bağlı lezyonlar arası heterojenite, nöroendokrin differansiasyon gösteren lezyonların kemik sintigrafisinde pozitif iken PSMA eksprese etmemesi olarak düşünülebilir. Ayrıca, kemik sintigrafisi >PSMA saptanan ve PSA yanıtı vermeyen bazı hastalar PSMA PET-BT ile kemik sintigrafisi arasındaki kısa sürede belirgin agresif seyir göstermiş olabilir ve bu da kemik sintigrafisinde saptanan lezyon sayısının PSMA PET/BT'ye kıyasla daha fazla sayıda olmasını açıklayabilir. Bunun dışında, bu uyumsuzluğun sebebi kemik sintigrafisinin saf sklerotik kemik metastazlarının iyileşme sürecinde tümör hücresi içermese dahi osteoblastik aktivite artışı olarak izlenmeye devam etmesi ve 177Lu-PSMA tedavisi almadan önce yakın tarihli kemoterapi ve ADT alan hastalarımızda “*flare fenomeni*” gibi olası yanlış pozitifliklere bağlı de meydana gelebilir. Çalışmamızda kemik sintigrafisi ile birlikte SPECT/BT çalışması olmaması, lezyon bazında uzaysal uyumu değerlendirmemizi engellemiş, bu nedenle karşılaştırma lezyon bazlı değil hasta bazlı yapılmıştır. Tümör heterojenitesinin, kemik sintigrafisi-PSMA PET/BT uyumsuzluğuna yol açacak yukarıdaki olası diğer sebeplerden ayrıştırılmasının ancak BT ve FDG PET/BT bulguları ile birlikte gruplandırılması ile mümkün olacağı düşünülmüştür. Bu bulgunun moleküler fenotiplendirme ve klinik anlamı açısından kemik sintigrafisi, PSMA PET-BT, FDG PET/BT ve BT bulgularının birlikte değerlendirerek yeni bir gruplandırma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tedavi sırasındaki faktörler incelendiğinde, univaryant analizde bir siklus sonrası LDH'da yüzde azalma oranı hem  $\geq 50$  en iyi PSA yanıtı hem tedavi bitiminde 3. Ayda  $\geq 50$  PSA yanıtı için pozitif prediktif olarak saptanmıştır. Yordanova ve arkadaşları ise bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası bazal LDH düzeyi yüksek olan hastalarda LDH'ı stabil olan veya azalan hastalarda, LDH'da artış izlenen hastalara oranla sağkalımın istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (295). Genetik ve epigenetik sebeplerle (hormonlar, sitokinler vb.)

oksijensiz glikoliz yapma eğiliminde olan malign solid tümörlerde, hipoksiye cevap olarak Hipoksi ile Indüklenen F-1 bağımlı olarak, pirüvattan reversibl laktat dönüşümünü sağlayan LDHA artmaktadır (296). Bu nedenle serum LDH düzeyi de tümör agresyonunu ve progresyonunu göstermekte olup, hızlı ve kolay bir yöntem olmakla birlikte, kalp yetmezliği, anemi, hipotiroidi, otoimmün hastalıklar ve akciğer hastalıklarına bağlı değişebilmektedir (297). Çalışmamızda serum LDH düzeyinde değişikliğe sebep olabilecek olası diğer sebepler analiz edilmemiş olsa da, bir siklus 177Lu-PSMA tedavi sonrasında LDH yanıtının, Yordanova ve arkadaşlarının çalışması birlikte değerlendirildiğinde prediktif ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği; özellikle de tedavi öncesi PSA değerleri düşük, LDH düzeyi yüksek seyreden ve dedifferansiyasyon düşünülen hastalarda tedavi takibine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Univaryant analizde bir siklus sonrası ALP yanıtı oranı,  $\geq\%50$  en iyi PSA yanıtı için pozitif prediktif olarak bulunmuştur, ancak tedavi bitiminde 3. ayda  $\geq\%50$  PSA yanıtını öngörmeye istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Serum ALP düzeyi başlıca karaciğer ve kemikte osteoblast hücrelerinde üretilmekte olup, serumdaki kemik spesifik ALP kemikte prostat kanseri metastatik hücrelerinin kemikte osteoblastik aktivite artışına bağlı olmakla birlikte, kemikteki iyileşme sürecini de yansıtabilir (298, 299). Karaciğer hastalığı olmayanlarda serum total ALP düzeyi, kemik spesifik ALP düzeyini takip etmeye yardımcı olabilir. mKDPK tanılı hastalarda ALP düzeyi kemik metastazı yükü ile korele olup, yüksek iskelet ilişkili olay ve düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (300, 301). Bizim çalışmamızda ise bazal ALP değerinden, bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası ALP yanıtı  $\geq\%50$  en iyi PSA yanıtı ile korele bulunmuştur. Ancak bu korelasyon ne yazık ki tedavi bitimi 3. Aydaki  $\geq\%50$  PSA yanıtı ile görülememiş olup, bunun sebebi çalışmamızda hastaların yaklaşık 1/5 oranında PSA yanıtı olarak edinilmiş direnç geliştirmesi olabilir. Yordanova ve arkadaşları ise hem bazal ALP düzeyinin hem de bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında ALP yanıtının daha yüksek sağkalım ile ilişkilendirmiştir (295). Bu nedenle, 177Lu-PSMA tedavisi ile PSA'da edinilmiş direnç gelişen hastalarda bile, tedavi başlangıcında ALP yanıtı göstermiş olanlarda sağkalıma katkısı olabilir.

Bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında 6. haftada PSA yanıtı oranı çalışmamızda hem univaryant analizde hem de multivaryant analizde, hem  $\geq\%50$  en

iyi PSA yanıtı hem tedavi bitiminde 3. Ayda  $\geq\%50$  PSA yanıtı için pozitif prediktif olan tek faktördür. Rahbar ve arkadaşları ise PSA yanıtlarının sağkalıma etkisine baktıkları çalışmalarında, PCWG3 grubu tarafından tanımlanan PSA yanıtının  $\geq\%50$  olmasının değil, bir siklus Lu177 PSMA tedavisi sonrası PSA'da herhangi bir yanıtın olmasının genel sağkalıma katkı sağladığını saptamışlardır (302). Ahmadzadehfar ve ekibi de benzer şekilde PSA'da bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında PSA'da herhangi bir yanıt sağlanmasının genel sağkalımda istatistiksel anlamlı katkı sağladığını saptamışlardır (303). Buna karşılık, Ahmadzadehfar ve arkadaşları 177Lu-PSMA tedavisinde ilk siklusta herhangi bir PSA yanıtı göstermeyen hastaların  $\%50$ 'sinde 2-3 siklus tedavi sonrasında; Soydal ve arkadaşları ise ilk siklusta  $\geq\%50$  PSA yanıtı göstermeyen hastaların  $\%20$ 'sinde tedavi sonunda  $\geq\%50$  PSA yanıtı gösterdiklerini belirtmişlerdir (303, 304). Bu duruma, Ra223 tedavisinde  $\%35,7$  oranında saptanan, ancak 177Lu-PSMA tedavisinde nadir görüldüğü belirtilen *PSA flare*'inin sebep olabileceği düşünülmüştür (305, 306). *PSA flare*'i tümör hücrelerinin lizisi nedeniyle PSA'nın tümör hücrelerinden dolaşıma salınmasına bağlı olacağı düşünülmekte olup, PCWG3, tedavi başlangıcından itibaren ilk 12 haftalık süreçteki PSA'da artışlarının gözardı edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (91, 306). Bu bilgiler ışığında bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrasında elde edilen PSA yanıtının takibinin prediktif ve prognostik öneme sahip olmasına rağmen, sonraki tedavi sikluslarının devamının kararı açısından tek kriter olarak kullanılmamalıdır.

Hem univaryant, hem multivaryant analizde PSA yanıtını öngören bir siklus sonrası PSA yanıt oranı için eşik değer belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde bir siklus 177Lu-PSMA tedavisi sonrası PSA'da  $\%28,3$  azalma en iyi  $\geq\%50$  PSA yanıtını öngörmeye;  $\%37,5$  azalma ise tedavi bitiminde  $\geq\%50$  PSA yanıtını öngörmeye eşik değer olarak bulunmuştur. Rahbar ve arkadaşları 1 siklus sonrası  $\geq\%20,87$  PSA yanıt oranının genel sağkalım için güçlü bir prognostik faktör olduğunu saptamışlardır (302). Gafita ve arkadaşları ise tedavi başlangıcından itibaren altıncı haftada PSA yanıtının  $\%30$  ve daha fazla olan hastalarda daha uzun genel sağkalım süresi saptamışlardır (305). Çalışmamızın bulguları ile diğer çalışmalar birlikte değerlendirilecek olursa, ilk siklus 177Lu-PSMA tedavisinden sonra 6. haftada PSA'da  $\%25-30$ 'dan daha fazla yanıt olması hem prediktif hem prognostik önem taşımakta olup; PCWG3 tarafından hücre ölümü ile etki eden ajanlarda PSA yanıt



takibi için önerilen PSA yanıt eğrilerinden PSA'da ilk 4-6 haftada %25'i geçmeyen düşüş sonrası, PSA'da bazal değerin üzerine hızla artış olarak belirlenen "tedaviye direnç" in, "edinilmiş direnç" ve "tedaviye yanıt"tan ayrımında %25-37 eşik değerinin 177Lu-PSMA tedavisi için de uygulanabilir olduğunu düşündürmüştür. Bu eğri paternlerinin 177Lu-PSMA tedavisinde sağkalım üzerindeki etkisi de araştırmaya açık bir konudur.

