



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ VE KASTASYONA DİRENÇLİ METASTATİK
PROSTAT KANSERİ HASTALARINDA ¹⁷⁷Lu-PSMA-617
RADYOLİGAND TEDAVİSİNE YANITIN ÖNGÖRÜLMESİNDE
TÜM VÜCUT ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/BT PARAMETRELERİNİN
KULLANIMI: TEK MERKEZLİ, RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Burak ÇAYIRLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Umut ELBOĞA

GAZİANTEP

ARALIK-2023



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ VE KASTASYONA DİRENÇLİ METASTATİK
PROSTAT KANSERİ HASTALARINDA ¹⁷⁷Lu-PSMA-617
RADYOLİGAND TEDAVİSİNE YANITIN ÖNGÖRÜLMESİNDE
TÜM VÜCUT ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/BT PARAMETRELERİNİN
KULLANIMI: TEK MERKEZLİ, RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Burak ÇAYIRLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Umut ELBOĞA

GAZİANTEP

ARALIK-2023

TEZ ONAY SAYFASI

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

KEMOTERAPİ VE KASTRASYONA DİRENÇLİ METASTATİK PROSTAT KANSERİ HASTALARINDA
¹⁷⁷Lu-PSMA-617 RADYOLİGAND TEDAVİSİNE YANITIN ÖNGÖRÜLMESİNDE TÜM VÜCUT ⁶⁸Ga-
PSMA-11 PET/BT PARAMETRELERİNİN KULLANIMI: TEK MERKEZLİ, RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Dr. YUSUF BURAK ÇAYIRLI

27.12.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Umut ELBOĞA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Umut ELBOĞA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Umut ELBOĞA
2. Prof. Dr. Y. Zeki ÇELEN
3. Doç. Dr. Ertan ŞAHİN
4. Doç. Dr. A. Zeynel SAYINER
5. Dr. Öğr. Üyesi Ebuzer KALENDER

TEŞEKKÜR

Öncelikle, tez danışmanım Prof. Dr. Umut Elboğa'ya en içten şükranlarımı sunuyorum. Uzmanlık eğitimim sürecindeki desteği ve mentorluğu gerek klinisyen gerekse akademisyen yönümün gelişmesinde büyük rol oynamıştır. Aynı zamanda, Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp Departmanı'nın saygın öğretim üyelerine en derin minnetlerimi sunuyorum. Devamlı destekleri ve teşvikleri başta mevcut tez çalışmam olmak üzere akademik çabalarımın özgür bir ortamda başarılı bir şekilde tamamlanmasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur.

Beni tıp fakültesine ve sonrasında nükleer tıp uzmanlığına yönlendiren Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı'nın saygın öğretim üyelerinden, rol modelim Prof. Dr. Tülay Kuş'a ve bana akademik yaklaşımların temellerini öğreten başta fizyoloji profesörüm Prof. Dr. Berrak Ç. Yeğen olmak üzere Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin saygın öğretim üyelerine özel teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca, çalışmamın istatistiksel analizi hususundaki kıymetli desteğiyle çalışmanın bilimsel kanıt düzeyine büyük katkılar sunan Gaziantep Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerinden Doç. Dr. İlkey Doğan'a çok teşekkür ediyorum.

Son olarak, bu zorlu akademik yolculuk boyunca bana destek olan ve anlayışını esirgemeyen eşim Melisa'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu olağanüstü bireylerin kolektif desteği olmadan bu tez mümkün olmazdı. Akademik ve profesyonel gelişimime yaptıkları katkılardan dolayı kendilerine bir kez daha içtenlikle teşekkür ediyor, bana öğrettikleriyle çalışmalarına hız kesmeden devam edeceğimi temin ediyorum.

Aralık-2023

Dr. Yusuf Burak ÇAYIRLI

ÖZET

Amaç: ^{177}Lu -PSMA-617 radyoligand terapisi almış, kastrasyona ve kemoterapiye dirençli prostat kanseri hastalarında ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT'nin, moleküler yanıt veya progresyonla ilişkili prediktif değerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2019–Ağustos 2023 tarihleri arasında, retrospektif olarak analiz edilen 48 hastanın; demografik-klinik verileri, laboratuvar tetkikleri, tedavi öyküleri ile tedavi öncesi ve sonrasında yapılan ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT görüntüleri, moleküler yanıt ve progresyonla ilişkileri bakımından analiz edilmiştir. Tedavi öncesinde yapılan görüntülemenin, eşik SUV değerlerine göre METAVOL programıyla tüm vücut segmentasyonu yapılmıştır. Total tümör yükü ve lokasyon ağırlıklı metastaz yükü, ölçülen parametrelere göre belirlenmiş ve prediktif değerleri analiz edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 programıyla gerçekleştirilmiş olup anlamlılık seviyesi için $p < 0,05$ seçilmiştir.

Bulgular: Moleküler yanıt ve moleküler progresyona göre yapılan binominal sınıflamada hastaların %58,3'ü ($n=28$) yanıtlı iken %41,7'si ($n=20$) yanıtızsız olup %29,2'si ($n=14$) progrese iken %70,8'i ise non-progrese olarak izlenmiştir. Prostat kanseri tanı süresinin 12 ayın üzerinde olması ($\text{OR} = 0,235$, $p = 0,049$), parotis SUVmax ($\text{OR} = 1,099$, $p = 0,047$) ve SUVmean ($\text{OR} = 1,137$, $p = 0,047$) değerleri ile en yüksek miM1 evresi ($\text{OR} = 0,241$, $p = 0,046$) moleküler yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Moleküler progresyonun ise lenf nodu metastazı varlığı ($\text{OR} = 0,144$, $p = 0,006$), sadece kemik metastazı varlığı ($\text{OR} = 4,333$, $p = 0,030$), ln/metTL-PSMA oranı ($\text{OR} = 0,070$, $p = 0,042$), k/metTL-PSMA oranı ($\text{OR} = 13,085$, $p = 0,040$) ve kemik / lenf nodu metastazı dağılımının TL-PSMA parametresine göre lenf nodu lehine baskınlık göstermesi ($\text{OR} = 0,385$, $p = 0,044$) ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ortaya onulmuştur.

Sonuç: Hastalığın temel yayılım karakteristiklerinin, PSMA ekspresyon dağılımının ve lokasyon ağırlıklı metastaz yükünün moleküler yanıt ve progresyonun ön görülmesinde potansiyel kullanımı ortaya konulmuştur.

Anahtar sözcükler: ^{177}Lu -PSMA, PET/BT, RECIP 1.0, PSMA-TV, TL-PSMA

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to investigate the predictive value of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in patients with chemotherapy and castration resistant prostate cancer who underwent ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy, concerning molecular response or progression.

Materials and Methods: 48 patients who underwent ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy between April 2019 and August 2023, were retrospectively analyzed. Demographic, clinical, and laboratory data, along with pre- and post-treatment ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT images, were evaluated for associations, concerning molecular response and progression. Whole-body segmentation on pre-treatment PET/CT images were performed via METAVOL software. Parameters assessing total tumor burden and location-weighted metastatic burden were measured, with predictive values analyzed using SPSS 22.0, setting the significance level at $p < 0.05$.

Results: Among 48 patients, 58.3% of patients ($n=28$) were responsive while 41.7% ($n=20$) were not, and 29.2% ($n=14$) showed progression, while 70.8% demonstrated non-progression. Prostate cancer diagnosis duration over 12 months ($\text{OR}=0.235$, $p=0.049$), parotid SUVmax ($\text{OR}=1.099$, $p=0.047$) and SUVmean ($\text{OR}=1.137$, $p=0.047$) values, and the highest miM1 stage ($\text{OR}=0.241$, $p=0.046$) were found to be associated with molecular response. Molecular progression was significantly associated with the presence of lymph node metastasis ($\text{OR}=0.144$, $p=0.006$), bone-only metastasis ($\text{OR}=4.333$, $p=0.030$), ln/metTL-PSMA ratio ($\text{OR}=0.070$, $p=0.042$), b/metTL-PSMA ratio ($\text{OR}=13.085$, $p=0.040$), and the distribution of bone/lymph node metastasis favoring lymph nodes according to TL-PSMA parameter ($\text{OR}=0.385$, $p=0.044$).

