

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**METASTATİK KASTASYONA DİRENÇLİ
PROSTAT KANSERİNDE Lu-177 PSMA
TEDAVİSİNİN ETKİNLİK, NEFROTOKSİSİTE VE
HEMATOTOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

OGÜN BÜLBÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**METASTATİK KASTASYONA DİRENÇLİ
PROSTAT KANSERİNDE Lu-177 PSMA
TEDAVİSİNİN ETKİNLİK, NEFROTOKSİSİTE VE
HEMATOTOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

OGÜN BÜLBÜL

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Recep BEKİŞ

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
RESİMLER LİSTESİ	VI
GRAFİKLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	IX
TEŞEKKÜR.....	XII
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	4
3. GİRİŞ VE AMAÇ	7
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Prostat Bezi	8
4.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi.....	8
4.1.2. Prostat Bezi Anatomisi	9
4.1.3. Prostat Bezi Histolojisi.....	11
4.1.4. Prostat Bezi Fizyolojisi	14
4.2. Prostat Kanseri.....	15
4.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	15
4.2.2. Prostat Kanseri Etyoloji ve Risk Faktörleri	16
4.2.2.1. Yaş	16
4.2.2.2. Coğrafik Özellikler.....	16
4.2.2.3. Aile Öyküsü/Genetik Faktörler	16
4.2.2.4. Hormonlar	17
4.2.2.5. Diyet	17
4.3. Prostat Kanseri Patolojisi.....	18
4.4. Prostat Kanseri Klinik Bulguları	21
4.5. Prostat Kanseri Tanı	22

4.5.1. Parmakla Rektal Muayene	22
4.5.2. PSA.....	23
4.5.2.1. PSA Hakkında Genel Bilgiler	23
4.5.2.2. Prostat Kanseri Tanısında PSA	24
4.5.2.3. PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler	24
4.5.3. TRUS ve TRUS-Bx	25
4.6. Prostat Kanserinde Evreleme	26
4.7. Prostat Kanserinde Tedavi	29
4.7.1. Aktif İzlem	30
4.7.2. Bekle ve Gör	31
4.7.3. Radikal Prostatektomi	31
4.7.3.1. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (PLND)	32
4.7.3.2. Sinir Koruyucu Cerrahi.....	32
4.7.3.3. RP Sonrası Adjuvan Tedavi.....	32
4.7.4. Radyoterapi.....	33
4.7.5. Brakiterapi.....	33
4.7.6. Kriyoterapi.....	34
4.7.7. Yüksek Yoğunluk Odaklı Ultrasonografi (HIFU)	34
4.7.8. Definitif Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Varlığında Tedavi	34
4.7.9. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi	34
4.7.9.1. Hormonoterapi	34
4.7.9.1.1. LHRH Agonist/Antagonist İlaçlar	35
4.7.9.1.2. Antiandrojen İlaçlar	35
4.7.10. Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde (MKDPK) Tedavi.....	36
4.7.10.1. Abirateron Asetat	37
4.7.10.2. Enzalutamid ve Bicalutamid	37
4.7.10.3. Dosetaksel ve Kabazitaksel	37
4.7.10.4. Sipuleucel-T	38
4.7.10.5. Radyum-223 Diklorid	38
4.7.10.6. Kemik Koruyucu Tedaviler	38
4.7.10.7. Lutesyum 177 Prostat Spesifik Membran Antijen (Lu-177 PSMA).....	39
4.8. Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA).....	41
4.9. Ga-68 PSMA PET/BT	42
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
5.1. Hasta Grubu.....	44
5.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ga-68 PSMA PET/BT.....	44
5.2.1. Ga-68 PSMA PET/BT Çekim Protokolü	44
5.2.2. Ga-68 PSMA PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi	44
5.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerleri	45
5.3. Hastanın Lu-177 PSMA Tedavisi İçin Uygunluğunun Değerlendirilmesi.....	45
5.4. Lu-177 PSMA'nın Sentezi	46
5.5. Lu-177 PSMA'nın Uygulanması ve Bir Sonraki Tedavinin Planlanması ..	46

5.6. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	47
5.7. Nefrotoksisite ve Hematotoksisitenin Değerlendirilmesi	47
5.8. İstatistiksel Analiz	47
6. BULGULAR	49
6.1. Tüm Hastalara Ait Genel Bulgular	49
6.2. Etkinlik, Toplam Sağkalım, Progresyonsuz Sağkalım.....	50
6.3. Nefrotoksisite	80
6.4. Hematotoksisite	81
7. TARTIŞMA.....	84
8. SONUÇ	95
KAYNAKLAR.....	97

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1 Prostat kanserinin patolojik sınıflaması

Tablo 2 Prostat kanserinin TNM evrelemesi

Tablo 3 Prostat kanserinin prognostik evrelemesi, AJCC

Tablo 4 D'Amico risk sınıflaması

Tablo 5 Prostat kanserinde risk gruplarına göre tedavi seçenekleri

Tablo 6 İlk kür sonrası PSA değişimleri ile nihai PSA yanıtları

Tablo 7 Tedavi yanıtı değerlendirmede Ga-68 PSMA PET/BT sonuçları ve PSA değişimlerinin karşılaştırılması

Tablo 8 Bazı değişkenlerin toplam sağkalım üzerine etkisinin incelendiği Cox regresyon analizinin sonuçları

Tablo 9 Bazı faktörlerin progresyondaki sağkalım üzerine etkileri

Tablo 10 Hastaların tedavi öncesi ve en son kürden sonra nefrotoksisite durumları

Tablo 11 Kür sayısına göre Cr ve eGFR'de ortalama değişim miktarları

Tablo 12 Hastaların tedavi öncesi ve en son kürden sonraki hemogram toksisiteleri

Tablo 13 Hastaların tedavi öncesi ve en son kürden sonra hemogram parametreleri.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Prostat bezinin yerleşimi ve anatomik komşulukları

Şekil 2 Prostat bezinin zonal anatomisi

Şekil 3 Prostat adenokarsinomunun paternleri



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 Normal prostat dokusuna ait histolojik görünüm

Resim 2 Lu-177 PSMA tedavisinden sonra PSA düzeyinde ve Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde regresyon bulguları olan hastanın Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri

Resim 3 PSA düzeyi düşmesine rağmen Ga-68 PSMA PET/BT’de progresyon bulguları olan hastanın Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri

Resim 4 PSA düzeyi artmasına rağmen Ga-68 PSMA PET/BT’de regresyon bulguları olan hastanın Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1 Erkeklerde sık görülen kanser türlerinin insidansı

Grafik 2 İlk tedavi kürün alındığı yaşı TSK üzerine etkisi

Grafik 3 Gleason derecesinin TSK üzerine etkisi

Grafik 4 Tedavi öncesi LDH değerinin TSK üzerine etkisi

Grafik 5 Tedavi öncesi ALP değerinin TSK üzerine etkisi

Grafik 6 Lokal nüks varlığının TSK üzerine etkisi

Grafik 7 Tedavi öncesi Hb değerinin TSK üzerine etkisi

Grafik 8 Viseral organ metastazı varlığının TSK üzerine etkisi

Grafik 9 Metastaz paternlerine göre TSK eğrileri

Grafik 10 Sadece kemik metastazı olan hastalar ile diğer hastaların TSK eğrileri

Grafik 11 Kemik metastazı sayısının TSK üzerine etkisi

Grafik 12 Lenf nodu metastazı varlığının TSK üzerine etkisi

Grafik 13 Ekstraabdominopelvik lenf nodu metastazı varlığının TSK üzerine etkisi

Grafik 14 İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası %50'den fazla PSA düşüşü olan ve olmayan hastaların toplam sağkalım eğrileri

Grafik 15 İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası herhangi bir düzeyde PSA düşüşü olan ve olmayan hastaların toplam sağkalım eğrileri

Grafik 16 İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası PSA değerinde $\geq$ %25 artış olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrileri

Grafik 17 Tedavi öncesi ALP düzeyinin PSK üzerine etkisi

Grafik 18 İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası %50'den fazla PSA düşüşü olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri

Grafik 19 İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası herhangi bir düzeyde PSA düşüşü olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri

Grafik 20 İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası %25 ya da üzerinde PSA artışı olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri



KISALTMALAR

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

LDH: Laktat Dehidrogenaz

ALP: Alkalen Fosfataz

BUN: Kan Üre Azotu

Cr: Kreatinin

eGFR: Tahmini Glomerüler Fİltrasyon Oranı

PET/BT: Pozitron Emsyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PCWG-3: Prostat Cancer Working Group-3

PERCIST: Solid Tümörlerde Pozitron Emisyon Tomografisi Yanıt Kriterleri

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

MKDPK: Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

KDPK: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

Lu-177 PSMA: Lutesyum-177 Prostat Spesifik Membran Antijeni

ÜGS: Ürogenital Sinüs

PAP: Prostatik Asit Fosfataz

LHRH: Luteinizan Hormon Releasing Hormon

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

BPH: Bening Prostat Hiperplazisi

TURP: Transüretral Prostat Rezeksiyonu

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

IL-6: İnterlökin-6

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ISUP: International Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği)

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

RP: Radikal Prostatektomi

HGPIN: Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

PRM: Parmakla Rektal Muayene

TRUS-Bx: Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Prostat Biyopsisi

ACT: Antikimotripsin

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)

TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz

TUR: Transüretral Rezeksiyon

EAU: European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği)

mpMR: Multiparametrik Manyetik Rezonans

NCCN: National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı)

ERT: Eksternal Radyoterapi

PLND: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

AHT: Adjuvan Hormonoterapi

KT: Kemoterapi

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

IMRT: Yoğunluk Ayarlamalı Radyoterapi

IGRT: Üç Boyutlu Görüntüleme Eşliğinde Radyoterapi

HIFU: Yüksek Yoğunluk Odaklı Ultrasonografi

DNA: Deoksiribonükleik Asit

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

mCi: Millicurie

HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Likit Kromatografi)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu)

TSK: Toplam Sağkalım

PSK: Progresyonsuz Sağkalım

PPD: Pozitif Prediktif Değer

NPD: Negatif Prediktif Değer

MIP: Maximum Intensity Projection



TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Hatice DURAK, Prof. Dr. Erkan DEREBEK, Prof. Dr. Berna POLACK, Prof. Dr. Gamze ÇAPA KAYA, Prof. Dr. Recep BEKİŞ ve Doç. Dr. Özhan ÖZDOĞAN'a teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde tüm yardım ve desteği için tez danışmanım Prof. Dr. Recep BEKİŞ'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın ikinci yarısında hayatıma giren, acı tatlı bir çok şeyi ve hayatımı paylaştığım sevgili eşim Hande Melike BÜLBÜL'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Üzerimde sonsuz emekleri bulunan, hayatım boyunca verdiğim bütün kararlarda yanımda olan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem Saadet BÜLBÜL'e, sevgili babam Mehmet BÜLBÜL'e ve biricik kardeşim Zeynep BÜLBÜL'e sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığım süresince kliniğimizin yoğun ve yorucu temposunu birlikte göğüslediğimiz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca kliniğimizde birlikte çalıştığımız, yardımlarını esirgemeyen bütün teknisyen ve hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer personellerimize teşekkür ederim.

Dr. Ogün BÜLBÜL

1. ÖZET

Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Lu-177 PSMA Tedavisinin Etkinlik, Nefrotoksisite ve Hematotoksisitesinin Değerlendirilmesi

Amaç: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri tanılı hastalarda serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri ve Ga-68 PSMA PET/BT ile Lu-177 PSMA tedavisinin etkinliğini değerlendirmek, toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerini belirlemek, bu süreleri etkileyen faktörleri belirlemek, tedavinin nefrotoksisite ve hematotoksisite profilini değerlendirmektir.

Yöntem: 13.10.2015 - 19.10.2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran, Lu-177 PSMA tedavisi uygulanan 56 hasta belirlenmiştir. Kontrol kan değerleri bulunan 48 hastanın tedavi öncesi ve sonrası serum PSA, LDH, ALP, BUN, Cr, eGFR değerleri, hemogram parametreleri, Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri, tedavi sonrası kontrol görüntülemesi olan 21 hastanın Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri incelenmiştir. Hastaların tedaviye yanıtları Prostat Cancer Working Group-3 (PCWG-3) ve Solid Tümörlerde Pozitron Emisyon Tomografisi Yanıt Kriterlerine (PERCIST) göre değerlendirilmiş, PSA ve Ga-68 PSMA PET/BT'ye göre yapılan tedavi yanıt değerlendirme sonuçları karşılaştırılmıştır. Hastaların toplam sağkalım, progresyonsuz sağkalım süreleri hesaplanmış, bu sürelerle etki eden faktörler belirlenmiştir. Tedavi sonrası nefrotoksisite ve hematotoksisite durumları Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların %33,3'ünde PSA'da tedavi öncesine göre %50 ya da üzerinde azalma, %24,4'ünde %50'den fazla olmayan azalma ya da % 25'ten fazla olmayan artış, %42,7'sinde ise %25'ten fazla artış görülmüştür. Hastaların %52'sinde herhangi bir düzeyde PSA düşüşü görülmüştür. Tedavi sonrası kontrol Ga-68 PSMA PET/BT çekimi yapılan 21 hastada PSA'da %50 ya da üzerinde düşüş tedavi yanıtı için altın standart olarak kabul edildiğinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin tedavi yanıtını belirlemedeki sensitivitesi %75, spesifitesi %77,8, pozitif prediktif değeri %81,8, negatif prediktif değeri %70 olarak hesaplanmıştır. PSA'da %25 ya da üzerindeki artış progresyon için altın standart olarak değerlendirildiğinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin progresyonu belirlemedeki sensitivitesi %71,4, spesifitesi %71,4, pozitif prediktif değeri %55,6, negatif prediktif değeri %83,3 olarak hesaplanmıştır. İlk kür sonrasında PSA'da %50 ya da üzerinde düşüş görülen hastaların toplam sağkalım süreleri ortalama $21,8 \pm 2,1$ ay, progresyonsuz sağkalım süreleri ortalama $11,7 \pm 1,4$ ay, aynı düzeyde düşüş izlenmeyen hastalarda ise toplam sağkalım ortalama $13,7 \pm 2,5$ ay, progresyonsuz sağkalım ortalama $5,6 \pm 0,7$ ay olarak daha kısa bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,025 ve 0,001). İlk kür sonrasında bazale göre herhangi bir düzeyde PSA düşüşü görülen hastaların ortalama toplam sağkalım süreleri $19,1 \pm 1,9$ ay, ortalama progresyonsuz sağkalım süreleri $10,6 \pm 1,0$ ay, aynı düzeyde PSA düşüşü izlenmeyen hastalarda toplam sağkalım süreleri $13,8 \pm 3,4$ ay, ortalama progresyonsuz sağkalım süreleri $4,0 \pm 0,6$ ay olarak daha kısa bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,048 ve 0,000). Tedavi öncesi ALP düzeyleri normal olan hastalarda yüksek olan hastalara göre toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ($23,7 \pm 3,2$ ay, $9,8 \pm 1,3$ ay) ALP düzeyleri 120 IU/L ya da üzerinde olan hastalara göre ($11,7 \pm 1,8$ ay, $5,8 \pm 0,8$ ay) daha uzun bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,008 ve 0,009). Tedavi öncesi hemoglobin değeri normal olan hastalarda düşük olan hastalara göre toplam sağkalım süreleri daha uzun bulunmuştur ($32,7 \pm 4,5$ ay - $13,8 \pm 1,6$ ay, p: 0,011). Cox regresyon analizi sonucunda tedavi öncesi hemoglobin düşüklüğü olması daha düşük toplam sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (risk oranı 4,810, %95 güven aralığı 1,080-21,428, p: 0,039). Hastaların %12,8'inde birinci ya da ikinci derece kreatinin artışı, %13,3'ünde eGFR'de birinci ya da ikinci derece azalma mevcuttur. Hastalarda akut nefrotoksisite saptanmamıştır. Takip sürecinde üçüncü ya da dördüncü derece nefrotoksisite görülmemiştir. Tedavi sonrasında hastaların

%33,6'sında bazale göre birinci ya da ikinci derece hemoglobin düşüşü, %2,1'inde üçüncü derece hemoglobin düşüşü görülmüştür. Hastaların %10,5'inde birinci ya da ikinci derece lökopeni görülürken üçüncü ya da dördüncü derece lökopeni görülmemiştir. Hastaların %6,3'ünde birinci derece trompositopeni, %2,1'inde dördüncü derece trombositopeni saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda ilk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası PSA düzeyinde düşüş görülen hastaların daha uzun sağkalım sürelerine ulaştığı bulunmuş, bu hasta grubunda radyonüklid tedavinin başarılı olacağı sonucuna ulaşılmıştır. İlk kür sonrası %25 ya da daha fazla PSA artışı görülen hastalarda ise sağkalım süreleri daha kısa bulunmuş, bu hasta grubunda radyonüklid tedavi yüksek oranda tedavi başarısızlığı ile sonuçlanmıştır. Ancak bu hasta grubunda düşük oranda da olsa “flare fenomeni” ile ilişkili olarak geçici PSA yüksekliği görülebilir. Lu-177 PSMA tedavisinin nefrotoksisite ve hematotoksisite profili literatürdeki pek çok çalışmaya benzer şekilde güvenilir olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lu-177 PSMA, etkinlik, toplam sağkalım, progresyonsuz sağkalım, nefrotoksisite, hematotoksisite, Ga-68 PSMA PET/BT.

2. ABSTRACT

Efficacy, Nephrotoxicity and Hematotoxicity After Lu-177 PSMA Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

Ogün BÜLBÜL, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine

Aim: To evaluate the effectiveness of Lu-177 PSMA treatment using PSA values and Ga-68 PSMA PET/CT, to determine the factors affecting overall survival and progression-free survival times, to determine nephrotoxicity and hematotoxicity of Lu-177 PSMA treatment in patient diagnosed metastatic castration-resistant prostate cancer.

Method: Fifty six patients undergoing Lu-177 PSMA treatment between 13.10.2015 - 19.10.2018 were identified. Before and after treatment of 48 patients with control blood values, serum PSA, LDH, ALP, BUN, Cr, eGFR values, hemogram parameters, Ga-68 PSMA PET/CT images of 21 patients had control PET/CT imaging were examined. Treatment response was evaluated according to Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) and Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST). Then treatment response evaluation results according to PSA and Ga-68 PSMA PET/CT were compared for 21 patients. Overall survival and progression-free survival times of patients were calculated and the factors affecting these times were determined. Post-treatment nephrotoxicity and hematotoxicity conditions were evaluated according to Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0).

Results: In 33,3% of patients, a decrease of 50% or more in PSA compared to pretreatment, in 24,4% of patients decrease not more than 50% or increase not more than 25% in PSA, and in 42,3% of patients more than 25% increase in PSA was observed. In 52% of patients, any level of PSA decreased. When the posttreatment PSA decrease 50% or more was accepted as the goldstandart for treatment response

of 21 patients underwent control Ga-68 PSMA PET/CT after treatment, the sensitivity of Ga-68 PSMA PET/CT in determining treatment response calculated as 75%, specificity was 77,8%, positive predictive value was 81,8% and negative predictive value was 70%. When the posttreatment PSA increase 25% or more was evaluated as goldstandard for disease progression of 21 patients underwent control Ga-68 PSMA PET/CT after treatment, both sensitivity and specificity of Ga-68 PSMA PET/CT in determining disease progression calculated as 71,4, positive predictive value was 55,6%, negative predictive value was 83,3%. Mean overall survival of patients with 50% or more decrease after first cyclus was $21,8 \pm 2,1$ months, mean progression-free survival was $11,7 \pm 1,4$ months. These survival times were shorter for patients without 50% or more decrease after first cyclus ($13,7 \pm 2,5$ months, $5,6 \pm 0,7$ months, p values 0,025 and 0,001 respectively). Mean overall survival of patients with any decrease of PSA after first cyclus was $19,1 \pm 1,9$ months, mean progression-free survival was $10,6 \pm 1,0$ months. These survival times were shorter for patients without any decrease of PSA first cyclus ($13,8 \pm 3,4$ months, $4,0 \pm 0,6$ months, p values 0,048 ve 0,000 respectively). In patients with normal pre-treatment ALP levels, mean overall and progression-free survival ($23,7 \pm 3,2$ months, $9,8 \pm 1,3$ months) was longer than patients with high ALP levels than 120 IU/L ($11,7 \pm 1,8$ months, $5,8 \pm 0,8$ months, p values 0,008 ve 0,009 respectively). Overall survival times were found to be longer in patients with normal hemoglobin values before treatment than patients with low hemoglobin values ($32,7 \pm 4,5$ months - $13,8 \pm 1,6$ months, p value: 0,011). As a result of Cox regression analysis, low hemoglobin before treatment was found to be an independent risk factor for lower total survival (hazard ratio: 4,810, 95% confidence interval 1,080-21,428, p value: 0,039). In 12,8% of patients, there was a first or second degree increase in creatinine and in 13,3% of patients, there was a first or second degree decrease in eGFR. There was no acute nephrotoxicity. No third or fourth degree nephrotoxicity was observed during the follow-up period. After treatment, 33,6% of patients had first or second degree hemoglobin decrease compared to baseline, and 2,1% of patients had third degree hemoglobin decrease. While 10,5% of patients had first or second degree leukopenia, third or fourth degree leukopenia was not observed. First degree thrombocytopenia was detected in 6,3% of the patients and fourth degree thrombocytopenia in 2,1% of the patients.

Conclusion: As a result of our study, it was found that patients with a decrease in PSA level after the first cycle Lu-177 PSMA treatment reached longer survival times, and it was concluded that radionuclide therapy would be successful in this patient group. In patients with 25% or more PSA increase after the first cycle, survival times were shorter and radionuclide treatment resulted in high rate of treatment failure in this patient group. However, temporary PSA elevation because of “flare phenomenon” can be observed in this patient group, albeit at a low rate. The nephrotoxicity and hematotoxicity profile of Lu-177 PSMA treatment was found to be reliable, similar to many studies in the literature.

Key Words: Lu-177 PSMA, efficacy, overall survival, progression-free survival, nephrotoxicity, hematotoxicity, Ga-68 PSMA PET/CT.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) "GLOBOCAN 2018" verilerine göre tüm dünya genelinde prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignitedir. Mortalite sıralamasında ise akciğer, karaciğer, mide ve kolorektal kanserlerden sonra beşinci sırada yer almaktadır (1).

2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri raporuna göre ülkemizde prostat kanseri global verilere benzer şekilde akciğer kanserinin ardından ikinci sıklıkta görülmektedir (2).

Prostat kanserinin insidansı tüm dünyada ortalama 28/100.000, ülkemizde 33/100.000'dir (1)(2).

1980'li yılların sonlarına doğru prostat spesifik antijen (PSA) testinin kullanılmaya başlanmasıyla latent hastalığın belirlenebilmesi nedeniyle prostat kanserinin insidansında artış gözlenmiştir. Lokal definitif tedavilerden sonra hastalık relapsı gözlenen hastalarda androjen deprivasyon tedavisi (ADT) tedavinin temelini oluşturmaktadır. Hastalığın evresi ve eş zamanlı ek sistemik tedavi durumu fark etmeksizin ADT uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) gelişecektir (3). Bu hastaların çoğunda lenf nodu, kemik ya da visceral organ metastazı görülmektedir. Hastalığın bu hali metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (MKDPK) olarak isimlendirilmektedir.

MKDPK'de kullanılan abirateron, enzalutamid, dosetaksel, kabazitaksel, sipuleucel-T ve radyum-223 sağkalımı artıran tedavi ajanlardır (4)(5). Klinik araştırmaları devam eden birçok yeni terapötik ajan bulunmaktadır. Lutesyum-177 prostat spesifik membran atijeni (Lu-177 PSMA), MKDPK'de etkinliği ve güvenli yan etki profili yapılan çalışmalar ile gösterilmiş yeni bir tedavi ajanıdır (6)(7)(8)(9)(10)(11)(12). Ancak bu alanda henüz sonuçlanmış faz 3 çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız MKDPK'de Lu-177 PSMA tedavisinin etkinliğini PSA değerleri ve Ga-68 PSMA Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ile değerlendirmek, tedaviye bağlı olası nefrotoksisite ve hematotoksisite profilini araştırmaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Prostat Bezi

4.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi

Memeli embriyosu erken dönemde dişi ve erkek fenotip geliştirebilme potansiyeline sahiptir. Genetik olarak normal bireylerde fenotipin hangi cinsiyete göre şekilleneceği konsepsiyon aşamasında belirlenmiş durumdadır. Embriyonun cinsiyeti Wolf kanalları, Mülleryan kanallar, ürogenital sinüs (ÜGS) ve fetal gonad arasındaki etkileşimlere bağlıdır.

Wolf kanalları konsepsiyondan 25-30 gün sonra gelişmeye başlar. Mülleryan kanallar ise Wolf kanallarından daha sonra, yaklaşık olarak konsepsiyondan 6 hafta sonra gelişmeye başlar. Embriyo 7-9 mm uzunluğa ulaştığında ürorektal septum kloakayı ikiye böler; arkada rektumu, önde ÜGS'yi oluşturur.

Fetal testisteki Sertoli hücrelerinin ürettiği Anti-Müllerian Hormon'un etkisiyle Mülleryan kanallar regresyona uğrar. Fetal testisteki Leydig hücrelerinin ürettiği testosteronun etkisiyle ÜGS ve eksternal genital organlar maskülenizasyona uğrar; prostat bezi, skrotal keselerin füzyonu ve penis oluşmaya başlar.

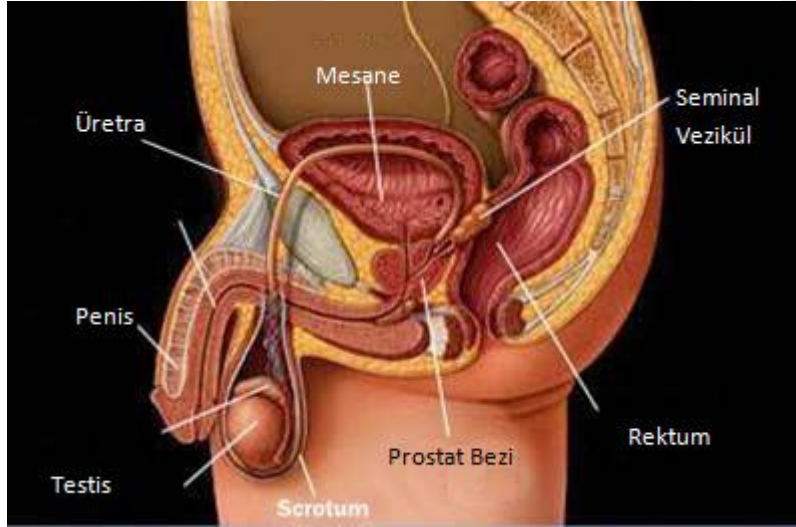
Konsepsiyondan yaklaşık olarak 10 hafta sonra embriyo 50 mm uzunluğa ulaştığında fetal testosteronun etkisiyle prostat epiteli ÜGS'den tomurcuklanır. Bu epitelyal tomurcuk lokal mezenkimal kontrol altında bir lümen geliştirir. Bu lümen, duktus ve asinüs oluşumuna yardımcı olur. Lümen oluştukça apikal hücrelerin bazıları yapısal olarak polarize hale gelir ve sekretuar aktivite başlar. Bu arada büyük oranda düz kas içeren stromal yapı oluşmaya başlar. Duktuslar ile asinüsler bazal epitel tabakası ve lüminal yüzdeki kolumnar sekretuar epitel ile çevrelenir.

Doğumdan puberteye kadar prostat bezinde anlamlı düzeyde büyüme görülmez. Artan androjenlerin etkisiyle erken erişkinlik döneminde bezin boyutları artmaya başlar (13).

4.1.2. Prostat Bezi Anatomisi

Prostat bezi erişkinde yaklaşık 18 gr ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığındadır (14). Psödokapsülle birbirine sıkıca bağlı olan glandüler ve stromal yapılardan oluşur. Pelvik diyafram ve peritoneal kavite arasında subperitoneal yerleşimlidir. Mesane inferiorunda, simfisis pubis posteriorunda ve rektum anteriorunda yer almaktadır. Bu nedenle yerleşimi parmakla rektal muayene için uygundur. Şekli koniye benzetilmektedir. Proksimal üretrayı mesaneden çıktığı düzeyde çevrelemektedir (15).

Prostat bezinin bazal, apikal, anterior, posterior ve her iki yanda inferolateral yüzleri bulunmaktadır. Bazal yüz mesane boynu ile temas halindedir, prostatik üretra beze buradan girmektedir. Apikal yüz ürogenital diyaframın süperiorunda bulunur ve levator ani kasının medial yüzeyine temas eder. Posterior yüz üçgen şeklindedir, rektum anterioruna temas eder. Inferolateral yüzler anterior yüze uzanır, levator ani kası fasyasının üzerinde bulunmaktadır (15).



Şekil 1. Prostat bezinin yerleşimi ve anatomik komşulukları.

Prostat bezine ait ilk anatomik sınıflamayı Lowsley yapmıştır. Fetal prostat bezi üzerinde çalışan Lowsley bezin anterior, posterior, median ve iki lateral lobdan oluştuğunu, lobların birbirine füzyon halinde olduğunu ve diseke edilemeyeceğini tanımlamıştır. McNeal 1968 yılında prostatik üretrayı baz alarak prostat bezinin zonal anatomisini tariflemiştir. Erişkin prostat bezini transvers, sagittal ve koronal kesitlerle inceleyerek periferik zon, santral zon, transizyonel zon, preprostatik sfinkter ve anterior fibromüsküler stroma olmak üzere beş bölgeye ayırmıştır.