### 5.3. 177Lu-PSMA Tedavisi İlişkili Yan Etkilere Dair Tartışma

Çalışmamızda 177Lu-PSMA tedavisi ile ilişkili en sık görülen yan etkiler sırasıyla lenfopeni (%71,2), anemi (%42,3), lökopeni (%34,6) ve ağız kuruluğudur (%34,6). Gelişen yan etkilerin büyük bir çoğunluğu derece 1 veya 2 şiddetinde olup, %11,5 hastada derece 3 anemi, %25 hastada derece 3-4 lenfopeni, %8 hastada derece 3-4 trombositopeni gelişmiştir. Peter MacCallum Hastanesi tarafından yapılan tek merkezli, tek kollu, prospektif faz 2 çalışmasında da lenfopeni %72 oranında, anemi %28 oranında, nötropeni %30 oranında, trombositopeni %38 oranında görülmüştür (231). Bu yan etki sıklıkları bizim çalışmamızda daha yüksek anemi oranı dışında benzerdir. Benzer şekilde bu çalışmada da yan etkilerin büyük çoğunluğu düşük derece olup, %10 oranında derece 3 anemi, %32 oranında derece 3 lenfopeni, %10 oranında derece 3-4 trombositopeni saptanmıştır (231). Hastaların 177Lu-PSMA tedavisi ile Cabazitaxel arasında randomize edildiği TheraP çalışmasının ilk sonuçlarına göre, 177Lu PSMA tedavisi ile Cabazitaxele kıyasla daha düşük oranda ciddi nötropeni (%4 vs %13), ancak daha yüksek oranda ciddi trombositopeni (%11 vs %0) belirlenmiştir. Ancak bu çalışmaya göre tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek yan etki gelişmesi Cabazitaxel kolunda daha yüksektir (%1 vs %4). Çalışmamızda ciddi anemi gelişen hastaların 1'inde (%16,7), ciddi lenfopeni gelişen hastaların 3'ünde ise (%23) kemiklerde yaygın hastalık mevcuttur. Yaygın ( $\geq$ %50) kemik iliği tutulumu olan hastalarda tedavi güvenirliliği ve etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada ise %22 oranında ciddi anemi, %8 oranında ciddi nötropeni, %26 oranında ciddi trombositopeni saptanmış; ciddi hematotoksite gelişen hastaların %79'unda tümör progresyonu olduğu belirlenmiştir (307). Bizim çalışmamızda ciddi anemi gelişen hastaların %66,7'sinde, ciddi trombositopeni gelişen hastaların %75'inde, ciddi lenfopeni gelişen hastaların %38,5'inde (derece 3-4 hematotoksisite gelişen hastaların

%48,6'sında) kemik iliğinde diffüz progresyon geliştiği görülmüştür. Bu hastaların sadece birine (%7) kemik iliği aspirasyon biyopsisi olup, myelodisplazi veya fibrozis ile uyumlu bulgu saptanmamış, prostat kanseri infiltrasyonu ile uyumlu bulgular izlenmiştir. Tüm hastalarda biyopsi olmaması nedeniyle ciddi hematoksisitenin doğrudan <sup>177</sup>Lu-PSMA toksisitesi mi, kemik iliğinde yaygın tümöral infiltrasyona sebep olan progresyona ikincil mi, yoksa her ikisinin birbirine additif etkisine mi bağlı olduğunun belirlenmesi kesin olarak mümkün değildir. Diffüz kemik iliği progresyonu gelişen hastalarda girişim gerektirebilecek ve/veya acil duruma sebep olabilecek ciddi hematotoksisite gelişmesi olasılığı nedeniyle hastalar yakından takip edilmelidir.

Çalışmamızda %34 oranında görülen ağız kuruluğu yan etkisi Heck ve arkadaşlarının oranı ile benzerdir (%37) (258). Literatürde de çalışmalarda ağız kuruluğu görülme sıklığının çoğunlukla %4 ile %46,6 aralığında değiştiği saptanmıştır (173, 176, 258, 308). Ancak Hofman ve arkadaşlarının faz 2 çalışmasında ağız kuruluğu görülme oranı (%87) bu çalışmalara ve bizim çalışmamıza kıyasla daha yüksek saptanmıştır (181). Bu çalışmadaki yüksek ağız kuruluğu oranı tükrük bezlerini korumak amacıyla herhangi bir yöntem kullanılmamasına bağlı olabilir. Yine Hofman ve arkadaşlarının randomize faz 2 TheraP çalışmasının ASCO toplantısında açıklanan ilk sonuçlarında ise ağız kuruluğu yan etkisi %59 olarak saptanmıştır (224). Radyoterapi ilişkili geri dönüşsüz tükrük salgısında azalma, asiner hücrelerde, glandüler progenitör hücrelerde hasar ve yerini bağ dokuya/fibröz dokuya bırakması, mikroçevrede ve parasempatik innervasyonda bozukluklara bağlı geliştiği düşünülmektedir (309). Ciddi tükrük bezi disfonksiyonu 50 Gy altındaki dozlar için nadirdir ve genellikle geçicidir (309). <sup>177</sup>Lu-PSMA ile yapılan dozimetre çalışmalarında, 1 siklus <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisi ile tükrük bezlerinde absorbe edilen doz 3,97-4,65 Gy arasında değişmekte olup, 6-8 siklus sonrası bile kabul edilebilir düzeyde olmaktadır (194, 310). <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinin tükrük bezleri üzerinde toksisitesi <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT ve tedavi sonrası SPECT/BT çalışmaları ve Tc-perteknetant ile tükrük bezi sintigrafisi ile de belirlenmeye çalışılmış, tedavi ile görüntüleme yöntemleri ile istatistiksel anlamlı toksisite saptanmamıştır (173, 311). Ayrıca, görüntüleme yöntemleri ile ağız kuruluğu semptomları arasında, immünohistokimyasal PSMA ekspresyonu düzeyi ile <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT'de radyoaktif madde tutulumu arasında, PSMA ekspresyon düzeyleri ile tükrük

bezlerinde absorbe edilen dozlar arasında uyum saptanmamıştır (173, 311, 312) 177Lu-PSMA tedavisi ile şüana kadar yapılan çalışmalarda hastalarda oral alımın tamamen bozulmasına sebep olan ciddi (derece 3-4) toksisite raporlanmamış olup, yan etkiler tükürük ikamesi ağız spreyleri/jelleri ve sialogoglar kullanılarak yönetilebilmiştir. Bu yöntemlerin dışında tükürük bezlerini korumak amacıyla eksternal buz uygulaması, vitamin C ve E kullanımı, limon ve masaj uygulaması, amifostin, intraglandüler botulinum ve lokal anestezi kullanılması gibi yöntemler denenmektedir (311, 313, 314).

Çalışmamızda 4 hastada (%7,6) kreatinin artışı, 2 hastada (%4) uzun dönemde GFR'de azalma saptanmıştır. Yordanova ve arkadaşlarının en az üç siklus 177Lu-PSMA tedavisi verilmiş hastalarda yaptıkları retrospektif analizde %29 hastada CTCAE derece 1-2 düzeyinde GFR'de azalma, %25 oranında CTCAE 1-2 düzeyinde kreatinin artışı belirlenmiştir (315). Hofman ve ekibinde ise akut nefrotoksisite %10 oranında görülmüştür (231). Avustralya'da en az iki siklus 177Lu-PSMA tedavisi verilen 195 hastanın retrospektif olarak izlendiği bir çalışmada ise 2 hastada CTCAE'ye göre derece 1-2 akut böbrek hastalığı, 2 hastada GFR'de düşük dereceli azalma saptanmıştır (316). Böbrekler için maksimum maksimum tolere edilebilir absorbe edilen doz 23 Gy olup, hayati tehdit yaratacak nefrotoksisite yaşanmamıştır. Fendler ve arkadaşları dışında (bu çalışmada iki siklus tedavi sonrasında GFR'de derece 1-2 latent azalma %53 oranında saptanmıştır) çalışmalarda derece 1-2 düzeyinde nefrotoksisite oranı düşüktür. Bu nedenle böbrekler her ne kadar doz kısıtlayıcı organ olsa da, nefrotoksisitenin takibi ve yönetimi özellikle kastrasyona duyarlı dönemdeki prostat kanseri tedavisinde, mKDPK'de ilk hat tedavi seçeneği olarak kullanımı gibi yüksek sağkalım beklentisi olan hastalarda ve alfa yayıcı PSMA işaretli tedavilerde daha önem kazanacaktır (184).

#### **5.4. Çalışmanın Limitasyonları**

- 1- Çalışmamız tek kollu, tek merkezli, randomize olmayan bir çalışma olup, 177Lu-PSMA tedavisinin etkinliğinin, Docetaxel tedavisi sonrası kullanılan diğer tedavi ajanları ve/veya placebo ile randomize edildiği, kontrollü faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır.