Conclusion: The study suggests the potential utility of evaluating characteristics of disease extension, distribution of PSMA expression, and location-weighted metastatic burden for predicting molecular response and progression.

Keywords: ^{177}Lu -PSMA, PET/CT, RECIP 1.0, PSMA-TV, TL-PSMA

TEZ ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGE VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırma Konusu.....	1
1.2. Çalışmanın Amacı.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prostat Bezi.....	2
2.1.1. Anatomisi ve Histolojisi.....	2
2.1.2. Vaskülarizasyon ve Lenfatik Drenaj.....	3
2.2. Prostat Kanseri.....	4
2.2.1. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Etiyoloji.....	4
2.2.2. Bulgu ve Semptomlar.....	6
2.2.3. Tanısal Yöntemler.....	6
2.3. Kastrasyona-Dirençli Prostat Kanseri.....	13
2.4. PSMA PET/BT.....	14
2.4.1. PSMA.....	14
2.4.2. PRIMARY Skoru ve miTNM Evrelemesi.....	14
2.4.3. PSMA PET/BT'nin Tedavi Planlamasına Etkisi.....	17
2.4.4. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	19
2.5. Prostat Kanseriinde ¹⁷⁷ Lu-PSMA Tedavisi.....	22
2.6. Tedavi Yanıtının Öngörülmesinde Teorik Temel ve Literatür Bileşenleri.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Araştırma Tasarımı ve Örneklem.....	27
3.2. Veri Toplama ve Hasta Seçimi.....	27
3.2.1. Veri Kaynakları.....	27
3.2.2. Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri.....	27
3.3. ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/BT.....	28
3.3.1. Görüntüleme Protokolü.....	28
3.3.2. Görüntü Analizi ve Ölçülen Parametreler.....	28
3.4. ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Radyoligand Terapisi.....	33
3.5. İstatistiksel Yöntemler ve Veri Analizi.....	33
4. BULGULAR	34
4.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Karakteristikler.....	34
4.2. PSMA PET/BT Karakteristikleri ve Parametreler.....	35
4.3. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	36
4.4. Korelatif Analizler.....	41
4.5. Tedavi Yanıtıyla İlişkili Parametreler.....	42
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55

SİMGE VE KISALTMALAR

%95GA: %95 Güven Aralığı

¹⁷⁷Lu: Lutesyum-177

¹¹C: Karbon-11

¹⁸F: Flor-18

⁶⁸Ga: Galyum-68

⁶⁸Ge: Germanyum-68

^{99m}Tc: Teknesyum-99m

ADT: Androjen deprivasyon terapisi

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

aPERCIST: Solid tümörlerde adapte PET yanıt kriteri

ARPI: Androjen reseptör yolağı inhibitörü

BPH: Benign prostat hiperplazisi

BRCA: Meme kanseri geni

BT: Bilgisayarlı tomografi

CHAARTED: Yaygın prostat kanserinde kemo-hormonal terapi ile androjen ablasyonunu karşılaştıran randomize çalışma

CRPC: Kastrasyon dirençli prostat kanseri

DCE: Dinamik kontrastlı

DHT: Dihidrotestosteron

dMMR: DNA mismatch tamiri eksikliği

DNA: Deoksiribonükleik asit

DRM: Dijital rektal muayene

DWI: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

ECOG: Doğu İş birliği Onkoloji Grubu

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FOLH1: Folat hidrolaz 1

G84E: 84. Pozisyonda glisin amino asidinin glutamik aside dönüşümü

GCPII: Glutamat karboksipeptidaz II

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GWAS: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

HOXB13: Homeobox B13

HRR: Homolog rekombinant tamir

ICD: Uluslararası Hastalıklar Sınıflaması

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

ISUP: Uluslararası ürolojik patoloji grubu

LBD: Ligand bağlanma bölgesi

LHRH: Lüteinizan hormon salınımını uyaran hormon

MAG3: Merkaptasetil triglisin-3

mCRPC: Metastatik CRPC

miPSMA: Moleküler görüntüleme PSMA

miTNM: Moleküler görüntüleme tümör, nod, metastaz

mpMRG: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSI-H: Yüksek mikrosatellit instabilite

NAAG: N-asetilaspartilglutamat

NAF: Sodyum florür
NCCN: Ulusal kapsamlı kanser ağı
OR: Odds oranı
ORF: Orta risk faktörü
ORIOLE: Oligometastatik prostat kanserinde stereotaktik vücut radyoterapisi çalışması
PCPT: Prostat kanseri önleme çalışması
PCWG3: Prostat kanseri çalışma grubu 3
PD1: Programlı hücre ölümü proteini - 1
PEACE III: mCRPC hastalarında enzalutamid ve enzalutamid+²²³Ra kombinasyonunu karşılaştıran faz III çalışma
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PI-RADS: Prostat görüntüleme raporlama ve veri sistemi
PLCO: Prostat, akciğer, kolorektal ve over kanseri
PPP: PSMA PET progresyon
PRECISION: Klinik olarak önemli hastalık için prostat değerlendirmesi
PRIMARY: PSMA PET için primer prostat lezyonlarını değerlendiren klinik çalışma
PROMISE: Prostat kanserinin moleküler görüntülemesinin standardize değerlendirmesi
PSA: Prostat spesifik antijen
PSAdt: PSA'nın ikiye katlanma zamanı
PSMA: Prostat spesifik membran antijeni
PSMA-TV: PSMA tümör volümü
RECIP 1.0: PSMA için yanıt değerlendirme kriterleri
RECIST: Solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriteri
REDUCE: Bir 5alfa-redüktaz inhibitörü dutaseritin prostat kanserinde kanseri gelişimini yavaşlatmadaki kullanımına dair çalışma
RESIST: ¹⁷⁷Lu-PSMA ile mCRPC'de moleküler radyoterapi
ROI: İlgi alanı
RT: Radyoterapi
SPECT: Tekli foton emisyon tomografisi
SUV: Standardize tutulum değeri
TheraP: ¹⁷⁷Lu-PSMA ile kabazitakseli karşılaştıran faz II çalışma
TL-PSMA: Total lezyon PSMA ekspresyonu
TLR: Tümör / karaciğer SUV oranı
TMB: Tümör mutasyon yükü
TNM: Tümör, nod, metastaz
TOF: Uçuş zamanı
TPR: Tümör / parotis bezi SUV oranı
TRUS: Transrektal ultrasonografi
TUR-P: Transüretral prostatektomi
VISION: ¹⁷⁷Lu-PSMA + standart bakımı, sadece standart bakıma göre karşılaştıran faz III çalışma
VOI: İlgi hacmi

ŞEKİLLER

Şekil 3.1: Primer malignitenin, malign invazyonların ve kemik metastazlarının segmentasyonu.....	30
Şekil 3.2: Duodenum komşuluğunda lenf nodu metastazı ve PSMA negatif kemik lezyonu olan hastada segmentasyon.....	31
Şekil 3.3: Non-spesifik aktivite retansiyonu olan bölgede segmentasyon.....	32