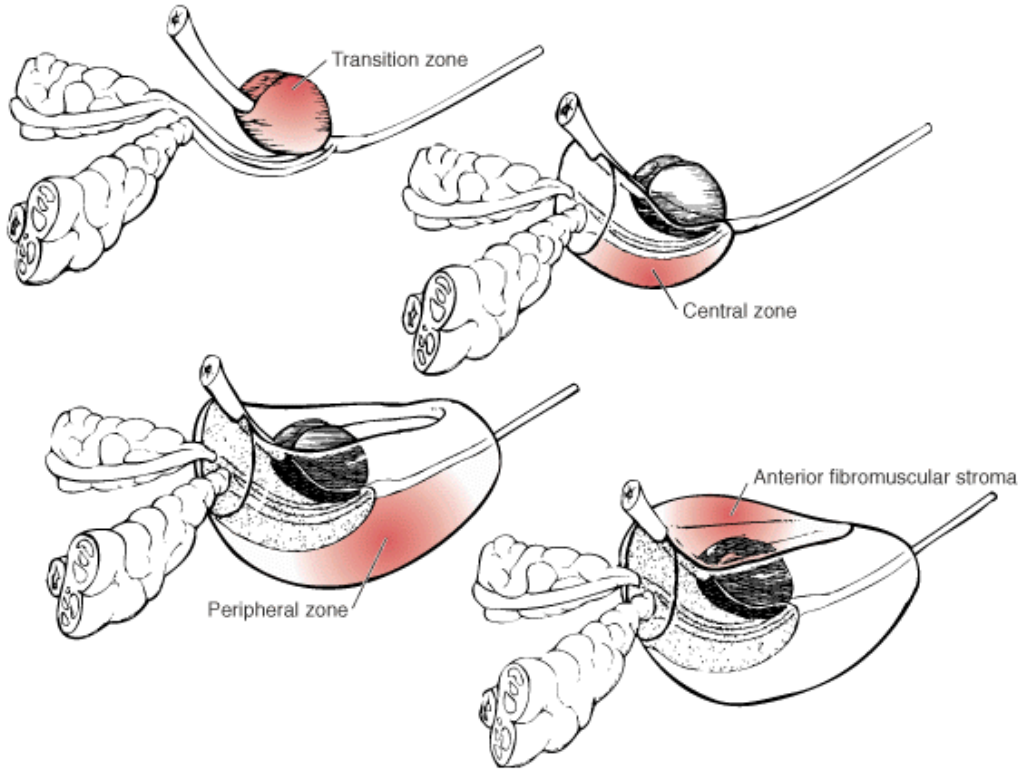
Periferik zon prostat bezindeki glandüler yapıların yaklaşık % 70'ini bulundurur. Prostatik üretranın proksimali bu zonda bulunur. Prostat kanseri ve prostatit vakalarının büyük çoğunluğu bu zondan kaynaklanırken, benign prostat hiperplazisi (BPH) bu zonda sık görülmemektedir.

Santral zon prostat bezindeki glandüler yapıların yaklaşık % 25'ini bulundurur. Duktusları ve asinüsleri daha geniş, daha irregüler yapıdadır. Müsküler stroması periferik zona göre daha kompakt bir yapıdadır. Prostat patolojileri çoğunlukla santral zondan kaynaklanmaz.

Transizyonel zon mesane ile verumontanum arasında üretrayı çevreler. Bezin yaklaşık % 5 gibi küçük bir kısmını oluşturmalarına rağmen BPH'nin esas olarak kaynaklandığı bölgedir. Bu zonda görülen nodüler ekspansiyonlar mesane çıkışı ve üretraya bası yaparak obstrüksiyona neden olabilmektedir.

Preprostatik sfinkter sfinterik mekanizmaya yardımcı, retrograd ejakülasyona engel olan, düz kastan oluşan bir yapıdır.

Anterior fibromüsküler stroma nonglandüler, bezin anteriorunu oluşturan bölgedir. Glandüler yapılara sıkı şekilde füzyone olduğu için anatomik özelliklerinin tanınması zaman almıştır(15)(16)(17).



Şekil 2. Prostat bezinin zonal anatomisi.

Prostat bezinin arteriyel kan akımı esas olarak hipogastrik arterden sağlanır. İnternal pudendal ve medial rektal arterler de bezin arteriyel beslenmesine katkı sağlar. Prostat bezinin venöz drenajı prostatik venöz pleksus vasıtasıyla internal iliak venler tarafından gerçekleştirilir. Lenfatik drenaj obturator, internal iliak, eksternal iliak, sakral ve vezikal lenf nodları tarafından sağlanır. Bezin innervasyonunu inferior hipogastrik pleksustan kaynaklanan sinirler lifleri sağlamaktadır.

4.1.3. Prostat Bezi Histolojisi

Prostat bezi nonglandüler ve glandüler yapılardan oluşmaktadır. Preprostatik sfinkter, anterior fibromüsküler stroma, prostatik kapsül ve vasküler-sinirsel yapılar nonglandüler yapılardır.

Prostatik kapsül bezin dış yüzünün tamamına yakınını örter. Kapsül içte düz kas tabakasından, dışta kollajen membrandan oluşur. Bu yapılar prostat bezinin farklı yerlerinde farklı yoğunlukta gözlenebilir.

Santral ve periferik zonun terminal asinüsleri kapsüle uzanırken, transizyonel zonun terminal asinüsleri anterior fibromüsküler stromaya uzanır. Periüretral bezler de kapsüle uzanmazlar. Prostat bezinin apeksinde ve ejakülatör kanalların beze girdiği yerlerde kapsül bulunmaz. Bu alanlarda prostat bezinin sınırlarını tanımlamak güçtür. Bu nedenle prostat bezinde kapsül bulunmayan bu alanlardan kaynaklanan kanserlerde bez dışına uzanımı değerlendirmek zordur.

Prostat bezinin nörovasküler yapıları beze lateralinden ve bazale yakın olarak girer. Arteriyel yapılar prostat bezinin yüzeyinden ilerleyerek kapsülü penetre ederler. Bazı otonomik gangliyonlar prostat kapsülünün yüzeyinde küme halinde bulunur. Bu gangliyonlar kapsül yüzeyinde devam eden küçük trunkusları oluşturur. Trunkuslar kapsül yüzeyinde devam eder ve kapsülü penetre eden küçük dallar verir. Ekstrakapsüler trunkuslar yoğun olarak bezin lateralinden apekse ilerler. Apekten penisin bazaline uzanan dallar korpus kavernoza innerve eder. Radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonun korunması için nörovasküler demetten apekse uzanan sinir pleksusları kapsülden diseke edilmelidir.

Prostat bezi temel olarak glandüler ve epitelyal yapılardan oluşmaktadır.

1. Glandüler Yapılar:

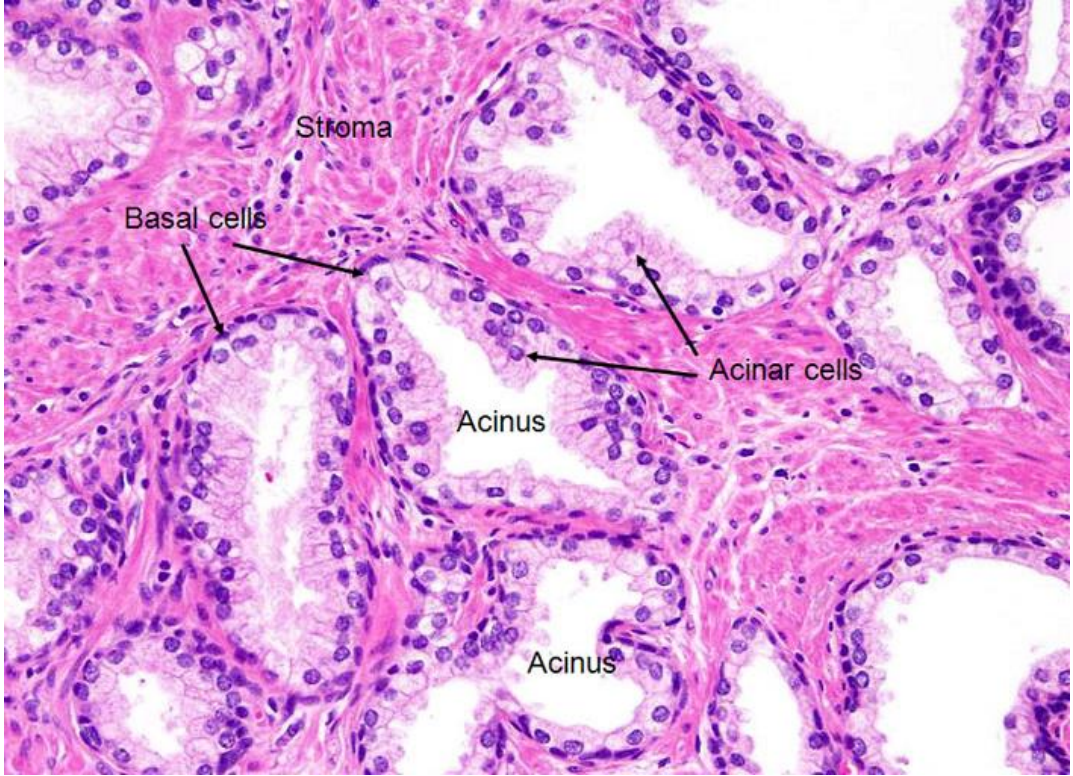
Prostat bezi yüksek depolama ve düşük salgılama kapasitesi bulunan fibromüsküler bir organdır. Duktus ve asinüsler immünohistokimyasal olarak PSA ve prostatik asit fosfataz (PAP) ile üniform granüler boyanma gösterirler. Üretra komşuluğundaki ana duktuslar dışında bezdeki diğer tüm duktus ve asinüsler sekretuar kolumnar epitel ile döşelidir.

2. Epitelyal Yapılar:

Diğer sekretuar organlar gibi prostat bezindeki sekretuar hücreler, bazal membran ve stromadan bazal hücreler ile ayrılır. Bazal hücreler bazal membrana paralel olarak yerleşir. Nükleusları filiform ve silindirik görünümündedir. Çok az miktarda sitoplazma içerirler. Bazal hücrelerin sekretuar hücreleri oluşturan kök hücreler oldukları düşünülmektedir. Ancak bu hücreler immünohistokimyasal olarak PSA ve PAP ile boyanma göstermezler.

Prostat bezinin bütün zonlarında izole endokrin-parakrin hücreler bulunur. Bu hücreler serotonin içeren granüllerden zengindir ve nöron spesifik enolaz bulundurlar. Endokrin-parakrin hücrelerin bazı alt grupları somatostatin, kalsitonin ve bombesin gibi peptid yapıdaki hormonları bulundurur. Özel immünhistokimyasal boyama yapılmadan mikroskopik olarak görülmezler. Bu hücrelerin fonksiyonları net olarak bilinmemektedir.

Prostatik üretrada ve ana proksimal duktuslarda transizyonel epitel hücreleri bulunur. Transizyonel epitel immünhistokimyasal olarak PSA ve PAP ile boyanırlar. Sitoplazmaları yetersizdir (18).



Resim 1. Normal prostat dokusuna ait histolojik görünüm.

4.1.4. Prostat Bezi Fizyolojisi

Prostat bezi semenin önemli bir kısmını üretir. Hipotalamustan ritmik olarak Luteinizan Hormon Releasing Hormon (LHRH) salgılanmasıyla hipofiz bezinden ritmik olarak Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH) salgılanır. FSH ve LH'nin etkisiyle testisten salınan testosteron, prostat bezinin büyüme ve gelişmesinden sorumludur. Ürogastron ve prostatropin prostat bezinin büyüme gelişmesine katkıda bulunan büyüme faktörleridir.

Semende bulunan bazı önemli maddeler çinko, sitrik asit, spermin, prostoglandin, kolesterol, seminin, asit fosfataz, PAP, ve PSA'dır.

Prostat bezi en yüksek çinko konsantrasyonuna sahip organlardan biridir. Semendeki çinko genitoüriner sistem enfeksiyonlarına karşı antimikrobiyal etki gösterir.

Semendeki sitrik asidin majör kaynağı prostat bezidir. Sitrik asit semendeki metal iyonlarını bağlar.

Sperminin biyolojik rolü net olarak belirlenememiştir. Ancak genitoüriner enfeksiyonlara karşı antimikrobiyal etkisi olduğu düşünülmektedir.

Semendeki kolesterol/fosfolipit oranı spermatozoayı ısı ve diğer çevresel faktörlere karşı stabilize etmeye yardımcıdır.

Seminin, semenin koagülasyon ve likefaksiyonundan sorumludur.

Asit fosfataz ve PAP glikoprotein yapıda enzimlerdir. Serumdaki düzeyleri uzun yıllar prostat kanserinin takibinde kullanılmıştır.

PSA ilk kez 1979 yılında belirlenen, prostat bezindeki duktus epitelinde bulunan bir glikoproteindir. Prostat kanserinin tanı ve takibinde kullanılabileceği kanıtlanmıştır (19).

4.2. Prostat Kanseri

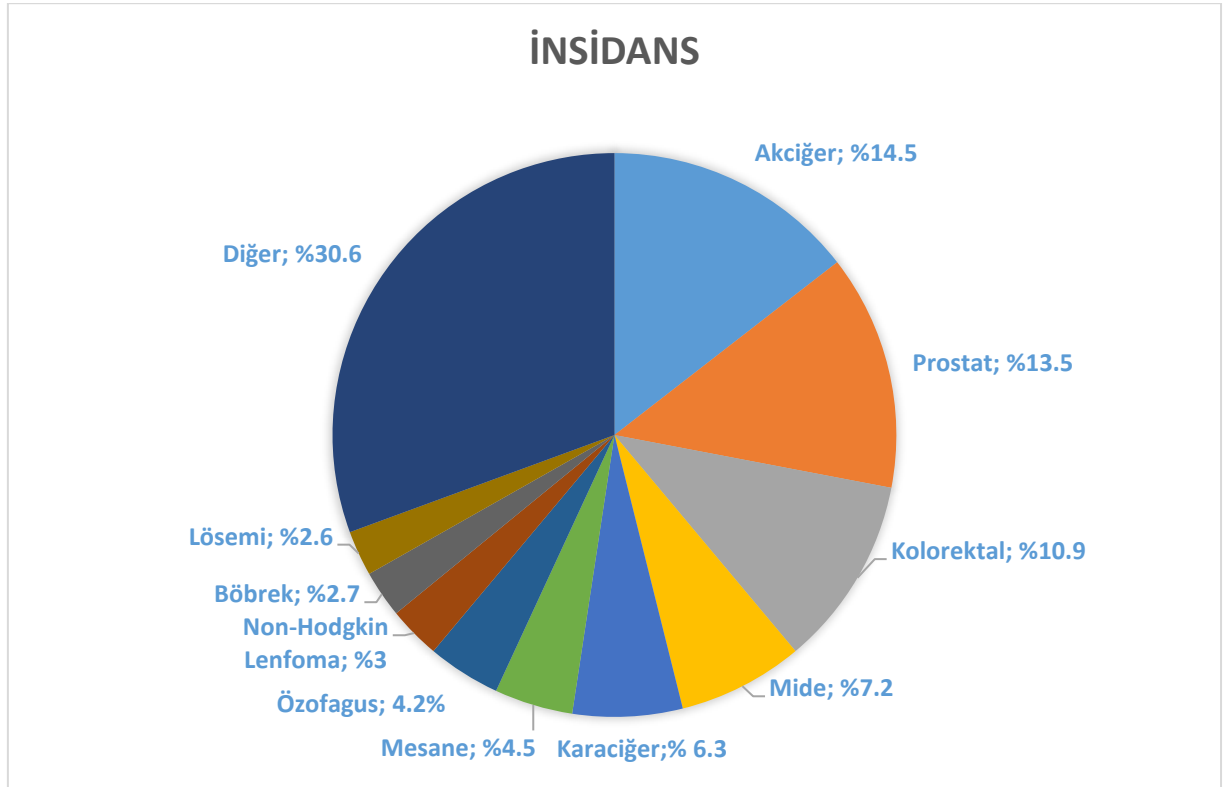
4.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) "GLOBOCAN 2018" verilerine göre tüm dünya genelinde prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignitedir. Mortalite sıralamasında ise akciğer, karaciğer, mide ve kolorektal kanserlerden sonra beşinci sırada yer almaktadır (1). Bir erkekte yaşamı boyunca prostat kanseri görülme olasılığı % 17,81'dir (20).

1948 ile 2013 yılları arasında yapılan 29 otopsi çalışmasının incelendiği bir çalışmada prostat kanserinin insidansı 30 yaş altında % 5 bulunurken, 79 yaş üzerinde % 59 olarak bulunmuştur (21).

2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri raporuna göre ülkemizde prostat kanseri global verilere benzer şekilde akciğer kanserinin ardından ikinci sıklıkta görülmektedir (2).

Prostat kanserinin insidansı PSA testinin ve BPH tedavisinde transüretral prostat rezeksiyonunun (TURP) daha yaygın uygulanmasıyla birlikte artış göstermiştir (1)(22).



Grafik 1. Erkeklerde sık görülen kanser türlerinin insidansı (IARC'nin GLOBOCAN 2018 verilerine göre, Dünya nüfusu, 100.000 kişide).

4.2.2. Prostat Kanserinde Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin insidansı çok yüksek olmasına rağmen etyolojisine dair bilinenler yeterli değildir. Genetik ve çevresel birçok faktörün prostat kanseri gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (1)(23)

4.2.2.1. Yaş

Prostat kanserinin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaşından sonra prostat kanserinin insidansı ve mortalitesi belirgin şekilde yüksektir (24).

4.2.2.2. Coğrafik Özellikler

Afro-Amerikanlarda prostat kanseri insidansı ve mortalitesi beyaz ırka göre daha yüksektir. Asya ülkelerinde prostat kanseri insidansı batı ülkelerine göre daha düşüktür (24). Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda hastalık insidansının en yüksek olduğu yerlerdir. Mortalitenin en yüksek olduğu yerler ise Afrika ülkeleridir (1).

4.2.2.3. Aile Öyküsü/Genetik Faktörler

Prostat kanseri aile öyküsü ve genetik faktörler ile ilişkilidir. Prostat kanserli hastaların yaklaşık olarak % 9'unda herediter prostat kanseri görülmektedir. Herediter prostat kanseri tanısı için üç ya da daha fazla sayıda akrabada prostat kanseri tanısı bulunmalıdır ya da en az iki akrabada 55 yaşın altında prostat kanseri tanısı konulmuş olmalıdır. Prostat kanserli hastaların % 11,8'inde HOXB13, BRCA 1 ve BRCA 2 gibi germline mutasyonlar görülmüştür (23).

4.2.2.4. Hormonlar

Androjenler prostat bezinde apopitozis ve hücre canlılığının devamı arasındaki dengeyi etkileyerek bezin büyümesinde etkili olmaktadır. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ratlara uzun dönem testosteron enjeksiyonu yapılmasının prostat kanseri gelişimini indüklediği gösterilmiştir (25). Yine ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada kastrasyonun prostat volümünü azalttığı gösterilmiştir (26). Metastatik prostat kanserli hastalarda kastrasyon sonrası serum asit fosfataz düzeylerinin azalmasıyla hastalığın androjenlere olan duyarlılığı ortaya konmuştur (27).

4.2.2.5. Diyet

Diyette yüksek miktarda yağ tüketimi prostat kanseri insidansını ve mortalitesini artırmaktadır (24)(28)(29). Diyetteki doymuş yağ asitleri ve trans yağlar prostat kanseri riskini artırırken omega 3'ten zengin besinler riski azaltmaktadır. Omega 3 ise apopitozisi indükler, karsinogenez sürecinin başlamasını önler, immün sistemi güçlendirir, araşidonik asit metabolitlerine bağlı hücre hasarı azaltır (29).

Obeziteye bağlı metabolik sendrom, insülin direnci ve kronik sistemik inflamasyon prostat kanseri riskini artırmaktadır. İnflamasyon mediyatörlerinden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-6 (IL-6) ve leptinin neoplastik değişiklikleri tetiklediği gösterilmiştir.

Selenyum, E vitamini ve karoten antioksidan etkileri nedeniyle prostat kanseri riskini azaltmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda soya ve yeşil çayı tüketiminin yüksek olduğu Asya ülkelerinde prostat kanseri insidansının daha düşük olduğu ve bu gıdaların prostat kanserine karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Nar meyvesinin in vitro olarak prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir (29).

Sigara birçok kanser türü için olduğu gibi prostat kanseri için de risk faktörüdür. Sigara içme sıklığının prostat kanserinin klinik seyrini etkilediği gösterilmiştir (30). Diyetle yüksek miktarda kalsiyum alımının da prostat kanseri gelişimi için bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (31).

4.3. Prostat Kanseri Patolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2016 yılında güncellenen prostat kanserinin histopatolojik sınıflaması tablo 1’de gösterilmiştir (32).

Tablo 1. Prostat kanserinin patolojik sınıflaması (WHO, 2016).

EPİTELİYAL TÜMÖRLER Glandüler Neoplaziler 1-Asiner Adenokarsinom -Atrofik -Psödohiperplastik -Köpuksü - Kolloid -Taşlı yüzük hücreli -Onkositik -Pleomorfik dev hücreli -Sarkomatoit 2-Prostatik intraepitelyal neoplazi-yüksek grade 3-Intraduktal karsinom 4-Duktal adenokarsinom -Kribriform -Papiller -Solid 5-Ürotelyal karsinom Skumöz Neoplaziler 1-Adenoskuamöz karsinom 2-Skuamöz hücreli karsinom Bazal hücreli karsinom NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER 1-Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom 2-İyi diferansiye nöroendokrin tümör 3-Küçük hücreli nöroendokrin harsinom 4-Büyük hücreli nöroendokrin harsinom	MEZENKİMAL TÜMÖRLER 1-Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör 2-Stromal sarkom 3-Leiomyosarkom 4-Rabdomyosarkom 5-Leiomyom 6-Anjiyosarkom 7-Sinovyal sarkom 8-Enflamatuar myofibroblastik tümör 9-Osteosarkom 10-Andiferansiye pleomorfik sarkom 11-Soliter fibröz tümör 12-Malign soliter fibröz tümör 13-Hemanjiyom 13-Granüler hücreli tümör HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER 1-Diffüz büyük B hücreli lenfoma 2-Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma 3-Foliküler lenfoma 4-Mantle hücreli lenfoma 5-Akut myeloid lösemi 6-B lenfoblastik lösemi/lenfoma DİĞER NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRLER 1-Kistadenom 2-Nefroblastom 3-Rabdoid tümör 4-Germ hücreli tümörler 5-Şeffaf hücreli adenokarsinom 6-Melanom 7-Paragangliom 8-Nöroblastom METASTATİK TÜMÖRLER
--	---

Prostat kanserinin en sık görülen histopatolojik alt tipi asiner adenokarsinomdur. Histopatolojik derecelendirme prostat kanserinin evrelemesinde ve prognoz tayininde kullanılmaktadır. Gleason derecelendirme sistemi bu alanda günümüzde en sık kullanılan histopatolojik derecelendirme sistemidir. Zaman içerisinde revizyona uğramıştır (33). En son 2014 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından revize edilmiş, 2016 yılında da WHO tarafından yayımlanan prostat ve mesane tümörleri sınıflamasında yer almıştır (32).

Gleason derecelendirmesinde 5 patern kullanılmaktadır. Patern 1 en iyi, patern 5 en kötü morfolojik alanları yansıtır. Tümörde en sık görülen patern (baskın patern) ile ikinci sıklıkta görülen paternin numaraları toplanarak Gleason skoru elde edilir. Gleason skoru 2-10 arasında değer alabilir (33).

Patern 1 iyi diferansiye üniform görünümlü bez yapılarından oluşur. Patern 2'de yine iyi diferansiye bez yapıları mevcuttur ancak daha heterojen görünümde dirler ve bezlerin sınırları daha az düzenlidir. Patern 3 orta derecede diferansiye, infiltratif yapıda ve aralarında daha fazla boşluk bulunan bez yapılarını ifade eder. Patern 4'te infiltratif, füzyon halinde ve soluk görünümlü bez yapıları bulunur. Patern 5'te anaplastik ya da minimal diferansiyasyon gösteren, prostat stromasına invaze bez yapılarından oluşur (33).

Patoloji raporları dikkate alındığında 1990'lı yıllarda Gleason skoru 2-5 arası olan rapor sıklığı yaklaşık olarak % 27 iken, bu oran 2000'li yıllarda % 0-2,7 arasında değiştiği dikkat çekmiştir. Patoloji raporlarında belirtilen en düşük Gleason skoru 6'dır. Beş yıllık biyokimyasal nüks görülme sıklığı Gleason skoru 3+4 olan hastalarda % 88, 4+3 olan hastalarda ise % 63'tür. 2014 yılında ISUP tarafından yeni Gleason histopatolojik derecelendirme sistemi tanımlanmıştır. Bu sisteme göre:

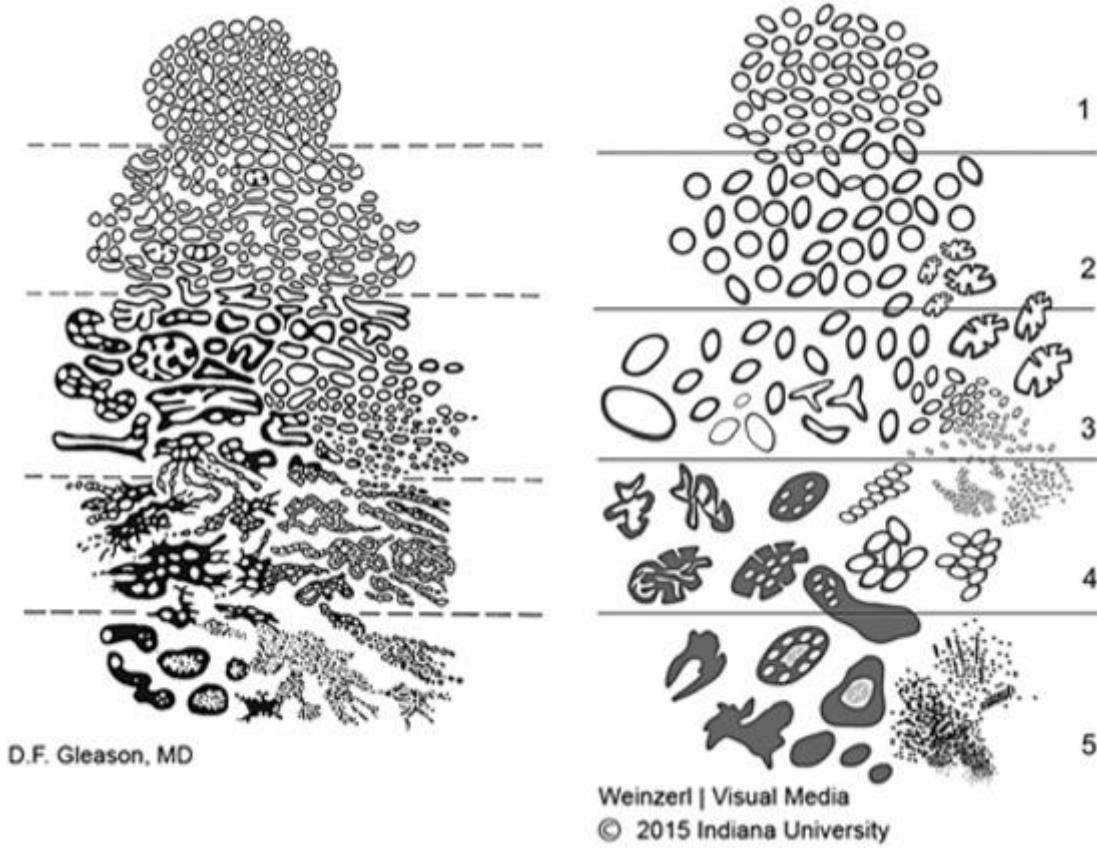
Grade 1: Gleason skoru 6 ve daha düşük

Grade 2: Gleason skoru 3+4

Grade 3: Gleason skoru 4+3

Grade 4: Gleason skoru 8

Grade 5: Gleason skoru: 9-10 (34).



Şekil 3. Prostat adenokarsinomunun paternleri. 1966 yılında ilk tanımlanan (solda) ve 2015 yılında son kez modifiye edilen (sağda) haline göre oluşturulmuş şekiller.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) proliferatif duktus ve asinüs hücrelerinden kaynaklanan prekanseröz neoplastik bir patolojidir. Düşük ve yüksek dereceli PIN olmak üzere iki alt grubu vardır. Prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi (RP) geçiren hastalarda çoğunlukla yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) odakları görülmektedir. Bu nedenle invaziv prostat adenokarsinomunun çoğunlukla HGPIN kaynaklı olduğu düşünülmektedir (35). Transrektal biyopsi sonucu üç ya da daha fazla odakta HGPIN mevcutsa biyopsi tekrarı önerilmektedir (23).