- 2- Hastalarımızın küçük bir kısmında devam eden tedavi ve kısa süreli takip süreci nedeniyle, uzun dönem takiple sağkalım analizi yapmak daha doğru olacaktır.
- 3- Az hasta sayısı ve hasta grubumuzun yüksek heterojenite göstermesi nedeniyle univaryant ve multivaryant analizde subgruplarda yeterli sayının sağlanmamış olması, PSA yanıtı için prediktif olması öngörülen bazı parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı saptanmamasına neden olmuş olabilir.
- 4- Çalışmamızda 177Lu-PSMA tedavisinin etkinliğini öngören faktörlerin belirlenmesinde, tedavi etkinliği parametresi olarak PSA yanıtı kullanılmıştır. Ancak PSA, kastrasyon direnci gelişmiş ve dedifferansiye ve yaygın heterojen tümör yükü bulunan bu heterojen hasta grubunda tek başına yanıt göstergesi olmayabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- 177Lu-PSMA tedavisinin Docetaxel ve 2. jenerasyon anti-androjenik tedavi sonrası hastaların yaklaşık yarısında PSA yanıtı ve 17 aylık sağkalım görüldü. Klinik olarak ağrı şiddetinde azalma ve analjezik kullanımında azalmaya belirgin katkısı olduğu saptandı. 177Lu-PSMA tedavisinin ağrı palyasyonu ve ağrı ilişkili morbiditeleri, aşırı/yanlış analjezik kullanımına bağlı toksisite/yan etkileri azaltması açısından başarılı bir tedavi yöntemi olabileceği düşünüldü.
- 2- 68Ga-PSMA PET/BT ile yanıt değerlendirildiğinde, tedavi yanıtı kriterlerinde çalışmalar arasında belirgin heterojenite saptandı. Yaygın metastatik odak içeren, intratümöral heterojeniteye bağlı tedaviye farklı yanıt gösteren lezyonların olması nedeniyle, PERCIST/EORTC kriterleri 177Lu-PSMA tedavi yanıtı değerlendirmesine yetersiz kalmakta olup, tüm lezyonların (metabolik tümör yükü) değerlendirildiği, multipl moleküler görüntüleme yöntemlerinin dahil edildiği 177Lu-PSMA tedavisine özgü standardize tedavi yanıtı kriterleri belirlenmelidir.
- 3- Biyokimyasal yanıt değerlendirmesinde PSA, kastrasyon direnci gelişmiş, dedifferansiye olmuş hasta grubunda tek başına yanıt göstergesi olmayabilir. Bu nedenle PSA'ya ek olarak ALP, LDH yanıtlarına bakılmalıdır.
- 4- Çalışmalarda sıkça belirlenmiş olan en iyi PSA yanıtı, tedavi etkinliğini doğru şekilde göstermeyebilir. Hastalarımızın beşte birinde 177Lu-PSMA tedavisi ile PSA yanıtı saptanmış olmasına rağmen, bu PSA yanıtı tedavi sonrası üç aylık takip boyunca sürdürülebilir olmayıp, “edinilmiş direnç” geliştiği saptanmıştır. Bu nedenle hastalık takibine ve tedavi etkinliğinin belirlenmesine “edinilmiş direnç” kavramı dahil edilmelidir.
- 5- Yaygın intratümöral heterojenite bulunan mKDPKli olgularda tedavi yanıtının değerlendirmesinde moleküler görüntüleme yöntemleri, klinik yanıt ve biyokimyasal yanıt eğri paternlerinin birlikte değerlendirilmelidir.
- 6- Çalışmamızda univaryant analizde 177Lu-PSMA tedavisinin PSA yanıtı üzerindeki etkinliği açısından en önemli faktörlerin tedavi öncesinde moleküler görüntüleme yöntemlerinden elde edilen, özellikle de heterojenitenin

moleküler görüntüleme yöntemleri ile fenotiplendirmesine dayanan değişkenler olduğu belirlenmiştir.

- 7- <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinin PSA yanıtı üzerindeki etkinliğini öngören ve multivaryant analizde anlamlığını koruyan, bir siklus sonrası PSA yanıt oranı, PCWG3 tarafından belirlenen PSA yanıt eğri paternlerinin <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinde yanıt takibinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür. Bu eğri paternlerinin sağkalıma olan katkısı araştırmaya açık bir konudur.

## 7. KAYNAKLAR

1. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016 [Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/)].
2. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180-92.
3. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(2):325-34.
4. Australian NZU, Prostate Cancer Trials G, Australian Nuclear S, Technology O, Endocyte,. A Trial of 177Lu-PSMA617 Theranostic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer 2020 [updated August 14, 2020. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392428>].
5. Endocyte. Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer 2020 [Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511664>].
6. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*: Saunders/Elsevier; 2006.
7. McNeal JE. Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent views. *Prostate*. 1980;1(1):3-13.
8. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40.
9. McNeal JE. The anatomic heterogeneity of the prostate. *Progress in clinical and biological research*. 1980;37:149-60.
10. Tanagho EA. Legends in urology. *The Canadian journal of urology*. 2010;17(2):5058-62.
11. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

13. American Cancer Society. Lifetime Risk of Developing or Dying from Cancer [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>].
14. Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV, Karakiewicz PI, Moul JW, Scher HI, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2013;64(6):905-15.
15. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003;169(2):517-23.
16. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281(17):1591-7.
17. Tan DSW, Mok TSK, Rebbeck TR. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*. 2015;34(1):91-101.
18. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, 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;2013:560857.
19. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012;30(2):143-8.
20. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 4.2019) [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)].
21. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, Hoh IM, Li J, Clouston D, et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(7):1002-10.
22. Cybulski C, Huzarski T, Gorski B, Masojc B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk. *Cancer Res*. 2004;64(8):2677-9.
23. 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. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53.



24. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*. 2012;366(2):141-9.
25. 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. *Cancer Causes Control*. 2007;18(1):41-50.
26. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):87-117.
27. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016;16(1):845-.
28. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*. 2015;14:125-.
29. Handayani R, Rice L, Cui Y, Medrano TA, Samedi VG, Baker HV, et al. Soy isoflavones alter expression of genes associated with cancer progression, including interleukin-8, in androgen-independent PC-3 human prostate cancer cells. *J Nutr*. 2006;136(1):75-82.
30. Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem*. 2006;6(5):389-406.
31. Demark-Wahnefried W, Moyad MA. Dietary intervention in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2007;17(3):168-74.
32. Burton AJ, Tilling KM, Holly JM, Hamdy FC, Rowlands M-AE, Donovan JL, et al. Metabolic imbalance and prostate cancer progression. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2010;1(4):248-71.
33. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health*. 2010;100(4):693-701.

34. Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Res.* 1941;1(4):293-7.
35. 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.* 1996;77(5):934-40.
36. Waltering KK, Helenius MA, Sahu B, Manni V, Linja MJ, Janne OA, et al. Increased expression of androgen receptor sensitizes prostate cancer cells to low levels of androgens. *Cancer Res.* 2009;69(20):8141-9.
37. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective Study of Sex Hormone Levels and Risk of Prostate Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1996;88(16):1118-26.
38. Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, Garlanda C, Mantovani A, Jaillon S. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology.* 2013;218(11):1402-10.
39. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(4):256-69.
40. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, De Santis M, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018. European Association of Urology Guidelines 2018 Edition. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.
41. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Early Detection (Version 2.2019) [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf).
42. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian journal of surgical oncology.* 2012;3(2):120-9.
43. 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. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156-61.

44. Lujan M, Paez A, Llanes L, Miravalles E, Berenguer A. Prostate specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2001;4(3):146-9.
45. Partin AW, Brawer MK, Subong EN, Kelley CA, Cox JL, Bruzek DJ, et al. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998;1(4):197-203.
46. 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. *Prostate.* 2013;73(16):1796-802.
47. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004;351(2):125-35.
48. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005;294(4):433-9.
49. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993;42(4):365-74.
50. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008;54(3):581-8.
51. Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, Mittal S, Cosiano MF, Ballman KV, et al. Use of Digital Rectal Examination as an Adjunct to Prostate Specific Antigen in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. *J Urol.* 2018;199(4):947-53.
52. Parker C, Committee obotEG, Gillessen S, Committee obotEG, Heidenreich A, Committee obotEG, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl\_5):v69-v77.
53. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective. *Radiology.* 2007;243(1):28-53.

54. Appayya MB, Johnston EW, Punwani S. The role of multi-parametric MRI in loco-regional staging of men diagnosed with early prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2015;25(6):510-7.
55. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-45.
56. 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. *J Urol.* 2017;198(3):583-90.
57. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol.* 2010;57(4):551-8.
58. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019.
59. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42.
60. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
61. 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 Cancer J Clin.* 2017;67(3):245-53.

62. Mao Y, Hedgire S, Prapruttam D, Harisinghani M. Imaging of Pelvic Lymph Nodes. *Current Radiology Reports*. 2014;2(11):70.
63. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Silver B, Henry L, et al. Clinical utility of percent-positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Mol Urol*. 2000;4(3):171-5;discussion 7.
64. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*. 2018;199(3):683-90.
65. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-29.
66. Team NGU. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Prostate cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)  
Copyright (c) NICE 2019.; 2019.
67. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol*. 2003;170(6 Pt 2):S21-5; discussion S6-7.
68. Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, Steyerberg EW, van der Kwast TH, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol*. 2016;29(6):630-6.
69. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, Jr., et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2215-20.
70. Wilczak W, Wittmer C, Clauditz T, Minner S, Steurer S, Buscheck F, et al. Marked Prognostic Impact of Minimal Lymphatic Tumor Spread in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018;74(3):376-86.

71. Acosta AM, Al Rasheed MRH, Rauscher GH, Vormittag E, Mon KS, Sharif A, et al. Tumor necrosis in radical prostatectomies with high-grade prostate cancer is associated with multiple poor prognostic features and a high prevalence of residual disease. *Hum Pathol.* 2018;75:1-9.
72. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1499-507.
73. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms [Available from: <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate>].
74. 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. *Eur Urol.* 2012;61(3):480-7.
75. Montironi R, Hammond EH, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, et al. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. *Virchows Arch.* 2014;465(6):623-8.
76. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1415-24.
77. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-29.
78. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):43-54.
79. 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. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2546-53.

80. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2007 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1596-605.
81. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3984-90.
82. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3973-8.
83. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965-74.
84. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 2):S42-6; discussion S6-7.
85. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA*. 2005;294(4):433-9.
86. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol*. 2015;67(6):1009-16.
87. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(1):46-55.

88. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(5):417-28.
89. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):747-56.
90. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2):178-211.
91. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano CS, Halabi S, Smith MR, et al. The Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) consensus for trials in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol.* 2015;33(15\_suppl):5000-.
92. Koochekpour S. Androgen receptor signaling and mutations in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2010;12(5):639-57.
93. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol.* 2015;4(3):365-80.
94. Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen H, et al. A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion-resistant growth. *Cancer Res.* 2009;69(6):2305-13.
95. Chen T, Wang LH, Farrar WL. Interleukin 6 activates androgen receptor-mediated gene expression through a signal transducer and activator of transcription 3-dependent pathway in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2000;60(8):2132-5.
96. Isikbay M, Otto K, Kregel S, Kach J, Cai Y, Vander Griend DJ, et al. Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer. *Horm Cancer.* 2014;5(2):72-89.



97. Beltran H, Rickman DS, Park K, Chae SS, Sboner A, MacDonald TY, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov.* 2011;1(6):487-95.
98. Tan HL, Sood A, Rahimi HA, Wang W, Gupta N, Hicks J, et al. Rb loss is characteristic of prostatic small cell neuroendocrine carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(4):890-903.
99. Park SI, Shah AN, Zhang J, Gallick GE. Regulation of angiogenesis and vascular permeability by Src family kinases: opportunities for therapeutic treatment of solid tumors. *Expert Opin Ther Targets.* 2007;11(9):1207-17.
100. Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, Park K, Downing SR, MacDonald TY, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol.* 2013;63(5):920-6.
101. Huang Y, Jiang X, Liang X, Jiang G. Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett.* 2018;15(5):6063-76.
102. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18.
103. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer.* 2008;112(11):2393-400.
104. Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE, Gleave M, Kapoor A, et al. 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J.* 2019;13(10):307-14.
105. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;368(2):138-48.
106. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009;324(5928):787-90.

107. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
108. Lohiya V, Aragon-Ching JB, Sonpavde G. Role of Chemotherapy and Mechanisms of Resistance to Chemotherapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Medicine Insights Oncology.* 2016;10(Suppl 1):57-66.
109. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):117-24.
110. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
111. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
112. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
113. Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, Hauke RJ, Hoffman KE, Kungel TM, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2015;33(9):1078-85.
114. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152-60.
115. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.

116. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
117. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2020;21(1):162-74.
118. Van de Voorde M, Van Hecke K, Cardinaels T, Binnemans K. Radiochemical processing of nuclear-reactor-produced radiolanthanides for medical applications. *Coord Chem Rev.* 2019;382:103-25.
119. Sugiura G, Kuhn H, Sauter M, Haberkorn U, Mier W. Radiolabeling strategies for tumor-targeting proteinaceous drugs. *Molecules.* 2014;19(2):2135-65.
120. Gudkov SV, Shilyagina NY, Vodeneev VA, Zvyagin AV. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1).
121. 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-.
122. Kassis AI. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. *Semin Nucl Med.* 2008;38(5):358-66.
123. Yang S, Gao H. Nanoparticles for modulating tumor microenvironment to improve drug delivery and tumor therapy. *Pharmacol Res.* 2017;126:97-108.
124. Preface, Executive Summary and Glossary. *Ann ICRP.* 2007;37(2-4):9-34.
125. Arslan N. The Effects of Radiation on Biological Systems/Radyasyonun Biyolojik Sistemler Uzerindeki Etkileri. *Nuclear Medicine Seminars.* 2017;3:178+.
126. Banerjee S, Pillai MRA, Knapp FF. Lutetium-177 Therapeutic Radiopharmaceuticals: Linking Chemistry, Radiochemistry, and Practical Applications. *Chem Rev.* 2015;115(8):2934-74.
127. Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2005;46 Suppl 1:4s-12s.
128. Ashutosh D, Knapp FF, Pillai MRA. Targeted Radionuclide Therapy - An Overview. *Current Radiopharmaceuticals.* 2013;6(3):152-80.

129. Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. Radionuclide Therapy of Metastatic Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2019;49(4):313-25.
130. Qaim Syed M. Therapeutic radionuclides and nuclear data. *Radiochimica Acta* 2001. p. 297.
131. Murray D, McEwan AJ. Radiobiology of systemic radiation therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22(1):1-23.
132. Azzam EI, de Toledo SM, Little JB. Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from  $\alpha$ -particle irradiated to nonirradiated cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2001;98(2):473-8.
133. Sowa Resat MB, Morgan WF. Radiation-induced genomic instability: a role for secreted soluble factors in communicating the radiation response to non-irradiated cells. *J Cell Biochem.* 2004;92(5):1013-9.
134. Narayanan PK, Goodwin EH, Lehnert BE. Alpha particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells. *Cancer Res.* 1997;57(18):3963-71.
135. Narayanan PK, LaRue KE, Goodwin EH, Lehnert BE. Alpha particles induce the production of interleukin-8 by human cells. *Radiat Res.* 1999;152(1):57-63.
136. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol.* 2016;13(4):226-35.
137. Carter RE, Feldman AR, Coyle JT. Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(2):749-53.
138. Mhaweche-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology.* 2007;50(4):472-83.
139. Grauer LS, Lawler KD, Marignac JL, Kumar A, Goel AS, Wolfert RL. Identification, purification, and subcellular localization of prostate-specific membrane antigen PSM' protein in the LNCaP prostatic carcinoma cell line. *Cancer Res.* 1998;58(21):4787-9.

140. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46(6):522-35.
141. Yao V, Berkman CE, Choi JK, O'Keefe DS, Bacich DJ. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *Prostate.* 2010;70(3):305-16.
142. Minner S, Wittmer C, Graefen M, Salomon G, Steuber T, Haese A, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate.* 2011;71(3):281-8.
143. Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, Li H, Moller P, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol.* 2007;38(5):696-701.
144. Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, Fiorentino M, Lis R, Hendrickson WK, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(12):2354-63.
145. Miyahira AK, Pienta KJ, Morris MJ, Bander NH, Baum RP, Fendler WP, et al. Meeting report from the Prostate Cancer Foundation PSMA-directed radionuclide scientific working group. *Prostate.* 2018;78(11):775-89.
146. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res.* 1999;59(13):3192-8.
147. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997;3(1):81-5.
148. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2004;91(3):528-39.
149. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer.* 1998;82(11):2256-61.

150. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, Xia Y, Kim S, Navarro V, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1998;58(18):4055-60.
151. Murphy GP, Maguire RT, Rogers B, Partin AW, Nelp WB, Troychak MJ, et al. Comparison of serum PSMA, PSA levels with results of Cytogen-356 ProstaScint scanning in prostatic cancer patients. *The Prostate.* 1997;33(4):281-5.
152. Rosenthal SA, Haseman MK, Polascik TJ. Utility of capromab pendetide (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer. *Tech Urol.* 2001;7(1):27-37.
153. Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiologic clinics of North America.* 2007;45(1):207-22.
154. Troyer JK, Feng Q, Beckett ML, Wright GL, Jr. Biochemical characterization and mapping of the 7E11-C5.3 epitope of the prostate-specific membrane antigen. *Urologic oncology.* 1995;1(1):29-37.
155. Smith-Jones PM, Vallabahajosula S, Goldsmith SJ, Navarro V, Hunter CJ, Bastidas D, et al. In vitro characterization of radiolabeled monoclonal antibodies specific for the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen. *Cancer research.* 2000;60(18):5237-43.
156. 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. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(1):28-39.
157. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA–PET in prostate cancer management. *Nature Reviews Urology.* 2016;13(4):226-35.
158. Haberkorn U, Eder M, Kopka K, Babich JW, Eisenhut M. New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Ligands for Diagnosis and Therapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):9-15.
159. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Hull WE, Wangler C, Mier W, et al. <sup>68</sup>Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.* 2012;23(4):688-97.
160. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. (<sup>68</sup>Ga)-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary

- staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol.* 2018;36(4):519-27.
161. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;195(5):1436-43.
162. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56(5):668-74.
163. Sanchez-Crespo A. Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot.* 2013;76:55-62.
164. Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Kostakoglu L, Milowsky MI, Nanus DM, Bander NH. Radioimmunotherapy of prostate cancer using 90Y- and 177Lu-labeled J591 monoclonal antibodies: effect of multiple treatments on myelotoxicity. *Clin Cancer Res.* 2005;11(19 Pt 2):7195s-200s.
165. 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. *Clin Cancer Res.* 2013;19(18):5182-91.
166. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(7):1280-92.
167. Dash A, Pillai MRA, Knapp FF, Jr. Production of (177)Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging* (2010). 2015;49(2):85-107.
168. Benesova M, Schafer M, Bauder-Wust 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. *J Nucl Med.* 2015;56(6):914-20.
169. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. <sup>68</sup>Ga- and <sup>177</sup>Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1169-76.
170. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T, et al. Systemic Radioligand Therapy with (<sup>177</sup>)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;196(2):382-91.
171. 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. *J Nucl Med.* 2016;57(Suppl 3):97s-104s.
172. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, Hofman MS. Prostate-specific membrane antigen theranostics: therapy with lutetium-177. *Current Opinion in Urology.* 2018;28(2):197-204.
173. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kurpig S, Bogemann M, Claesener M, Eppard E, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (<sup>177</sup>)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI research.* 2015;5(1):114.
174. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kurpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff CD, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget.* 2016;7(11):12477-88.
175. Rahbar K, Schmidt M, Heinzl A, Eppard E, Bode A, Yordanova A, et al. Response and Tolerability of a Single Dose of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Nucl Med.* 2016;57(9):1334-8.
176. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. <sup>177</sup>Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of



- Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med.* 2016;57(7):1006-13.
177. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, Delker A, Boning G, Gildehaus FJ, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* 2017;8(2):3581-90.
178. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schafers M, Essler M, et al. German Multicenter Study Investigating <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017;58(1):85-90.
179. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(3):352-60.
180. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With (<sup>177</sup>)Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(2):275-85.
181. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):825-33.
182. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, et al. Third-line treatment and (<sup>177</sup>)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(3):496-508.
183. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium (<sup>177</sup>)PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci.* 2017;64(1):52-60.
184. Iravani A, Violet J, Azad A, Hofman MS. Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(1):38-52.