TABLOLAR

Tablo 2.1: Prostat kanserinin primer tümör (T) evrelemesi.....	9
Tablo 2.2: Prostat kanserinin bölgesel lenf nodu (N) evrelemesi.....	10
Tablo 2.3: Prostat kanserinin uzak metastaz (M) evrelemesi.....	10
Tablo 2.4: Prostat kanserinde ISUP grubu derecelendirmesi.....	11
Tablo 2.5: Lokal prostat kanserinde NCCN risk sınıflaması.....	11
Tablo 2.6: Prostat kanserinin PSMA PET/BT'ye göre miTNM evrelemesi.....	16
Tablo 2.7: miPSMA skorlaması (PROMISE V2).....	16
Tablo 2.8: PRIMARY skor sistemi.....	17
Tablo 2.9: PPP kriterleri.....	20
Tablo 2.10: RECIP 1.0 kriterleri.....	21
Tablo 4.1: Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri.....	37
Tablo 4.2: Sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri.....	40
Tablo 4.3: Korelatif analizler: PSA, SUVmax ve SUVmean.....	42
Tablo 4.4: Değişkenlerin moleküler yanıt ile ilişkisi.....	44
Tablo 4.5: Değişkenlerin moleküler progresyon ile ilişkisi.....	46

1. GİRİŞ

1.1. Araştırma Konusu

Prostat kanseri, özellikle metastatik ve kastrasyon dirençli aşamalara ilerlediğinde, yönetimi giderek zorlaşan küresel sağlık sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda, ileri evre prostat kanserinin tedavisinde hassas ve hedefe yönelik tıp stratejilerinin geliştirilmesine artan bir ilgi bulunmaktadır (1). Bu bağlamda, ön planda ^{177}Lu -PSMA-617 olmak üzere, radyoligand terapiler önemli gelişmelerin başında yer almakta ve belirli hasta gruplarında umut verici sonuçlar sergilemektedir. Ancak, bu terapiden en fazla fayda sağlayabilecek bireyleri tanımlamak, klinik olarak hala büyük bir zorluk teşkil etmektedir (2).

1.2. Çalışmanın Amacı

Bu çalışma, ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT tetkikinin, kemoterapiye ve kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri hastalarının ^{177}Lu -PSMA-617 radyoligand terapisine nasıl yanıt vereceğini tahmin edip edemeyeceğini incelemektedir. Ayrıca, elde edilen parametrelerin tedavi kararlarını kişiselleştirmeye yardımcı olup olamayacağını araştırmakta ve böylece klinisyenlerin ^{177}Lu -PSMA-617 terapisinden daha fazla fayda görmesi muhtemel olan hastaları tanımasına katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Çalışmanın birincil hedefi; ^{68}Ga -PSMA-11 PSMA PET/BT parametrelerinin, metastatik lezyon özelliklerinin, metastaz lokalizasyonlarının ^{177}Lu -PSMA-617 yanıtı üzerindeki etkisini incelemek ve tedavi başarısının öngörülmesinde PET/BT'nin rolünü ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

2.1.1. Anatomisi ve Histolojisi

Prostat bezi, ovoid şekilli, uzunluğu 3 cm, genişliği 4 cm ve derinliği 2 cm ölçülerinde, 18-20 gr ağırlığındadır. Prostat, dijital rektal muayene sırasında anüsten yaklaşık 4 cm mesafede palpe edilebilir ve apeksi eksternal üretral sfinkterle devamlılık göstermektedir (3).

Glandüler, stromal ve fibromusküler elementlerden oluşan prostat bezi, prostatik üretrayı merkez alacak şekilde anterior, posterior ve lateral yüzeylere sahiptir. Posterior ve lateral yüzlerde; kolajen, elastin ve düz kaslardan oluşan bir fibromusküler kapsül prostatı sarar. Ancak, glandüler yapıların eksternal üretral sfinkter ile devamlılık gösterdiği apekte ve fibromusküler kapsülün detrusor kasının dış katmanıyla füzyon gösterdiği mesane komşuluğundaki bazal kesimde gerçek bir prostat kapsülü bulunmamaktadır (3).

Prostat bezi, anatomik olarak farklı zonlardan oluşmaktadır. Bunlardan ilki ve en küçüğü, transizyonel zondur ve glandüler yapının %5 ila %10'unu oluşturur. Transizyonel zon, preprostatik - prostatik üretra bileşkesinden başlamakta, ejakülatör kanalların proksimalinde kalan prostatik üretra kesimini çevrelemekte ve diğer prostat zonlarından fibromusküler bir bant aracılığı ile ayrılmaktadır. Benign prostat hiperplazisi genellikle bu zondan kaynaklanmaktadır. İkincisi, santral zon, ejakülatör kanalları çevreleyerek bazale doğru konik şekilde genişlemek suretiyle transizyonel zonun posteriorunda yer almakta ve bezin %25'ini oluşturmaktadır. Üçüncüsü ve en büyüğü olan periferik zon ise bezin %70'ini kaplamaktadır. Periferik zon, prostat bezinin temel olarak apikal kesimi ile posterior ve lateral kesimlerini oluşturmaktadır olup bu zondan gelen kanallar prostatik sinüse dökülmektedir. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanmaktadır. Bunlara ek olarak, prostat bezi anteriorunda, mesane boynundan eksternal üretral sfinktere kadar uzanan glandüler element barındırmayan fibromusküler stroma konumlanmaktadır. Anterior fibromusküler stroma; kolajen, düz ve çizgili kas yapıları ile elastinden oluşur ve prostat kütlesinin yaklaşık üçte biri kadarını oluşturmaktadır. (3).

Prostat bezi temelde iki ana histolojik kısımdan oluşur. Bunlardan ilki, glandüler doku, bezin %70'ini oluştururken bezin kalan %30 kısmı ise fibromusküler stromadan oluşmaktadır (3). Glandüler doku içerisinde, salgı işlevinde merkezi rolü üstlenen, prostata özgü küboidal veya silindirik epitelyal hücreler bulunur. Düşük proliferatif endekse sahip bu özelleşmiş hücreler, sınırlı hücre bölünme kapasitesine sahiptirler. Bu epitelyal hücreler, yüksek miktarda salgı granülleri içerir ve sıralı biçimde üretraya dökülen kanalları oluşturan asinüsleri çevrelerler (3).

Prostat bezi, salgı hücrelerinin arasında dağınık yerleşimli iki farklı tipte nöroendokrin hücre barındırmaktadır. Biri dendrit benzeri uzantılara sahip, yakınlığındaki bazal ve epitelyal hücrelere uzanan kapalı tipte hücreler iken, diğeri ise lümen içine uzanımlar gösteren mikrovillüslere sahip açık tipte hücrelerdir (3).

Prostat kompozisyonunun geri kalan %30'unu oluşturan stroma, özellikle α -aktin, miyozin ve desmin açısından zengin olan düz kas dokusundan ve stromal içeriğe katılan prostatik kapsül ile devamlılık gösteren kolajen liflerden oluşur. Prostatın posteriorunda, mikroskobik düz kas bantları prostat kapsülünün posterior yüzeyinden uzanarak prostat ile rektumu ayıran Denonvilliers fasyası ile birleşmektedir (3).

2.1.2. Vaskülarizasyon ve Lenfatik Drenaj

Prostat bezinin kanlanması; inferior vezikal, internal pudental ve orta rektal arterlerin dalları aracılığıyla sağlanmaktadır. İnferior vezikal arter sıklıkla orta rektal arterle birlikte internal iliak arterden orijin almaktadır. Bununla birlikte prostatik kanlanma, üretral ve kapsüller olarak iki temel kısımda gerçekleşmektedir (4).

Prostatla ilişkili venöz damarlar; pubik ligamentin posteriorunda, simfizis pubisin alt kısmında, mesane ve prostatın ise anteriorunda venöz pleksusa dökülür. Bu venöz pleksusa başlıca katkı sağlayan damar penisin derin dorsal veni olup vezikal pleksus ile internal pudental vene bağlanan anterior vezikal ve prostatik rami de prostatik pleksusa dökülen diğer damarları oluşturmaktadır. Nihayetinde, prostatik venöz pleksus, vezikal ve internal iliak venlere dökülmektedir (4).

