T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ YANIT DEĞERLENDİRİLMESİNDE Ga-68 İŞARETLİ PSMA PET-BT İLE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN ROLÜ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Oğuz KODAZ

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2026

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ YANIT DEĞERLENDİRİLMESİNDE Ga-68 İŞARETLİ PSMA PET-BT İLE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN ROLÜ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Oğuz KODAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Meltem ÇAĞLAR TUNCALI

ANKARA

2026

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında değerli katkı, emek ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle her türlü alanda bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Meltem ÇAĞLAR TUNCALI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim; mesleki hedeflerim doğrultusunda bana ilham veren ve tüm meslek hayatım boyunca örnek almaya devam edeceğim Prof. Dr. Murat TUNCEL'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince her birinden çok değerli bilgiler öğrendiğim, engin birikimlerini bizlerle paylaşan, meslek hayatım boyunca örnek almaya devam edeceğim Prof. Dr. Ömer UĞUR, Prof. Dr. Eser ERGÜN, Prof. Dr. Pınar ÖZGEN KIRATLI, Prof. Dr. Murat Fani BOZKURT ve Prof. Dr. Bilge VOLKAN SALANCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmayı bir şans olarak gördüğüm ve kendilerinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Mehmet Emin MAVİ, Uzm. Dr. Zeynep IŞIK, Uzm. Dr. Başak SOYDAŞ TURAN, Uzm. Dr. Gürsan KAYA, Uzm. Dr. Hasan PALA ve Uzm. Dr. Cansu KÜÇÜKER'e; beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım Dr. Cem TÜRKAN, Dr. Yahya ERYILMAZ, Dr. Aylin PALA, Dr. Caner ŞİMŞİR, Dr. Hüseyin Berker İBAÇ, Dr. Elif Betül İMAN, Dr. Fatma Zeynep ŞAŞMAZ ve Dr. Atamert AYDIN'a; ayrıca bölümde görev yapan tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgi, emek ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim; bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım annem ve babama, canım ablam Dr. Nurten KODAZ ÖCAL'a ve canım ağabeyim Uzm. Dr. Hasan Hüseyin KODAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Kodaz O., Prostat Kanserinde Sistemik Tedavi Yanıt Değerlendirilmesinde Ga-68 işaretli PSMA PET-BT ile Biyokimyasal Belirteçlerin Rolü ve Prognostik Önemi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026. Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olup metastatik evrede tedavi yanıtının doğru değerlendirilmesi hasta yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Serum prostat spesifik antijen (PSA) tedavi yanıtının izlenmesinde temel biyobelirteç olmakla birlikte, özellikle kastrasyona dirençli evrede gerçek tümör yükünü yansıtmada sınırlı kalabilmektedir. Ga-68 işaretli PSMA PET-BT ise tümör yükünü hacimsel ve moleküler düzeyde gösterebilen güçlü bir görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmanın amacı, metastatik prostat kanserinde kemoterapi ve radyonüklid tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PSMA PET-BT ile serum PSA gibi biyokimyasal belirteçlerin rolünü, bu parametrelerin birbiriyle ilişkisini ve prognostik önemini ortaya koymaktır. Retrospektif olarak tasarlanan çalışmaya üç hasta grubu dahil edilmiştir: yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı olup androjen deprivasyon tedavisi ve dosetaksel alan olgular (Grup A, n=49); metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (mKDPK) tanılı olup dosetaksel kemoterapisi alan olgular (Grup B, n=26); ve mKDPK tanılı olup 177Lu-PSMA radyonüklid tedavisi alan olgular (Grup C, n=96). Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrası PSMA PET-BT'den toplam tümör hacmi (TTV) başta olmak üzere semikantitatif parametreler ile serum PSA düzeyleri kaydedilmiş; tedavi yanıtı RECIP 1.0, PSMA PET progresyonu (PPP) ve PCWG3/PCWG4 kriterleri ile serum PSA yanıt kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Görüntüleme yanıtı ile PSA yanıtı arasındaki uyum (konkordans-diskordans) ve bu parametrelerin genel sağkalımla ilişkisi incelenmiştir. Bulgularımız, hastalığın tedaviye yüksek düzeyde duyarlı olduğu hormon duyarlı evrede serum PSA değişimleri ile PSMA PET parametreleri arasında yüksek düzeyde konkordans bulunduğunu ve diskordansın düşük kaldığını göstermiştir. Ancak hastalık ilerleyip kastrasyon dirençli evreye geçtiğinde bu uyum belirgin şekilde bozulmuş; bu durum mKDPK olgularında tümör biyolojisinin değiştiğini ve PSA'nın gerçek tümör yükünü yansıtmada yetersiz kalabildiğini düşündürmüştür. Diskordans izlenen hastalarda PSMA PET yanıtının sağkalım açısından belirleyici olduğu anlaşılmıştır. Radyonüklid

tedavi alan grup başta olmak üzere sistemik tedavi alan hastalarda PSA ve TTV değişimleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hacimsel değişimi veya yeni lezyon gelişimini birlikte ele alan PSMA PET tabanlı yanıt kriterlerinin, yalnızca klinik ve PSA verilerine dayanan değerlendirmelere kıyasla daha kapsamlı bilgi sunduğu görülmüştür. Sonuç olarak, özellikle mKDPK evresinde PSA'ya dayalı tedavi değişikliği kararı verilmeden önce PSMA PET-BT'nin rutin olarak değerlendirilmesi; yalancı progresyonun dışlanması ve PSA progresyonu gelişmeden erken nüksün yakalanması açısından önem taşımaktadır. Retrospektif nitelikteki bu bulguların, daha geniş hasta gruplarını içeren çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, PSMA PET-BT, prostat spesifik antijen (PSA), tedavi yanıt değerlendirmesi, prognoz, 177Lu-PSMA radyonüklid tedavi

ABSTRACT

Kodaz O. The Role and Prognostic Significance of Ga-68 Labeled PSMA PET/CT and Biochemical Markers in the Assessment of Systemic Treatment Response in Prostate Cancer, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Thesis of Residency, Ankara, 2026. Prostate cancer is the second most common cancer in men, and accurate assessment of treatment response in the metastatic stage is critically important for patient management. Although serum prostate-specific antigen (PSA) is the principal biomarker for monitoring treatment response, it may be limited in reflecting the true tumor burden, particularly in the castration-resistant stage. Ga-68 labeled PSMA PET/CT, on the other hand, is a powerful imaging modality capable of demonstrating tumor burden at the volumetric and molecular levels. The aim of this study is to determine the role of PSMA PET/CT and biochemical markers such as serum PSA in the assessment of response to chemotherapy and radionuclide therapy in metastatic prostate cancer, the relationship of these parameters with one another, and their prognostic significance. This retrospectively designed study included three patient groups: patients with de-novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) receiving androgen deprivation therapy and docetaxel (Group A, n=49); patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) receiving docetaxel chemotherapy (Group B, n=26); and patients with mCRPC receiving 177Lu-PSMA radionuclide therapy (Group C, n=96). In all cases, semiquantitative parameters obtained from pre- and post-treatment PSMA PET/CT, primarily total tumor volume (TTV), and serum PSA levels were recorded; treatment response was evaluated using the RECIP 1.0, PSMA PET Progression (PPP), and PCWG3/PCWG4 criteria together with serum PSA response criteria. The agreement (concordance-discordance) between imaging response and PSA response and the relationship of these parameters with overall survival were investigated. Our findings demonstrated that in the hormone-sensitive stage, in which the disease is highly responsive to treatment, there was a high degree of concordance between serum PSA changes and PSMA PET parameters, with discordance remaining low. However, as the disease progressed to the castration-resistant stage, this agreement was markedly disrupted; this suggested that tumor biology changes in mCRPC cases and that PSA may be insufficient to reflect the true

tumor burden. In patients with discordance, PSMA PET response was found to be determinant for survival. A positive correlation between PSA and TTV changes was observed in patients receiving systemic therapy, particularly in the group receiving radionuclide therapy. PSMA PET-based response criteria that jointly consider volumetric change or the development of new lesions were found to provide more comprehensive information compared with assessments based solely on clinical and PSA data. In conclusion, particularly in the mCRPC stage, routinely evaluating PSMA PET/CT before making PSA-based treatment-change decisions is important for excluding pseudoprogression and for detecting early relapse before PSA progression develops. These retrospective findings need to be supported by multicenter and prospective studies involving larger patient cohorts.

Keywords: Prostate cancer, PSMA PET/CT, prostate-specific antigen (PSA), treatment response assessment, prognosis, 177Lu-PSMA radionuclide therapy

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **v**
ABSTRACT ..... **vii**
İÇİNDEKİLER ..... **ix**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **xi**
ŞEKİLLER ..... **xiii**
TABLOLAR ..... **xv**
GİRİŞ **1**
GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Prostat Kanseri 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Tarama 3
2.1.3. Tanı Yöntemleri 4
2.1.4. Histolojik Sınıflandırma 4
2.1.5. Risk Sınıflaması 5
2.1.6. Primer Tümörün Evrelemesi 7
2.1.7. Klinik ve Radyolojik Evreleme 8
2.1.8. Lenf Nodu Evrelemesi 10
2.1.9. Uzak Metastazların Değerlendirilmesi 11
2.2. Prostata Spesifik Membran Antijen (PSMA) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) 12
2.2.1. PSMA 12
2.2.2. PSMA PET Görüntüleme 13
2.3. Prostat Kanserinde Tedavi 13
2.3.1. Lokal Tedaviler 13
2.3.2. Antiandrojen Tedaviler 14
2.3.3. Kemoterapi 16
2.3.4. Poli-ADP Riboz Polimeraz (PARP) İnhibitörleri 16
2.3.5. İmmünoterapi 17
2.3.6. Radyonüklid Tedaviler 17
2.4. Prostat Kanserinde Tedavi Yanıt Değerlendirme 20
BİREYLER VE YÖNTEM **28**
3.1. Hastalar 28
3.2. Yöntem ve Veri Toplama 28
3.2.1. Demografik, Klinik, Laboratuar Bilgilerinin Toplanması 28
3.2.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Görüntüleme ve Bu Görüntülerin Değerlendirilmesi 29
3.2.3. PSA ve Diğer Biyokimyasal Belirteçlerin Toplanması 31
3.3. Tedavi Etkinliğinin Saptanması ve Yanıt Değerlendirme 32
3.3.1. Ga-68 PSMA PET-BT Görüntüleri ile Yanıt Değerlendirme 32
3.3.2. Serum PSA ile Yanıt Değerlendirme 32
3.3.3. PSA Yanıtı ve Görüntüleme Yanıtı Arasındaki Uyum 33
3.4. Tedavi Sonrası Dönem 34
3.5. Sağkalım Parametreleri 34
3.6. Prognostik Faktörler 35

3.7. İstatistiksel Analiz 36
BULGULAR 37
4.1. Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olup Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Dosetaksel Kemoterapisi Alan Olgular (Grup A) 37
4.1.1. Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olgularının Demografik ve Klinik Bilgileri 37
4.1.2 Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olgularının PSMA PET-BT'den Elde Edilen Semikantitatif Bulgular 39
4.1.3 Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olgularda Biyokimyasal Belirteçler ve Değişimi ile PSMA PET'e Ait Semikantitatif Parametrelerin Değişiminin İlişkisi 40
4.1.4 Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olgularda Tedavi Yanıtlarının Farklı Yanıt Değerlendirme Yöntemlerine Göre İncelenmesi (Grup A) 44
4.2. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tanılı Olup Dosetaksel Kemoterapisi Alan Olgular (Grup B) 53
4.2.1. Dosetaksel Tedavisi Alan mKDPK Olguların Demografik ve Klinik Bilgileri (Grup B) 53
4.2.2. Dosetaksel Tedavisi Alan mKDPK Olgularda PSMA PET-BT'den Elde Edilen Semikantitatif Bulgular (Grup B) 54
4.2.3. Dosetaksel Tedavisi Alan mKDPK Olgularda Biyokimyasal Belirteçler ve Değişimi ile PSMA PET'e Ait Semikantitatif Parametrelerin Değişiminin İlişkisi .. 55
4.2.4 Dosetaksel Tedavisi Alan mKDPK Olgularda Tedavi Yanıtlarının Farklı Yanıt Değerlendirme Yöntemlerine Göre İncelenmesi (Grup B) 61
4.3. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tanılı Olup LuPSMA Radyonüklid Tedavi Alan Olgular (Grup C) 70
4.3.1. Radyonüklid Tedavi Alan Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri (Grup C) 70
4.3.2. Radyonüklid Tedavi Alan Olgularda PSMA PET-BT'den Elde Edilen Semikantitatif Bulgular (Grup C) 72
4.3.3. Radyonüklid Tedavi Alan Olgularda Biyokimyasal Belirteçler ve Değişimi ile PSMA PET'e Ait Semikantitatif Parametrelerin Değişiminin İlişkisi 74
4.3.4 LuPSMA Tedavisi Alan mKDPK Olgularda Tedavi Yanıtının Farklı Değerlendirme Yöntemlerine Göre İncelenmesi (Grup C) 80
TARTIŞMA 101
5.1. Yeni Tanı Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Tanılı Olup ADT ve Dosetaksel Tedavisi Alan Olguların Değerlendirilmesi 103
5.2. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tanılı Olup Dosetaksel Tedavisi Alan Olguların Değerlendirilmesi (Grup B) 108
5.3. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tanılı Olup LuPSMA Radyonüklid Tedavisi Alan Olguların Değerlendirilmesi 115
5.4. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları 123
SONUÇ VE ÖNERİLER 125
KAYNAKLAR 126

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	Görünür difüzyon katsayısı
ADT	Androjen deprivasyon tedavisi
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ALP	Alkalen fosfataz
BCR	Biyokimyasal nüks
BT	Bilgisayarlı tomografi
CEA	Karsinoembriyojenik antijen
CTC	Dolaşan tümör hücreleri
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DRM	Dijital rektal muayene
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
FOLH1	Folat hidrolaz-1
Ga-68	Galyum-68
GCPII	Glutamat karboksipeptidaz II
HIFU	Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason
HRR	Homolog rekombinasyon tamiri
ICI	İmmün kontrol noktası inhibitörleri
ISUP	Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti
LDH	Laktat dehidrojenaz
LHRH	Luteinize edici hormon salgılayan hormon
Lu-177	Lutesyum-177
LuPSMA	Lu-177 işaretli PSMA radyonüklid tedavisi
MIP	Maksimum intensite projeksiyonu
miTNM	Molecular görüntüleme TNM

mKDPK	Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri
mKSPK	Metastatik kastrasyon sensitif prostat kanseri
mpMRG	Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme
PARP	Poli-ADP riboz polimeraz
PCWG3	Prostate Kanseri Çalışma Grubu 3
PCWG4	Prostate Kanseri Çalışma Grubu 4
PD-1	Programlanmış ölüm-1
PD-L1	Programlanmış ölüm ligandı-1
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PET-BT	Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PI-RADS	Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
PPP	PSMA PET Progresyon
PSA	Prostat spesifik antijen
PSA-NR	PSA yanıtsız
PSA-R	PSA yanıtlı
PSMA	Prostata spesifik membran antijeni
RECIP	PSMA PET-BT'de yanıt değerlendirme kriterleri
RECIST	Solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri
SUV	Standardize tutulum değeri
TL-PSMA	Toplam lezyon PSMA
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TTV	Toplam tümör hacmi

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Tümör hacmi hesaplanmasında kullanılan eşik değerler (RECIP 1.0 kriterleri) **31**
Şekil 3.2. Görüntüleme yanıtı ve biyokimyasal yanıt arasındaki uyum ve uyumsuzluk. PSA yanıtı stabil hastalık olarak tanımlanan olguların PSA yanıtsız kabul edildiği değerlendirme. **33**
Şekil 3.3. Görüntüleme yanıtı ve biyokimyasal yanıt arasındaki uyum ve uyumsuzluk. PSA yanıtı stabil hastalık olan olguların "PSA yanıtı olan" grup olarak kabul edildiği değerlendirme. 34
Şekil 4.1. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularında, tanı anındaki PSA düzeyi baz alınarak hesaplanan tedavi sonrasındaki PSA değişim oranlarını gösteren şelale grafiği (n=49). **42**
Şekil 4.2. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda ADT sonrası ve dosetaksel kemoterapisi öncesi ölçülen PSA düzeyi baz alınarak hesaplanan tedavi sonrasındaki PSA değişim oranlarını gösteren şelale grafiği (n=49) **42**
Şekil 4.3. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda evreleme ve tedavi sonrası yanıt değerlendirme amacıyla yapılan PSMA PET-BT'den elde edilen TTV'nin değişim oranlarını gösteren şelale grafiği (n=49) **43**
Şekil 4.4. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda tedavi sonrası PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği. **43**
Şekil 4.5. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı 68 yaşında hastanın tedavi öncesi ve sonrası PSMA PET görüntüleri. **47**
Şekil 4.6 Yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastalarda değişim parametrelerinin C indeks değerlerinin orman grafiği şeklinde gösterilmiş hali (n=49). **52**
Şekil 4.7. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda PSMA PET öncesinde ölçülen PSA düzeyi referans alınarak ve dosetaksel tedavisi öncesi ölçülen PSA düzeyi referans alınarak hesaplanan PSA değişiminin şelale grafiği **58**
Şekil 4.8. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda tedavi sonrası TTV'nin değişimini gösteren şelale grafiği. **59**
Şekil 4.9. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda tedavi sonrası PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği. **59**
Şekil 4.10. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanılı 61 yaşındaki hastanın dosetaksel tedavisi öncesi ve tedavi sonrası PSMA PET görüntüleri **63**
Şekil 4.11. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda değişim parametrelerinin C indeks değerlerinin orman grafiği şeklinde gösterilmiş hali (n=26). **69**
Şekil 4.12 Hasta akış şeması (Grup C) **72**
Şekil 4.13 2 kür LuPSMA tedavisi alan ve 4 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda PSA değişimleri. 76

Şekil 4.14 2 kür LuPSMA tedavisi alan ve 4 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda TTV değişimleri.. **77**
Şekil 4.15 2 kür LuPSMA tedavisi almış olgularda PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği.. **78**
Şekil 4.16 4 kür LuPSMA tedavisi almış olgularda PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği.. **78**
Şekil 4.17. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanılı 51 yaşındaki hastanın LuPSMA öncesi ve tedavi sonrası PSMA PET görüntüleri. **86**
Şekil 4.18 2 Kür LuPSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirme yöntemlerine göre gruplanan hastalar. PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtsız olarak değerlendirildiği analiz. 90
Şekil 4.19 2 Kür LuPSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirme yöntemlerine göre gruplanan hastalar. PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtlı olarak değerlendirildiği analiz. **93**
Şekil 4.20 4 Kür LuPSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirme yöntemlerine göre gruplanan hastalar. PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtsız olarak değerlendirildiği analiz. **95**
Şekil 4.21 4 Kür LuPSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirme yöntemlerine göre gruplanan hastalar. PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtlı olarak değerlendirildiği analiz. **97**
Şekil 4.22 LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularda değişim parametrelerinin C indeks değerlerinin orman grafiği şeklinde gösterilmiş hali. **99**
Şekil 4.23 LuPSMA tedavisi alan olgularda PSA'daki düşüş oranlarına göre genel sağkalımların karşılaştırılması. **100**

TABLOLAR

Tablo 2.1. ISUP dereceleri ve karşılık gelen Gleason skorları **5**
Tablo 2.2. Prostat kanserinde risk sınıflamaları **6**
Tablo 2.3. PI-RADS skorlama sistemi..... **7**
Tablo 2.4. AJCC prostat kanserinin TNM evrelemesi..... **9**
Tablo 2.5. PSMA PET görüntüleme için önerilen miTNM radyolojik evrelemesi ... **10**
Tablo 2.6. EAU kılavuzunda görüntüleme önerileri.....**11**
Tablo 2.7. Prostat kanseri yanıt değerlendirilmesinde farklı kriterlerde progresif hastalık tanımları..... **25**
Tablo 2.8. PSMA PET tabanlı yanıt değerlendirme kriterleri **26**
Tablo 3.1. CHAARTED'a göre yüksek/düşük hacim ve LATITUDE'a göre yüksek/düşük risk tanımları **29**
Tablo 3.2. PSMA PET parametreleri **30**
Tablo 4.1. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularının demografik ve klinik özellikleri..... **38**
Tablo 4.2 Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olguların evreleme PSMA PET-BT çalışmasından elde edilen parametreler (Grup A, n=49). . **39**
Tablo 4.3. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda PSA düzeyleri ve değişim oranları (Grup A, n=49). **40**
Tablo 4.4. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişim oranları (Grup A, n=49). ... **41**
Tablo 4.5. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda PSA değişimi ile PSMA PET'ten elde edilen parametrelerin değişimlerinin incelenmesi (Grup A, n=49). **44**
Tablo 4.6. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri hastalarında ADT+Dosetaksel Sonrası PSA yanıtı (Grup A)..... **45**
Tablo 4.7. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda PSMA PET yanıtları (Grup A). **46**
Tablo 4.8. Grup A olgularının RECIP 1.0 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **48**
Tablo 4.9. Grup A olgularının PPP (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **48**
Tablo 4.10. Grup A olgularının PCWG4 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **49**
Tablo 4.11. Grup A olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı ve diskordans oranlarına ait sonuçlar..... **49**
Tablo 4.12. Grup A olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı ve diskordans oranları..... **50**
Tablo 4.13. Grup A olgularında diskordans saptanan olgular ve ortanca sağkalım süreleri..... **51**

Tablo 4.14. Grup A olgularda PSA düzeyindeki değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişiminin genel sağkalım ile ilişkisi (n=49) **52**
Tablo 4.15 Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olguların demografik ve klinik özellikleri **54**
Tablo 4.16. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda PSMA PET-BT'den elde edilen parametreler (Grup B) **55**
Tablo 4.17. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda PSA Düzeyleri ve değişim oranları (Grup B) **56**
Tablo 4.18. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda PSMA PET-BT parametrelerinin değişimleri (Grup B) **57**
Tablo 4.19. Grup B olgularda PSA değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişimlerinin incelenmesi (n=26) **60**
Tablo 4.20. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularında PSA yanıtı (Grup B) **61**
Tablo 4.21. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularında PSMA PET yanıt değerlendirme kriterlerine ait bulgular (Grup B) **62**
Tablo 4.22. Grup B olgularının RECIP 1.0 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **64**
Tablo 4.23. Grup B olgularının PPP (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **64**
Tablo 4.24. Grup B olgularının PCWG4 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **65**
Tablo 4.25. Grup B olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve aralarındaki uyuma ait sonuçlar **66**
Tablo 4.26. Grup B olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı ve diskordans oranları **66**
Tablo 4.27. Grup B olgularda PSA ve PSMA yanıt değerlendirme kriterlerindeki bulgulara göre ortanca genel sağkalım süreleri (Grup B) **67**
Tablo 4.28. Grup B olgularda PSA ve PSMA yanıt değerlendirme kriterlerindeki bulgulara göre konkordans-diskordans tanımlanan olgularda genel sağkalıma ait analizler **68**
Tablo 4.29. Grup B olgularda PSA düzeyindeki değişim ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişiminin genel sağkalım ile ilişkisi (n=26). **69**
Tablo 4.30 LuPSMA tedavisi alan olguların demografik ve klinik özellikleri **71**
Tablo 4.31 Radyonüklid tedavi alan olgularda PSMA PET-BT'den elde edilen parametreler (Grup C) **73**
Tablo 4.32 LuPSMA radyonüklid tedavisi alan olgularda serum PSA düzeyleri ve değişimi **74**
Tablo 4.33 LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularda PSMA PET parametrelerinin değişimleri (Grup C) **75**
Tablo 4.34 2 kür LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularında PSA değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişimlerinin incelenmesi (Grup C, n=76) **79**

Tablo 4.35 4 kür LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularında PSA değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişimlerinin incelenmesi (Grup C, n=54) **80**
Tablo 4.36 LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularda radyonüklid tedavi sonrası PSA yanıtı (Grup C) **81**
Tablo 4.37 LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularında PSMA PET yanıt değerlendirme kriterlerine ait bulgular (Grup C) **82**
Tablo 4.38 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının RECIP 1.0 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **83**
Tablo 4.39 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PPP (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **83**
Tablo 4.40 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PCWG4 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **84**
Tablo 4.41 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının RECIP 1.0 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu) **84**
Tablo 4.42 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PPP (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **85**
Tablo 4.43 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PCWG4 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu **85**
Tablo 4.44 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve gruplar arası uyuma ait sonuçlar **87**
Tablo 4.45 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve gruplar arası uyuma ait bulgular **87**
Tablo 4.46 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve gruplar arası uyuma ait sonuçlar **89**
Tablo 4.47 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve gruplar arası uyuma ait bulgular **89**
Tablo 4.48 2 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda yanıt değerlendirme kriterlerine göre tanımlanan alt gruplar arasındaki genel sağkalım verileri ve analizleri (Grup C) **91**
Tablo 4.49 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularda yanıt değerlendirme kriterlerine göre tanımlanan alt gruplar arasındaki genel sağkalım verileri ve analizleri **92**
Tablo 4.50 4 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda yanıt değerlendirme kriterlerine göre tanımlanan alt gruplar arasındaki genel sağkalım verileri ve analizleri (Grup C) **94**

Tablo 4.51 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularda yanıt değerlendirme kriterlerine göre tanımlanan alt gruplar arasındaki genel sağkalım verileri ve analizleri **96**
Tablo 4.52 LuPSMA tedavisi alan mKDPK tanılı olgularda PSA düzeyindeki değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişiminin genel sağkalım ile ilişkisi (Grup C) **98**
Tablo 4.53 PSA düşüş oranlarına göre genel sağkalım analizleri **100**

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde dünyada görülen en sık ikinci kanserdir [1]. Hastaların 5 yıllık sağkalım oranları lokalize hastalıkta %100'e yakın iken, uzak metastazı olan olgularda ise %30'a kadar düşebilmektedir. Olguların yaklaşık %10-20'sinde yaklaşık 5 yıl içinde kastrasyon direnci geliştiği ve sonrasında da genel sağkalımın azaldığı bilinmektedir [2]. Lokalize prostat kanserinde aktif izlem, lokal ablatif tedaviler, cerrahi ve anti-androjen tedaviler (ADT) alternatif tedavi yöntemleridir. Lokal ileri ve metastatik olgularda ise genellikle bu tedavilere ek anti-androjen tedaviler, kemoterapi ve radyonüklid tedavi gibi diğer tedavi yöntemleri eklenmekle birlikte hastaya ve hastalığa ait tüm bulgular birlikte değerlendirilerek kişiselleştirilmiş ve basamaklı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır [3]. Bununla birlikte basamaklı tedavilerde tedavi sıralamasının nasıl olacağı, kombine tedavi verilecekse hangi hasta grubunda verilebileceği ve tedavilerin birbirine üstünlüğü açısından klinik araştırmalar devam etmektedir [4].

Prostat kanseri olgularına doğru yaklaşım için uygun evreleme yapmak gereklidir. Hastalar tanı almadan önce tanı ve biyopsi kılavuzluğu açısından multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) rutin olarak kullanılmaktadır. Tanı alan olgulara lokalize, lokal ileri veya metastatik hastalık ayrımını yapmak açısından nükleer tıp görüntüleme yöntemleri her geçen gün daha çok kullanılmakta ve önemini artırmaktadır [5]. Bu amaçla en sık kullanılan görüntüleme yöntemi Ga-68 işaretli prostata spesifik membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET-BT)'dir. Bu tetkik özellikle orta-yüksek risk grubunda bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi gibi konvansiyonel yöntemlere kıyasla üstün olduğu prospektif çalışmalarla ortaya konmuştur [6]. Ayrıca biyokimyasal nüks (BCR) durumlarında da konvansiyonel yöntemlerle tespit edilemeyen hastalığı gösterebildiğini ve hastaların önemli bir bölümünde tedavi yöntemini değiştirdiği bilinmektedir [7]. Metastatik olgularda da özellikle radyonüklid tedavi öncesi uygunluk açısından PSMA PET-BT rutin olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda PSMA PET-BT'nin artan kullanımıyla birlikte klinik pratikte nükleer tıp görüntüleme modaliteleri arasında rutin olarak yerini almıştır.

Hem lokal ve lokal ileri olgularda hem de metastatik olgularda tedavi yanıt değerlendirme açısından prostat spesifik antijen (PSA) olarak bilinen serum belirteci prostat kanserindeki tüm tedavi modalitelerinde tedavi yanıtını değerlendirmek açısından güçlü bir araç ve önemli bir dayanaktır. Nitekim Prostat Kanseri Çalışma Grubu 3'te (PCWG3) hem yanıtı hem de progresyonu öngörmede PSA kullanımı rutin olarak önerilmektedir [8]. Bununla birlikte kastrasyon direnci gelişen olgularda PSA'nın tek başına tedavi yanıtı veya progresyonu tespit etmede sınırlı değeri olduğuna dair görüşler ve kanıtlar mevcuttur [9]. PSA her ne kadar tedavi yanıt değerlendirmede güçlü bir araç olarak kabul edilse de potansiyel kısıtlılıkları nedeniyle görüntüleme modaliteleriyle birlikte değerlendirilmesinin yanıt değerlendirme ve prognoz açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın ana amacı, metastatik prostat kanseri tanılı olgularda kemoterapi ve radyonüklid tedavi yanıt değerlendirilmesinde PSMA PET ile PSA gibi serum belirteçlerinin rolünü, bu parametrelerin birbiri ile ilişkisini ve prognostik önemini ortaya koymaktır. Çalışmanın bir diğer amacı ise görüntüleme ve PSA'ya ait mevcut yanıt kriterleri arasındaki uyum ve korelasyonu ortaya koymaktır. Aynı zamanda tedavi öncesi hastaya ve hastalığa ait bazı klinik ve görüntüleme parametrelerinin prognostik önemini de belirlemek çalışmanın farklı bir amacı olarak düşünülmüştür.

GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde dünya genelinde görülen en sık ikinci kanser olup dünya çapında da en sık beşinci ölüm nedenidir [10]. Kanser sıklığının ileri yaş, aile öyküsü, etnik köken, genetik mutasyonlar diyet, sigara ve çevresel faktörlerle ilişkisi ortaya konmuştur [11]. Özellikle aile öyküsü olmayan 50 yaş üstü bireylerde kanser sıklığının arttığı bilinmektedir [1]. Afro-Amerikan erkeklerde de muhtemelen genetik faktörler, düşük sosyoekonomik düzey, ve taramaya olan erişimin kısıtlılığı nedeniyle hem kanser sıklığında hem de agresif seyir ve hastalık ilişkili mortalitenin daha yüksek oranda görülmektedir [12]. Prostat kanseri tanılı olguların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü, yaklaşık %5-10'unda ise herediter geçiş vardır. Bu olgularda herediter geçiş görülmeyen diğer olgulara kıyasla hastalığın genellikle 6-10 yıl öncesinde başlandığı bilinmektedir. Bu olgularda en sık görülen germline mutasyonlar BRCA2, BRCA1, ATM ve CHEK2'dir [13]. Özellikle BRCA2 mutasyonu olan olgular daha kötü prognozlu prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur.

2.1.2. Tarama

Prostat kanserinde tarama testleri tanı oranlarını artırıp hastalığın daha lokalize olduğu dönemde saptanmasına yol açsa da erken tanının genel sağkalıma katkısı tartışmalıdır [14]. Prostat kanserinde tarama kılavuzlarda farklı önerilmekle beraber bireyselleştirilmiş bir yaklaşımdan söz edilebilir. Taramanın özünü serum PSA ve dijital rektal muayene (DRM) oluşturmaktadır. Yaş, aile öyküsü, yaşam beklentisi, performans durumu, etnik kökene göre farklı yaklaşımlar önerilmektedir [14, 15]. Örneğin PSA düzeyi ve dijital rektal muayene bulguları normal olan olgulardaki sıklık aralığını yaş grubuna göre değişkenlik göstermekte, Afro-Amerikan kökenli hastalarda ise diğer etnik kökenli hastalara göre daha sık tarama yapılması önerilmektedir. Şüpheli bulguları bulunan hastalarda biyopsi önerilebilmektedir.

2.1.3. Tanı Yöntemleri

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat bezi epitel hücrelerinden salgılanan kallikrein benzeri serum proteaz enzimi olan prostat spesifik antijen (PSA) prostat kanserinin taranması, evrelemesi ve takibinde kullanılan en temel serum biyobelirtecidir. Ancak, kansere spesifik olmayıp hiperplazi, inflamasyon, travma ve girişim gibi nedenlerle serumdaki seviyesinin yükselmesi [16] testin özgüllüğünü kısıtlayan en önemli faktördür. Kansere spesifik olmasa da PSA değeri yükseldikçe kanser riski artış göstermektedir. Bununla birlikte düşük PSA düzeylerinde de prostat kanseri saptanabilmektedir [17]. PSA'nın özgüllüğünün kısıtlı olması nedeniyle bazı alt gruplarda bu özgüllüğü artırmak amacıyla farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar total PSA değerinin prostat bezi hacmine bölünmesinden elde edilen PSA dansitesi (ng/ml/cc); serbest PSA'nın total PSA'ya bölünmesi ile elde edilen serbest PSA yüzdesi; PSA düzeyinin ikiye katlanma zamanı (ay) ve PSA'nın yıllık yükselme miktarı olan PSA hızıdır (ng/ml/yıl). Her bir yöntem farklı alt gruplarda PSA'ya ek katkı sağlayarak gereksiz biyopsiyi engelleme ve kanser riski ile ilişkili bulunmuştur [18-20] .

Biyopsi

NCCN prostat kanseri erken tanı kılavuzunda DRM'de şüpheli bulgusu olanlara ve PSA değeri 3-4 ng/mL'den büyük olan seçili olgulara PSA tekrarı, PSA dansite düzeyine bakılması ve multiparametrik MRG yapılmasını önermektedir. Biyokimyasal ve radyolojik olarak klinik açıdan yüksek şüpheli kanser düşünülüyorsa biyopsiyi önermektedir [15]. Klinik açıdan düşük şüpheli olan olgularda 6-12 ay sonra PSA ve DRM ile takip önerilmektedir.

2.1.4. Histolojik Sınıflandırma

Prostat kanserlerinin %95'inden fazlasını adenokarsinom oluşturmakta olup nadir olarak duktal adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom da görülebilmektedir [21]. Bu tümörlerin patolojik değerlendirmesinde, tümörün biyolojik davranışını ve agresifliğini belirlemek amacı ile 1966 yılında Donald Gleason tarafından geliştirilen

Gleason Skorlama Sistemi temel alınmaktadır. Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti (ISUP) tarafından son olarak 2014 yılında güncellenen yeni bir derecelendirme sistemi kullanılmaktadır [22]. ISUP dereceleri ve bu derecelere karşılık gelen Gleason skorları Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. ISUP dereceleri ve karşılık gelen Gleason skorları

Gleason skoru	ISUP derecesi
6 (3+3)	**1**
7 (3+4)	**2**
7 (4+3)	**3**
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	**4**
9–10	**5**

Günümüzde histopatolojik derecelendirme; metastaz riski ve sağkalımı öngörmede en güçlü parametrelerden biri olarak kabul edilmekte olup, aktif izlemden radikal cerrahiye ve hatta hangi cerrahi tekniğin seçimine kadar uzanan tedavi planlaması kararının merkezinde yer almaktadır.

2.1.5. Risk Sınıflaması

Prostat kanseri tanısı alan olgularda biyokimyasal nüks, kansere özgü sağkalımı öngörmek açısından olgular farklı risk gruplandırmaları ve kriterler geliştirilmiştir. Bu risk grupları temel olarak serum PSA düzeyi, tümörün T evresi ve ISUP'a göre sınıflandırılmıştır. En sık kullanılan risk sınıflamaları özetlenmiştir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Prostat kanserinde risk sınıflamaları

Risk grubu	D'Amico [23]	NCCN [24]	EAU [25]
Düşük risk	– ISUP G1 – T1c–T2a –PSA<10 ng/ml	– cT1–T2a – ISUP G1 – PSA <10 ng/ml	– cT1–T2a – ISUP G1 – PSA <10 ng/ml
Orta risk	– ISUP G2–3 – T2b – PSA 10–20 ng/ml	Yüksek/çok yüksek risk özellikleri olmamalı ve 1 veya daha fazla orta risk özelliği olmalı: – cT2b–T2c – ISUP G2–3 – PSA 10–20 ng/ml ***Olumlu orta risk:*** – 1 orta risk faktörü – ISUP G1–2 – Biyopside <%50 kordda tümör ***Olumsuz orta risk:*** – 2–3 orta risk faktörü – ISUP G3 – Biyopside >%50 kordda tümör	***Olumlu orta risk:*** – ISUP G2 ve PSA <10 ng/ml ve cT1–T2b – ISUP G1 ve PSA 10–20 ng/ml ve cT1–T2b – ISUP G1 ve PSA <10 ng/ml ve cT2b ***Olumsuz orta risk:*** – ISUP G2 ve PSA 10–20 ng/ml ve cT1–T2b – ISUP G3 ve cT1–T2b
Yüksek risk	– ISUP G4–5 – ≥T2c – PSA >20 ng/ml	***Yüksek risk (çok yüksek risk kriterlerini karşılamamalı, en az 1'i olmalı):*** – cT3–T4 – ISUP G4–5 – PSA >20 ng/ml ***Çok yüksek risk (en az 2'si):*** – cT3–T4 – ISUP G4–5 – PSA >40 ng/ml	***Lokalize yüksek risk:*** – ISUP G4–5 – PSA >20 ng/mL – cT2c ***Lokal ileri yüksek risk:*** – cT3–T4 ve/veya cN+

2.1.6. Primer Tümörün Evrelemesi

Prostat kanserinin tanı ve yönetim süreçleri, anatomik görüntüleme modalitelerinden fonksiyonel görüntülemeye doğru bir geçişi temsil eden multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ile önemli bir evrim geçirmiştir. Bu yöntem T1 ve T2 sekanslarına ek olarak tümör dokusundaki su hareketliliğini ölçen difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), bundan köken alan *apparent diffusion coefficient* (ADC) ve neo-anjiyogenezi değerlendiren dinamik kontrastlı görüntüler gibi fonksiyonel tetkiklerle kombinasyonuna dayanır. Aktif izlemde, biyopsi öncesi kılavuzlukta, lokal evrelemede, lokal tedavi sonrası nüks hastalık tespitinde kullanılmaktadır [15].

Raporlamada gözlemciler arası uyumu sağlamak ve sübjektiviteyi azaltmak amacıyla "Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi" (PI-RADS) adı altında bir kılavuz geliştirilmiş olup 2019 yılındaki son güncellemesi ile birlikte v2.1 kullanılmaktadır [23]. Bu skorların düzeyi arttıkça klinik anlamlı prostat kanseri saptama oranları belirgin şekilde artış göstermektedir [24]. PI-RADS v2.1'deki skorlama sistemi Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. PI-RADS skorlama sistemi

Kategori	Klinik anlamlı kanser olasılığı
PI-RADS 1	Çok düşük — son derece düşük olasılık
PI-RADS 2	Düşük — düşük olasılık
PI-RADS 3	Orta — şüpheli
PI-RADS 4	Yüksek — yüksek olasılık
PI-RADS 5	Çok yüksek — çok yüksek olasılık

Tanısal katkısının yanı sıra seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik uzanım ve komşu organlara uzanımı göstermesi lokal evrelemede önemlidir. Hastalığın T evresine dair verdiği bilgiler tedavi kararını etkileyebilmektedir.

2.1.7. Klinik ve Radyolojik Evreleme

Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) TNM evrelemesi hastalığa spesifik sağkalım, prognozu öngörmek ve tedavi planı çizmek açısından önemlidir. 8. basımda tümör yaygınlığı (T), lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) varlığına göre yapmaktadır [25]. Patolojik evreleme Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Lenf nodlarının klinik ve radyolojik evrelemesinde bölgesel ve bölgesel olmayan lenf nodları ayrımındaki kriterlerden biri lenf nodlarının gerçek pelviste bulunmasıdır. Gerçek pelviste bulunmayan (ana iliak, paraaortik, derin-yüzeyel inguinal, mediastinal-supraklavikular vb.) lenf nodları M1a kategorisinde sınıflandırılmaktadır.

Prostat kanserinde PSMA PET'in sık kullanımı ve evrelemedeki üstünlüğü göz önüne alındığında PSMA PET referans alınarak yapılan *molecular imaging TNM* (miTNM) sınıflaması da kılavuzlarda önerilmektedir [26]. miTNM sınıflaması Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

,

Tablo 2.4. AJCC prostat kanserinin TNM evrelemesi

Kategori	Kriter
Patolojik tümör (pT)	
pT2	Tümör prostat bezine sınırlı
pT3a	Ekstraprostatik uzanım veya mesane boynuna mikroskopik invazyon
pT3b	Seminal veziküle invazyon
pT4	Eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvara invazyon veya fikse tümör
Bölgesel lenf nodu (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Diğer organ metastazları ± kemik metastazı

Tablo 2.5. PSMA PET görüntüleme için önerilen miTNM radyolojik evrelemesi

Kategori	Tanım
Lokal tümör (miT)	
miT0	Lokal tümör yok
miT2	Prostat bezine sınırlı tümör
miT2u	Unifokal
miT2m	Multifokal
miT3	Prostat bezine sınırlı olmayan tümör
miT3a	Ekstrakapsüler uzanım
miT3b	Seminal veziküle invazyon
miT4	Eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvara invazyon
miTr	Radikal prostatektomi sonrası lokal rekürrens varlığı
İntrapelvik lenf nodları (miN)	
miN0	Pozitif pelvik lenf nodu yok
miN1	Metastaz saptanan tek bir lenf nodu bölgesi
miN2	Metastaz içeren multipl (≥2) lenf nodu bölgesi
Uzak metastaz (miM)	
miM0	Uzak metastaz yok
miM1a	Uzak lenf nodu metastazı
miM1b	Kemik metastazları
miM1c	Diğer organ metastazları

2.1.8. Lenf Nodu Evrelemesi

Prostat kanserinde lenf nodlarının evrelemesinde boyut ve morfoloji önem taşımakta olup evreleme genellikle Abdomen BT ve T1-T2 ağırlıklı görüntüleri içeren

MRG ile yapılmaktadır. Lenf nodunun lokalizasyonuna göre boyut kriterleri değişmekte olup mikrometastatik lenf nodları varlığı nedeniyle hassasiyetleri oldukça düşüktür [27]. BT ve MRG ile tespit edilemeyen lenf nodu metastazlarında daha yüksek duyarlılık düzeyi olduğu bilinen PSMA PET öne çıkmaktadır[6]. PSMA PET'in de lenf nodundaki boyut artışı ile duyarlılık ve negatif öngörü değerinin arttığı bilinmektedir [28]. PSMA PET'teki duyarlılığın daha yüksek olması nedeniyle de BT ve MRG yerine kullanılması önerilir.

2.1.9. Uzak Metastazların Değerlendirilmesi

Prostat kanseri olan olgularda hastalığın seyrini, sağkalımını ve tedavi yaklaşımını tayin eden en belirleyici parametre uzak organ metastazlarının varlığıdır. Güncel kılavuzlar risk sınıflamasına göre taramayı kişiselleştirmeyi önermektedir. Risk kategorisine göre Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) 2021 yılındaki önerileri Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6. EAU kılavuzunda görüntüleme önerileri.