185. Brauer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schafers M, Bogemann M, et al. (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(10):1663-70.
186. 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). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536-44.
187. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 1991;21(1):109-22.
188. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy Dose–Volume Effects on Salivary Gland Function. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. 2010;76(3, Supplement):S58-S63.
189. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1847-56.
190. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegrab A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, et al. Dosimetry for 177Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):42-51.
191. Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, Demirci E, Abuqbeith M, Ocak M, et al. 177Lu-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. *Molecular imaging and radionuclide therapy*. 2017;26(2):62-8.
192. 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 SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(5):788-800.
193. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, D'Alessandria C, Maurer T, Retz M, et al. Radiation Dosimetry for (177)Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant

- Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. *J Nucl Med.* 2017;58(3):445-50.
194. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, Sandhu S, Akhurst T, Iravani A, et al. Dosimetry of (177)Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *J Nucl Med.* 2019;60(4):517-23.
195. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L, Schäfers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in 177Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI research.* 2018;8(1):32.
196. Demir M, Abuqbeitah M, Uslu-Beşli L, Yıldırım Ö, Yeyin N, Çavdar İ, et al. Evaluation of radiation safety in 177Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol Prot.* 2016;36(2):269-78.
197. Paes FM, Serafini AN. Systemic Metabolic Radiopharmaceutical Therapy in the Treatment of Metastatic Bone Pain. *Semin Nucl Med.* 2010;40(2):89-104.
198. Parker C, Nilsson D, Heinrich S, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
199. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al. Samarium-153-lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* 2004;63(5):940-5.
200. Blake GM, Zivanovic MA, Blaquiére RM, Fine DR, McEwan AJ, Ackery DM. Strontium-89 therapy: Measurement of absorbed dose to skeletal metastases. *J Nucl Med.* 1988;29(4):549-57.
201. Maxon HR, Deutsch EA, Thomas SR, Libson K, Lukes SJ, Williams CC, et al. Re-186(Sn) HEDP for treatment of multiple metastatic foci in bone: human biodistribution and dosimetric studies. *Radiology.* 1988;166(2):501-7.
202. Han SH, De Klerk JMH, Tan S, Van het Schip AD, Derksen BH, Van Dijk A, et al. The placorhen study: A double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with 186re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *J Nucl Med.* 2002;43(9):1150-6.

203. Liepe K, Kropp J, Runge R, Kotzerke J. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. *Br J Cancer*. 2003;89(4):625-9.
204. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
205. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. 1949:191-205.
206. ESMO. Oncology PRO [Available from: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/practice-tools/performance-scales>].
207. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Todd B, Soloway S, Raymond J, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*. 1988;61(1):195-202.
208. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1999;35(13):1773-82.
209. Menefee M, Paz-Fumagalli R, Marlow L, Copland J. P3.02c-086 Genomic Heterogeneity in Tumors Demonstrating a Mixed Response to Nivolumab for Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Topic: IT Biomarkers. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):S1330-S1.
210. Basch E, Trentacosti AM, Burke LB, Kwitkowski V, Kane RC, Autio KA, et al. Pain palliation measurement in cancer clinical trials: the US Food and Drug Administration perspective. *Cancer*. 2014;120(5):761-7.
211. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Sullivan M. EORTC QLQ-C30 scoring manual: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 1995.
212. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Zee B, Tu D, Pater J. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur J Cancer*. 2005;41(2):280-7.

213. Cancer Therapy Evaluation Programme. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 2017 [Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)].
214. Hofman MS, Emmett L, Violet J, A YZ, Lawrence NJ, Stockler M, et al. TheraP: a randomized phase 2 trial of (177) Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int.* 2019;124 Suppl 1:5-13.
215. Yadav MP, Ballal S, Bal C, Sahoo RK, Damle NA, Tripathi M, et al. Efficacy and Safety of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med.* 2020;45(1):19-31.
216. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2012;13(10):983-92.
217. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozgüroglu M, Hansen S, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2402-8.
218. Schmid SC, Geith A, Böker A, Tauber R, Seitz AK, Kuczyk M, et al. Enzalutamide After Docetaxel and Abiraterone Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Adv Ther.* 2014;31(2):234-41.
219. Lortot Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol.* 2013;24(7):1807-12.
220. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1802-7.
221. Sonpavde G, Bhor M, Hennessy D, Bhowmik D, Shen L, Nicacio L, et al. Sequencing of Cabazitaxel and Abiraterone Acetate After Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Treatment Patterns and Clinical

- Outcomes in Multicenter Community-Based US Oncology Practices. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):309-18.
222. Caffo O, De Giorgi U, Fratino L, Alesini D, Zagonel V, Facchini G, et al. Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: Results of an Italian Multicentre Study. *Eur Urol*. 2015;68(1):147-53.
223. Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, Lorente D, Ferraldeschi R, Bianchini D, et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol*. 2014;66(3):459-65.
224. Hofman MS, Emmett L, Sandhu SK, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. TheraP: A randomised phase II trial of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: Initial results (ANZUP protocol 1603). *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl):5500-.
225. Rahbar K, Bögeman M, Yordanova A, Eveslage M, Schäfers M, Essler M, et al. Delayed response after repeated (<sup>177</sup>)Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):243-6.
226. Kanao K, Ito T, Takahara K, Ando R, Yasui T, Shiroki R, et al. Prostate-specific antigen response patterns during cabazitaxel therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(11):1043-8.
227. Khreish F, Ebert N, Ries M, Maus S, Rosar F, Bohnenberger H, et al. (225)Ac-PSMA-617/(177)Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):721-8.
228. Kratochwil C, Giesel FL, Heussel CP, Kazdal D, Endris V, Nientiedt C, et al. Patients Resistant Against PSMA-Targeting  $\alpha$ -Radiation Therapy Often Harbor Mutations in DNA Damage-Repair-Associated Genes. *J Nucl Med*. 2020;61(5):683-8.
229. Peter MacCallum Cancer Centre A. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Therapy and Olaparib in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer 2020 [Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03874884>].

230. Farolfi A, Fendler W, Irvani A, Haberkorn U, Hicks R, Herrmann K, et al. Theranostics for Advanced Prostate Cancer: Current Indications and Future Developments. *European urology oncology*. 2019;2(2):152-62.
231. Violet J, Sandhu S, Irvani A, Ferdinandus J, Thang SP, Kong G, et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of (177)Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2020;61(6):857-65.
232. Irvani A, Violet J, Azad A, Hofman MS. Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23(1):38-52.
233. Spratt DE, Gavane S, Tarlinton L, Fareedy SB, Doran MG, Zelefsky MJ, et al. Utility of FDG-PET in clinical neuroendocrine prostate cancer. *Prostate*. 2014;74(11):1153-9.
234. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of (177)Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):15-22.
235. Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, Rodrigues DN, Gurel B, Bertan C, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76(4):469-78.
236. Gupta M, Choudhury P, Rawal S, Goel H, Rao S. Evaluation of response in patients of metastatic castration resistant prostate cancer undergoing systemic radiotherapy with lutetium177-prostate-specific membrane antigen: A comparison between response evaluation criteria in solid tumors, positron-emission tomography response criteria in solid tumors, European organization for research and treatment of cancer, and MDA criteria assessed by gallium 68-prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography-computed tomography. *Urology Annals*. 2019;11(2):155-62.
237. Acar E, Özdoğan Ö, Aksu A, Derebek E, Bekiş R, Çapa Kaya G. The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of 177Lu-PSMA I&T therapy response and survival. *Ann Nucl Med*. 2019;33(9):681-8.