4.4. Prostat Kanserinin Klinik Bulguları

PSA ve Transrektal Ultrasonografi (TRUS) kullanımının artması sonucunda prostat bezinin parmakla rektal muayenesiyle (PRM) tespit edilemeyen erken evre nonpalpabl prostat kanserinin insidansı artmıştır. PSA ya da TRUS tek başına prostat kanserinin tanısında mükemmel değildir ancak ikisinin birlikte kullanılması PRM ile tespit edilemeyen tümör odaklarının belirlenebilmesinde etkilidir (36)(37).

Prostat kanseri asemptomatik olabileceği gibi lokal (prostat bezinin büyümesine bağlı) ya da sistemik (metastazlara bağlı) bulgular ile ortaya çıkabilir. Prostat bezinin büyümesine bağlı olarak dizüri, idrar akımında yavaşlama, pollaküri, idrar retansiyonu, noktüri, hematüri, hematospermi, kabızlık görülebilir. Bu bulguların çoğu prostat bezinin benign ya da malign hastalıklarında ortaya çıkabilir (38). Mesane boynunun obstrüksiyonuna bağlı olarak hidronefroz, oligüri, anüri, akut böbrek yetmezliği, üremi semptomları ve pulmoner ödeme bağlı nefes darlığı görülebilir. Penil tutulumu bağlı olarak penis ağrısı ve priapizm gelişebilir (39).

Metastazlar çoğunlukla pelvik bölge lenf nodlarında ve kemiklerde görülmektedir. Sıklık sırasına göre seminal vezikül, akciğer, mesane, yumuşak doku, serozal yapılar, karaciğer, üreter, sürrenal bez ve kolon tutulumları da görülmektedir (40).

Prostat kanserinin kemik metastazları sıklıkla osteoblastik karakterdedir. Ancak osteolitik ve miks osteoblastik/osteolitik metastazlar görülebilmektedir (41). Kemik metastazları 5'ten az kemik metastazı olan hastalarda görülme sıklığına göre vertebralar, kostalar ve pelvik kemiklerde; 5 ya da daha çok kemik metastazı olan hastalarda kostalar, vertebralar ve pelvik kemiklerde görülmektedir. En sık metastaz görülen vertebralar lomber vertebralardır (42). Kemik metazlarına bağlı olarak sırt ve kalça ağrısı olabilmektedir (38). Epidural vertebral metastazlarda spinal kord basısı ve buna bağlı nörolojik semptomlar görülebilmektedir. Bu hastalarda tahmini sağkalım yaklaşık olarak dört aydır (43). Kemik metastazların sık ve yaygın olarak görülmesinde kapakçık sistemi bulunmayan, femoral arterlerin vena vazorumu, periprostatik, paravertebral, intratorasik, intrakraniyal venöz yapılardan oluşan Batson pleksusunun önemli rol oynadığı düşünülmektedir (42)(44)(45).

4.5. Prostat Kanserinde Tanı

Prostat kanseri tanısında PRM, PSA, TRUS ve TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi (TRUS-Bx) en önemli testlerdir (23)(46)(47). Hastalığın kesin tanısı histopatolojik incelemeler ile konulur.

4.5.1. Parmakla Rektal Muayene

Mesane çıkışı obstrüksiyonu semptomları ile başvuran hastalara ilk olarak PRM yapılmalıdır. Prostat kanserinin PRM bulguları endurasyon, nodülarite, asimetri ve irregüleritedir (23)(48).

Prostat kanserinin PRM ile tespit edilebilmesi için tümör volümünün 0,2 mL ya da üzerinde olması gerekmektedir. Prostat kanseri vakalarının % 18'i PSA değerleri dikkate alınmaksızın şüpheli PRM bulguları ile belirlenebilmektedir. PRM bulguları şüpheli, PSA 2 ng/mL ya da altındaysa PRM'nin pozitif prediktif değeri (PPD) % 5-30'dur. Anormal PRM bulguları yüksek Gleason skoru ile ilişkilidir (23). Anormal PRM bulguları varlığında PSA'ya bakılmaksızın TRUS-Bx yapılması önerilmektedir (47).

4.5.2. PSA

4.5.2.1. PSA Hakkında Genel Bilgiler

PSA prostat bezinin epitelyal hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir (49)(50)(51)(52). Kadınlarda periüretal bezlerde ve meme dokusunda belirlenebilmiştir. Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda tespit edilen farklı özelliklerinden dolayı gama seminoprotein, protein E1, p30 ve PSA olarak isimlendirilmiştir. % 93'ü protein yapıdadır ve 237 aminoasitten içerir, % 7'si karbonhidratlardan oluşur.

PSA geni 19. kromozomun uzun kolunda bulunur. Bu gen 5 ekzon, 4 intron ve 2 promoter bölgesi ve translasyona uğramayan 3' ucundan oluşur. Promoter bölgelerinden biri androjen reseptörü içerir ve androjen-androjen reseptörü etkileşimi ile PSA geninde up-regülasyona neden olur. PSA geni, human glandüler kallikrein 1 geni (KLK2) ile % 80 homoloji gösterirken doku kallikrein (börek/prostat) geni (KLK1) ile % 68 homoloji gösterir ve KLK3 olarak isimlendirilir.

PSA, kimotripsin benzeri etki gösteren bir serin proteazdır. Semendeki pıhtılaşma faktörlerinin proteolizini ve likefaksiyonunu sağlar. Ayrıca protein C'ye bağlanarak bu proteini inhibe ettiği, TGF- β büyüme faktörünü ve parathormon ilişkili peptidi aktive ettiği, prekürsör proteinlerden vazoaktif peptidlerin oluşumunu sağladığı düşünülmektedir.

PSA serumda farklı formlarda bulunur. Bunlar serbest, alfa-1 antikomotripsine bağlı ve alfa-2 makroglobuline bağlı formlardır. Alfa-1 antikomotripsine bağlı PSA (PSA-ACT kompleksi) serumda en çok bulunan formdur. Günümüzde kullanılan laboratuvar ölçüm yöntemleri ile serbest formu ve PSA-ACT kompleksi ölçülebilmektedir (52).

4.5.2.2. Prostat Kanseri Tanısında PSA

PSA'nın yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte erken evre prostat kanseri insidansının arttığı dikkati çekmiştir. PSA yüksekliği artmış prostat kanseri riskiyle ilişkilidir. PSA 4 ng/ml ve üzerinde ve PRM'de şüpheli bulgular mevcutsa prostat kanseri görülme olasılığının % 42-72 olduğu bulunmuştur. Ancak PSA 4 ng/ml'nin altında ve PRM'de şüpheli bulgular mevcut değilse bile prostat kanserinin görülebileceği bildirilmiştir (23)(47)(53)(54).

PSA prostat bezinin benign patolojilerinde, ejakülasyon ve fiziksel aktivite gibi fizyolojik durumlarda da artabileceği için prostat kanseri tanısında spesifitesinin düşük olduğu bilinmektedir (55).

4.5.2.3. PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler

Benign prostat hiperplazisi, akut ya da kronik bakteriyel prostatit, üriner retansiyon PSA düzeylerini artıran patolojik süreçlerdendir (55)(56).

PSA iyatrojenik sebeplerle de artabilmektedir. PRM'den 5 dakika sonra PSA hafif artış gösterebilir. Ancak işlemden 24 saat sonra bakılan PSA, bazal PSA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik göstermez. Prostat masajının PSA'yı artırdığı gösterilmiştir (55)(57).

TRUS sonrasında PSA düzeyi klinik olarak anlamlı düzeyde artış göstermemektedir (55)(57).

Prostat iğne biyopsisi PSA düzeyini 4-57 kat artırabilmektedir. PSA yaklaşık 2 hafta sonra bazal düzeyine geri döner. Bu süreç bazen 4 haftaya kadar uzamaktadır. PSA kontrolü gerekiyse biyopsiden 6 hafta sonra yapılması önerilmektedir (55).

TURP sonrasında da PSA anlamlı düzeyde artmaktadır. İşlem sonrası süreçte PSA kontrolü gerekiyse 6 hafta sonra yapılması önerilmektedir (58).

Ejakülasyondan 1 saat sonra PSA düzeyleri artmakta ve 48 saat sonra bazal düzeye dönmektedir (59).

4.5.3. TRUS ve TRUS-Bx

Prostat kanserinin tanısında altın standart TRUS-Bx yöntemidir. PSA değeri ve/veya PRM sonuçlarına göre biyopsi kararı verilmektedir.

Prostat kanseri TRUS'ta hipoekoik periferik zon lezyonu olarak görülmektedir (60). Sıklıkla TRUS eşliğinde 12 kor prostat iğne biyopsisi yapılmaktadır. TRUS'ta hipoekoik alan izlenmeyen hastalarda biyopsi odakları tümör dışı ya da düşük dereceli tümör alanlarından yapılabilmektedir. Bunun tersi olarak indolen prostat kanseri de tespit edilebilmektedir. Bu nedenlerle farklı TRUS-Bx teknikleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (47). Bazı klinisyenler biyopsi için transrektal yaklaşım yerine perineal yaklaşımı tercih etmektedir. Tanısal başarı oranları her iki yaklaşım için de benzer düzeydedir (23).

4.6. Prostat Kanseri Evreleme

Prostat kanserinin klinik evrelemesinde "American Joint Committee Cancer" (AJCC) tarafından 2017 yılında yayınlanan prognostik evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sisteminde TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sistemine ek olarak PSA ve Gleason Derecesi değerleri kullanılır (61).

Tablo 2. Prostat kanserinin TNM evrelemesi.

TNM	Tanım
Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörle ilgili bulgu yok
T1	Klinik olarak palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör
T1a	TUR materyalinin %5'inde veya daha azında insidental saptanan tümör
T1b	TUR materyalinin %5'inden fazlasında insidental saptanan tümör

T1c	PSA yüksekliği sebebiyle yapılan iğne biyopsisinde tanısı konulan tümör
T2	Prostata sınırlı palpabl tümör
T2a	Bir lobun yarısından azında veya yarısında yer kaplayan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasında ancak her iki lobda bulunmayan tümör
T2c	Her iki lobda bulunan tümör
T3*	Prostat kapsülünü aşmış tümör
T3a	Mikroskopik mesane boynu invazyonu içeren ekstraprostatik yayılım (unilateral/bilateral)
T3b	Seminal vezikül tutulumu
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül harici komşu organ tutulumu; mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar tutulumu
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var
M1b	Kemik tutulumu var
M1c	Diğer alanlarda tutulum var

**Tümör prostat apeksine invaze veya prostat kapsülünü tutmuş (kapsülü aşmamış) ise T3 değil T2 olarak sınıflandırılır.*

Tablo 3. Prostat kanserinin prognostik evrelemesi, AJCC.

Prognostik Evre Grubu	T	N	M	PSA(ng/ml)	Gleason Derecesi
1	T1a-c, T2a	N0	M0	<10	1
2A	T1a-c, T2a	N0	M0	≥10<20	1
	T2b-c	N0	M0	<20	1
2B	T1-2	N0	M0	<20	2
2C	T1-2	N0	M0	<20	3
	T1-2	N0	M0	<20	4
3A	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
3B	T3-4	N0	M0	Herhangi	1-4
3C	Herhangi T	N0	M0	Herhangi	5
4A	Herhangi T	N1	M0	Herhangi	Herhangi
4B	Herhangi T	N0	M1	Herhangi	Herhangi

Avrupa Üroloji Derneği (EAU), lokal ve lokal ileri prostat kanserini biyokimyasal nüks riski açısından üç gruba ayırmaktadır. Bu gruplama için D'Amico risk sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama tablo 4'te gösterilmiştir (23).

Tablo 4. D'Amico risk sınıflaması.

	Düşük riskli	Orta riskli	Yüksek riskli	
Tanımlar	PSA <10 ng/ml Ve GS<7 Ve T1-2a	PSA 10-20 ng/ml Veya GS 7 Veya T2b	PSA >20 ng/ml Veya GS >7 Veya T2c	Herhangi PSA Herhangi GS T3-4 veya N+
	Lokalize			Lokal ileri

EAU'ya göre düşük riskli hastaların klinik evrelemesi yapılırken herhangi bir görüntüleme modalitesinin kullanılması önerilmemektedir. Orta riskli hastalarda baskın Gleason paterni 4 ise evreleme için abdominopelvik bölgeye yönelik kesitsel görüntüleme yöntemleri ve kemik sintigrafisi önerilmektedir. Bu hastalarda lokal hastalık için multiparametrik manyetik rezonans (mpMR) önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda yine lokal evreleme için mpMR, sistemik metastazlar için abdominopelvik kesitsel görüntüleme yöntemleri ve kemik sintigrafisi önerilmektedir. Kemik sintigrafisinde şüpheli aktivite tutulumları varlığında F-18 NaF (Sodyum florür) PET/BT önerilmektedir. Lenf nodu evrelemesinde PET/BT rutin olarak önerilmemektedir. Ancak orta ya da yüksek riskli hastalarda C-11 yada F-18 Kolin PET/BT'nin kullanılabileceği belirtilmektedir. Ancak kolin ile yapılan PET/BT görüntülemenin lenf nodu belirlemedeki spesifitesi yüksek olmasına rağmen ($\approx\%92$) düşük sensitivitesi ($\approx\%62$) nedeniyle klinik kullanımı kısıtlıdır (23). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda da evrelemede PET/BT görüntüleme rutin olarak önerilmemektedir. NCCN'de yer almamasına rağmen EAU'da PSMA bileşikleriyle PET/BT görüntülemenin nodal evrelemeye katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (23).

4.7. Prostat Kanserinde Tedavi

Prostat kanserinde birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Tedavi planlaması yapılırken hastanın yaşı, ortalama yaşam beklentisi, tümör evresi, risk grubu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastanın performans durumu ve eşlik eden sağlık sorunları dikkate alınmalıdır.

Tablo 5. Prostat kanserinde risk gruplarına göre tedavi seçenekleri.

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Lokal İleri Evre
Aktif izlem RP ERT veya brakiterapi Bekle ve gör	RP±PLND ERT±Brakiterapi+AHT (6 ay) Bekle ve gör	RP+PLND ERT±Brakiterapi+AHT (3 yıl) Bekle ve gör	RP+PLND ERT+AHT (3 yıl) Bekle ve gör

RP: Radikal prostatektomi, PLND: Pelvik lenf nodu diseksiyonu, ERT: Eksternal radyoterapi, AHT: Adjuvant hormonal tedavi

4.7.1. Aktif İzlem

Hastanın küratif tedavi şansını kaybetmeden yakın takip edilerek tedavisinin ertelenmesidir. Aktif izlemde amaç klinik olarak önemsiz prostat kanserinin gereksiz tedavisinin önlenmesi ve tedaviye bağlı morbiditenin en aza indirilmesidir. T1- T2a, Gleason skoru <7, PSA≤10 ng/mL, TRUS-Bx'de ≤2 kor pozitifliği ve tutulan korlarda ≤%50 tutulum, yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan hastalarda aktif izlem uygulanabilir. Hastalık PRM, PSA, biyopsi tekrarı ve mpMR ile takip edilir. Gleason skorunda, pozitif kor sayısında, pozitif korlarda tutulum yüzdesinde artış, T evresinde ilerleme durumlarında küratif tedaviye geçilmelidir. PSA artışı hastalık progresyonunu belirlemede bahsedilen diğer faktörlere göre daha az güçlü bir bulgudur (23).

TRUS-Bx ile prostat kanseri tanısı alan ve RP uygulanan hastaların yaklaşık % 43'ünde Gleason skorunda artış ve tedavi yaklaşımında değişiklik olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada RP sonrası hastaların % 29,3'ünde upgrade, % 14,3'ünde ise downgrade olduğu gösterilmiştir. Aktif izlem kararı vermede TRUS-Bx sonuçlarına ne kadar güvenilmesi gerektiği tartışmalıdır (62).

4.7.2. Bekle ve Gör

Hastalık progresyonuna bağlı lokal veya sistemik semptomlar ortaya çıkana kadar konservatif yaklaşımın uygulanmasıdır. Ortaya çıkan semptomlara yönelik semptomatik tedavi uygulanır. Yaşam beklentisi < 10 yıl, yaşı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda seçilir (63).

4.7.3. Radikal Prostatektomi

Prostat dokusunun eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostatik üretra ve seminal veziküller ile birlikte cerrahi sınır elde edilecek şekilde çıkarılmasıdır. İleri yaş ile birlikte mortalite arttığı için yaşam beklentisi 10 yıldan az olmayan hastalara uygulanır. Bu tedavide yaş sınırlaması bulunmamaktadır.

RP'nin en önemli avantajı prostat dokusunun tamamen çıkarılması nedeniyle evrelemenin en doğru şekilde yapılabilmesidir. Kısa dönemde kanama, enfeksiyon, ürinom ve lenfösel, uzun dönemde ise erektil disfonksiyon ve inkontinans en önemli komplikasyonlarıdır.

RP açık retropubik, açık perineal, laparoskopik ve robotik olarak yapılabilir (63). Bütün bu tekniklerde komplikasyon oranları ve negatif cerrahi sınır elde etme başarısı arasında farklılık saptanmamıştır (64)(65).

4.7.3.1. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (PLND)

Düşük riskli hastalarda PLND endikasyonu bulunmamaktadır. Yüksek riskli ve lokal ileri hastalıkta genişletilmiş PLND (lateralde genitofemoral sinir, medialde mesane yan duvarı, süperiorda üreter çaprazı, distalde derin inguinal lenf nodu sınır olacak şekilde tüm internal ve eksternal iliak, obturator lenf nodlarının eksizyonu) önerilmektedir. Orta riskli hastalarda ise hasta yaşı, PSA değeri, T evresi, pozitif kor sayısı, pozitif korlardaki tümör yüzdesi, Gleason skoru, Gleason derecesi gibi verilerin kullanıldığı nomogramlarda risk %5'ten fazla ise PLND önerilmektedir (63)(66)(67).

4.7.3.2. Sinir Koruyucu Cerrahi

Prostatektomi sonrası erektil fonksiyonların devam etmesi, otonom kavernöz sinirlerin korunması ile sağlanır. Bu sinirler prostatik kapsülün posterolateralinde yer alır.

T2c veya T3 hastalıkta, Gleason skoru > 7 ise ekstrakapsüler yayılım riski yüksek olduğu ve onkolojik kontrolün tam sağlanamama riskinden dolayı sinir koruyucu cerrahi uygulanmamalıdır (68)(69).

4.7.3.3. RP Sonrası Adjuvan Tedavi

RP sonrası PSA > 0,5 ölçülen hastaların % 60'dan fazlasında kurtarma radyoterapisi uygulanması ile PSA ölçülemeyecek düzeylere gerileyebilir. Bu hastaların % 80'inde ilk 5 yıl progresyonsuz sağkalım elde edilebilmektedir.

Kurtarma radyoterapisine ek olarak bikalutamid kullanılması 2 yıl, kısa etkili GnRH analogu kullanılması 6 ay sağkalım artışı sağlamaktadır (70).

4.7.4. Radyoterapi

Radyoterapi, lokalize prostat kanserinde RP ile benzer düzeyde PSA yanıtı ve sağkalım süreleri sağlayan küratif tedavi seçeneğidir. Eksternal radyoterapi ya da brakiterapi şeklinde uygulanabilmektedir. Eksternal radyoterapi çeşitlerinden yoğunluk ayarlamalı radyoterapi (IMRT) ve üç boyutlu görüntüleme eşliğinde radyoterapi (IGRT) günümüzde önerilmektedir.

Düşük riskli hastalıkta tek başına IMRT ya da brakiterapi ile küratif tedavi uygulanabilir. Orta ve yüksek riskli hastalıkta IMRT ile birlikte brakiterapi ya da adjuvan hormonoterapi (AHT) uygulanabilir. Yüksek riskli hastalıkta pelvik lenf nodlarının ışınlanması da tedaviye eklenmelidir (23)(63).

4.7.5. Brakiterapi

TRUS eşliğinde prostat dokusuna I-125 ve Pd-103 gibi radyoaktif kaynakların yerleştirilmesi ile uygulanır. Düşük riskli lokalize prostat kanserinde monoterapi olarak küratif tedavi sağlayabilir. Kontrendike olduğu durumlar şunlardır:

- Düşük sağkalım beklentisi,
- Uzak metastaz varlığı,
- Rektumun bulunmaması (geçirilmiş cerrahi vb),
- Geniş TURP defektleri (radyasyon dozimetrisini olumsuz etkilemektedir),
- Ataksi telenjiyektazi (71).

4.7.6. Kriyoterapi

TRUS eşliğinde uygulanır. İğne yardımıyla prostat bezine düşük ısıda argon ve helyum gazları uygulanır. Bu işlem kriyocerrahi ya da kriyoablasyon olarak da adlandırılmaktadır (72).

4.7.7. Yüksek Yoğunluk Odaklı Ultrasonografi (HIFU)

Enerji yüklü ultrason dalgalarının kanserli dokuya uygulanmasıdır. Öncesinde TURP uygulanması önerilmektedir. Kriyoterapi ve HIFU uygulamalarının tedavi başarısı diğer definitif tedavi yöntemleri kadar yüksek değildir (72).

4.7.8. Definitif Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Varlığında Tedavi

RP sonrası ölçülen iki PSA değerinin 0,2 mg/mL ya da üzerinde olması, RT sonrası en düşük PSA düzeyinden 2 ng/mL ya da daha fazla PSA artışı biyokimyasal nüks olarak tanımlanır (70)(73). RP sonrası biyokimyasal nüks varlığında prostatik fossaya RT, AHT ya da bekle ve gör tedavileri uygulanabilir. RT sonrası biyokimyasal nükste kurtarma RP, brakiterapi, AHT, HIFU, kriyoterapi, bekle ve gör tedavi seçenekleri uygulanabilir (63).

4.7.9. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

Tanı anında ya da definitif tedaviler sonrası metastaz tespit edilen hastalarda sürekli ya da aralıklı hormonoterapi (HT), kemoterapi (KT) ile birlikte HT uygulanabilir.

4.7.9.1. Hormonoterapi

Amaç serum testosteron düzeyinin < 50 ng/dL olacak şekilde düşürülmesidir. Altın standart bilateral orşiektomidir. Ancak medikal olarak da serum testosteron düzeyleri 50 ng/dL'nin altında tutulabilir. Bu amaçla LHRH agonist/antagonistleri ve antiandrojen ilaçlar kullanılmaktadır.

Cerrahi ve medikal hormonoterapinin ortak yan etkileri yorgunluk, seksüel disfonksiyon, anemi, kas ve kemik kitlesinin azalması, lipid metabolizmasında değişiklik görülmesidir.

4.7.9.1.1. LHRH Agonist/Antagonist İlaçlar

Homonoterapide LHRH agonistleri bilateral orşiektomiye göre cerrahi komplikasyonlarının bulunmaması, serum testosteron düzeyini geri dönüşümlü olarak düşürmeleri ve cerrahinin fiziksel-psikolojik etkilerinin bu tedavide görülmemesi nedeniyle daha ideal bir tedavi seçeneğidir.

LHRH agonistleri hipofiz bezinde LHRH reseptörlerinde down regülasyona neden olur. Uzun dönemde FSH, LH ve testosteron düzeylerinin azalmasını sağlar. Alevlenme riskinden dolayı ilk bir ay LHRH antagonistleri ile birlikte kullanılırlar.

LHRH antagonistleri hipofiz bezindeki reseptörlere bağlanarak LH, FSH ve testosteron düzeylerini hızlı bir şekilde düşürür. Alevlenme riski bulunmamaktadır (70).

4.7.9.1.2. Antiandrojen İlaçlar

Hücre çekirdeği düzeyinde dihidrotestosteron ile yarışarak androjen reseptör blokajı yaparlar. Steroid (siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat) ve nonsteroid (nilutamid, flutamid, bikalutamid) yapıda olanları bulunmaktadır. Nonsteroid antiandrojenler karaciğer toksisitesi riski taşımaktadırlar. Bu nedenle karaciğer enzimlerinin yakın takibi önerilmektedir (63)(70).

4.7.10. Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde (MKDPK) Tedavi

MKDPK tanısı koyabilmek için serum testosteron düzeyinin < 50 ng/dL ya da $< 1,7$ nmol/L olarak ölçülmesine ek olarak biyokimyasal ya da radyolojik progresyon belirlenmesi gerekmektedir.

- Biyokimyasal progresyon; birer hafta arayla ölçülen üç PSA değerinden ikisinin en düşük PSA düzeyinden en az % 50 yüksek ölçülmesidir.
- Radyolojik progresyon; kemik sintigrafisinde iki ya da daha fazla yeni kemik metastazı ya da RECIST kriterlerine göre yeni ortaya çıkan yumuşak doku lezyonu olarak tanımlanmaktadır (70).

MKDPK tanısı konulunca hasta antiandrojen bir ilaç kullanmıyorsa tedaviye antiandrojen eklenir. Eğer antiandrojen kullanımı altında progresyon gelişirse ilaç kesilmelidir. Bunun sonucunda PSA düzeyi %50'den fazla düşer ve bu süreç yaklaşık 4 ay sürer. Antiandrojen kesilmesi sonrasında progresyon gösteren hastalara östrojen ve adrenolitik gibi ikinci sıra hormonal manipülasyon ajanları başlanabilir. Ancak bu ajanlar yüksek toksisiteleri nedeniyle çok sık tercih edilmemektedir (63). Bu tedavilere rağmen progresyon gözlenen hastalarda birkaç tedavi seçeneği daha mevcuttur:

4.7.10.1. Abirateron Asetat

Androjen sentezindeki CYP17A1 enzimini inhibe ederek 17-alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitelerini bloke eder. Toplam sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı artırır (74). ACTH (adrenokortikotropik hormon) etkisiyle mineralokortikoid hormon üretimi artar, hipertansiyon, sıvı yüklenmesi, hipokalemi gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu yan etkileri önlemek için düşük doz prednizon kullanılır. Hepatotoksisite için aylık karaciğer enzim takibi yapılmalıdır (4).

4.7.10.2. Enzalutamid ve Bicalutamid

İkinci jenerasyon androjen reseptör inhibitörleridir. Reseptöre bağlanarak nükleer translokasyonu önlerler. Enzalutamidin reseptör afinitesi bicalutamidden daha yüksektir (4). Hayat kalitesini, toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı artırır (70).

4.7.10.3. Dosetaksel ve Kabazitaksel

Mikrotübül fonksiyonunu bozarak mitoz hücre bölünmesini inhibe eden ajanlardır. İlk sıra kemoterapide dosetaksel sonrası PSA yanıtı gözlenen hastaların % 60'ında MKDPK geliştiğinde dosetaksel ile PSA düşüşü görülmektedir. Dosetaksele dirençli hastalarda kabazitaksel toplam sağkalımı artırır (70). Kabazitakselin ağrı semptomunu azalttığı da gösterilmiştir (75).

4.7.10.4. Sipuleucel-T

MKDPK'de sağkalımı uzattığı gösterilen ilk immünoterapi ajanıdır (4). Aseptomatik ya da minimal semptomatik hastalarda uygulanabilir. Periferel kandan elde edilen otolog antijen sunan hüceler ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ile füzyon halindeki prostatik asit fostataz kompleksi (güçlü bir immün sistem uyararı) içeren kanser aşısıdır. En sık yan etkileri infüzyondan bir gün sonra görülen titreme, ateş, yorgunluk, mide bulantısı ve baş ağrısıdır (76).

4.7.10.5. Radyum-223 Diklorid

Hedefe yönelik, alfa ışıması yapan radyonüklid ajandır. Osteoblastik kemik metabolizmasının yoğun olduğu metastatik odaklara yönelik selektif bir ajandır. Kalsiyum ile benzer şekilde yeni oluşan kemik matriksine bağlanır. DNA'da çift zincir kırıkları ile yüksek sitotoksik etki oluşturur. Alfa ışınlarının menzili < 100 µm olduğu için yüksek toksisite riski taşımaz (77).

Radyum-223 diklorid, viseral organ metastazı olmayan, sadece kemik metastazlı MKDPK tanılı hastalarda toplam sağkalımı artırır (4)(70)(77).

4.7.10.6. Kemik Koruyucu Tedaviler

MKDPK tanılı hastalarda spinal kord basısı, patolojik fraktür, kemik metastazlarına yönelik cerrahi ya da RT gereksinimi zoledronik asit kullanan hastalarda kullanmayanlara göre daha ileri dönemde ve daha az düzeyde görülmektedir. Ancak bu ajanın sağkalıma katkısı bulunmamaktadır. Çenede osteonekroz bilinen önemli yan etkisidir. Diş ya da çene cerrahisi, diş enfeksiyonu geçirenlerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Tedaviye başlanmadan önce diş muayenesi ve tedavi esnasında da takip muayenelere ihtiyaç duyulmaktadır (4)(70)(78).

Denosumab, reseptör RANKL için geliştirilen monoklonal insan antikorudur. Osteoklast inhibisyonu ile kemik rezorbsiyonunu önler. Spinal kord basısı, patolojik fraktür, kemik metastazlarına yönelik cerrahi ya da RT gereksinimini azaltmada zoledronik asitten daha etkin bulunmuştur. Ancak sağkalımı artırmamaktadır (70).

4.7.10.7. Lutesyum 177 Prostat Spesifik Membran Antijen (Lu-177 PSMA)

Lu-177'nin fiziksel yarı ömrü 6,7 gündür. Maksimum beta enerjisi 0,497 MeV'dir. Bu bozunum Lu-177'nin esas radyoaktif bozunumudur (%76 abundans). 113 ve 208 keV'lik gama ışınları yapar, bu ışınlar nedeniyle gama kamera altında görüntülenebilmektedir (79).