Risk grubu	Öneri
Herhangi risk grubu	Biyopsi öncesi lokal evreleme açısından mpMRG önerilir.
Düşük risk	Evreleme için ek görüntüleme yöntemleri önerilmez.
Orta risk	ISUP 3. derece hastalığı olan olgularda mümkünse PSMA PET veya en azından kesitsel abdomino-pelvik görüntüleme ve kemik sintigrafisi önerilir.
Yüksek risk	Mümkünse PSMA PET kullanılması önerilir.

Kemik sintigrafisi metastaz saptamada uzun yıllar kullanılsa ve oldukça hassas konvansiyonel bir yöntem olsa da benign süreçlerde de aktif kemik oluşumunu gösterir. Bu nedenle tetkikin özgüllüğü düşük olup ayırıcı tanı açısından ek kesitsel görüntülemelere ihtiyaç duyulabilmektedir. Ayrıca tümörün kendisinden çok osteoblastik reaksiyonu yansıtması nedeniyle litik lezyonların ve erken dönem kemik

iliği infiltrasyonunun gösterilmesinde yetersiz kalabilmektedir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ortaya çıkan *flare* (alevlenme) fenomeni de yalancı pozitif bulgulara yol açmaktadır [29]. Bu nedenle günümüzde PSMA PET gibi daha özgül yöntemler tercih edilmektedir. Bilindiği üzere PSMA PET konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha yüksek tanısal doğruluk göstermektedir. PSMA PET'in lenf nodlarında da BT'ye üstünlüğü göz önüne alındığında kılavuzlarda orta-yüksek risk olgularda önerilmeye başlanmıştır. Karaciğer, akciğer, adrenal, beyin gibi diğer visseral organ metastazları daha nadir olabilmekle birlikte klinik şüphe halinde PSMA PET veya diğer ek kesitsel görüntüleme yöntemleri gereklilik halinde kullanılmaktadır [27].

2.2. Prostata Spesifik Membran Antijen (PSMA) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

2.2.1. PSMA

Folat hidrolaz-1 (FOLH1) ve glutamat karboksipeptidaz II (GCPII) olarak da tanımlanan PSMA hücre zarında yerleşik Tip II transmembran proteinidir. Folat transportu ve metabolizmasında rol almasıyla ve hücre döngüsünde bazı büyüme yolaklarında direkt etkisiyle kanser hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir [30, 31]. Prostat epitelinin apikal yüzeyinde, böbrek proksimal tübüllerinde, beyin, ganglionlar, pankreas adacık hücreleri, gastrointestinal sistem ve çizgili kaslarda fizyolojik ekspresyonu izlenmektedir [32]. Benign prostat hiperplazisinde ekspresyonun normal dokulardan daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar olup displastik ve neoplastik prostat dokularında kansere doğru dönüştükçe ekspresyon belirgin şekilde artış göstererek normal hücrelere kıyasla yaklaşık 100-1000 kat daha fazla eksprese edilir [33-35]. PSMA ekspresyon düzeyi yüksek ISUP derecesi, tümör agresifliği, metastaz varlığı, yüksek biyokimyasal nüks-progresyon riski ve düşük sağkalım ile ilişkili olup hormon dirençli dönemde de bu ekspresyon düzeyi artış göstermektedir [36-39]. Bu özellikler PSMA'yı prostat kanseri görüntülemesinde ideal bir hedef yapmaktadır.

2.2.2. PSMA PET Görüntüleme

PSMA PET görüntülemede sıklıkla inhibitör moleküller kullanılmakla birlikte nadiren de monoklonal antikorlar kullanılabilmektedir. Monoklonal antikorların makromolekül olması, hedef dokudan yavaş klirensi gibi nedenlerle oluşturduğu dezavantajlar ve problemler nedeniyle daha küçük moleküller olan inhibitörler geliştirilmiştir [33].

Rutin pratikte daha sık kullanılan inhibitörler (PSMA-11, PSMA-1007, DCFPyL vb.) monoklonal antikorlardan farklı olarak hücre içine daha yüksek oranda alınır ve normal dokularda klirensi daha hızlıdır. Bu inhibitörler PSMA'ya bağlandığında internalizasyon gerçekleşmektedir [40]. PET görüntüleme için de bu inhibitörler uygun radyonüklidler ile (18F, 68Ga, 64Cu vb.) bağlanır. Böylece prostat kanserli dokuların ve metastazların görüntülemesi mümkün olabilmektedir.

12 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede PSMA PET'in primer evrelemesinde konvansiyonel yöntemlere göre daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır [41]. Hofman ve ark.'nın yaptığı çok merkezli çift kollu randomize çalışmada yüksek riskli olgularda PSMA PET'in daha yüksek doğruluk gösterdiği ve tedavi yönetimi daha yüksek oranda değiştirdiğini prospektif çalışmada göstermiştir [6]. Biyokimyasal nükste de nüks odağı saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle EAU kılavuzunda nüks hastalıkta PSMA PET önerilmektedir [14].

2.3. Prostat Kanserinde Tedavi

2.3.1. Lokal Tedaviler

Prostat kanserinde lokal ve lokal ileri hastalıkta bekle-gör, aktif izlem, radikal prostatektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu, definitif eksternal radyoterapi, brakiterapi, adjuvan radyoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), kriyoterapi gibi farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Hastanın yaşam beklentisi, mevcut komorbiditeler, semptom varlığı, performans durumu, risk grubu gibi hastaya ve hastalığa ait farklı özellikler ve hasta isteği de göz önüne alınarak kılavuzlar farklı öneriler vermektedir [42].

Prostat kanserinde radyoterapi hastalığın farklı aşamalarında kullanılmaktadır. Definitif tedavi amacıyla, düşük hacimli metastatik hastalıkta [43], oligometastatik hastalıkta [44] ve hastalığın ilerleyen aşamalarında palyatif amaçla radyoterapi uygulanmaktadır.

Ayrıca bazı durumlarda metastatik lezyonlara mikrodalga ablasyon gibi farklı lokal ablasyon yöntemleri de yapılabilmektedir [45].

2.3.2. Antiandrojen Tedaviler

Tanı anında prostat kanseri hücrelerinin yaklaşık %80-90'ı androjen bağımlıdır. Bu nedenle sistemik tedavilerin temelini androjen blokajı oluşturur ve serum androjen düzeylerinin düşük olması amaçlanır. Bu tedavi medikal ve cerrahi olarak iki şekilde yapılabilmektedir. Androjen sentezini ortadan kaldırmak için cerrahi yöntem olarak bilateral orşiektomi uygulanabilmektedir. Medikal olarak ise testosteron sentezini bloke eden Luteinize eden hormon salgılayan hormon (LHRH) agonistleri-antagonistleri ve adrenal-testiküler-intratümöral düzeyde steroidogenezi inhibe edebilen (abirateron asetat vb.) yöntemler kullanılabilir. Bir diğer medikal yöntem ise androjen reseptörlerini bloke edip hücredeki etkisini baskılayan steroidal (siproteron vb.) ve nonsteroidal (enzalutamid vb.) anti-androjen ilaçlardır. Metastatik olgularda androjen deprivasyon tedavisi (ADT) uzun yıllardır standart tedavi yöntemi olup son yıllarda kombinasyon tedavileri ön plana çıkmaktadır [43].

Antiandrojen tedavi almayan veya tedavi altında hastalık nüksü olmayan hastalar literatürde hormon duyarlı, hormon sensitif, kastrasyon duyarlı ve kastrasyon sensitif şeklinde adlandırılabilirken tedavi altında progrese olan hastalar ise dirençli-refrakter olarak tanımlanmaktadır.

Abirateron

Abirateron asetat 17alfa-hidroksilaz ile 17,20-liyaz enzimlerini inhibe eder ve adrenal seviyede ve kanser hücre içerisindeki sentezi baskılayarak hücre içi testosteron seviyesini düşürür. Bu inhibisyon nedeniyle gelişecek hiperaldosteronizmi önlemek için prednizon/prednizolon ile birlikte kullanılmalıdır [46]. Tedaviye bağlı yan etkiler

genellikle mineralokortikoid sentez artışına bağlı bulgular ve karaciğer fonksiyon testlerindeki anormalliklerdir.

Abirateron metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (mKDPK) kemoterapi sonrasında [47] ve öncesinde [48], metastatik kastrasyon sensitif prostat kanserinde (mKSPK) [49] sağkalım katkısı göstermiş olup bu basamaklarda Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Bu nedenle NCCN kılavuzunda mKDPK olgularında 1. kategori öneri olarak yer almaktadır.

Enzalutamid

İkinci nesil anti-androjen tedavi olan enzalutamid diğer anti-androjenlere ek olarak androjen reseptörüne bağlanarak çekirdeğe geçişini ve DNA'ya tutunmasını engeller ve bu sayede kanser hücresinin proliferasyonunu engeller [50].

Biyokimyasal nüksü olan olgularda [51], mKSPK olgularında [52], mKDPK'de kemoterapi öncesi [53] ve sonrasında [54], metastatik olmayan KDPK'de [55] abirateron asetat'a benzer şekilde sağkalım katkısı göstermiş ve FDA onayı almıştır.

Apalutamid

Apalutamid androjen reseptörünün ligand bağlanma bölgesine yüksek afinite ile doğrudan bağlanarak androjen reseptörünün translokasyonunu ve bunun tarafından indüklenen DNA transkripsiyonunu önleyerek kanser hücresinde proliferasyonu engelleyen ikinci nesil antiandrojen ajandır [56].

Metastatik olmayan hormon dirençli olgularda[57] mKSPK olgularda [58] sağkalım katkısı göstermiştir. Bu nedenle bu grup olgularda kullanımı için FDA onayı almıştır.

Darolutamid

Enzalutamid gibi ikinci nesil anti-androjen tedavi olan darolutamid diğer ajanlardan farklı olarak ilaç etkileşimleri daha sınırlı ve kan-beyin bariyerini daha düşük oranda geçmektedir [59, 60]. Bu da özellikle yaş ilişkili komorbiditeleri olan veya fazla ilaç kullanımı olan olgularda avantaj sağlayabilir.

Metastatik olmayan hormon dirençli olgularda [61] ve mKSPK olgularında [62, 63] yapılan faz 3 çalışmalarda sağkalım katkısı gösterdiği ortaya konmuştur.

2.3.3. Kemoterapi

Dosetaksel

Taksan grubu sitotoksik ajanlar mikrotübül üzerinden etki ederek anti-mitotik etkiye yol açtığı gibi apoptozu da indükler. Ayrıca mikrotübül ilişkili motor protein olan dineine bağlanarak androjen reseptörlerini inhibe edici etkisi de vardır [64]. Bu nedenle prostat kanserinde yeni tanı metastatik olgulardan mKDPK olgularına dek farklı aşamalarda klinik kullanımı mevcut olup daha iyi PSA yanıtı ve sağkalım katkısı göstermiştir [65, 66].

Kabazitaksel

Semisentetik taksan türevi olan kabazitaksel sitotoksik etkisini dosetaksele benzer şekilde mikrotübül üzerinden etki göstermektedir. En önemli avantajlarından biri p-glikoprotein eksprese eden tümör hücrelerinde yarattığı antineoplastik etki olup bu nedenle dosetaksel direnci gelişen mKDPK olgularında kullanılmaktadır. TROPIC [67] ve CARD [68] çalışmalarında kabazitakselin hem genel sağkalımı hem de progresyonsuz sağkalımı uzattığı ortaya konmuştur.

2.3.4. Poli-ADP Riboz Polimeraz (PARP) İnhibitörleri

Çoğalan hücrelerde endojen olarak tek zincir kırıkları meydana gelebilmektedir. Çoğunlukla PARP bağımlı baz eksizyon onarımı yoluyla bu kırık onarılmaktadır. Bu onarım hücrelerin hayatta kalması için gereklidir. PARP inhibisyonu sonucunda onarılamayan tek zincir kırıkları hücreler için toksik olan çift zincir kırıklarına dönüşebilmektedir. Homolog rekombinasyon yöntemi ise bu kırıkları onarmanın başka bir yoludur. Homolog rekombinasyon yeteneğine sahip hücreler bu onarımı sağlayabilirken homolog rekombinasyon tamir defektine (HRR) sahip hücreler ise onaramayıp apoptoza uğramaktadır. Bu nedenle PARP inhibitörlerinin DNA replikasyonunu hedeflemesi özellikle de homolog rekombinasyon tamir (HRR)

defektine sahip tümörlerin olaparib, niraparib ve talazoparib gibi inhibitörlere duyarlı olmasını sağlamaktadır. Faz 3 klinik çalışmalar ile HRR defektine sahip olgularda bu ilaçların sağkalıma katkısı göstermiş ve kullanım için onay almıştır [69-71].

2.3.5. İmmünoterapi

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) T hücrelerindeki programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörünü veya tümör hücrelerindeki ligandını (PD-L1) hedef alan tedavi yöntemidir. Bu reseptörler T lenfositlerinin fonksiyonlarını düzenler. Normal koşullarda self-toleransın sağlanmasında ve bağışıklık sisteminin patojenlere verdiği cevap sırasında normal dokuların hasar görmesini önlemek için önemlidir [72]. Tümör hücreleri de bu reseptörlerin ekspresyonunu etkileyerek bağışıklık sistemine direnç kazanmaktadır [73]. ICI tedavileri ise T hücreleri ve antikorlar aracılığı ile tümör hücrelerine karşı bağışıklık oluşturmaktadır. Bu nedenle çoğu hematolojik ve solid tümörlerin tedavisinde uygulanmaktadır.

Prostat kanserinde ise immünoterapinin tedavi etkinliği diğer tümörlere göre daha sınırlıdır. Bunun başlıca nedenleri arasında ise düşük T hücre infiltrasyonu, düşük mutasyon yükü ve immunsupresif tümör mikroçevresi yer almaktadır [74].

2.3.6. Radyonüklid Tedaviler

Radyonüklid tedavilerde radyofarmasötiklerin radyoizotop ve taşıyıcı olmak üzere iki önemli parçası bulunmaktadır. Taşıyıcılar tıpkı PSMA'da olduğu gibi hedefe yüksek afinite ile bağlanan moleküllerdir. Doğada bulunan maddeler kararlı halde olma eğilimindedir. Radyoizotoplar ise daha kararlı hale geçebilmek için bozunuma uğrayan maddelerdir. Bu bozunma süreçleri spontan fisyon, alfa bozunumu, beta bozunumu, pozitron bozunumu, elektron yakalama ve izomerik geçiş yolu ile gerçekleşebilmektedir. Söz konusu bozunmalar sonucunda alfa, beta ve gama ışınları ile Auger elektronları ortaya çıkabilir. Alfa partikülleri yüksek enerjisi nedeniyle DNA'da çift zincir kırıkları oluşturarak apoptoz ve hücre ölümüne neden olmaları nedeniyle tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Beta partiküller de benzer şekilde etki

göstermekle birlikte enerjileri ve biyolojik etkileri alfa partiküllerine kıyasla daha düşüktür.

İdeal bir radyonüklid tedavide birkaç temel amaç bulunmaktadır. Tedavi edici alfa veya beta yayan radyonüklidin uzun yarı ömürlü, yüksek enerjiye sahip bir izotop olması tercih edilir. Ayrıca radyonüklidin yüksek saflıkta üretilmesi ve hedef moleküle çok yüksek oranda bağlanabiliyor olması da temel gerekliliklerdendir. Hedef hücrelerde yüksek düzeyde radyasyon vermesi ve hücrede yıkıma neden olması beklenirken, hedef dışı sağlıklı hücrelerde de toksisitenin en aza indirilmesi esastır.

177Lu-PSMA

PSMA bazlı tedavilerde rutin pratikte farklı radyoizotoplar kullanılsa da 177Lu en sık kullanılan radyonükliddir. 177Lu ile işaretlenmiş olan PSMA inhibitörü tıpkı PET görüntülemede olduğu gibi hücre içerisindeki PSMA reseptörüne bağlanıp endositoz ile hücre içerisine alınarak etkisini göstermektedir [75].

177Lu-PSMA radyonüklid tedavisi (LuPSMA) Mart 2022'de FDA onayı almıştır [76]. Tek merkez ve tek kollu faz 2 çalışmada taksan bazlı kemoterapi ve ikinci nesil antiandrojen tedavi altında progrese mKDPK olgularına 4 siklus LuPSMA uygulanmış ve hastaların %57'sinde PSA yanıtı alınmıştır [77]. Çok merkezli ve randomize faz 2 çalışması olan Thera-P'de ise bahsedilen çalışmaya benzer bir kohort alınmış olup bu çalışmada hastalara 6 siklusa kadar LuPSMA veya kabazitaksel tedavisi verilmiştir. LuPSMA tedavisi alan hastalarda daha iyi PSA yanıtı (%66'ya %37), daha uzun progresyonsuz sağkalım (HR=0,63) ve daha az yan etki görülmekle birlikte genel sağkalım benzer bulunmuştur (19,6 ay vs 19,1 ay)[78]. Uluslararası çok merkezli randomize faz 3 çalışma olan VISION'da ise daha önce en az 1 androjen reseptör yolak inhibitörü ve taksan rejimi alan mKDPK olgularını içermekte olup çalışmanın diğer kolunda standart tedavi uygulanmıştır. Bu çalışma ile standart tedaviye kıyasla LuPSMA'nın yaklaşık 4 aylık genel sağkalım avantajı yakaladığı gösterilmiştir [79]. Taksan tedavisi almamış ve androjen reseptör yolak inhibitörü tedavisi altında progrese olan olguları içeren randomize çift kollu faz 3 çalışmada da LuPSMA almayan olgulara diğer androjen reseptör yolak inhibitörü tedavisi verilmiş olup progresyonsuz sağkalım avantajı göstermiştir (9,3 aya 5,5 ay)[80]. Çok merkezli randomize faz 2 çalışmasında daha önce dosetaksel veya androjen reseptör yolak

inhibitörü almamış mKDPK olgularında enzalutamid ile enzalutamid ve LuPSMA tedavisinin kombinasyonu karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi yaklaşık 8 aylık genel sağkalım avantajı göstermiştir [81]. Yeni tanı metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda dosetaksel ve ADT'ye ek olarak LuPSMA tedavisinin katkısını karşılaştıran uluslararası çok merkezli faz 3 çalışmada LuPSMA tedavisinin ön sonuçları yayımlanmış olup radyolojik progresyonsuz sağkalım katkısı gösterdiği saptanmıştır (HR=0,72) [82]

225Ac-PSMA

Alfa yayıcı radyonüklidlerin daha uzun ömürlü olması, daha yüksek enerjiye sahip olmaları ve daha kısa ranjı olması nedeniyle radyonüklid tedavilerde beta yayıcılara kıyasla daha etkili oldukları bilinmektedir. 16 çalışmayı içeren sistematik derleme ve meta-analizde hastaların %63'ünde >%50 PSA yanıtı olduğu ve genellikle çoklu basamak tedavi alan mKDPK olgularını içeren bu grupta ortalama sağkalımın da 12,72 ay olduğu saptanmıştır [83]. İlerleyen zamanlarda yayımlanacak prospektif çalışmalar ile bu tedavinin daha erken basamaklarda da faydalı olacağı ve özellikle LuPSMA tedavisine direnç gösteren olgularda beta yayıcı radyonüklidlere kıyasla daha etkili olacağının ortaya konacağı düşünülmektedir.

161Tb-PSMA

161Tb'in hem beta hem de Auger elektron yayıcı olması ve bu özelliği sayesinde mikrometre düzeyinde çok daha yüksek enerjide etki etmesi sayesinde daha fazla çift zincir DNA kırığı yapabileceği ve daha çok etki ettiği bilinmektedir [84]. Literatürde bu tedavi ile ilgili veriler sınırlı olup 2025 yılı içerisinde yayımlanan faz ½ çalışması olan VIOLET çalışmasında %50'den fazla PSA düşüşünün olguların yaklaşık %70'inde olduğu ve median progresyonsuz sağkalımın yaklaşık 8,2 ay olduğu saptanmıştır [85].

Ra223

Ra223 kemikteki hidroksiapatit komplekslerinde kalsiyumun yerini alır, çok kısa ranjlarda yüksek enerjili alfa parçacıkları yayarak etki gösterir. Bu etkisiyle DNA çift sarmal kırıklarına ve hücre ölümüne yol açar. Ayrıca tümör hücreleri ile kemik

mikroçevresi arasındaki geri bildirim döngüsünü de etkileyerek anormal kemik formasyonu ve tümör büyümesinin inhibisyonunu sağlar. Bu nedenle kemik metastazı baskın hastalarda kullanılır. Faz 3 ALSYMPCA çalışmasında tek başına kullanımı ile (14 aya 11,2 ay) ve PEACE-3 çalışması ile de Enzalutamid ile kombine kullanımında (42,3 aya 35 ay) genel sağkalımı uzattığı ortaya konmuştur [86, 87].

2.4. Prostat Kanserinde Tedavi Yanıt Değerlendirme

Metastatik olgularda başta olmak üzere prostat kanseri hastalarının yönetiminde uygulanan sistemik tedavilerin etkinliğinin objektif bir şekilde değerlendirilebilmesi; hastaların gereksiz toksisiteden korunması, etkisiz tedavilerin belirlenerek tedavi değişikliği kararının erken dönemde verilebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Güncel klinik pratikte tedavi yanıtı klinik muayene, semptom takibi, serum PSA düzeyi ve kesitsel görüntüleme ile yapılmaktadır. Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerini içeren Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) kriterlerinin kemik metastazlarında ve küçük lenf nodlarında yetersiz kalması, kemik sintigrafisinde *flare* fenomeninin yarattığı psödoprogresyon ve hastalık yükünü en doğru şekilde gösteren ve moleküler düzeyde hassasiyete sahip olan PSMA PET'in yaygın kullanımı PSMA PET tabanlı tedavi yanıt değerlendirme kriterlerine olan ihtiyacı zorunlu kılmaktadır. PSMA PET'e özgü yanıt değerlendirme kriterlerinin prospektif olarak valide edilmemiş olması, mevcut kriterler çerçevesinde progresif hastalığın ayırt edilmesini güçleştirmektedir.

mKDPK olgularında tedavi yanıt değerlendirmede konvansiyonel görüntüleme ve FDG PET'ten uyarlanan tedavi yanıt değerlendirme kriterleri ile PSMA PET tabanlı tedavi yanıt kriterlerini karşılaştıran çok merkezli retrospektif bir çalışmada PSMA PET tabanlı kriterler çoğu konuda daha başarılı bulunmuştur. Özellikle daha yüksek prognostik değer sağlaması, daha yüksek oranda okuyucular arası uyumu göstermesi, progresyonu olan ve olmayan hasta grupları kıyaslandığında progrese olan gruptaki en yüksek ölüm riskini göstermiş olması gibi bulgular bunlardan bazılarıdır [88]. Bu bulgu da PSMA PET tabanlı tedavi yanıt değerlendirme kriterlerinin özellikle progrese hastalığı tanımlamak başta olmak üzere çoğu konuda daha üstün olabileceğine işaret etmektedir.

RECIST 1.1

Solid tümörlerin tedavi yanıt değerlendirilmesinde uluslararası kabul görmüş yöntem RECIST 1.1'dir [89]. Bu yöntem temel olarak kesitsel BT veya MRG görüntülemeyi kullanarak lezyonların tek veya iki boyutlu çaplarının ölçümüne dayanmaktadır. Kemik lezyonlarında ise sklerotik olanların boyutu hesaplanmaz. Her ne kadar prostat kanserinde akciğer ve karaciğer gibi visseral organ metastazlarında standardizasyon sağlıyor olsa da visseral olmayan metastazlarda önemli kısıtlılıklara sahiptir. Prostat kanserinde kemik metastazlarının çoğunlukla sklerotik oluşu ve yumuşak doku komponentinin de bulunmaması nedeniyle ölçülebilir olmaması, lenf nodlarının değerlendirilmesinde 15 mm boyut kriterinin metastazların sıklıkla daha kısa yarı çaptaki lenf nodlarında tespit ediliyor olması prostat kanserinde RECIST 1.1'in temel kısıtlılıklarındandır. Ayrıca boyut değişmeden de moleküler düzeydeki tedavi yanıtının RECIST 1.1 ile gösterilememesi de anatomik görüntülemenin bir diğer kısıtlılığıdır. Bununla birlikte ileride bahsedilecek olan PCWG3'te kesitsel görüntülemeye kemik sintigrafisinin eklenmesi özellikle kemik metastazlarında ek katkı sağlamakla birlikte tek başına RECIST 1.1 etkili bir yöntem olarak gözükmemektedir [88].

PCWG3

Prostat kanserinde özellikle kemik metastazlarının değerlendirilmesindeki standardizasyon eksikliğini gidermek amacıyla Prostat Kanseri Çalışma Grubu tarafından oluşturulan kılavuzlar, 2016 yılındaki güncelleme ile (PCWG3) son halini almıştır [8]. Günümüzde klinik faz çalışmalarının temel dayanağı olan bu sistem; hastalık takibini tek bir modaliteye indirmek yerine biyokimyasal takip için PSA'nın, kemik metastazları için kemik sintigrafisinin ve yumuşak doku lezyonları için RECIST 1.1'in birlikte kullanıldığı bir yaklaşımı benimsemektedir. Kılavuz radyolojik ve biyokimyasal progresyon ile klinik faydanın kaybı arasındaki ayrımı netleştirmiştir. Örneğin görüntülemedeki minör artışlar veya sadece PSA'daki izole yüksekliğin potansiyel fayda sağlayan bir tedavinin erken kesilmesine neden olup hastanın klinik yararında bir kayba yol açabilir. Bu nedenle kılavuz progresyonu daha iyi tanımlamayı amaçlamaktadır.

Her ne kadar PCWG3 kemik metastazlarının değerlendirilmesinde gerçek progresyonu saptamak için farklı kurallar ortaya koysa da PSMA PET çağında bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Örneğin kemik metastazlarında kemik sintigrafisinin duyarlılığına ait sorunlar, tedaviye moleküler düzeyde yanıt veren lezyonların devam eden osteoblastik reaksiyon nedeniyle halen kemik sintigrafisinde aktif olarak saptanıyor olmasının yarattığı problemler bulunmaktadır. Visseral ve nodal metastazlarda ise boyutu küçük lezyonların kriterlere dahil edilemiyor olması ve morfolojik olarak boyut değişimi olmaksızın moleküler düzeydeki yanıtın anatomik görüntüleme ile yeterince ortaya konamamasına dair sorunlar yer almaktadır. PSMA PET'in yaygın kullanıldığı dönemde kemik lezyonlarının bu sorunlarının belirgin hale gelmesi nedeniyle PCWG4'te kemik sintigrafisi yerine PSMA PET'in kullanılacağına dair ön bilgiler bulunmaktaydı [90].

PCWG4

Şubat 2026'da PCWG4 kriterleri yayımlanmıştır [91]. Bu güncelleme ile artık PSMA PET tedavi yanıt değerlendirme kriterleri arasında yer almaktadır. PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif parametreler yanıt değerlendirme kriterleri içerisinde bulunmamaktadır. Bununla birlikte yeni ortaya çıkan lezyon sayısı ve görsel değerlendirme ile lezyondaki tutulumun kan havuzunun altına düşmesi gibi kriterler tedavi yanıt değerlendirme kriterlerinin temelini oluşturmaktadır.

PPP

PSMA PET çağında konvansiyonel yöntemlerin evrelemede olduğu gibi tedavi yanıtında da yetersiz kalması moleküler görüntüleme ile ilgilenen profesyonelleri yeni bir arayışa doğru itmiştir. Bu bağlamda Fanti ve ark. 2020 yılında PSMA PET-BT verilerini esas alan ve "PSMA PET Progresyon Kriterleri" (PPP) olarak bilinen yeni tedavi yanıt değerlendirme parametrelerini önermişlerdir [92]. Bunun temel amacı radyonüklid veya sistemik tedavi alan metastatik olgularda progresyon kavramını standardize edilmiş bir çerçeveye oturtmaktır. Diğer kriterlerden farklı olarak stabil hastalık, kısmi yanıt veya tam yanıt gibi durumlardan bahsetmiyor olup özellikle progresif hastalık tanımına odaklanmıştır. Bu kriter progresyon için 3 farklı koşuldan birinin olmasını yeterli görmektedir. Bunlar iki yeni lezyonun ortaya çıkması, uyumlu

klinik ve laboratuvar verisinin varlığında bir lezyonun ortaya çıkması ve boyut-tutulumda en az %30'luk bir artışın izlenmesidir.

Bu kriterler progresyon tanımında PSMA PET'i kullanarak yeni bir bakış açısı getirse de polimetastatik olgularda metastatik odakların verdiği tedaviye yanıttan bağımsız olarak yeni lezyonların ortaya çıkması veya tutulumdaki artışın progresyon kabul edilmesi tartışmaya yol açmaktadır. Bu kriterler moleküler görüntülemenin tedavi yanıt değerlendirmeye entegrasyonunda önemli bir geçiş dönemi olarak düşünülse de günümüzde volümetrik ölçümleri içeren yöntemler giderek önem kazanmaktadır.

Konsensus Bildirisi

Tıpkı PPP'de olduğu gibi PSMA PET tabanlı görüntüleme çağında bu moleküler görüntüleme alanındaki karmaşayı gidermek ve standardizasyonu sağlamak amacıyla Fanti ve ark. tarafından bir konsensus bildirisi ortaya konmuştur [93]. Bu bildiri PPP'den farklı olarak hem volümetrik veriyi hem polimetastatik olgularda sadece lezyon sayısını değil aynı zamanda tümör hacminde de artış olması gerektiğini hem de progresif hastalık dışında kısmi yanıt ve stabil hastalığı da tanımlayarak PPP'deki kısıtlılıkların üstesinden gelmeyi hedeflemiştir. Bu bildiri progresyon tanımını 2 farklı durumda yapmaktadır. En az 2 yeni lezyonun çıkması ve-veya tümör hacminde en az %30'luk artış progresyon olarak değerlendirilirken polimetastatik olgularda 2 yeni lezyon ortaya çıksa bile tümör hacmi %30 artmadıkça progresif hastalık olarak değerlendirilmemesi gerektiğini ortaya koyar.

RECIP 1.0

PSMA tabanlı radyonüklid tedavilerin daha sık kullanılmaya başlamasıyla tedavi yanıt değerlendirilmesinde konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile yapılan yanıt kriterlerinin yeterliliği ile ilgili sorular gündeme gelmiştir. Gafita ve ark. mKDPK tanılı 124 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalar ile bu hasta grubu için PSMA PET-BT'de yanıt değerlendirme kriterlerini (RECIP 1.0 kriterleri) tanımlamışlar ve literatüre kazandırmıştır [94]. Bu yöntemde tümör hacmindeki değişiklikler ve yeni lezyonun ortaya çıkıp çıkmaması önem arz etmektedir. Bu yöntemde progresyon kriteri olarak hem yeni lezyonun ortaya çıkması hem de tümör hacminde en az %20'lik

bir artışın olması gerektiği ortaya konmuştur. Kısmi yanıt ise hem tümör hacminde en az %30'luk bir azalmanın olması hem de yeni lezyon ortaya çıkmaması olarak belirlenmiştir.

PROMISE V2 kriterleri ise tedavi yanıt değerlendirmede hastalık yüküne göre yanıt kriterlerinin seçilmesini önermektedir [26]. Yaygın hastalığı olanlarda RECIP 1.0 kriterlerinin, daha sınırlı hastalık yükü olanlarda ise PPP kriterlerinin kullanılması önerilmiştir.

Mevcut tedavi yanıt kriterleri de farklı çalışmalarda aynı hasta seti üzerinden kendi arasında kıyaslanmıştır. RECIST, PSMA PET'e adapte edilen PCWG3, PPP ve RECIP 1.0'ın prognostik gücünün retrospektif olarak kıyaslandığı bir çalışmada hastaların %58'inde kemik metastazları baskın olduğu için RECIST ile ölçülebilir hedef lezyon bulunamadığı ve yetersiz kaldığı ortaya konmuştur [88]. Prognostik güç kıyaslamasında ise en güçlü araç olan yani tedaviye yanıt verenler ile vermeyenler arasında sağkalımı en iyi ayırt eden yöntem RECIP 1.0 olmuştur [88]. Aynı çalışmada PPP'nin de progresyonu saptamada başarılı olduğu bilinse de RECIP 1.0 kadar prognostik gücünün olmadığı bildirilmiştir (c-index; 0,65 ve 0,68). Yazarlar tümör hacminin de dahil edilmesi nedeniyle RECIP 1.0'ın radyonüklid tedavi alan olgularda güncel bilgiler ışığında en güçlü yöntem olduğunu düşünmektedir.

Yukarıda bahsedilen yöntemlerin progresyon kriterleri Tablo 2.7'de, PSMA PET tabanlı tedavi yanıt değerlendirme kriterleri ise Tablo 2.8'de verilmiştir.

Tablo 2.7. Prostat kanseri yanıt değerlendirilmesinde farklı kriterlerde progresif hastalık tanımları

Kriter	Tanım
RECIST 1.1	Yeni lezyonların ortaya çıkması veya hedef lezyon çaplarının toplamının bazal çalışmaya göre >%20 ve en az 5 mm artış olması.
PCWG3	RECIST 1.1'e göre progresif hastalık ve/veya ara dönemde yapılan kemik sintigrafisinde ≥2 yeni kemik lezyonunun ortaya çıkması.
PCWG4	**a)** RECIST 1.1'e göre progresif hastalık ve/veya ara dönemde yapılan kemik sintigrafisinde ≥2 yeni kemik lezyonunun ortaya çıkması ve sonraki görüntülemede teyit edilmesi **b)** PSMA PET'te 6 veya daha fazla yeni lezyon ortaya çıkması (kemik, lenf nodu, akciğer) **c)** PSMA PET'te 5 veya daha az yeni lezyon ortaya çıkması ve sonraki görüntülemede teyit edilmesi (kemik, lenf nodu, akciğer) **d)** PSMA PET'te akciğer dışı visseral organda veya karaciğerde 1 yeni lezyon ortaya çıkması
PPP	**a)** ≥2 yeni PSMA pozitif lezyonun ortaya çıkması *veya* **b)** Uyumlu klinik veya biyokimyasal veri varlığında 1 yeni PSMA pozitif lezyonun ortaya çıkması *veya* **c)** Uyumlu klinik veya biyokimyasal veri varlığında bir lezyonun boyut veya tutulumunda en az %30'luk artış olması
RECIP 1.0	Tümör hacminde en az %20 artış olması ve en az 1 yeni PSMA pozitif lezyonun ortaya çıkması.

Tablo 2.8. PSMA PET tabanlı yanıt değerlendirme kriterleri

Kriter	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Stabil hastalık	Progresif hastalık
RECIP 1.0	Takip görüntülemede herhangi bir PSMA tutulumunun olmaması	Tümör hacminde %30'dan daha fazla azalma olması ve yeni lezyon gelişmemesi	Progresif hastalık, kısmi yanıt veya tam yanıt kategorisine girmeyen hacim değişimleri veya yeni lezyon gelişimi	Tümör hacminde en az %20 artış olması ve en az 1 yeni PSMA pozitif lezyonun ortaya çıkması
PPP	—	—	—	≥2 yeni PSMA pozitif lezyonun ortaya çıkması; *veya* uyumlu klinik/biyokimyasal veri varlığında 1 yeni PSMA pozitif lezyonun ortaya çıkması; *veya* uyumlu klinik/biyokimyasal veri varlığında bir lezyonun boyut veya tutulumunda en az %30'luk artış olması
PCWG4	Lezyonlarda kan havuzunun altında tutulum olması	—	—	– PSMA PET'te 6 veya daha fazla yeni lezyon ortaya çıkması (kemik, lenf nodu, akciğer) – PSMA PET'te 5 veya daha az yeni lezyon ortaya çıkması ve sonraki görüntülemede teyit edilmesi (kemik, lenf nodu, akciğer) – PSMA PET'te akciğer dışı visseral organda veya karaciğerde 1 yeni lezyon ortaya çıkması

PSA ve Tedavi Yanıt Değerlendirme

Serum PSA değeri prostat kanseri tanısında, evrelemesinde ve nüks-progresif hastalık saptanmasında ve tedavi yanıt değerlendirilmesinde kullanılan bir biyobelirteçtir. PCWG3'te radyolojik değerlendirmenin dışında serum PSA düzeyleri de yanıt değerlendirmede önemlidir. PSA'da herhangi bir dönemde %50'den fazla düşüş olması yanıt olarak kabul edilirken %25'ten daha fazla artış olması progresyon olarak değerlendirilmektedir. PCWG4 kriterlerinde yeni nesil antiandrojen alan olgularda bazal veya en düşük değerin üstünde en az 0,2 ng/mL olacak şekilde artış olması ve bu artışın teyit edilmesi de progresyon olarak kabul edilmektedir. Alevlenmenin de not edilmesini ancak PSA progresyonu olarak tanımlanmamasını önermektedir.

PSA yanıtı oldukça iyi bir belirteç olmasına rağmen moleküler görüntülemenin ve radyonüklid tedavi yanıtı için kullanılması ile tümör hacmi ile serum PSA seviyesi arasındaki uyumsuzluklar giderek daha belirgin hale gelmiştir. mKDPK olgularını içeren 60 hastalık bir retrospektif çalışmada da olguların yaklaşık %47'sinde PSA ve PSMA diskordansı saptanmış olup PSMA PET'in PSA'ya kıyasla sağkalımı daha iyi öngördüğü saptanmıştır .[95] Han ve ark.'nın yaptığı 10 çalışmayı içeren sistematik derleme ve meta-analizde hastaların yaklaşık %27'sinde PSA ve PSMA PET parametreleri arasında diskordans bulunmuştur [96]. Çalışmalar arasında verilen tedaviler ve değerlendirilen PET parametreleri arasında farklılıklar olsa da bu diskordansın nedenleri arasında mikst yanıt, psödoprogresyon ve *flare* fenomeni, nöroendokrin diferansiyasyon olası nedenler arasında yer almaktadır. Ayrıca PSA sekrete etmeyen tümörlerde de PSA'nın hastalık yükünü optimal gösterememesi diskordansa yol açabilir.

Serum PSA düzeyinin takip edilmesi, maliyet etkinliği ve erişim kolaylığı nedeniyle önemini korusa da diskordan yanıtlı hastaların yönetimi konusunda yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle güncel onkolojik yaklaşım, PSA verilerinin PSMA PET tabanlı moleküler görüntüleme bulgularıyla entegre edildiği multimodal bir değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır.

BİREYLER VE YÖNTEM

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alınarak (SBA: 25/585) retrospektif biçimde yapılmıştır.

3.1. Hastalar

Hacettepe Üniversitesi'nde takipli, prostat adenokarsinom tanılı olup hastalığına yönelik sistemik tedavinin (dosetaksel, LuPSMA) öncesinde ve sonrasında Nükleer Tıp Anabilim Dalı bünyesinde Ga-68 PSMA PET-BT tetkiki yapılmış veya görüntüleri değerlendirilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Prostat kanseri dışında ek bir metastatik malignite öyküsü olan ve sistemik tedavinin başlangıcı ile yapılan görüntüleme arasında 3 aydan daha fazla süre mevcut olan hastalar ise çalışmadan dışlanmıştır.

3.2. Yöntem ve Veri Toplama

3.2.1. Demografik, Klinik, Laboratuvar Bilgilerinin Toplanması

Hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak sistemik tedavi öncesi ve sonrası Ga-68 PSMA PET-BT yapılan hastalar tespit edilmiştir. Tespit edildikten sonra yine hastane bilgi sistemi üzerinden hastaların demografik verileri toplanmıştır. Bu demografik veriler hastaların tanı aldığı yaş, tanı anındaki ISUP derecesi, tanı anındaki serum PSA değeri, tanı anındaki klinik ve radyolojik evrelemesi, tanı anında CHAARTED[65] çalışmasına göre hacim ve LATITUDE[49] çalışmasına göre risk kategorisi, tanıdan sonraki süreçteki serum PSA düzeyleri, tanı sonrasındaki tedavi öyküsü, kastrasyona kadar geçen süre, tanı ile sistemik tedavi arasında geçen süre, sistemik tedavi öncesi PSA düzeyi-PSA ikilenme zamanı ve PSA hızı, hastaya uygulanan lokal-sistemik tedavilerin süre-doz-zamanları, tedavi sırasındaki ve sonrasındaki serum PSA düzeyleri, tedavi öncesi ve sonrası hemogram-biyokimya-tümör belirteçleri, hastalık takibi sırasında yapılan görüntülemeler ve tarihleri, radyolojik veya biyokimyasal progresyon varlığı ve tarihi, eğer gerçekleşti ise ölüm

tarihi kaydedilmiştir. Tablo 3.1'de yukarıda bahsedilen hacim ve risk kategorileri gösterilmiştir.

Tablo 3.1. CHAARTED'a göre yüksek/düşük hacim ve LATITUDE'a göre yüksek/düşük risk tanımları

Kriter	Yüksek	Düşük
CHAARTED (hacim)	– En az 4 kemik metastazı (en az 1 odak vertebra veya pelvis dışında olmalı) *veya* – Visseral metastaz	Yüksek hacim kriterine uygun olmayan olgular
LATITUDE (risk)	**En az 2 yüksek risk kriterinin bulunması:** – En az 3 kemik metastazı – Visseral metastaz – ISUP derece 4–5	Yüksek risk kriterine uygun olmayan olgular

3.2.2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Görüntüleme ve Bu Görüntülerin Değerlendirilmesi

Kemoterapi veya radyonüklid tedavi gibi sistemik tedaviler öncesinde hastalık yaygınlığını tespit edebilmek için gerekli bir yöntem olan bazal ve tedavi sonrası Ga-68 PSMA PET-BT tetkiki güncel kılavuzlara da uygun olacak şekilde uygulandı[97]. Hastalara intravenöz yoldan (111-222 MBq) olacak şekilde Ga-68 PSMA-11 enjeksiyonu sonrası ortalama 60 dakika sonra sırt üstü pozisyonda verteksten uyluk proksimaline dek olacak şekilde yatak başına 3-4 dakika olacak şekilde, 3D modunda toplam 6-7 yatak pozisyonunda ve en yüksek 198x198 matriks olacak şekilde görüntüler elde edildi. Görüntü işleme için 2 iterasyonda 21 *subset* iteratif rekonstrüksiyon ve post-rekonstrüksiyon Gaussian filtresi uygulandı. Düşük doz BT ile atenüasyon düzeltmesi yapıldı.

Elde olunan görüntüler *Advantage Workstation 4.7* (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) iş istasyonunda aksiyal, koronal ve sagittal planda PET, BT, PET-BT füzyon

görüntüler ile maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri 2 nükleer tıp uzmanı ve 1 nükleer tıp araştırma görevlisi tarafından vizüel ve kantitatif olarak değerlendirildi.