Prostat kanseri lenfatik sistem aracılığıyla yayılabildiğinden, bezin drenaj yollarını anlamak son derece önemlidir. Vas deferensten kaynak alan toplayıcı damarlar, eksternal iliak lenf nodlarına drene olurken seminal veziküllerden kaynaklananlar hem internal hem de eksternal iliak lenf nodlarına drene olurlar. Prostat bezinden kaynaklananlar ise ağırlıklı olarak internal iliak, sakral ve obturator lenf

nodlarına dökülürler. Ancak, prostatın posterior yüzünden gelen toplayıcı damarlar vezikal damarlara eşlik ederek eksternal iliak lenf nodlarına da drene olabilmektedir. Bununla birlikte, anterior yüzünden gelenler ise membranöz üretrayı drene eden damarlarla birleşerek internal iliak lenf nodlarına ulaşırlar. Böylelikle bu istasyonlarda tanımlanan gruplar prostat bezinin bölgesel lenf nodlarını oluşturmaktadırlar (4).

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün ICD-10 (Versiyon: 2019) sınıflamasında prostat kanseri; "prostatın malign neoplazması" ismi ve "C61" kodu ile "erkek genital organlarının malign neoplazmaları" üst grubunda yer almaktadır (5). Ancak, ICD-11 (Versiyon: 01/2023) olarak güncellenen sınıflamada, malign mezenkimal neoplazma (2B50-2B5Z) hariç olmak üzere, prostat kanserinin kodu; aynı üst grupta ve aynı isimle "2C82" olarak yer almaktadır (6).

Globocan 2020'den gelen en son istatistiklere göre, prostat kanseri küresel olarak en yaygın dördüncü kanser türü olup 2020'de 1.414.259 yeni vaka bildirilmiştir. Prostat kanseri, erkekler arasında ikinci en yaygın kanser türü olarak tüm kanser vakalarının %7,3'ünü oluşturmaktadır. Prostat kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı ise 100.000 erkekte 29,3 olarak raporlanmış olup en yüksek oranlar Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da bildirilmiştir. Ayrıca, 2020'de kansere bağlı önemli bir ölüm nedeni olan prostat kanserine ilişkin 375.304 ölüm bildirilmiştir. Prostat kanserinin yaşa göre standardize edilmiş mortalite oranı 100.000 erkekte 9,5 olup en yüksek oranlar Sahra Altı Afrika ve Karayipler'de raporlanmıştır (7). Dünya Sağlık Örgütü'nün gelecek projeksiyonlarında ise 2040'ta, yeni prostat kanseri vaka sayısı 2.400.000 ve prostata bağlı ölümler 740.000 olarak öngörülmüştür (8).

Ailesel ve Kalıtsal Genetik Faktörler

Prostat kanseri, risk faktörleri arasında güçlü bir ailevi bileşen içerir ve riskin %60'ına kadarının kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir. Tanımlanan vakaların yaklaşık %5-10'u yüksek riskli kalıtsal genetik faktörlere bağlanmıştır. Özellikle yakın akrabalarındaki prostat kanseri öyküsü, bireyin riskini hatırı sayılır biçimde

arttırmaktadır (9). Bağlantı çalışmaları ve GWAS gibi genetik araştırma metotlarıyla, prostat kanseri ile ilişkili genetik lokuslar belirlenebilmiştir. Ancak, hastalık hassasiyeti bireysel genetik varyantlardan ziyade birden fazla riskli allelin kümülatif etkisi ile arttığından poligenik bir risk skorlaması önerilmektedir. Bununla birlikte, mevcut GWAS bulguları, kalıtsal prostat kanseri riskinin bir kısmını açıklamaktadır. Devam eden araştırmalar ise HOXB13 geninin G84E patojenik varyantı gibi daha yüksek olasılıklı risk oranlarına sahip nadir varyantlar dahil olmak üzere diğer genetik risk etmenlerini de ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır (10). Öte yandan, prostat kanserinin aile içinde meme kanseriyle birlikte görülebileceğini ortaya koyan çalışmalarda BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcılarının özellikle erken dönemde prostat kanseri risklerinin arttığı bildirilmiştir. Buna sekonder ortaya çıkan prostat kanserlerinde ise agresif özellikler ve kötü prognoz gözlenmektedir (9).

Etiyoloji

Androjenler prostat kanserinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Prostatın ana androjeni, DHT olup bu hormon 5α -redüktaz enzimi ile testosterondan sentezlenir. DHT, testosterona kıyasla hücrel androjen reseptörlerine daha güçlü bir afinite ile bağlanır ve yavaş disosiyasyon hızına sahiptir. Bu sayede, steroid-reseptör kompleksinin çekirdeğe taşınımını kolaylaştırır, androjen reseptörü sayısını artırır, reseptör devinimini azaltır ve androjene duyarlı genleri etkinleştirmektedir (11).

Mevcut kanıtlar, intraselüler androjen dengesi lokal mekanizmalar aracılığıyla sıkı bir şekilde düzenlendiğinden, DHT dahil olmak üzere, dolaşımdaki androjen seviyelerinin prostat kanseri riskini önemli ölçüde etkilemediği gösterilmiştir. Klinik REDUCE çalışmasında plasebo grubu ile kıyaslamalı olarak değerlendirildiğinde, serum testosteron ve DHT düzeyleriyle prostat kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (12).

Diğer birçok yapı ve organda da olduğu gibi sürekli yenilenmeye ihtiyaç duyan prostat bezinde de dokunun yüksek hücrel yenilenmesi için gereken kök hücreler bulunmaktadır. Prostat, çok yönlü farklılaşma yeteneğine sahip kök hücreler barındırmakta ve bu hücrelerin kastrasyona dirençli prostat kanserinin kaynağı olduğu da düşünülmektedir (11).

2.2.2. Bulgu ve Semptomlar

Prostat kanserinin belirgin göstergelerinden biri üriner semptomlarıdır. Sık miksiyon ihtiyacı (Pollaküri), gece saatlerinde artan miksiyon ihtiyacı (Noktüri), aciliyet hissi, miksiyonun başlatılmasında zorluk, kesikli veya zayıf idrar akımı bu semptomların arasında yer almaktadır (12, 13). Üriner semptomlar, prostat kanserinin en yaygın erken belirtilerinden olup söz konusu semptomlar aynı zamanda BPH gibi kanser dışı sebeplerden de kaynaklanabilmektedir (14). Prostat kanseri ile ilişkili olabilecek diğer semptomlardan olan hematüri ve hematospermi, kanserin bez içerisindeki vaskülarizasyona hasar vermesi sonucu ortaya çıkabilmektedir. Sırasıyla idrarda veya menide kan varlığı olarak tanımlanan hematüri ve hematospermi prostat kanseri açısından endişe verici birer bulgu olup enfeksiyon gibi kanser dışı etiyolojilerden de kaynaklanabilmektedir (16, 17). Prostat kanseri, çeşitli bölgelerde ağrı ve hassasiyetlere de yol açabilmektedir. Prostat kanseri olan hastalarda, tümörün pelvik bölgedeki sinir ve diğer yapılara basısına sekonder olarak sebat eden, dirençli pelvik bölge ağrıları ortaya çıkmaktadır (18). Öte yandan, kemik metastazı eşliğinde progresif prostat kanseri olgularında, metastatik kemik lezyonlarına sekonder, sıklıkla sırt bölgesinde olmak üzere hastalar kliniğe ciddi ağrı şikayetleri ile başvurabilmektedirler (19). Doğrudan doğruya prostat kanserinin kendisine sekonder oluşmasa da özellikle cerrahi sonrası dönemde veya radyoterapi sonrasında ortaya çıkabilen bir diğer semptom erektile disfonksiyon ise bir yan etki olarak görülebilmektedir (20). Son olarak, ileri evre prostat kanserlerinde açıklanamayan kilo kaybı nadir olmasa da sıklıkla vücudun hastalığa yanıtı ile ilişkilendirilmektedir. Kansere bağlı halsizlik ise anemi, ağrı veya psikolojik strese atfedilmekte ve kişinin yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilemektedir (21).