Lu-177 PSMA tedavisi selektif olarak metastatik tümör odaklarını hedefleyen, sağlam dokuya etkisi daha az olan internal radyoterapi uygulamasıdır. PSMA eksprese eden metastatik odakların hücre zarındaki reseptörüne bağlandıktan sonra internalize olup hücre ışınlayıcı etkisini göstermektedir.

Lu-177 PSMA ile radyonüklid tedavi hakkında henüz etkinlik ve güvenlik sonuçları yayımlanmış bir faz 3 çalışma bulunmamaktadır. Ancak yapılan birçok çalışma ile etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar tedavi sonrası PSA'da hastaların yaklaşık %80'inde herhangi bir düzeyde, hastaların %32 – 60'ında ise %50 ya da daha fazla azalma bildirmişlerdir.

İlk kür sonrasında PSA düşüşü gözlenen hastalarda daha uzun sağkalım sürelerine ulaşıldığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Özellikle ilk kürden sonra %50 ya da daha fazla PSA yanıtı gözlenen hastalarda toplam sağkalımın uzadığı retrospektif çalışmalar ile gösterilmiştir.

Biyokimyasal yanıt ve sağkalım artışı sağlamasının yanı sıra metastatik kemik ağrılarını azaltabilmektedir. Dozimetrik çalışmalar ile radyasyon absorpsiyon dozları en yüksek olan organlar parotis bezleri ($1,17 \pm 0,31$ mGy/MBq) ve böbrekler ($0,88 \pm 0,40$ mGy/MBq) olarak bulunmuştur. Kemik iliğinin radyasyon absorpsiyon dozu ise çok daha düşük bulunmuştur ($0,03 \pm 0,01$ mGy/MBq).

Ağız kuruluğu sık görülen bir yan etkidir ancak hastaların çoğunda takip sürecinde bu yan etkinin azaldığı gözlenmiştir. Lu-177 PSMA infüzyonu öncesinde tükürük bezlerine soğuk uygulanması bezlerde vazokonstriksiyona neden olarak radyofarmasötüğün tükürük bezlerinde tutulumunu ve ağız kuruluğunu azaltabilmektedir.

Yorgunluk da sık gözlenen bir yan etkidir. Radyofarmasötik infüzyonundan sonra sıklıkla 24-48 saat içerisinde bulantı görülebilmektedir ancak gerek premedikasyonla gerekse semptomatik tedaviyle kontrol altına alınabilmektedir.

En sık görülen ciddi toksisite ise hematotoksisitedir. Buna rağmen CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) kriterlerine göre 3. ya da 4. derece hematotoksisite ve nefrotoksisite sık değildir. Yaygın kemik metastazı olan ve tedavi öncesi kemik iliği rezervi düşük olan hastalarda hematotoksisite riski artmaktadır. İlgili literatür incelendiğinde

Lu-177 PSMA tedavisine bağlı akut dönemde ölüm bildirilmemiştir. Lu-177 PSMA tedavisi öncesinde hastaların önceki basamak tedaviler altında biyokimyasal ya da radyolojik olarak progresyon göstermesi, metastatik odakların Ga-68 PSMA PET/BT’de gösterilebilir olması gerekmektedir (6)(7)(10)(80)(81)(82)(83).

4.8. Prostat Spesifik Memran Antijeni (PSMA)

Glutamat karboksipeptidaz II adıyla da bilinir. N-asetil-alfa-linked asidik peptidaz (NAALADaz) ve folat hidrolaz (FOLHI) enzim aktiviteleri bulunan bir serin proteaz türü enzimdir. Kısa bir N-terminal sitoplazmik komponenti (1-19 aa), tek heliksli transmembran komponenti (19-43 aa), geniş bir ekstraselüler komponenti (44-750 aa) bulunmaktadır.

Prostat epitelinde, sinir sisteminde (astrosit ve schwann hücrelerinde), böbrekte proksimal tübül hücrelerinde, ince bağırsakta, endometriyal gland hücrelerinde, testiste, mesanede, pankreasın islet hücrelerinde, kalpte ve gastrointestinal gangliyon hücrelerinde eksprese edildiği immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir.

Neovaskülarizasyon gösteren bazı malign tümörlerde (baş-boyun, cilt, özofagus ve mesanenin skuamöz hücreli karsinomunda; özofagus, mide, ince bağırsak, kolon, mesane, pankreas, safra kesesi, prostat, akciğer ve tükrük bezi adenokarsinomunda; küçük hücreli akciğer karsinomunda, tiroid papiller ve foliküler karsinomunda, beyin tümörlerinden glioblastom ve astrositomda, malign mezotelyomada, medüller tiroid kanserinde, bazal hücreli deri karsinomunda, farinksin lenfoepiteloid karsinomunda), benign neovaskülarizasyon izlenen durumlarda eksprese edildiği bilinmektedir (84)(85)(86)(87).

Prostat kanserinin radyonüklidlerle görüntüleme ve tedavisi için küçük molekülü PSMA inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu inhibitörler glutamat-üre-lizin dimerlerinden oluşmaktadırlar. PET görüntülemeye Ga-68 PSMA-11 (PSMA-HBED-CC), Ga-68 PSMA-617, Ga-68 PSMA I&T ve F-18 DCFPyL kullanılır. Radyonüklid tedavide ise Lu-177 PSMA 617, Lu-177 PSMA I&T ve Lu-177 J591 kullanılmaktadır. Lu-177 J591 ile tedavide yüksek düzeyde irreversibl hematotoksisite görülmüştür (88).

Prostat kanserinin yönetiminde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemenin son zamanlarda sık kullanılması ile birlikte prostat kanseri dışında PSMA ekspresyonu gösteren birçok patoloji ortaya konulmuştur. PSMA ekspresyonu gösteren benign patolojilerden bazıları: sarkoidoz (89)(90), antrakozis (91), serebral subakut kortikal infarkt (92), desmoid tümör (93), ekstraosseöz vertebral hemanjiyom (94)(95), tiroid folliküler adenomu (96), kemik fraktürleri (97)(98)(99), Paget hastalığı (100)(101)(102)(103)(104), schwannom (105), sigmoid kolon divertikülü (106), subkutan lobüler kapiller hemanjiyom (107). PSMA ekspresyonu gösterebilen malign tümörler: fibröz displazi zemininden gelişen osteosarkom (108), folliküler lenfoma (109), hepatoselüler karsinom (110), kolanjiyoselüler karsinom (111), metastatik diferansiye tiroid karsinomu (112), multipl myelom (113)(114).

4.9. Ga-68 PSMA PET/BT

Ga-68 PSMA PET/BT prostat kanserinin evrelemesinde, biyokimyasal rekürrens durumunda metastatik odakların belirlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde başarıyla kullanılan moleküler görüntüleme yöntemidir.

Von Eyben ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat bezindeki tümör odaklarını belirlemede sensitivitesini %70, spesifitesini %84 bulmuşlardır (115). Aynı çalışmada primer evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT'nin pelvik lenf nodu metastazı belirlemedeki sensitivitesi %61, spesifitesi ise %97 bulunmuştur. Biyokimyasal rekürrens tespit edilen hastalarda konvansiyonel görüntüleme tetkikleri ile metastaz belirlenemeyen hastaların yaklaşık olarak %81'inde düşük serum PSA düzeylerinde dahi Ga-68 PSMA PET/BT ile metastatik odaklar tespit edilebilmiştir. Literatürdeki farklı çalışmalarda biyokimyasal rekürrens varlığında Ga-68 PSMA PET/BT'nin rekürrens alanını belirlemedeki sensitivitesi %33,3-100, spesifitesi $\geq$ %90 olarak bildirilmiştir (115)(116)(117)(118).

Metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT tedavi yanıtını değerlendirme amaçlı da kullanılabilmektedir. Ga-68 PSMA PET/BT ile BT'nin biyokimyasal tedavi yanıt sonuçları ile korelasyonları araştırılmış, Ga-68 PSMA PET/BT'nin biyokimyasal tedavi yanıtları uyumu BT'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak prostat kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirmede PERCIST kriterleri yetersiz kalabilmekte, PSMA tümör volümü (PSMA-TV) ve tüm vücut PSMA (TL-PSMA) yükü gibi volümetrik parametrelerin kullanımı önerilmektedir (119)(120)(121).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

“Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Lu-177 PSMA Tedavisinin Etkinlik, Nefrotoksisite ve Hematotoksisitesinin Değerlendirilmesi” isimli çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.11.2019 tarih ve 2019/27-43 karar numarası ile onaylanmıştır.

5.1. Hasta Grubu

Ga-68 PSMA PET/BT ile PSMA ekspresyonu gösteren multipl metastatik odaklar tespit edilen, ilk iki sıra hormoneterapi ve kemoterapi sonrası radyolojik ya da biyokimyasal progresyon gösteren, kliniğimizde 13.10.2015 - 19.10.2018 tarihleri arasında Lu-177 PSMA tedavisi uygulanan 56 hasta belirlenmiştir. Tüm hastaların tedavi öncesi serum PSA, LDH, ALP, BUN, Cr, eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon oranı) değerleri ve hemogram parametreleri hastane bilgi yönetim sisteminde (HBYS) mevcuttu. 8 hastanın tedavi sonrası takip kan değerlerine ulaşamadığı için bu hastalar çalışma dışı bırakılmış, tedavi öncesi ve takip kan değerleri elde edilen 48 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

5.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ga-68 PSMA PET/BT

5.2.1. Ga-68 PSMA PET/BT Çekim Protokolü

Hastalara 2,5-3,5 mCi Ga-68 PSMA damar yolu yardımı ile intravenöz olarak uygulanmıştır. Enjeksiyondan yaklaşık bir saat sonra Philips Gemini TOF 16 Slices PET/BT cihazı ile verteksten her iki ayak parmak uçlarına kadar, her yatak pozisyonu 1,5 dk olacak şekilde PET/BT görüntüleme yapılmıştır.

5.2.2. Ga-68 PSMA PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Görüntüler iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Fizyolojik dağılım bölgelerine uymayan, zemin aktiviteden fokal olarak seçilebilen aktivite tutulumları lokal nüks ya da prostat kanseri metastaz açısından anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hastalar Ga-68 PSMA tutulumlarına göre lokal nüks ve metastaz odakları açısından değerlendirilmiştir. Lokal nüks için total prostatektomi geçirmemiş hastalarda prostat bezi ve/veya seminal veziküllerde, total prostatektomi geçiren hastalarda prostat lojunda Ga-68 PSMA tutulumu olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. Metastaz durumlarına göre sadece kemik metastazı olanlar, sadece lenf nodu metastazları olanlar, sadece kemik ve lenf nodu metastazı olanlar, viseral organ metastazı olanlar (kemik ve lenf nodu metastaz durumuna bakılmaksızın) olarak gruplanmıştır. Hastaların lokal nüks alanından, lenf nodu, kemik, akciğer, karaciğer ve diğer viseral organ metastazlarının her birinden elde edilen en yüksek SUV değerleri kaydedilmiştir. Ga-68 PSMA PET/BT’de kemik metastazı olan hastalar metastaz bulunan kemik sayısına göre “20 ya da daha az sayıda kemik metastazı olanlar” ve “20’den fazla kemik metastazı olanlar” olarak gruplandırılmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT’de lenf nodu metastazı olan gruplar “ekstraabdominopelvik lenf nodu metastazı olanlar” ve “ekstraabdominopelvik lenf nodu metastazı olmayanlar” şeklinde gruplandırılmıştır.

5.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerleri

Tüm hastaların Lu-177 PSMA tedavisi uygulanmadan yaklaşık iki saat önce ve her bir kür Lu-177 PSMA tedavisi uygulanandıktan 6-8 hafta sonraki PSA, LDH, ALP, BUN, Cr, eGFR, hemoglobin değerleri ve lökosit, platelet sayıları HBYS verileri incelenerek kaydedilmiştir.

5.3. Hastanın Lu-177 PSMA Tedavisi İçin Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Ga-68 PSMA PET/BT ile PSMA ekspresyonu gösteren multipl metastatik odakları belirlenen hastalardan;

- Hb değeri > 9 g/dL
- Lökosit sayısı > 3500 μL^{-1}
- Platelet sayısı > 75000 μL^{-1}
- GFR > 40 ml/dk
- Karnofsky performans skoru > %50

- Beklenen yaşam süresi > 6 ay

olanlar Lu-177 PSMA tedavisi için uygun olarak değerlendirilmiştir.

5.4. Lu-177 PSMA'nın Sentezi

Lu-177 PSMA tam otomatik sentez ünitesinde (Scintomics, Almanya) elde edilmiştir. HPLC (High Performance Liquid Chromatography) ile bağlanma etkinliği $\geq$ %95 olan radyofarmasötikler tedavi için uygun olarak değerlendirilmiştir.

5.5. Lu-177 PSMA'nın Uygulanması ve Bir Sonraki Tedavinin Planlanması

Her bir kür için hastaların Radyonüklid Tedavi Merkezi'ne yatışları yapılmıştır. Mide bulatısı ve kusma premedikasyonu için granisetron 100 cc % 0,9 NaCl çözeltisi içerisinde intravenöz olarak uygulanmıştır. Bir saat sonra standart olarak 200 mCi Lu-177 PSMA hastalara intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır. İnfüzyondan 2-4 saat sonra olası elektrolit dengesizliği için serum kalsiyum, sodyum ve potasyum değerleri kontrol edilmiştir. Granisetron premedikasyonuna rağmen mide bulantısı ve kusma şikayeti olan hastalara 30 mg oral metoklopramid tedavisi uygulanmıştır.

Hastalar Radyonüklid Tedavi Merkezi'nde bir gece yatırılarak gözlemlenmiş, durumu stabil olan hastalar ertesi gün Lu-177 PSMA infüzyonundan sonra 24. saatte tüm vücut sintigrafik görüntüleri alındıktan sonra taburcu edilmiştir.

Lu-177 PSMA tüm vücut sintigrafik görüntüleme Philips Jetstream AZ Dual Head gama kamerada medium energy general purpose kolimatör ile 208 KeV fotopik değeri ve % 15 pencere aralığı ile yatak hızı 10 cm/dakika olacak şekilde yapılmıştır.

Hastaların tedaviden iki hafta sonra poliklinik kontrolünde genel durumları değerlendirilmiş, kontrol serum PSA, LDH, ALP, BUN, Cr, eGFR, hemoglobin değerleri ve beyaz küre, platelet sayıları değerlendirilmiştir. Tedaviyi tolere edebilen hastalarda laboratuvar parametrelerinde ve genel durumunda bozulma olmadıysa ilk kürden 6-8 hafta sonrasına diğer kür için planlama yapılmıştır.

5.6. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 48 hastada Lu-177 PSMA tedavisinin etkinliği esas olarak Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) kriterlerine göre serum PSA düzeylerindeki değişikliklere bakılarak değerlendirilmiştir. Buna göre tedavi sonrasında PSA'da %50 ya da üzerinde bir azalma tedavi yanıtı, %25 ya da üzerinde bir artış hastalık progresyonu, diğer düzeylerdeki değişimler stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca takip süresince 21 hastaya ait tedavi yanıtını değerlendirme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki mevcuttur. Bu hastalarda tedavi yanıtı hem serum PSA düzeylerine göre hem de PET/BT sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. PET/BT ile yanıt değerlendirmede F-18 FDG PET/BT'de kullanılan PERCIST kriterleri kullanılmıştır. PSA'ya göre ve PERCIST kriterlerine göre yapılan tedavi yanıtı değerlendirmeleri birbiriyle karşılaştırılmış, sonuçlarda karşılaşılabilecek olası uyumsuzluk durumlarının nedenleri incelenmiştir.

5.7. Nefrotoksisite ve Hematotoksisitenin Değerlendirilmesi

Bazal ve tedavi sonrası serum BUN, Cr, eGFR, hemoglobin değerleri, lökosit ve platelet sayıları incelenmiştir. Toksisite varlığının ve düzeyinin belirlenmesi için Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0) kriterleri kullanılmıştır (122).

Üç ya da daha az sayıda kr alanlar ile ten fazla kr alan hastaların BUN, Cr, eGFR, Hb değerleri ile platelet sayıları arasında fark olup olmadığı irdelenmiştir.

5.8. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı verileri elde etmek ve istatistik analiz yapmak için IBM SPSS Versiyon 24.0 programı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistik verileri belirtilirken, verilerin normal dağılıma uygun olarak dağıldığı değişkenlerde ortalama değerler (mean), verilerin normal dağılıma uygun olarak dağılmadığı değişkenlerde ise ortanca (medyan) değerler bildirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların toplam sağkalım (TSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) analizleri Kaplan Meier sağkalım analiz testi kullanılarak yapılmıştır. Toplam sağkalım süresi hesaplanırken hastaların ilk kür Lu-177 PSMA tedavisi aldığı tarih ile ölüm tarihleri arasındaki zaman hesaplanmıştır. Çalışmanın sonlandırıldığı tarihte hayatta olan hastalar için ise ilk kür Lu-177 PSMA tedavisi aldığı tarih ile çalışmanın sonlandırıldığı tarih arasındaki zaman farkına bakılarak toplam sağkalım hesaplanmıştır. Progresyonsuz sağ kalım hesaplanırken hastaların ilk kür Lu-177 PSMA tedavisi aldığı tarih ile PSA'da bazal değere göre %25 ya da üzerinde artış ya da kontrol Ga-68 PSMA PET/BT'de progresyon belirlenen tarih göz önünde bulundurulmuştur. Hasta yaşı, Gleason derecesi, lokal nüks olması, metastaz yerleri (sadece kemik, sadece lenf nodu, kemik ve lenf nodu, viseral organ), lenf nodu metastaz bölgeleri, kemik metastazı sayısı, ilk kürdeki PSA değişiminin TSK ve PSK'ye etki edip etmediğini belirlemek için her bir faktör için Kaplan Meier sağkalım analizi uygulanmıştır. TSK'ye etki eden bağımsız risk faktörlerini belirleyebilmek için Cox regresyon analizi uygulanmış, $p < 0,05$ olması anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Nefrotoksisite değerlendirilirken hastaların tedavi öncesi bazal BUN, Cr ve eGFR değerleri ile en son kür sonrası aynı laboratuvar değerleri Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır. Hematotoksisite değerlendirilirken tedavi öncesi hemoglobin değeri, lökosit ve platelet sayıları tedavi sonrası aynı hemogram parametreleri ile Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Wilcoxon testinde $p < 0,05$ olması gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık olduğunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Kemik metastaz sayısı 20'den az olan hastalar ile 20 ya da üzerinde olan hastaların hematotoksisite oranları ki-kare analizi ile karşılaştırılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Tüm Hastalara Ait Genel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaş değeri 68 (49-88)'dir. Hastaların 39'u (%81,2) TRUS-Bx ile, 5'i (%10,4) TURP ile, 4'ü (%8,3) RP ile prostat adenokarsinom tanısı almıştır. Hastaların medyan Gleason derecesi 4'tür.

Hastaların tedavi öncesi medyan PSA değeri 58 ng/mL (0,5-2345 ng/mL), medyan LDH değeri 240 IU/L(145-3256 IU/L), medyan ALP değeri 143 IU/L (48-3424 IU/L) idi.

48 hastaya toplam 178 kür Lu-177 PSMA tedavisi uygulanmıştır. Her kürde standart olarak 200 mCi Lu-177 PSMA kullanılmıştır. 6 hastaya 1 kür, 8 hastaya 2 kür, 13 hastaya 3 kür, 7 hastaya 4 kür, 6 hastaya 5 kür, 1 hastaya 6 kür, 3 hastaya 7 kür, 4 hastaya 8 kür Lu-177 PSMA tedavisi verilmiştir. Hastalara uygulanan kür sayısının medyan değeri 3 (1-8)'tür.

Tedavi öncesi çekilen Ga-68 PSMA PET/BT'ye göre yapılan değerlendirmede hastaların 27'sinde (%56) lokal nüks belirlenmiştir. 42 hastada (%87,5) kemik metastazı, 32 hastada (%66,7) lenf nodu metastazı, 15 hastada (%31,3) viseral organ metastazı tespit edilmiştir. Organ bazlı değerlendirmede 6 hastada (%12,5) akciğer, 5 hastada (%10,4) karaciğer, 5 hastada (%10,4) sürrenal bez, 2 hastada (%4,1) penis metastazı görülmüştür.

Hastalar Ga-68 PSMA PET/BT ile yapılan değerlendirmede metastaz bölgelerine göre gruplanmıştır. 12 hastada (%25) pür kemik metastazı, 2 hastada (%4,1) pür lenf nodu metastazı, 17 hastada (%35,4) kemik ve lenf nodu metastazları, 15 hastada (% 31,3) viseral organ metastazı görülmüştür.

Kemik metastazı olan hastaların 9'unda (%21,4) 20'den fazla kemikte metastaz görülürken, 33'ünde (%78,6) 20'den az kemik metastazı görülmüştür.

Lenf nodu metastazı olan hastaların metastatik lenf nodu bölgeleri değerlendirilmiştir. 10 hastada (%31,3) abdominopelvik lenf nodu metastazı, 22 hastada (%68,7) ekstraabdominopelvik lenf nodu metastazı belirlenmiştir.

6.2. Etkinlik, Toplam Sağkalım, Progresyonsuz Sağkalım

Hastaların tedavi öncesi öncesi medyan PSA değeri 58 ng/mL (0,5-2345 ng/mL), ortalama PSA değeri $287,8 \pm 502,3$ ng/mL, en son tedavi sonrası ise medyan PSA değeri 68 ng/mL (0,1-3250 ng/mL), ortalama PSA değeri 347,8 idi. Tedavi öncesi ve en son kür sonrası PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,649).

Hastaların en son tedaviden 6-8 hafta sonraki PSA değerleri ile bazal PSA değerleri arasındaki fark incelenmiştir. Bir hastanın tedavi öncesi PSA'sı 2345 ng/mL, en son PSA değeri >1510 ng/mL olduğu için nihai PSA yanıtı değerlendirilememiştir. 15 hastada (%33,3) tedavi öncesine göre %50 ya da üzerinde azalma (PCWG-3'e göre tedaviye yanıt), 22 hastada (%47,8) %30 ya da üzerinde, 24 hastada ise (%52) herhangi bir düzeyde PSA düşüşü görülmüştür. 11 hastada (%24,4) PSA değerlerinde %50'den fazla olmayan azalma ya da % 25'ten fazla olmayan artış (PCWG-3'e göre stabil hastalık), 19 hastada ise (%42,3) %25'ten fazla artış (PCWG-3'e göre progresyon) tespit edilmiştir.

İlk kür sonrası PSA yanıtları incelendiğinde 14 hastada (%30,4) %50 ya da üzerinde PSA düşüşü görülmüştür. Bu hastaların 9'unda (%64,2) en son kür sonrası PSA'da bazal PSA'ya göre %50 ya da üzerinde düşüş, 4'ünde (28,6) %50'den fazla olmayan azalma ya da %25'ten fazla olmayan artış, 1'inde (%7,1) %25 ya da üzerinde artış belirlenmiştir. Bu ilk kür sonrası %50 ya da üzerinde PSA düşüşü görülen 14 hastanın 13'ünde (%92,9) radyonüklid tedavi süreci sonunda PSA düzeyleri bazale göre azalmış ya da stabildir, PSA kontrolü sağlanmıştır.

İlk kür sonrası %50 ya da üzerinde PSA düşüşü olmayan hastaların 3'ünde (%9,3) en son kür sonrası PSA'da bazal PSA'ya göre %50 ya da üzerinde düşüş, 6 hastada (%18,7) %50'den fazla olmayan azalma ya da %25'ten fazla olmayan artış, 23 hastada (%72) %25 ya da üzerinde artış görülmüştür. Bu gruptaki 32 hastanın 9'unda (%28) radyonüklid tedavi süreci sonunda PSA kontrolü sağlanmıştır.

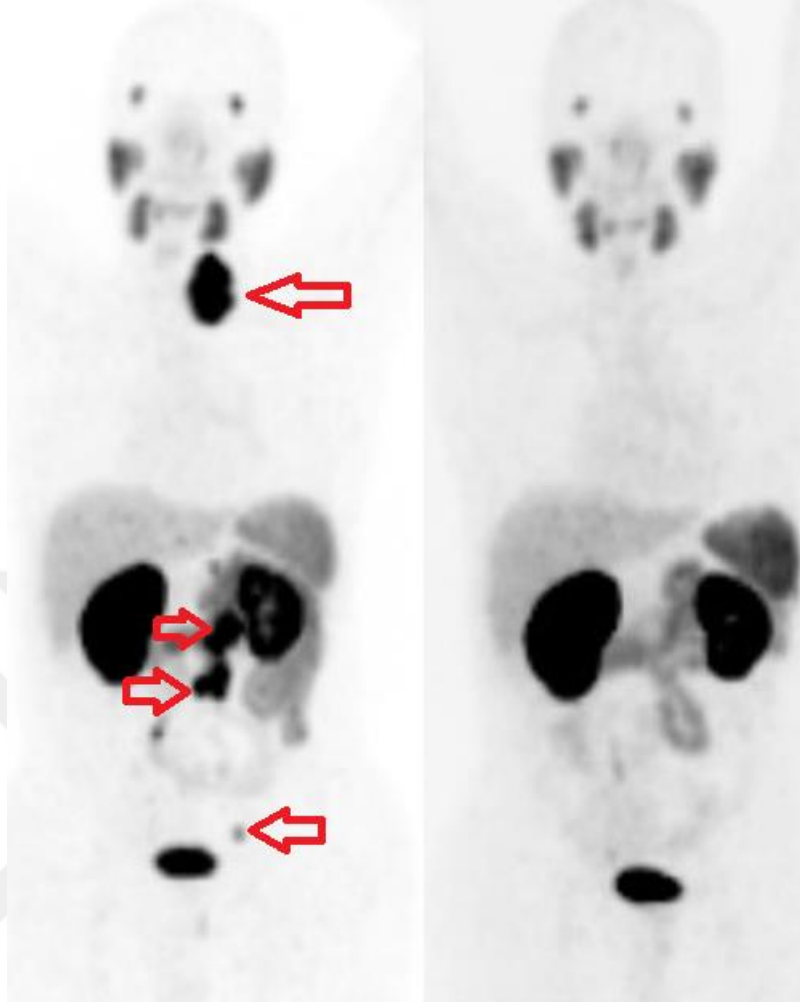
İlk kür sonrası %50'den fazla olmayan azalma ya da %25'ten fazla olmayan artış görülen hastaların 3'ünde (%21,4) en son kür sonrası PSA'da bazal PSA'ya göre %50 ya da üzerinde düşüş, 4 hastada (%28,6) %50'den fazla olmayan azalma ya da %25'ten fazla olmayan artış, 7 hastada (%50) %25 ya da üzerinde artış görülmüştür. Bu gruptaki 14 hastanın 7'sinde (%50) radyonüklid tedavi süreci sonunda PSA kontrolü sağlanmıştır.

İlk kür sonrasında herhangi bir düzeyde PSA düşüşü gözlenen hastaların 12'sinde (%50) en son kür sonrası PSA'da bazal PSA'ya göre %50 ya da üzerinde düşüş, 8'inde (%33,3) % 50'den fazla olmayan azalma ya da % 25'ten fazla olmayan artış, 4'ünde (%16,7) % 25 ya da üzerinde artış görülmüştür. Bu grupta 20 hastada (%83,3) radyonüklid tedavi süreci sonunda PSA kontrolü sağlanmıştır.

İlk kür sonrasında PSA'da %25 ya da üzerinde artış görülen 1 hastada (%5,9) en son kür sonrası PSA'da bazal PSA'ya göre %50 ya da üzerinde düşüş, 2 hastada (%11,8) %50'den fazla olmayan azalma ya da %25'ten fazla olmayan artış, 14 hastada (%82,3) %25 ya da üzerinde artış saptanmıştır. Yani sadece 3 hastada (%17,7) radyonüklid tedavi süreci sonunda PSA kontrolü sağlanmıştır. Bulgular tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. İlk kür sonrası PSA değişimleri ile nihai PSA yanıtları.