Bazal ve tedavi sonrası görüntülemelerin tarihi, bazal görüntüleme sırasındaki miTNM evrelemesi, metastaz bölgeleri, eğer var ise kemik metastazlarının sayısı (1-5, 6-10, 11-20, >20 ve difüz) not edildi. Tümör hacminin hesaplanması için RECIP 1.0 için kullanılan eşik değerler kullanılmış olup Şekil 3.1'de gösterilmiştir[94]. Tümör hacimleri kemik lezyonları, yumuşak doku lezyonları ve visseral organdaki lezyonlar için ayrı ayrı hesaplandı ve tümör hacimlerinin toplamı toplam tümör hacmi (TTV) olarak not edildi. PSMA PET'ten elde edilen parametreler Tablo 3.2'de gösterilmiştir. Tedavi sonrası görüntülemede de benzer şekilde TTV, TL-PSMA kaydedilmiş olup ek olarak yeni lezyon varlığı not edildi. İki tetkik arasında tümör hacimlerinin ve TL-PSMA'nın değişimleri de ayrıca hesaplandı.

Tablo 3.2. PSMA PET parametreleri

Parametre	Açıklama
Toplam tümör hacmi (TTV)	Kemik, yumuşak doku ve visseral organ tümör hacimlerinin toplamı
Toplam lezyon PSMA (TL-PSMA)	İlgi alanındaki tümörün hacmi ile ortalama SUV değerinin çarpımı
SUVmean (SUVortalama)	TL-PSMA değerinin TTV'ye bölünmesi ile elde edilir

Tümör hacmi ölçümleri PET'te artmış radyoaktif madde tutulumu gösteren lezyonların görsel olarak tanımlanmasına ve SUV temelli hacim ölçümüne dayanmaktadır. PET hacim ölçüm yeteneğine sahip bir yazılım toplam tümör hacmini (TTV) belirlemek için kullanılacaktır.

A. SUV temelli tümör segmentasyonu aşağıdaki iş akışı ile yapılacaktır.

• İskelet sistemi içinde SUV 3'ten büyük olanlar malign kabul edilecektir ve kemik lezyonu olarak işaretlenecektir.

• İskelet dışındaki SUV ise karaciğer arka plan aktivitesi ile hesaplanan "SUVeşikdeğer" ile karaciğer arka plan aktivitesinin değerinden büyük olan alanları malign kabul ederek yumuşak doku lezyonu ve visseral lezyon olarak işaretlenecektir. Bu formül ise aşağıda tanımlanmıştır.

SUVeşikdeğer = (4,3 / SUVort) x (SUVort + SD)

SUVort = Karaciğer sağ lobda 3 cm'lik küre veya küp şeklinde ilgi alanı

SD = SUVort içerisindeki standart sapma

• Gerekli görüldüğünde manuel düzeltme yapılabilir.

B. Tüm vücuttaki tümör hacmi hesaplandıktan sonra hepsi toplanarak mililitre cinsinden TTV hesaplanacaktır.

Şekil 3.1. Tümör hacmi hesaplanmasında kullanılan eşik değerler (RECIP 1.0 kriterleri)

3.2.3. PSA ve Diğer Biyokimyasal Belirteçlerin Toplanması

Hastane bilgi sistemi üzerinden hastaların Ga-68 PSMA PET-BT tetkiki öncesi serum PSA değerleri, tetkik öncesi dönemde yapılan ve PCWG3'te önerildiği şekli ile PSA ikilenme zamanı (ay) ve PSA hızı (ng/ml/yıl) hesaplanmıştır [8]. Hastanın sistemik tedaviden hemen önce, tedavi sırasında, tedavi bitiminde ve yanıt değerlendirme amacıyla yapılan Ga-68 PSMA PET-BT tetkiki zamanındaki serum PSA değerleri tarihleri ile not edildi. PET tetkikleri sırasındaki PSA düzeyleri arasındaki değişim oranı, tedaviden hemen önceki PSA ile yanıt amacıyla yapılan PET sırasında ölçülen PSA değeri arasındaki değişim oranı, tedaviden hemen önceki PSA

değeri baz alınarak tedavi süresince ve tedavi bittikten sonraki dönemde değişim oranları kaydedildi.

Benzer şekilde hastaların tedavi öncesi ve sonrası dönemdeki nötrofil, lökosit, monosit, trombosit, alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LD) ve karsinoembriyojenik antijen (CEA) değerleri de kaydedildi.

3.3. Tedavi Etkinliğinin Saptanması ve Yanıt Değerlendirme

3.3.1. Ga-68 PSMA PET-BT Görüntüleri ile Yanıt Değerlendirme

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası dönemde yapılan Ga-68 PSMA PET-BT tetkik bulguları ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi için farklı kriterler kullanılacaktır. Bunlar Tablo 2.7 ve Tablo 2.8'de daha önce tanımlandığı üzere PCWG4, PPP ve RECIP 1.0 kriterleridir. Hastalar bu kriterlerin tanımlandığı şekli ile tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık, progrese olmayan hastalık ve progresif hastalık olarak not edilmiş olup hastalık tanımları Tablo 2.8'de detaylı olarak gösterilmiştir.

3.3.2. Serum PSA ile Yanıt Değerlendirme

Hastaların bazal PSMA PET-BT tetkiki sırasında, tedaviden hemen önceki dönemde, tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra yanıt değerlendirme PET-BT tetkiki sırasındaki serum PSA değerleri mevcuttu. Hastaların tedaviden hemen önceki dönemdeki PSA değeri ile tedavi bitiminde görüntüleme sırasındaki PSA değerleri ile değişiklik yüzdeleri hesaplandı. Hastaların PSA düzeylerinin %50'den fazla düşmesi kısmi yanıt, 0,2 ng/ml düzeyinin altına inmesi tam yanıt, %25'ten fazla artış göstermesi biyokimyasal progresyon, arada kalan diğer değerler ise stabil hastalık olarak not edilmiş olup bu tanımlar PCWG3 kriterlerine göre oluşturulmuştur. PCWG4'te ek olarak serum PSA düzeyinde en az 0,2 ng/ml olacak şekilde iki kez artışın progresif hastalık olarak kabul edilmesi nedeniyle PCWG4'e göre progresif hastalık tanımı ayrıca elde edildi. Ayrıca bazal ve tedavi yanıt PET-BT tetkiki sırasındaki PSA değerlerinin değişim yüzdesi ve PSA düzeyi tedavi süresince %50'den ve %90'dan fazla düşen hastalar da kaydedildi.

3.3.3. PSA Yanıtı ve Görüntüleme Yanıtı Arasındaki Uyum

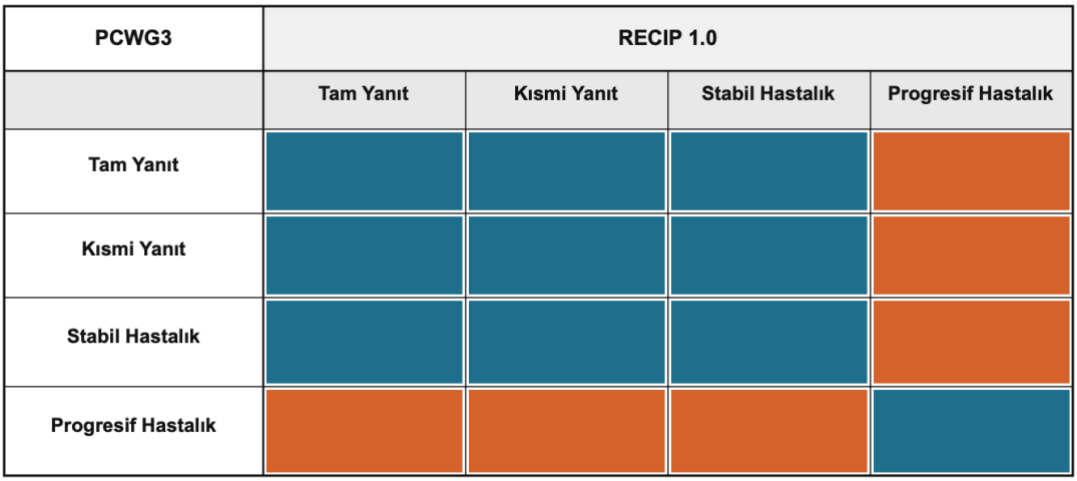
Hastaların PSA yanıtları ve PSMA PET yanıtları arasındaki uyum her bir görüntüleme yanıt kriterine göre ayrı ayrı not edildi.

PSA yanıtına ve PSMA PET yanıtına göre hastalar kullanılan yanıt değerlendirme kriterlerine göre gruplara ayrıldı. Ardından bu gruplar progresif hastalık ve progrese olmayan hastalık olarak iki ayrı gruba alındı. PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak tanımlanan grup her iki kategoriye de dahil edilerek ayrı ayrı analizler yapıldı.

Örnek verecek olursak RECIP 1.0 kriterlerine göre hastalar progresif hastalık ve progresif olmayan hastalık (tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık) olarak iki gruba ayrıldıktan sonra PSA yanıtı olan (tam yanıt, kısmi yanıt) ve PSA yanıtsız (stabil hastalık, progresif hastalık) olarak 4 farklı kategoride olmak üzere not edildi. Yukarıda bahsedildiği gibi PSA yanıtı stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA yanıtlı gruba eklenerek ayrı bir analiz de yapıldı. Şekil 3.2'de ve 3.3'te bu gruplar özetlenmiştir. PPP ve PCWG4 için de benzer kategoriler not edilmiştir.

PCWG3	RECIP 1.0			
	Tam Yanıt	Kısmi Yanıt	Stabil Hastalık	Progresif Hastalık
Tam Yanıt				
Kısmi Yanıt				
Stabil Hastalık				
Progresif Hastalık				

Şekil 3.2. Görüntüleme yanıtı ve biyokimyasal yanıt arasındaki uyum ve uyumsuzluk. PSA yanıtı stabil hastalık olarak tanımlanan olguların PSA yanıtsız kabul edildiği değerlendirme. Lacivert renkli gruptaki olgular uyumlu olarak değerlendirilirken turuncu renkli gruptaki olgular uyumsuz olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3.3. Görüntüleme yanıtı ve biyokimyasal yanıt arasındaki uyum ve uyumsuzluk. PSA yanıtı stabil hastalık olan olguların "PSA yanıtı olan" grup olarak kabul edildiği değerlendirme. Lacivert renkli gruptaki olgular uyumlu olarak değerlendirilirken turuncu renkli gruptaki olgular uyumsuz olarak değerlendirilmiştir.

3.4. Tedavi Sonrası Dönem

Hastane bilgi sisteminden tedavi sonrası dönemdeki PSA değerleri ile radyolojik bulgular derlendi. Daha önce tanımlanan radyolojik progresyon ve biyokimyasal progresyon kriterlerine göre değerlendirilerek progresyon tarihleri saptandı. Hastaların progresyon sonrası dönemde aldığı tedaviler ve bu tedavilerin hangileri olduğu not edildi. Takip süresince hayatını kaybeden olguların ölüm tarihleri, ölüm harici sebeplerle takipten çıkan hastaların ise son takip süreleri kaydedildi.

3.5. Sağkalım Parametreleri

Genel Sağkalım: Tedavinin başlangıcından herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre ay cinsinden kaydedildi. Takip süresince hayatta olan ancak takipten çeşitli nedenlerle çıkan hastalar ise sansürlü grup olarak kaydedildi.

Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım: Hastaların sistemik tedavi öncesi PET-BT görüntülerinin tarihleri ile tedavi sonrası dönemde progresif hastalık olarak

değerlendirilen PET-BT görüntülerinin tarihleri kaydedildi ve iki tarih arasında geçen süre ay cinsinden kaydedildi. Takip süresince progresyon saptanmayan olgularda son takip zamanı not edildi ve sansürlü grup olarak kaydedildi.

Biyokimyasal Progresyonsuz Sağkalım: Tedavinin başlangıcından, başlangıçtaki PSA'ya göre PSA nüksünün saptanmasına dek geçen süre ay cinsinden kaydedilmiş olup PSA nüksü PCWG3'te tanımlandığı şekli ile elde edilen en düşük serum PSA düzeyinden %25 veya 2 ng/ml artış olarak kabul edildi. Daha önce tanımlandığı üzere PCWG4 kriterlerine göre de ayrıca biyokimyasal progresyonsuz sağkalım hesaplandı. Takip süresince PSA nüksü saptanmayan olgularda son takip süresi not edildi ve sansürlü grup olarak kaydedildi.

3.6. Prognostik Faktörler

Hastaların daha önce bahsedildiği şekli ile hastalık öyküsü ile ilişkili faktörler, sistemik tedavi öncesi bazal laboratuvar ve PET parametreleri ile ilişkili faktörler, tedavi sırasında ve sonrasındaki bulgular ile ilişkili faktörler arasında tedavi yanıtı ve sağkalım arasındaki ilişkiler incelendi. Bu faktörler sırası ile şu şekildedir.

Hastalık Öyküsü ile İlişkili Faktörler: Tanı anındaki yaş, tanı anındaki PSA değeri, ISUP derecesi, tanı anındaki evresi, tanı sırasındaki risk kategorisi, tedavi öyküleri, kastrasyona kadar geçen süre, tanıdan sistemik tedaviye kadar geçen süre.

Bazal Laboratuvar ve PET Parametreleri ile İlişkili Faktörler: Tedavi öncesi PSA, PSA ikilenme zamanı, PSA hızı, ALP, LDH, CEA, nötrofil lökosit oranı, kemik metastaz sayısı, kemik lezyon hacmi, yumuşak doku lezyon hacmi, visseral lezyon hacmi, TTV, TL-PSMA, wbSUVmean.

Tedavi Sırasında ve Sonrasındaki Bulgular: Tedavi sonrası PSA seyri, PSA'nın %50'den veya %90'dan fazla düşmesi, tedaviden sonraki dönemde alınan sistemik tedavi hat sayısı.

Ayrıca hastaların tedavi sonrası yapılan yanıt değerlendirmede PSA yanıtı ile PSMA PET yanıtı arasındaki uyumun hangi oranda olduğu, uyumlu ve uyumsuz hastaların prognozunu etkileyen faktörler, uyumsuz hastaları öngören faktörler ve bunların sağkalıma yansımaları arasındaki ilişki de incelenecektir. Ek olarak uyumsuz hastalarda sağkalımı öngörmede hangi parametrelerin ön plana çıktığı da incelenecektir.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 31.0 (IBM Corp., NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Harrell's C-indeksi hesaplamaları için R istatistik yazılımı (sürüm 4.5.3, R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya) kullanıldı.

Sürekli değişkenler ortalama, ortanca, standart sapma ve minimum–maksimum değerleri ile; kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Cohen kappa (κ) katsayısı hesaplandı.

Genel sağkalım, tedavi başlangıç tarihinden ölüm ya da son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı; çalışma sonu itibarıyla yaşayan ya da takipten çıkan hastalar sansürlendi. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile oluşturuldu ve gruplar arası karşılaştırmalarda Log-Rank testi kullanıldı. İkiden fazla grup içeren karşılaştırmalarda ikili (pairwise) Log-Rank testleri uygulandı.

Genel sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerin belirlenmesinde tek değişkenli Cox regresyon analizi uygulandı ve sonuçlar tehlike oranı (hazard ratio, HR), %95 güven aralığı (GA) ve p değeri ile birlikte sunuldu. Üç kategorili değişkenlerin analizinde gruplardan biri referans kategori olarak belirlendi ve diğer gruplar bu referansa göre karşılaştırıldı. Olay sayısının yeterli olmaması nedeniyle çok değişkenli analiz uygulanmadı. Tek değişkenli Cox modellerinin ayırt edici gücünün değerlendirilmesinde Harrell's uyum indeksi (*concordance index*, C-indeksi) hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için iki yönlü $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma kapsamındaki prostat kanseri tanılı hastalar alınan sistemik tedavilere bağlı olarak 3 ana grupta ele alındı ve tedaviye olan biyokimyasal ve morfolojik/fonksiyonel yanıtı değerlendirildi. Bu gruplar yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olup androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ve dosetaksel kemoterapisi alan olgular (grup A), mKDPK tanısı olup dosetaksel kemoterapisi alan olgular (grup B) ve mKDPK tanısı olup LuPSMA radyonüklid tedavisi alan olgulardır (grup C). Bu nedenle bulgular kısmında hasta grupları ayrı şekilde değerlendirilmiştir.

4.1. Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olup Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Dosetaksel Kemoterapisi Alan Olgular (Grup A)

4.1.1. Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olgularının Demografik ve Klinik Bilgileri

Merkezimizde 1 Ocak 2014 ile 30 Haziran 2025 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı olup Dosetaksel tedavisi alan 183 olgu incelenmiştir. Yeni tanı almış hormon duyarlı prostat kanseri olup hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası PSMA PET-BT tetkiki yapılmış 68 olgu vardır. Uzak metastazı bulunmayan, PSMA PET-BT'nin tarihi ile tedavinin başlangıç tarihi arasındaki süre 3 aydan uzun olan, PET-BT sonrası takip verisi mevcut olmayan, hastane bilgi sisteminde görüntülerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı 49 hasta kalmış ve analiz bu hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu olguların demografik ve klinik bilgileri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tanı amacıyla yapılan iğne biyopsisi sonucunda olguların %75,5'inde ISUP derece 5 prostat kanseri saptanmıştır. Tanı anında hastaların %81,6'sında kemik metastazı (M1b), %6,1'inde ise visseral metastaz (M1c) saptandı. Visseral metastazı olan olguların 2'sinde akciğer, 1'inde ise karaciğer metastazları tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularının demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Değer
Yaş (yıl) (ortanca, min–maks)	63,7 (44,9–75,8)
Tanı anındaki serum PSA (ng/ml), (ortanca, min–maks)	84,79 (3,27–7228,3)
Tedaviden hemen önce serum PSA (ng/ml), (ortanca, min–maks)	32,26 (0,9–906)
ISUP derecesi (n, %)	
- 3	3 (%6,1)
- 4	9 (%18,4)
- 5	37 (%75,5)
Tanı anındaki miTNM evrelemesi (n, %)	
- N0	5 (%10,2)
- N1	1 (%2)
- N2	43 (%87,8)
- M1a	8 (%16,3)
- M1b	38 (%77,6)
- M1c	3 (%6,1)
Kemik metastaz sayıları ve paternleri (n, %)	
- Yok	9 (%18,4)
- 1–5	17 (%34,7)
- 6–10	2 (%4,1)
- 11–20	4 (%8,2)
- >20	16 (%32,7)
- Yaygın difüz	1 (%2)
CHAARTED'a göre hacim sınıflaması (n, %)	
- Düşük	17 (%34,7)
- Yüksek	32 (%65,3)
LATITUDE'a göre risk sınıflaması (n, %)	
- Düşük	17 (%34,7)
- Yüksek	32 (%65,3)

4.1.2 Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olgularının PSMA PET-BT'den Elde Edilen Semikantitatif Bulgular

Hastalara tanı tarihinden ortanca 23 gün sonra (min-maks; 0-90 gün) evreleme amacıyla PSMA PET-BT çekilmiştir. Bu tetkikten ortanca 21 gün sonra (min-maks; 4-84 gün) hastalar dosetaksel kemoterapisini almaya başlamışlardır. Tüm hastalar en az 4 kür kemoterapi almış olup %83,6'sı 6 kür dosetaksel tedavisini tamamlamıştır.

Dosetaksel tedavisi bitiminden ortanca 25 gün sonra (min-maks; 15-37 gün) yanıt değerlendirme amacıyla PSMA PET-BT çekilmiştir. İlk evreleme amacıyla yapılan PSMA PET-BT çekimi ile kemoterapi tamamlandıktan sonra yanıt değerlendirme amacıyla yapılan PSMA PET-BT çekimi arasındaki sürenin ortanca değeri 5,3 aydır (min-maks 3,2-8,7 ay).

Hastaların evreleme ve tedavi yanıt değerlendirme amacıyla yapılan PSMA PET-BT tetkikinden elde edilen bulgular Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Hastalarda ağırlıklı olarak yumuşak doku tümör ve kemik metastaz hacmi mevcut olup tedavi öncesi ortanca TTV 107,7 cc'dir (min-maks; 5,1-3277). Tedavi öncesi ortanca SUVmean ise 7,02'dir. Tedavi sonrası ortanca TTV değeri ise 10,3 cc olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.2 Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olguların evreleme PSMA PET-BT çalışmasından elde edilen parametreler (Grup A, n=49).

Parametre	Tedavi Öncesi PSMA PET	Tedavi Sonrası PSMA PET
KemikV, ortanca (min-maks), cc	**15,1** (0–2757)	**0,3** (0–1775,3)
YDV, ortanca (min-maks), cc	**53,3** (0–788,4)	**2,5** (0–258,6)
VisseralV, ortanca (min-maks), cc	**0** (0–19,5)	**0** (0–0)
TTV, ortanca (min-maks), cc	**107,7** (5,1–3277)	**10,3** (0–1780,1)
TL-PSMA, ortanca (min-maks)	**958,4** (22,4–27148,7)	**65,3** (0–11658,7)

KemikV: Kemik metastaz hacmi, YDV: Yumuşak doku tümör hacmi, VisseralV: Visseral metastaz hacmi.

4.1.3 Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olgularda Biyokimyasal Belirteçler ile Biyokimyasal Belirteçlerin Değişimi ile PSMA PET'e Ait Semikantitatif Parametrelerin Değişiminin İlişkisi

Bu gruptaki hastaların PSMA PET-BT çekiminden önceki dönemde tanı anındaki ortanca serum PSA düzeyi 84,79 ng/ml'dir. PSMA PET-BT çekimi ile dosetaksel tedavisi başlangıcı arası dönemde hastalara ADT başlanmış olması nedeniyle, olguların çoğunda (%73,5) serum PSA düzeyinde azalma izlenmiştir. Bu nedenle dosetaksel tedavisinden ortalama 2 gün önce ölçülen ortanca serum PSA düzeyi ise 32,26 ng/ml'ye düşmüştür.

Hastalara tedavi bitiminden ortanca 25 gün sonra yanıt değerlendirme amacıyla PSMA PET-BT çekilmiştir. PSMA PET-BT'den ±7 gün içerisinde serum PSA düzeyine bakılmıştır. Hastaların tedavi başlanmadan önceki serum PSA ölçümü ile tedavi bitimindeki PSA ölçümü arasındaki süre ortalama 4,7 ay ±0,9 ay idi. Tedavi sonrası dönemdeki ortanca PSA değeri 1,36 ng/ml olarak bulunmuştur. Serum PSA seviyesinde tedavi sonrasında %95,2'lik bir düşüş saptanmış olup detaylar Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda PSA düzeyleri ve değişim oranları (Grup A, n=49).

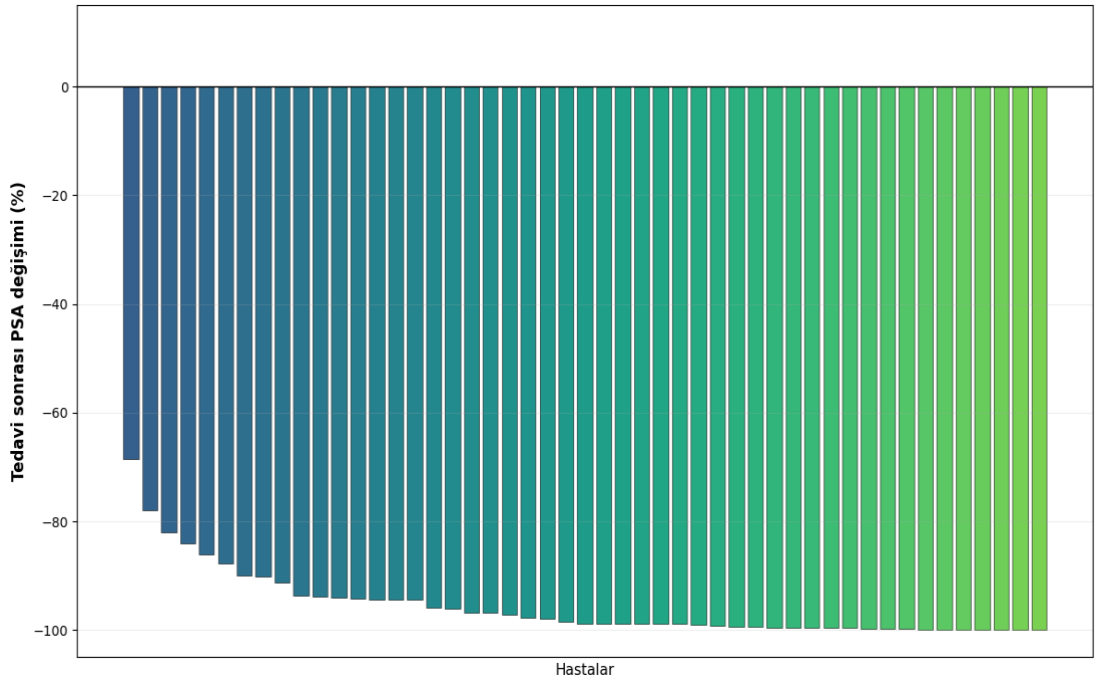
Parametre	Ortanca (min-maks)
Serum PSA Düzeyleri (ng/ml)	
PSMA PET öncesi PSA, ortanca (min-maks) (a)	**84,79** [3,27–7228,3]
ADT sonrası ve kemoterapi öncesi PSA, ortanca (min-maks) (b)	**32,26** [0,91–906]
Kemoterapi sonrası PSA, ortanca (min-maks) (c)	**1,36** [0–333]
PSA Değişim Oranları	
PSMA PET öncesi ile tedavi sonrası PSA arasındaki değişim (a-c)	**−98,72%** [−100%; −68,5%]
Tedavi öncesi ile tedavi sonrası PSA arasındaki değişim (b-c)	**−95,2%** [−100%; +59%]

Tablo 4.4. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişim oranları (Grup A, n=49).

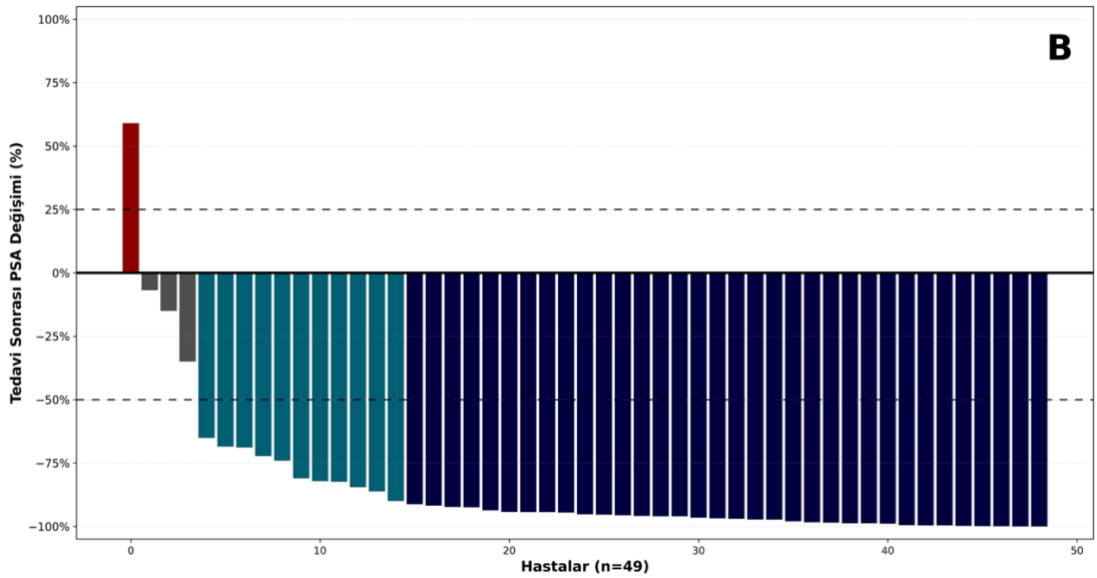
Parametre	Değişim (ortanca (min; maks))
KemikV, ortanca (min; maks), *	-93,5% [-100%; +619,5%]
YDV, ortanca (min; maks), **	-90,2% [-100%; +20,4%]
VisseralV, ortanca (min; maks), ***	-100% [-100%; -100%]
TTV, ortanca (min; maks),	**-92,2%** [-100%; +177%]
TL-PSMA, ortanca (min; maks),	-92,9% [-100%; +218,8%]

KemikV: Kemik metastaz hacmi, YDV: Yumuşak doku metastaz hacmi, VisseralV: Visseral metastaz hacmi *n=38, **n=48, *** n=2.

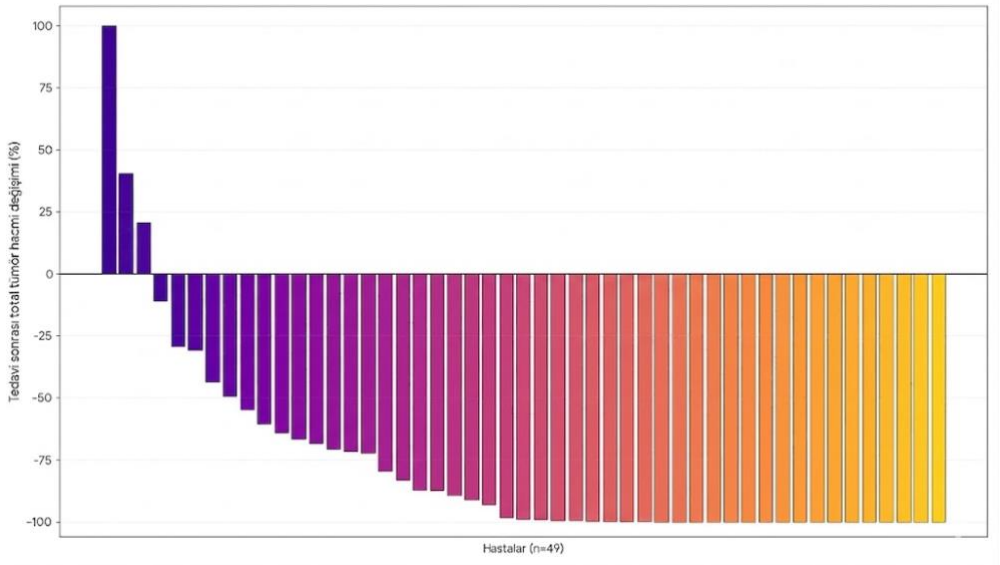
Çalışma grubunda toplam tümör hacmindeki azalmanın ortanca değeri %92,2 olarak hesaplanmış olup bulgular gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.4). Şekil 4.1'de PSMA PET öncesi dönemdeki PSA referans alındığında PSA değişim oranları, Şekil 4.2'de ise Dosetaksel tedavisinden hemen öncesindeki PSA referans alındığında PSA değişim oranları şelale grafiği şeklinde gösterilmiştir. TTV değişim oranları ise Şekil 4.3'te şelale grafiği şeklinde gösterilmiştir. Şekil 4.4'te ise PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği gösterilmiştir.



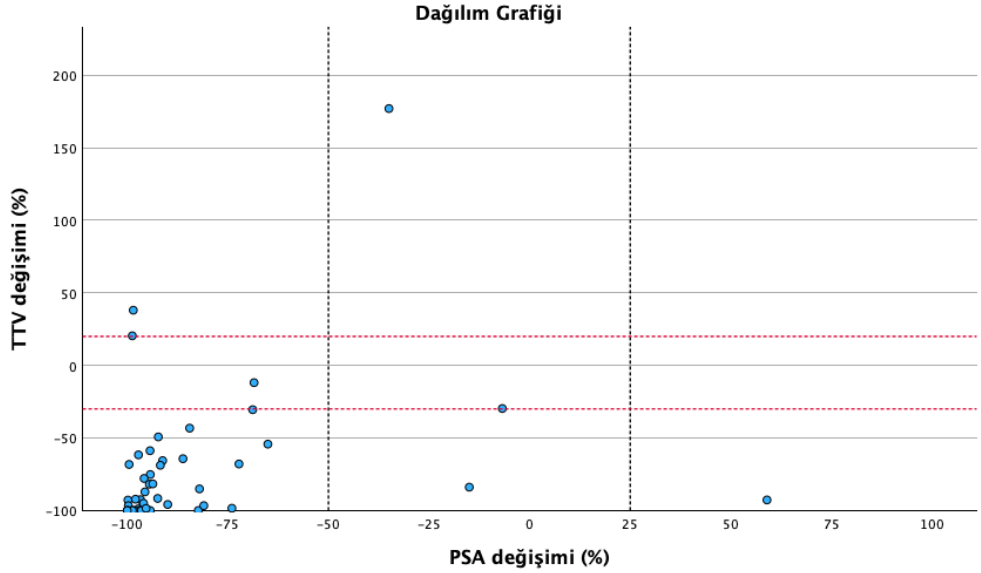
Şekil 4.1. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularında, tanı anındaki PSA düzeyi baz alınarak hesaplanan tedavi sonrasındaki PSA değişim oranlarını gösteren şelale grafiği (n=49).



Şekil 4.2. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda ADT sonrası ve dosetaksel kemoterapisi öncesi ölçülen PSA düzeyi baz alınarak hesaplanan tedavi sonrasındaki PSA değişim oranlarını gösteren şelale grafiği (n=49)



Şekil 4.3. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda evreleme ve tedavi sonrası yanıt değerlendirme amacıyla yapılan PSMA PET-BT'den elde edilen TTV'nin değişim oranlarını gösteren şelale grafiği (n=49)



Şekil 4.4. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda tedavi sonrası PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği. Siyah renkli dikey kesik çizgiler PSA'daki %50 azalma ve %25 artışı göstermekte olup, yatay kırmızı renkli kesik çizgiler ise TTV'deki %30 azalma ile %20 artışı göstermektedir. Bu grafikteki PSA eşik değerleri PSA yanıtını değerlendirmede kullanılan PCWG3 ve PCWG4'teki eşik değerler olup, TTV eşik değerleri ise RECIP 1.0 kriterlerindeki eşik değerlerdir.

Kemoterapi sonrasında serum PSA ile PSMA PET parametrelerinin değişimlerinin arasındaki korelasyona ait analizler Tablo 4.5'te gösterilmiştir. PSA ile PSMA parametreleri arasında tüm parametreler için orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.5. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda PSA değişimi ile PSMA PET'ten elde edilen parametrelerin değişimlerinin incelenmesi (Grup A, n=49).

Parametre	Spearman's rho	Korelasyon gücü
Kemoterapi öncesi PSA düzeyi baz alındığında PSA değişimi		
KemikV *	0,47	Orta (+)
YDV **	0,37	Orta (+)
TTV değişimi	0,49	Orta (+)
TL-PSMA değişimi	0,48	Orta (+)
Tanı anındaki PSA düzeyi baz alındığında PSA değişimi		
KemikV *	0,41	Orta (+)
YDV **	0,33	Orta (+)
TTV değişimi	0,43	Orta (+)
TL-PSMA değişimi	0,31	Orta (+)

KemikV: Kemik metastaz hacmi değişimi, YDV: Yumuşak doku metastaz hacmi değişimi. *n=38, **n=48.

4.1.4 Yeni Tanı Almış Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Olgularda Tedavi Yanıtlarının Farklı Yanıt Değerlendirme Yöntemlerine Göre İncelenmesi (Grup A)

Biyokimyasal parametreler ve PET parametreleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. PSA yanıtı hem PCWG3 önerileri hem de PCWG4 önerileri temel alınarak ayrı ayrı

analiz edilmiştir. Tablo 4.6'da PSA'ya ait yanıt kriterlerinin bulguları sunulmuştur. Bu hasta grubunda PSA yanıt değerlendirilmesinde PCWG4 ile PCWG3 arasında fark saptanmamıştır. Bu gruptaki hastaların %20,4'ünde tam yanıt, %69,4'ünde kısmi yanıt ve %8,2'sinde ise PSA progresyonu saptanmıştır. Tedavi sonrası dönemde de takip edilen hastalardaki en iyi PSA yanıtı not edilmiş ve %43'ünde PSA düzeyi <0,2 ng/ml altına düşmüştür.

Tablo 4.6. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri hastalarında ADT+Dosetaksel Sonrası PSA yanıtı (Grup A)

Tedavi Yanıtı	PCWG3 n (%)	PCWG4 n (%)
Tam Yanıt	10 (%20,4)	10 (%20,4)
Kısmi Yanıt	34 (%69,4)	34 (%69,4)
Stabil hastalık	1 (%2)	1 (%2)
Progresyon	4 (%8,2)	4 (%8,2)

PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif veriler PPP, RECIP 1.0 ve PCWG4'teki kriterlere göre analiz edilmiştir. Tüm yanıt kriterleri progresif hastalığı tanımlamaktadır. Ancak tam yanıt kriterini PCWG4 ve RECIP 1.0 kriterleri, kısmi yanıt ve stabil hastalık kriterini ise yalnızca RECIP 1.0 kriterleri tanımlamaktadır. Bu nedenle progresif hastalık olarak sınıflanmayan hastalar "progresif olmayan hastalık" kategorisinde ayrıca gösterilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olgularda PSMA PET yanıtları (Grup A).

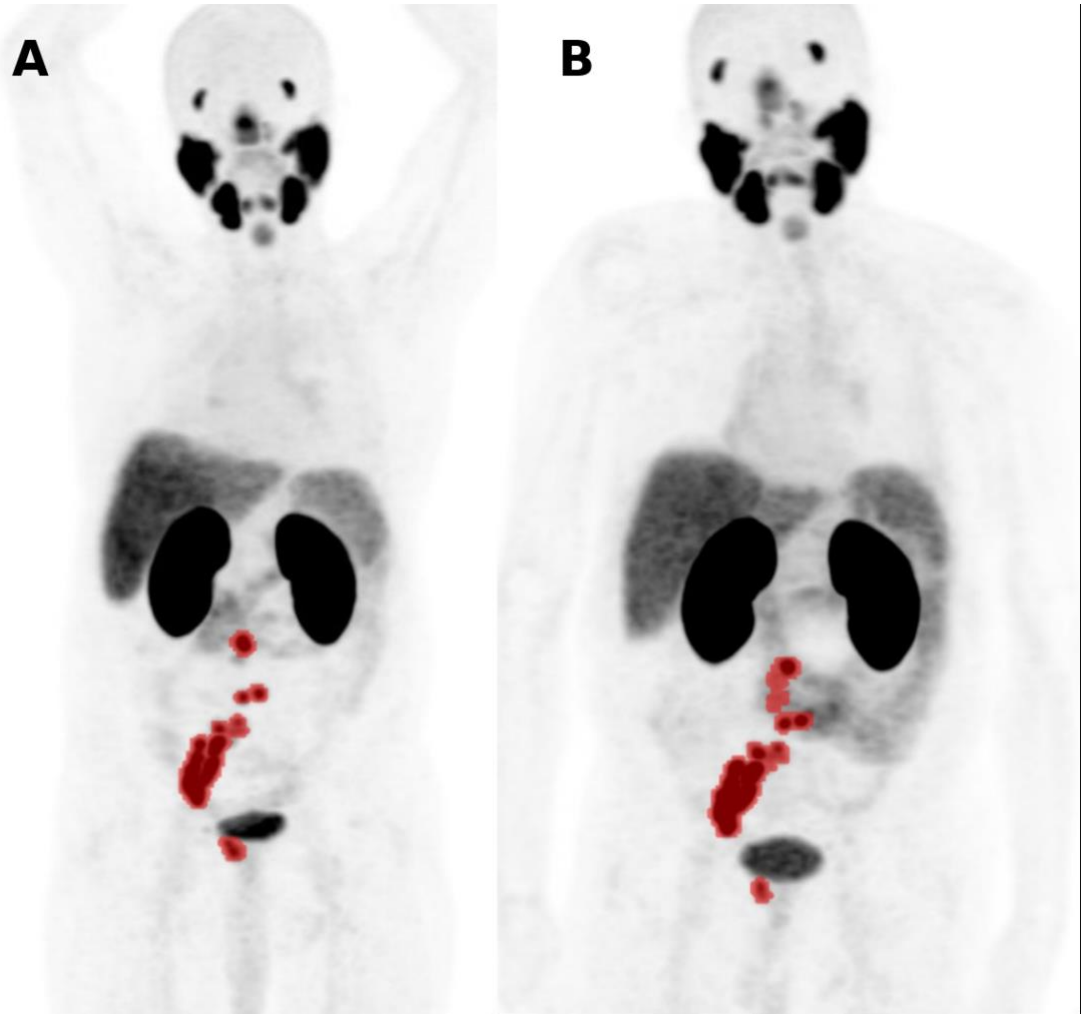
n (%)	PCWG4*	PPP	RECIP 1.0
Tam Yanıt	2 (%4,1)		2 (%4,1)
Kısmi Yanıt			40 (%81,6)
Stabil Hastalık			5 (%10,2)
Diğer*	43 (%87,8)		
Progresif Hastalık	4 (%8,2)	5 (%10,2)	2 (%4,1)
Progresif Olmayan Hastalık	45 (%91,8)	44 (%89,2)	47 (%95,9)

PCWG4 kriterlerinde PSMA PET yanıtına göre sadece "tam yanıt" ve "progresyon" tanımlanmış, PPP kriterlerine göre de sadece "progresyon" tanımlanmıştır. Bu nedenle bu kategorilere girmeyen olgular diğer kategorisine eklenmiştir.

RECIP 1.0 ve PCWG4 kriterlerine göre 2 hastada (%4,1) tam yanıt saptanmıştır. RECIP 1.0 kriterlerine göre hastaların %81,6'sında kısmi yanıt, %10,2'sinde ise stabil hastalık izlenmiştir.

Progresif hastalık oranı PCWG4 kriterlerine göre %8,2 (4 hasta), PPP kriterlerine göre %10,2 (5 hasta) ve RECIP 1.0 kriterlerine göre %4,1 (2 hasta) olarak bulunmuştur. Progresyon tanımlanan hastaların 2'si tüm yanıt kriterlerine göre progresif hastalık olarak sınıflandırılmıştır. 2 olgu PPP ve PCWG4 kriterlerine göre progresif olarak kabul edilmekle birlikte, tümör hacmindeki artış koşulunu karşılamadığı için RECIP 1.0 kriterlerine göre stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir. 1 olgu ise PPP kriterine göre progresif olarak tanımlanmış ancak yeni gelişen lezyon sayısı PCWG4 progresyon kriterini karşılamamaktadır.

Örnek hastalara ait bilgiler Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı 68 yaşında hastanın tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) PSMA PET görüntüleri. Hastanın ADT + 6 kür dosetaksel tedavisi öncesi PSA düzeyi 8,92 ng/ml, TTV ise 57,98 cc olarak hesaplandı. Tedaviden sonra PSA düzeyi 0,02 ng/ml olarak ölçüldü ve PSA yanıtı tam yanıt olarak değerlendirildi. Yanıt değerlendirme amacıyla yapılan PSMA PET'ten hesaplanan TTV 69,81 cc olarak hesaplandı ve %20,4 artış izlendi. Yeni lezyon saptanmadı. RECIP 1.0 kriterlerine göre stabil hastalık olarak sınıflandırıldı. Kırmızı renkli alanlar tümör hacmine dahil edilen hastalığı göstermektedir.

Olguların PSA yanıt kriteri ile PSMA PET yanıt kriterlerine göre oluşturulan alt grupları Tablo 4.8-10'daki çapraz tablolarda sunulmuştur.