2.2.3. Tanısal Yöntemler

Prostat Kanserine Tanısal Yaklaşım

Prostat kanseri şüphesi genel olarak DRM veya yüksek PSA düzeyleri ile ortaya çıkmaktadır. Tanısı ise sıklıkla TRUS eşliğinde yapılan iğne biyopsileri ile ürolog tarafından konulmaktadır. Patolog tarafından incelenen biyopsi örneklerinde kanserin patolojik tanısının tespitinin yanı sıra Gleason skorları ile hastalığın ciddiyetini temsil eden derecelendirme yapılmaktadır (22). Sonrasında, kanserin klinik

evrelemesi AJCC Evreleme Rehberi'nin 8. versiyonunda güncel olarak yer alan TNM evrelemesiyle tespit edilmektedir (23). Bununla birlikte, NCCN tedavi önerileri AJCC'nin prognostik gruplamasından ziyade, TNM evreleme sistemi temel alınarak yapılmaktadır (22).

Prostat-Spesifik Antijen

PSA, prostat bezinde bulunan prostatik epitelyal hücrelerden salgılanan bir glikoproteindir. PSA, proteaz aktivitesi sayesinde pıhtılaşan ejakülatı parçalayarak sperm motilitesini arttırmaktadır. Öncelikli olarak seminal plazma içerisinde bulunsa da henüz net olarak anlaşılamayan mekanizmalar aracılığı ile kana karışmakta ve bu sayede kandaki düzeyleri laboratuvar ortamında tahlil edilebilmektedir. Ancak, günümüzde kullanılan tahlil kitleri, birbirleri ile direkt olarak karşılaştırılabilir olmadığından ve farklı koşullarda kalibre edildiğinden elde edilen PSA düzeyleri değişkenlik gösterebilmektedir. Anormal düzeyde yükselen PSA prostat kanseri açısından şüphe uyandırdığından ileri değerlendirme gerektirmektedir. Bununla birlikte, düzeyler değişkenlik gösterebildiğinden özellikle eşik değere yakın hafif PSA yükseklikleri test tekrarı ile yeniden değerlendirilmeli ve doğrulanmalıdır. Bu bağlamda, PSA düzeyleri 4-10 ng/ml aralığında hafif yüksek olan bireylerin yaklaşık %25'inde, PSA düzeylerinin aslında normal aralıkta olduğu test tekrarı ile tespit edilebilmiştir (24, 25).

Benign koşullarda da yükselebilen PSA, kanser spesifik bir belirteç olmamakla birlikte olgunun prostat kanserine sahip olma ihtimali yüksek PSA düzeyleriyle artmaktadır. Ek olarak, prostat kanserini dışlayabilecek bir PSA alt limiti ise bulunmamaktadır. Total PSA düzeyleri 10 ng/ml'den yüksek olan bireylerde biyopside malignite tespit edilebilme ihtimali %67'den fazla iken 4-10 ng/ml olan bireylerde ise bu ihtimal %18 dolaylarındadır (24, 26, 27). Öte yandan, PSA düzeyleri düşük hastalarda dahi prostat kanseri tespit edilme ihtimali dikkate değer biçimde yüksektir. 18.882 katılımcı ile yapılan PCPT'de, PSA düzeyi ≤ 4 ng/ml ve DRM'si normal olan bireylerde biyopsi ile doğrulanan prostat kanseri oranı %15 olarak tespit edilmiştir (28). PSA değerinin farklı eşik düzeylerde duyarlılığı ve özgüllüğü değişkenlik göstermektedir. Örneğin 3,1 ng/ml olarak belirlenen bir eşik düzey değerlendirildiğinde, duyarlılığın ve özgüllüğün sırasıyla yaklaşık %32 ve %87 olduğu raporlanmıştır (29). Bu anlamda, PSA testinin erken tanıda önemli bir araç olduğu

ancak limitasyonları olduğu ve yanlış sonuçlara yol açabildiği de görülmektedir. PSA testi uygun kullanıldığında 5-10 yıllık tanı zamanı kazandırarak prostat kanserinin erken teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır. Etkinliği, farklı çalışmalar ve popülasyonlarda farklılıklar gösterse de PSA testinin kullanılmasıyla birlikte erken evre hastalığın, organ sınırlı kanserin tespiti artmış ve senkron metastatik hastalık tanılarının ise azaldığı gözlenmiştir (30, 31).

Dijital Rektal Muayene

DRM, prostatı rektum aracılığıyla boyut, şekil ve yoğunluk açısından değerlendiren bir tıbbi prosedürdür. Ancak, erken prostat kanseri tespiti için tek başına önerilmediğinden PSA testiyle birlikte kullanımı uygun görülmektedir. DRM'nin kısıtlılıkları arasında klinik olarak önemli kanserleri kaçırma olasılığı ve zayıf pozitif prediktif değeri ön plana çıkmaktadır. Bazal test olarak kullanımına ilişkin tartışmalar bulunsa da yalnız PSA testi ile kaçırılacak kanserleri saptama olasılığı bulunmaktadır. Bununla birlikte DRM'yi PSA testi ile kullanmak, kanser tespit oranlarını artırmakta ve PLCO çalışmasına göre prostat kanseri ilişkili mortaliteyi azaltmaktadır (32).

Prostat Biyopsisi ve Derecelendirme

TRUS eşliğinde lokal anestezi ile yapılan 12-kadran iğne biyopsisi günümüzde prostat biyopsisinde standart yöntem olarak kabul görmektedir. Prostat kanserinin tespiti PSA tabanlı tarama programlarıyla önemli ölçüde mesafe katetmiş ancak klinik olarak anlamsız kanserlerin de tespitinin artması teşhis ve tedavide aşırılıklara da yol açmaktadır. Bununla birlikte, TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi özellikle de PSA testiyle birleştirildiğinde fayda ve riskleri dengelemek açısından prostat kanserinin tespiti ve yönetiminde oldukça etkin bir metot olarak kullanılmaktadır (33).

Patolojik örneklerde prostat tümörlerinin derecelendirilmesinde Gleason sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem prostat tümörlerini glandüler paternlerine göre derecelendiren önemli bir araç olarak rutin uygulamalarda yerini almaktadır. Bu sistemde, tümörün diferansiyasyonuna göre beşli bir derecelendirme kullanılmakta olup en iyi diferansiye tümör dokusu 1, andiferansiye doku ise 5 ile puanlanmaktadır. Bir patolojik örnekte; en yüksek dereceli, en yaygın iki patern beşli sistem ile puanlanmakta ve bu iki paternin puanı toplanarak Gleason skoru hesaplanmaktadır.

Tümör yalnızca tek çeşit histolojik patern içeriyorsa ise her iki paterne de aynı derece atanmaktadır. Dolayısıyla, teorik olarak Gleason skorları 2’den ($1+1=2$), 10’a ($5+5=10$) kadar değişebilmektedir. Öte yandan, iğne biyopsi materyallerinde atanabilen en düşük Gleason skoru genellikle 6 olup bu skor orta derece kanserden ziyade düşük bir dereceyi temsil etmektedir. Gleason skoru 6 olan tümörler daha homojen bir yapıda ve tutarlı biçimde iyi prognoza sahiptirler. Ek olarak ekstraprostatik yayılım ve metastaz potansiyelleri düşük olarak izlenmektedir (34).

TNM Evrelemesi

T evresi: Primer lezyonun değerlendirilmesinde kullanılan T evresi prostattaki tümörün yayılımına ve kapladığı alana göre belirlenmektedir (Tablo 2.1). Bu sınıflama, kanserin lokalize natürünün ayrımında kritik bir safha olarak rol oynamaktadır (23).