		İlk kür sonrası-en son kür sonrası PSA değişimi (PCWG-3 kriterlerine göre tedavi yanıt grupları)			
		Yanıt n (%)	Stabil n (%)	Progresyon n (%)	n
İlk kür sonrası PSA değişimleri	%50'den fazla düşüş	9 (64,3)	4 (28,6)	1 (7,1)	14
	Herhangi bir düzeyde düşüş	12 (50)	8 (33,3)	4 (16,7)	24
	%50'den fazla olmayan düşüş- %25'ten fazla olmayan artış	3 (21,4)	4 (28,6)	7 (50)	14
	%25'ten fazla artış	1 (5,9)	2 (11,8)	14 (82,3)	17



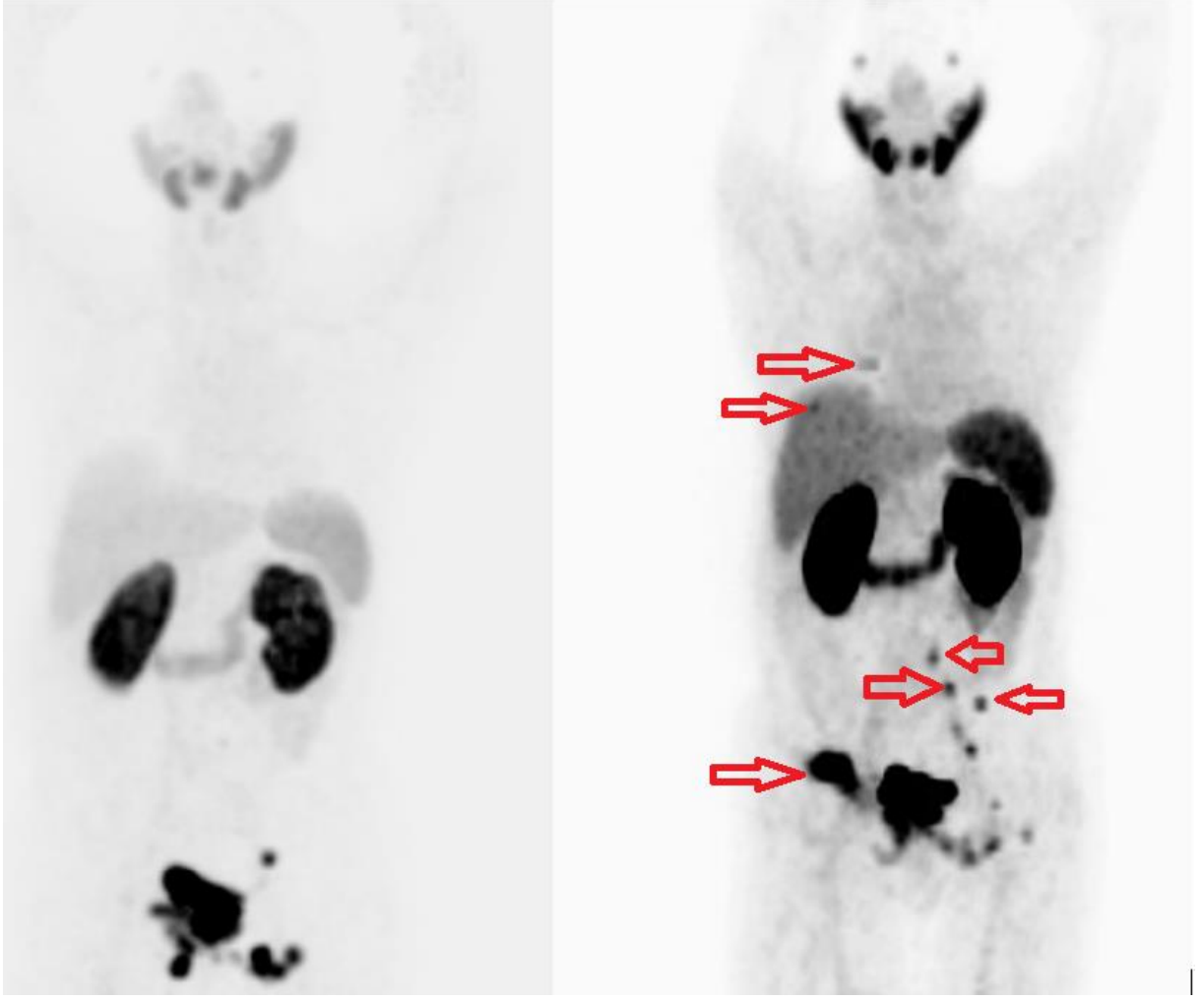
Resim 2. Dört kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası PSA'sı 23 ng/mL'den 0,2 ng/mL'ye düşen ve Ga-68 PSMA PET/BT'de sol supraklavikuler, batın içi ve pelvik lenf nodlarında tam yanıt izlenen hastanın MIP (Maximum Intensity Projection) görüntüleri (soldaki görüntü tedavi öncesi, sağdaki görüntü tedavi sonrasına aittir).

21 hastaya tedavi sonrası yanıt değerlendirmek için Ga-68 PSMA PET/BT çekilmiştir. Tedaviye yanıt belirlenirken esas olarak F-18 FDG PET/BT için oluşturulan PERCIST kriterleri kullanılmıştır. PET/BT'ye göre yapılan değerlendirme ile PSA değişimleri incelenmiştir. PSA'da $\geq$ %50 düşüş gözlenen 12 hastanın PET/BT'ye göre 9'unda (%75) kısmi yanıt, 2'sinde (%16,7) progresif hastalık izlenirken, 1 hastada (%8,3) bilinen metastaz alanların bazılarında PSMA ekspresyonu artmış, bazılarında ise azalmıştır. PSA'da $\geq$ %25 artış gözlenen 7 hastanın PET/BT'ye göre 5'inde (%71,4) progresyon, 1'inde (%14,3) kısmi yanıt, 1'inde (%14,3) stabil hastalık belirlenmiştir. PSA'sı stabil olan 2 hastanın PET/BT'ye göre 1'inde (%50) kısmi yanıt, 1'inde (%50) progresyon görülmüştür. Bulgular tablo 7'de özetlenmiştir.

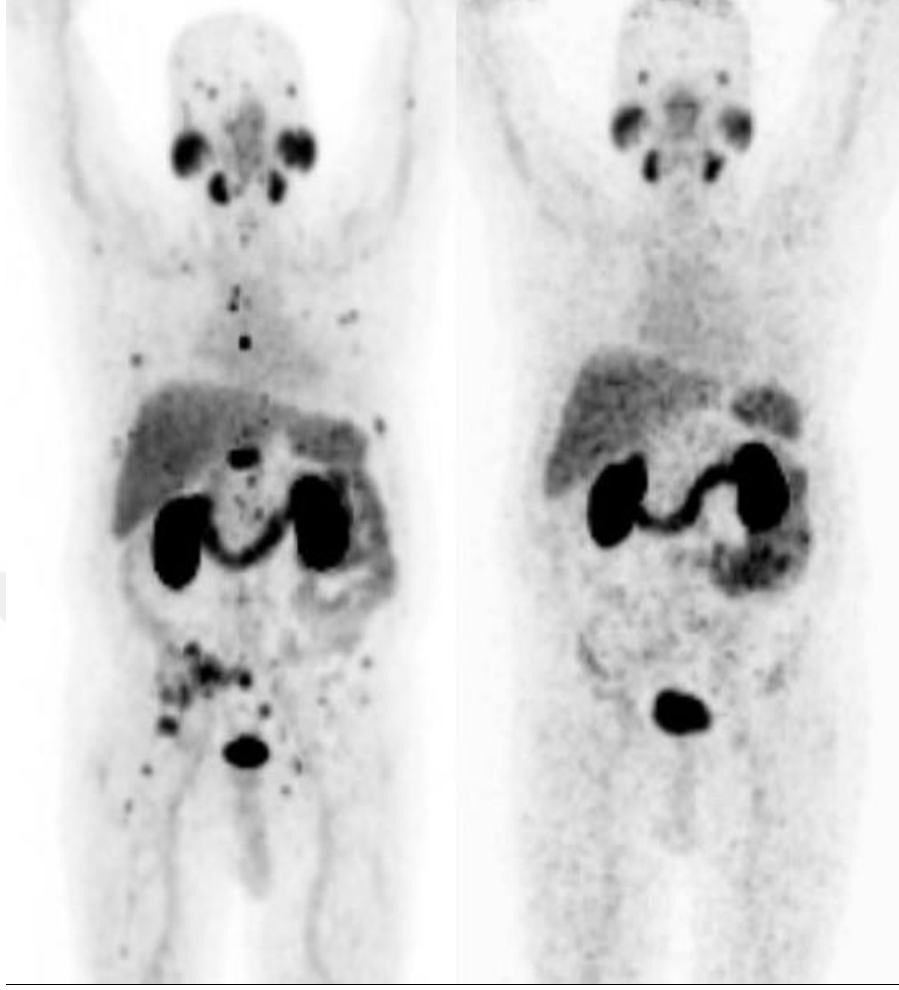
PSA'da %50 ya da üzerinde düşüş tedavi yanıtı için altın standart olarak değerlendirildiğinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin tedavi yanıtını belirlemedeki sensitivitesi %75, spesifitesi %77,8, PPD %81,8, NPD %70 olarak hesaplanmıştır. PSA'da %25 ya da üzerindeki artış progresyon için altın standart olarak değerlendirildiğinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin progresyonu belirlemedeki sensitivitesi %71,4, spesifitesi %71,4, PPD %55,6, NPD %83,3 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7. Tedavi yanıtı değerlendirmede Ga-68 PSMA PET/BT sonuçları ve PSA değişimlerinin karşılaştırılması.

		Ga-68 PSMA PET/BT'ye göre tedavi yanıtları			
		<i>Tam ya da kısmi yanıt</i>	<i>Stabil hastalık</i>	<i>Progresyon (yeni PSMA ekspresyonu)</i>	<i>PSMA ekspresyonları artan ve azalan lezyon varlığı</i>
PSA değişimi	$\geq$%50 düşüş	9	0	2	1
	Stabil	1	0	1	0
	$\geq$%25 artış	1	1	5	0



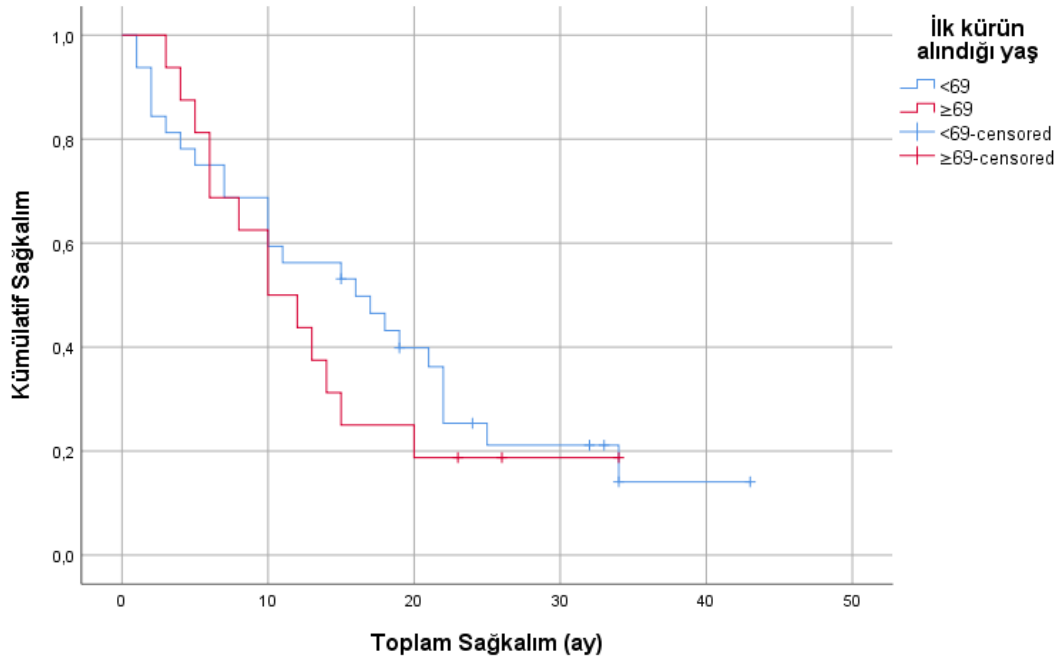
Resim 3. İki kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası PSA'sı 198 ng/mL'den 23 ng/mL'ye düşmesine rağmen hemitoraks saği kostalarında, sağ iliak kemikte ve abdominopelvik bölge solunda yeni metastatik lezyonları olan bir hastanın Ga-68 PSMA PET/BT MIP (Maximum Intensity Projection) görüntüleri (soldaki görüntü tedavi öncesi, sağdaki görüntü tedavi sonrasına aittir).



Resim 4. Üç kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası PSA'sı 207 ng/mL'den 260 ng/mL'ye yükselen ancak Ga-68 PSMA PET/BT'de yaygın kemik metastazlarında regresyon izlenen hastanın MIP görüntüleri (solda tedavi öncesi, sağda tedavi sonrası MIP görüntüleri görülmektedir).

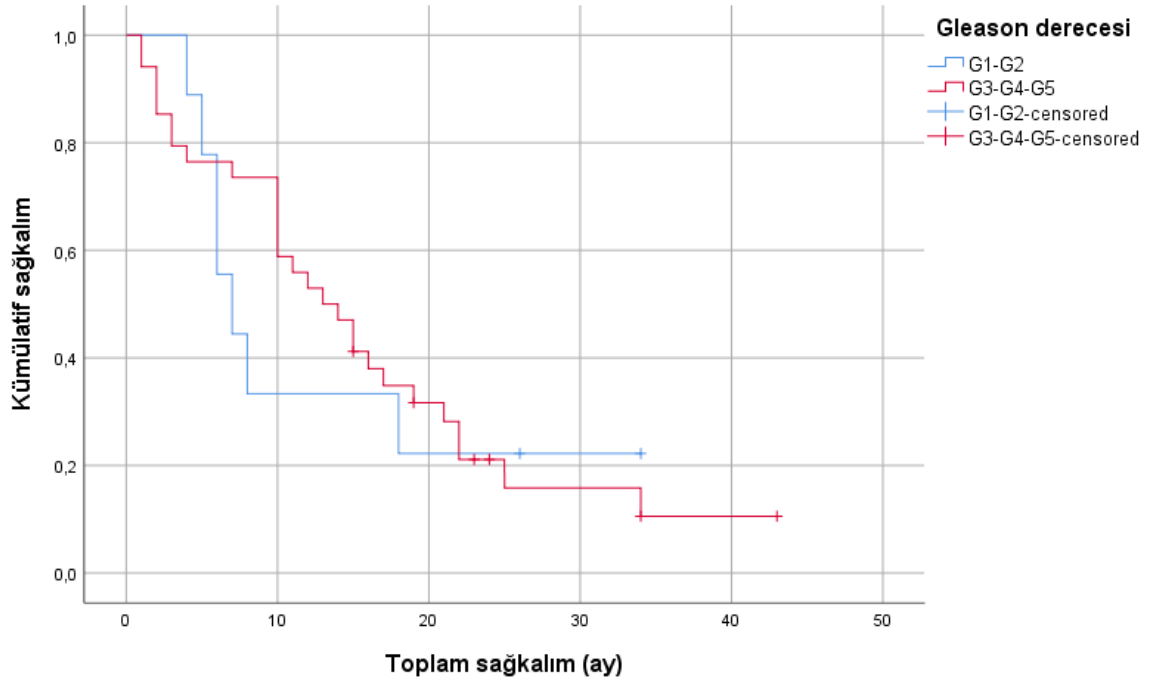
Ortalama toplam sağkalım (TSK) $17,1 \pm 2,0$ ay ortalama progresyonsuz sağkalım (PSK) $7,4 \pm 0,8$ ay olarak hesaplanmıştır.

İlk kürün alındığı yaş, Gleason derecesi, tedavi öncesi LDH, ALP ve Hb değerleri, lokal nüks, viseral organ metastazı varlığı, metastaz bölgeleri, kemik metastazı sayısı, lenf nodu metastazı varlığı, ekstraabdominopelvik lenf nodu metastazı varlığı, ilk kür sonrası PSA'da $\geq \%50$ ya da herhangi bir düzeydeki azalma, ilk kür sonrası PSA'da $\geq \%25$ artış değişkenlerinin TSK üzerine etkisi araştırılmıştır. Her bir değişkene ait sonuçlar Kaplan-Meier eğrileri ile birlikte ayrıntılı olarak incelenmiştir.



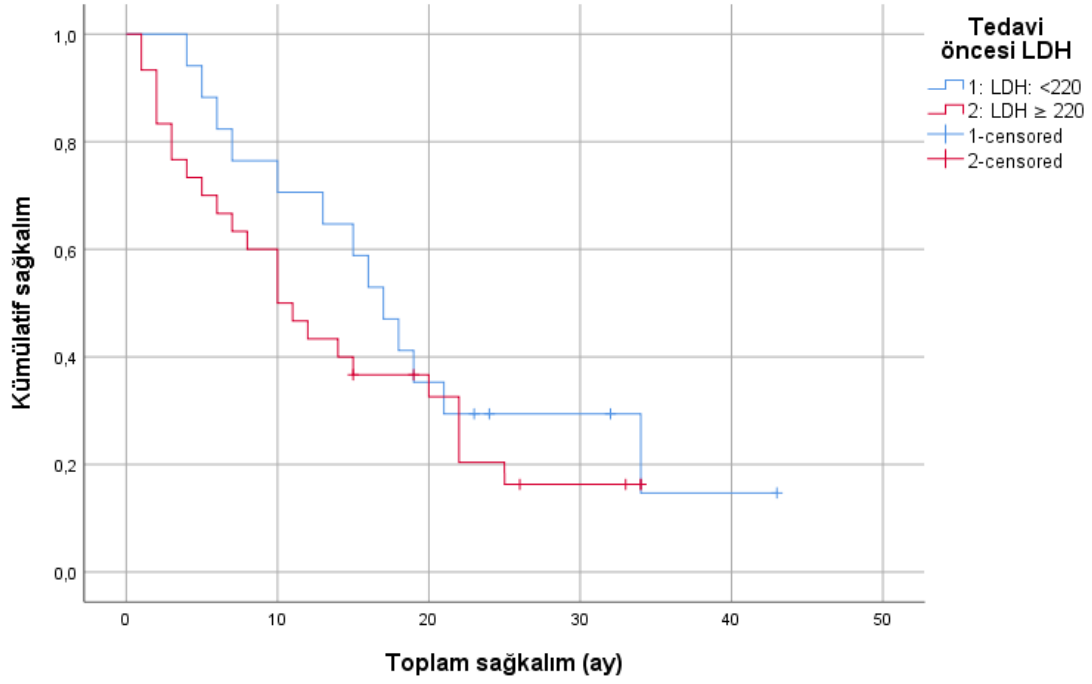
Grafik 2. İlk tedavi kürün alındığı yaşın TSK üzerine etkisi.

TSK ortalaması birinci grupta (<69 yıl) $17,2 \pm 2,6$ ay, ikinci grupta (≥ 69 yıl) $15,5 \pm 2,4$ ay bulunmuştur (p: 0,827). İki grup arasında TSK farkı bulunmamıştır.



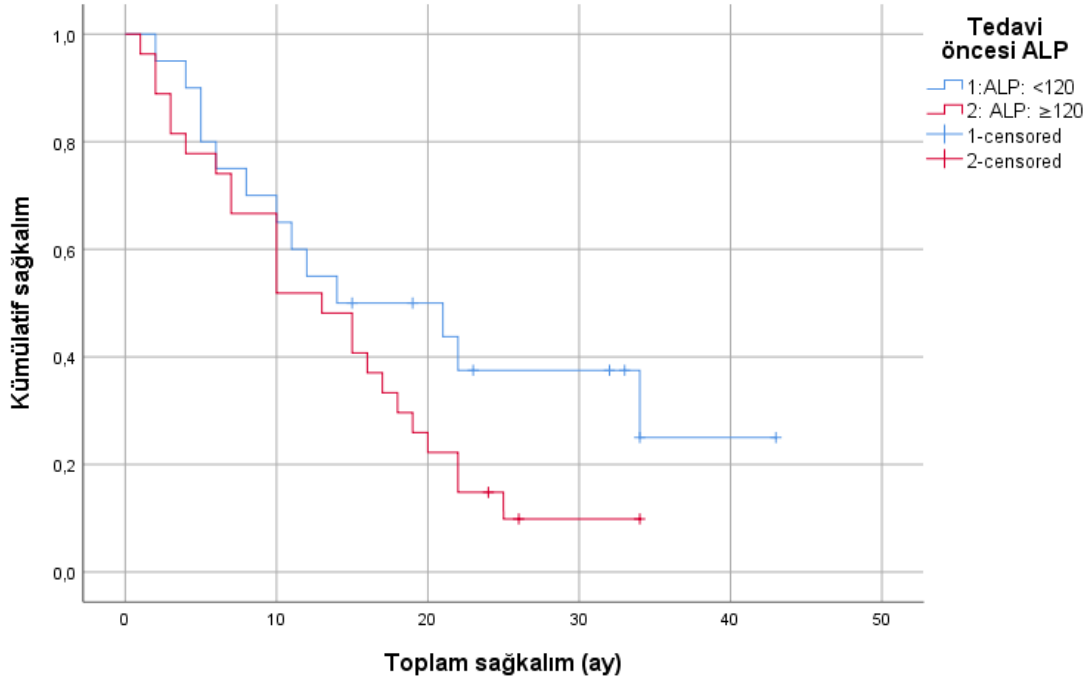
Grafik 3. Gleason derecesinin TSK üzerine etkisi.

TSK ortalaması Gleason derecesi 1 veya 2 olan hastalarda $13,6 \pm 3,9$ ay, Gleason derecesi 3, 4 veya 5 olan hastalarda $16,1 \pm 2,2$ ay bulunmuştur (p: 0,824). İki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı TSK farkı bulunmamıştır.



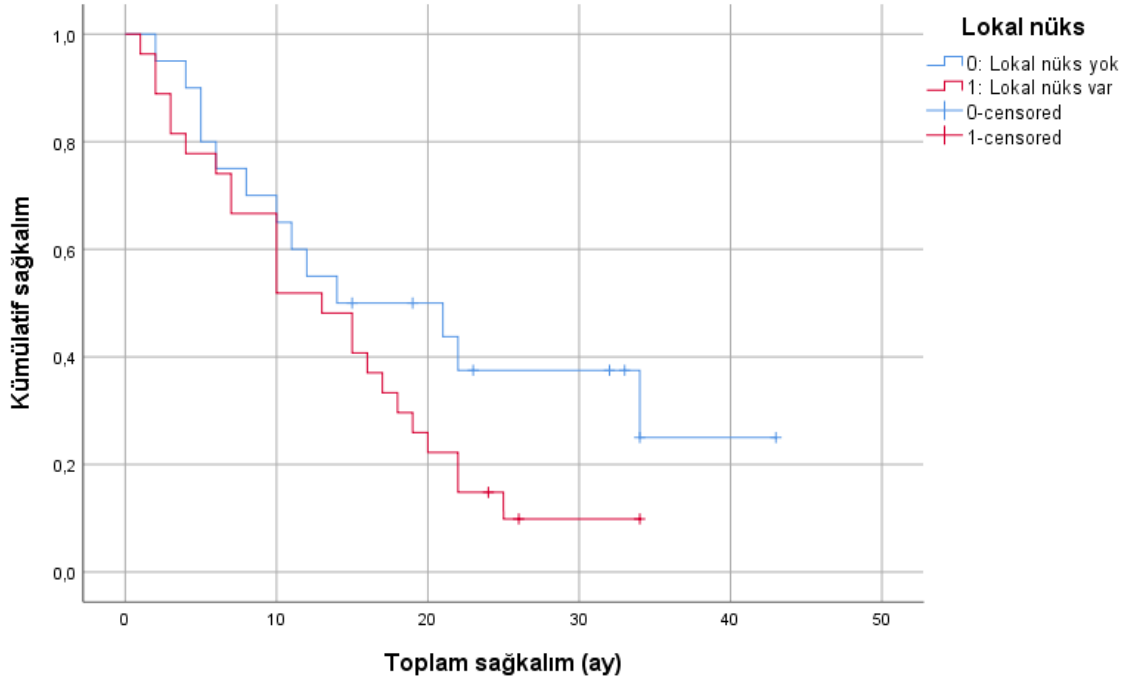
Grafik 4. Tedavi öncesi LDH değerinin TSK üzerine etkisi.

TSK ortalaması tedavi öncesi LDH değeri <220 IU/L olan hastalarda $20,2 \pm 3,2$ ay, ≥ 220 olan hastalarda ise $14,2 \pm 2,0$ ay bulunmuştur (p: 0,378). İki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı TSK farkı bulunmamıştır.



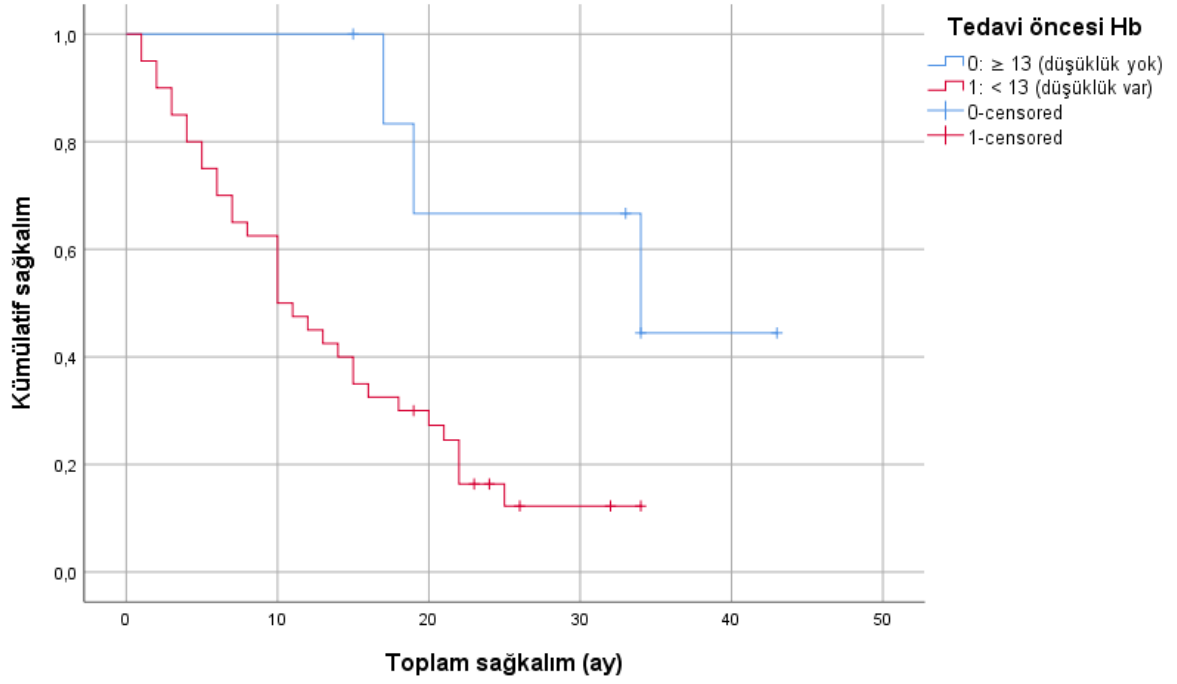
Grafik 5. Tedavi öncesi ALP değerinin TSK üzerine etkisi.

TSK ortalaması tedavi öncesi ALP değeri <120 IU/L olan hastalarda $23,7 \pm 3,2$ ay, ≥ 120 IU/L olan hastalarda $11,7 \pm 1,8$ ay bulunmuştur (**p: 0,008**).



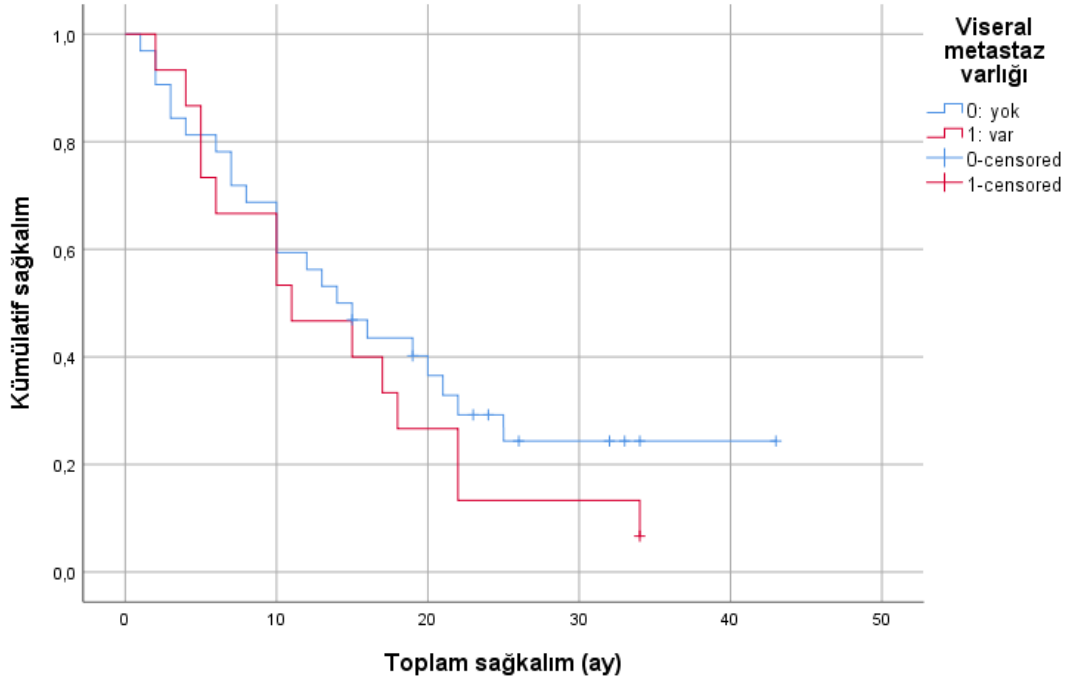
Grafik 6. Lokal nüks varlığının TSK üzerine etkisi.

TSK ortalaması tedavi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT’de lokal nüksü olmayan hastalarda $21,5 \pm 3,6$ ay, lokal nüksü olan hastalarda ise daha düşük olarak $13,9 \pm 1,8$ ay hesaplanmıştır. Ancak bu sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,119).