Tablo 4.8. Grup A olgularının RECIP 1.0 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	RECIP 1.0			
PCWG4 (PSA)	**Tam Yanıt**	**Kısmi Yanıt**	**Stabil Hastalık**	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	2	7	1	0
Kısmi Yanıt	0	30	3	1
Stabil Hastalık	0	0	1	0
Progresif Hastalık	0	3	0	1

Tablo 4.9. Grup A olgularının PPP (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	PPP	
PCWG4 (PSA)	**Progresif Olmayan Hastalık**	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	10	0
Kısmi Yanıt	30	4
Stabil Hastalık	1	0
Progresif Hastalık	3	1

Tablo 4.10. Grup A olgularının PCWG4 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	PCWG4 (PSMA)		
PCWG4 (PSA)	**Tam Yanıt**	**Diğer***	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	2	8	0
Kısmi Yanıt	0	31	3
Stabil Hastalık	0	1	0
Progresif Hastalık	0	3	1

PCWG4'te PSMA PET yanıtına göre sadece "tam yanıt" ve "progresyon" tanımlanmış olup bu kategorilere girmeyen olgular diğer kategorisine eklenmiştir.

Olgular, gereç ve yöntem bölümünde belirtildiği üzere PSMA PET ve PSA yanıtına göre 2 farklı şekilde analiz edilmiştir. Buna göre PSA yanıt değerlendirmesinde PSA yanıtı stabil hastalık olan olgular ilk analizde PSA yanıtsız (PSA-NR) olarak, ikinci bir analizde ise PSA yanıtlı (PSA-R) olarak sınıflandırılmıştır.

PSA-NR olarak sınıflandırıldığında yapılan analizler Tablo 4.11'de, PSA-R olarak sınıflandırıldığında yapılan analizler ise Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Kullanılan farklı kılavuzlardaki yanıt değerlendirme kriterlerine göre biyokimyasal yanıt ile PSMA PET parametreleri arasındaki diskordans %8,2 ile %16,4 arasında değişmektedir.

Tablo 4.11. Grup A olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı ve diskordans oranlarına ait sonuçlar

*	RECIP 1.0 (n%)	PPP (n%)	PCWG4 (n%)
PSA-R; PSMA-R	43 (%87,8)	40 (%81,6)	41 (%83,7)
PSA-R; PSMA-NR	1 (%2)	4 (%8,2)	3 (%6,1)
PSA-NR; PSMA-R	4 (%8,2)	4 (%8,2)	4 (%8,2)
PSA-NR; PSMA-NR	1 (%2)	1 (%2)	1 (%2)
Diskordans Oranı	**%10,2**	**%16,4**	**%14,3**

****PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak tanımlanan olgular PSA-NR kabul edilmiştir.***

Tablo 4.12. Grup A olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı ve diskordans oranları

*	RECIP 1.0 (n%)	PPP (n%)	PCWG4 (n%)
PSA-R; PSMA-R	44 (%89,1)	41 (%83,7)	42 (%85,8)
PSA-R; PSMA-NR	1 (%2,1)	4 (%8,2)	3 (%6,1)
PSA-NR; PSMA-R	3 (%6,1)	3 (%6,1)	3 (%6,1)
PSA-NR; PSMA-NR	1 (%2)	1 (%2)	1 (%2)
Diskordans Oranı	**%8,2**	**%14,3**	**%12,2**

PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak tanımlanan olgular PSA-R kabul edilmiştir.

Bu kohorttaki hastaların ortanca takip süresi 54 aydır (min-maks 12-125). Tedavi sonrasındaki takip süresince PCWG4 kriterlerine göre PSA progresyonu gelişen hasta sayısı 36 (%73,5) olup PSA progresyonuna kadar geçen ortanca süre ise 25,5 aydır. PCWG4 kriterlerine göre radyolojik progresyon saptanan hasta sayısı ise 35 (%71,4) olup progresyona kadar geçen ortanca süre ise 32 aydır. Hastaların 21'i (%42,9) ise takipte hayatını kaybetmiştir.

Yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastalarda görüntüleme ile PSA arasında diskordans saptanan olguların sayısı görece az olduğu için karşılaştırmalı sağkalım analizi yapılmamıştır. Her iki yönteme göre yanıtsız olan tek olgu mevcut olup hasta 14,5 aylık genel sağkalıma sahiptir. Diskordans saptanan az sayıdaki hastanın ortanca sağkalım süreleri ise Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13. Grup A olgularında diskordans saptanan olgular ve ortanca sağkalım süreleri

	Hasta Sayısı – Ortanca Genel Sağkalım (ay)
RECIP 1.0	
PSMA-NR; PSA-R	1 – 17 ay
PSMA-R; PSA-NR	3 – 44,3 ay
PPP	
PSMA-NR; PSA-R	4 – 52,9 ay
PSMA-R; PSA-NR	3 – 44,3 ay
PCWG4	
PSMA-NR; PSA-R	3 – 22 ay
PSMA-R; PSA-NR	3 – 44 ay

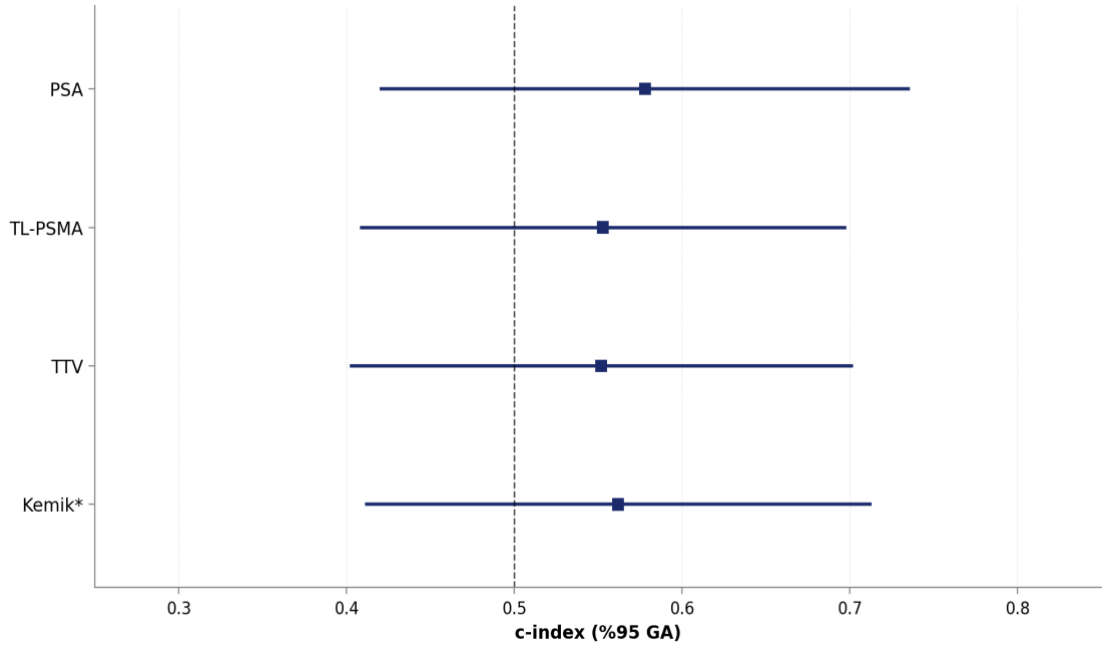
Serum PSA düzeyindeki değişim ile PET-BT'den elde edilen semikantitatif parametrelerin değişiminin genel sağkalım ile ilişkisi Tablo 4.14'te verilmiştir. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde genel sağkalım ile ilişkili bulunan parametreler PSA değişim oranı (HR: 1,22; p=0,004), TTV değişim oranı (HR: 1,2; p=0,002) ve TL-PSMA değişim oranı (HR: 1,15; p=0,003) olarak bulunmuştur. Genel sağkalıma yönelik C indeks analizinde ise en yüksek ayırt edici performans PSA değişiminde (C-indeks: 0,58) saptanmıştır. Şekil 4.6'da C indeks düzeyleri orman grafiği şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Grup A olgularda PSA düzeyindeki değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişiminin genel sağkalım ile ilişkisi (n=49)

Değişim Parametreleri^	p değeri	HR^ (%95 GA)	C-indeks
PSA	**0,004**	1,22 (1,06-1,35)	0,58
KemikV*	0,055	1,1 (0,99-1,22)	0,56
TTV	**0,002**	1,2 (1,07-1,33)	0,55
TL-PSMA	**0,003**	1,15 (1,05-1,26)	0,57

KemikV: Kemik metastaz hacmi değişimi, *n=38.

^HR değerleri değişkenlerdeki her %10'luk değişim için hesaplanmıştır.



Şekil 4.6 Yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastalarda değişim parametrelerinin C indeks değerlerinin orman grafiği şeklinde gösterilmiş hali (n=49).

Kemik: Kemik metastaz hacmi değişimi, *n=38.

4.2. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tanılı Olup Dosetaksel Kemoterapisi Alan Olgular (Grup B)

4.2.1. Dosetaksel Tedavisi Alan mKDPK Olguların Demografik ve Klinik Bilgileri (Grup B)

Merkezimizde 1 Ocak 2014 ile 30 Haziran 2025 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı olup Dosetaksel tedavisi alan 183 olgu incelenmiştir. Kastrasyon dirençli prostat kanseri olup hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında PSMA PET-BT tetkiki yapılmış 32 olgu bulunmaktadır. Bu olgular arasında uzak metastazı bulunmayan 1 hasta, PET-BT görüntülerine ulaşılamayan 1 hasta, takip verisi mevcut olmayan 1 hasta ve PET-BT'nin tarihi ile tedavinin başlangıç tarihi arasındaki süre 3 aydan fazla olan 3 hasta çıkarıldığında geriye kalan 26 hasta üzerinden analizler yapılmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Hastaların %88,5'inde kemik metastazı, %30,8'inde visseral metastaz (M1c) bulunmaktadır. 1 olguda ise sadece bölgesel olmayan lenf nodu metastazı (M1a) vardır. Hastaların %42,3'ünde daha önce ARPI kullanım öyküsü, %15,4'ünde ise hormon duyarlı dönemde dosetaksel kullanım öyküsü vardır.

Tablo 4.15 Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olguların demografik ve klinik özellikleri

Faktör	Değer
Yaş (yıl) ortalama, (+-SD)	71,04 (+-7,8)
ISUP derecesi (n, %)	
- 1	1 (%3,8)
- 2	2 (%7,7)
- 3	3 (%11,5)
- 4	3 (%11,5)
- 5	16 (%61,7)
- Bilinmiyor	1 (%3,8)
Tanı anında metastaz varlığı(n, %)	
- Evet	12 (%46,2)
- Hayır	12 (%46,2)
- Bilinmiyor	2 (%7,7)
PET öncesi serum PSA (ng/mL), (ortanca, min-maks)	11,05 (0,4-75,1)
Tedaviden hemen önce serum PSA, (ortanca, min-maks)	13,71 (0,8-134,7)
PSA ikilenme zamanı (ay), ortanca, (min-maks)	1,7 (0,7-7,9)
PSA hızı (ng/mL/yıl), ortanca, (min-maks)	18,5 (0,7-181,6)
Tedavi öncesi miTNM evrelemesi (n, %)	
- M1a	1 (%3,8)
- M1b	17 (%65,4)
- M1c	8 (%30,8)
Kemik metastaz sayıları veya paterni (n, %)	
- Yok	3 (%11,5)
- 1-5	5 (%19,2)
- 6-10	5 (%19,2)
- 11-20	4 (%15,4)
- >20	8 (%30,8)
- Yaygın difüz	1 (%3,8)
Daha önce aldığı sistemik tedaviler (n, %) (kemoterapi, ARPI, radyonüklid tedavi)	
- ARPI	11 (%42,3)
- Kemoterapi	4 (%15,4)
- Radyonüklid tedavi	2 (%7,7)
- Metastaza yönelik radyoterapi	7 (%26,9)

4.2.2. Dosetaksel Tedavisi Alan mKDPK Olgularda PSMA PET-BT'den Elde Edilen Semikantitatif Bulgular (Grup B)

Hastalar PSMA PET-BT çekildikten ortanca 19 gün sonra (min-maks; 7-61 gün) dosetaksel kemoterapisini almaya başlamışlardır. Hastalar en az 3 kür Dosetaksel tedavisi almış olup %96'sı en az 4 kür, %50'si ise en az 6 kür dosetaksel tedavisi

almıştır. Tedavi bitiminden ortanca 23 gün sonra (min-maks; 15-34 gün) yanıt değerlendirme amacıyla PSMA PET-BT çekilmiştir. Tedavi öncesi PSMA PET-BT ile tedavi sonrası yanıt değerlendirme amacıyla yapılan PSMA PET arasındaki süre ortalama 4,6 ±1,3 aydır.

PSMA PET-BT tetkikinden elde edilen semikantitatif veriler Tablo 4.16'da sunulmuştur. Hastaların tedavi öncesi ortanca TTV'si 57,6 cc (min-maks; 2,2-1105) olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası ortanca TTV ise 44,6 cc (min-maks; 0-2563) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.16. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda PSMA PET-BT'den elde edilen parametreler (Grup B)

Parametre	Tedavi Öncesi PSMA PET	Tedavi Sonrası PSMA PET
KemikV, ortanca (min-maks), cc	**21,5** (0-1101,4)	**23,9** (0-2400)
YDV, ortanca (min-maks), cc	**4,74** (0-339)	**5** (0-238,1)
VisseralV, ortanca (min-maks), cc	**0** (0-161,3)	**0** (0-159)
TTV, ortanca (min-maks), cc	**57,6** (2,2-1105)	**44,6** (0-2563)
TL-PSMA, ortanca (min-maks)	**467,4** (8,3–9490,6)	**312,8** (0–18974,3)

KemikV: Kemik metastaz hacmi, YDV: Yumuşak doku metastaz hacmi, VisseralV: Visseral metastaz hacmi

4.2.3. Dosetaksel Tedavisi Alan mKDPK Olgularda Biyokimyasal Belirteçler ile Biyokimyasal Belirteçlerin Değişimi ile PSMA PET'e Ait Semikantitatif Parametrelerin Değişiminin İlişkisi

Bu gruptaki hastaların PSMA PET-BT çekiminden hemen önceki ortanca serum PSA değeri 11,05 ng/ml, dosetaksel tedavisi öncesindeki ortanca PSA değeri ise 13,71 ng/ml'dir. Yanıt değerlendirme amacıyla PSMA PET-BT yapıldığı tarihi ile ±7 gün içinde serum PSA düzeyi yeniden ölçülmüş ve ortanca PSA değeri 12,21 ng/ml olarak bulunmuştur. Hastaların tedavi başlanmadan önceki serum PSA ölçümü ile

tedavi bitimindeki PSA ölçümü arasındaki süre ortalama 4,26 ay olup PSA seviyesinde ortanca %3,73'lük bir düşüş izlenmiştir. Detaylar Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda PSA Düzeyleri ve değişim oranları (Grup B)

Parametre	Değer
Serum PSA Düzeyleri (ng/ml)	
PSMA PET öncesi PSA, ortanca (min–maks)	**11,05** [0,4–75,1]
Tedavi öncesi PSA, ortanca (min–maks)	**13,71** [0,8–134,7]
Tedavi sonrası PSA, ortanca (min–maks)	**12,21** [0,1–366]
PSA Değişim Oranları	
PSMA PET öncesi ile tedavi sonrası PSA, ortanca (min–maks)	**+30,6%** [-91,8%; +1730,3%]
Tedavi öncesi ile tedavi sonrası PSA, ortanca (min–maks)	**−3,73%** [-92,2%; +536%]

Çalışma grubunda toplam tümör hacmindeki ortanca değişim -%9,22, kemik metastaz hacmindeki ortanca değişim ise +%26,5 olarak hesaplanmış olup bulgular Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda PSMA PET-BT parametrelerinin değişimleri (Grup B)

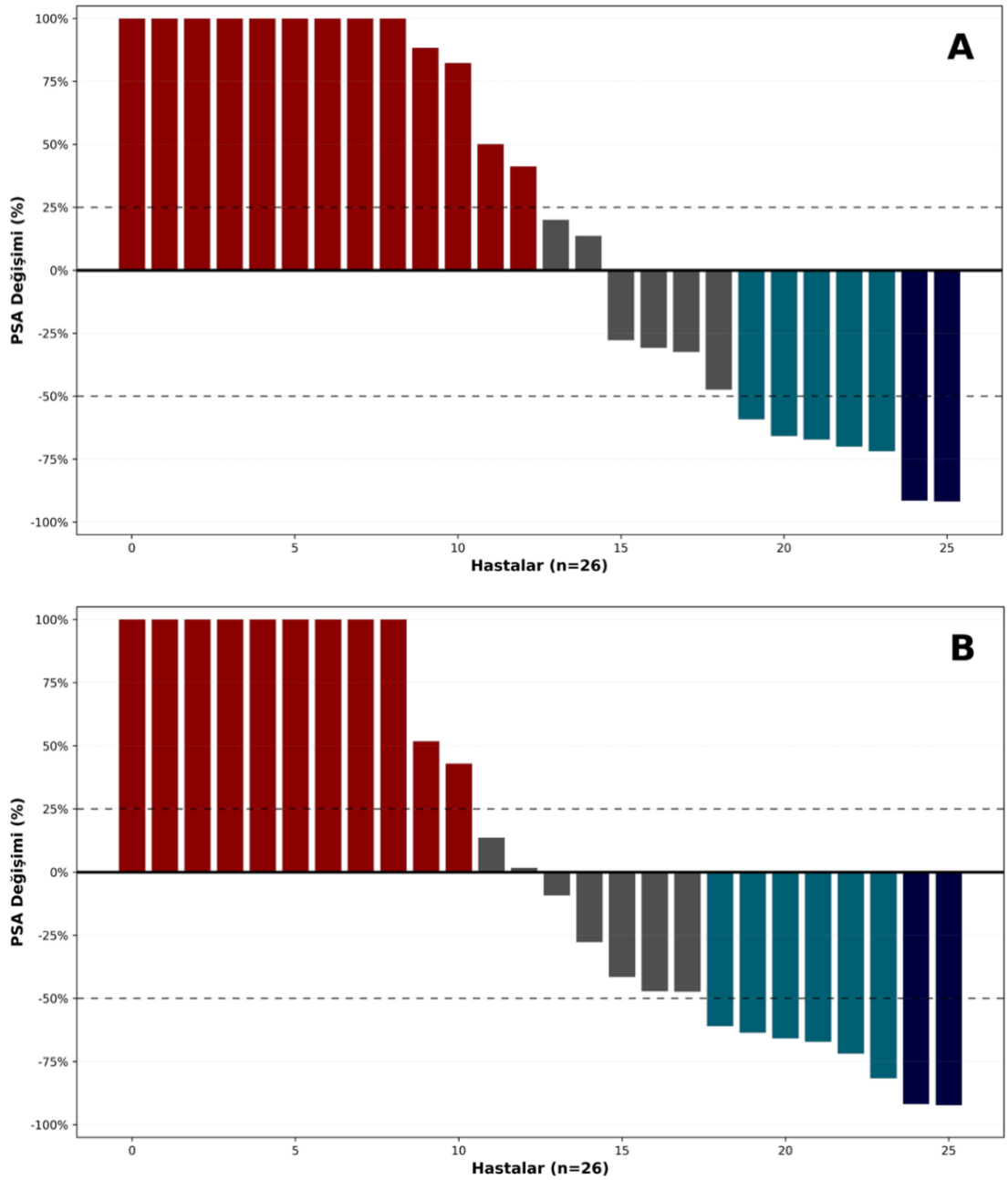
Parametre Değişim Oranları	n (%)	Değişim (ortanca (min; maks))
KemikV, ortanca (min-maks)	23 (%88,5)	**+26,5%** [-100%; +6084,6%]
YDV, ortanca (min-maks)	17 (%65,4)	−20,4% [-100%; +4402,8%]
VisseralV, ortanca (min-maks)	7 (%26,9)	−1,46% [-100%; +469,6%]
TTV, ortanca (min-maks)	26 (%100)	**−9,22%** [-100%; +953,3%]
TL-PSMA, ortanca (min-maks)	26 (%100)	−18,78% [-100%; +1117,2%]

KemikV: Kemik metastaz hacmi, YDV: Yumuşak doku metastaz hacmi, VisseralV: Visseral metastaz hacmi

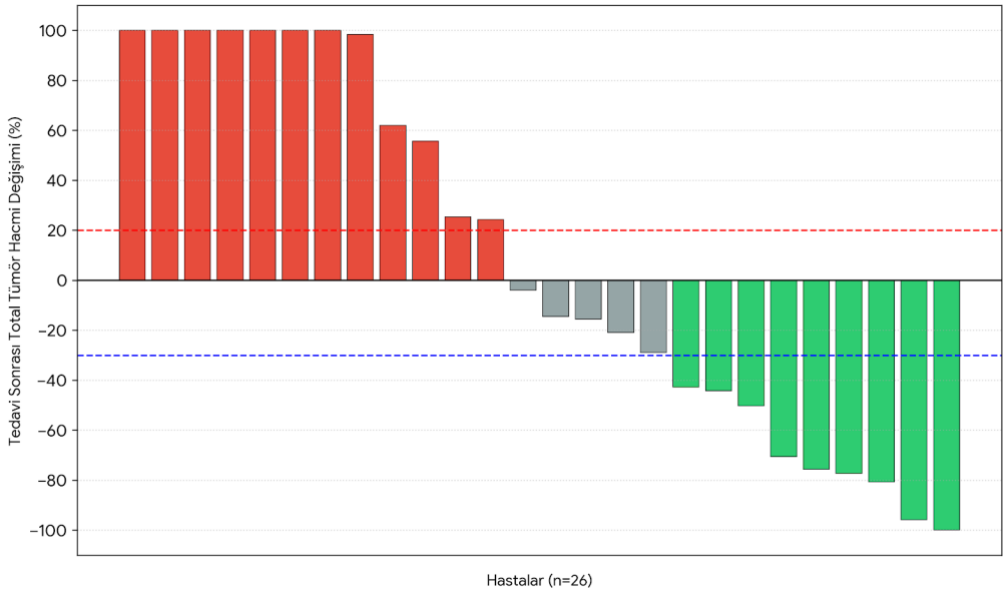
Şekil 4.7'de PSMA PET öncesi dönemdeki PSA düzeyi baz alındığında PSA değişim oranları ile dosetaksel tedavisinden hemen önceki PSA düzeyi baz alındığında PSA değişim oranları şelale grafiği şeklinde gösterilmiştir.

Hastalara tedaviden hemen önce ve tedavi bitiminde serum PSA düzeyine bakılmakla birlikte tedavi aldığı dönem içerisinde de PSA düzeylerine bakılmıştır. Tedavi öncesi başlangıç serum PSA değeri referans alındığında, 12 hastada (%46,2) tedavi aldığı dönem içerisinde %50 ve üzerinde PSA düşüşü saptanırken, 3 hastada (%11,5) ise %90 ve üzerinde düşüş izlenmiştir. Ancak Şekil 4.7'de PSA düzeyi %90 ve üzerinde düşüş gösteren yalnızca 2 olgu gösterilmektedir. 1 olgunun tedavi sırasında PSA düzeyinde %90 ve üzerinde düşüş izlenmiş olmakla birlikte, tedavi bitiminde PSA düzeyindeki artış nedeniyle grafikte bu grupta gösterilememiştir.

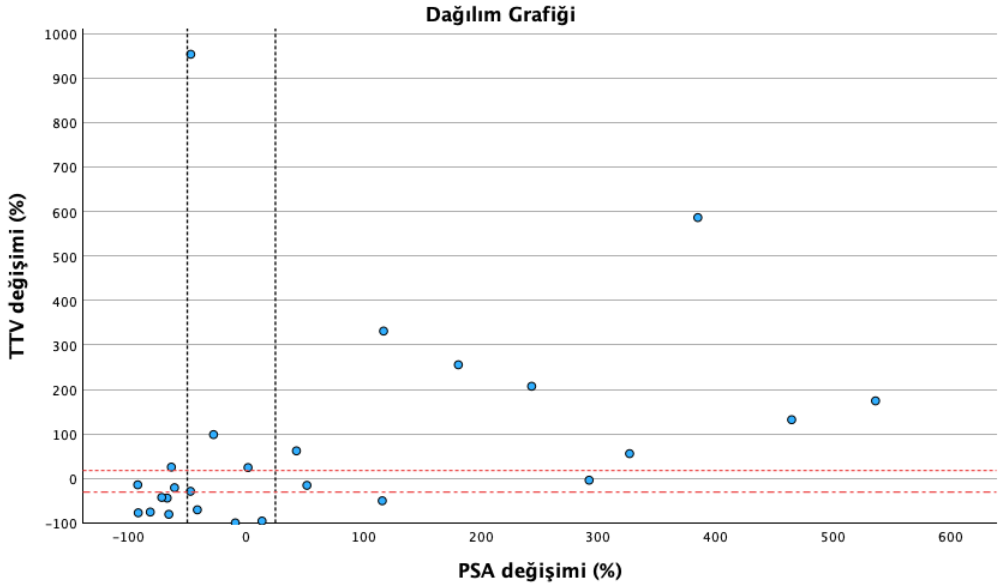
Hastaların TTV değişim oranları ise Şekil 4.8'de şelale grafiği şeklinde gösterilmiştir. Şekil 4.9'da PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda PSMA PET öncesinde ölçülen PSA düzeyi referans alınarak (A) ve dosetaksel tedavisi öncesi ölçülen PSA düzeyi referans alınarak (B) hesaplanan PSA değişiminin şelale grafiğinde gösterilmiş hali. Şerit çizgiler %25'lik artış ve %50 düşüş sınırını göstermek için kullanılmıştır. Eşik değerler PCWG3 ve PCWG4'teki PSA yanıt kriterlerine göre belirlenmiştir.



Şekil 4.8. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda tedavi sonrası TTV'nin değişimini gösteren şelale grafiği. Kırmızı şerit çizgi %20 artış sınırını, mavi şerit çizgi ise %30 azalma sınırını göstermektedir. Eşik değerler RECIP 1.0 kriterlerine göre belirlenmiştir.



Şekil 4.9. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda tedavi sonrası PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği. Siyah renkli kesikli çizgiler PSA'daki %50 düşüş ile %25 artışı göstermekte olup, kırmızı renkli kesikli çizgiler ise TTV'deki %20 artış ile %30 düşüşü göstermektedir. Eşik değerler PCWG3, PCWG4 ve RECIP 1.0 kriterlerine göre belirlendi.

Dosetaksel tedavisi sonrasında serum PSA ile PSMA PET parametrelerinin değişimlerinin arasındaki korelasyon incelenmiş ve buna ilişkin analizler Tablo 4.19'da özetlenmiştir. Visseral metastazı bulunan olgularda visseral metastaz hacim değişimi ile PSA değişimi arasında güçlü korelasyon saptanmış olsa da olguların sayısı sınırlıdır. Diğer PSMA PET parametrelerinin değişimi ile PSA değişimi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.19. Grup B olgularda PSA değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişimlerinin incelenmesi (n=26)

Parametre	Spearman's rho	Korelasyon gücü
Tedavi öncesi PSA düzeyine göre PSA değişimi		
KemikV *	0,50	Orta (+)
YDV **	0,48	Orta (+)
VisseralV ***	0,61	Güçlü (+)
TTV değişimi	0,57	Orta (+)
TL-PSMA değişimi	0,58	Orta (+)
PSMA PET öncesi PSA düzeyine göre PSA değişimi		
Kemik *	0,47	Orta (+)
YD **	0,47	Orta (+)
Visseral ***	0,61	Güçlü (+)
TTV değişimi	0,56	Orta (+)
TL-PSMA değişimi	0,57	Orta (+)

KemikV: Kemik metastaz hacmi değişimi, YDV: Yumuşak doku metastaz hacmi değişimi, VisseralV: Visseral metastaz hacmi değişimi. *n=23, **n=17, ***n=7.

4.2.4 Dosetaksel Tedavisi Alan mKDPK Olgularda Tedavi Yanıtlarının Farklı Yanıt Değerlendirme Yöntemlerine Göre İncelenmesi (Grup B)

Biyokimyasal parametreler ve PET parametreleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. PSA yanıtı hem PCWG3 önerileri hem de PCWG4 önerileri temel alınarak ayrı ayrı analiz edilmiştir. Tablo 4.20'de PSA'ya ait yanıt kriterlerinin bulguları sunulmuştur. Bu hasta grubunda 1 olgu dışında iki kriter arasında fark saptanmamıştır. Bu olguda PCWG3 kriterlerine göre PSA progresyon kriteri için gerekli olan 2 ng/ml ve %25 artış koşulu sağlanamamış ancak PCWG4 kriterlerindeki yeni tanımlamaya göre progresif olarak kabul edilmiştir. PCWG4 kriterlerine göre bu gruptaki hastaların 1'inde tam yanıt, 7'sinde (%26,9) kısmi yanıt ve 11'inde (%42,3) ise PSA progresyonu saptanmıştır.

Tablo 4.20. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularında PSA yanıtı (Grup B)

Tedavi Yanıtı	PCWG3, n (%)	PCWG4, n (%)
Tam Yanıt	1 (%3,8)	1 (%3,8)
Kısmi Yanıt	7 (%26,9)	7 (%26,9)
Stabil hastalık	8 (%30,8)	7 (%26,9)
Progresyon	10 (%38,5)	11 (%42,3)

PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif veriler PPP, RECIP 1.0 ve PCWG4'teki kriterlere göre analiz edilmiştir. Yanıt kriterlerine göre progresif hastalık olarak sınıflanmayan hastalar "progresif olmayan hastalık" kategorisinde ayrıca gösterilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.21'de sunulmuştur.

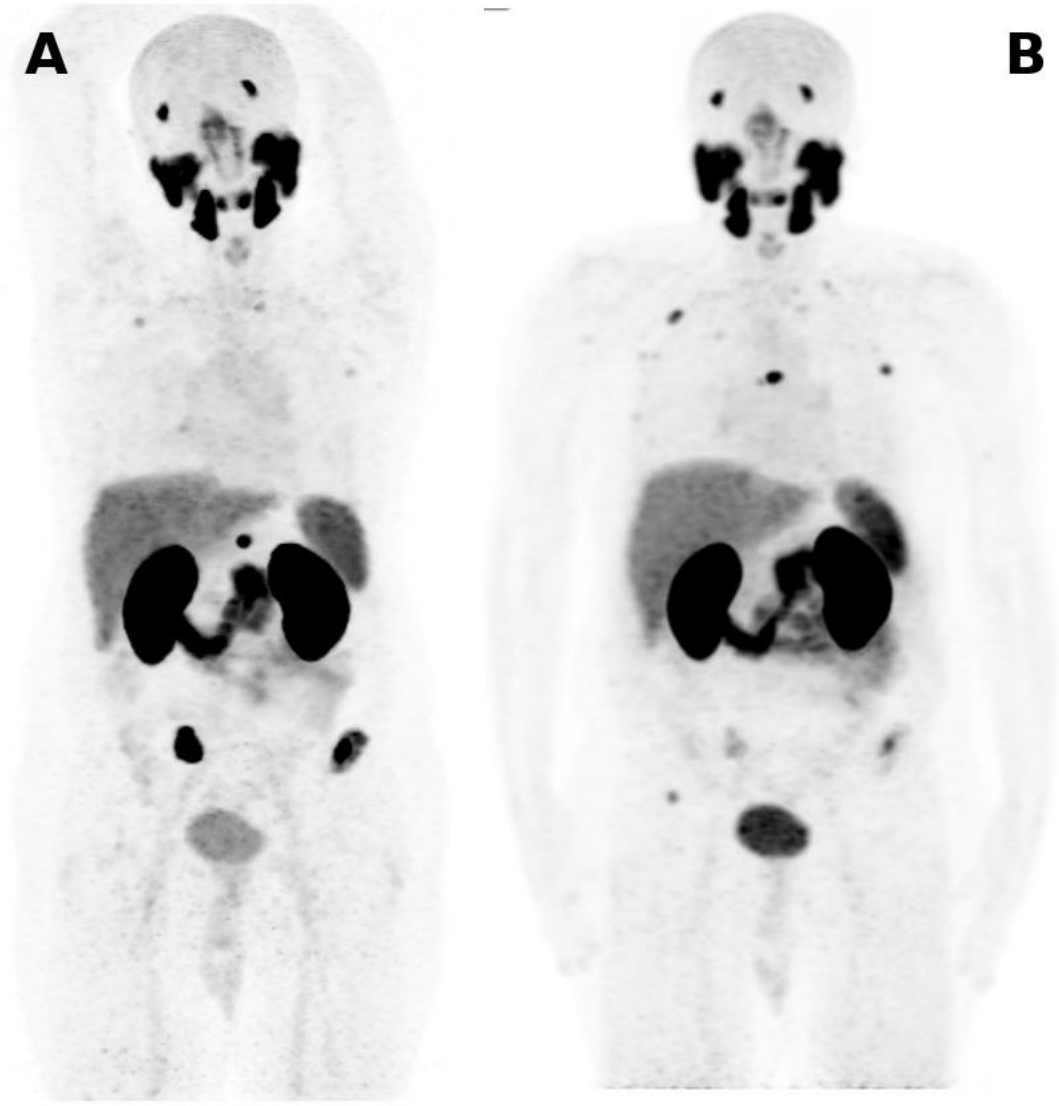
Tablo 4.21. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularında PSMA PET yanıt değerlendirme kriterlerine ait bulgular (Grup B)

n (%)	PCWG4	PPP	RECIP 1.0
Tam Yanıt	0		0
Kısmi Yanıt			5 (%19,2)
Stabil Hastalık			12 (%46,2)
Diğer*	15 (%57,7)		
Progresif Hastalık	11 (%42,3)	15 (%57,7)	9 (%34,6)
Progresif Olmayan Hastalık	15 (%57,7)	11 (%42,3)	17 (%65,4)

PCWG4 kriterlerinde PSMA PET yanıtına göre sadece "tam yanıt" ve "progresyon" tanımlanmış, PPP kriterlerine göre de sadece "progresyon" tanımlanmıştır. Bu nedenle bu kategorilere girmeyen olgular diğer kategorisine eklenmiştir.

Bu kriterler arasında en yüksek oranda progresyon tanımlayan kriter PPP (%57,7) olup en düşük oran ise RECIP 1.0 kriterlerindedir (%34,6). PSMA PET kriterlerine göre tam yanıt saptanan olgu bulunmamaktadır.

Örnek bir hastaya ait bilgiler Şekil 4.10'da gösterilmektedir.



Şekil 4.10. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanılı 61 yaşındaki hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) PSMA PET görüntüleri. 4 kür dosetaksel tedavisi öncesi PSA düzeyi 1,22 ng/ml, TTV ise 68,98 cc olarak hesaplandı. Tedavi sonrası PSA düzeyi 0,1 ng/ml olarak ölçüldü ve PSA yanıtı tam yanıt olarak değerlendirildi. Yanıt değerlendirme amacıyla yapılan PSMA PET'ten hesaplanan TTV 15,64 cc olup ara dönemde PSMA pozitif 3 yeni odak gelişmiştir. Bu nedenle PPP kriterlerine göre progresif, RECIP 1.0 kriterlerine göre ise stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir. Bu lezyonlar takip görüntülemede de mevcut olduğundan PCWG4 kriterlerine göre de progresif olarak kabul edilmiştir.

Olguların PSA yanıt kriteri ile PSMA PET yanıt kriterlerine göre oluşturulan alt grupları Tablo 4.22-24'teki çapraz tablolarda sunulmuştur.

Tablo 4.22. Grup B olgularının RECIP 1.0 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	RECIP 1.0			
PCWG4 (PSA)	**Tam Yanıt**	**Kısmi Yanıt**	**Stabil Hastalık**	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	0	0	1	0
Kısmi Yanıt	0	3	4	0
Stabil Hastalık	0	1	4	2
Progresif Hastalık	0	1	3	7

Tablo 4.23. Grup B olgularının PPP (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	PPP	
PCWG4 (PSA)	**Progresif Olmayan Hastalık**	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	0	1
Kısmi Yanıt	5	2
Stabil Hastalık	2	5
Progresif Hastalık	4	7

Tablo 4.24. Grup B olgularının PCWG4 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	PCWG4 (PSMA)*		
PCWG4 (PSA)	**Tam Yanıt**	**Diğer**	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	0	1	0
Kısmi Yanıt	0	7	0
Stabil Hastalık	0	3	4
Progresif Hastalık	0	4	7

PCWG4'te PSMA PET yanıtına göre sadece "tam yanıt" ve "progresyon" tanımlanmış olup bu kategorilere girmeyen olgular diğer kategorisine eklenmiştir

Olgular, gereç ve yöntem bölümünde belirtildiği üzere PSMA PET ve PSA yanıtına göre 2 farklı şekilde analiz edilmiştir. Buna göre PSA yanıt değerlendirmesinde PSA yanıtı stabil hastalık olan olgular ilk analizde PSA yanıtsız (PSA-NR) olarak, ikinci bir analizde ise PSA yanıtlı (PSA-R) olarak sınıflandırılmıştır.

PSA-NR olarak sınıflandırıldığında yapılan analizler Tablo 4.25'te, PSA-R olarak sınıflandırıldığında yapılan analizler ise Tablo 4.26'da gösterilmiştir. Kullanılan farklı kılavuzlardaki yanıt değerlendirme kriterlerine göre biyokimyasal yanıt ile PSMA PET parametreleri arasındaki diskordans %23,1 ile %46,2 arasında değişmektedir. Bu doğrultuda olguların PSA yanıtı ve PSMA PET yanıtı arasındaki uyumu incelenmiştir. RECIP 1.0 kriterleri ile PSA yanıt değerlendirme kriterleri arasında ise her iki yaklaşımda da istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde uyum izlenmiştir (sırası ile κ =0,38 , p=0,01 ; κ=0,52 , p=0,008). PPP kriteri ile PSA yanıt değerlendirme kriterleri arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum saptanmamıştır (sırası ile κ=0,26 , p=0,16 ; κ =0,1 , p=0,6). PCWG4 kriterlerine göre yapılan değerlendirmede, PSA yanıtı stabil hastalık olarak tanımlanan olguların PSA yanıtsız kabul edildiği analizde orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı uyum saptanırken (κ=0,49 ; p=0,004), PSA yanıtlı kabul edildiği analizde istatistiksel olarak anlamlı uyum izlenmemiştir (κ=0,37 ; p=0,06).

Tablo 4.25. Grup B olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve aralarındaki uyuma ait sonuçlar

*	RECIP 1.0 (n%)	PPP (n%)	PCWG4 (n%)
PSA-R PSMA-R	8 (%30,8)	5 (%19,2)	8 (%30,8)
PSA-R PSMA-NR	0	3 (%11,5)	0
PSA-NR PSMA-R	9 (%34,6)	6 (%23,2)	7 (%26,9)
PSA-NR PSMA-NR	9 (%34,6)	12 (%46,1)	11 (%42,3)
Diskordans Oranı	**%34,6**	**%34,6**	**%26,9**
Kappa (κ) katsayısı	**0,38**	0,26	**0,49**

PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-NR kabul edilmiştir.

Tablo 4.26. Grup B olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı ve diskordans oranları

*	RECIP 1.0 (n%)	PPP (n%)	PCWG4 (n%)
PSA-R PSMA-R	13 (%50)	7 (%26,9)	11 (%42,3)
PSA-R PSMA-NR	2 (%7,7)	8 (%30,8)	4 (%15,4)
PSA-NR PSMA-R	4 (%15,4)	4 (%15,4)	4 (%15,4)
PSA-NR PSMA-NR	7 (%26,9)	7 (%26,9)	7 (%26,9)
Diskordans Oranı	**%23,1**	**%46,2**	**%30,8**
Kappa (κ) katsayısı	**0,52**	0,1	0,37

PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-R kabul edilmiştir.

Bu kohorttaki hastaların ortanca takip süresi 23,1 aydır (min-maks 5,3-82,5 ay). Tedavi sonrasındaki takip süresince hastaların %88,5'inde PCWG4 kriterlerine göre PSA progresyonu ortaya çıkmış olup PSA progresyonuna kadar geçen ortanca süre ise 5,7 aydır. PCWG4 kriterlerine göre radyolojik progresyon gelişen hasta oranı %88,5 olup progresyona kadar geçen ortanca süre 7,5 aydır. 21 hasta (%80,8) takipte hayatını kaybetmiş olup ortanca sağkalım süresi 23 ay olarak hesaplanmıştır.

Tedavi yanıt değerlendirmede görüntüleme ile PSA arasında konkordans ve diskordans saptanan olgulardaki genel sağkalım verileri analiz edilmiştir. Alt gruplarda hasta sayısının düşük olması nedeniyle diskordan hastalar (PSA-NR ; PSMA-R ve PSA-R ; PSMA-NR) tek grupta birleştirilerek Kaplan-Meier analizi ve log rank testi yapılmıştır. PSA yanıtı stabil hastalık olarak değerlendirilen olguların PSA-NR kabul edildiği durum için yapılan analizlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı gösterilmemiştir. PSA-R kabul edildiği durum için yapılan analizlere ait sonuçlar Tablo 4.27'de sunulmuştur. Farklı PSMA yanıt değerlendirme kriterlerine göre alt grupların ortanca genel sağkalım süresi değişmekle birlikte her iki yönteme göre yanıtlı grupta en uzun genel sağkalım (31,9-35,2 ay), her iki yönteme göre yanıtsız grupta en kısa genel sağkalım (14,6 ay) izlenmiştir. Diskordans alt grupta ise ortanca genel sağkalım süresi 18,4-24,4 ay olarak bulunmuştur. Log-rank analizinde, her iki yönteme göre de yanıtlı olarak değerlendirilen grup ile diskordans grup arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın, diskordans grup ile her iki yönteme göre yanıtsız olarak değerlendirilen grup karşılaştırıldığında, diskordans grupta genel sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görülmüştür (p değeri 0,017 ile 0,048 arasında).

Tablo 4.27. Grup B olgularda PSA ve PSMA yanıt değerlendirme kriterlerindeki bulgulara göre ortanca genel sağkalım süreleri (Grup B)

Değerlendirme Kriteri*	**Ortanca Genel Sağkalım (ay), (n)**		
	PSA-R; PSMA-R	**Diskordans**	**PSA-NR; PSMA-NR**
RECIP 1.0	31,9 (13)	18,4 (6)	14,6 (7)
PPP	35,2 (7)	24,4 (12)	14,6 (7)
PCWG4	35,2 (11)	24,4 (8)	14,6 (7)

* ***PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak tanımlanan olgular PSA-R kabul edilmiştir***.

PSA yanıtı stabil hastalık olarak değerlendirilen olguların PSA-R kabul edildiği durum için gerçekleştirilen tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları Tablo 4.28'de sunulmuştur. Diskordan olgularda genel sağkalım, her iki yönteme göre yanıtlı kabul edilen olgulara kıyasla sayısal olarak daha düşük olmakla birlikte, bu fark

istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Buna karşın, her iki yönteme göre yanıtsız kabul edilen olgularda genel sağkalım diskordan gruba kıyasla daha kısa bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (HR: 4,45–5,86; p=0,01).

Serum PSA düzeyindeki değişim ile PET-BT'den elde edilen semikantitatif parametrelerin değişiminin genel sağkalım ile ilişkisi Tablo 4.29'da verilmiştir. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde sadece PSA değişim oranı ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (HR: 1,027 ; p=0,03).