238. Alamiri J, Ahmed ME, Andrews JR, Dundar A, Motterle G, Karnes J, et al. Radiographic paradoxical response in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) undergoing treatment with second-generation hormone therapy (second-HT). *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl):5577-.
239. Bryce AH, Alumkal JJ, Armstrong A, Higano CS, Iversen P, Sternberg CN, et al. Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(2):221-7.
240. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Renzi R, Borghesi M, et al. (11)C-Choline PET/CT in castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):84-91.
241. Gupta M, Choudhury PS, Rawal S, Karthikeyan G, Talwar V, Dutta KD, et al. Safety Profile and Therapeutic Efficacy of One Cycle of Lu177-PSMA in End-Stage Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients with Low Performance Status. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019;53(6):423-31.
242. Aghdam RA, Amoui M, Ghodsirad M, Khoshbakht S, Mofid B, Kaghazchi F, et al. Efficacy and safety of (177)Lutetium-prostate-specific membrane antigen therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: First experience in West Asia - A prospective study. *World J Nucl Med*. 2019;18(3):258-65.
243. Heck MM, Retz M, Tauber R, Knorr K, Kratochwil C, Eiber M. [PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer]. *Urologe A*. 2017;56(1):32-9.
244. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1210-7.
245. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1147-56.
246. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride



- for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):678-86.
247. van Kalmthout L, Braat A, Lam M, van Leeuwen R, Krijger G, Ververs T, et al. First Experience With <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Therapy for Advanced Prostate Cancer in the Netherlands. *Clin Nucl Med*. 2019;44(6):446-51.
248. Marinova M, Alamdar R, Ahmadzadehfar H, Essler M, Attenberger U, Mücke M, et al. Improving quality of life in patients with metastatic prostate cancer following one cycle of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy: a pilot study. *Nuklearmedizin*. 2020.
249. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer*. 2000;8(3):175-9.
250. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Katsouda E, Galanos A, Vlahos L. Assessment of anxiety and depression in advanced cancer patients and their relationship with quality of life. *Qual Life Res*. 2005;14(8):1825-33.
251. de Rooij BH, Thong MSY, van Rooij J, Bonhof CS, Husson O, Eindhoven NPM. Optimistic, realistic, and pessimistic illness perceptions; quality of life; and survival among 2457 cancer survivors: the population-based PROFILES registry. *Cancer*. 2018;124(17):3609-17.
252. Loriot Y, Massard C, Albiges L, Palma MD, Blanchard P, Bossi A, et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol*. 2012;30(5\_suppl):213-.
253. Angelergues A, Maillet D, Flechon A, Ozguroglu M, Mercier F, Guillot A, et al. Duration of response to androgen-deprivation therapy (ADT) and efficacy of secondary hormone therapy, docetaxel (D), and cabazitaxel (C) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2014;32(4\_suppl):282-.
254. Torquato S, Pallavajjala A, Goldstein A, Toro PV, Silberstein JL, Lee J, et al. Genetic Alterations Detected in Cell-Free DNA Are Associated With Enzalutamide and Abiraterone Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JCO Precision Oncology*. 2019(3):1-14.

255. Yamada Y, Matsubara N, Tabata K-I, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, et al. Abiraterone acetate after progression with enzalutamide in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multi-center retrospective analysis. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):471-.
256. van Soest RJ, van Royen ME, de Morrée ES, Moll JM, Teubel W, Wiemer EAC, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(18):3821-30.
257. Giorgi UD, Severi S, Sarnelli A, Sansovini M, Monti M, Gurioli G, et al. Circulating androgen receptor (AR) gene amplification and resistance to <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results of a phase II clinical trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(15\_suppl):3020-.
258. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, Retz M, D'Alessandria C, Maurer T, et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with (<sup>177</sup>)Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;75(6):920-6.
259. Gadot M, Davidson T, Aharon M, Atenafu EG, Malki A, Levartovsky M, et al. Clinical Variables Associated with PSA Response to Lutetium-177-PSMA ([<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617) Radionuclide Treatment in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1078.
260. Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, et al. Predictors of Response to Radioligand Therapy of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. *J Nucl Med*. 2017;58(2):312-9.
261. Drake CG. Visceral metastases and prostate cancer treatment: 'die hard,' 'tough neighborhoods,' or 'evil humors'? *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(11):974-80.
262. Pouessel D, Gallet B, Bibeau F, Avancès C, Iborra F, Sénesse P, et al. Liver metastases in prostate carcinoma: clinical characteristics and outcome. *BJU Int*. 2007;99(4):807-11.

263. Akfirat C, Zhang X, Ventura A, Berel D, Colangelo ME, Miranti CK, et al. Tumour cell survival mechanisms in lethal metastatic prostate cancer differ between bone and soft tissue metastases. *J Pathol*. 2013;230(3):291-7.
264. Cui P-F, Cong X-F, Gao F, Yin J-X, Niu Z-R, Zhao S-C, et al. Prognostic factors for overall survival in prostate cancer patients with different site-specific visceral metastases: A study of 1358 patients. *World J Clin Cases*. 2020;8(1):54-67.
265. Mikah P, Krabbe L-M, Eminaga O, Herrmann E, Papavassilis P, Hinkelammert R, et al. Dynamic changes of alkaline phosphatase are strongly associated with PSA-decline and predict best clinical benefit earlier than PSA-changes under therapy with abiraterone acetate in bone metastatic castration resistant prostate cancer. *BMC Cancer*. 2016;16:214-.
266. Heinrich D, Bruland Ø, Guise TA, Suzuki H, Sartor O. Alkaline phosphatase in metastatic castration-resistant prostate cancer: reassessment of an older biomarker. *Future Oncology*. 2018;14(24):2543-56.
267. Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. *Clin Liver Dis*. 2012;16(2):199-229.
268. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91(12):2214-21.
269. Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):94.
270. Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):25-36.
271. Mori K, Kimura S, Parizi MK, Enikeev DV, Glybochko PV, Seebacher V, et al. Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase in Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(6):409-18.
272. Armstrong AJ, Eisenberger MA, Halabi S, Oudard S, Nanus DM, Petrylak DP, et al. Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(3):549-59.

273. Prins RC, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, Alumkal JJ, Graff JN, Eilers KM, et al. C-reactive protein as an adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): Confirmatory results. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2012;30(1):33-7.
274. Landry A, Docherty P, Ouellette S, Cartier LJ. Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2017;63(6):e316-e23.
275. Kamiya N, Akakura K, Suzuki H, Isshiki S, Komiya A, Ueda T, et al. Pretreatment Serum Level of Neuron Specific Enolase (NSE) as a Prognostic Factor in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated with Endocrine Therapy. *Eur Urol*. 2003;44(3):309-14.
276. Kohli M, Tan W, Zheng T, Wang A, Montesinos C, Wong C, et al. Clinical and genomic insights into circulating tumor DNA-based alterations across the spectrum of metastatic hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer. *EBioMedicine*. 2020;54:102728.
277. Rathke H, Holland-Letz T, Mier W, Flechsig P, Mavriopoulou E, Röhrich M, et al. Response Prediction of (177)Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy Using Prostate-Specific Antigen, Chromogranin A, and Lactate Dehydrogenase. *J Nucl Med*. 2020;61(5):689-95.
278. Seifert R, Seitzer K, Herrmann K, Kessel K, Schäfers M, Kleesiek J, et al. Analysis of PSMA expression and outcome in patients with advanced Prostate Cancer receiving (177)Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. *Theranostics*. 2020;10(17):7812-20.
279. Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):323-34.
280. Ito T, Yamamoto S, Ohno Y, Namiki K, Aizawa T, Akiyama A, et al. Up-regulation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer after androgen deprivation therapy, degree and androgen independence. *Oncol Rep*. 2001;8(6):1221-4.
281. Bakht MK, Derecichei I, Li Y, Ferraiuolo R-M, Dunning M, Oh SW, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression. 2019;26(2):131.

282. Eidelman E, Twum-Ampofo J, Ansari J, Siddiqui MM. The Metabolic Phenotype of Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2017;7:131.
283. Meziou S, Ringuette Goulet C, Hovington H, Lefebvre V, Lavallée É, Bergeron M, et al. GLUT1 expression in high-risk prostate cancer: correlation with (18)F-FDG-PET/CT and clinical outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(3):441-8.
284. Thang SP, Violet J, Sandhu S, Iravani A, Akhurst T, Kong G, et al. Poor Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Low Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Deemed Ineligible for (177)Lu-labelled PSMA Radioligand Therapy. *European urology oncology.* 2019;2(6):670-6.
285. Rosar F, Ribbat K, Ries M, Linxweiler J, Bartholomä M, Maus S, et al. Neuron-specific enolase has potential value as a biomarker for [(18)F]FDG/[(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET mismatch findings in advanced mCRPC patients. *EJNMMI research.* 2020;10(1):52.
286. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, Hicks RJ, Ravi Kumar AS, Iravani A, et al. Prognostic biomarkers in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving [177Lu]-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(10):2322-7.
287. Im H-J, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging (2010).* 2018;52(1):5-15.
288. Armstrong AJ, Anand A, Edenbrandt L, Bondesson E, Bjartell A, Widmark A, et al. Phase 3 Assessment of the Automated Bone Scan Index as a Prognostic Imaging Biomarker of Overall Survival in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology.* 2018;4(7):944-51.
289. Larson SM. EXINI Quantitative Bone Scan Index: Expanded Utility for the Planar Radionuclide Bone Scan. *J Nucl Med.* 2016;57(1):5-6.
290. Imbriaco M, Larson SM, Yeung HW, Mawlawi OR, Erdi Y, Venkatraman ES, et al. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index. *Clin Cancer Res.* 1998;4(7):1765-72.