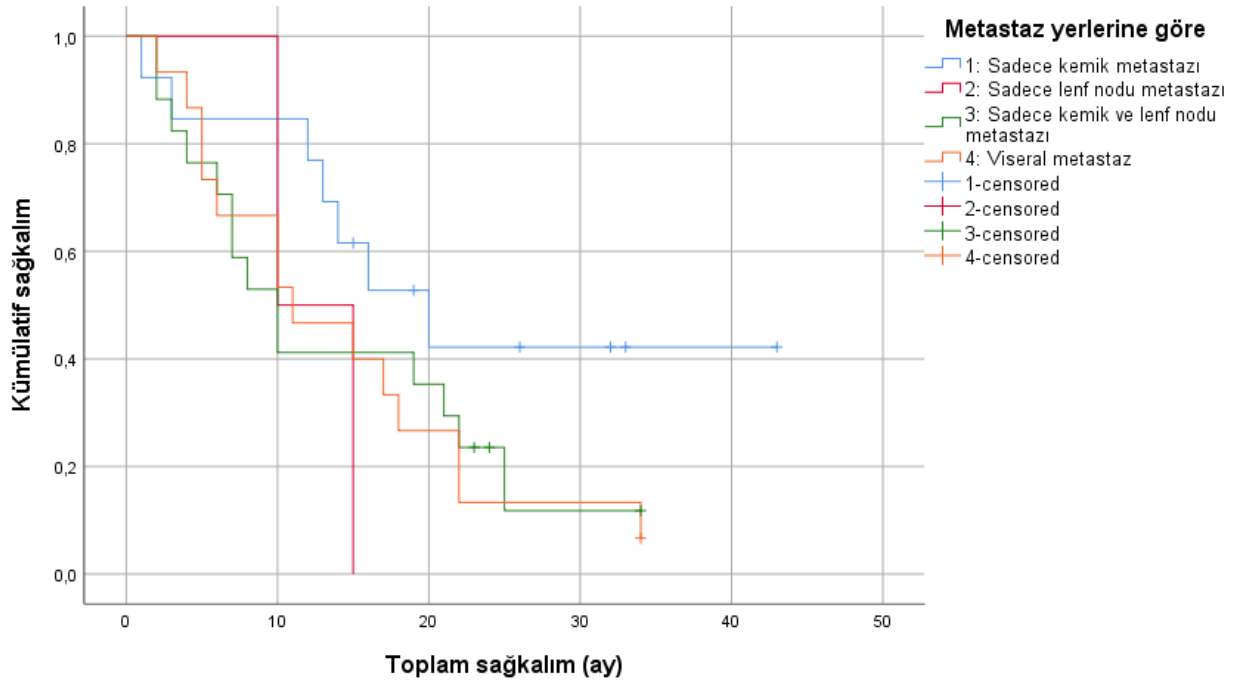
Grafik 7. Tedavi öncesi Hb değerinin TSK üzerine etkisi.

TSK ortalaması tedavi öncesi Hb değeri normal olan hastalarda $32,7 \pm 4,5$ ay, tedavi öncesi Hb değeri düşük olan hastalarda ise $13,8 \pm 1,6$ ay bulunmuştur. TSK sürelerindeki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (**p: 0,011**).



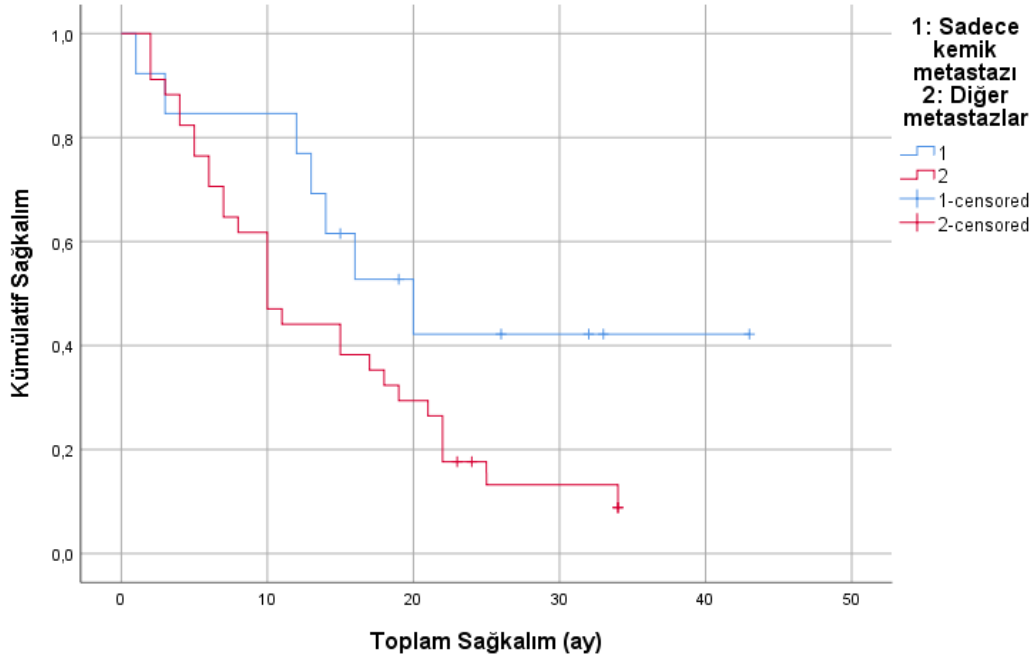
Grafik 8. Viseral organ metastazı varlığının TSK üzerine etkisi.

Ortalama TSK viseral organ metastazı olmayan hastalarda $19,1 \pm 2,7$ ay, viseral organ metastazı olan hastalarda ise $14,3 \pm 2,6$ ay bulunmuştur. İki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı toplam sağkalım farkı bulunmamıştır (p: 0,348).



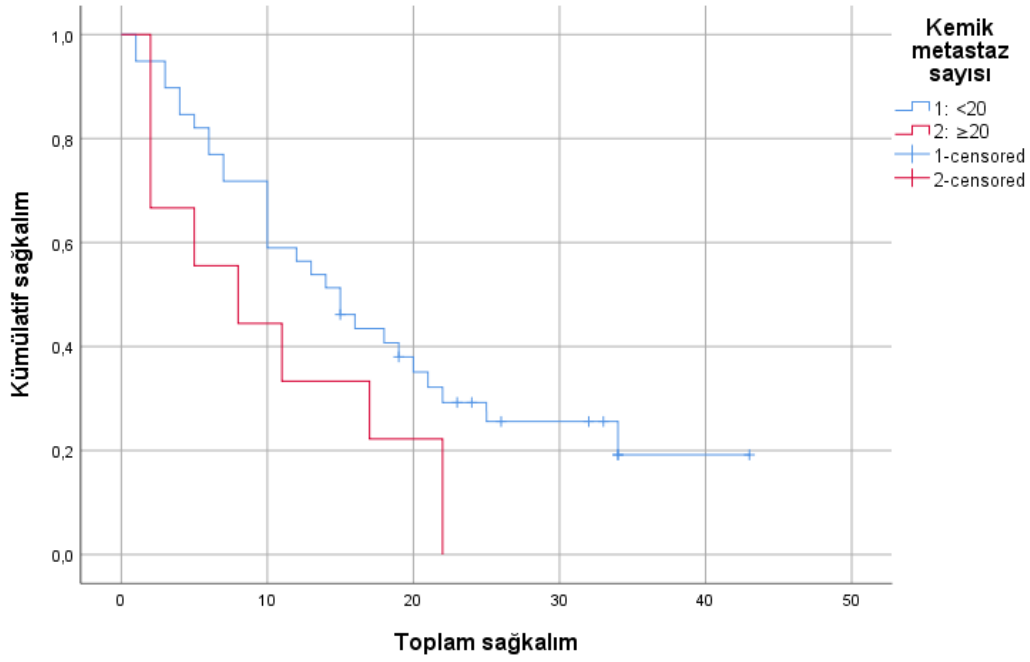
Grafik 9. Metastaz paternlerine göre TSK eğrileri.

Ortalama TSK sadece kemik metastazı olan hastalarda $24,9 \pm 4,7$ ay, sadece lenf nodu metastazı olan hastalarda $12,5 \pm 2,5$ ay, sadece kemik ve lenf nodu metastazı olan hastalarda $14,1 \pm 2,6$ ay, viseral organ metastazı olan hastalarda $14,3 \pm 2,6$ ay bulunmuştur.



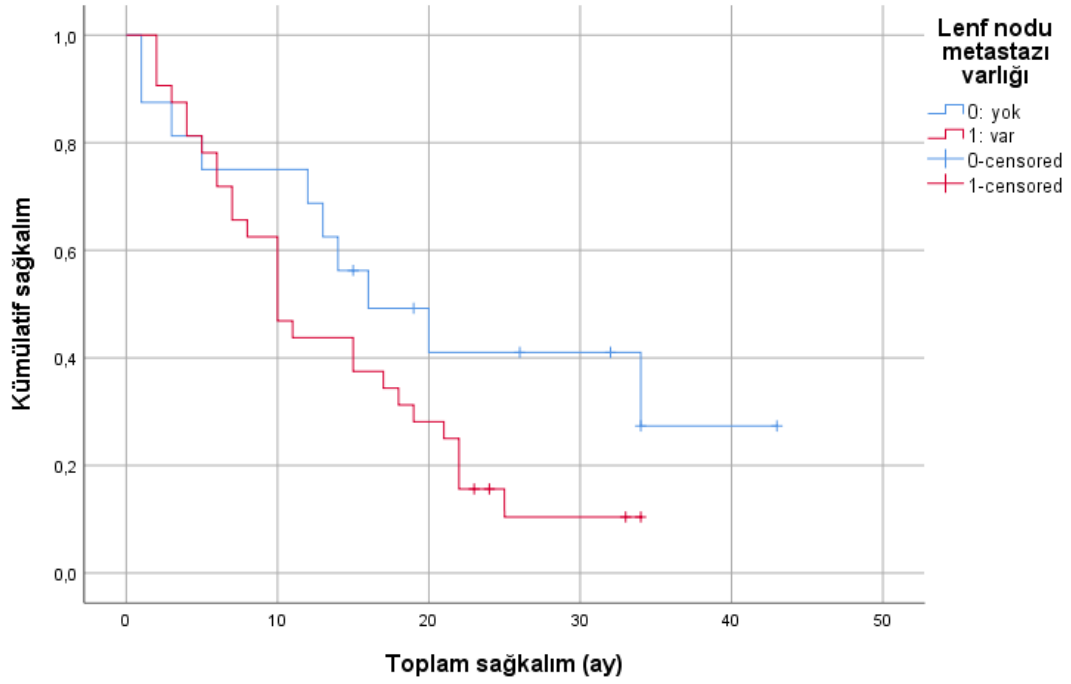
Grafik 10. Sadece kemik metastazı olan hastalar ile diğer hastaların TSK eğrileri.

Ortalama TSK sadece kemik metastazı olan hastalarda $24,9 \pm 4,7$ ay, diğer hastalarda ise $14,2 \pm 1,8$ ay bulunmuştur. İki grup arasında gözlenen sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır (p: 0,074).



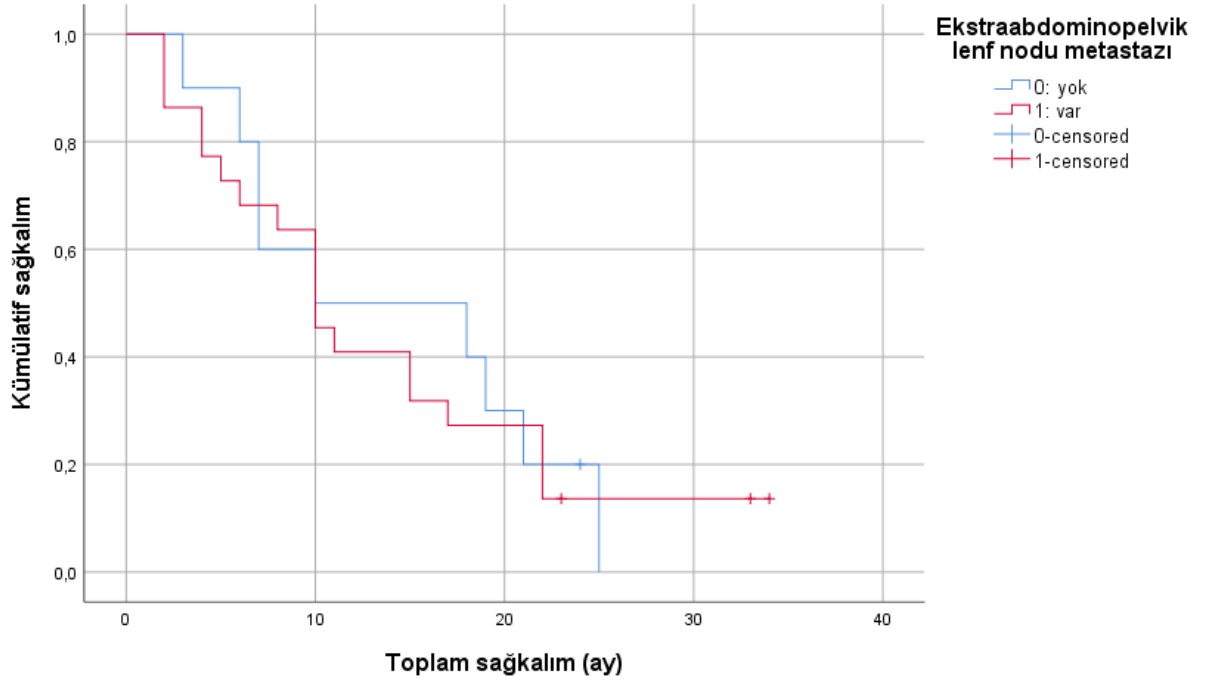
Grafik 11. Kemik metastazı sayının TSK üzerine etkisi.

Ortalama TSK kemik metastazı sayısı <20 olan hastalarda $18,9 \pm 2,7$ ay, kemik metastazı sayısı ≥ 20 olan hastalarda $10,1 \pm 2,8$ ay bulunmuş, iki grupta TSK süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,066).



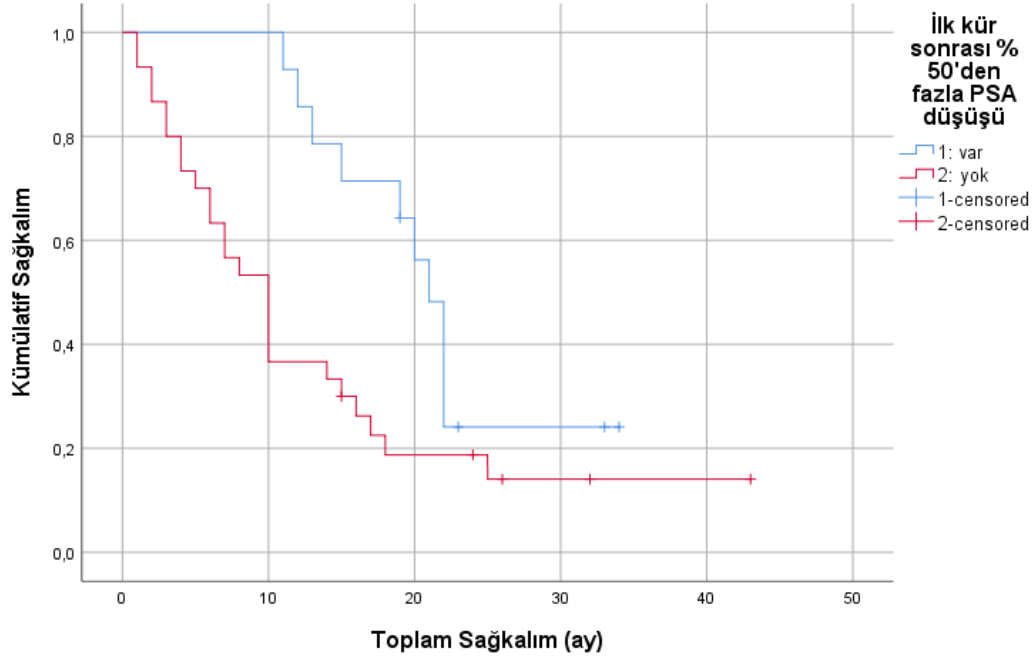
Grafik 12. Lenf nodu metastazı varlığının TSK üzerine etkisi.

Lenf nodu metastazı olan hastalarda ortalama TSK $13,8 \pm 1,7$ ay, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda $22,2 \pm 4,1$ ay ile daha uzun bulunmuştur. Ancak iki hasta grubu arasındaki TSK farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,118).



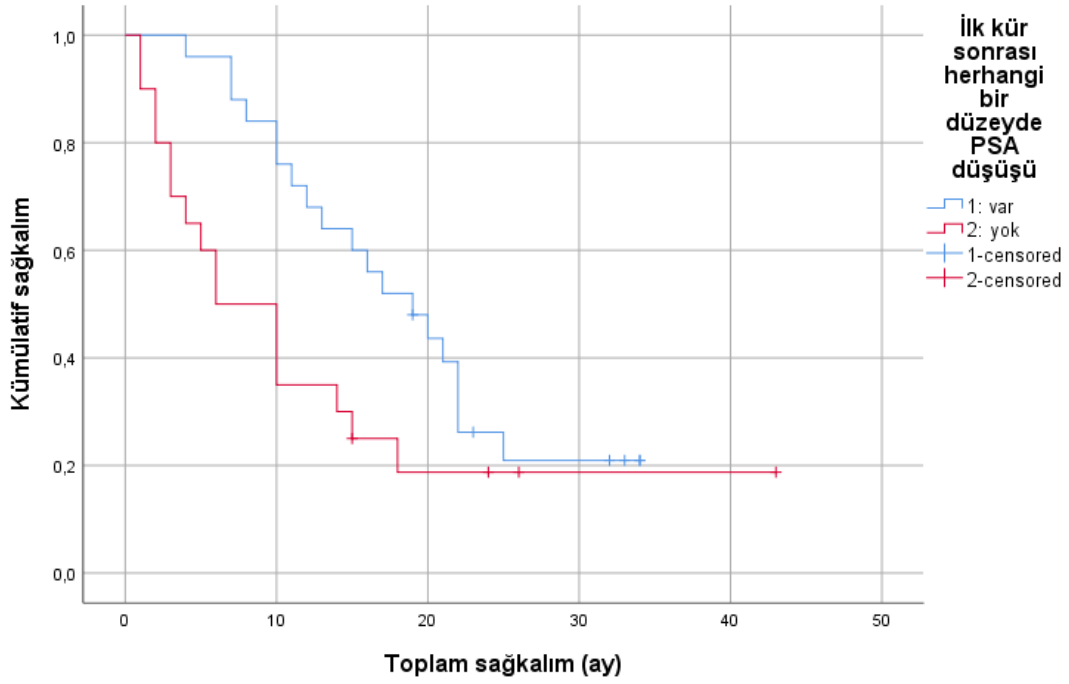
Grafik 13. Ekstraabdominopelvik lenf nodu metastazı varlığının TSK üzerine etkisi.

Ekstraabdominopelvik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda ortalama TSK $14,1 \pm 2,6$ ay, ekstraabdominopelvik lenf nodu metastazı olan hastalarda $13,6 \pm 2,1$ ay bulunmuştur. İki hasta grubu arasında TSK farkı bulunmamıştır (p: 0,93).



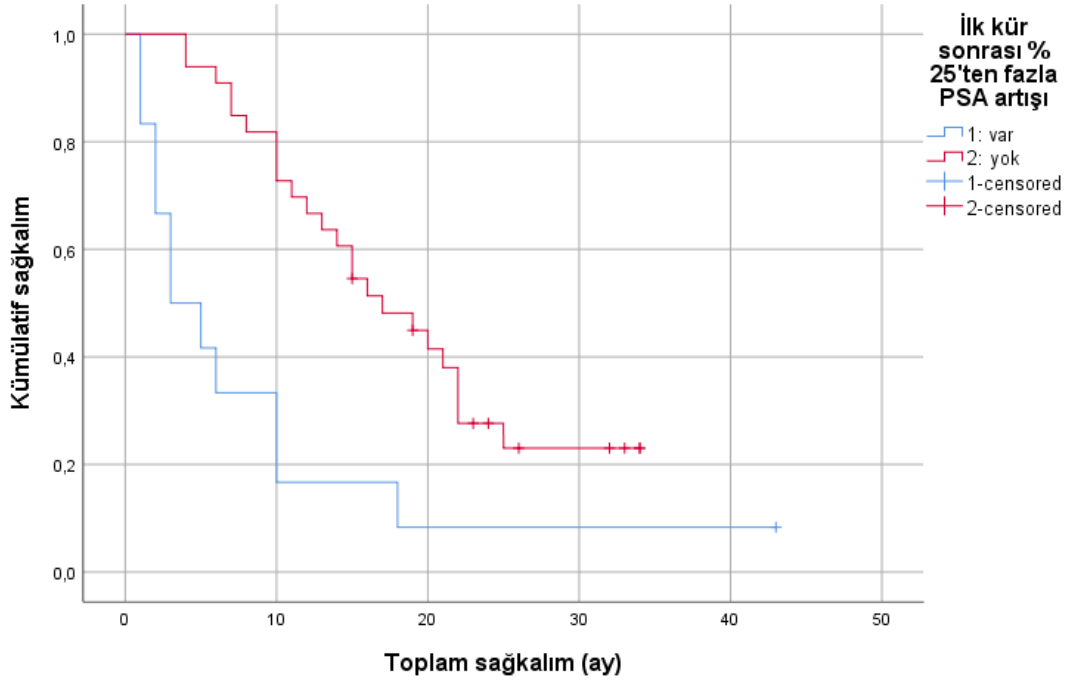
Grafik 14. İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası %50'den fazla PSA düşüşü olan ve olmayan hastaların toplam sağkalım eğrileri.

İlk kür tedaviden sonra PSA değerinde %50'den fazla düşüş izlenen hastalarda ortalama TSK $21,8 \pm 2,1$ ay, %50'den fazla düşüş izlenmeyen hastalarda ise $13,7 \pm 2,5$ ay ile daha kısa bulunmuştur. Bu sağkalım farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (**p: 0,025**).



Grafik 15. İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası herhangi bir düzeyde PSA düşüşü olan ve olmayan hastaların toplam sağkalım eğrileri.

İlk kürden sonra PSA değerinde tedavi öncesine göre herhangi bir düzeyde düşüş saptanan hastalarda ortalama TSK, PSA düşüşü saptanmayan hastalara göre daha uzun bulunmuştur (sırasıyla $19,1 \pm 1,9$ ay, $13,8 \pm 3,4$ ay). Bu sağkalım farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (**p: 0,048**).



Grafik 16. İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası PSA değerinde $\geq\%25$ artış olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrileri.

İlk kürden sonra PSA değeri $\geq\%25$ ya da daha fazla artış gösteren hastaların ortalama TSK süresi $8,7 \pm 3,3$ ay, PSA değeri $\geq\%25$ ya da daha fazla artış göstermeyen hastaların ortalama TSK süresi $18,8 \pm 1,8$ ay bulunmuştur. PSA progresyonu gösteren hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa sağkalım gösterdikleri belirlenmiştir (**p: 0,001**).

Toplam sağkalımı etkileyen faktörleri belirleyebilmek için Cox regresyon analizi uygulanmıştır. Regresyon modelinde tedavi öncesi LDH ve hemoglobin değerleri, viseral metastaz varlığı, ilk kür sonrası %50 ya da daha fazla PSA düşüşü ve ilk kür sonrası herhangi bir düzeyde PSA düşüşünün toplam sağkalıma etkileri incelenmiş, elde edilen sonuçlar tablo 8’de özetlenmiştir.

Cox regresyon analizi sonucunda tedavi öncesi hemoglobin düşüklüğü olması (risk oranı 4,810, %95 güven aralığı 1,080-21,428, p: 0,039) daha düşük TSK için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur.



Tablo 8. Bazı değişkenlerin toplam sağkalım üzerine etkisinin incelendiği Cox regresyon analizinin sonuçları.

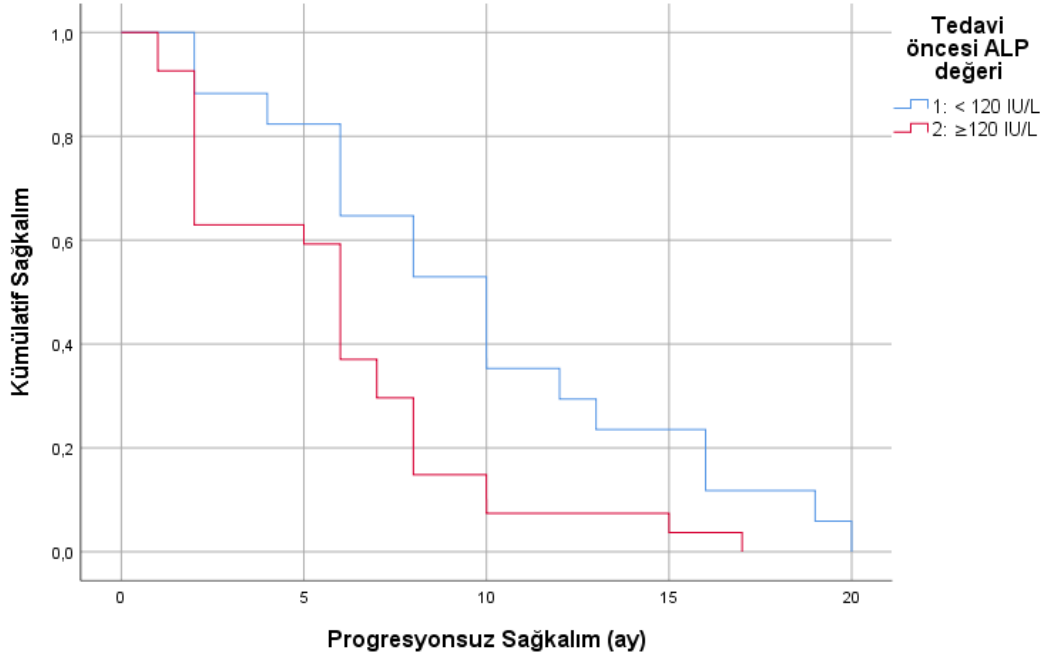
İncelenen faktör	Gruplama kriteri	Risk oranı (Hazard Ratio)	Güven aralığı (%95 CI)	P değeri
LDH₀	<220IU/L ≥220IU/L	1,610	0,729-3,554	0,2239
Hb₀	<13 g/dL ≥13 g/dL	4,810	1,080-21,428	0,039*
İlk kür sonrası %50 ya da daha fazla PSA düşüşü	Yok Var	0,422	0,157-1,137	0,088
İlk kür sonrası herhangi bir düzeyde PSA düşüşü	Yok Var	0,594	0,198-1,781	0,352
Viseral organ metastazı	Yok Var	1,512	0,681-3,353	0,309
LDH₀: Tedavi öncesi serum LDH değeri, Hb₀: Tedavi öncesi hemoglobin değeri				

Tablo 9. Bazı faktörlerin progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri (*: incelenen iki grubun progresyonsuz sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur).

		Ortalama progresyonsuz sağkalım $\pm$ standart sapma (ay)	P değeri
Yaş (yıl)	<69	7,1 $\pm$ 1,0	0,677
	≥ 69	7,7 $\pm$ 1,3	
Gleason derecesi	≤ 2	5,8 $\pm$ 0,9	0,174
	>2	7,5 $\pm$ 0,7	
Tedavi öncesi LDH (IU/L)	<220	9,2 $\pm$ 1,4	0,215
	≥ 220	6,6 $\pm$ 0,9	
Tedavi öncesi ALP (IU/L)	<120	9,8 $\pm$ 1,3	0,009*
	≥ 120	5,8 $\pm$ 0,8	
Lokal nüks	Var	7,2 $\pm$ 1,0	0,659
	Yok	7,7 $\pm$ 1,1	
Tedavi öncesi Hb düşüklüğü (<13 g/dL)	Var	6,7 $\pm$ 0,7	0,054
	Yok	12,3 $\pm$ 2,3	
Viseral organ metastazı	Var	7,4 $\pm$ 1,0	0,967
	Yok	7,8 $\pm$ 1,3	
Kemik metastazı sayısı	<20	7,9 $\pm$ 0,9	0,796
	≥ 20	6,8 $\pm$ 1,7	

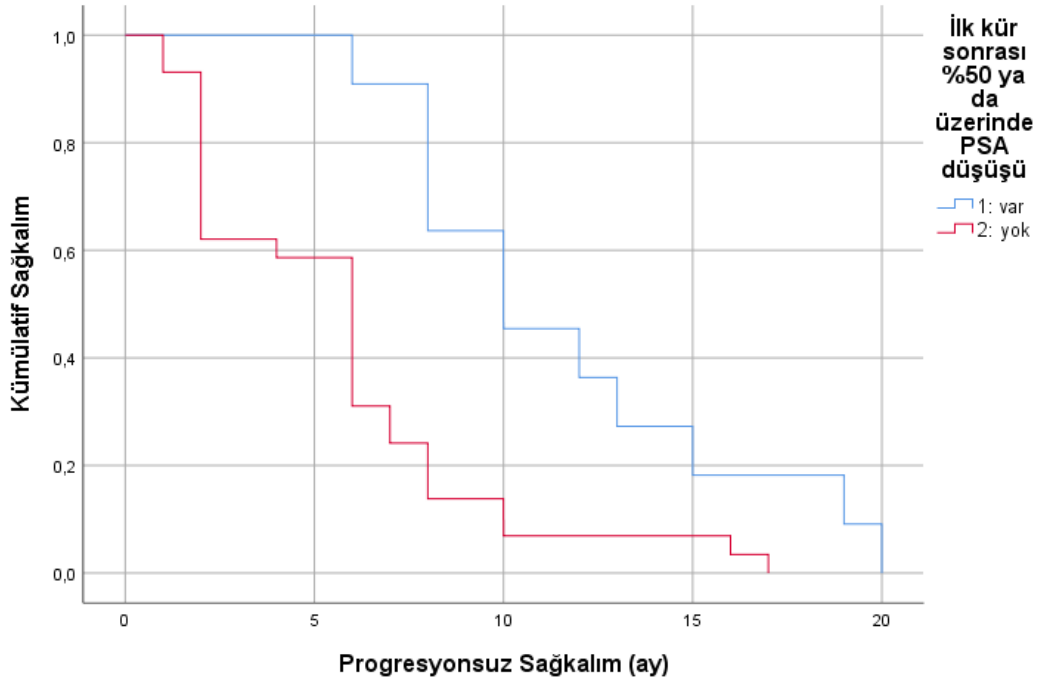
Lenf nodu metastazı	Var	7,2 ±	0,617
	Yok	7,9 ±	
Ekstraabdominopelvik lenf nodu metastazı	Var	6,8 ± 1,0	0,506
	Yok	7,9 ± 1,9	
İlk kür sonrası PSA'da ≥ %50 düşüş	Var	11,7 ± 1,4	0,001*
	Yok	5,6 ± 0,7	
İlk kür sonrası PSA'da herhangi bir düzeyde düşüş	Var	10,6 ± 1,0	0,000*
	Yok	4,0 ± 0,6	
İlk kür sonrası PSA'da ≥ %25 artış	Var	2,3 ± 0,5	0,000*
	Yok	9,4 ± 0,8	

Tedavi öncesi ALP değeri <120 IU/L olan, ilk kür sonrasında PSA'da $\geq$ %50 ya da herhangi bir düzeyde düşüş izlenen hastalarda progresyonsuz sağkalım süreleri daha uzun bulunmuştur.