Tablo 2.1: Prostat kanserinin primer tümör (T) evrelemesi

T Evresi	Kriterler
T_x	Primer lezyon değerlendirilememektedir.
T₀	Primer lezyonun varlığına dair kanıt yoktur.
T₁	Tümör palpe edilemez, görüntülemeye izlenemez.
T_{1a}	Prostatın <%5’inde insidental saptanan kanser
T_{1b}	Prostatın >%5’inde insidental saptanan kanser
T_{1c}	Yüksek PSA düzeyini takiben iğne biyopsisinde saptanan kanser
T₂	Tümör palpe edilebilir veya görüntülenebilir ancak prostata sınırlıdır.
T_{2a}	Bir prostat lobunun yarısını veya daha azını kaplayan kanser
T_{2b}	Bir lobun yarısından çoğunu kaplayan tek lob ile sınırlı kanser
T_{2c}	Her iki lobta saptanan kanser
T₃	Tümör prostat dışına uzanır ve seminal vezikülleri invaze edebilir.
T_{3a}	Prostat dışına uzanan ve seminal veziküllerde invazyon göstermeyen kanser
T_{3b}	Seminal veziküllerde invazyon gösteren kanser
T₄	Tümör komşu organ veya yapılara uzanım gösterir.
T_{4a}	Mesane veya rektumda invazyon gösteren kanser
T_{4b}	Pelvik veya abdominal duvarlarda (Kas, eksternal sfinkter vb.) invazyon gösteren kanser

N evresi: Bölgesel lenf nodu metastazlarının sınıflandırılmasında kullanılan N evresi prostat kanserinin lokal yayılımının tayininde kullanılmaktadır (Tablo 2.2) (23).

Tablo 2.2: Prostat kanserinin bölgesel lenf nodu (N) evrelemesi

N Evresi	Kriterler
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.
N0	Pozitif bölgesel lenf nodu izlenmemiştir.
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı izlenmiştir.

M evresi: M evresi hastalığın uzak yayılımının tayininde kullanılmaktadır. Birden fazla bölgenin uzak metastazı izlendiğinde en ileri kategori M evresi olarak raporlanmaktadır. Örneğin kemik ve organ metastazı olan hastanın M evresi, M1c olacaktır (Tablo 2.3) (23).

Tablo 2.3: Prostat kanserinin uzak metastaz (M) evrelemesi

M Evresi	Kriterler
M0	Uzak metastaz izlenmemiştir.
M1	Uzak metastaz mevcuttur.
M1a	Uzak lenf nodu metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Lenf nodu ve kemik dışındaki uzak metastazlar

Risk Sınıflaması

NCCN risk sınıflaması; tümör evresi, Gleason skoru ve PSA değerlerine dayalı bir sistem olup tedavi kararlarının alınmasında bir temel oluşturmaktadır (22). NCCN sınıflamasında, Gleason skorları ISUP derece gruplama sistemine (Tablo 2.4) göre ele alınmaktadır (22, 35). Klasik risk gruplamalarındaki farklılıklar da gözetildiğinde ISUP grubunun yanı sıra tümör evresi ve PSA değerlerinin de ele alınmasıyla NCCN risk sınıflaması (Tablo 2.5); çok düşük, düşük, orta-iyi, orta-kötü, yüksek ve çok yüksek olacak şekilde olabildiğince bireyselleştirilmeye çalışılan altı kategori sunmaktadır (22, 35).

Tablo 2.4: Prostat kanserinde ISUP grubu derecelendirmesi

ISUP Grubu	Gleason Skoru	Histolojik Bulgular
1	≤6	Düzgün biçimli, ayrıık glandüler yapılar
2	7 (3+4)	Baskın olarak düzgün biçimli ve az miktarda biçimsiz, birleşik, kribriiform glandüler yapılar
3	7 (4+3)	Baskın olarak biçimsiz, birleşik, kribriiform ve az miktarda düzgün biçimli glandüler yapılar
4	8	Salt biçimsiz, birleşik, kribriiform glandüler yapılar veya Baskın olarak düzgün biçimli glandüler yapılar ve az miktarda glandüler yapıdan yoksun komponent veya Baskın olarak glandüler yapıdan yoksun ve az miktarda düzgün biçimli glandüler komponent
5	9-10	Glandüler yapıdan yoksun

Tablo 2.5: Lokal prostat kanserinde NCCN risk sınıflaması

Risk Grubu	Klinik ve Patolojik Özellikler	
Çok Düşük	Tamamına sahip: - cT1c - ISUP 1 - PSA <10 ng/ml - <3 kadran pozitif, kadranlarda ≤ %50 kanser - PSA yoğunluğu <0,15 ng/ml/g	
Düşük	Tamamına sahip ve çok düşük risk grubuna uymuyor: - cT1-cT2a - ISUP 1 - PSA <10 ng/ml	
Orta	Yüksek ve çok yüksek özelliklerini taşıyor. Bir veya daha fazla ORF'ye sahip: - cT2b-cT2c - ISUP 2 / 3 - PSA 10-20 ng/mL	Orta-iyi Tamamına sahip: - Bir ORF - ISUP 1 / 2 - Biyopsi kadranlarının < %50'si pozitif
		Orta-kötü Bir veya daha fazlasına sahip: - İki / üç ORF - ISUP 3 - Biyopsi kadranlarının ≥ %50'si pozitif
Yüksek	Çok yüksek risk grubu özellikleri yok ve yüksek risk özelliklerinden "sadece" birini taşıyor: - cT3a veya - ISUP 4 / 5 veya - PSA >20 ng/mL	
Çok Yüksek	En az birine sahip: - cT3b-cT4 - Primer Gleason paterni 5 - İki veya üç yüksek risk grubu özelliği - Biyopside >4 kadranda ISUP 4 / 5	

Prostat Kanserinde Görüntüleme

Geleneksel radyografi, ultrasonografi, BT, MRG, SPECT ve PET prostat kanserinde kullanılabilen güncel görüntüleme metotları arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, PET/BT veya PET/MRG metotlarında uygulandığı üzere modalite kombinasyonları morfolojik, anatomik detaylar ile fonksiyonel verinin bir arada değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Geçtiğimiz yıllarda önemi giderek belirginleşen bir diğer metot mpMRG ile; T2-ağırlıklı, DWI ve DCE görüntülemeler bir arada değerlendirilmektedir. mpMRG, daha büyük ve az diferansiye kanserlerin tespitini kolaylaştırmakta, ekstra-kapsüller uzanımının değerlendirilmesine yardımcı olmakta, kemik ve pelvik lenf nodu metastazlarının tespitinde ise üstün performans sergilemektedir (22).

PET görüntülemesinde ^{68}Ga -PSMA-11, ^{18}F -piflufolastat, ^{11}C -choline, ^{18}F -fluciclovine ve ^{18}F -NAF gibi radyofarmasötikler kullanılabilmektedir. Özellikle de prostat kanserinde nüks veya metastatik hastalığın tayininde kullanım alanı hızla genişleyen PET görüntüleme prostat kanseri yönetiminin önemli bir parçası haline gelmiştir. Bunların arasında, PSMA hedefleyen PSMA-PET özellikle de düşük PSA düzeyleri de dahil olmak üzere oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllük göstererek ön plana çıkmaktadır. Dolayısıyla, prostat kanserinin primer evrelemesinde ve biyokimyasal nüks hastalarında, geleneksel görüntülemelerin yerine önerilmektedir. Öte yandan, ^{18}F -NAF ise kemik SPECT taramalarında olduğu gibi osteoblastik aktiviteyi hedeflemekte ve spesifik olarak sklerotik kemik metastazlarının tespitinde kullanılabilmektedir. Ancak yüksek duyarlılığa sahip olmasına karşın PSMA-PET'ten farklı olarak yumuşak doku metastazlarını gösterememektedir (22). Başta PSMA-PET olmak üzere, PET modaliteleri biyokimyasal nüksü olan hastaların tedavi planlarını etkileyerek klinik yönetimde önemli değişikliklere yol açabilmektedir. Ancak, uzun dönem sağkalım üzerindeki etkileri henüz net olarak ortaya konulmamıştır. Özellikle mpMRG ve belirli radyofarmasötiklerle yapılan PET görüntülemenin kliniklerdeki bütünleşmiş kullanımı, prostat kanserinin yönetilmesine önemli ölçüde katkı sağlamıştır. Bu gelişmeler, daha doğru teşhis, evre belirleme ve verimli takip süreçleri sağlayarak nihayetinde tedavi kararlarını ve hastaların klinik çıktılarını etkilemektedir (22).