291. Ulmert D, Kaboteh R, Fox JJ, Savage C, Evans MJ, Lilja H, et al. A Novel Automated Platform for Quantifying the Extent of Skeletal Tumour Involvement in Prostate Cancer Patients Using the Bone Scan Index. *Eur Urol*. 2012;62(1):78-84.
292. Uprimny C, Svirydenka A, Fritz J, Kroiss AS, Nilica B, Decristoforo C, et al. Comparison of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT with [18F]NaF PET/CT in the evaluation of bone metastases in metastatic prostate cancer patients prior to radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1873-83.
293. Harmon SA, Mena E, Shih JH, Adler S, McKinney Y, Bergvall E, et al. A comparison of prostate cancer bone metastases on (18)F-Sodium Fluoride and Prostate Specific Membrane Antigen ((18)F-PSMA) PET/CT: Discordant uptake in the same lesion. *Oncotarget*. 2018;9(102):37676-88.
294. Ahmadzadehfar H, Azgomi K, Hauser S, Wei X, Yordanova A, Gaertner FC, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET as a Gatekeeper for the Treatment of Metastatic Prostate Cancer with (223)Ra: Proof of Concept. *J Nucl Med*. 2017;58(3):438-44.
295. Yordanova A, Linden P, Hauser S, Feldmann G, Brossart P, Fimmers R, et al. The value of tumor markers in men with metastatic prostate cancer undergoing [(177) Lu]Lu-PSMA therapy. *Prostate*. 2020;80(1):17-27.
296. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 76 studies. *Acta Oncol*. 2015;54(7):961-70.
297. Pelizzari G, Basile D, Zago S, Lisanti C, Bartoletti M, Bortot L, et al. Lactate Dehydrogenase (LDH) Response to First-Line Treatment Predicts Survival in Metastatic Breast Cancer: First Clues for A Cost-Effective and Dynamic Biomarker. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1243.
298. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(8):584-93.
299. Brown JE, Sim S. Evolving role of bone biomarkers in castration-resistant prostate cancer. *Neoplasia*. 2010;12(9):685-96.

300. Armstrong AJ, Febbo PG. Using Surrogate Biomarkers to Predict Clinical Benefit in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: An Update and Review of the Literature. *The Oncologist*. 2009;14(8):816-27.
301. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The value of biomarkers in bone metastasis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6).
302. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M, Schäfers M, Essler M, et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(1):12-9.
303. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R, Kürpig S, Eppard E, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [(177)Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1448-54.
304. Soydal C, Araz M, Urun Y, Nak D, Ozkan E, Kucuk NO. Prognostic importance of PSA response in patients who received Lutetium-177 PSMA treatment for castration resistant prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019.
305. Gafita A, Heck M, Rauscher I, Tauber R, Cala L, Franz C, et al. Early prostate-specific antigen changes and clinical outcome following (177)Lu-PSMA radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2020.
306. Castello A, Macapinlac HA, Lopci E, Santos EB. Prostate-specific antigen flare induced by (223)RaCl<sub>2</sub> in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2256-63.
307. Gafita A, Fendler WP, Hui W, Sandhu S, Weber M, Esfandiari R, et al. Efficacy and Safety of <sup>177</sup>Lu-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Radionuclide Treatment in Patients with Diffuse Bone Marrow Involvement: A Multicenter Retrospective Study. *Eur Urol*. 2020;78(2):148-54.
308. Fendler WP, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum RP, Schmidt M, et al. [177Lu-PSMA-617 therapy, dosimetry and follow-up in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer]. *Nuklearmedizin*. 2016;55(3):123-8.

309. Taïeb D, Foletti JM, Bardiès M, Rocchi P, Hicks RJ, Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy and Salivary Gland Toxicity: Why Does It Matter? *J Nucl Med.* 2018;59(5):747-8.
310. Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, Dietlein M, Kobe C, Fischer T, et al. Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [177Lu]DKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol.* 2016;18(3):437-45.
311. Yilmaz B, Nisli S, Ergul N, Gursu RU, Acikgoz O, Cermik TF. Effect of external cooling on 177Lu-PSMA uptake for parotid glands. *J Nucl Med.* 2019. Oct;60(10) 1388-1393.
312. Rupp NJ, Umbricht CA, Pizzuto DA, Lenggenhager D, Töpfer A, Müller J, et al. First Clinicopathologic Evidence of a Non-PSMA-Related Uptake Mechanism for (68)Ga-PSMA-11 in Salivary Glands. *J Nucl Med.* 2019;60(9):1270-6.
313. Baum RP, Langbein T, Singh A, Shahinfar M, Schuchardt C, Volk GF, et al. Injection of Botulinum Toxin for Preventing Salivary Gland Toxicity after PSMA Radioligand Therapy: an Empirical Proof of a Promising Concept. *Nucl Med Mol Imaging.* 2018;52(1):80-1.
314. Langbein T, Chaussé G, Baum RP. Salivary Gland Toxicity of PSMA Radioligand Therapy: Relevance and Preventive Strategies. *J Nucl Med.* 2018;59(8):1172-3.
315. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(9):1473-9.
316. Gallyamov M, Meyrick D, Barley J, Lenzo N. Renal outcomes of radioligand therapy: experience of 177lutetium—prostate-specific membrane antigen ligand therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clinical Kidney Journal.* 2019.



## 8. EKLER

**EK 1. Hastalık Öyküsü ve Hasta Performansı İle İlgili Parametrelerin En İyi PSA Yanıtının >%50 Olmasına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması**

Parametre	≥%50 Yanıt	<%50 Yanıt	p test
Yaş	69,5±8,8	70,8±8,3	0,6 <sup>a</sup>
Gleason Skoru	9 (5-10)	9 (6-10)	0,5 <sup>b</sup>
ISUP Grade	5 (1-5)	5 (1-5)	0,7 <sup>b</sup>
Tanı PSA	47,3 (0,6-1883)	24,3 (4,1-1753)	0,6 <sup>b</sup>
Evre	<3c: %20,7, 3c: %13,8 4a: %10,3, 4b: %55,2	<3c: %19, 3c: %14,3, 4a: %9,5, 4b: %57,1	0,88 <sup>b</sup>
Primer Tedavi (%)	Cerrahi: %22,6 RT+ADT: %9,7 Cerrahi+RT: %3,2 Cerrahi+ADT: %6,5 ADT: %51,6 Docetaxel: %6,5	Cerrahi: %14,3 RT+ADT: %19 Cerrahi+RT: %4,8 Cerrahi+ADT: %4,8 ADT: %47,6 Docetaxel: %9,5	0,9 <sup>c</sup>
Tanı-KDPK süre (ay)	36 (0-192)	43 (7-228)	0,7 <sup>b</sup>
Tanı-KT süre (ay)	26 (2-192)	38 (0-232)	0,9 <sup>b</sup>
1.sıraKT(Docetaxel)	%87,1	%95,2	0,6 <sup>c</sup>
Docetaxel kür sayısı	6 (1-24)	4,5 (1-18)	0,2 <sup>a</sup>
2. Jenerasyon ADT	Kullanmamış: %3,2 Abirateron: %61,3 Enzalutamide: %32,1 İkisini de kullanmış: %3,2	Kullanmamış: %23,8 Abirateron: %52,4 Enzalutamide: %23,8 İkisini de kullanmış: %0	0,1 <sup>c</sup>
2. Jenerasyon ADT süresi	<b>15 (0-39), 15,8±11,1</b>	<b>5(0-33), 8,5±9,6</b>	<b>0,01<sup>b</sup></b>
İkinci sıra KT kullanımı	Yok: %71 Kabazitaksel: %16 Diğer: %6,5 Kabazitaksel+diğer: %6,5	Yok: %85,7 Kabazitaksel: %9,5 Diğer: %0 Kabazitaksel+diğer: %4,8	0,7 <sup>c</sup>
İkinci Sıra KT kür sayısı	10 (3-16)	12 (12-17)	0,1 <sup>b</sup>
Kemik Koruyucu Tedavi Kullanımı	%71	%57,1	0,3 <sup>d</sup>
KDPK sonrası kaç sıra tedavi	2 (1-3)	2(1-3)	0,1 <sup>b</sup>
Tedavi öncesi baskın metastaz bölgesi	Lenf nodu baskın: %12,9 kemik baskın: %64,5 visseral: %22,6	Lenf nodu baskın: %14,3 kemik baskın: %61,9 visseral: %23,8	1 <sup>c</sup>
Tedavi öncesi ECOG PS	1 (0-3)	1 (0-3)	0,8 <sup>b</sup>
Tedavi öncesi Karnofsky	80 (40-100)	80 (40-100)	0,9 <sup>b</sup>
Ağrı Skoru (VAS)	3 (0-10)	2 (0-5)	0,09 <sup>b</sup>

a: bağımsız gruplar t testi, b: Mann-Whitney-U testi, c: Fisher testi, d: ki-kare. Değerler Mann-Whitney-U testi için ortanca (Aralık) , bağımsız gruplar t testi için *Ortalama±SS*; ki-kare ve Fisher testi için % olarak verilmiştir.