Tablo 4.28. Grup B olgularda PSA ve PSMA yanıt değerlendirme kriterlerindeki bulgulara göre konkordans-diskordans tanımlanan olgularda genel sağkalıma ait analizler

*	Karşılaştırılan Grup**	p Değeri	HR (%95 GA)
RECIP 1.0			
	PSA-R; PSMA-R	0,65	1,3 (0,4-4,21)
	PSA-NR; PSMA-NR	**0,01**	**5,86** (1,47-23,29)
PPP			
	PSA-R; PSMA-R	0,68	0,79 (0,26-2,38)
	PSA-NR; PSMA-NR	**0,01**	**4,45** (1,43-13,84)
PCWG4			
	PSA-R; PSMA-R	0,9	0,94 (0,32-2,72)
	PSA-NR; PSMA-NR	**0,01**	**4,67** (1,38-15,72)

PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-R kabul edilmiştir. ** Referans grup olarak "diskordans" grup seçilmiştir.

Tablo 4.29. Grup B olgularda PSA düzeyindeki değişim ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişiminin genel sağkalım ile İlişkisi (n=26).

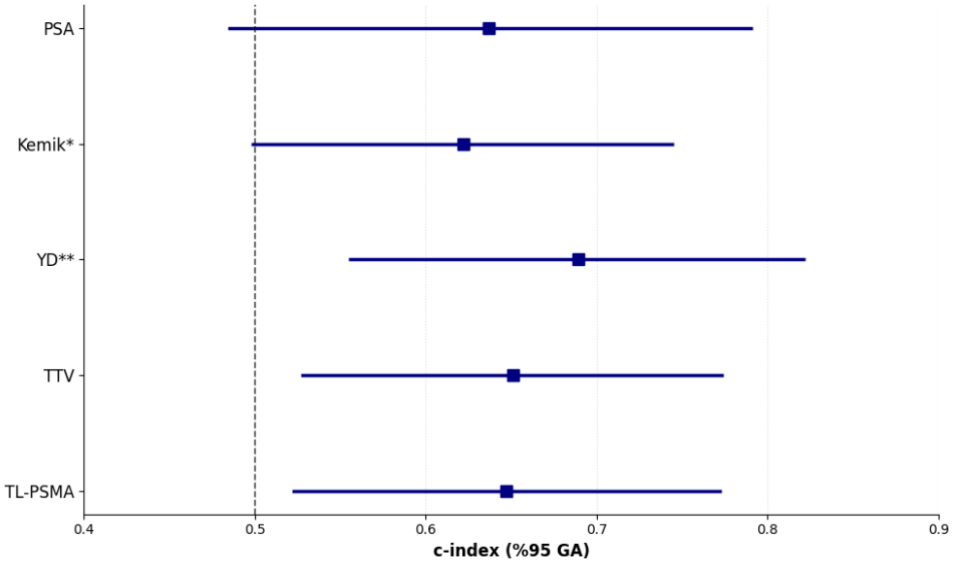
Değişim Parametreleri^	p değeri	HR^ (%95 GA)	C indeks
PSA	**0,026**	**1,027** (1,003-1,05)	0,64
KemikV*	0,54	1,001 (0,998-1,004)	0,62
YDV **	0,08	1,059 (0,992-1,13)	0,69
TTV	0,93	0,999 (0,984-1,005)	0,65
TL-PSMA	0,93	0,999 (0,987-1,012)	0,65

Kemik: Kemik metastaz hacmi değişimi, YD: Yumuşak doku tümör hacmi değişimi, Visseral: Visseral metastaz hacmi değişimi. *n=23, **n=17,

^HR değerleri değişkenlerdeki her %10'luk değişim için hesaplanmıştır.

Genel sağkalıma yönelik C indeks analizinde ise en yüksek ayırt edici performans yumuşak doku tümör hacmi değişiminde (C-indeks: 0,69) saptanmıştır. Şekil 4.11'de C indeks düzeyleri orman grafiği şeklinde gösterilmiştir.

PSA düzeyinde %50 ve üstünde düşüş izlenen olgular ile %50 düşüş saptanmayan olgular genel sağkalım açısından karşılaştırılmıştır. %50 ve üzerinde PSA düşüşü izlenen grupta genel sağkalım daha uzun olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (genel sağkalım 31,9 aya 16,3 ay, p=0,23).



Şekil 4.11. Dosetaksel tedavisi alan mKDPK olgularda değişim parametrelerinin C indeks değerlerinin orman grafiği şeklinde gösterilmiş hali (n=26).

Kemik: Kemik metastaz hacmi değişimi, YD: Yumuşak doku metastaz hacmi değişimi. *n=23, **n=17

4.3. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tanılı Olup LuPSMA Radyonüklid Tedavi Alan Olgular (Grup C)

4.3.1. Radyonüklid Tedavi Alan Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri (Grup C)

Merkezimizde 1 Ocak 2014 ile 30 Haziran 2025 tarihleri arasında LuPSMA radyonüklid tedavisi alan 146 olgu incelenmiştir. Olguların tamamında tedavi öncesi dönemde PSMA PET-BT çekilmiştir. En az 2 kür LuPSMA tedavisi almayan, tedavi öncesi PSMA PET ile ilk kür tedavi arasındaki süre 3 aydan uzun olan, tedavi sonrası dönemde yanıt değerlendirme amacıyla PSMA PET-BT tetkiki yapılmayan, hastane bilgi sisteminden görüntüleme verisine ulaşılamayan, prostat adenokarsinomu dışında farklı bir histopatolojik tanısı olan veya tedavi sonrası dönemde takip bilgisi mevcut olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Geride kalan 96 hasta bu gruba dahil edilmiş ve analiz bu hastalar üzerinden yapılmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.30'da özetlenmiştir.

Bu gruptaki hastaların %92,7'si daha önce ARPI tedavisi almış olup %86,5'i ise daha önce taksan bazlı kemoterapi (Dosetaksel veya Kabazitaksel) tedavisi almıştır. Hastaların %90,6'sında kemik metastazı, %10,4'ünde ise visseral metastaz saptanmıştır.

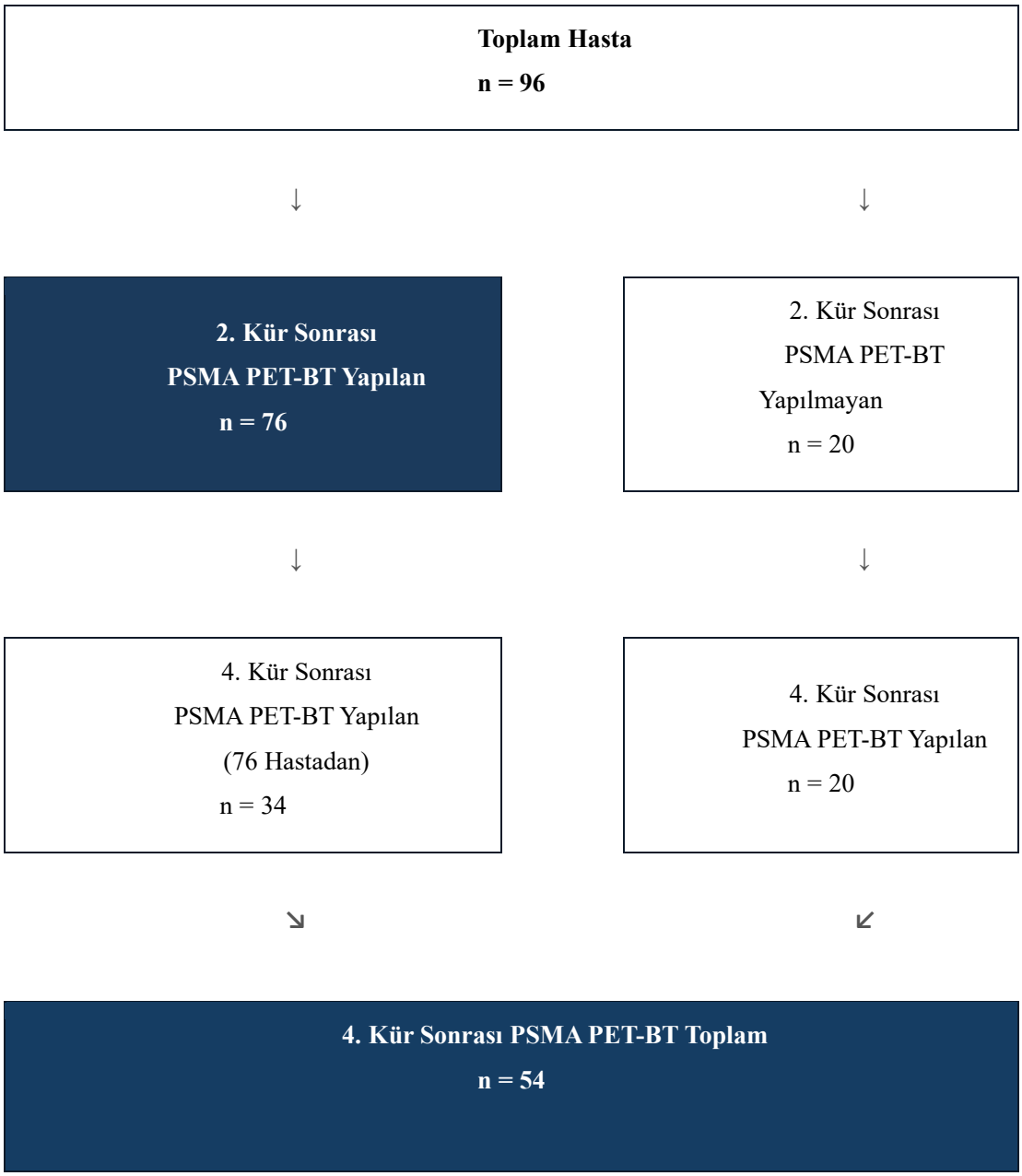
Tablo 4.30 LuPSMA tedavisi alan olguların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Değer
Yaş (yıl) ortanca, (+-SD)	71,95 (+-7,91)
PET öncesi serum PSA (ng/ml), ortanca, (min-maks)	16,51 (0,32-1495,67)
Tedaviden hemen önce serum PSA (ng/ml), ortanca, (min-maks)	22,31 (0,1-2035,16)
PSA ikilenme zamanı (ay), ortanca, (min-maks)*	2,45 (0,5-14,6)
PSA hızı (ng/ml/yıl), ortanca, (min-maks)*	29,9 (0,8-2043,8)
ISUP derecesi (n, %)	
- 1	6 (%6,3)
- 2	4 (%4,2)
- 3	10 (%10,4)
- 4	7 (%7,3)
- 5	58 (%60,4)
- Bilinmiyor	11 (%11,5)
Tanı anında metastaz varlığı (n, %)	
- Evet	49 (%51)
- Hayır	42 (%43,8)
- Bilinmiyor	5 (%5,2)
Tedavi öncesi miTNM evrelemesi (n, %)	
- M1a	7 (%7,3)
- M1b	79 (%82,3)
- M1c	10 (%10,4)
Kemik metastaz sayıları ve paterni (n, %)	
- Yok	9 (%9,4)
- 1-5	18 (%18,8)
- 6-10	12 (%12,5)
- 11-20	8 (%8,3)
- >20	38 (%39,6)
- Yaygın difüz	11 (%11,5)
Daha önce aldığı sistemik tedaviler (kemoterapi, ARPI) (n, %)	
ARPI, n (%)	89 (%92,7)
- Abirateron	44 (%45,8)
- Enzalutamid	47 (%48,9)
Kemoterapi, n (%)	83 (%86,5)
- Dosetaksel	82 (%85,4)
- Kabazitaksel	13 (%13,5)
Diğer sistemik tedaviler, n (%)	7 (%7,3)

***PSA ikilenme zamanı ve PSA hızı PCWG3 kılavuzunda önerildiği şekli ile hesaplanmıştır**

4.3.2. Radyonüklid Tedavi Alan Olgularda PSMA PET-BT'den Elde Edilen Semikantitatif Bulgular (Grup C)

Bu gruptaki 96 hastanın 76'sına 2 kür tedavi sonrasında PSMA PET-BT tetkiki yapıldı. 76 olgunun 34'ü ile başlangıçta 2 kür sonrası PSMA PET-BT yapılmayan 20 olgu olmak üzere toplam 54 olguya 4 kür tedavi sonrasında da PSMA PET-BT yapılmıştır (Şekil 4.12).



Şekil 4.12 Hasta akış şeması (Grup C)

Hastalara PSMA PET-BT çekildikten ortanca 43 gün sonra (min-maks; 13-89 gün) ilk kür LuPSMA tedavisi uygulanmış olup tedavi 6-8 hafta ara ile verilmiştir. 2 kür tedavi alan olgularda tedavi öncesi PSMA PET-BT çekimi ile yanıt değerlendirme amacıyla yapılan PSMA PET-BT çekimi arasında ortanca 4,9 ay (min-maks; 3,5-9,4 ay), 4 kür tedavi alan olgularda ise ortanca 9,3 ay olarak bulunmuştur.

Hastaların radyonüklid tedavi öncesi ve sonrasında çekilen PSMA PET-BT'den elde edilen bulgular Tablo 4.31'de özetlenmiştir. Tedavi öncesi ortanca TTV 157,2 cc (min-maks; 3,4-3355,5), ortanca TL-PSMA değeri 1245,8 (min-maks; 22,6-20350) ve ortanca SUVmean'i 7,64'tür. 2 kür Lu-PSMA tedavisi sonrası ortanca TTV 140,9 cc (min-maks; 0-4289); 4 kür tedavi sonrası ortanca TTV 47 cc (min-maks; 0-2571) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.31 Radyonüklid tedavi alan olgularda PSMA PET-BT'den elde edilen parametreler (Grup C)

Parametre	Tedavi Öncesi PSMA PET (n=96)	2 Kür Sonrası PSMA PET (n=76)	4 Kür Sonrası PSMA PET (n=54)
KemikV, ortanca (min-maks), cc	84,8 (0-3355)	124,6 (0-4289)	39,1 (0-2571)
YDV, ortanca (min-maks), cc	8,3 (0-856)	1,5 (0-921,5)	0 (0-534,5)
VisseralV, ortanca (min-maks), cc	0 (0-16,9)	0 (0-624,4)	0 (0-0,6)
TTV, ortanca (min-maks), cc	157,2 (3,4-3355,5)	140,9 (0-4289)	47 (0-2571)
TL-PSMA, ortanca (min-maks)	1245,8 (22,6-20350)	646,8 (0-29956)	215,2 (0-15721,6)

KemikV: Kemik metastaz hacmi, YDV: Yumuşak doku tümör hacmi, VisseralV: Visseral metastaz hacmi.

4.3.3. Radyonüklid Tedavi Alan Olgularda Biyokimyasal Belirteçler ile Biyokimyasal Belirteçlerin Değişimi ile PSMA PET'e Ait Semikantitatif Parametrelerin Değişiminin İlişkisi

Bu gruptaki hastaların PSA düzeyleri 2 kür ve 4 kür tedavi alan olgular için ayrı ayrı analiz edilmiş ve Tablo 4.32'de özetlenmiştir. 2 kür tedavi alan olgularda PSMA PET öncesi ortanca PSA değeri 21,4 ng/ml, ilk kür tedaviden hemen önceki ortanca PSA değeri 27,1 ng/ml olarak hesaplanmıştır. 2. kür tedaviden yaklaşık 6-8 hafta sonra yanıt değerlendirme amacıyla PSMA PET-BT yapıldığı dönemdeki ortanca PSA değeri ise 24 ng/ml olarak hesaplanmıştır. 4 kür tedavi alan olgularda PSMA PET öncesi ortanca PSA değeri 15,6 ng/ml, ilk kür tedavi öncesi ortanca PSA değeri 16,2 ng/ml, 4. kür tedaviden yaklaşık 6-8 hafta sonra yanıt değerlendirme amacıyla PSMA PET-BT yapıldığı dönemdeki ortanca PSA değeri ise 4 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

2 kür tedavi alan hastaların PSA düzeyinde tedavi sonrasında ortanca %39,77'lik bir düşüş, 4 kür tedavi alan hastalarda ise ortanca %78,83 düşüş saptanmıştır.

.

Tablo 4.32 LuPSMA radyonüklid tedavisi alan olgularda serum PSA düzeyleri ve değişimi

Serum PSA Düzeyleri (ng/ml), ortanca (min–maks)			
	PET Öncesi	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sonrası**
2 kür tedavi alanlar (n=76)	**21,4** [0,03-3430]	**27,1** [0,01-6812,3]	**24** [0–1656,4]
4 kür tedavi alanlar (n=54)	**15,6** [0,3-747]	**16,2** [0,2-668]	**4** [0,01–2951,8]
PSA Değişim Oranları, ortanca (min–maks)			
Referans	**2 Kür Sonrası (n=76)**		**4 Kür Sonrası (n=54)**
PET öncesi PSA	−25,9% [−100%; +10955%]		−71,1% [−99,5%; +7629,3%]
Tedavi öncesi PSA	**−39,77%** [−100%; +1412,9%]		**−78,83%** [−99,51%; +5058,7%]

Çalışma grubundaki olgularda PSMA PET-BT parametrelerindeki değişimler Tablo 4.33'te gösterilmiştir. 2 kür tedavi alan olgularda TTV'de ortanca %28,7 oranında, 4 kür tedavi alan olgularda ise ortanca %74,4 oranında düşüş izlenmiştir.

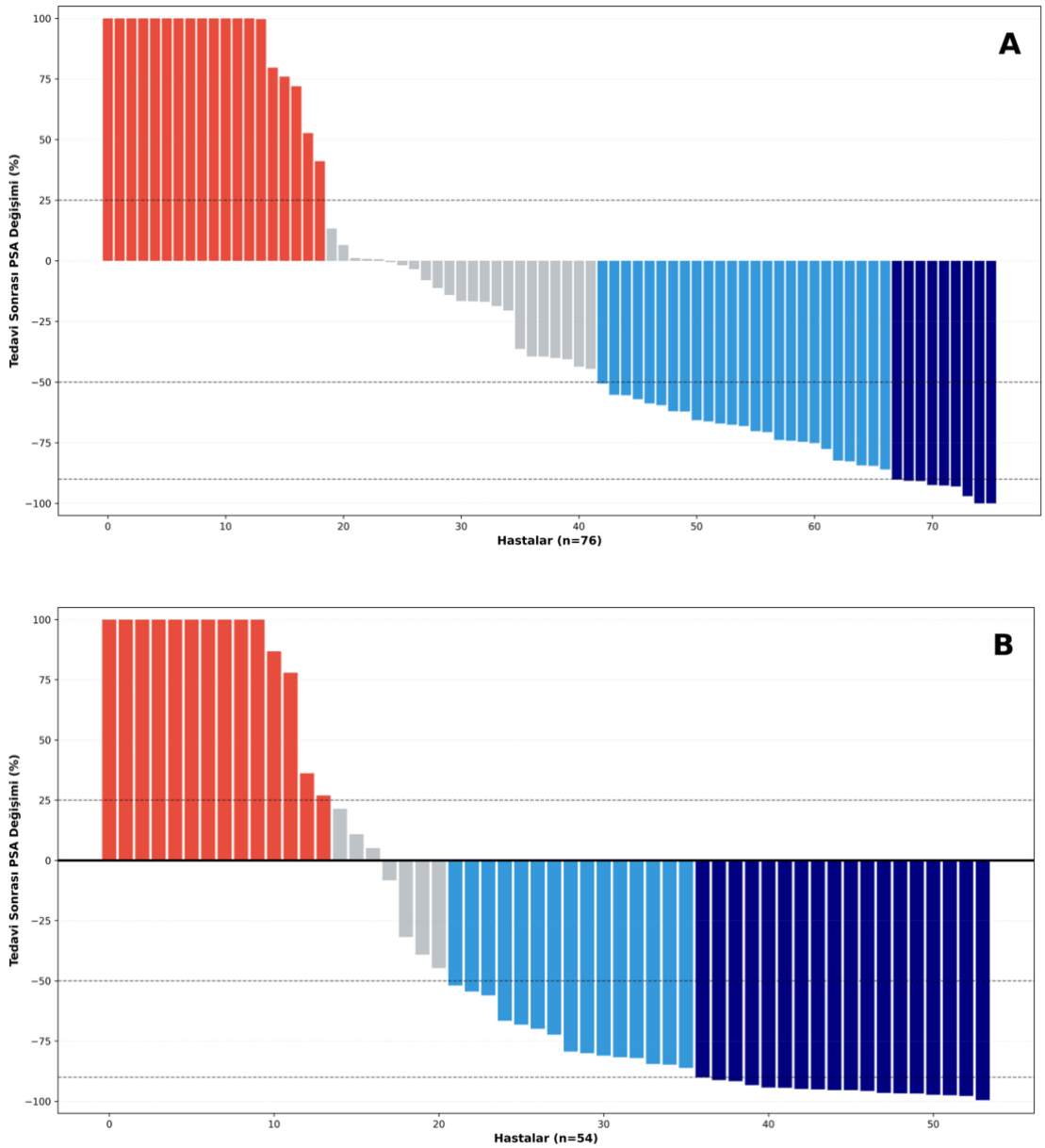
Tablo 4.33 LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularda PSMA PET parametrelerinin değişimleri (Grup C)

Parametre (değişim oranları)	**2 Kür Sonrası Değişim**	**4 Kür Sonrası Değişim**
KemikV, ortanca (min-maks), *	−%18,4 [−%100; +%2299,1]	−%71,2 [−%100; +%12640,6]
YDV, ortanca (min-maks), **	−%67,9 [−%100; +%1216,2]	−%95,2 [−%100; +%19466,1]
VisseralV, ortanca (min-maks), ***	−%85,4 [−%100; +%4887,1]	−%100 [−%100; −%85,3]
TTV, ortanca (min-maks), ^	**−%28,7** [−%100; +%2315,5]	**−%74,4** [−%100; +%2068,9]
TL-PSMA, ortanca (min-maks), ^	−%46,7 [−%100; +%2994]	−%86,1 [−%100; +%4385,8]

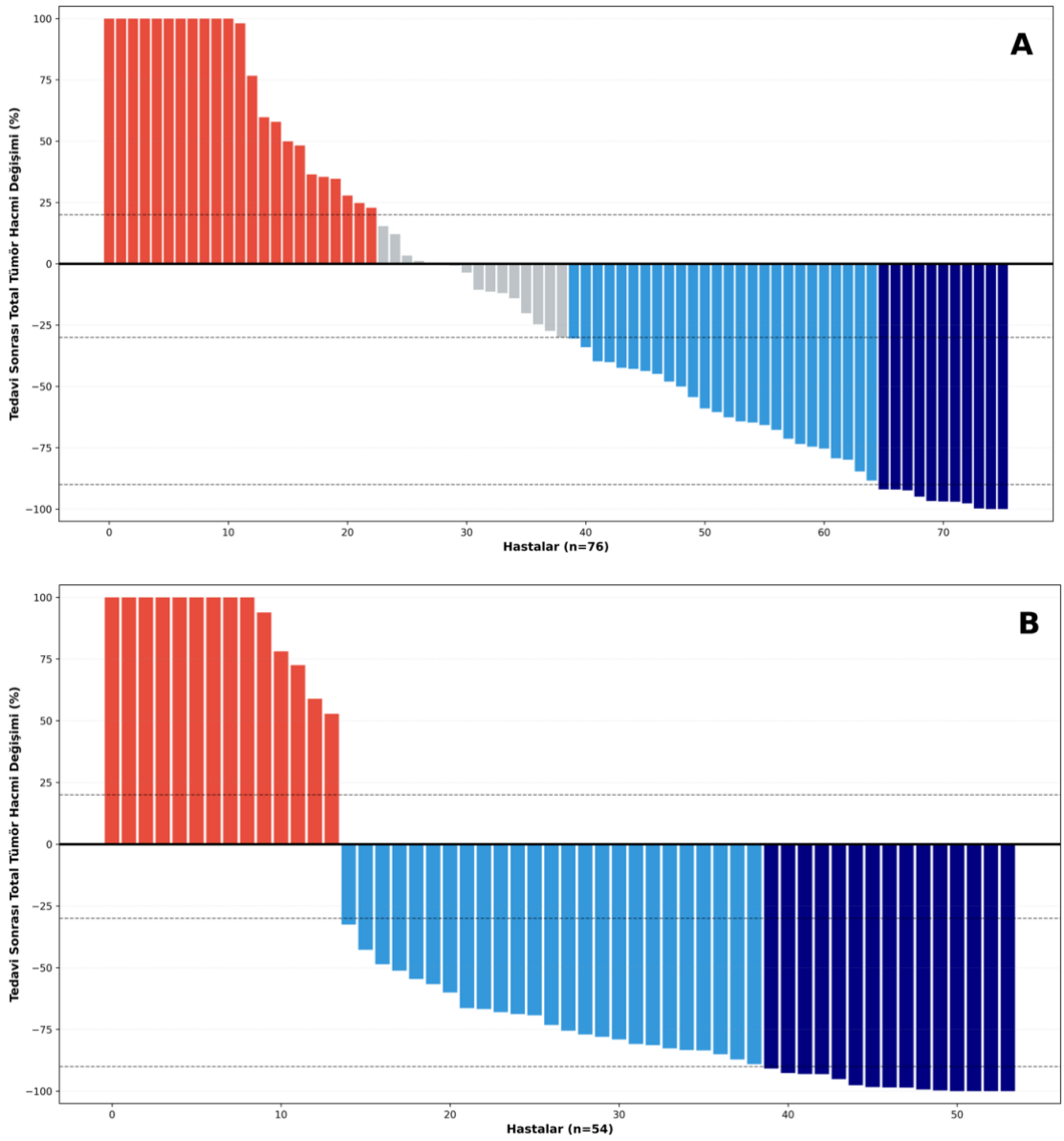
KemikV: Kemik metastaz hacim değişimi, YDV: Yumuşak doku metastaz hacim değişimi, VisseralV: Visseral metastaz hacim değişimi

****2 kür n=68, 4 kür n=48; **2 kür n=48, 4 kür n=38; ***2 kür n=6, 4 kür n=7, ^= 2 kür=76, 4 kür=54.***

Bu gruptaki hastalarda ilk kür tedavi öncesi PSA baz alındığında PSA değişim oranları Şekil 4.13'te, TTV değişim oranları ise Şekil 4.14'te gösterilmiştir. Tedavi süresince ölçülen PSA düzeyleri başlangıç serum PSA değeri ile karşılaştırıldığında hastaların %53,1'inde PSA değerinde %50'den fazla düşüş izlenmiş olup %28,1'inde ise %90'dan fazla düşüş saptanmıştır.

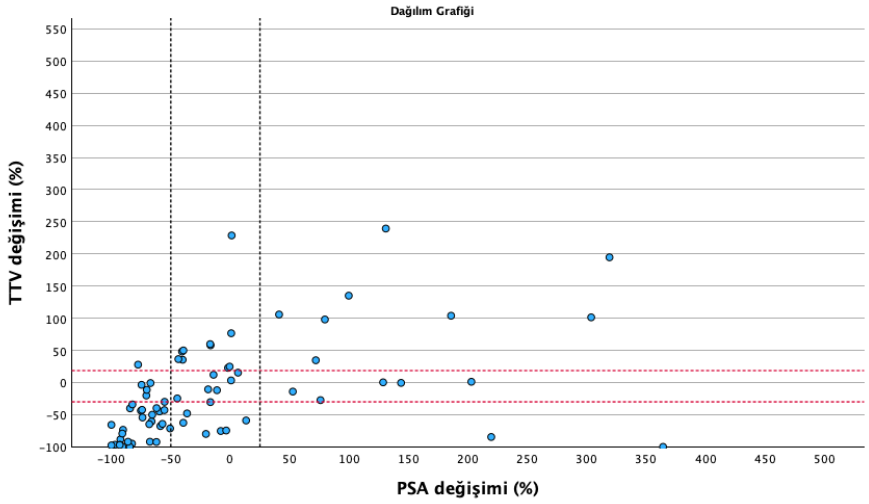


Şekil 4.13 2 kür LuPSMA tedavisi alan (A) ve 4 kür LuPSMA tedavisi alan (B) olgularda PSA değişimleri. Şerit çizgiler PCWG3 ve PCWG4 kriterlerindeki eşik değerler olan +%25 ve -%50 sınırını göstermek için kullanılmıştır.

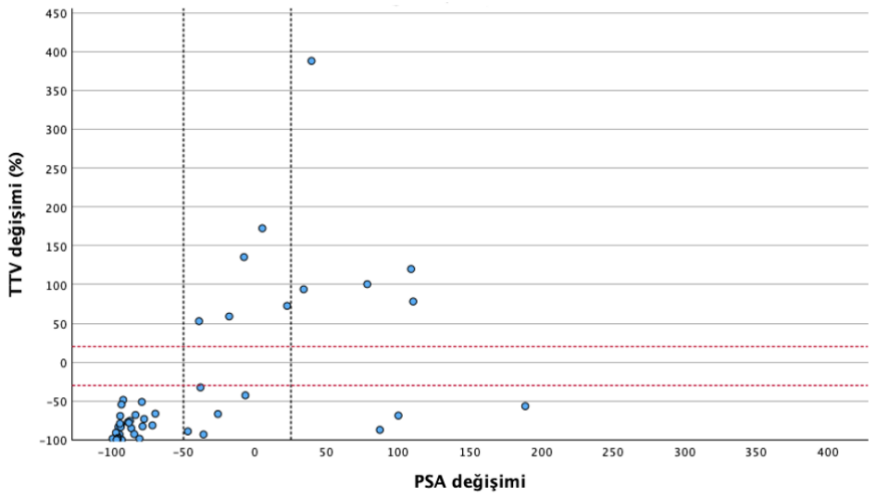


Şekil 4.14 2 kür LuPSMA tedavisi alan (A) ve 4 kür LuPSMA tedavisi alan (B) olgularda TTV değişimleri. Şerit çizgiler RECIP 1.0 kriterlerinde yer alan +%20 ve -%30 sınırını göstermek için kullanılmıştır.

LuPSMA tedavisi alan olgularda PSA ve TTV değişimini gösteren dağılım grafiği aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.15 ve Şekil 4.16).



Şekil 4.15 2 kür LuPSMA tedavisi almış olgularda PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği. Siyah kesikli çizgilerde PSA'daki %50 azalma ve %25 artış gösterilmiş olup kırmızı kesikli çizgilerde ise TTV'deki %30 azalma ve %20 artış gösterilmiştir. Bu grafikteki PSA eşik değerleri PSA yanıtını değerlendirmede kullanılan PCWG4'teki eşik değerler olup, TTV eşik değerleri ise RECIP 1.0 kriterlerindeki eşik değerlerdir.



Şekil 4.16 4 kür LuPSMA tedavisi almış olgularda PSA ve TTV değişiminin dağılım grafiği. Siyah kesikli çizgilerde PSA'daki %50 azalma ve %25 artış gösterilmiş olup kırmızı kesikli çizgilerde ise TTV'deki %30 azalma ve %20 artış gösterilmiştir. Bu grafikteki PSA eşik değerleri PSA yanıtını değerlendirmede kullanılan PCWG4'teki eşik değerler olup, TTV eşik değerleri ise RECIP 1.0 kriterlerindeki eşik değerlerdir.

LuPSMA tedavisi sonrasında serum PSA ile PSMA PET parametrelerinin değişimlerinin arasındaki korelasyona ait analizler yapılmış olup 2 kür tedavi alan hastaların sonuçları Tablo 4.34'te özetlenmiştir. Bu hastalarda kemik metastaz hacmi, TTV ve TL-PSMA'daki değişim ile PSA değişimi arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptanmış olup yumuşak doku hacmi ile PSA değişimi arasında ise zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 4.34 2 kür LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularında PSA değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişimlerinin incelenmesi (Grup C, n=76)

Parametre	Spearman's rho	Korelasyon gücü
Tedavi öncesi PSA düzeyine göre PSA değişimi		
KemikV *	0,71	Güçlü (+)
YDV **	0,25	Zayıf (+)
VisseralV ***	0,39	Orta (+)
TTV değişimi	0,68	Güçlü (+)
TL-PSMA değişimi	0,67	Güçlü (+)
PSMA PET öncesi PSA düzeyine göre PSA değişimi		
KemikV *	0,68	Güçlü (+)
YDV **	0,28	Zayıf (+)
VisseralV ***	0,39	Orta (+)
TTV değişimi	0,65	Güçlü (+)
TL-PSMA değişimi	0,65	Güçlü (+)

KemikV: Kemik metastaz hacmi değişimi, YDV: Yumuşak doku metastaz hacmi değişimi. VisseralV: Visseral metastaz hacim değişimi

****n=68, **n=48, ***n=6.***

4 kür tedavi sonrası değerlendirme yapılan hastalara ait analizler ise Tablo 4.35'te özetlenmektedir. Bu olgularda PSA değişim oranı ile yumuşak doku tümör

hacmi değişimi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon mevcut olup, diğer PET parametreleri ve PSA değişimi arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur.

Tablo 4.35 4 kür LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularında PSA değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişimlerinin incelenmesi (Grup C, n=54)

Parametre	Spearman's rho	Korelasyon gücü
Tedavi öncesi PSA düzeyine göre PSA değişimi		
KemikV *	0,70	Güçlü (+)
YDV **	0,49	Orta (+)
VisseralV ***	0,61	Güçlü (+)
TTV değişimi	0,79	Güçlü (+)
TL-PSMA değişimi	0,80	Güçlü (+)
PSMA PET öncesi PSA düzeyine göre PSA değişimi		
KemikV *	0,71	Güçlü (+)
YDV **	0,47	Orta (+)
VisseralV ***	0,61	Güçlü (+)
TTV değişimi	0,79	Güçlü (+)
TL-PSMA değişimi	0,80	Güçlü (+)

Kemik: Kemik metastaz hacmi değişimi, YDV: Yumuşak doku metastaz hacmi değişimi. VisseralV: Visseral metastaz hacim değişimi

***n=48; **n=38; ***n=7**

4.3.4 LuPSMA Tedavisi Alan mKDPK Olgularda Tedavi Yanıtının Farklı Değerlendirme Yöntemlerine Göre İncelenmesi (Grup C)

Biyokimyasal parametreler ve PET parametreleri ayrı ayrı değerlendirilmiş olup PSA yanıtı hem PCWG3 önerileri hem de PCWG4 önerileri temel alınarak ayrı ayrı analiz edilmiştir. Tablo 4.36'da PSA'ya ait yanıt kriterlerinin bulguları sunulmuştur. 2 kür sonrası değerlendirilen hastalarda PCWG3 ve PCWG4 kriterlerine

göre PSA yanıt sınıflaması farklılık gösteren 3 olgu bulunurken, 4 kür tedavi sonrası değerlendirmede bu durum 4 olguda izlenmektedir. Bu hastalar PCWG3'e göre stabil hastalık olarak sınıflandırılırken PCWG4 kriterlerine göre progresyon olarak değerlendirilen olgulardır. Bu farklılığın temel nedeni PCWG3 kriterlerinde PSA progresyonu için en az %25 ve 2 ng/ml artış koşulu aranırken, PCWG4 kriterlerinde buna ek olarak PSA düzeyinde 0,2 ng/ml'lik artışın da progresyon kabul edilmesidir. Bu nedenle bu olguların PSA yanıt kategorileri farklılık göstermiştir.

Tablo 4.36 LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularda radyonüklid tedavi sonrası PSA yanıtı (Grup C)

Tedavi Yanıtı	**2 Kür Tedavi Alanlar**		**4 Kür Tedavi Alanlar**	
	PCWG3, n(%)	**PCWG4, n(%)**	**PCWG3, n(%)**	**PCWG4, n(%)**
Tam Yanıt	4 (%5,3)	4 (%5,3)	4 (%7,4)	4 (%7,4)
Kısmi Yanıt	30 (%39,5)	30 (%39,5)	29 (%53,7)	29 (%53,7)
Stabil Hastalık	24 (%31,6)	21 (%27,6)	11 (%20,4)	7 (%13)
Progresyon	18 (%23,7)	21 (%27,6)	10 (%18,5)	14 (%25,9)

PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif veriler PPP, RECIP 1.0 ve PCWG4'teki kriterlere göre analiz edilmiştir. Yanıt kriterlerine göre progresif hastalık olarak sınıflanmayan hastalar "progresif olmayan hastalık" kategorisinde ayrıca gösterilmiştir ve sonuçlar Tablo 4.37'de sunulmuştur.

PSMA PET yanıt kriterleri arasında progresif hastalığı en yüksek oranda tanımlayan kriter PPP olup (2 kür sonrası %48,7; 4 kür sonrası %42,6) en düşük oranda tanımlayan kriter ise RECIP 1.0'dır (2 kür sonrası %23,7; 4 kür sonrası %25,9). Hem 2 kür hem de 4 kür tedavi alan hastalarda yalnızca 1'er hastada tam yanıt izlenmiştir. Kısmi yanıt ve stabil hastalık tanımlanan tek kriter RECIP 1.0'dır. Buna göre 2 kür tedavi alan hastalarda kısmi yanıt ve stabil hastalık oranları sırasıyla %39,5 ve %35,5 iken 4 kür tedavi alan hastalarda ise sırasıyla %53,7 ve %18,5 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.37 LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularında PSMA PET yanıt değerlendirme kriterlerine ait bulgular (Grup C)

n (%)	PCWG4	PPP	RECIP 1.0
2 Kür Tedavi Alan Olgular (n=76)			
Tam Yanıt	1 (%1,3)		1 (%1,3)
Kısmi Yanıt			30 (%39,5)
Stabil Hastalık			27 (%35,5)
Diğer*	44 (%57,9)		
Progresif Hastalık	31 (%40,8)	37 (%48,7)	18 (%23,7)
Progresif Olmayan Hastalık	45 (%59,2)	39 (%51,3)	58 (%76,3)
4 Kür Tedavi Alan Olgular (n=54)			
Tam Yanıt	1 (%1,9)		1 (%1,9)
Kısmi Yanıt			29 (%53,7)
Stabil Hastalık			10 (%18,5)
Diğer*	34 (%63)		
Progresif Hastalık	19 (%35,2)	23 (%42,6)	14 (%25,9)
Progresif Olmayan Hastalık	35 (%64,8)	31 (%57,4)	40 (%74,1)

PCWG4 kriterlerinde PSMA PET yanıtına göre sadece "tam yanıt" ve "progresyon" tanımlanmış, PPP kriterlerine göre de sadece "progresyon" tanımlanmıştır. Bu nedenle bu kategorilere girmeyen olgular diğer kategorisine eklenmiştir.

2 kür sonrası yanıt değerlendirme yapılan olguların PSA yanıt kriteri ile PSMA PET yanıt kriterlerine göre oluşturulan alt grupları Tablo 4.38-40'taki çapraz

tablolarda sunulmuştur. 4 kür sonrası yanıt değerlendirme yapılan olgularda ise aynı değerlendirmeye ait bulgular Tablo 4.41-43'te gösterilmiştir.

Tablo 4.38 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının RECIP 1.0 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	RECIP 1.0			
PCWG4 (PSA)	**Tam Yanıt**	**Kısmi Yanıt**	**Stabil Hastalık**	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	0	3	1	0
Kısmi Yanıt	1	21	8	0
Stabil Hastalık	0	5	11	5
Progresif Hastalık	0	1	7	13

Tablo 4.39 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PPP (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	PPP	
PCWG4 (PSA)	**Progresif Olmayan Hastalık**	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	3	1
Kısmi Yanıt	25	5
Stabil Hastalık	10	11
Progresif Hastalık	1	20

Tablo 4.40 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PCWG4 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	PCWG4 (PSMA)*		
PCWG4 (PSA)	**Tam Yanıt**	**Diğer***	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	0	4	0
Kısmi Yanıt	1	27	2
Stabil Hastalık	0	11	10
Progresif Hastalık	0	2	19

PCWG4'te PSMA PET yanıtına göre sadece "tam yanıt" ve "progresyon" tanımlanmış olup bu kategorilere girmeyen olgular diğer kategorisine eklenmiştir.

Tablo 4.41 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının RECIP 1.0 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	RECIP 1.0			
PCWG4 (PSA)	**Tam Yanıt**	**Kısmi Yanıt**	**Stabil Hastalık**	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	0	4	0	0
Kısmi Yanıt	1	23	5	0
Stabil Hastalık	0	1	3	3
Progresif Hastalık	0	1	2	11

Tablo 4.42 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PPP (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

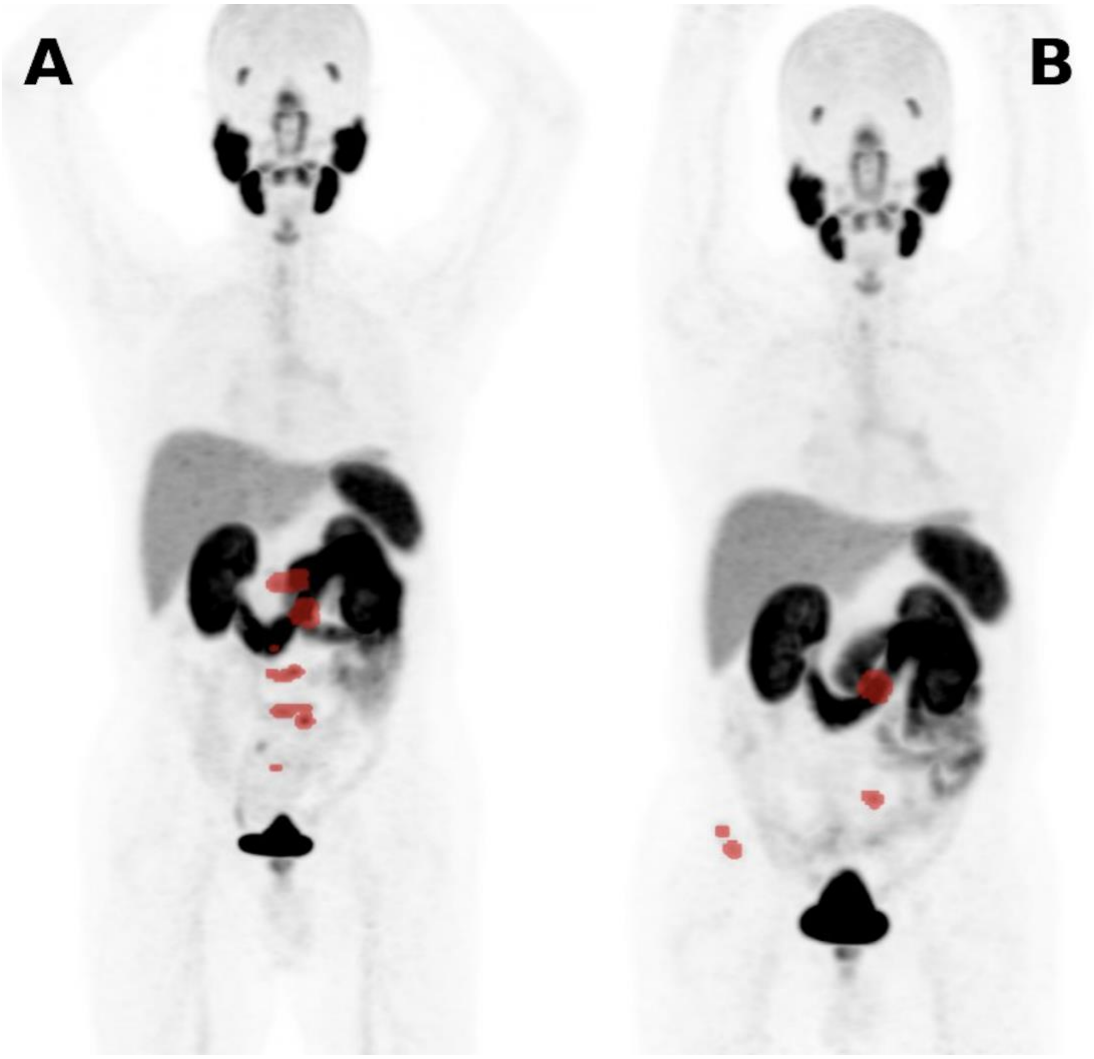
	PPP	
PCWG4 (PSA)	**Progresif Olmayan Hastalık**	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	4	0
Kısmi Yanıt	24	5
Stabil Hastalık	2	5
Progresif Hastalık	1	13

Tablo 4.43 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PCWG4 (PSMA PET) ve PCWG4 (PSA) kriterlerine göre yanıt kategorilerinin çapraz tablosu

	PCWG4 (PSMA)		
PCWG4 (PSA)	**Tam Yanıt**	**Diğer***	**Progresif Hastalık**
Tam Yanıt	0	4	0
Kısmi Yanıt	1	26	2
Stabil Hastalık	0	3	4
Progresif Hastalık	0	1	13

PCWG4'te PSMA PET yanıtına göre sadece "tam yanıt" ve "progresyon" tanımlanmış olup bu kategorilere girmeyen olgular diğer kategorisine eklenmiştir.