2.3. Kastrasyona-Dirençli Prostat Kanseri

CRPC, hastalığın geleneksel ADT'ye yanıt vermeyen ileri aşamasını ifade eder. Kastrasyon direnci olarak bilinen bu durum, serum testosteron seviyeleri 50 ng/dl'nin altında olmasına rağmen klinik, radyografik veya biyokimyasal progresyon ile karakterizedir. Primer ADT süresince prostat kanseri, CRPC'ye evrilen hastalar, testosteronun 50 ng/dl'nin altında olduğunu doğrulamak için laboratuvar değerlendirmelerinden geçmelidirler (36). Uzak metastaz açısından değerlendirme yapmak adına ek görüntüleme metotları bu noktada gerekebilmektedir. CRPC'li bireylerde, kastre serum testosteron seviyelerini sürdürmek için ADT'nin devam ettirilmesi önemlidir. Uzak metastaz göstermeyen CRPC'li hastalarda, PSA'dt 10 ayı aşıyorsa hastalık takibinin ADT ile sürdürülebileceği öne sürülmektedir. PSA'dt 10 ay ve daha az olan hastalarda ise sekonder hormonal tedavi bir seçenek haline gelmektedir (37). mCRPC olgularında ise metastatik lezyonların biyopsi konfirmasyonu önerilmektedir. MSI-H veya dMMR gözlenen hastalar, Lynch sendromu olasılığını değerlendirmek amacıyla genetik danışmanlığa yönlendirilmelidir. HRR genlerindeki mutasyonlar için germ hücre ve tümör testi de önerilmektedir. Bu veriler, platin kemoterapisinin erken kullanımında, biyobelirteçe dayalı tedavilere veya klinik deneylere katılım uygunluğunun belirlenmesinde yön gösterici olabilmektedir. TMB testi ise tedavinin ilerleyen aşamalarında pembrolizumabın potansiyel kullanımını ele almak için göz önünde bulundurulmalıdır (38). mCRPC hastaları, ikincil hormon tedavileri, kemoterapiler, immünoterapiler ve/veya hedefe yönelik radyofarmasötik tedavileri de dahil olmak üzere ek tedaviler uygulandığı sırada ADT'ye devam etmektedirler. Ancak, mCRPC'li hastalarda bu ajanların optimal sıralaması, sınırlı veri nedeniyle hala büyük ölçüde zorluk teşkil etmektedir. NCCN, CRPC'li hastaların; radyolojik görüntüleme, PSA testleri ve progresyon belirtileri için düzenli, sık klinik takiplerini önermektedir. Tedavi, klinik progresyon veya tolere edilemezlik durumuna kadar devam edilmelidir. PSA'nın tespit edilemeyecek düzeyde düşük olduğu durumlarda dahi kemik görüntülemelerinde progresyon tespit edilebilmektedir. Sistemik tedavi için uygun olan hastalarda bu ajanların sıralı kullanımı ise kabul gören bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (22, 39, 40).

2.4. PSMA PET/BT

2.4.1. PSMA

PSMA; GCPII ve aynı zamanda NAAG peptidaz olarak da bilinen, insanlarda FOLH1 geni tarafından kodlanan bir transmembran enzimi ifade etmektedir. Prostat kanserindeki rolü ise belirgin ekspresyon paternleri nedeniyle özellikle öne çıkmaktadır. PSMA ekspresyonu benign dokuya kıyasla prostat kanserinde belirgin şekilde yükselmektedir. Özellikle hastalık ilerledikçe, PSMA ekspresyonu kademeli bir artış göstermekte, yüksek dereceli kanser, metastatik olgular ve CRPC’de daha belirgin hale gelmektedir. PSMA’nın katalitik domaini, ligand bağlanmasını ve internalizasyonu kolaylaştırmakta ve bu özellik, prostat kanserine karşı terapötik stratejiler geliştirmek için hedefleyici yaklaşımlara olanak tanımaktadır (41-43). Mevcut PSMA hedefli radyoligand terapileri arasında, PSMA-617 ve PSMA-I&T en yaygın kullanılan ligandlar olarak öne çıkmaktadır. Tanısal görüntüleme alanında ise PSMA-11, PET/BT görüntülemede kullanılan yaygın bir ligand olup bu görüntüleme tekniği, prostat kanserinde PSMA ekspresyonunun görselleştirilmesine ve lokalize edilmesine olanak tanıyarak hastalığın doğru evrelemesine ve takibine yardımcı olmaktadır (42-46).

2.4.2. PRIMARY Skoru ve miTNM Evrelemesi

Prostat kanserinde PRIMARY skorlama sistemi, primer malignitelerin teşhisini ve karakterizasyonunu kolaylaştırmayı amaçlamaktadır (47). Prostat kanseri teşhisinde mevcut uygulama, PRECISION çalışması ile ortaya konulan mpMRG kullanımını içermektedir. mpMRG klinik olarak anlamlı malignitelerin daha iyi tespit edilmesini sağlamak ve gereken prostat biyopsisi sayısında azalmayı sağlamaktadır (48). Öte yandan, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT’nin prostat kanseri evrelemesinde ve primer terapi sonrası biyokimyasal nüks olgularındaki etkinliğine dair yüksek düzeyde kanıt bulunmakta ancak, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile primer tümörün değerlendirmesi hususunda bildirilen kanıtlar sınırlı kalmaktadır. Benign ve malign durumlar arasında ayırıcı tanı yapmak açısından intraprostatik PSMA aktivitesinin temel paternleri belirlenmiş ve buna göre oluşturulan PRIMARY isimli 5 seviyeli bir skorlamanın okuyucular arasında tekrarlanabilir olduğu da kanıtlanmıştır. Prostat MRG

bulgularının raporlanması için kullanılan 5 puanlık PI-RADS ölçeği, malignite insidansları değişkenlik gösteren prostatın zonal anatomisine odaklanmaktadır. PI-RADS, MRG'de raporlama doğruluğunu artırsa da zonal anatomiye net olarak ayırt edememesine rağmen ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin, tekrarlanabilir paternler sergileyerek klinik olarak anlamlı prostat kanserinin teşhisinde tanısal doğruluğu arttırdığı gösterilmiştir (47).

PSMA reseptörü aynı zamanda benign patolojilerde de eksprese edildiğinden bu durum PSMA PET/BT'de ayırıcı tanıda zorluklar yaratabilmektedir. PRIMARY skoru, raporlama doğruluğunu optimize etmek adına tutulum paterni, zonal lokasyon ve yüksek SUVmax'ı birleştiren ve aktivite yoğunluğundan ziyade daha çok aktivite tutulum paternine dayalı bir skorelama sistemi olarak tasarlanmıştır. Bu yaklaşım, PRIMARY skorunu farklı PET cihazları ve PSMA ligandları arasında da uygulanabilir kılmaktadır. PRIMARY skorunun çeşitli veri setlerinde daha fazla doğrulanma ihtiyacı olduğu vurgulanmakta ve okuyucular arasındaki tekrarlanabilirliği yüksek olsa da geniş uygulamalar için ek çalışma gerekliliği belirtilmektedir. Kısıtlılıklara rağmen, PRIMARY skoru, özellikle mpMRG ile birlikte kullanıldığında, prostat kanseri teşhisinin doğruluğunu artırmak için değerli bir araç olarak kullanılabilir (47).

Prostat kanserinin moleküler görüntülemesi alanında, PSMA PET/BT modalitelerinin tanınmasıyla önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. İlk PROMISE ve ikinci versiyonu PROMISE V2 olan çalışmalar, PET/BT bulguları için standardize bir raporlama önermektedir. Bu çalışmalar, PSMA PET/BT'nin prostat kanseri değerlendirme gücünü geliştirmek adına PRIMARY skor eşliğinde mTNM evrelemesi (Tablo 2.6) ve miPSMA skoru (Tablo 2.7) olarak iki ana metodu incelemektedir. mTNM evrelemesi ise PSMA ekspresyonu, hastalık yayılımı ve tanısal kesinliği entegre eden bir sistem olarak ortaya konulmuştur (49, 50).