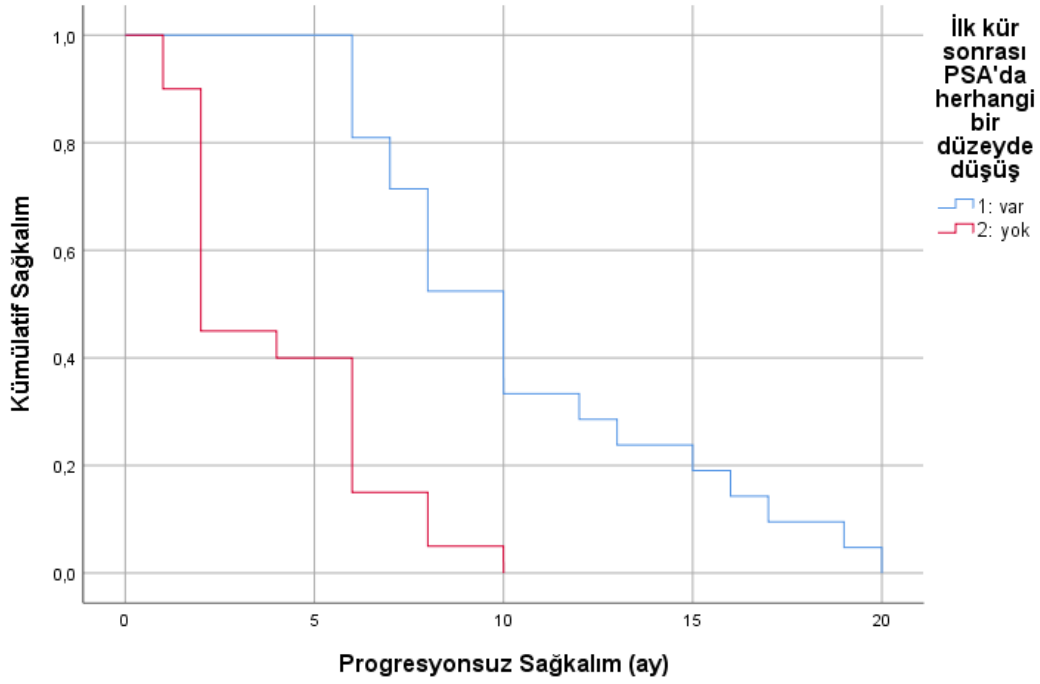
Grafik 17. Tedavi öncesi ALP düzeyinin PSK üzerine etkisi.

Ortalama PSK tedavi öncesi ALP düzeyi <120 IU/L olan hastalarda $9,8 \pm 1,3$ ay, $\geq$ 120 IU/L olan hastalarda ise daha kısa ($5,8 \pm 0,8$ ay) bulunmuştur (**p: 0,009**).



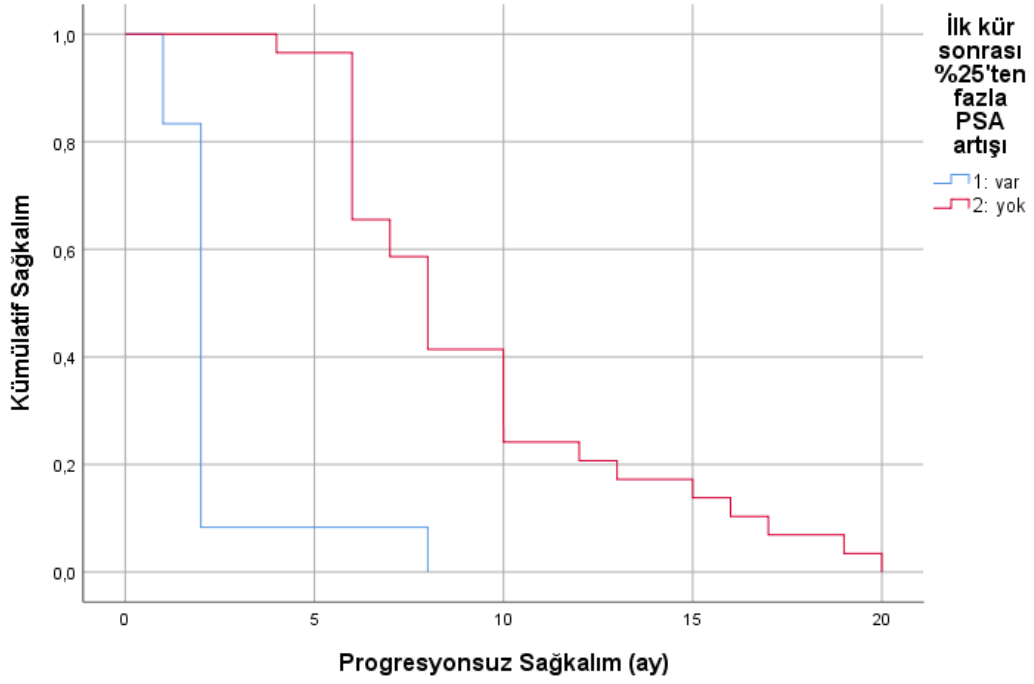
Grafik 18. İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası %50'den fazla PSA düşüşü olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri.

İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası %50'den fazla PSA düşüşü olan hastalarda ortalama PSK $11,7 \pm 1,4$ ay, %50'den fazla PSA düşüşü olmayan hastalarda ise $5,6 \pm 0,7$ ay'dır (**p: 0,001**).



Grafik 19. İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası herhangi bir düzeyde PSA düşüşü olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Ortalama PSK ilk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası herhangi bir düzeyde PSA düşüşü olan hastalarda $10,6 \pm 1,0$ ay, herhangi bir düzeyde PSA düşüşü olmayan hastalarda ise $4,0 \pm 0,6$ ay bulunmuştur (**p: 0,000**).



Grafik 20. İlk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası %25 ya da üzerinde PSA artışı olan ve olmayan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Ortalama PSK ilk kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrası %25 ya da üzerinde PSA artışı olan hastalarda $2,3 \pm 0,5$ ay, aynı düzeyde PSA artışı olmayan hastalarda $9,4 \pm 0,8$ ay bulunmuştur (**p: 0,000**).

6.3. Nefrotoksisite

Hastaların tedavi öncesi medyan BUN, Cr ve eGFR değerleri sırasıyla 17 mg/dL (9-31 mg/dL), 0,80 mg/dL (0,46-1,47 mg/dL), 92 mL/dk (48-166 mL/dk) iken en son kür sonrası medyan BUN, Cr ve eGFR değerleri sırasıyla 19 mg/dL (8-50 mg/dL), 0,78 mg/dL (0,45-1,60 mg/dL), 97 mL/dk (38-129 mL/dk) olarak bulunmuştur. BUN değerleri en son kür sonrasında bazale göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p: 0,032). Cr ve eGFR'nin tedavi öncesi ile en son kür sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,389 ve 0,065).

Cr ile eGFR'nin bazal ve tedavi sonrası değerlerine göre hastalarda gözlenen nefrotoksisite oranları tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların tedavi öncesi ve en son kürden sonra nefrotoksisite durumları.

	Tedavi öncesi					En son kür sonrası				
	N	G1	G2	G3	G4	N	G1	G2	G3	G4
	n	n	n	n	n		n	n	n	n
							(%)	(%)	(%)	(%)
Cr tx	40	7	-	-	-	41	2	4	-	-
							(4,3)	(8,5)		
eGFR tx	27	12	8	-	-	39	2	4	-	-
							(4,4)	(8,9)		
tx: toksisite, N: normal, G1: 1. derece, G2: 2. derece, G3: 3. derece, G4: 4. derece										
1 hastanın tedavi öncesi Cr, 1 hastanın en son kür sonrası Cr, 1 hastanın tedavi öncesi eGFR, 3 hastanın hastanın en son kür sonrası eGFR değerlerine ulaşamamıştır.										

Altı hastanın Cr değerlerinde bazale göre artış görülmüştür (%12,8), 6 hastanın eGFR değerlerinde bazale göre azalma izlenmiştir (%13,3).

Üç ya da daha az sayıda kür alan hastalar ile 4 ya da üzerinde kür alan hastaların Cr ve eGFR değişimleri incelenmiştir. Cr değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (p: 0,256), 4 ya da üzerinde kür alan hastaların eGFR değerleri 3 ya da daha az sayıda kür alan hastalarinkine göre daha fazla düşüş göstermiş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,037).

Tablo 11. Kür sayısına göre Cr ve eGFR’de ortalama değişim miktarları.

	3 ya da daha az kür alanlar	4 ya da daha çok kür alanlar	P değeri
Cr artışı	0,00 ± 0,25 mg/dL	0,11 ± 0,27 mg/dL	0,256
eGFR düşüşü	1 ± 22 mL/dk	13 ± 19 mL/dk	0,037

6.4. Hematotoksisite

Lökosit, platelet sayıları ile hemoglobinin bazal ve tedavi sonrası değerlerine göre hastalarda gözlenen hematotoksisite oranları tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve en son kürden sonraki hemogram toksisitepleri.

	Tedavi öncesi					En son kür sonrası				
	N	G1	G2	G3	G4	N	G1	G2	G3	G4
	n	n	n	n	n	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hb tx	9	29	9	1	-	31	2 (4,2)	14 (29,4)	1 (2,1)	-
BK tx	47	1	-	-	-	43	4 (8,4)	1 (2,1)	-	-
PLT tx	47	1	-	-	-	44	3 (6,3)	-	-	1 (2,1)
tx: toksisite, N: normal, G1: 1. derece, G2: 2. derece, G3: 3. derece, G4: 4. derece Hb: hemoglobin, BK: beyaz küre, PLT: platelet										

Hastaların en son kür sonrası hemoglobin değerleri, lökosit ve platelet sayıları tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu bulgular tablo 13'te özetlenmiştir.

Kemik metastaz sayısı 20'den az olan hastalar ile 20 ya da üzerinde olan hastaların hematotoksosite oranları ki-kare analizi ile karşılaştırılmış, iki grubun hematotoksosite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (χ^2 : 0,378).

Tablo 13. Hastaların tedavi öncesi ve en son kürden sonra hemogram parametreleri.

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		<i>P değeri</i>
	<i>Ortalama standart sapma</i>	<i>Medyan (minimum- maksimum)</i>	<i>Ortalama standart sapma</i>	<i>Medyan (minimum- maksimum)</i>	
Hb (g/dL)	11,0 ± 1,6	10,9 (7,4-14,2)	10,7 ± 1,5	10,7 (7,6-14,1)	0,015
BK (µL ⁻¹)	7184 ± 2139	6900 (3300-12400)	6489 ± 2497	6200 (2200-12800)	0,08
PLT (µL ⁻¹)	278.000 ± 112.000	280.000 (77.000-595.000)	245.000 ± 127.000	236.000 (63.000-824.000)	0,011
Hb: hemoglobin, BK: beyaz küre, PLT: platelet					

Üç ya da daha az sayıda kür alan hastalar ile 4 ya da üzerinde kür alan hastaların en son kür sonrasında tedavi öncesine göre hemoglobin değerleri, lökosit ve platelet sayılarındaki değişimleri incelenmiştir. Kür sayısına göre hemoglobin değerleri, lökosit ve platelet sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p: 0,1, p: 0,869 ve p: 0,589).

7. TARTIŞMA

Lu-177 PSMA tedavisi abirateron ve enzalutamid gibi yeni nesil antiandrojen ilaçlara ve kabazitaksel tedavisine rağmen progresyon görülen kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda önemli düzeyde PSA kontrolü sağlayan, düşük toksisite profiliyle güvenilir şekilde uygulanan önemli bir tedavi seçeneğidir. Tedavi etkinliğini ve sağkalım katkısını bildiren çalışmaların sıklığı artmaktadır.

Lu-177 PSMA ile radyonüklid tedavi alanında ilk çalışmalar çoğunlukla Almanya'da yer alan merkezler tarafından yapılmıştır. Baum ve arkadaşlarının 46 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların %80'inde tedavi sonrası herhangi bir düzeyde PSA düşüşü, hastaların %59,9'unda %50 ya da daha fazla PSA düşüşü gözlenmiştir. Hastaların %10,7'sinde tedavi sonrası %25 ya da daha fazla PSA artışı görülmüştür (6). Bu çalışmadaki hastaların tedavi öncesi medyan PSA değeri 43,2 ng/mL'dir. Tedavi öncesinde hastaların %93,5'inde kemik metastazı, %95,7'sinde lenf nodu metastazı, %30,4'ünde viseral organ metastazı bulunmaktadır.

Rahbar ve arkadaşlarının 71 hastanın her birine 3 kür Lu-177 PSMA tedavisi verdikleri çalışmada tedavi sonrası hastaların %66'sında herhangi bir düzeyde PSA düşüşü, hastaların %56'sında %50 ya da daha fazla PSA düşüşü gözlenmiştir (11). Bu çalışmada tedavi öncesinde hastaların %97'sinde kemik metastazı, %80'inde lenf nodu metastazı, %31'inde ise viseral organ metastazı mevcuttur.

Brauer ve arkadaşları ise 59 hastaya medyan olarak 3 kür Lu-177 PSMA tedavisi uyguladıkları çalışmada tedavi sonrası hastaların %91'inde herhangi bir düzeyde PSA düşüşü, hastaların %53'ünde %50 ya da daha fazla PSA düşüşü elde etmiştir (81). Çalışmaya dahil olan hastaların tedavi öncesi %93'ünde kemik metastazı, %80'inde lenf nodu metastazı, %49'unda karaciğer veya akciğer metastazı bulunmaktadır.

Kulkarni ve arkadaşları 119 hastaya 1-7 kür arasında Lu-177 PSMA tedavisi uygulamıştır. Tedavi sonrasında hastaların %76,3'ünde PSA'da herhangi bir düzeyde düşüş, %57,5'inde %50 ya da daha fazla PSA düşüşü görülmüştür (123). Bu çalışmada yer alan hastaların tedavi öncesi %80,7'sinde kemik metastazı, %70'inde lenf nodu metastazı, %16'sında viseral organ metastazı mevcuttur.

Bizim çalışmamızda ise 48 hastaya medyan olarak 3 kür Lu-177 PSMA tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastaların %52'sinde herhangi bir düzeyde PSA düşüşü, %33,3'ünde %50 ya da daha fazla PSA düşüşü, %42,3'ünde %25'ten fazla PSA artışı görülmüştür. Hastalarımızın tedavi öncesi medyan PSA değeri 58 ng/mL (0,5-2345 ng/mL)'dir. Tedavi öncesinde hastalarımızın %87,5'inde kemik metastazı, %66,7'sinde lenf nodu metastazı, %31,3'ünde ise visceral organ metastazı tespit edilmiştir. Bu çalışmada PSA düşüşü gösteren hasta oranının daha az, PSA artışı gösteren hasta oranının daha fazla olmasının bazı olası nedenleri bulunmaktadır. MKDPK'de Lu-177 PSMA tedavisi, bu alanda faz 3 çalışma bulunmamasına bağlı olarak onkolojik kılavuzlarda yer almamaktadır. Bu durum hastanemizde onkolojik tedavi uygulayan klinisyenlerin tutumunu etkileyebilmekte, hastalar Lu-177 PSMA tedavisine yönlendirilirken çekinceler yaşanabilmektedir. Bu nedenle daha erken dönemde daha iyi tedavi yanıtları elde edilebilme ihtimaline karşın, kemoterapi ve hormonoterapi süreçleri devam etmekte, bazı hastalarda hastalık progresyonu daha ileri aşamalara ulaşabilmektedir. Kulkarni ve arkadaşları (123) lenf nodu metastazlarının daha homojen Lu-PSMA tutulumu gösterdiklerini ve bu nedenle radyonüklid tedavide lenf nodu metastazlarında daha iyi tedavi yanıtı elde edildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda yukarda bahsi geçen çalışmalara göre lenf nodu metastazı görülen hasta oranının daha az olması, tedavi başarı oranının daha düşük olmasına sebep olmuş olabilir.

1990'lı yıllardan beri prostat kanserinde sitotoksik kemoterapiden 4-8 hafta sonra PSA'da %50 ya da daha fazla düşüş görülmesinin sağkalımı artırdığı bilinmektedir (124)(125). Prostat kanseri tedavisinde kullanılan her terapötik ajanda tedavi hedefi olarak PSA'da tedavi öncesine göre %50 ya da üzerinde düşüş sağlamaktır. Bu tedavi hedefine ulaşılan hastalarda genellikle sağkalım daha uzun olmaktadır.

MKDPK tanılı hastalarda Lu-177 PSMA radyonüklid tedavi ile yapılan bir çok çalışmada araştırmacılar hastaların çoğunluğunda ilk kürden sonra %50 ya da daha fazla PSA düşüşü belirlemişlerdir.

Ahmadzadehfar ve arkadaşları 52 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ilk kür sonrası hastaların %80,8'inde herhangi bir düzeyde PSA düşüşü, hastaların %44,2'sinde ise %50 ya da üzerinde PSA düşüşü belirlemişlerdir. İlk kürde %50 ya da üzerinde PSA düşüşü olan ve olmayan hastalar arasında TSK farkı bulmamışken (63 hafta - 49 hafta, p: 0,3), ilk kürde herhangi bir düzeyde PSA düşüşü olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TSK farkı tespit etmişlerdir (68 hafta - 33 hafta, p: <0,001)(9). Bu çalışmada ilk kürde %50 ya da üzerinde PSA düşüşü gözlenen hastaların %91,3'ünde 3 kür sonrasında da bazale göre de %50 ya da üzerinde PSA düşüşü gösterdikleri belirlenmiştir. Aynı çalışmada ilk kürde PSA'da düşüş izlenmeyen hastaların %90'ında 2 ve 3 kür sonrasında da bazale göre PSA düşüşü izlenmemiştir.

Rahbar ve arkadaşları kemoterapi, abirateron ve/veya enzalutamid sonrası 104 hastaya Lu-177 PSMA tedavisi uyguladıkları çalışmalarında ilk kür sonrası hastaların %67'sinde herhangi bir düzeyde PSA düşüşü, hastaların %33'ünde %50 ya da üzerinde PSA düşüşü belirlemişlerdir. Bu çalışmada ilk kürde PSA'da herhangi bir düzeyde düşüş görülen hastalar ile PSA'da %25'den fazla artış görülen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TSK farkı olduğu bulunmuştur (62,9 hafta - 47 hafta, p: 0,004)(126).

Bizim çalışmamızda hastaların %30,4'ünde (14 hastada) ilk kür sonrasında %50 ya da üzerinde PSA düşüşü görülmüştür. Bu hastaların 9'unda (%64,2) en son kürden sonra da bazale göre PSA düzeyleri %50'den fazla düşüş trendini korumuştur, sadece 1 hastada (%7,2) bazale göre %25 ya da üzerinde PSA artışı belirlenmiştir. Bu gruptaki hastalarda TSK süreleri ortalama $21,8 \pm 2,1$ ay, PSK süreleri ortalama $11,7 \pm 1,4$ ay bulunmuştur. İlk kür sonrası PSA'da %50'den fazla düşüş izlenmeyen hastalarda ise TSK ortalama $13,7 \pm 2,5$ ay, PSK ortalama $5,6 \pm 0,7$ ay bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TSK ve PSK farkı tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla 0,025 ve 0,001). Ahmadzadehfar ve arkadaşları da yukarıda bahsedilen çalışmalarında iki grubun TSK sürelerini farklı bulmuşlardır ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptayamamışlardır. Bizim çalışmamızda iki grup arasındaki TSK farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir.

Çalışmamızda ilk kür sonrasında bazale göre herhangi bir düzeyde PSA düşüşü görülen hastaların ortalama TSK süreleri $19,1 \pm 1,9$ ay, ortalama PSK süreleri $10,6 \pm 1,0$ ay iken, ilk kür sonrası PSA düşüşü izlenmeyen hastalarda TSK süreleri $13,8 \pm 3,4$ ay, ortalama PSK süreleri $4,0 \pm 0,6$ ay bulunmuştur. İlk kür sonrası PSA'da herhangi bir düzeydeki düşüşün daha uzun TSK ve PSK ile ilişkili olduğu bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,048 ve 0,000).

İlk kür sonrasında PSA'da %25 ya da üzerinde artış görülen hastalarda TSK ve PSK süreleri, PSA'da %25 ya da üzerinde artış görülmeyen hastalara göre daha kısa bulunmuştur (TSK ortalamaları sırasıyla $8,7 \pm 3,3$ ay, $18,8 \pm 1,8$ ay, PSK süreleri sırasıyla $2,3 \pm 0,5$ ay, $9,4 \pm 0,8$ ay, p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,000). Bulgularımız Rahbar ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen çalışmaları ile paraleldir.

Rahbar ve arkadaşlarının bir çalışmasında (11) ilk kür sonrası PSA'da düşüş izlenmeyen hastaların %29'unda diğer kürlerden sonra bazale göre PSA düşüşü bildirilmiştir. Ahmadzadehfar ve arkadaşları da (9) ilk kür sonrası PSA'sı düşüş göstermeyen hastaların %10'unda ikinci ve üçüncü kürler sonrasında bazal değerlere göre PSA düşüşü olduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ilk kür sonrasında PSA'da düşüş izlenmeyen 20 hastanın 12'sinde (%60) devam eden kürler sonrası bazale göre PSA'da objektif yanıt (PCWG-3 kriterlerine göre stabil ya da tedavi yanıtı gözlenmesi), 8'inde (%40) progresif hastalık tespit edilmiştir. İlk kür sonrasında PSA'da %25 ya da üzerinde artış görülen 19 hastanın devam eden kürler sonrası sadece 3'ünde (%15,3) PSA kontrolü sağlanmıştır (PCWG-3 kriterlerine göre stabil ya da tedavi yanıtı gözlenmesi). Biz de çalışmamızda Rahbar ve arkadaşları ile Ahmadzadehfar ve arkadaşlarının çalışmalarındakine benzer şekilde Lu-177 PSMA tedavisi ile geç dönemde tedavi yanıtı elde edilebileceği belirlenmiştir. Ancak çalışmamız sonucunda ilk kür sonrasında PSA progresyonu görülen hastalarda nihai olarak tedavi etkinliğinin düşük olması sebebiyle radyonüklid tedaviye devam edilmemesinin daha doğru olduğu düşünülmüştür.

Tedavi sonrası gerçekte hastalık progresyonu olmamasına rağmen PSA'da geçici artış olabileceği bilinmekte ve bu durum "flare fenomeni" olarak isimlendirilmektedir. MKDPK'de Ra-223 ve abirateron tedavileri sonrasında flare fenomeni olduğu bildirilmiştir (127)(128). Bizim çalışmamızda da ilk kür sonrası PSA progresyonu gözlenip, ilerleyen kürlerde objektif PSA yanıtı elde edilen 3 hastada flare fenomeni olduğunu düşünülmüştür.

Birçok kanser türünde olduğu gibi prostat kanserli hastalarda da uygulanan tedavilere bağlı hemoglobinin düşüklüğü görülebilmektedir. Yasuoka ve arkadaşları bir çalışmada (129) kabazitaksel tedavisi uygulanan MKDPK tanılı hastalarda düşük sağıkalıma neden olan faktörleri araştırmışlar, hemoglobin değeri <10 g/dL olan hastalarda TSK'yi 6,6 ay, ≥10 g/dL olan hastalarda ise 22,6 ay hesaplamışlar, iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Ayrıca hemoglobinin düşüklüğünü daha kısa TSK için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlemişlerdir (risk oranı: 21,3, %95 güven aralığı 4,53-121,64, p: 0,002).

Bizim çalışmamızda hemoglobinin değeri normal olan hastalarda TSK $32,7 \pm 4,5$ ay, tedavi öncesi hemoglobinin değeri düşük olan hastalarda ise $13,8 \pm 1,6$ ay bulunmuştur (p: 0,011). Aynı zamanda tedavi öncesi hemoglobinin düşüklüğünün daha az TSK süresi için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (risk oranı 4,810, %95 güven aralığı 1,080-21,428, p: 0,039).

Alkalen fosfataz enzimi (ALP) kemik, karaciğer, biliyer, intestinal ve plasental izoenzimleri olan, prostat kanserinin kemik metastazı yaptığı durumlarda serum düzeyi artış gösterebilen bir enzimdir. Laktat dehidrogenaz enzimi (LDH) ise 5 farklı izoenzimi bulunan (LDH 1-5), serumda yüksekliği hücre hasarının ya da tümör hücrelerinde olduğu gibi artmış nonoksidatif fosforilasyonun göstergesi olan bir enzimdir. Bu iki enzim laboratuvarında çalışılması ucuz, rahat ulaşılabilir ve kolay tekrarlanabilir olmaları nedeniyle prostat kanserinde hastalık yaygınlığını tahmin etmede ve hastalık takibinde kullanılabilen tümör belirteçleridir. Ancak güvenilirlikleri sınırlıdır.

Yordanova ve arkadaşları (130) MKDPK tanılı 137 hastaya 487 siklus Lu-177 PSMA tedavisi uyguladıkları çalışmalarında bazal ALP düzeyi <120 IU/L olan hastalarda TSK'yi 92 hafta, ≥ 120 IU/L olan hastalarda ise 37 hafta bulmuşlardır (p: $<0,001$). Aynı çalışmada LDH düzeyi <248 IU/L olan hastalarda TSK'yi ≥ 248 IU/L olan hastalardan daha uzun bulmuşlardır (83 hafta-47 hafta, p: 0,007). Halabi ve arkadaşları da (131) MKDPK'de ilk sıra KT sonrası TSK'yi tahmin etmek için model oluşturdıkları çalışmada, tedavi öncesi LDH düzeyi normal aralığın üstünde olan hastalarda TSK'yi LDH düzeyi normal olan hastalardan daha kısa olarak bulmuşlardır. Yasuoka ve arkadaşları ise (129) kabazitaksel tedavisi uygulanan MKDPK tanılı hastalarda, tedavi öncesi ALP ve LDH düzeylerinin TSK üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ALP düzeyi <120 IU/L olan hastalarda ≥ 120 IU/L olan hastalara göre TSK ve PSK daha uzun bulunmuştur. Bunun nedeni olarak da kemik metastazlarının Lu-177 PSMA tedavisine daha dirençli olması ve kemik metastazı olan hastalarda daha yüksek oranda ALP yüksekliği görülmesi düşünülmüştür. Çalışmamızda LDH düzeyi <220 IU/L ile ≥ 220 IU/L olan hastalar arasında TSK ve PSK farkı bulunmamıştır.

Elde ettiğimiz veriler literatür bilgileri ile uyumlu olarak kemoterapide olduğu gibi Lu-177 PSMA tedavisinde de ilk kür sonrası PSA yanıtı görülmesinin daha uzun sağkalım sürelerinin göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavi öncesi ALP düzeyi normal olan hastalarda TSK ve PSK daha uzun bulunmuştur. Radyonüklid tedavi bu hasta gruplarında faydalıdır. Ancak ilk kürden sonra PSA'da görülen %25 ya da üzerinde bir artış hem TSK'yi hem PSK'yi azaltmaktadır. Anemik hastalara Lu-177 PSMA tedavisi planlanırken hemogloblin düşüklüğünün daha kısa TSK ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu akılda bulundurulmalıdır.