Örnek bir hasta aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.17)



Şekil 4.17. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanılı 51 yaşındaki hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) PSMA PET görüntüleri. 2 kür LuPSMA tedavisi öncesinde PSA düzeyi 1,03 ng/ml iken TTV ise 29 cc olarak hesaplandı. Tedavi sonrası PSA düzeyi ölçülemez düzeye kadar geriledi ve PSA yanıtı tam yanıt olarak değerlendirildi. Yanıt değerlendirme amacıyla yapılan PSMA PET'ten hesaplanan TTV 9,93 cc olup ara dönemde sağ iliak kemikte PSMA pozitif 2 yeni odak gelişti. Bu nedenle PPP kriterlerine göre progresif, RECIP 1.0 kriterlerine göre ise stabil hastalık olarak değerlendirildi. Takip görüntülemelerde bu lezyonlar teyit edilmiş olup PCWG4 kriterlerine göre de progresif kabul edildi. Kırmızı renkli alanlar tümör hacmine dahil edilen hastalığı göstermektedir.

Olgular, gereç ve yöntem bölümünde belirtildiği üzere PSMA PET ve PSA yanıtına göre 2 farklı şekilde analiz edilmiştir. Buna göre PSA yanıt değerlendirmesinde PSA yanıtı stabil hastalık olan olgular ilk analizde PSA yanıtsız (PSA-NR) olarak, ikinci bir analizde ise PSA yanıtlı (PSA-R) olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 4.44 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve gruplar arası uyuma ait sonuçlar

*	RECIP 1.0 (n%)	PPP (n%)	PCWG4 (n%)
PSA-R PSMA-R	34 (%44,7)	28 (%36,8)	32 (%42,1)
PSA-R PSMA-NR	0	4 (%8,2)	2 (%2,6)
PSA-NR PSMA-R	24 (%31,6)	11 (%14,5)	13 (%17,1)
PSA-NR PSMA-NR	18 (%23,7)	31 (%40,8)	29 (%38,2)
Diskordans Oranı	**%31,6**	**%22,4**	**%19,7**
Kappa (κ) katsayısı**	**0,4**	**0,55**	**0,61**

****PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-NR kabul edilmiştir.***
**p<0,001

Tablo 4.45 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve gruplar arası uyuma ait bulgular

*	RECIP 1.0 (n%)	PPP (n%)	PCWG4 (n%)
PSA-R PSMA-R	50 (%65,8)	38 (%50)	43 (%56,6)
PSA-R PSMA-NR	5 (%6,6)	17 (%22,4)	12 (%15,8)
PSA-NR PSMA-R	8 (%10,5)	1 (%1,3)	2 (%2,6)
PSA-NR PSMA-NR	13 (%17,1)	20 (%26,3)	19 (%25)
Diskordans Oranı	**%17,1**	**%23,7**	**%18,4**
Kappa (κ) katsayısı**	**0,55**	**0,52**	**0,6**

****PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-R kabul edilmiştir.*** **p<0,001

2 kür tedavi alan olgular arasında PSA yanıtı stabil hastalık olan olgular PSA-NR olarak sınıflandırıldığında yapılan analizler Tablo 4.44'te, PSA-R olarak sınıflandırıldığında yapılan analizler ise Tablo 4.45'te gösterilmiştir. 2 kür tedavi alan olgularda farklı değerlendirme kriterlerine ve analizlere göre PSA ile PSMA arasındaki diskordans oranları %17,1 ile %31,6 arasında değişmektedir. PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olguların ayrı analizlerde PSA yanıtsız ve PSA yanıtlı kabul edilmesi, özellikle RECIP 1.0 kriterleri ile yapılan karşılaştırmada diskordans oranını belirgin şekilde etkilemiştir. Stabil hastalık olarak değerlendirilen olguların PSA yanıtsız kabul edildiği durumda diskordans oranı %31,6 iken, PSA yanıtlı kabul edildiği durumda bu oran %17,1 olarak bulunmuştur. Buna karşın, PPP ve PCWG4 kriterleri ile yapılan karşılaştırmada diskordans oranındaki değişim yaklaşık %1 düzeyinde kalmıştır.

4 kür tedavi alan olgular arasında PSA yanıtı stabil hastalık olan olgular PSA-NR olarak sınıflandırıldığında yapılan analizler Tablo 4.46'da, PSA-R olarak sınıflandırıldığında yapılan analizler ise Tablo 4.47'de gösterilmiştir. 4 kür tedavi alan olgularda farklı değerlendirme kriterlerine ve analizlere göre PSA ile PSMA arasındaki diskordans oranları %11,1 ile %20,4 arasında değişmektedir. PSA yanıtının farklı şekilde tanımlanması, PCWG4 ve RECIP 1.0 kriterleri ile yapılan karşılaştırmalarda diskordans oranında %1 civarında değişikliğe yol açmış; PPP kriterleri ile yapılan karşılaştırmada ise diskordans oranında artışa neden olmuştur (%14,9'dan %20,4'e).

LuPSMA tedavisi alan olgularda, 2 kür ve 4 kür sonrası PSA yanıtı ile PSMA PET yanıtı arasındaki uyum incelenmiş ve tüm yanıt kriterleri için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Değerlendirme yöntemlerinin tamamında PSA yanıtı ve PSMA PET yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum saptanmıştır ($p<0,001$). Hem 2 kür hem de 4 kür sonrası değerlendirmelerde en yüksek uyum PCWG4 kriterleri ile elde edildi (κ: 2 kür için 0,60-0,61; 4 kür için 0,7-0,76).

Tablo 4.46 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve gruplar arası uyuma ait sonuçlar

*	RECIP 1.0 (n%)	PPP (n%)	PCWG4 (n%)
PSA-R PSMA-R	33 (%61,1)	28 (%51,9)	31 (%57,4)
PSA-R PSMA-NR	0	5 (%9,3)	2 (%3,7)
PSA-NR PSMA-R	7 (%13)	3 (%5,6)	4 (%7,4)
PSA-NR PSMA-NR	14 (%25,9)	18 (%33,3)	17 (%31,5)
Diskordans Oranı	**%13**	**%14,9**	**%11,1**
Kappa (κ) katsayısı**	**0,71**	**0,69**	**0,76**

****PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-NR kabul edilmiştir.***
**p<0,001

Tablo 4.47 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularının PSA ve PSMA yanıt kategorilerine göre dağılımı, diskordans oranları ve gruplar arası uyuma ait bulgular

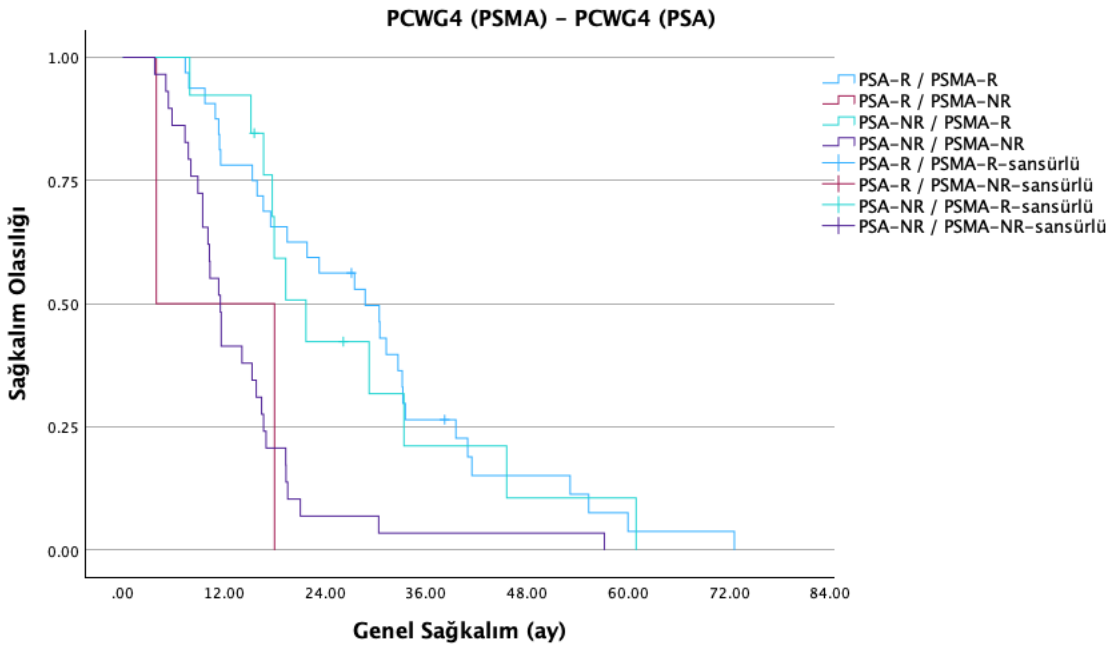
*	RECIP 1.0 (n%)	PPP (n%)	PCWG4 (n%)
PSA-R PSMA-R	37 (%68,5)	30 (%55,6)	34 (%63)
PSA-R PSMA-NR	3 (%5,6)	10 (%18,5)	6 (%11,1)
PSA-NR PSMA-R	3 (%5,6)	1 (%1,9)	1 (%1,9)
PSA-NR PSMA-NR	11 (%20,4)	13 (%24,1)	13 (%24,1)
Diskordans Oranı	**%11,2**	**%20,4**	**%13**
Kappa (κ) katsayısı**	**0,71**	**0,56**	**0,7**

****PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-R kabul edilmiştir.*** **p<0,001

Bu kohorttaki hastaların ortanca takip süresi 19,9 aydır (min-maks; 5,2-73,9 ay). Tedavi sonrasındaki takip sürecinde hastaların %86,5'inde PCWG4 kriterlerine göre PSA progresyonu ortaya çıkmış olup progresyona dek geçen ortanca süre 6,9 aydır. PCWG4 kriterlerine göre radyolojik progresyon gelişen hasta oranı %85,4 olup

progresyona dek geçen ortanca süre ise 10,5 aydır. 89 hasta (%92,7) takipte hayatını kaybetmiş olup ortanca sağkalım süresi 18,4 ay olarak hesaplanmıştır.

2 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda (n=76) tedavi yanıt değerlendirme kriterlerinde PSA ile PSMA arasında konkordans ve diskordans saptanan olgulardaki genel sağkalıma ait veriler ayrı ayrı incelenmiştir. PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak tanımlanan olguların PSA yanıtsız kabul edildiği durumda tüm alt gruplardaki ortanca sağkalım verileri Tablo 4.48'de gösterilmiş ve genel sağkalım verilerine ait ikili log-rank analizleri yapılmıştır. PPP ve PCWG4 kriterlerinde PSA yanıtsız olgularda PSMA yanıtının olmasının sağkalım açısından avantaj sağladığı dikkati çekmiştir (PPP için 19,3 aya 11,7 ay, p=0,012 ; PCWG4 için 21,7 aya 11,6 ay, p=0,03). Şekil 4.18'de bu gruplar arasındaki Kaplan-Meier analizi gösterilmiştir.



Şekil 4.18 2 Kür LuPSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirme yöntemlerine göre gruplanan hastalar. PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtsız olarak değerlendirildiği analiz.

Tablo 4.48 2 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda yanıt değerlendirme kriterlerine göre tanımlanan alt gruplar arasındaki genel sağkalım verileri ve analizleri (Grup C)

Ortanca Sağkalım (ay)			
Grup*	**RECIP 1.0 (n)**	**PPP (n)**	**PCWG4 (n)**
PSA-R; PSMA-R	27,5 (34)	30,4 (28)	28,8 (32)
PSA-R; PSMA-NR	— (0)	15,4 (6)	4 (2)
PSA-NR; PSMA-R	15,2 (24)	19,3 (11)	21,7 (13)
PSA-NR; PSMA-NR	15,3 (18)	11,7 (31)	11,6 (29)
İkili Karşılaştırmalar (Log Rank p)			
Karşılaştırma*	**RECIP 1.0**	**PPP**	**PCWG4**
PSA-R; PSMA-R vs PSA-R; PSMA-NR	—	0,1	**0,03**
PSA-R; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-R	**0,043**	0,68	0,85
PSA-R; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-NR	**0,01**	**<0,001**	**<0,001**
PSA-R; PSMA-NR vs PSA-NR; PSMA-R	—	0,14	0,1
PSA-R; PSMA-NR vs PSA-NR; PSMA-NR	—	0,65	0,77
PSA-NR; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-NR	0,54	**0,012**	**0,003**

PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-NR kabul edilmiştir.

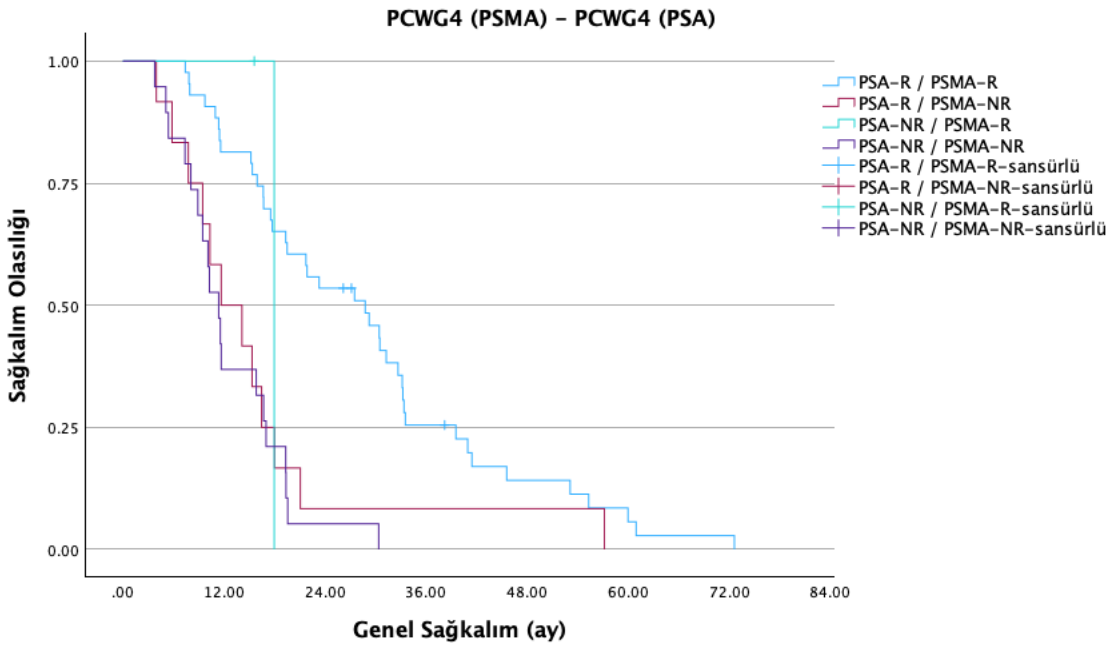
2 kür tedavi alan olgularda PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtlı kabul edildiği durumda sağkalım analizleri yapılmıştır. Tablo 4.49'da tüm alt gruplardaki ortanca sağkalım verileri ve bu verilere ait ikili log-rank analizleri gösterilmiştir. PPP ve PCWG4 kriterlerine göre PSA yanıtı izlenen olgularda PSMA yanıtının olması istatistiksel olarak anlamlı olarak genel sağkalım katkısı

göstermektedir (PPP için 28,8 aya 15,3 ay, p=0,007 ; PCWG4 için 28,8 aya 11,7 ay, p=0,005). Şekil 4.19'da bu gruplar arasındaki Kaplan-Meier analizi gösterilmiştir.

Tablo 4.49 2 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularda yanıt değerlendirme kriterlerine göre tanımlanan alt gruplar arasındaki genel sağkalım verileri ve analizleri

Ortanca Sağkalım (ay)			
Grup*	**RECIP 1.0 (n)**	**PPP (n)**	**PCWG4 (n)**
PSA-R; PSMA-R	21,7 (49)	28,8 (38)	28,8 (43)
PSA-R; PSMA-NR	15,3 (5)	15,3 (17)	11,7 (12)
PSA-NR; PSMA-R	8,9 (7)	18 (1)	18 (2)
PSA-NR; PSMA-NR	15,8 (13)	17,5 (20)	11,4 (19)
İkili Karşılaştırmalar (Log Rank p)			
Karşılaştırma	**RECIP 1.0**	**PPP**	**PCWG4**
PSA-R; PSMA-R vs PSA-R; PSMA-NR	0,5	**0,007**	**0,005**
PSA-R; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-R	**<0,001**	0,33	0,7
PSA-R; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-NR	**0,004**	**<0,001**	**<0,001**
PSA-R; PSMA-NR vs PSA-NR; PSMA-R	0,3	0,84	0,41
PSA-R; PSMA-NR vs PSA-NR; PSMA-NR	0,71	0,28	0,56
PSA-NR; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-NR	0,24	0,69	0,36

PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-R kabul edilmiştir.



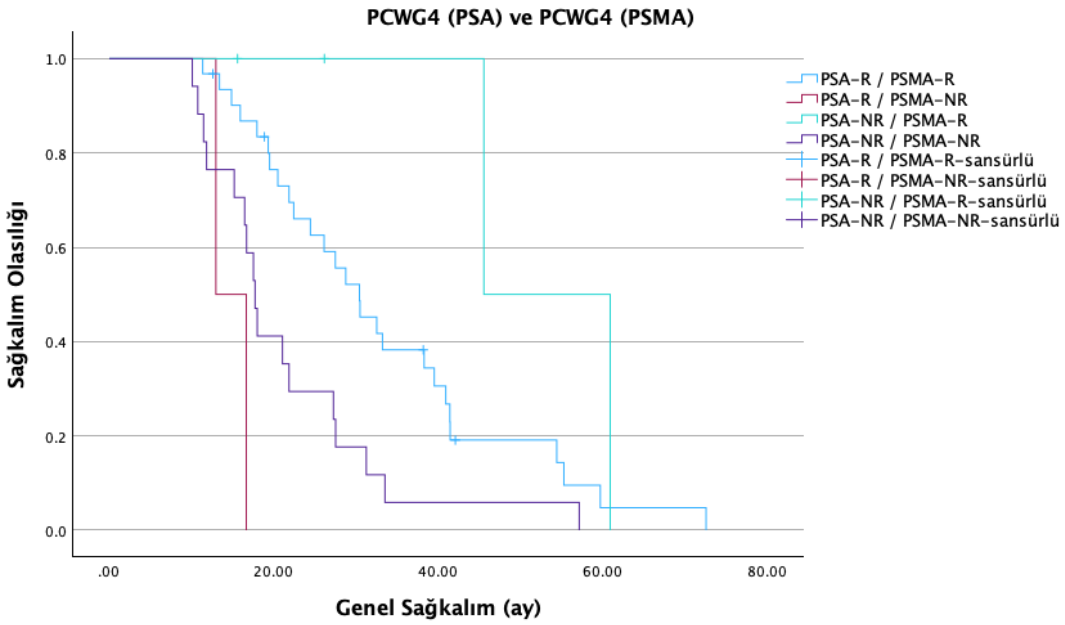
Şekil 4.19 2 Kür LuPSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirme yöntemlerine göre gruplanan hastalar. PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtlı olarak değerlendirildiği analiz.

4 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda tedavi yanıt değerlendirme kriterlerine göre PSA ve PSMA bulguları arasında konkordans ve diskordans saptanan olgulardaki genel sağkalıma ait veriler ayrı ayrı incelenmiştir. PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtsız olarak kabul edildiği durumda yapılan genel sağkalım analizleri ve alt gruplar arasındaki ikili log-rank analizleri Tablo 4.50'de özetlenmiştir. PPP ve PCWG4 kriterlerine göre yapılan değerlendirmelerde PSA yanıtlı grupta PSMA yanıtının olmasının daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (PPP için 32,5 aya 16,7 ay, p=0,017 ; PCWG4 için 30,4 aya 13 ay, p<0,001). Benzer şekilde PSA yanıtsız grupta da PSMA yanıtının olması genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (PPP için 60,9 aya 17,7 ay, p=0,03 ; PCWG4 için 45,6 aya 17,7 ay, p=0,016). Şekil 4.20'de bu gruplar arasındaki Kaplan-Meier analizi gösterilmiştir.

Tablo 4.50 4 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda yanıt değerlendirme kriterlerine göre tanımlanan alt gruplar arasındaki genel sağkalım verileri ve analizleri (Grup C)

Ortanca Sağkalım (ay)			
Grup*	**RECIP 1.0 (n)**	**PPP (n)**	**PCWG4 (n)**
PSA-R; PSMA-R	28,8 (33)	32,5 (28)	30,4 (31)
PSA-R; PSMA-NR	— (0)	16,7 (5)	13 (2)
PSA-NR; PSMA-R	33,5 (7)	60,9 (3)	45,6 (4)
PSA-NR; PSMA-NR	18 (14)	17,7 (18)	17,7 (17)
İkili Karşılaştırmalar (Log Rank p)			
Karşılaştırma*	**RECIP 1.0**	**PPP**	**PCWG4**
PSA-R; PSMA-R vs PSA-R; PSMA-NR	—	**0,017**	**<0,001**
PSA-R; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-R	0,94	0,17	0,15
PSA-R; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-NR	0,09	**0,016**	**0,006**
PSA-R; PSMA-NR vs PSA-NR; PSMA-R	—	0,06	**0,027**
PSA-R; PSMA-NR vs PSA-NR; PSMA-NR	—	0,62	0,17
PSA-NR; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-NR	0,28	**0,03**	**0,016**

PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-NR kabul edilmiştir.



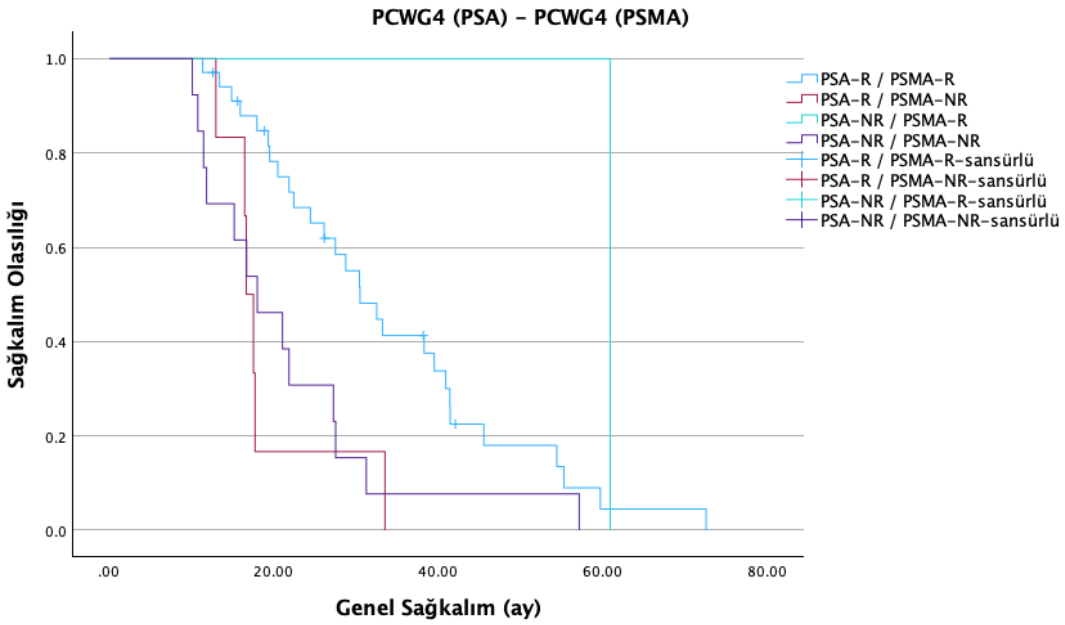
Şekil 4.20 4 Kür LuPSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirme yöntemlerine göre gruplanan hastalar. PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtsız olarak değerlendirildiği analiz.

4 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtlı olarak kabul edildiği durumda yapılan genel sağkalım analizleri ve alt gruplar arasındaki ikili log-rank analizleri Tablo 4.51'de özetlenmiştir. PPP ve PCWG4 kriterlerine göre yapılan değerlendirmelerde PSA yanıtlı grupta PSMA yanıtının olmasının daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (PPP için 32,5 aya 17,5 ay, p=0,025 ; PCWG4 için 30,5 aya 16,7 ay, p=0,02). Şekil 4.21'de bu gruplar arasındaki Kaplan-Meier analizi gösterilmiştir.

Tablo 4.51 4 kür LuPSMA tedavisi alan Grup C olgularda yanıt değerlendirme kriterlerine göre tanımlanan alt gruplar arasındaki genel sağkalım verileri ve analizleri

Ortanca Sağkalım (ay)			
Grup	**RECIP 1.0 (n)**	**PPP (n)**	**PCWG4 (n)**
PSA-R; PSMA-R	30,4 (37)	32,5 (30)	30,5 (34)
PSA-R; PSMA-NR	17,7 (3)	17,5 (10)	16,7 (6)
PSA-NR; PSMA-R	15,2 (3)	60,9 (1)	60,9 (1)
PSA-NR; PSMA-NR	21,1 (11)	18 (13)	18 (13)
İkili Karşılaştırmalar (Log Rank p)			
Karşılaştırma	**RECIP 1.0**	**PPP**	**PCWG4**
PSA-R; PSMA-R vs PSA-R; PSMA-NR	0,59	**0,025**	**0,002**
PSA-R; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-R	0,95	0,26	0,23
PSA-R; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-NR	0,07	**0,009**	**0,01**
PSA-R; PSMA-NR vs PSA-NR; PSMA-R	0,99	0,1	0,13
PSA-R; PSMA-NR vs PSA-NR; PSMA-NR	0,94	0,71	0,74
PSA-NR; PSMA-R vs PSA-NR; PSMA-NR	0,5	0,08	0,08

PSA yanıtına göre stabil hastalık olarak değerlendirilen olgular PSA-R kabul edilmiştir.



Şekil 4.21 4 Kür LuPSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirme yöntemlerine göre gruplanan hastalar. PSA yanıtına göre stabil hastalığın PSA yanıtlı olarak değerlendirildiği analiz.

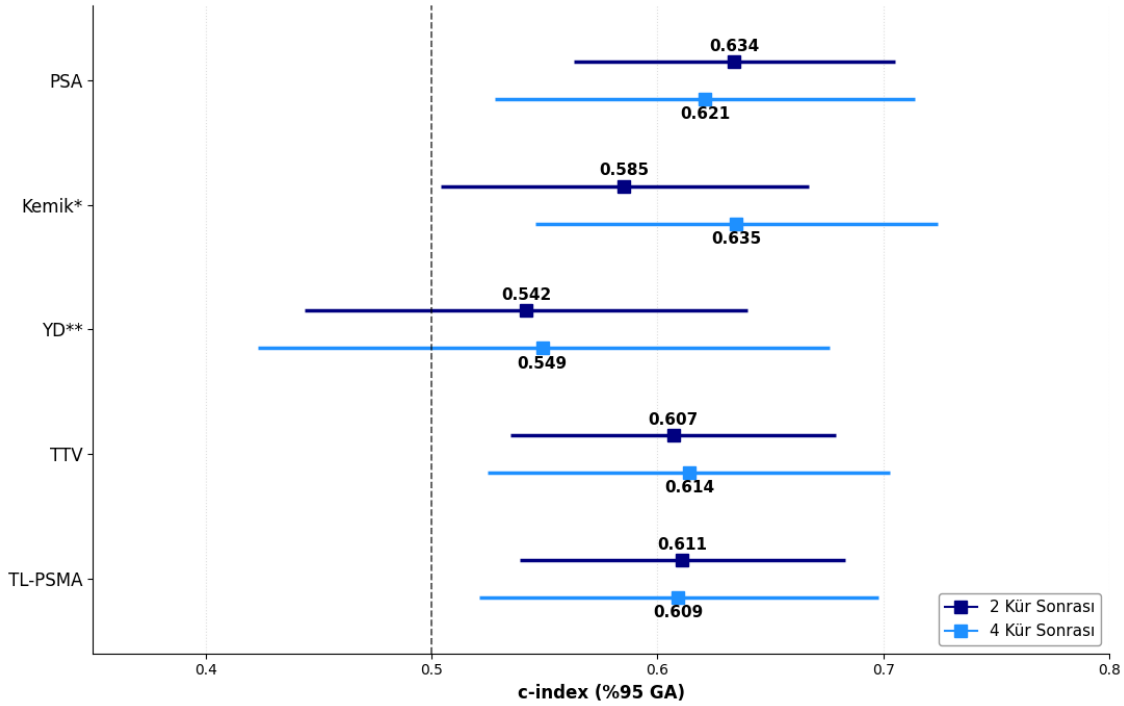
PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif parametrelerin değişimi ile serum PSA düzeyindeki değişimin genel sağkalım ile ilişkisi tek değişkenli Cox regresyon analizi ile C indeks bulguları Tablo 4.52'de gösterilmiştir. Tek değişkenli regresyon analizinde 2 kür tedavi alan olgularda PSA değişim oranı (HR:1,034 ; p<0,001), TTV değişim oranı (HR:1,007 ; p=0,026) ve kemik metastaz hacim değişim oranı (HR:1,007 ; p=0,04); 4 kür tedavi alan olgularda ise PSA değişim oranı (HR:1,039 ; p=0,017) ve yumuşak doku tümör hacim değişim oranı (HR:1,002 ; p=0,009) genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. Diğer parametrelerdeki değişimler ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki kurulamamıştır.

Tablo 4.52 LuPSMA tedavisi alan mKDPK tanılı olgularda PSA düzeyindeki değişimi ile PSMA PET-BT'den elde edilen parametrelerin değişiminin genel sağkalım ile ilişkisi (Grup C)

Değişim oranları	**2 kür sonrası**		**4 kür sonrası**	
	p	**HR^ (%95 GA)**	***p***	**HR^ (%95 GA)**
PSA *	**<0,001**	1,034 (1,018–1,049)	**0,017**	1,039 (1,007–1,072)
KemikV **	**0,04**	1,007 (1,000–1,013)	0,69	1,000 (0,999–1,002)
YDV ***	0,83	1,002 (0,985–1,019)	**0,009**	1,002 (1,000–1,003)
TTV *	**0,026**	1,007 (1,001–1,013)	0,09	1,006 (0,999–1,012)
TL-PSMA *	0,06	1,005 (1,000–1,010)	0,52	1,001 (0,997–1,005)

KemikV: Kemik metastaz hacmi değişim oranı, YDV: Yumuşak doku tümör hacmi değişim oranı, *2 kür n=76, 4 kür n=54; **2 kür n=68, 4 kür n=48; ***2 kür n=48, 4 kür n=38. ^HR değerleri değişkenlerdeki her %10'luk değişim için hesaplanmıştır.

PSMA PET parametreleri ve PSA değişimlerinin genel sağkalım açısından prognostik ayrım performansı C indeks analizi ile değerlendirildi. 2 kür sonrası değerlendirilen olgularda en yüksek ayrım gücü PSA değişiminde (c-indeks= 0,63) saptanırken, 4 kür tedavi sonrası değerlendirilen olgularda ise en yüksek ayrım gücü kemik metastaz hacmindeki değişimde izlenmiştir (c-indeks= 0,63). Şekil 4.22'de C indeks düzeyleri orman grafiği şeklinde gösterilmiştir.

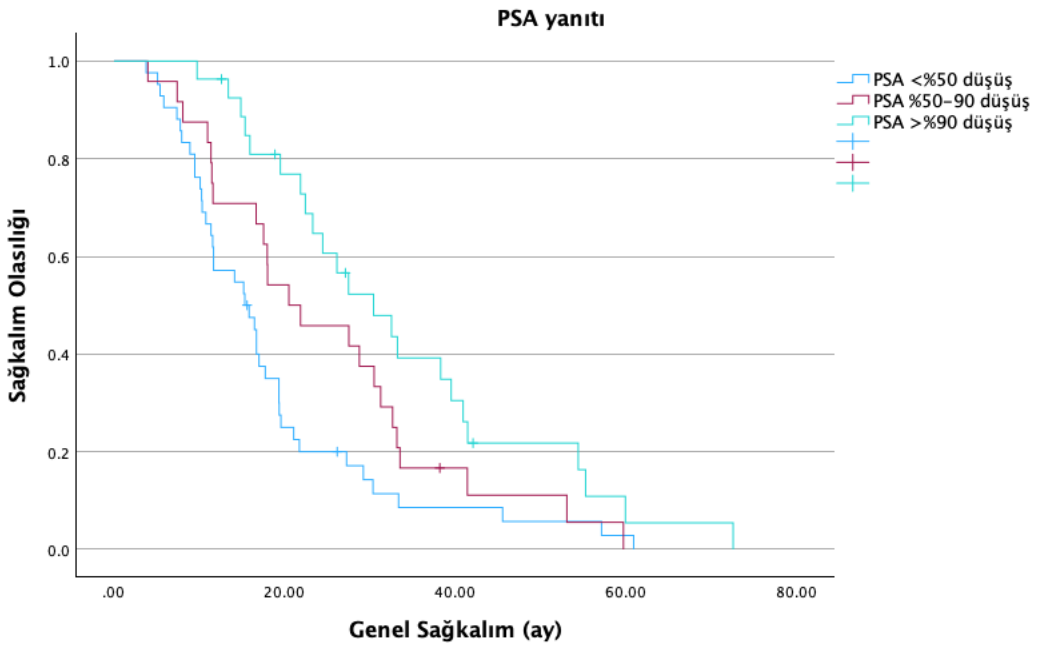


Şekil 4.22 LuPSMA tedavisi alan mKDPK olgularda değişim parametrelerinin C indeks değerlerinin orman grafiği şeklinde gösterilmiş hali.

Kemik: Kemik metastaz hacmi değişimi, YD: Yumuşak doku metastaz hacmi değişimi.

****2 kür n=76, 4 kür n=54; **2 kür n=68, 4 kür n=48; ***2 kür n=48, 4 kür n=38.***

Tedavi boyunca PSA düzeyi %90 üstünde düşüş gösteren olgular, PSA düzeyi %50-90 arasında düşüş izlenen olgular ve PSA düzeyi %50 düşüş göstermeyen olgular ayrı ayrı incelenmiştir. Kaplan-Meier eğrileri Şekil 4.23'te, ikili grupların karşılaştırılması ise Tablo 4.53'te gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı sağkalım avantajı sadece PSA'da %50 düşüş göstermeyen olgular ile %90 üstü düşüş gösteren olgular arasında izlenmektedir (HR: 0,4; 15,3 ay vs 30,4 ay; p<0,001).



Şekil 4.23 LuPSMA tedavisi alan olgularda PSA'daki düşüş oranlarına göre genel sağkalımların karşılaştırılması.

Tablo 4.53 PSA düşüş oranlarına göre genel sağkalım analizleri

PSA	**n**	**Ortanca Sağkalım (ay)**	***p***
<%50 düşüş	43	15,3	
%50–90 düşüş	25	20,5	
>%90 düşüş	28	30,4	
İkili karşılaştırmalar (Log-Rank)			
<%50 düşüş vs. %50–90 düşüş			0,1
<%50 düşüş vs. >%90 düşüş			0,07
%50–90 düşüş vs. >%90 düşüş			**<0,001**

TARTIŞMA

Metastatik malignitelerde tümör hücreleri tarafından eksprese edilen veya dolaşıma salınan serum biyobelirteçleri, tümör yükü ve hastalığın biyolojik aktivitesi hakkında dolaylı ve değerli bilgi sunmaktadır [98]. Kolay erişilebilir ve tekrarlanabilir olmaları, bu belirteçleri tedavi yanıt izleminde önemli bir araç haline getirmektedir. Ancak bu belirteçlerdeki değişimler, moleküler veya radyolojik görüntüleme bulguları ile her zaman örtüşmeyebilir [99]. Bu uyumsuzluğun nedenleri arasında tümör heterojenitesi, lezyonların farklı biyolojik davranışları, bu belirteçlerin kinetiği ve görüntüleme yöntemlerinin tümör biyolojisinin farklı yönlerini değerlendirmesiyle açıklanabilmektedir [100].

Tiroid kanserinde tiroglobulin, over kanserinde CA-125, kolon kanserinde karsinoembriyojenik antijen (CEA), prostat kanserinde ise PSA klinik pratikte sık kullanılan biyobelirteçlerden bazılarıdır. Farklı maligniteler için tedavi yanıt değerlendirilmesinde biyobelirteçler kullanılmakla birlikte çoğu tümöre tamamen özgül değildir. Örneğin PSA prostatın normal hücrelerinden de salgılanabilmekte, inflamasyon durumunda kan düzeyinde artış gösterebilmektedir [16]. Bu nedenle hastalığın takibinde dikkatli yorumlanmalıdır.

Prostat kanserinde olduğu gibi diğer malignitelerde de tümör belirteçlerinin seyri ile anatomik ve moleküler görüntüleme yöntemlerinin bulguları arasında uyumsuzluk bulunabilmektedir. Örneğin over kanserli hastalarda tedavi sonrasında radyolojik cevap ile tümör biyobelirteç yanıtları arasındaki korelasyonu inceleyen çalışmada CA-125 seviyeleri ile RECIST parametreleri arasında %79 konkordans saptanmıştır [100]. CA-125 ile RECIST kriterleri arasındaki konkordansı değerlendiren başka bir çalışmada, CA-125'e göre progresyon saptanan olguların 3'te birinde RECIST'e göre ilerleme olmadığı; buna karşın CA-125'e göre progrese kabul edilmeyen olguların 3'te ikisinde ise radyolojik ilerleme olduğu bildirilmiştir. Bu zayıf konkordans nedeniyle hastalık nüksünün saptanmasında CA-125'e tek başına güvenilemeyeceği ve CA-125 ile görüntülemenin birlikte kullanılmasını önermektedir [101]. Metastatik kolorektal kanser tanılı olguların yanıt değerlendirmesinde de RECIST kriterleri ile CEA arasında %40'a varan diskordans olabileceği bildirilmiştir [99].

Metastatik prostat kanserinde tedavi yanıtının doğru değerlendirilmesi; tedavi etkinliğinin objektif olarak ortaya konması, tedaviden yeterli fayda görmeyen veya görmesi beklenmeyen olguların gereksiz toksisiteden korunması ve tedavi değişikliği kararının erken dönemde verilebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. PSMA PET'in son yıllarda daha sık kullanılması ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PSMA PET bulguları ile serum PSA düzeyleri birlikte ele alınmakta; ancak bu iki yöntem her zaman uyumlu sonuçlar vermemektedir [96]. PSMA PET ile PSA arasındaki bu uyumsuzluğun nedenleri arasında farklı tümör klonları arasındaki fenotipik farklılıklar [102], metastazlardaki farklı hücre tiplerinden kaynaklanan mikst yanıt [103], hastalığın ilerleyen aşamalarında ortaya çıkan nöroendokrin diferansiyasyon [104] ve alevlenme fenomeni [105] yer almaktadır.

Paschalis ve arkadaşları metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde %84 oranında intratümöral heterojenite saptamış ve olguların %27'sinde membranöz PSMA ekspresyonu olmadığını bildirmiştir [106]. PSA düzeyi hastalık takibinde yaygın olarak kullanılsa da tümör yükünü doğrudan ölçen bir parametreden ziyade, tümör hücrelerinin sekretuar aktivitesini yansıtan bir biyokimyasal belirteçtir [107]. Hücre hattı ve dolaşan tümör hücreleri (CTC) düzeyindeki çalışmalar, PSA sekresyonunun hücre canlılığından bağımsız değişebildiğini, hücreler arasında belirgin heterojenite gösterebildiğini ve bazı tümör hücrelerinin PSA sekrete etmediğini ortaya koymuştur [108]. Ayrıca antiandrojen tedaviler, tümör hücre canlılığı veya hacmindeki azalmadan bağımsız olarak PSA sekresyonunu baskılayabilir [109]. Bu nedenle serum PSA düzeyindeki değişimler, tümör yükündeki değişimleri birebir yansıtmayabilir. Bu biyolojik farklılıklar, PSA ve PSMA PET bulguları arasında gözlenen uyumsuzluğu açıklayan nedenler arasında değerlendirilebilir.

Literatürde bahsedilen bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda PSMA PET tabanlı parametreler ile PSA arasındaki ilişkinin ortaya konması hedeflenmiş ve bu uyumsuzluğun klinik yansımaları incelenmiştir.

Araştırma kapsamındaki hastalar alınan sistemik tedaviler ve zamanlanmasına bağlı olarak 3 ana grupta incelenmişti. Bu nedenle tartışma kısmında da 3 grup için farklı başlıklarda değerlendirme yapılması planlanmıştır.

5.1. Yeni Tanı Metastatik Hormon Duyarlı Prostat Kanseri Tanılı Olup ADT ve Dosetaksel Tedavisi Alan Olguların Değerlendirilmesi

Bu grupta 49 hasta bulunmakta olup hastaların %81,6'sında kemik metastazı, %16,3'ünde sadece bölgesel lenf nodu metastazı, %4,2'sinde ise sadece uzak metastaz mevcuttur. Tedavi bitiminden ortanca 25 gün sonra yapılan değerlendirmelerde olguların serum PSA düzeylerinde ortanca %95,2, TTV'de ortanca %92,2 düşüş izlenmiştir. Beintner ve ark.'nın çalışmasında PSA düzeyinde ortanca azalma %95 olarak bildirilmiş olup, bu bulgu çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir [110]. Aynı çalışmada TTV'deki ortanca azalma %74 olarak saptanmış ve bu oran, çalışmamızda izlenen ortanca %92,2'lik azalmaya kıyasla daha düşük kalmıştır. Bu farklılığın olası nedenlerinden biri çalışma kohortları arasındaki farklılık olabilir. Çalışmamızdaki hastalar yalnızca yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı olgulardan oluşurken, Beintner ve ark.'nın çalışmasındaki metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı olguların yeni tanı mı yoksa rekürren hastalık mı olduğu açıkça belirtilmemiştir.