**EK 2. Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin En İyi PSA Yanıtının >%50 Olmasına Etkisinin Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması**

Parametre	≥%50 Yanıt	<%50 Yanıt	P <sup>test</sup>
PSA (ng/ml)	41,2 (0,1-6812,3)	41,8 (0,4-2035,2)	0,45 <sup>b</sup>
PSA Hızı (ng/ml/yıl)	46,7 (-566,5-58830,6)	78,8 (0,3±5822,6)	0,08 <sup>b</sup>
PSA DT (ay)	2,5 (-11,5-23,2)	2,2 (0,8-13,2)	0,8 <sup>b</sup>
PSA eğrisi (log, yıl)	2,3 (-30,8-35,5)	3,9 (0,6-10,2)	0,2 <sup>b</sup>
Hb (gr/dl)	12,6±1,6	12,2±1,6	0,3 <sup>a</sup>
Lökosit (hücre/µl)	7200±2400	6800±1900	0,5 <sup>a</sup>
Trombosit (hücre/µl)	237000 (160000-417000)	251000 (161-373000)	0,97 <sup>b</sup>
ESR (mm/sa)	17,5 (3-95)	21 (2-85)	0,4 <sup>b</sup>
CRP (mg/dl)	0,65 (0,2-11,9)	0,8 (0,2-9,4)	0,2 <sup>b</sup>
CRP/alb	1,7 (0,5-37,8)	1,9 (0,4-25,8)	0,25 <sup>b</sup>
NSE (µg/L)	16 (10-18,3)	15,2 (9,1-21,4)	0,75 <sup>b</sup>
CEA (µg/L)	2,1 (0,4-126,9)	2,4 (0,6-18,1)	0,6 <sup>b</sup>
ALP (U/L)	121 (52-2587)	142 (50-860)	0,6 <sup>b</sup>
LDH (U/L)	271 (168-770)	262 (153-922)	0,97 <sup>b</sup>
Albümin (g/dl)	3,9±0,4	4±0,3	0,4 <sup>a</sup>
BUN (mg/dl)	17 (10,4-31)	18,5 (8,4-34,1)	0,99 <sup>b</sup>
Kreatinin (mg/dl)	0,7 (0,4-1,3)	0,7 (0,5-1,5)	0,15 <sup>b</sup>
GFR (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	94,3±13,6	90,8±15,8	0,4 <sup>a</sup>
Düzeltilmiş Ca (mg/dl)	9,2 (8,2-12,5)	9,3 (8,5-12,2)	0,3 <sup>b</sup>

a: bağımsız gruplar t testi, b: Mann-Whitney-U testi, c: Fisher testi, d: ki-kare. Değerler Mann-Whitney-U testi için ortanca (Aralık) , bağımsız gruplar t testi için *Ortalama*±SS; ki-kare ve Fisher testi için % olarak verilmiştir.

**EK 3. Hastalık Öyküsü ve Hasta Performansı İle İlgili Parametrelerin Tedavi sonrası**  
**3. Ayda >%50 PSA Yanıtına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile**  
**Saptanması**

Parametre	≥%50 Yanıt	<%50 Yanıt	p test
Yaş	69,3±8,3	70,7±8,9	0,6 <sup>a</sup>
Gleason Skoru	9 (6-10)	9 (6-10)	0,97 <sup>b</sup>
ISUP Grade	5 (1-5)	5 (1-5)	0,7 <sup>b</sup>
Tanı PSA	67,6 (0,6-1883)	27,2 (4,1-1753)	0,7 <sup>b</sup>
Evre	<3c: %16,7, 3c: %16,7 4a: %12,5, 4b: %54,2	<3c: %23,1, 3c: %11,5, 4a: %7,7, 4b: %57,7	1 <sup>b</sup>
Primer Tedavi (%)	Cerrahi: %24 RT+ADT: %8 Cerrahi+RT: %4 Cerrahi+ADT: %8 ADT: %52 Docetaxel: %4	Cerrahi: %14,8 RT+ADT: %18,5 Cerrahi+RT: %3,7 Cerrahi+ADT: %3,7 ADT: %48,1 Docetaxel: %11,1	0,8 <sup>c</sup>
Tanı-KDPK süre (ay)	36 (0-192)	43 (7-228)	0,95 <sup>b</sup>
Tanı-KT süre (ay)	25,5 (2-192)	36 (0-232)	0,7 <sup>b</sup>
1.sıraKT(Docetaxel)	%88	%92,6	0,7 <sup>c</sup>
Docetaxel kür sayısı	6 (1-24)	6 (1-18)	0,3 <sup>b</sup>
2. Jenerasyon ADT	Kullanmamış: %4 Abirateron: %64 Enzalutamide: %28 İkisini de kullanmış: %4	Kullanmamış: %18,5 Abirateron: %51,9 Enzalutamide: %29,6 İkisini de kullanmış: %0	0,3 <sup>c</sup>
2. Jenerasyon ADT süresi	<b>15 (0-39), 16,1±11,3</b>	<b>7(0-33), 9,8±10,1</b>	<b>0,03<sup>b</sup></b>
İkinci sıra KT kullanımı	Yok: %80 Kabazitaksel: %8 Diğer: %4 Kabazitaksel+diğer: %8	Yok: %74,1 Kabazitaksel: %18,5 Diğer: %3,7 Kabazitaksel+diğer: %3,7	0,8 <sup>c</sup>
İkinci Sıra KT kür sayısı	10 (5-16)	12 (3-17)	0,8 <sup>b</sup>
Kemik Koruyucu Tedavi Kullanımı	%64	%66,7	0,8 <sup>d</sup>
KDPK sonrası kaç sıra tedavi	2 (1-3)	2(1-3)	0,7 <sup>b</sup>
Tedavi öncesi baskın metastaz bölgesi	Lenf nodu baskın: %16 kemik baskın: %60 visseral: %24	Lenf nodu baskın: %11,1 kemik baskın: %66,7 visseral: %22,2	0,9 <sup>c</sup>
Tedavi öncesi ECOG PS	1 (0-3)	1 (0-3)	0,9 <sup>b</sup>
Tedavi öncesi Karnofsky	80 (40-100)	80 (40-100)	0,8 <sup>b</sup>
Ağrı Skoru (VAS)	3 (0-10)	3 (0-7)	0,3 <sup>b</sup>

a: bağımsız gruplar t testi, b: Mann-Whitney-U testi, c: Fisher testi, d: ki-kare. Değerler Mann-Whitney-U testi için ortanca (Aralık) , bağımsız gruplar t testi için *Ortalama±SS*; ki-kare ve Fisher testi için % olarak verilmiştir.

**EK 4. Tedavi Öncesi Laboratuvar Parametrelerinin Tedavi sonrası 3. Ayda >%50 PSA Yanıtına Etkisinin Tek Değişkenli Analizler ile Saptanması**

Parametre	≥%50 Yanıt	<%50 Yanıt	P <sup>test</sup>
PSA (ng/ml)	48,2 (0,1-6812,3)	41,2 (0,4-2035,2)	0,7 <sup>b</sup>
PSA Hızı (ng/ml/yıl)	54 (-566,5-58830,6)	70,7 (-26,4±5822,6)	0,4 <sup>b</sup>
PSA DT (ay)	2,5 (-11,5-23,2)	2,2 (-1,9-13,2)	0,8 <sup>b</sup>
PSA eğrisi (log, yıl)	2,6 (-30,8-35,5)	3,1 (-7,7-10,2)	0,8 <sup>b</sup>
Hb (gr/dl)	12,9±1,6	12,1±1,6	0,07 <sup>a</sup>
Lökosit (hücre/µl)	7400±2100	6800±2300	0,4 <sup>a</sup>
Trombosit (hücre/µl)	229000 (170000-417000)	252000 (160-641000)	0,7 <sup>b</sup>
ESR (mm/sa)	15,5 (3-95)	22 (2-85)	0,2 <sup>b</sup>
CRP (mg/dl)	0,7 (0,2-11,9)	0,8 (0,2-9,4)	0,5 <sup>b</sup>
CRP/alb	1,7 (0,5-37,8)	1,9 (0,4-25,8)	0,6 <sup>b</sup>
NSE (µg/L)	15,7 (10-18,3)	15,6 (9,1-21,4)	0,7 <sup>b</sup>
CEA (µg/L)	2,5 (1-126,9)	1,8 (0,4-18,1)	0,3 <sup>b</sup>
ALP (U/L)	121 (52-2414)	125 (50-2587)	0,6 <sup>b</sup>
LDH (U/L)	271 (187-770)	262 (153-922)	0,8 <sup>b</sup>
Albümin (g/dl)	3,9±0,4	4,6±0,3	0,3 <sup>a</sup>
BUN (mg/dl)	17 (10,4-31)	18,5 (8,4-34,1)	0,97 <sup>b</sup>
Kreatinin (mg/dl)	0,7 (0,4-1)	0,7 (0,5-1,5)	0,1 <sup>b</sup>
GFR (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	96,7±11,4	89,4±16,2	0,07 <sup>a</sup>
Düzeltilmiş Ca (mg/dl)	9,3 (8,8-12,4)	9,3 (8,2-12,2)	0,7 <sup>b</sup>

a: bağımsız gruplar t testi, b: Mann-Whitney-U testi, c: Fisher testi, d: ki-kare. Değerler Mann-Whitney-U testi için ortanca (Aralık) , bağımsız gruplar t testi için *Ortalama*±SS; ki-kare ve Fisher testi için % olarak verilmiştir.



Hasta no	anemi B°	anemi T°	lökopeni B°	lökopeni T°	nötropeni B°	nötropeni T°	lenfopeni B°	lenfopeni T°	trombositopeni B°	trombositopeni T°	es/ts ihtiyacı	kreatinin B°	kreatinin T°	GFR B°	GFR T°	ağız kuruluğu B°	ağız kuruluğu T°
36	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
37	2	3	0	0	0	0	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
38	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
39	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
40	1	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	1	3	1	2	0	2	2	3	0	1	0	0	0	0	0	1	1
42	0	3	0	3	0	2	1	3	0	4	1	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
45	0	1	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
46	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
47	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
49	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
50	2	3	1	2	0	2	2	3	0	0	1	0	0	0	0	1	2
52	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1

\*B° : tedavi öncesi derece, T° : tedavi sırası-sonrasındaki en kötü derece