Parotis bezlerinden sonra en yoğun PSMA ekspresyonu gösteren organlar böbreklerdir (132). Bu nedenle Lu-177 PSMA tedavisi sonrası olası nefrotoksisite açısından böbrek fonksiyonlarının yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Yordanova ve arkadaşları en az 3 kür Lu-177 PSMA tedavisi almış 55 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada (133) hastaların %24'ünde birinci derece (G1), %2'sinde ikinci derece (G2) kreatinin yüksekliği, %29'unda eGFR'de G1-G2 azalma belirlemişlerdir. Üçüncü ya da dördüncü derece (G3-G4) kreatinin yüksekliği izlememişlerdir. Tedavi öncesi hastaların %25'inde sistatin C yüksekliği olduğu, tedavi sonrasında hastaların %56'sında geri dönüşümsüz sistatin C yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Hastanın yaşı, hipertansiyon komorbiditesi ve bilinen renal hastalık varlığı, Lu-177 PSMA tedavisi sonrası nefrotoksisite gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Ahmadzadehfar ve arkadaşları (10) 24 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %4'ünde G2 kreatinin artışı, %8'inde eGFR'de G1-G2 azalma görülmüştür. G3-G4 nefrotoksisite saptamamışlardır.

Rahbar ve arkadaşları 145 hastaya toplamda 248 kür Lu-177 PSMA tedavisi uygulan çok merkezli çalışmalarında (7) hastaların %12'sinde G1-G2 kreatinin artışı belirlemişlerdir. Hastalarda G3-G4 nefrotoksisite gözlenmemiştir.

Rahbar ve arkadaşları (82) 28 hastaya toplamda 50 siklus Lu-177 PSMA tedavisi uyguladıkları başka bir çalışmada hastaların %4,5'inde G1 kreatinin artışı saptamışlar, hastalarda G2-G3-G4 kreatinin artışı olmadığını bildirmişlerdir.

Kulkarni ve arkadaşları (123) ile Baum ve arkadaşları (6) ise çalışmalarında Lu-177 PSMA tedavisi sonrasında hastalarda nefrotoksisite görülmediğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hastalarımızın %12,8'inde G1-G2 kreatinin artışı, %13,3'ünde eGFR'de G1-G2 azalma mevcuttur. Hastalarımızda nefrotoksisite görülme oranı yukarıda bahsedilen çalışmalar ile benzer özelliktedir. Hastalarımızda akut nefrotoksisite saptanmamıştır. Takip sürecinde G3 ya da G4 nefrotoksisite görülmemiştir. Bu nedenle Lu-177 PSMA radyonüklid tedavisinin nefrotoksisite açısından güvenilir bir tedavi olduğu düşünülmüştür. Ancak Lu-177 PSMA tedavisinin uzun dönemde böbrek fonksiyonları üzerine etkisi 24 saatlik idrar toplanması ile GFR hesaplanarak ya da sistatin C gibi daha duyarlı yöntemler kullanılarak daha doğru şekilde belirlenebilir. Bu alanda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Lu-177 PSMA tedavisinin en sık görülen ciddi yan etkisi hematotoksisitedir. Hematotoksisiteye sekonder olarak tedaviye bağlı morbidite ve mortalite ihtimalleri söz konusu olabilir. Yaygın kemik metastazı olan hastalarda hematotoksisite riski artmaktadır.

Rahbar ve arkadaşları 145 hastaya toplamda 248 kür Lu-177 PSMA tedavisi uygulanan çok merkezli çalışmalarında (7) hastaların %24'ünde G1-G2 anemi, %10'unda G3-G4 anemi, %37'sinde G1-G2 lökopeni, %3'ünde G3-G4 lökopeni, %27'sinde G1-G2 trombositopeni, %4'ünde G3-G4 trombositopeni ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %87'sinde kemik metastazı mevcuttur. G3-G4 hematotoksisitenin Ra-223 tedavisi alan hastalarda daha sık görüldüğü, kemoterapi öyküsünün G3-G4 hematotoksisite ile ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir.

Brauer ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (81) abirateron/enzalumid ve dosekatsel tedavileri sonrasında en az bir kür Lu-177 PSMA tedavisi uyguladıkları hastaların %19'unda G3 anemi, %3'ünde G3 lökopeni, %3'ünde G3 trombositopeni gözlenmiştir. G4 hematotoksisite gözlenmemiştir.

Ahmadzadehfar ve arkadaşları (10) 24 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %12,5'inde G1 anemi, %16,6'sında G2 anemi, %8'inde G3 anemi, %8'inde G1 lökopeni, %12,5'inde G2 lökopeni, %16,6'sında G1 tromositopeni tespit etmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda kemik metastazı bulunmaktadır.

Rahbar ve arkadaşları (82) 28 hastaya toplamda 50 siklus Lu-177 PSMA tedavisi uyguladıkları çalışmalarında hastaların %4,5'inde G1 anemi, %9'unda G2 anemi, %11'inde G3 anemi, %14'ünde G1 lökopeni, %23'ünde G1 trombositopeni tablosu olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların %75'inde diffüz kemik metastazı mevcuttur.

Bizim çalışmamızda hastaların en son kür sonrası hemoglobin değerleri, lökosit ve platelet sayıları tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

En son kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrasında hastalarımızın %4,2'sinde hemoglobin değerinde tedavi öncesine göre G1 düşüş, %29,4'ünde G2 düşüş, %2,1'inde G3 düşüş mevcuttur. Hemoglobin değerinde G2 düşüş saptanan hastaların %92,8'inde tedavi öncesi G1 hemoglobin düşüklüğü olduğu görülmüştür.

En son kür Lu-177 PSMA tedavisi sonrasında hastalarımızın %8,4'ünde G1 lökopeni, %2,1'inde G2 lökopeni, %6,3'ünde G1 trombositopeni, %2,1'inde G4 trombositopeni görülmüştür.

Çalışmamızda G1-G2 hemoglobin düşüş oranı diğer çalışmalar ile paralel düzeydedir. G2 hemoglobin düşüşünün yüksek görülme sebebinin hastaların bazalde %92,8'inde G1 anemisi olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda G3-G4 hemoglobin düşüşü görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda G1-G2 lökopeni görülme oranı düşüktür. Ahmadzadehfar ve arkadaşlarının çalışmasındaki tüm hastalarda kemik metastazı bulunması (10), Rahbar ve arkadaşlarının çalışmasında ise (7) hastaların %17'sinde Ra-223 tedavi geçmişi, %35'inde kemiğe radyoterapi öyküsü bulunması nedeniyle bizim çalışmamıza göre daha yüksek oranda G1-G2 lökopeni görüldüğü düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki G1-G2 trombositopeni görülme oranı yukarıda belirtilen diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni hastalarımızın sadece 1'inde (%2,1) tedavi öncesi G1 trombositopeni bulunması olabilir. Diğer çalışmalarda hasta popülasyonunun tedavi öncesi bazal hematotoksisite durumları belirtilmemiştir. G3-G4 trombositopeni görülme oranı yukarıda belirtilen çalışmalar ile benzer düzeydedir.

Bu bulgular ışığında Lu-177 PSMA tedavisinin hemogram parametreleri arasında hemoglobin değeri üzerine belirgin etkisi olduğu düşünülmüştür. Bazalde hemoglobin düşüklüğü olan hastalarda bu etki daha belirgin olmaktadır. Lökosit ve platelet sayıları da tedaviden sonra düşüş göstermektedir. Ancak klinik olarak daha ciddi sonuçlar doğurabilen G3 ya da G4 toksisite oranları oldukça düşüktür. Diğer tedaviler sonrasında progresyon saptanan MKDPK tanılı hastalara Lu-177 PSMA tedavisi hematotoksisite açısından güvenilir şekilde uygulanabilir. Ancak hastalara uzun dönemde uygun aralıklarla hemogram takibi yapılmalıdır.

Prostat kanserinde tedavi yanıtının monitörizasyonu, serum PSA düzeyi takibi ve anatomik/fonksiyonel görüntülemeler ile yapılmaktadır. Daha kolay ulaşılabilir ve kolay tekrarlanabilir olması, radyasyon maruziyeti olmaması gibi nedenlerle serum PSA düzeyi ölçümü tedavi yanıtı belirlemede en sık kullanılan, güvenilir bir yöntemdir.

Son yıllarda Ga-68 PSMA PET/BT'nin klinik kullanıma girmesi ile tedavi yanıtının belirlenmesinde de kullanımı artmaktadır. Ancak F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde kullanılan PERCIST ya da EORTC kriterleri gibi kullanımı konusunda konsensus oluşmuş bir değerlendirme kriteri bulunmamaktadır. Araştırmacılar çoğunlukla PERCIST ve EORTC kriterlerini Ga-68 PSMA PET/BT'ye uyarlayarak tedavi yanıtı belirlemede kullanmaktadırlar. Ancak hastaların bir kısmında PSA'ya ve Ga-68 PSMA PET/BT'ye göre yapılan tedavi yanıtı değerlendirmeleri farklılık göstermektedir. Bunun olası sebeplerinden bazıları prostat kanseri hücrelerinin %5-10'unda PSMA ekspresyonu görülmemesi (134) ve diferansiyasyonu azalmış prostat kanseri hücrelerinin düşük PSMA ekspresyonu/yüksek F-18 FDG tutulumu göstermesidir (135)(136).

Heinzel ve arkadaşları (137) 48 metastatik prostat kanserli hastada tedavi yanıtını Ga-68 PSMA PET/BT ve PSA ile birlikte değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada PSA'da %50 ya da daha fazla azalma tedavi yanıtı için altın standart olarak belirlenmiştir. Tedavi öncesinde en yüksek PSMA ekspresyonu gösteren lezyonun SUVmax değeri ile tedavi sonrasında en yüksek PSMA ekspresyonu gösteren lezyonun SUVmax değeri karşılaştırılmış, %30 ya da üzerindeki azalma, tedavi yanıtı olarak değerlendirilmiştir. İkinci bir yöntem olarak da tedavi öncesinde en yüksek PSMA ekspresyonu gösteren lenf nodunun ve lenf nodu dışındaki herhangi bir metastatik lezyonun SUVmax değerlerinin aritmetik ortalamaları hesaplanmış, bu değerlerin tedavi sonrasında %30 ya da üzerindeki azalması tedavi yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Bu iki yöntem sonrası tedavi yanıtı olarak değerlendirilen hastalarda PSA'da %50 ya da daha fazla azalma varsa gerçek pozitif, yoksa yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtı belirlemede en yüksek SUVmax gözlenen lezyonun değerlendirildiği yöntemde sensitivite % 84, spesifite %65, diğer yöntemde sensitivite %88, spesifite %55 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda PSA'da ≥ 50 düşüş gözlenen 12 hastanın PET/BT'ye göre 9'unda (%75) kısmi yanıt, 2'sinde (%16,7) progresif hastalık izlenirken, 1 hastada (%8,3) bilinen metastaz alanların bazılarında PSMA ekspresyonu artmış, bazılarında ise azalmıştır. PSA'da ≥ 25 artış gözlenen 7 hastanın PET/BT'ye göre 5'inde (%71,4) progresyon, 1'inde (%14,3) kısmi yanıt, 1'inde (%14,3) stabil hastalık belirlenmiştir. PSA'sı stabil olan 2 hastanın PET/BT'ye göre 1'inde (%50) kısmi yanıt, 1'inde (%50) progresyon görülmüştür.

Bu veriler ışığında; PSA'da %50 ya da üzerinde düşüş tedavi yanıtı için altın standart olarak değerlendirildiğinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin tedavi yanıtını belirlemedeki sensitivitesi %75, spesifitesi %77,8, PPD %81,8, NPD %70 olarak hesaplanmıştır. PSA'da %25 ya da üzerindeki artış progresyon için altın standart olarak değerlendirildiğinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin progresyonu belirlemedeki sensitivitesi %71,4, spesifitesi %71,4, PPD %55,6, NPD %83,3 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamız sonucunda MKDPK'de tedavi yanıtı değerlendirmede sadece PSA düzeyindeki değişim ya da sadece Ga-68 PSMA PET/BT verilerinin değerlendirilmesinin doğru olmadığını düşünmekteyiz. Hastalara tedavi öncesi ve sonrasında F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapılarak, tedavi sonrasında bazı lezyonların PSMA ekspresyonunun azalma nedeninin tedaviye yanıt mı yoksa diferansiyasyon kaybı mı olduğu belirlenebilir. İki farklı radyofarmasötikle PET/BT görüntülemesi tedavi yanıtı ve progresyon belirlemede PET/BT'nin sensitivite ve spesifitesini artırabilir.

8. SONUÇ

Çalışmamızda diğer tedavi yöntemleri sonrasında progresyon gösteren metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda Lu-177 PSMA tedavisi ile hastaların büyük bir kısmında tedavi yanıtı elde edilmiş ya da stabil hastalık sağlanmıştır.

İlk kür sonrası PSA'da herhangi bir düzeyde düşüş ya da %50 veya daha fazla düşüş gözlenen hastalarda radyonüklid tedavi sürecinin sonunda yüksek oranda tedavi başarısı elde edilmiştir. Bu hastaların toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri diğer hastalara göre daha uzundur. İlk kür sonrasında PSA'da %25 ya da üzerinde bir artış radyonüklid tedavi sürecinin büyük oranda başarısızlıkla sonuçlanacağını göstermiştir. Bu hastalarda ise toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım diğer hastalara göre daha kısadır. Tedavi öncesinde ALP düzeyi 120 IU/L'nin altında olan hastalarda da toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri diğer hastalara göre daha uzundur.

Tedavi öncesinde hemoglobulin düzeyinin normalin altında olması daha uzun toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için bağımsız bir prediktif faktördür.

Tedavi yanıtının belirlenmesinde PSA değişimi ile birlikte kullanılan Ga-68 PSMA PET/BT sonuçları her zaman PSA değişimi ile paralellik göstermez. Böyle durumlarda dediferansiye hastalığı göstermek için F-18 FDG PET/BT tetkiki uygulanabilir ya da tedaviye devam edip etmeme kararı için hasta kliniğindeki değişim ve hastanın tedavi isteği dikkate alınabilir.

Lu-177 PSMA tedavisi nefrotoksisite ve hematotoksisite açısından güvenli bir tedavi seçeneğidir. Hastalarda akut nefrotoksisite ya da hematotoksisite gözlenmemiştir. Kronik etkiler için uzun dönem takipler gereklidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezli retrospektif bir çalışma olması, bütün hastalara tedavi yanıtlarını değerlendirme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT çekilmemiş olması, Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirilirken metastatik odaklardan sadece SUV ölçümü yapılabilmesi, PET/BT iş istasyonunda volümetrik ölçümlerin yapılamaması, nefrotoksisite değerlendirilirken 24 saatlik idrardan GFR hesaplanması gibi daha duyarlı yöntemler kullanılmamış olmasıdır.



KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;394–424.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kansere Daire Başkanlığı, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR._uzuuun.pdf.
3. Davies A, Conteduca V, Zoubeidi A, Beltran H. Biological Evolution of Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):147–54.
4. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ ve ark. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *Eur Urol*. 2019;75(1):88–99.
5. Tucci M, Caffo O, Buttiglieri C, Cavaliere C ve ark. Therapeutic options for first-line metastatic castration-resistant prostate cancer: Suggestions for clinical practise in the CHAARTED and LATITUDE era. *Cancer Treat Rev*. 2019;74(January):35–42.
6. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A ve ark. ¹⁷⁷Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1006–13.
7. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U ve ark. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2017;58(1):85–90.
8. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, Bögemann M ve ark. Early side effects and first results of radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res*. 2015;5(1).
9. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R ve ark. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1448–54.

10. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R ve ark. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7(11):12477–88.
11. Rahbar K, Bögeman M, Yordanova A, Eveslage M ve ark. Delayed response after repeated ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):243–6.
12. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S ve ark. Phase II Study of Lutetium-177 – Labeled Anti-Prostate- Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2013;19(18):5182–92.
13. Aaron L, Franco O, Hayward SW, Biology C. HHS Public Access. 2017;43(3):279–88.
14. Seçkiner İ, Bayrak Ö. Güncel Üroloji. 2017; TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 9.
15. Lee CH, Akin-olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. 2011;40:565–75.
16. McNeal JE, Hospital H. The Zonal Anatomy of the Prostate. 2001;49(1981):35–49.
17. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia Prostate embryology Prostate anatomy BPH LUTS. *Urol Clin NA*. 2016;43(3):279–88.
18. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988 Aug;12(8):619-33.
19. Frick J, Aulitzky W. Physiology of the prostate. *Infection*. 1991;19(3 Supplement):115–8.
20. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A ve ark. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.
21. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J ve ark. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*.

- 2015;137(7):1749–57.
22. Merrill RM, Feuer EJ, Warren JL, Schussler N ve ark. Role of Transurethral Resection of the Prostate in Population-based Prostate Cancer Incidence Rates. 1999;150(8):848–60.
 23. Mottet N, Bellmunt J, Representative EBP, Bolla M ve ark. EAU ESTRO ASUR SIOG GPC prostate câncer. Eur Urol. 2017.
 24. Pienta KJ, Esper PS. Risk Factors for Prostate Cancer. 2017;(7).
 25. Noble RL. The Development of Prostatic Adenocarcinoma in Nb Rats following Prolonged Sex Hormone Administration. 1977;(June):1929–33.
 26. Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of Programmed Cell Death in the Rat Ventral Prostate after Castration *. 1988;122(2):552–62.
 27. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. CA Cancer J Clin. 1972; Jul-Aug;22(4):232-40.
 28. Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Yd A. nutrition and Disease Interactions Growth of Dunning Transplantable Prostate Adenocarcinomas in Rats Fed Diets with Various Fat Contents1. 1988;(February):908–14.
 29. Patel VH. Nutrition and prostate cancer: An overview. Expert Rev Anticancer Ther. 2014;14(11):1295–304.
 30. Hickey K, Do K, Green A. Smoking and Prostate Cancer. 2001;23(1):84–8.
 31. Chan JM, Giovannucci EL. Dairy Products, Calcium and Vitamin D and Risk of Prostate Cancer. 2001;23(1):87–92.
 32. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):106–19.
 33. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ ve ark. Gleason grading: Past, present and future. Histopathology. 2012;60(1):75–86.
 34. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B 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. 2016;40(2):244–52.

35. Qian J, Wollan P, David G. The Extent and Multicentricity of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Clinically Localized Prostatic Adenocarcinoma. 1997;143–8.
36. Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP, Blute ML ve ark. Clinical Stage B0 or T1c prostate cancer: nonpalpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1993;Jan;41(1):3-8.
37. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368-74.
38. Barnes, R. W.: Carcinoma of the prostate: a comparative study of modes of treatment. *J. Urol.*, 44: 169, 1940.
40. De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. *Cancer*. 1986 Aug 15;58(4):985-93.
41. Keller ET, Brown J. Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity. *J Cell Biochem*. 2004;91(4):718–29.
42. Lytton B. Prostatic Carcinoma. *J Urol*. 1981;126(6):753–5.
43. Spencer BA, Shim JJ, Hershman DL, Zacharia BE ve ark. Metastatic epidural spinal cord compression among elderly patients with advanced prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1549–55.
44. Batson OV. The Function Of The Vertebral Veins And Their Role In The Spread Of Metastases. *Ann Surg*. 1940;112(1):138–149.
45. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. 2014;24(3):288–92.
46. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol*. 2006 Jan;175(1):121-4.
47. Descotes J. ScienceDirect Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol*. 2019;6(2):129–36.
48. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH ve ark. Prostate cancer

- detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* 1990 Jun;143(6):1146-52; discussion 1152-4.
49. Riegman PH, Vlietstra RJ, van der Korput JA, Romijn JC ve ark. Characterization of the prostate-specific antigen gene: a novel human kallikrein-like gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 Feb 28;159(1):95-102.
 50. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett.* 1987 Apr 20;214(2):317-22.
 51. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991 Apr 25;324(17):1156-61. Erratum in: *N Engl J Med* 1991 Oct 31;325(18):1324.
 52. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am.* 1997 May;24(2):275-82.
 53. Babaian RJ, Camps JL. The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer.* 1991 Nov 1;68(9):2060-3.
 54. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999 Aug;162(2):293-306. Review.
 55. Pruthi RS. The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int.* 2000 Oct;86(6):652-8. Review.
 56. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ ve ark. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995 Aug;154(2 Pt 1):407-13.
 57. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, Makrychoritis K ve ark. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int.* 1994;53(4):186-90.
 58. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-

- specific antigen concentration. *Urology*. 1993 Sep;42(3):276-82.
59. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ ve ark. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1996 Apr;47(4):511-6.
 60. Brawer MK. The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3 Suppl):899-905. Review.
 61. Amin B, Edge S, Greene F, Byrd D ve ark. AJCC Cancer Staging Form Supplement. *Ajcc Cancer Staging Manual, Eighth Ed*. 2018;(June):303–10.
 62. Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A, Currlin E ve ark. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol*. 2006 May;49(5):820-6.
 63. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Prostat Kanseri Klinik Protokolü. Eylül 2017.
 64. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S ve ark. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016 Sep 10;388(10049):1057-1066.
 65. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int*. 2016;96(4):373-8.
 66. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*. 2014;92(3):300-5.
 67. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U ve ark. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012 Mar;61(3):480-7.
 68. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2001 Aug;28(3):535-43. Review.
 69. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy:

- techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005;8(2):133-9. Review.
70. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E ve ark. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):630-642.
 71. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM ve ark. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012 Jan-Feb;11(1):6-19.
 72. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):927-34; discussion 934.
 73. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P ve ark. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):965-74.
 74. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ ve ark. 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.
 75. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Özgüroğlu M ve ark. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2402-8.
 76. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER ve ark. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):411-22.
 77. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI ve ark. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013; Jul18;369(3):213-23.
 78. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S ve ark. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 2;94(19):1458-68.

79. Dash A, Pillai MR, Knapp FF Jr. Production of (177)Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jun;49(2):85-107.
80. Awang ZH, Essler M, Ahmadzadehfar H. Radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Current approaches. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):1–9.
81. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ ve ark. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(10):1663–70.
82. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N ve ark. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41(7):522–8. A
83. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J ve ark. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017;64(1):52–60.
84. Mhaweche-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G 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 Mar;50(4):472-83.
85. Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE ve ark. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin Cancer Res*. 1999 Oct;5(10):2674-81.
86. Nomura N, Pastorino S, Jiang P, Lambert G ve ark. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell Int*. 2014 Mar 20;14(1):26.
87. Başinka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem*. 2012;19(6):856-70. Review.
88. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA theranostics: current status and future directions. *Mol Imaging*. 2018;17:1536012118776068.

89. Dias AH, Holm Vendelbo M, Bouchelouche K. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. *Clin Nucl Med*. 2017 Mar;42(3):e175-e176.
90. Ardies PJ, Gykiere P, Goethals L, De Mey J, De Geeter F, Everaert H. PSMA Uptake in Mediastinal Sarcoidosis. *Clin Nucl Med*. 2017 Apr;42(4):303-305.
91. Elri T, Aras M, Salihoglu YS, Erdemir RU ve ark. A potential pitfall in the use of (68)Ga-PSMA PET/CT: Anthracosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017 Jan-Feb;36(1):65-66. doi: 10.1016/j.remnm.2016.06.011.
92. Chan M, Hsiao E. Subacute Cortical Infarct Showing Uptake on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017 Feb;42(2):110-111.
93. Kanthan GL, Hsiao E, Kneebone A, Eade T, Schembri GP. Desmoid Tumor Showing Intense Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016 Jun;41(6):508-9.
94. Probst S, Bladou F, Abikhzer G. Extraosseous Extension of Aggressive Vertebral Hemangioma as a Potential Pitfall on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017 Aug;42(8):624-625.
95. Artigas C, Otte FX, Lemort M, van Velthoven R. Vertebral Hemangioma Mimicking Bone Metastasis in 68Ga-PSMA Ligand PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017 May;42(5):368-370.
96. Kanthan GL, Drummond J, Schembri GP, Izard MA ve ark. Follicular Thyroid Adenoma Showing Avid Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016 Apr;41(4):331-2.
97. Jochumsen MR, Dias AH, Bouchelouche K. Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2018 Jan;43(1):38-40.
98. Vamadevan S, Le K, Bui C, Mansberg R. Incidental PSMA Uptake in an Undisplaced Fracture of a Vertebral Body. *Clin Nucl Med*. 2017 Jun;42(6):465-466.
99. Gykiere P, Goethals L, Everaert H. Healing Sacral Fracture Masquerading as Metastatic Bone Disease on a 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016 Jul;41(7):e346-7.

100. Blazak JK, Thomas P. Paget Disease: A Potential Pitfall in PSMA PET for Prostate Cancer. Clin Nucl Med. 2016 Sep;41(9):699-700.
101. Froehner M, Toma M, Zöphel K, Novotny V ve ark. PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings. Case Rep Urol. 2017;2017:1654231.
102. Derlin T, Weiberg D, Sohns JM. Multitracer Molecular Imaging of Paget Disease Targeting Bone Remodeling, Fatty Acid Metabolism, and PSMA Expression on PET/CT. Clin Nucl Med. 2016 Dec;41(12):991-992.
103. Bourgeois S, Gykiere P, Goethals L, Everaert H ve ark. Aspecific Uptake of 68Ga-PSMA in Paget Disease of the Bone. Clin Nucl Med. 2016 Nov;41(11):877-878.
104. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, Pillai MR. 68Ga-PSMA PET/CT False-Positive Tracer Uptake in Paget Disease. Clin Nucl Med. 2016 Oct;41(10):e454-5.
105. Wang W, Tavora F, Sharma R, Eisenberger M, Netto GJ. PSMA expression in Schwannoma: a potential clinical mimicker of metastatic prostate carcinoma. Urol Oncol. 2009 Sep-Oct;27(5):525-8.
106. Jochumsen MR, Bouchelouche K. Intense 68Ga-PSMA Uptake in Diverticulum of the Sigmoid Colon. Clin Nucl Med. 2018 Feb;43(2):110-111.
107. Jochumsen MR, Vendelbo MH, Høyer S, Bouchelouche K. Subcutaneous Lobular Capillary Hemangioma on 68Ga-PSMA PET/CT. Clin Nucl Med. 2017 Apr;42(4):e214-e215.
108. Sasikumar A, Joy A, Pillai MRA, Alex TM ve ark. Ga-PSMA PET/CT in Osteosarcoma in Fibrous Dysplasia. Clin Nucl Med. 2017 Jun;42(6):446-447.
109. Kanthan GL, Coyle L, Kneebone A, Schembri GP ve ark. Follicular Lymphoma Showing Avid Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. Clin Nucl Med. 2016 Jun;41(6):500-1.
110. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, Pillai MR ve ark. (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in primary hepatocellular carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Apr;43(4):795-6.
111. Alipour R, Gupta S, Trethewey S. 68Ga-PSMA Uptake in Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma With Skeletal Metastases. Clin Nucl Med.

2017 Oct;42(10):e452-e453.

112. Lütje S, Gomez B, Cohnen J, Umutlu L ve ark. Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT. Clin Nucl Med. 2017 Jan;42(1):20-25.
113. Merrild EH, Baerentzen S, Bouchelouche K, Buus S. Vertebral Myeloma Mimicking Prostatic Carcinoma Metastasis in 68Ga-PSMA PET/CT. Clin Nucl Med. 2017 Oct;42(10):790-792.
114. Rauscher I, Maurer T, Steiger K, Schwaiger M ve ark. Image of the Month: Multifocal 68Ga Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Uptake in the Skeleton in a Man With Both Prostate Cancer and Multiple Myeloma. Clin Nucl Med. 2017 Jul;42(7):547-548.
115. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. (68)Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus. 2018 Sep;4(5):686-693.
116. Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, Brabander T ve ark. Use of ⁶⁸ Ga-PSMA PET for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. BJU Int. 2019;
117. McCarthy M, Francis R, Tang C, Watts J ve ark. A Multicenter Prospective Clinical Trial of 68Gallium 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. 2019;104(4):801–8.
118. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M ve ark. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019.
119. Ak Sivrikoz İ. Possible Role of Ga-68 PSMA PET/CT in Evaluation of Systemic Treatment Response in Patients with Metastatic Prostate Cancer. Nucl Med Semin. 2018;4(3):231–9.

120. Acar E, Özdoğan Ö, Aksu A, Derebek E ve ark. The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of Lu-177 PSMA I&T therapy response and survival. *Ann Nucl Med*. 2019;33(9):681–8.
121. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bäuerle T ve ark. 68Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1862–72.
122. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017.
123. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K ve ark. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: The bad berka experience since 2013. *J Nucl Med*. 2016;57(October):97S–104S.
124. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1835–43.
125. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V ve ark. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11(4):607-15.
126. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M ve ark. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(1):12–9.
127. Burgio SL, Conteduca V, Rudnas B, Carrozza F ve ark. PSA flare with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(1):39–43.
128. Modi D, Hwang C, Mamdani H, Kim S ve ark. Radium-223 in Heavily Pretreated Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(5):373–380.
129. Yasuoka S, Yuasa T, Ogawa M, Komai Y ve ark. Risk Factors for Poor Survival in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Cabazitaxel in Japan. *Anticancer Res*. 2019 Oct;39(10):5803-5809.

130. Yordanova A, Linden P, Hauser S, Feldmann G ve ark. The value of tumor markers in men with metastatic prostate cancer undergoing [(177) Lu]Lu-PSMA therapy. *Prostate*. 2020 Jan;80(1):17-27.
131. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi K ve ark. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):671–7.
132. Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, Yeyin N ve ark. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of 177Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(13):1976–83.
133. Yordanova A, Becker A, Eppard E, Kürpig S ve ark. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1473–9.
134. Minner S, Wittmer C, Graefen M, Salomon G 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.
135. Schöder H, Herrmann K, Gönen M, Hricak H ve ark. 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(13):4761–9.
136. Jadvar H. Imaging evaluation of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul;40 Suppl 1:S5-10.
137. Heinzel A, Boghos D, Mottaghy FM, Gaertner F ve ark. 68 Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to 177 Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(5):1054–62.