Çalışma kohortumuzdaki hastaların PSA yanıtları PCWG3 ve PCWG4 kriterlerine göre analiz edilmiştir. Tedavi bitiminden ortanca 25 gün sonra yapılan değerlendirmede hastaların %93,8'inde PSA'da %50 ve üzerinde azalma saptanmış, yalnızca 3 olguda PSA düzeyinde %50'den daha az düşüş veya yükselme görülmüştür. Literatürde PSA yanıtına ilişkin tanımlar ve bildirilen yanıt oranları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Lunger ve ark.'nın çalışmasında 57 olgunun %79'unda PSA düzeyinde en az %50 azalma bildirilmiştir [111]. Kirchhoff ve ark. ile Anton ve ark.'nın çalışmalarında PSA yanıtı, serum PSA düzeyinin 0,2 ng/ml'nin altına düşmesi olarak tanımlanmış; bu kritere göre yanıt oranı Kirchhoff ve ark.'nın çalışmasında %40, Anton ve ark.'nın çalışmasında ise %52 olarak bildirilmiştir [112, 113]. Çalışmamızda tedavi bitiminden ortanca 25 gün sonra yapılan değerlendirmede PSA düzeyi 0,2 ng/ml'nin altına düşen hasta oranı %20,4 olmakla birlikte, tedaviden sonra takip sürecinde elde edilen en iyi PSA yanıtı göz önüne alındığında bu oran %43'e yükselmektedir. Bahsedilen 3 çalışmada da araştırmacıların PSA düzeyine tedavi öncesinde ve tedavi bitiminde baktıklarını bildirmiş olsalar da çalışmalarda tedavi bitiminden kaç gün sonra PSA düzeyine bakıldığı hakkında bilgi

bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu kohortunda PSA düzeyinde %50 ve üzeri azalma esas alındığında elde edilen biyokimyasal yanıt oranı literatürdeki örneklere kıyasla daha yüksek görünmektedir. Ancak daha katı bir yanıt ölçütü olan PSA düzeyinin 0,2 ng/ml'nin altına düşmesi kriteri dikkate alındığında, yanıt oranları çalışmalar arasında daha değişken hale gelmektedir. Literatürdeki çalışmalarda metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastaların yeni tanı veya rekürren hastalık durumuna göre ayrıntılı olarak tanımlanmamış olması, gruplar arasındaki PSA yanıt farklılığını açıklayabilir. Bu nedenle, çalışmalar arasındaki yanıt oranı farklılıklarının hem hasta kohortlarının klinik özelliklerinden hem de kullanılan PSA yanıt tanımlarındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma kohortumuzdaki yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler ile PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif hacimsel parametreler kıyaslanmıştır. Daha önce bahsedildiği üzere bu gruptaki hastaların ortanca PSA değişimi -%95,2, TTV değişimi ise -%92,2'dir. Bu parametrelerin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman's rho katsayısı: 0,49). Literatürdeki diğer serilerde bu alt grupta PSMA PET parametrelerindeki değişim ile PSA değişimi arasındaki korelasyona yönelik bir bulguya rastlanmamıştır.

Yeni tanı almış metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastaların dosetaksel tedavisine verdikleri cevabın değerlendirilmesinde farklı PSA ve PSMA yanıt kriterleri kullanılmış olup PSA yanıtları PCWG3 ve PCWG4 kriterlerine göre analiz edilmiştir. Bu iki yanıt değerlendirme sistemi arasındaki en önemli fark progresyon tanımından kaynaklanmaktadır. Buna karşın bu hasta grubunda iki yöntem arasında fark saptanmamıştır. Buna göre olguların çoğunda (%69,4) kısmi yanıt, %20,4'ünde tam yanıt, %2'sinde stabil hastalık ve %8,2'sinde ise progresyon tespit edilmiştir. Her iki kriterin yalnızca progresyon tanımında farklılaşması ve tedaviye duyarlı bu grupta progresif olgu oranının düşük kalması göz önüne alındığında, iki yöntem arasında fark saptanmaması beklenen bir bulgudur. Lunger ve ark.'nın çalışmasında PCWG3 kriterine göre PSA'da tam yanıt (PSA düzeyinin 0,2 ng/ml'nin altına düşmesi) veya kısmi yanıt (PSA düzeyinin >%50 ve üzerinde düşüş göstermesi) izlenen olgu oranı %79 [111], Seitz ve ark.'nın çalışmasında ise %86 olarak

bildirilmiştir [114]. Bu çalışmalardaki PSA yanıt oranları, çalışmamızdaki hasta grubundaki PSA yanıtıyla uyumludur.

Yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı alt grubumuzda PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif veriler değerlendirilmiştir. Progresyon oranları PPP, PCWG4 ve RECIP 1.0 kriterlerine göre sırasıyla %10,2, %8,2 ve %4,1 bulunmuştur. RECIP 1.0 kriterlerine göre hastaların %10,2'sinde stabil hastalık, %81,6'sında kısmi yanıt vardır. Benzer hasta grubunu içeren Lunger ve ark.'nın çalışmasında, PSMA PET yanıt değerlendirmesi için PPP, adaptif PERCIST ve adaptif PCWG3 gibi farklı kriterler kullanılmıştır. Adaptif PCWG3 kriterleri, klasik PCWG3'ten farklı olarak kemik sintigrafisi yerine PSMA PET esas alınarak oluşturulmuştur. PERCIST ise esas olarak FDG PET yanıt değerlendirmede kullanılan bir kriterdir. Yanıt değerlendirmesinde 5 organda ve organ başına en fazla 2 lezyondaki SUVpik değerlerinin değişimine veya yeni odak gelişimine göre oluşturulan kriterdir [115]. Bu kriter PSMA PET'e göre uyarlanarak yeniden oluşturulmuş ve bu çalışmada kullanılmıştır. Lunger ve ark.'nın çalışmasında progresif hastalık oranı PPP kriterlerine göre %19, adaptif PERCIST kriterine göre %16 ve adaptif PCGW3 kriterine göre %15,8 olarak bildirilmiştir. Ayrıca adaptif PERCIST kriterine göre hastaların %14'ünde stabil hastalık, %70'inde ise tam veya kısmi yanıt saptanmıştır [111]. Metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı olguların değerlendirildiği Kirchhoff ve ark.'nın çalışmasında ise yanıt değerlendirmesi yalnızca RECIP 1.0 kriterleri ile yapılmış olup progresif hasta oranı %4 olarak bildirilmiştir [112]. Çalışmamızda elde edilen PSMA PET yanıt oranları, literatürdeki çalışmalarla aynı yanıt kriterleri temelinde karşılaştırıldığında genel olarak benzerlik göstermektedir.

Yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hasta grubumuzda PSA ve PSMA PET yanıtı arasındaki diskordans sıklığı değerlendirilirken 2 farklı analiz yapılmıştır. PSA yanıtına göre stabil hastalık alt grubundaki olgular PSA yanıtlı ve PSA yanıtsız kategorilerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda PSA yanıtı stabil hastalık olan yalnızca 1 hasta olup bu olgu PSMA PET yanıtına göre yanıtlı olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle ilk analizde diskordans grupta, ikinci analizde konkordan grupta yer almaktadır.

Yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastalarda dosetaksel sonrası PSMA PET ve PSA yanıtları arasındaki diskordans kullanılan yanıt kriterlerine

göre değişmektedir. Buna göre en uyumlu ilişki RECIP 1.0 kriterinde gözlenmiş olup diskordans oranı sırasıyla %10,2 ve %8,2'dir. PPP kriteri için bu oranlar sırasıyla %16,4 ve %14,3 ; PCWG4 kriteri için ise %14,3 ve %12,2'dir.

Literatürde metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastaları içeren Shagera ve ark.'nın çalışmasında %100 konkordans [116], Seitz ve ark.'nın çalışmasında ise %14 oranında diskordans bildirilmiştir [114]. Çalışmalar arasındaki bu farklılık, kullanılan yanıt değerlendirme kriterlerinin, hasta sayılarının ve klinik özelliklerinin (yeni tanı veya rekürren) farklı olmasından kaynaklıyor olabilir. Her iki çalışmada da PSA yanıtı PCWG3 kriterine göre değerlendirilmiştir. Buna karşın PSMA PET yanıt değerlendirme yöntemleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Shagera ve ark.'nın çalışmasında PSMA PET yanıtı, TTV'deki %30'luk değişim ve yeni lezyon gelişimi temel alınarak değerlendirilmiştir. Buna göre TTV'de %30 ve üstünde artış veya 2 yeni lezyon gelişimi progresif hastalık, TTV'de %30 ve üzerinde düşüş kısmi yanıt, PSMA tutulumu gösteren lezyonların kaybolması tam yanıt ve bu kriterleri taşımayan olgular ise stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir. Seitz ve ark.'nın çalışmasında ise yanıt değerlendirmede SUVmean değişimini ve yeni lezyon gelişimini esas alan modifiye PERCIST kriterleri kullanılmıştır. Modifiye PERCIST kriterlerinde toplanmış SUVmean'de %30 ve üzerinde artış veya yeni lezyon gelişimi progresif hastalık, toplanmış SUVmean'de %30 ve üzerinde azalma kısmi yanıt, PSMA tutulumu gösteren lezyonların kaybolması tam yanıt ve bu kriterleri taşımayan olgular ise stabil hastalık olarak yorumlanmıştır. Çalışma kohortumuzda PSMA PET yanıtı PPP, RECIP 1.0 ve PCWG4 kriterlerine göre analiz edilmiştir. PSMA PET yanıt değerlendirme yöntemlerindeki farklılıktan dolayı diskordans oranlarının literatürdeki çalışmalarla birebir karşılaştırılması güçtür. Ayrıca yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanısı olan hasta grubumuzda 49 hasta varken Shagera ve ark.'nın çalışmasında 8, Seitz ve ark.'nın çalışmasında ise 16 hasta bulunmaktadır. Gafita ve ark.'nın RECIST 1.1, adaptif PCWG3, adaptif PERCIST, PPP ve RECIP 1.0 kriterlerinin yanıt değerlendirmedeki rolünü ve prognostik önemini araştıran çalışmasında PSMA PET tabanlı kriterlerin genel sağkalım açısından daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir [88]. Yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hasta alt grubumuzda bile literatürdeki çalışmalardan daha fazla hasta bulunması ve PSMA PET'e özgü yanıt kriterlerinin

kullanılıyor olması çalışmamızı diğer araştırmacıların sonuçlarına göre daha üstün kılmaktadır.

Metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hasta grubunda ortanca takip süresi 54 ay olup hastaların %42,9'u takip süresince hayatını kaybetmiştir. Bu grupta PSA ve PSMA PET parametrelerindeki yüzdesel değişimler ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hem PSA düzeyindeki (HR: 1,22; p=0,004) hem de TTV'deki (HR: 1,2; p=0,002) her %10'luk artışın genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu değişkenler için yapılan C indeks analizinde ise PSA değişimi ve TTV değişimi benzer düzeyde prognostik ayrım gücü göstermiştir (sırası ile 0,58 ve 0,55). Metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hasta grubunu içeren Beintner ve ark.'nın çalışmasında, TTV'deki ortanca %74'lük azalma ve PSA düzeyindeki ortanca %95'lik azalma temel alınarak hastalar iki ayrı alt gruba ayrılmış ve sağkalım analizleri yapılmıştır. Her iki parametrenin prognostik değer taşıdığı bildirilmiş olup C-indeks değerleri TTV için 0,68, PSA için ise 0,63 olarak raporlanmıştır [110]. Bununla birlikte, çalışma kohortumuzdan elde edilen C-indeks değerleri ile Beintner ve ark.'nın bildirdiği değerler doğrudan karşılaştırılabilir nitelikte değildir. Bunun temel nedeni belirteçlerin farklı ölçeklerde modellenmiş olmasıdır. Beintner ve ark. PSA ve TTV değişimini ortanca değere göre kategorize ederek C-indeksi bu ikili sınıflama üzerinden hesaplarken, çalışmamızda aynı parametreler sürekli değişken olarak ele alınmış ve prognostik ayrım gücü tüm değer aralığı boyunca değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, çalışmamızın temel amacının belirli eşik değerlere dayalı analizler yerine PSA ve TTV gibi sürekli değişkenlerin sağkalım ile ilişkisini incelemektedir. Dolayısıyla elde edilen bulgular, yanıt değişkenlerinin belirli eşik değerlerle keskinleştirilmeden daha objektif ve sürekli değişken temelli bir yaklaşımla analiz edilmesinin sonucu olarak yorumlanmalıdır.

Çalışmamızın en güçlü yanlarından biri, bu alt grubun literatürdeki birçok çalışmanın aksine tamamen homojen ve yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastalardan oluşmasıdır. Literatürde, Seitz ve ark.'nın çalışmasındaki 7 hastalık alt grup dışında [114], hastaların yeni tanı veya rekürren metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olup olmadığı net olarak ifade edilmemektedir. Oysaki hastalığın klinik seyrindeki bu farklılıklar göz önüne alındığında, homojen "yeni tanı" bir kohortta elde edilen sonuçlar yanıt değerlendirmesinde daha saf ve klinik olarak

daha tutarlı bir perspektif sunmaktadır. Sonuç olarak yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri tanılı hastalarda PSA ve PSMA arasında düşük diskordans saptanmakta ve PSA ile PSMA PET parametrelerindeki değişim hem sağkalım öngörüsü hem de prognostik ayrım gücü açısından benzer performans vermektedir.

5.2. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tanılı Olup Dosetaksel Tedavisi Alan Olguların Değerlendirilmesi (Grup B)

Çalışmamızın bu alt grubunda mKDPK tanısıyla dosetaksel kemoterapisi alan 26 hasta yer almaktadır. Tedavi bitiminden ortanca 23 gün sonra yapılan değerlendirmelerde serum PSA düzeyinde ortanca %3,73 düşüş izlenmiştir. Literatürde mKDPK olgularda dosetaksel tedavi sonrası PSA yanıt oranları değişiklik göstermektedir. PSA değişim yüzdesi bildirilen çalışmalarda bu oranların -%36 ile +%4,7 arasında değiştiği görülmektedir [95, 110, 117]. Bildirilen PSA değişim oranlarının geniş bir aralıkta yer alması, mKDPK olgularının klinik özellikleri arasındaki farklılıklardan ve bu hasta grubunun heterojen yapısından kaynaklanıyor olabilir. Bu açıdan, çalışmamızdaki PSA değişim oranı literatürde bildirilen geniş değer aralığı içerisinde kalmaktadır.

Dosetaksel tedavisi alan mKDPK tanılı bu alt grupta TTV'de ortanca %9,22 düşüş izlenmiş olup benzer bir hasta kohortunu içeren Kleiburg ve ark.'nın çalışmasında TTV'de ortanca %19 artış, Yadav ve ark.'nın çalışmasında ise ortanca %47 artış bildirilmiştir [95, 117]. Bu bulgu, çalışmamızdaki bu alt grupta daha iyi moleküler görüntüleme yanıtı elde edildiğini düşündürmektedir. TTV yanıtındaki bu farklılık da hasta kohortlarının klinik özelliklerindeki heterojenite ile ilişkili olabilir. Örneğin Kleiburg ve ark.'nın çalışmasında hastaların %63'ü tanı anında metastatik hastalığa sahip olup ortanca TTV değeri 118 cc iken, çalışmamızın bu alt grubunda %46'sı tanı anında metastatik olup ortanca TTV değeri ise 57,6 cc'dir. Bulgular çalışmamızdaki hastaların diğer çalışmaya kıyasla daha az hastalık yüküne sahip olduğunu ve potansiyel olarak daha az agresif bir alt grup hastayı temsil ettiğini düşündürmektedir. Bu nedenle daha iyi moleküler yanıt elde edilmesi hastalık yükünün daha düşük ve daha az agresif hasta kohortu ile açıklanabilir.

Çalışma kohortumuzdaki hastaların PSA yanıtları PCWG3 ve PCWG4 kriterlerine göre analiz edilmiştir. Tedavi öncesi PSA düzeyi referans alındığında hastaların %46,2'sinde, tedavi aldığı dönem içerisinde PSA düzeyinde %50 ve üzerinde düşüş izlenmiştir. Literatürde bu oran %35 ile %56 arasında değişkenlik göstermektedir [111, 112, 117, 118]. Bu açıdan bulgularımız literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. PSA yanıt değerlendirmesinde tedavi öncesi PSA düzeyi ile tedavi bitiminden ortanca 23 gün sonra ölçülen PSA düzeyi karşılaştırılmıştır. PCWG4 kriterlerine göre hastaların %3,8'inde tam yanıt, %26,9'unda kısmi yanıt, %26,9'unda stabil hastalık ve %42,3'ünde progresyon saptanmıştır. PCWG3 ve PCWG4 kriterlerine göre PSA yanıt kategorisi farklılık gösteren 1 hasta bulunmaktadır. Bu hastada PSA düzeyindeki artış "en az 2 ng/ml ve >%25" koşulunu karşılamadığı için PCWG3'e göre progresyon olarak kabul edilmemiş, buna karşın PCWG4 kriterine göre ise progresyon olarak değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda PSA yanıtı PCWG3 kriterlerine göre değerlendirilmiş olup, progresif hastalık oranları %19 ile %37,9 arasında değişmektedir [95, 114, 117]. Çalışmamızda hesaplanan %42,3'lük progresyon oranı literatüre göre daha yüksektir. Her ne kadar hasta kohortumuzda daha iyi moleküler yanıt izlense de PSA progresyon oranı Kleiburg ve ark.'nın bulguları ile benzer (%37,9) ancak Yadav ve ark.'nın bulgularına (%19) kıyasla belirgin yüksektir. Yadav ve ark.'nın çalışmasında hasta kohortumuza kıyasla daha yüksek oranda ARPI kullanım öyküsü (%100 ; %42,3), daha yüksek düzeyde PSA (66,4 ng/ml ; 13,71 ng/ml) ve TTV (390 cc ; 57,6 cc) olması daha agresif bir hasta grubu olduğunu düşündürmektedir. Ancak çalışmamıza kıyasla daha iyi PSA yanıtı (ortanca %36 düşüş ; %3,73 düşüş) izlenmesine rağmen daha kötü TTV yanıtı (ortanca %47 artış ; %9,22 düşüş) izlenmektedir. PSA yanıtı ile TTV yanıtı arasındaki bu farkın PSMA'nın intratümöral heterojenitesi, PSA sekresyonunun hücreler arasında belirgin heterojenite göstermesi ve PSA sekresyonunun hücre hacminden ve canlılığından bağımsız olarak baskılanmasından veya PSMA PET segmentasyon modelinden kaynaklanıyor olabilir [106, 107, 108, 109].

Çalışmamızın mKDPK tanılı ve dosetaksel tedavisi alan alt grubunda, tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler ile PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif hacimsel parametreler kıyaslanmıştır. Daha önce belirtildiği üzere bu alt grupta ortanca PSA değişimi -%3,73, ortanca TTV değişimi ise -%9,22'dir. PSA ve

TTV değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman's rho katsayısı: 0,57). Can ve ark.'nın çalışmasında mKDPK tanılı ve dosetaksel tedavisi alan hasta kohortunda PSA ve TTV değişimleri arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon bildirilmiştir (r=0,673) [119]. Can ve ark., PSA yanıtını PCWG3 kriterlerine göre PSMA PET yanıtını ise TTV'deki %30'luk değişime göre değerlendirmiştir. Bununla birlikte, bulgularımız ile Can ve ark.'nın araştırması arasında değerlendirme yöntemi açısından farklılık bulunmaktadır. Hasta kohortumuzda PSA ve PSMA PET parametrelerindeki yüzdesel değişimler sürekli değişkenler olarak analiz edilirken, Can ve ark. PSA ve PSMA PET yanıtı tam yanıt-kısmi yanıt-stabil hastalık-progresif hastalık şeklinde kategorik yanıt sınıflamaları üzerinden değerlendirilmiştir. Bu nedenle, her iki çalışmada PSA değişimi ile PSMA PET parametrelerindeki değişim arasındaki ilişkinin incelenmesi ortak bir yön olmakla birlikte, elde edilen korelasyona ilişkin bulgular istatistiksel yöntem farklılıkları nedeniyle doğrudan karşılaştırılmamalıdır. Literatürdeki diğer serilerde, bu alt grupta PSMA PET parametrelerindeki değişim ile PSA değişimi arasındaki korelasyona yönelik bir bulguya rastlanmamıştır.

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanılı olup dosetaksel tedavisi alan bu alt grubumuzda PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif veriler değerlendirilmiştir. Buna göre progresyon oranları PPP, PCWG4 ve RECIP 1.0 kriterlerine göre sırasıyla %57,7, %42,3 ve %34,6 bulunmuştur. Ayrıca RECIP 1.0 kriterlerine göre hastaların %46,2'sinde stabil hastalık ve %19,2'sinde kısmi yanıt vardır. Literatür incelendiğinde, mKDPK tanılı olup dosetaksel tedavisi alan hasta grubunda progresyon oranlarının kullanılan yanıt kriterine göre değişkenlik gösterdiği görülmektedir. RECIP 1.0 kriterlerini kullanan çalışmalarda bu oran %23 ile %64 arasında değişkenlik göstermektedir [112, 117, 120]. Lunger ve ark.'nın çalışmasında PPP kriterine göre bu oran %65, adaptif PERCIST kriterine göre %54,3 ve adaptif PCWG3 kriterine göre %54,3 olarak bildirilmiştir [111]. Konsensus kriterlerini kullanan Kleiburg ve ark.'nın çalışmasında bu oran %58,6 iken [95], modifiye PERCIST kriterlerini kullanan Seitz ve ark.'nın çalışmasında %18,8 olarak bildirilmiştir. [114]. PCWG4 kriterleri yakın dönemde yayımlandığı için literatürde bu kriterlere göre yanıt değerlendirmesi yapan bir yayın mevcut değildir. Hasta kohortumuzdaki PSMA PET yanıtına dair bulguların literatürde aynı yanıt kriterlerini

kullanan çalışmalarla genel olarak uyumlu olduğu anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, yukarıda belirtildiği üzere çalışmalar arasında kullanılan yanıt kriterlerinin farklılık göstermesi, bildirilen progresyon oranlarındaki değişkenliği açıklayan başlıca nedenlerden biridir.

Dosetaksel tedavisi alan mKDPK tanılı hasta grubumuzda PSA ve PSMA PET yanıtı arasındaki diskordans sıklığı 2 farklı analiz yaklaşımı ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerde, PSA yanıtına göre stabil hastalık kategorisindeki olgular PSA yanıtlı ve PSA yanıtsız kategorilerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Buna göre diskordans oranları %23,1 ile %46,2 arasında değişmektedir.

Literatürde mKDPK tanılı olup kemoterapi alan hastaları içeren Yadav ve ark.'nın çalışmasında, PCWG3 kriterlerine göre değerlendirilen PSA yanıtı ile RECIP 1.0 kriterlerine göre değerlendirilen PSMA yanıtı arasında 25 hastada (%59,5) diskordans olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada diskordansın nasıl tanımlandığına ilişkin ayrıntılı bilgi verilmemiştir. Bununla birlikte, aynı çalışmada 8 hastada PSA yanıtı izlenmesine rağmen RECIP 1.0 kriterlerine göre progresif hastalık saptandığı ayrıca belirtilmiştir [117]. Kleiburg ve ark.'nın çalışmasında PSA yanıtı PCWG3 kriterlerine göre, PSMA PET yanıtı ise Konsensus kriterlerine göre değerlendirilmiş ve tüm grupta %47 oranında diskordans bildirilmiştir. Ancak bu çalışmadaki analiz, yanıt kriterlerindeki alt kategorilerin birebir uyumlu olup olmaması esas alınarak yapılmıştır [95]. Çalışmamızda ise PSA ve PSMA PET yanıtları, yanıtlı ve yanıtsız olmak üzere iki ana kategoriye ayrılarak ele alınmıştır. Bu nedenle, bulgular doğrudan karşılaştırılırken değerlendirme yöntemindeki bu farklılık da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu iki farklı analiz yaklaşımı esas alınarak Kleiburg ve ark.'nın mKDPK tanılı olup kemoterapi alan alt grubu yeniden incelendiğinde, diskordans oranı her iki analizde de %34,5 olarak hesaplanmıştır [95].

Shagera ve ark.'nın çalışmasında mKDPK tanılı olup dosetaksel tedavisi alan alt grupta PSA yanıtı PCWG3 kriterlerine göre; PSMA PET yanıtı ise daha önce de belirtildiği üzere TTV'deki %30'luk değişim veya yeni lezyon gelişimini temel alan bir yaklaşım ile ele alınmıştır. Çalışmamızdakine benzer şekilde yanıt değerlendirmesi yanıtlı ve yanıtsız olarak iki ana kategoride sınıflandırılmış ve diskordans oranı %15 olarak bildirilmiştir [116]. Seitz ve ark.'nın çalışmasında PSA yanıtı için PCWG3 kriterleri, PSMA PET yanıtı için ise daha önce belirtilen modifiye PERCIST kriterine

göre ele alınmıştır. Bu çalışmada, Kleiburg ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi yanıt alt kategorilerinin birebir uyumlu olup olmaması esas alınmış ve hastaların %44'ü diskordans kabul edilmiştir [114].

Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, çalışmamızın mKDPK kohortunda saptanan diskordans oranlarının literatürde bildirilen geniş aralıktaki diskordans oranıyla genel olarak benzerlik gösterdiği görülmektedir. Bununla birlikte; çalışmamızda PSA yanıtına göre stabil hastalık kategorisinin yanıtlı ya da yanıtsız gruba dahil edilmesi, PSMA PET yanıtı için farklı kriterlerin kullanılması ve bazı analizlerde yanıt alt kategorileri arasındaki birebir uyumsuzluğun diskordans olarak kabul edilmesi, bildirilen oranlardaki değişkenliği açıklayan başlıca nedenler arasında yer almaktadır.

Dosetaksel tedavisi alan mKDPK tanılı bu alt grupta diskordans analizine ek olarak PSA yanıtı ile PSMA PET yanıt kriterleri arasındaki uyum da değerlendirilmiştir. RECIP 1.0 ile PSA yanıt kriterleri arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum saptanırken (κ =0,38 , p=0,01) PPP ile PSA yanıt kriterleri arasında anlamlı uyum izlenmemiştir. Can ve ark.'nın çalışmasında, dosetaksel tedavisi alan 67 mKDPK tanılı hastada, daha önce belirtildiği üzere PSA yanıt kriterlerindeki alt gruplar ile TTV değişim oranına göre oluşturulan kategorik alt gruplar arasında kappa analizi yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı uyum bildirilmiştir (κ =0,489 , p<0,001) [119]. Çalışmamızda ise yanıt değerlendirmesi, PSA ve PSMA PET yanıtlarının yanıtlı ve yanıtsız olmak üzere iki ana kategoriye göre ayrılmasıyla yapılmıştır. Bu nedenle, her iki çalışma metodolojik olarak benzer bir uyum ölçütünü kullanmakla birlikte, analizlerdeki kategori yapılarının farklı olması nedeniyle doğrudan karşılaştırılmamalıdır. Literatürdeki diğer çalışmalarda ise yukarıda bahsedilen konkordans-diskordans oranları dışında kappa analizine ait sonuçlar paylaşılmamıştır. Shagera ve ark.'nın çalışmasında daha önce belirtilen PSA yanıt kriterleri ile PSMA yanıt kriterleri arasında "phi" katsayısı ile güçlü ilişki bildirilmiştir [116]. Bununla birlikte, "phi" katsayısı iki değişken arasındaki ilişki düzeyini gösterirken, kappa katsayısı gözlenen uyumun tesadüfi uyumdan ne kadar bağımsız olduğunu değerlendirir. Bu nedenle, Shagera ve ark.'nın bildirdiği "phi" katsayısı ile çalışmamızdaki kappa değerleri ve diskordans oranları aynı ölçütler olarak yorumlanmamalıdır.

Dosetaksel tedavisi alan mKDPK tanılı hasta grubumuzda ortanca genel sağkalım süresi 23 ay olup hastaların %80,8'i takipte hayatını kaybetmiştir. Bu grupta PSA ve PSMA PET yanıt kriterlerine göre belirlenen diskordans-konkordans durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kohorttaki olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle diskordan olgular tek bir kategori altında birleştirilmiştir. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde RECIP 1.0, PPP ve PCWG4 kriterleri ile PSA yanıt kriterleri birlikte değerlendirildiğinde hem PSA hem de PSMA PET'e göre yanıtsız olgularda ölüm riskinin diskordan olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla HR:5,86, p=0,01 ; HR: 4,45, p=0,01 ; HR: 4,67, p=0,01). Literatürde mKDPK tanılı olup kemoterapi alan hasta gruplarını içeren çalışmalarda ise diskordan hastalara yönelik sağkalım analizleri oldukça sınırlıdır. Kleiburg ve ark.'nın çalışmasında PSA'da >%50 düşüş izlenen hastaların %31'inde PSMA PET'te progresyon saptanmış ve bu grupta PSMA PET progresyonunun ölüm riskini 4,4 kat artırdığı gösterilmiştir (p=0,008) [95]. Diğer çalışmalarda ise benzer hasta gruplarında sağkalım analizleri çoğunlukla PSMA PET ve PSA yanıtına göre progresif hastalık varlığı üzerinden yapılmış olup diskordans gruplara yönelik alt analizler sunulmamıştır. Çalışmamızın temel amacı PSMA PET yanıtı ile PSA yanıtı arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkinin sağkalıma yansımasını değerlendirmek olduğu için, yalnızca progresyon varlığını esas alan ayrı bir sağkalım analizi yapılmamıştır. Bununla birlikte literatürdeki veriler, PSMA PET yanıtının PSA yanıtına kıyasla daha güçlü prognostik bilgi taşıyabileceğine işaret etmektedir [95]. Nitekim çalışmamızda hem PSA hem de PSMA PET açısından yanıtsız olan olgularda ölüm riskinin diskordan gruba göre daha yüksek olması, biyokimyasal ve görüntülemeye dayalı yanıtın birlikte ele alınmasının sağkalım öngörüsüne daha bütüncül bir katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.

Dosetaksel tedavisi alan mKDPK tanılı hasta kohortumuzda PSMA PET ve PSA parametrelerindeki yüzdesel değişimler ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, yalnızca PSA düzeyindeki yüzdesel değişimin genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. PSA'daki her %10'luk artış için ölüm riskinin arttığı görülmüştür (HR: 1,027; p=0,03). Buna karşın PSMA PET parametrelerindeki yüzdesel değişimler ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu değişkenler için yapılan C-indeks analizinde ise PSA değişimi ve TTV değişimi orta düzeyde ayırt edici performans göstermektedir (PSA

için C-indeks 0,64 ; TTV için C-indeks 0,65). Literatür incelendiğinde Beintner ve ark.'nın çalışmasında mKDPK tanılı olup dosetaksel alan hasta alt grubunda sürekli değişkenlere dayalı analiz yerine parametrelerin ortanca değerleri esas alınarak gruplama yapılmıştır. Bu çalışmada ortanca değişim değerleri eşik alındığında, PSA'daki %5'lik düşüş genel sağkalımla daha güçlü bir ilişki ortaya koyarken (HR: 2,54; p=0,002; C-indeks: 0,69), TTV'deki %3'lük artış ise istatistiksel olarak anlamlılığın sınırında kalmasına rağmen (HR: 1,73; p=0,05) ayırt edicilik gücü bakımından PSA'yı geride bırakmıştır (C-indeks: 0,75) [110]. Bu nedenle söz konusu bulgular, çalışmamızdaki sürekli değişkenlere dayalı analizlerle metodolojik olarak doğrudan karşılaştırılmamalıdır. Kleiburg ve ark.'nın çalışmasında ARPI ve dosetaksel tedavisi alan hastaların birlikte değerlendirildiği tek değişkenli Cox regresyon analizinde PSA değişimi (%1 değişim için; HR: 1,001 ; p=0,027) ve TTV değişimi (%1 değişim için; HR: 1,003 ; p<0,001) genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur [95]. Ancak bu çalışmada kemoterapi alt kohortu için ayrı bir analiz yapılmadığından, elde edilen sonuçların hasta kohortumuza ait bulgularla karşılaştırılmasında dikkatli olunmalıdır. Literatürdeki örnekle karşılaştırıldığında PSA değişimine dair sağkalım analizleri uyumlu görünmekle birlikte TTV değişimine dair analizlerde fark izlenmektedir. Bulgu hasta kohortumuzda az sayıda hasta olması ve daha önce belirtildiği üzere hastaların klinik özelliklerindeki ve tümör yüklerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Özetle, mKDPK evresinde dosetaksel alan Grup B hastalarındaki bulgularımız, yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri hastalarındaki yüksek tedavi duyarlılığının aksine, hastalığın bu ileri evresinde tümör heterojenitesinin ve tedavi direncinin belirgin şekilde arttığını düşündürmektedir. Bu grupta tedaviye bağlı hacimsel ve biyokimyasal yanıtlar oldukça kısıtlı kalmış, heterojenitenin doğal bir sonucu olarak da PSA ile PSMA PET arasındaki uyumsuzluk (diskordans) oranları %46,2'ye kadar yükselmiştir. Sağkalım verilerinde en dikkat çekici bulgu ise diskordans saptanan gri-zon olguların aksine hem PSA hem de PSMA PET'e göre yanıtsız (konkordan progresif) kabul edilen hastalarda genel sağkalımın belirgin şekilde kısa (14,6 ay); her iki yönteme göre de yanıtlı grupta ise belirgin biçimde uzun (31,9-35,2 ay) bulunmasıdır. Bu durum, mKDPK evresinde yalnızca PSA takibinin klinik tabloyu yansıtmada yetersiz kalabileceğini; PSMA PET görüntülemenin ise en

kötü prognoza sahip dirençli hastaları daha erken ayırt ederek klinisyene daha net bir yol haritası sunabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, farklı yanıt kriterlerine göre oluşturulan bu alt gruplardaki hasta sayılarının görece az olması, karşılaştırmalı sağkalım analizlerinin istatistiksel gücünü kaçınılmaz olarak sınırlamaktadır; bu nedenle elde edilen bu anlamlı sağkalım farklılıklarının daha geniş hasta kohortlarında doğrulanması gerekmektedir.

5.3. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tanılı Olup LuPSMA Radyonüklid Tedavisi Alan Olguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızın radyonüklid tedavi alan bu alt grubunu 96 hasta oluşturmaktadır. Bu hastaların 76'sında 2 kür tedavi sonrası, 54'ünde ise 4 kür tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi yapılmış ve bu alt gruplar ayrı ayrı analiz edilmiştir. Bu hasta serisinde en dikkat çekici bulgu, tedavi kür sayısı arttıkça hem moleküler hem de biyokimyasal yanıtın giderek derinleşmesidir. 2 kür tedavi sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde serum PSA düzeyindeki ortanca %39,77, TTV'de ise ortanca %28,7 düşüş izlenmiştir. 4 kür tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde ise bu oranların belirgin şekilde arttığı görülmüş; serum PSA düzeyindeki ortanca %78,83, TTV'de ise ortanca %74,4 düşüş saptanmıştır. Bu bulgunun olası nedenleri arasında radyonüklid tedavi dozunun kümülatif etkisi, iki kür sonrası iyi biyokimyasal yanıt izlenen bazı olgularda PSMA PET ile ara değerlendirme yapılmadan tedavinin dört küre tamamlanması yer almaktadır. Literatür incelendiğinde LuPSMA tedavisi alan mKDPK tanılı hastalarda, iki kür tedavi sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde, farklı yayınlarda PSA düzeyindeki ortanca değişimin -%56,8 ile +%11,9 arasında geniş bir aralıkta bildirildiği görülmektedir [121-124]. Kohortumuzda tedavi öncesi ortanca PSA düzeyi 27,1 ng/ml iken, söz konusu çalışmalarda 64,04-130 ng/ml arasında değişmektedir. Ayrıca, Hartrampf ve ark.'nın çalışmasında hastaların %38,4'ünde visseral metastaz bulunurken [123] kohortumuzda bu oran %10,4'tür. Hastaların klinik özelliklerindeki bu farklılıklar gözlenen PSA yanıtı değişkenliğini açıklayabilir.

Hasta kohortumuzda 2 kür sonrası TTV'de ortanca %28,7; 4 kür sonrası ise ortanca %74,4 düşüş saptanmıştır. Literatürde ise 2 kür tedavi sonrası

değerlendirmelerde bu oran Widjaja ve ark.'nın çalışmasında -%2 [121], Gafita ve ark.'nın çalışmasında -%2,2 [94], Hartrampf ve ark.'nın çalışmasında ise +%27,2 [123] olarak bildirilmiştir. Çalışma kohortumuzda kemik metastaz hacmindeki değişim -%18,4 olarak bulunurken Kartal ve ark.'nın çalışmasında bu oran +%22,3 olarak bildirilmiştir [124]. Çalışmamızın bu kohortunda TTV değişimi, literatürde bildirilen verilere kıyasla daha belirgin bir moleküler yanıta işaret etmektedir. Çalışma kohortumuzdaki olguların %90'dan fazlası en az 1 ARPI ve/veya taksan bazlı kemoterapi alan olgulardan oluşmaktadır. Ancak multidisipliner konseyde değerlendirilen ve kötü performans skoru, düşük hemoglobin düzeyi veya difüz kemik iliği tutulumu gibi radyonüklid tedaviye yanıt olasılığının düşük olduğu düşünülen hastalarda LuPSMA tedavisinin planlanmamış olması seçim yanlılığına yol açmış olabilir. Ayrıca yukarıda da belirtildiği üzere Hartrampf ve ark.'nın çalışmasındaki visseral metastazı olan hasta oranının daha fazla olması daha kötü moleküler yanıtla ilişkili olabilir [123]. Literatürdeki çalışmalar çoğunlukla 2 kür sonrası yanıt değerlendirmesini içermekte olup çok az sayıda çalışmada 4 kür sonrası yanıt değerlendirmesi mevcuttur. Bu çalışmalarda da PSA ve TTV'nin yüzdesel değişimlerine ilişkin bilgi verilmemiştir.

Çalışma kohortumuzdaki hastaların PSA yanıtları PCWG3 ve PCWG4 kriterlerine göre analiz edilmiştir. 2 kür ve 4 kür sonrası değerlendirilen olguların son kürden 6-8 hafta sonrasında PSA yanıtı değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi PSA düzeyi referans alındığında tedavi aldığı dönem içerisinde hastaların %53,1'inde PSA düzeyinde %50 ve üzerinde azalma izlenmiştir. Bu oran 2 kür tedavi alan olgularda %46,1, 4 kür tedavi alan olgularda ise %70,4'tür. 2 kür tedavi sonrası serum PSA düzeyinde %50 ve üzerinde azalmayı bildiren çalışmalarda bu oranlar %23,7 ile %58,8 arasında değişmektedir [122, 125-127].

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PSA düzeyleri esas alınarak yapılan PSA yanıt değerlendirmesinde ise PCWG4 kriterlerine göre 2 kür tedavi alan hastaların %27,6'sında, 4 kür tedavi alan hastaların ise %25,9'unda progresyon saptanmıştır. Literatürde mKDPK tanılı olgularda LuPSMA tedavi sonrası PSA yanıt oranları değişkenlik göstermektedir. PSA progresyonu saptanan hasta oranlarını bildiren çalışmalarda bu oran %14,7 ile %26,3 arasında değişmektedir [122, 125, 126].

Çalışmamızdaki PSA yanıtına ilişkin bulgular genel olarak literatürdeki bulgularla uyumludur.

Çalışma kohortumuzdaki mKDPK tanılı olup LuPSMA tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler ile PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif hacimsel parametreler kıyaslanmıştır. Daha önce belirtildiği üzere 2 kür LuPSMA tedavisi alan olgularda ortanca PSA değişimi -%39,77, TTV değişimi ise -%28,7'dir. Bu parametrelerin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman's rho katsayısı: 0,79, $p<0,001$). Benzer şekilde, TL-PSMA değişimi ile PSA değişimi arasında da güçlü düzeyde pozitif korelasyon izlenmiştir ($r=0,80$; $p<0,001$). Widjaja ve ark.'nın 2 kür LuPSMA tedavisi sonrası yanıt değerlendirmeyi içeren 109 hastalık grubunda da PSA ve TTV değişimi arasında benzer bulgu saptanmıştır ($r=0,797$; $p<0,001$). Literatürde TL-PSMA değişimi ile PSA değişimi arasındaki korelasyonu inceleyen çalışmalarda Rosar ve ark.'nın 66 hastalık kohortunda ($r=0,70$; $p<0,001$) ve Widjaja ve ark.'nın çalışmasında ($r=0,747$; $p<0,001$) güçlü düzeyde pozitif korelasyon bildirilmiştir [121, 126]. Literatürde 4 kür sonrası yanıt değerlendirilen olgularda bu korelasyona yönelik bulguya rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki bulgular, literatürde bu korelasyonu analiz eden çalışmalar ile büyük ölçüde uyumludur. Grup A ve Grup B'deki dosetaksel tedavisi alan olgular ile karşılaştırıldığında, radyonüklid tedavi alan grupta PSMA PET parametreleri ile PSA değişimi arasında çok daha güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Bu güçlü korelasyonun temelinde, LuPSMA tedavisinin doğrudan PSMA eksprese eden hücreleri ve çapraz ateş etkisiyle PSMA eksprese etmeyen ancak PSA salgılayan hücreleri hedeflemesi yer alıyor olabilir. Bu hücrelerde oluşan radyasyon hasarı ve hücre ölümü ile tümör yükündeki azalma hem tümörlerin PSMA ekspresyonunu azaltmış hem de serum PSA düzeyinde düşüşe yol açarak daha senkronize bir yanıt paterni oluşturmuş olabilir.

LuPSMA tedavisi alan mKDPK tanılı hastalardan oluşan bu alt grupta PSMA PET'ten elde edilen semikantitatif veriler değerlendirilmiştir. Bu kriterler arasında progresif hastalığı en yüksek oranda tanımlayan yöntem PPP kriterleri (2 kür sonrası %48,7 , 4 kür sonrası %42,6) olmuştur. Buna karşın, progresyonu en düşük oranda saptayan yöntem ise RECIP 1.0 kriterleridir (2 kür sonrası %23,7, 4 kür sonrası %25,9). PCWG4 kriterlerine göre ise 2 kür tedavi alan hastaların %40,8'inde, 4 kür

tedavi alan hastaların ise %35,2'sinde progresyon tanımlanmıştır. Literatür incelendiğinde, progresyon oranları kullanılan yanıt kriterlerine göre değişkenlik göstermektedir. RECIP 1.0 kriterlerini kullanan bazı çalışmalarda bu oran %31,4 ile %41 arasında değişmektedir [94, 121, 123, 127]. Buna karşın, PPP kriterlerinin kullanıldığı çalışmalarda daha yüksek progresyon oranları dikkati çekmektedir. Telli ve ark.'nın çalışmasında 2. kürden 6-8 hafta sonra yapılan değerlendirmede progresyon oranı %56 olarak bildirilmiştir [127]. Michalski ve ark.'nın çalışmasında çoğunluğu 2 kür tedavi sonrası değerlendirilen olgularda, son tedaviden ortanca 53 gün sonra yapılan değerlendirmede bu oran %70 olarak bulunmuştur [128]. PCWG4 kriterleri yakın dönemde yayımlanmış olup sadece Telli ve ark.'nın çalışmasında belirtilmiş ve bu oran %48,8 olarak bulunmuştur [127]. Literatürdeki örneklerde PPP kriterleri ile daha yüksek oranda progresyon saptanması, çalışmamızdaki bulgularla benzerlik göstermektedir. Bu durum, yalnızca yeni lezyon gelişimini veya klinik-laboratuvar destekli progresyonu temel alan PPP kriterlerinin progresyonu daha erken ve daha duyarlı biçimde saptadığını göstermektedir. Buna karşın progresyon tanımında TTV'de %20'ye kadar artışı tolere eden RECIP 1.0 kriterleri, mKDPK gibi ileri derecede heterojen bir hastalıkta olası yalancı progresyonları dışlayarak daha korumacı bir yaklaşım sergilemektedir. Çalışma kohortumuzdaki RECIP 1.0 kriterlerine göre saptanan progresyon oranları literatüre kıyasla daha düşüktür. Hasta kohortumuzda ortanca PSA düzeyi ve TTV sırasıyla 22,31 ng/ml ve 157,2 cc iken, literatürde bu değerlerin sırasıyla 71-485,5 ng/ml ve TTV'nin 356,8-730 cc arasında bildirildiği görülmektedir [94, 121, 123, 127]. Daha düşük başlangıç tümör yükü, hastaların tedaviye daha iyi moleküler yanıt vermesine katkıda bulunmuş olabilir. Bu durum kohortumuzda PSMA PET yanıt kriterlerine göre daha düşük progresyon oranları bulunmasını kısmen açıklayabilir.

LuPSMA tedavisi alan mKDPK tanılı hasta grubumuzda PSA ve PSMA PET yanıtı arasındaki diskordans sıklığı değerlendirilirken 2 farklı analiz yapılmıştır. Bu analizlerde, PSA yanıtına göre stabil hastalık kategorisindeki olgular PSA yanıtlı ve PSA yanıtsız kategorilerde ayrı ayrı ele alınmıştır. Buna göre PSA ve PSMA PET yanıt kriterleri arasındaki diskordans oranları 2 kür tedavi alan olgularda %17,1 ile %31,6 arasında; 4 kür tedavi alan olgularda ise %11,1 ile %20,4 arasında değişmektedir. 4 kür tedavi alan olguların 2 kür tedavi alan olgulara göre daha derin moleküler ve

biyokimyasal yanıt verdiği göz önüne alındığında daha düşük oranda PSA ve PSMA PET diskordansı görülmesi beklenebilir.

2 kür tedavi alan grupta PSA yanıtına göre stabil hastalık kategorisinin farklı şekilde sınıflandırılması PPP ve PCWG4 kriterlerine göre hesaplanan diskordans oranlarında yalnızca %1 civarında bir değişikliğe neden olurken, RECIP 1.0 kriterlerine göre hesaplanan diskordans oranını belirgin şekilde etkilemiştir. PSA yanıtına göre stabil hastalık olan olgular PSA yanıtsız kabul edildiğinde diskordans oranı %31,6 iken, PSA yanıtlı olarak kabul edildiğinde ise %17,1 olarak hesaplanmıştır. Bu farkın temel nedeni, PSA yanıtına göre stabil hastalık kategorisindeki hastaların PSMA PET yanıt dağılımındaki farklılıktır. Bu alt grupta PSMA PET yanıtları PPP (10 hasta yanıtlı, 11 hasta yanıtsız) ve PCWG4 kriterlerine (11 hasta yanıtlı, 10 hasta yanıtsız) göre yanıtlı ve yanıtsız gruplar arasında daha dengeli dağılmaktadır. Buna karşın, RECIP 1.0 kriterlerine göre hastaların büyük çoğunluğu PSMA PET yanıtlı grupta yer almaktadır (16 hasta yanıtlı, 5 hasta yanıtsız). Bu nedenle RECIP 1.0 kriterlerine göre yapılan değerlendirmelerde diskordans oranında belirgin bir düşüş izlenmektedir (%31,6'dan %17,1'e). RECIP 1.0 kriterlerinde oluşan bu farkın önemli nedenlerinden biri, progresyon tanımının TTV'de artış ve yeni lezyon gelişimini birlikte dikkate alması ve bu yönüyle diğer yöntemlere kıyasla daha katı bir kritere sahip olmasıdır. PSA değişimi ile TTV değişimi arasındaki yüksek korelasyon göz önünde bulundurulduğunda, stabil hastalık kategorisinin her iki değerlendirme yönteminde de yanıtlı olarak kabul edilmesi, daha uyumlu bir yanıt sınıflaması oluşmasını sağlamıştır. Dolayısıyla bu yöntem daha düşük diskordans oranı elde edilmesine katkıda bulunmuştur.

Literatürde, LuPSMA tedavisi alan olgularda PSMA PET ve PSA yanıtı arasındaki konkordansı analiz eden bir derlemede, 5 farklı çalışmada PSMA PET ile PSA arasında %78 oranında konkordans saptandığı bildirilmiştir. Ancak bu 5 çalışmada SUVmaks, SUVpik, toplanmış SUVmean, TL-PSMA gibi farklı PSMA PET yanıt kriterleri kullanılmıştır [96]. 5 farklı yayının her birinde farklı bir PET parametresi kullanılmış olup çoğunlukla PERCIST kriterleri [115] modifiye edilerek kullanılmıştır. Bu kriterler ise ilgili parametrenin %30'luk değişimini ve yeni lezyon gelişimini esas almaktadır. Hasta kohortumuzda ise PSMA PET tabanlı kriterler ve bu kriterlere özgü yanıt değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır. Bu nedenle konkordansa

ait bulgular kıyaslanırken dikkatli yorumlanmalıdır. Michalski ve ark.'nın çalışmasında çoğunlukla 2 kür sonrası yapılan ve son tedaviden ortanca 53 gün sonra yapılan yanıt değerlendirmede hastaların %70'i PPP kriterlerine göre progresif kabul edilmiş, ancak bu grupta PSA progresyonu olmayan hasta oranı ise %28 olarak bildirilmiştir [128]. Çalışmamızdaki PSA ve PSMA PET yanıtı arasındaki diskordans oranları literatürdeki çalışmalara kıyasla benzer düzeyde bulunmuştur (2 kür tedavi alanlarda %17,1-%31,6). Literatürdeki çalışmalarda kullanılan PSMA yanıt kriterlerinin ve değerlendirme yöntemlerinin belirgin farklılık göstermesi nedeniyle doğrudan karşılaştırma yapmanın sınırlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

LuPSMA tedavisi alan mKDPK tanılı hastaların olduğu bu alt grupta diskordans analizine ek olarak PSA ile PSMA PET yanıt kriterleri arasındaki uyum da ayrıca incelenmiştir. Tüm yanıt değerlendirme yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum saptanmıştır. En belirgin uyum PCWG4 kriterleri ile elde edilmiştir (κ: 2 kür için 0,60-0,61; 4 kür için 0,7-0,76 ; $p<0,001$). Telli ve ark.'nın çalışmasında PSA yanıtı ile PSMA PET yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum bildirilmiştir (RECIP 1.0 kriterleri için κ:0,5, $p<0,001$; PPP kriterleri için κ:0,36, $p<0,001$; PCWG4 kriterleri için κ:0,45, $p<0,001$). Prasad ve ark. PSA yanıtı ile RECIST 1.1 kriterleri için benzer bir analiz yapmış ve orta düzeyde uyum saptamıştır (κ:0,346). Literatürdeki bulgular ile karşılaştırıldığında, çalışma kohortumuzda PSA ve PSMA PET yanıt kriterleri arasındaki uyum oranları görece daha yüksek olmakla birlikte genel olarak literatürle benzerlik göstermektedir. Bu uyumun 4 kür tedavi sonrası yanıt değerlendirmede daha güçlü izlenmesi, daha önce de belirtildiği üzere radyasyona bağlı olarak PSMA reseptör ekspresyonu gösteren ve PSA sekrete eden tümör hücrelerinin yıkımının artması ve senkronize yanıt ile ilişkili olabilir.

LuPSMA tedavisi alan mKDPK tanılı hastaları içeren bu alt grubumuzda ortanca genel sağkalım süresi 18,4 ay olup hastaların %92,7'si takipte hayatını kaybetmiştir. Bu grupta PSA ve PSMA PET yanıt kriterlerine göre belirlenen diskordans-konkordans durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişki ele alınmıştır.

PSA ve PSMA PET yanıt kriterlerine göre diskordans saptanan olgular ile diğer olgular arasındaki genel sağkalım ilişkisi ele alınmıştır. Her iki yönteme göre yanıtlı olgular en uzun genel sağkalıma sahipken , her iki yönteme göre yanıtsız olgularda en kısa genel sağkalım izlenmiştir (2 kür tedavi alan olgularda RECIP 1.0 kriterlerine

göre yapılan değerlendirmede sırasıyla 27,5 aya karşın 15,3 ay). Bununla birlikte klinik pratiğe yön verecek asıl bulgu, gri zonda yer alan diskordan olguların sağkalımının nasıl ayrıştığıdır. Çalışmamızda aynı PSA yanıt kategorisinde (yanıtlı-yanıtsız) yer alan olgularda PSMA PET yanıtının da olması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu hem 2 kür hem de 4 kür sonrası yanıt değerlendirmede izlenmektedir. Michalski ve ark.'nın çalışmasında, PSA progresyonu saptanmayan olgularda PPP kriterlerine göre progresyon varlığı daha kötü genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (ortanca değere ulaşılamamış vs 11 ay ; p<0,001) [128]. Gafita ve ark.'nın çalışmasında ise PSA yanıtı izlenmeyen olgularda RECIP 1.0 kriterlerine göre yanıt izlenmesi daha iyi genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (HR: 0,33 ; p=0,006). Aynı çalışmada, PSA progresyonu izlenmeyen olgularda RECIP 1.0 kriterlerine göre progresyon varlığı da daha kötü genel sağkalım ile ilişkilidir (HR:3,33 ; p<0,001) [94]. Hartrampf ve ark.'nın çalışmasında RECIP 1.0 kriterlerine göre yanıtlı olguların %20'sinde PSA progresyonu mevcut olup bu olgularda daha kötü genel sağkalım bildirilmiştir (7 aya karşın 19 ay ; HR: 3,02 ; p<0,02) [123]. Çalışmamızın verileri literatürdeki bulgularla benzerlik göstermekte ve özellikle diskordan olgularda PSMA PET yanıtının, PSA yanıtına kıyasla daha güçlü prognostik bilgi taşıyabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle biyokimyasal yanıt ile moleküler görüntüleme yanıtının birlikte değerlendirilmesi, sağkalım öngörüsünde daha bütüncül bir katkı sağlayabilir.

LuPSMA tedavisi alan bu alt grupta PSA ve PSMA PET parametrelerindeki yüzdesel değişim ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 2 kür tedavi alan olgularda PSA'daki (HR: 1,034 ; p<0,001) ve TTV'deki (HR: 1,007 ; p=0,026) her %10'luk artış için ölüm riskinin arttığı görülmüştür. 4 kür tedavi alan olgularda ise PSA'daki artış için benzer bulgu saptanmıştır (HR: 1,039 ; p=0,017). Buna karşın, TL-PSMA değişimi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. LuPSMA hastalarını içeren Widjaja ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde %10'luk değişimler için analiz yapılmıştır [121]. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde TTV değişimi (HR: 1,021 ; p=0,012), TL-PSMA değişimi (HR: 1,02 ; p=0,014) ve PSA değişimi (HR: 1,021 ; p=0,012) ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Grubmüller ve ark.'nın çalışmasında TTV (HR: 1,001 ; p=0,04) ve PSA (HR: 1,004 ; p=0,01) [129] değişimi, Hartrampf ve

ark.'nın çalışmasında ise PSA'daki (HR: 1,004 ; p=0,001) ve TTV'deki (HR:1,003 ; p=0,03) her %1'lik değişim için ölüm riskinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir [123]. Bu açıdan bulgularımız literatürdeki bulgularla uyum içerisindedir. Bu parametreler ile yapılan C indeks analizinde ise PSA değişimi (C-indeks 2 kür için 0,634 ; 4 kür için 0,621) en yüksek prognostik ayrım gücüne sahip sürekli değişken olarak dikkati çekmektedir. Michalski ve ark.'nın kategorik değişkenler üzerinden yaptığı analizde PPP kriterleri PSA yanıt kriterlerine göre daha yüksek düzeyde prognostik ayrım gücüne sahip olarak bildirilmiştir (sırası ile C indeks değerleri 0,76 ; 0,66) [128]. Daha önce de belirtildiği üzere literatürde bahsedilen çalışmalarda C-indeks analizleri sıklıkla kategorik değişkenler üzerinden yapılmaktadır. Çalışma kohortumuzda ise bu analiz sürekli değişkenler üzerinden yapılmıştır. Bu nedenle, bulgular metodolojik olarak doğrudan karşılaştırılmamalıdır.

Özetle, mKDPK evresinde LuPSMA tedavisi alan hastalardaki bulgularımız, biyokimyasal yanıt ile moleküler görüntüleme parametreleri arasında diğer tedavi gruplarına kıyasla çok daha güçlü bir korelasyon ve uyum bulunduğunu ortaya koymuştur. Özellikle TTV ve PSA değişimi arasındaki bu uyum, tedavinin kümülatif etkisiyle 4 kür tedavi alan olgularda yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Çalışmanın klinik pratiğe yön verecek önemli bulgularından biri ise bu iki modalite arasında saptanan diskordans durumları ve bunun sağkalıma özgül etkisidir. Literatürdeki verilerle uyumlu olarak, hastaların bir kısmında gözlenen diskordans senaryoları incelendiğinde, PSA düzeyine göre progresif kabul edilen olgularda PSMA PET'te yanıtı elde edilmesinin genel sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı uzattığının saptanmasıdır. Bu durum, yalnızca PSA'ya dayalı bir değerlendirmenin klinisyeni yanıltabileceğini; diskordans saptanan olgularda ise PSMA PET'in gerçek hücresel yanıtı ayırt ederek, hastaya sağkalım avantajı sağlayan bir tedavinin erken ve gereksiz yere kesilmesini önleyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte diskordans saptanan alt gruplardaki hasta sayılarının görece az olması istatistiksel gücü sınırlamakta olup, elde edilen bu sonuçların daha geniş hasta kohortlarında doğrulanması gerekmektedir.

5.4. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmamız, metastatik prostat kanserinin farklı klinik evrelerini ve bu evrelerdeki farklı sistemik tedavi modalitelerini kapsayan geniş bir perspektif sunarak literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Çalışmamızdaki kohortların homojen hasta gruplarından oluşması, literatürdeki bazı çalışmalardan farklı olarak dosetaksel tedavisi alan olguların hormon duyarlı ve kastrasyon dirençli grupta ayrı ayrı analiz edilmesi ve PSA yanıt kriterlerini yorumlarken farklı yaklaşımların dikkate alınması çalışmanın güçlü yanlarını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda daha önce bahsedildiği üzere farklı PSMA PET yanıt kriterleri kullanılmıştır. Literatürde bu kriterlerin diğer kriterlere kıyasla sağkalım öngörüsünde daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Gafita ve ark.'nın çalışmasında LuPSMA tedavisi alan hastalarda RECIST 1.1, adaptif PCWG3, adaptif PERCIST, PPP ve RECIP 1.0 kriterlerine göre progresif hastalık varlığının genel sağkalım ile ilişkisi araştırılmış; en yüksek ölüm riski ve prognostik ayrım gücü PSMA PET tabanlı kriterler olan RECIP 1.0 (HR: 4,33, p<0,001 ; C-indeks: 0,68) ve PPP (HR: 2,72 ; p<0,001 ; C-indeks: 0,63) kriterlerinde olduğu bildirilmiştir [88]. Telli ve ark.'nın çalışmasında da benzer bir analiz yapılmış ve yeni lezyon gelişimini temel alan PPP (HR: 3,9 ; p<0,001 ; C-indeks: 0,68) ve adaptif PCWG4 (HR: 3,6 ; p<0,001 ; C-indeks: 0,67) kriterleri diğerlerine göre daha yüksek performans göstermiştir [127]. Çalışmamızda yanıt değerlendirmesinde PSA ve PSMA PET arasındaki ilişki araştırıldığından görüntüleme yöntemleri kendi arasında kıyaslanmamıştır. Bununla birlikte en yüksek performans gösteren kriterler olan RECIP 1.0, PCWG4 ve PPP kriterlerinin çalışmamızda kullanılması çalışmanın güçlü yanlarından biri olarak öne çıkmaktadır.

Sağkalım öngörüsünde PSA ve PSMA PET değişimlerine dair yapılan istatistiksel analizlerin literatürdeki yayınların çoğundan farklı olarak belirli bir kestirim değerine dayalı kategorik değerlendirme yerine sürekli değişkenler üzerinden yapılmış olması, daha objektif ve istatistiksel açıdan daha güvenilir bir yaklaşım sağlamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken bazı kısıtlılıklar mevcuttur. İlk olarak, verilerin tek bir merkezden retrospektif

olarak toplanmış olması doğal bir sınırlılık oluşturmaktadır. Grup B kohortundaki hasta sayısının az olması ve tüm kohortlarda alt gruplardaki hasta sayılarının sınırlı düzeyde kalması, başta sağkalım analizleri olmak üzere bazı analizlerin istatistiksel gücünü kaçınılmaz olarak sınırlamaktadır. Bazı hastalarda tümör yüküne rağmen düşük PSA sekresyonu olması PSA ile yanıt değerlendirmesinde bir kısıtlılığa neden olabilir. Bilindiği üzere bazı prostat adenokarsinomlarının PSMA reseptör ekspresyonu göstermemesi [130], çoklu hat tedavi alan mKDPK olgularda nöroendokrin diferansiyasyon gelişme ihtimalinin artış göstermesi [131] de PSMA PET'e dair potansiyel kısıtlılıklardan bazılarıdır.

Bir diğer önemli husus, tedavi öncesi evreleme amacıyla yapılan PSMA PET ile tedavinin başlangıcı arasında geçen süredir. Dikkat çekici biçimde, mKDPK tanılı olgularda PSMA PET sırasındaki PSA düzeyi ile tedavi öncesi PSA düzeyi arasında ortanca %30'luk artış izlenmektedir. Bu bulgu, söz konusu dönemde PSMA eksprese eden tümör yükünün de artmış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu aralıkta tekrar PSMA PET görüntüleme yapılmadığından bu durum doğrulanamamıştır. Dolayısıyla, tedavi sonrası PSMA PET ile yapılan yanıt değerlendirmeleri gerçek tedavi yanıtını optimal düzeyde yansıtmıyor olabilir. Bu sorun yalnızca bizim çalışmamıza özgü olmayıp, literatürdeki benzer çalışmaların da ortak bir kısıtlılığıdır. LuPSMA tedavisi sonrası elde edilen SPECT görüntüleri ile yapılacak değerlendirme bu soruna potansiyel bir çözüm sunabilir. Nitekim, Parihar ve ark. hastaların %38'inde tedavi sonrası SPECT görüntüler ile PSMA PET görüntüleri arasında progresyona bağlı diskordans bulunduğu ve diskordans bulunan çoğu hastada PET ile ilk tedavi arasındaki sürenin 30 günden fazla olduğunu bildirmişlerdir [132]. Ancak radyonüklid tedavi dışındaki tedavilerde bu mümkün olmamaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması, metastatik prostat kanserinin farklı klinik evrelerinde ve farklı sistemik tedavi modalitelerinde hastalığın tedaviye verdiği biyokimyasal ve moleküler görüntüleme yanıtları arasındaki karmaşık ilişkiyi ve uyum düzeylerini incelemiştir. Elde edilen bulgular ışığında temel sonuçlar ve önerilerimiz şu şekilde özetlenebilir.

Çalışmamız, hastalığın erken ve tedaviye yüksek düzeyde duyarlı olduğu yeni tanı metastatik hormon duyarlı prostat kanseri evresinde, serum PSA düzeyindeki değişimler ile PSMA PET parametreleri arasında yüksek düzeyde bir konkordans olduğunu ve diskordansın düşük düzeyde kaldığını göstermektedir. Ancak hastalık ilerleyip mKDPK evresine geçtiğinde bu uyum belirgin şekilde bozulmaktadır. Bu bulgu, mKDPK olgularda tümör biyolojisinin değiştiğini ve PSA'nın gerçek tümör yükünü yansıtmada yetersiz kalabildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, yalnızca klinik ve PSA verilerine dayanan değerlendirmelere kıyasla, hacimsel değişimi ve yeni lezyon gelişimini birlikte ele alan yanıt değerlendirme kriterlerinin klinik açıdan daha kapsamlı bilgi sunabildiği görülmüştür.

Bu olguların tedavi takibinde PSMA PET-BT, yalnızca şüpheli durumlarda başvurulan bir araç olmaktan ziyade, özellikle mKDPK evresindeki hastalarda PSA değerine dayalı tedavi değişikliği kararı verilmeden önce rutin olarak değerlendirilmeye alınmalıdır. PSA progresyonu izlenen ancak klinik olarak stabil hastalarda yalancı progresyonu dışlamak ve PSA progresyonu gerçekleşmeden erken nüksü yakalamak amacıyla PSMA PET-BT rutin pratikte daha sık kullanılmalıdır.

Retrospektif olarak elde edilen bu bulgular, prostat kanserinin farklı evrelerinde PSA yanıtı ile PSMA PET parametreleri arasında diskordans gelişebileceğini göstermektedir. Hasta yönetiminin zorlaştığı bu klinik durumlarda, elde edilen sonuçların gelecekteki tedavi ve takip yaklaşımlarına ışık tutabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu bulguların daha geniş hasta kohortlarını içeren, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L., ve ark., Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin, 2021. 71(1): p. 7-33.

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. Cilento, M.A., Butler, L.M., Emmett, L. ve ark. Personalized intensification of treatment for hormone-sensitive prostate cancer. Nat Rev Clin Oncol (2025). https://doi.org/10.1038/s41571-025-01100-3.

4. Azad AA, Kostos L, Agarwal N ve ark. Combination Therapies in Locally Advanced and Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Eur Urol. 2025 Apr;87(4):455-467. doi: 10.1016/j.eururo.2025.01.010.

5. Kunte SC, Kazmierczak PM, Holzgreve A ve ark. Nuklearmedizinische Optionen bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom in der Praxis [Options in nuclear medicine for advanced prostate cancer in practice]. Urologie. 2025 Sep;64(9):976-985. German. doi: 10.1007/s00120-025-02659-6.

6. Hofman, M.S., ve ark., Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet, 2020. 395(10231): p. 1208-1216.

7. McCarthy M, Francis R, Tang C: A Multicenter prospective clinical trial of (68)Gallium PSMA HBED-CC PET-CT restaging in biochemically relapsed prostate carcinoma: Oligometastatic rate and distribution compared with standard imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 104:801-808, 2019.

8. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, ve ark: Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. J Clin Oncol 34:1402-1418, 2016.

9. Emmenegger U, Ko YJ: PSA-based treatment response criteria in castration-resistant prostate cancer: Promises and limitations. Can Urol Assoc J 3:375-376, 2009.

10. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019 Apr;10(2):63-89. doi: 10.14740/wjon1191.

11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL ve ark. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.

12. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL ve ark. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. Prostate Cancer. 2013;2013:560857.

13. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C ve ark. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. Prostate. 2019 Mar;79(4):333-339.

14. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E ve ark. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021 Feb;79(2):243-262.

15. Prostate Cancer Early Detection https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf.

16. 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.

17. Möller F, Månsson M, Wallström J ve ark. Prostate Cancers in the Prostate-specific Antigen Interval of 1.8-3 ng/ml: Results from the Göteborg-2 Prostate Cancer Screening Trial. Eur Urol. 2024 Aug;86(2):95-100. doi: 10.1016/j.eururo.2024.01.017.

18. Lujan M, Paez A, Llanes L ve ark. 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.

19. Partin AW, Brawer MK, Subong EN ve ark. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 1998;1(4):197-203.

20. Elshafei A, Li YH, Hatem A ve ark. 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.

21. Cimadamore, A., ve ark., Prostate cancer pathology: What has changed in the last 5 years. Urologia, 2020. 87(1): p. 3-10.

22. Epstein JI, Egevad L, Amin MB ve ark. 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.

23. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA ve ark. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. Eur Urol. 2019; 76: 340-51.

24. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH ve ark. 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.

25. Buyyounouski, M.K., ve ark., Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin, 2017. 67(3): p. 245-253.

26. Seifert R, Emmett L, Rowe SP ve ark. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). Eur Urol. 2023 May;83(5):405-412. doi: 10.1016/j.eururo.2023.02.002. .

27. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E ve ark. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024 Aug;86(2):148-163. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.

28. Incesu RB, Preisser F, Pompe RS ve ark. Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Lymph Node Staging Before Radical Prostatectomy. Eur Urol Focus. 2025 Jul;11(4):582-587. doi: 10.1016/j.euf.2025.01.015.

29. Conteduca V, Poti G, Caroli P ve ark. Flare phenomenon in prostate cancer: recent evidence on new drugs and next generation imaging. Ther Adv Med Oncol. 2021 Feb 24;13:1758835920987654. doi: 10.1177/1758835920987654.

30. Ceci, F., ve ark., E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. 48(5): p. 1626-1638.

31. Kaittanis, C., ve ark., Prostate-specific membrane antigen cleavage of vitamin B9 stimulates oncogenic signaling through metabotropic glutamate receptors. J Exp Med, 2018. 215(1): p. 159-175.

32. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S ve ark. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using mutiple tumour tissue microarray technique. Histopathology. 2007;50(4):472-83.

33. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. Semin Nucl Med. 2016;46(6):522-35.

34. Silver DA, Pellicer I, Fair WR ve ark. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clin Cancer Res. 1997;3(1):81-5.

35. 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.

36. Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R ve ark. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(12):2354- 63.

37. Sweat, S.D., ve ark., Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. Urology, 1998. 52(4): p. 637-40.

38. Marchal, C., ve ark., Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. Histol Histopathol, 2004. 19(3): p. 715-8.

39. Ross, J.S., ve ark., Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. Clin Cancer Res, 2003. 9(17): p. 6357-62.

40. 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.

41. Corfield, J., ve ark. (68)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: 519.

42. NCCN guidelines version 4.2025 prostate cancer, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

43. Fizazi K, Foulon S, Carles J ve ark. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1695-1707. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1.

44. Chinniah S, Stish B, Costello BA ve ark. Radiation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022 Nov 15;114(4):684-692. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.07.014.

45. Hino D, Sugano T, Kino M ve ark. Successful radiofrequency ablation of liver metastases from prostate cancer. IJU Case Rep. 2022 Aug 5;5(6):455-458. doi: 10.1002/iju5.12513.

46. FDA approves abiraterone acetate in combination with prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2018. 2022. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abirateroneacetate-combination-prednisone-high-risk-metastatic-castration-sensitive.

47. Fizazi K, Scher HI, Molina A ve ark. COU-AA-301 Investigators. 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. Lancet Oncol. 2012 Oct;13(10):983-92. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.

48. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS ve ark. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med. 2012;368(2):138-48.

49. Fizazi K, Tran N, Fein L ve ark. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.

50. Tran C, Ouk S, Clegg NJ ve ark. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science. 2009;324(5928):787-90.

51. Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U ve ark. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023 Oct 19;389(16):1453-1465. doi: 10.1056/NEJMoa2303974.

52. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR ve ark. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Apr;24(4):323-334. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3.

53. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE ve ark. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.

54. Scher HI, Fizazi K, Saad F ve ark. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.

55. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F ve ark. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892. .

56. Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, ve ark. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. Cancer Res 2012;72:1494–503. https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-11- 3948.

57. Smith MR, Saad F, Chowdhury S ve ark. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Jan;79(1):150-158. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.

58. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A ve ark. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021 Jul 10;39(20):2294-2303. doi: 10.1200/JCO.20.03488. .

59. Zurth C, Koskinen M, Fricke R, ve ark: Drug-drug interaction potential of darolutamide: In vitro and clinical studies. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 44:747-759, 2019.

60. Zurth C, Sandmann S, Trummel D, ve ark: Blood-brain barrier penetration of [14C]darolutamide compared with [14C]enzalutamide in rats using whole body autoradiography. J Clin Oncol 36, 2018 (6_suppl; abstr 345).

61. Fizazi K, Shore N, Tammela TL ve ark. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):860. doi: 10.1056/NEJMx220007. .

62. Smith MR, Hussain M, Saad F ve ark. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1132-1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115.

63. Saad F, Vjaters E, Shore N ve ark. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. J Clin Oncol. 2024 Dec 20;42(36):4271-4281. doi: 10.1200/JCO-24-01798. .

64. Sousa-Pimenta, M., ve ark. Chemotherapeutic properties and side-effects associated with the clinical practice of terpene alkaloids: paclitaxel, docetaxel, and cabazitaxel. Front Pharmacol, 2023. 14: 1157306.

65. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA ve ark. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657. .

66. Tannock IF, de Wit R, Berry WR ve ark. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1502-12.

67. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M ve ark. 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.

68. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, ve ark. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2506–18.

69. de Bono J, Mateo J, Fizazi K ve ark. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2091-2102. doi: 10.1056/NEJMoa1911440.

70. Agarwal N, Azad AA, Carles J ve ark. Talazoparib plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival

results from the randomised, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. Lancet. 2025 Aug 2;406(10502):447-460. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00684-1.

71. Attard G, Agarwal N, Graff JN ve ark. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med. 2025 Dec;31(12):4109-4118. doi: 10.1038/s41591-025-03961-8.

72. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239.

73. Li X, Shao C, Shi Y ve ark. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. J Hematol Oncol. 2018 Feb 27;11(1):31. doi: 10.1186/s13045-018-0578-4.

74. Bilusic M, Madan RA, Gulley JL. Immunotherapy of Prostate Cancer: Facts and Hopes. Clin Cancer Res. 2017 Nov 15;23(22):6764-6770. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0019. .

75. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S ve ark. Prostate-specific membrane antigen theranostics: therapy with lutetium-177. Current Opinion in Urology. 2018;28(2):197-204.

76. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pluvicto-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer.

77. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ ve ark. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(6):825-33.

78. Hofman MS, Emmett L, Sandhu SK ve ark. TheraP: A randomised phase II trial of 177Lu-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-.

79. Sartor O, de Bono J, Chi KN ve ark. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322.

80. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K ve ark. 177Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naive patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2024 Sep 28;404(10459):1227-1239. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01653-2. Epub 2024 Sep 15. Erratum in: Lancet. 2025 Dec 21;404(10471):2542. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02716-8.

81. Emmett L, Subramaniam S, Crumbaker M ve ark. Overall survival and quality of life with [177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): secondary outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2025 Mar;26(3):291-299. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00009-9.

82. Tagawa, S.T., ve ark., LBA6 Phase III trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 combined with ADT + ARPI in patients with PSMA-positive metastatic hormone-sensitive prostate cancer (PSMAddition). Annals of Oncology, 2025. **36**: p. S1742-S1743.

83. Besiroglu H, Kadihasanoglu M. The Safety and Efficacy of Targeted Alpha Therapy, Ac-225 Prostate-Specific Membrane Antigen, in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Prostate. 2025 May;85(6):541-557. doi: 10.1002/pros.24857. .

84. Alcocer-Ávila ME, Ferreira A, Quinto MA ve ark. Radiation doses from 161Tb and 177Lu in single tumour cells and micrometastases. EJNMMI Phys. 2020 May 19;7(1):33. doi: 10.1186/s40658-020-00301-2.

85. Buteau JP, Kostos L, Jackson PA ve ark. First-in-human results of terbium-161 [161Tb]Tb-PSMA-I&T dual beta-Auger radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VIOLET): a single-centre, single-arm, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2025 Aug;26(8):1009-1017. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00332-8.

86. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, ve ark. α emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369: 213–23.

87. Tombal B, Choudhury A, Saad F ve ark. Enzalutamide plus radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the EORTC 1333/PEACE-3 trial. Ann Oncol. 2025 Sep;36(9):1058-1067. doi: 10.1016/j.annonc.2025.05.011.

88. Gafita A, Rauscher I, Fendler WP ve ark. Measuring response in metastatic castration-resistant prostate cancer using PSMA PET/CT: comparison of RECIST 1.1, aPCWG3, aPERCIST, PPP, and RECIP 1.0 criteria. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Oct;49(12):4271-4281. doi: 10.1007/s00259-022-05882-x.

89. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J ve ark. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

90. Hofman MS, Gafita A, Bressel M, ve ark: 1608P Prostate cancer working group 4 (PCWG4) preliminary criteria using serial PSMA PET/CT for response evaluation: analysis from the PRINCE trial. Annal Oncol 35: S970, 2024. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.1689.

91. Armstrong AJ, Morris MJ, Abida W ve ark. PCWG4 Writing Group. Trial Design and Objectives for Patients With Prostate Cancer: Recommendations From the Prostate Cancer Working Group 4. J Clin Oncol. 2026 Feb 26:JCO2502834.

92. Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. J Nucl Med. 2020 May;61(5):678-682. doi: 10.2967/jnumed.119.233817.

93. Fanti S, Goffin K, Hadaschik BA ve ark. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Feb;48(2):469-476. doi: 10.1007/s00259-020-04934-4.

94. Gafita A, Rauscher I, Weber M ve ark. Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study. J Nucl Med. 2022 Nov;63(11):1651-1658. doi: 10.2967/jnumed.121.263072.

95. Kleiburg F, de Geus-Oei LF, Luelmo SAC ve ark. PSMA PET/CT for treatment response evaluation at predefined time points is superior to PSA response for predicting survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Eur J Radiol. 2024 Dec;181:111774. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111774.

96. Han S, Woo S, Kim YI, ve ark. Concordance between Response Assessment Using Prostate-Specific Membrane Antigen PET and Serum Prostate-Specific Antigen Levels after Systemic Treatment in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics (Basel). 2021 Apr 7;11(4):663. doi: 10.3390/diagnostics11040663.

97. Fendler, W.P., Eiber, M., Beheshti, M. ve ark. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 50, 1466–1486 (2023). https://doi.org/10.1007/s00259-022-06089-w.

98. Zhou, Y., Tao, L., Qiu, J. ve ark. Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. Sig Transduct Target Ther 9, 132 (2024). https://doi.org/10.1038/s41392-024-01823-2.

99. Kim IH, Lee JE, Yang JH ve ark. Clinical Significance of Discordance between Carcinoembryonic Antigen Levels and RECIST in Metastatic Colorectal Cancer. Cancer Res Treat. 2018 Jan;50(1):283-292. doi: 10.4143/crt.2016.537.

100. Herzog TJ, Vermorken JB, Pujade-Lauraine E ve ark. Correlation between CA-125 serum level and response by RECIST in a phase III recurrent ovarian cancer study. Gynecol Oncol. 2011 Aug;122(2):350-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.005. .

101. Zebic, D.S., Tjokrowidjaja, A. ve ark. Discordance between GCIG CA-125 progression and RECIST progression in the CALYPSO trial of patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Br J Cancer 130, 425–433 (2024).

102. Ben Jemaa A, Bouraoui Y ve ark. Insight into the heterogeneity of prostate cancer through PSA-PSMA prostate clones: mechanisms and consequences. Histol Histopathol. 2014 Oct;29(10):1263-80. doi: 10.14670/HH-29.1263. .

103. Barbosa FG, Queiroz MA, Ferraro DA ve ark. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Therapy Response Assessment in Metastatic Prostate Cancer. Radiographics. 2020 Sep-Oct;40(5):1412-1430. doi: 10.1148/rg.2020200058.

104. Parimi V, Goyal R, Poropatich K ve ark. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. Am J Clin Exp Urol. 2014 Dec 9;2(4):273-85.

105. Aggarwal R, Wei X, Kim W ve ark. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2018 May;1(1):78-82. doi: 10.1016/j.euo.2018.03.010.

106. Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R ve ark. Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. Eur Urol. 2019 Oct;76(4):469-478. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.030.

107. Dathathri E, Abali F, Stevens M ve ark. PSA Secretion from Single Circulating Tumor Cells of Metastatic Castration-Naïve Prostate Cancer Patients. Cancer Res Commun. 2025 Aug 1;5(8):1359-1371. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-25-0158.

108. Lorenzetti S, Marcoccia D, Narciso L ve ark. Cell viability and PSA secretion assays in LNCaP cells: a tiered in vitro approach to screen chemicals with a prostate-mediated effect on male reproduction within the ReProTect project. Reprod Toxicol. 2010 Aug;30(1):25-35. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.03.008.

109. Abali F, Baghi N, Mout L ve ark. Measurement of the Drug Sensitivity of Single Prostate Cancer Cells. Cancers (Basel). 2021 Dec 2;13(23):6083. doi: 10.3390/cancers13236083.

110. Beintner-Skawran S, Gafita A, Lorenzini T ve ark. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET Tumor Volume Predicts Overall Survival of Patients with Metastatic Prostate Cancer Undergoing Taxane-Based Chemotherapy. J Nucl Med. 2025 Nov 3;66(11):1743-1749. doi: 10.2967/jnumed.125.269584.

111. Lunger L, Chantadisai M, Karimzadeh A ve ark. Prognostic Role of 68Ga-PSMA11 PET-Based Response in Patients with Prostate Cancer Undergoing Taxane-Based Chemotherapy. J Nucl Med. 2023 Jun;64(6):896-901. doi: 10.2967/jnumed.122.264962.

112. Kirchhoff, S., I. Rauscher, and S. Beintner-skawran, Prognostic Value of [18F]Flotufolastat PET Using Visual RECIP in Docetaxel-Treated Metastatic

Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine, 2025. **66**(supplement 1): p. 251821-251821.

113. Anton A, Kamel Hasan O, Ballok Z ve ark. Use of prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography/CT in response assessment following upfront chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer. BJU Int. 2020 Oct;126(4):433-435. doi: 10.1111/bju.15151.

114. Seitz AK, Rauscher I, Haller B ve ark. Preliminary results on response assessment using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Apr;45(4):602-612. doi: 10.1007/s00259-017-3887-x.

115. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y ve ark. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med. 2009 May;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S. doi: 10.2967/jnumed.108.057307. .

116. Shagera QA, Artigas C, Karfis I ve ark. 68Ga-PSMA PET/CT for Response Assessment and Outcome Prediction in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated with Taxane-Based Chemotherapy. J Nucl Med. 2022 Aug;63(8):1191-1198. doi: 10.2967/jnumed.121.263006.

117. Yadav S, Tuchayi AM, Moradpour M ve ark. Pre- or post-chemotherapy: effect on PSMA uptake. EJNMMI Res. 2025 Apr 7;15(1):36. doi: 10.1186/s13550-025-01229-3.

118. Özülker T, Özülker F. Assessment of the role of Ga-68 PSMA I&T PET/CT in response evaluation to docetaxel therapy in castration resistant prostate cancer patients. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). 2020 Sep-Oct;39(5):292-298. English, Spanish. doi: 10.1016/j.remn.2020.01.004.

119. Can C, Gündoğan C, Yildirim OA ve ark. Role of 68Ga-PSMA PET/CT parameters in treatment evaluation and survival prediction in prostate cancer patients compared with biochemical response assessment. Hell J Nucl Med. 2021 Jan-Apr;24(1):25-35. doi: 10.1967/s002449912303. https://nuclmed.gr/wp-content/uploads/2021/04/04.Canan-Can.pdf.

120. Kaplan İ, Kömek H, Can C ve ark. Should new organ involvement be included in Response Evaluation Criteria in PSMA Imaging? Ann Nucl Med. 2024 Oct;38(10):825-834. doi: 10.1007/s12149-024-01954-0.

121. Widjaja L, Hornfeck J, Siegmund SC ve ark. Prognostic Value of Early Follow-Up PSMA PET/CT After 2 Cycles of [177Lu]Lu-PSMA RPT in Patients with mCRPC: Comparison with PSA Dynamics. J Nucl Med. 2026 Mar 26:jnumed.125.271859. doi: 10.2967/jnumed.125.271859.

122. Burgard C, Hein C, Blickle A ve ark. Change in total lesion PSMA (TLP) during [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy predicts overall survival in patients with mCRPC: monocentric evaluation of a prospective registry. Eur J

Nucl Med Mol Imaging. 2024 Feb;51(3):885-895. doi: 10.1007/s00259-023-06476-x.

123. Hartrampf P, Hüttmann T, Seitz A ve ark. PPrognostic Performance of RECIP 1.0 Based on [18F]PSMA-1007 PET in Prostate Cancer Patients Treated with [177Lu]Lu-PSMA I&T. J Nucl Med. 2024 Mar doi: 110.2967/jnumed.123.266702.

124. Kartal MO, Kartal AS, Coşkun N ve ark. Bone matters: Ga-68 PSMA PET/CT volumetrics predict PSA-PFS and OS in bone-dominant mCRPC patients treated with [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2026 Feb;53(3):1822-1835. doi: 10.1007/s00259-025-07556-w.

125. Prasad V, Huang K, Prasad S ve ark. In Comparison to PSA, Interim Ga-68-PSMA PET/CT Response Evaluation Based on Modified RECIST 1.1 After 2nd Cycle Is Better Predictor of Overall Survival of Prostate Cancer Patients Treated With 177Lu-PSMA. Front Oncol. 2021 Mar 17;11:578093. doi: 10.3389/fonc.2021.578093. .

126. Rosar F, Wenner F, Khreish F ve ark. Early molecular imaging response assessment based on determination of total viable tumor burden in [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT independently predicts overall survival in [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Apr;49(5):1584-1594. doi: 10.1007/s00259-021-05594-8.

127. Telli T, Karpinski MJ, Seifert R ve ark. PSMA-PET response under [177Lu]Lu-PSMA therapy: Comparison of RECIST, PERCIST, PPP, adapted PCWG4 and RECIP criteria. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2026 Apr 24. doi: 10.1007/s00259-026-07901-7. .

128. Michalski K, Klein C, Brueggemann T, ve ark. Assessing Response to [177Lu]PSMA Radioligand Therapy using modified PSMA PET Progression Criteria. J Nucl Med. 2021 Mar 31;62(12):1741–6. doi: 10.2967/jnumed.120.260836.

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

130. Minner S, Wittmer C, Graefen M ve ark. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. Prostate. 2011 Feb 15;71(3):281-8. doi: 10.1002/pros.21241. .

131. Giunta EF, Schepisi G, Bleve S ve ark. Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) in focus: state of the art and future prospectives. Discov Oncol. 2026 Feb 14;17(1):457. doi: 10.1007/s12672-026-04482-7.

132. Parihar A, Dehdashti F, Pachynski R ve ark. Clinical utility of post-therapy SPECT/CT after the 1st cycle of 177Lu-PSMA-617 therapy in detecting interim disease progression compared to pre-therapy PSMA PET/CT. J Nucl Med. 2025;66(supplement 1):251407.