Tablo 2.6: Prostat kanserinin PSMA PET/BT'ye göre miTNM evrelemesi

miT Evresi	Kriterler
miT0	Lokal tümör izlenmedi.
miT2	Tümör prostata sınırlı.
miT2u	Unifokal
miT2m	Multifokal
miT3	Tümör ekstraprostatik uzanımlı.
miT3a	Ekstrakapsüller uzanım
miT3b	Seminal vezikül invazyonu
miT4	Tümör seminal vezikül dışındaki komşu yapılara invaze.
miTr	Nüks malignite
miN Evresi	Kriterler
miN0	Pozitif pelvik lenf nodu yok.
miN1	Tek lenf nodu bölgesinde metastaz var.
miN2	Birden fazla lenf nodu bölgesinde metastaz var.
miM Evresi	Kriterler
miM0	Uzak metastaz yok.
miM1	Uzak metastaz var.
miM1a	Uzak lenf nodu metastazı
miM1b	Kemik metastazı
miM1c	Diğer metastazlar (Plevra ve periton dahil)

miPSMA skorlaması, PSMA PET görüntülemelerinde saptanan PSMA ekspresyonlarının standardize raporlamasını hedefleyen yeni bir öneri olarak karşımıza çıkmaktadır. 0 ile 3 arasında sırasıyla PSMA ekspresyonu yok, düşük, orta ve yüksek olacak şekilde kategorize edilen miPSMA skorları tümörün agresif natürü hakkında önemli veriler sunmaktadır. Skoru 2 veya 3 olan lezyonların tipik olarak PSMA hedefli radyoligand tedaviler açısından uygun lezyonlar oldukları düşünülmektedir. Skorlama genel olarak görsel yapılmakta olup klinik bağlam ve diğer görüntüleme modalitelerinde saptanan bulguların da PET/BT değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gerekliliği vurgulanmaktadır (49, 50).

Tablo 2.7: miPSMA skorlaması (PROMISE V2)

Skor	PSMA Ekspresyonu	PSMA Ekspresyon Düzeyi
0	Yok	$\leq$ Kan Havuzu
1	Düşük	$>$ Kan Havuzu, $\leq$ Karaciğer
2	Orta	$>$ Karaciğer, $\leq$ Parotis
3	Yüksek	$>$ Parotis

Biyopsi-naif hastalarda intraprostatik lezyonların değerlendirilmesinde ise miTNM sınıflaması ile miPSMA skorlamasına ek olarak PRIMARY skoru da dahil edilmektedir (Tablo 2.8). Buna göre, PRIMARY skor 1-2 olan olgular negatif (miT0) değerlendirilirken skoru 3-5 olan olgular lezyonun lokal yayılımıyla (miT2 – miT4) birlikte pozitif olarak değerlendirilirler. Bu yaklaşım, klinik olarak anlamlı prostat kanseri tespitini kolaylaştırmakta ve biyopsi planlama ile tedavi kararlarının alınması hususlarında oldukça kullanışlı bilgiler sunmaktadır (50).

Tablo 2.8: PRIMARY skor sistemi

PRIMARY Skor	PSMA Paterni ve Yoğunluğu	miPSMA Skoru	miT Evresi
1	Baskın patern göstermeyen düşük tutulum	0-1	miT0
2	Perifere uzanmayan difüz TZ veya simetrik CZ tutulumu	1-2	miT0
3	Görsel olarak zeminin iki katı fokal TZ tutulumu	2-3	miT2/miT3/miT4
4	Herhangi bir düzeyde fokal PZ tutulumu	1-3	miT2/miT3/miT4
5	Görsel olarak yoğun tutulum (SUVmax>12)	3	miT2/miT3/miT4

Önerilen miTNM sınıflaması ve miPSMA skora sistemi okuyucular arasında tutarlı, standardize bir raporlama imkanı sağlamaktadır. miPSMA ve PRIMARY skorları tümör karakteristiklerin anlaşılmasında kullanışlı veriler sunsa da klinik pratikteki uygulamaları prospektif çalışmalar ile doğrulanmalı ve klinik bağlam gözetilerek dikkatli biçimde kullanılmalıdır.

2.4.3. PSMA PET/BT'nin Tedavi Planlamasına Etkisi

PSMA PET/BT görüntülemesi, özellikle tedavi planlamasına olan etkileri dolayısıyla prostat kanserinin yönetiminde kritik öneme sahiptir. Özellikle küratif tedaviler sonrasında biyokimyasal nüks gözlenen olgular başta olmak üzere PSMA PET/BT'nin tedavi planlamasındaki etkilerine yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda, tedavi stratejilerinde önemli ölçüde değişiklikler izlendiği ve bu değişikliklerin primer tedavi sonrası hastalık yönetiminde %54-75 oranlarında gözlemlendiği raporlanmıştır (51-53).

Salvaj radyoterapi gibi spesifik senaryolarda PSMA PET/BT'nin karar yönetimine önemli katkılar sunduğu gösterilmiştir. Prostat kanseri hastalarında yapılan bir kohort çalışmada, salvaj radyoterapi öncesi dönemde PSA düzeyi <1 ng/ml olan hastalarda tedavi yaklaşımının %28,6 oranında değiştiği bildirilmiştir (54). Bununla birlikte, radyoterapi planlamasında PSMA PET/BT'nin dahil edilmesiyle, primer ve nüks hastalıkta %50'den fazla hastada dikkate değer etkiler gözlenmiştir. PSMA PET/BT'nin bu etkinliği ise hastalık yayılımının ve lokalizasyonunun detaylı bir haritasını ortaya koymasına atfedilmektedir (55, 56).

Prostat kanserinde lokalize hastalık ile sistemik hastalık arasında orta bir evreyi temsilen tanımlanan oligometastatik hastalık farklı tedavi seçenekleri sunarak ön plana çıkmaktadır. Metastaza yönelik tedavi planlanmasında temel oluşturmak üzere oligometastatik hastalığın tespitinde PSMA PET/BT anahtar bir rol oynamaktadır. ORIOLE gibi klinik çalışmalarda, oligometastatik prostat kanserinde PSMA PET/BT aracılı salvaj tedavi planlamasının potansiyel faydaları vurgulanmaktadır (53, 57). Metastaz yönelimli tedavi bağlamında PSMA PET/BT aynı zamanda radyoligand terapi planlanmasında vaz geçilmez bir rol oynamaktadır. Radyoligand terapi adayı mCRPC hastalarının PSMA ekspresyonlarının dokümantasyonu bir ön koşul olarak elzemdir. Faz III VISION çalışmasında, sonrasında FDA onayı da alan, ^{177}Lu -PSMA radyoligand terapisinin standart bakıma göre üstünlüğü bu hasta gruplarında kanıtlanmıştır (58). Aynı zamanda, bu radyoligand terapinin kabazitaksele olan üstünlüğü ise Faz II TheraP çalışmasında gösterilmiştir (59). Her iki çalışmada da hasta seçimi PSMA PET/BT ile gözlemlenen PSMA ekspresyonlarına göre yapılmıştır. Bazal değerlendirmede ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT kullanan VISION çalışmasında PSMA ekspresyonuna göre PET kriterlerini karşılamayan hastaların tedavi sonrasında daha kötü prognoz sergilediği gösterilmiştir. Ek olarak, çok merkezli bir çalışmada, PSMA yönelimli radyoligand terapi sonrasında PSMA PET/BT'nin sağkalım üzerinde prediktif değeri ortaya konulmuştur. Tüm vücut tümör yükü, SUVmean değeri, lezyon sayısı ve kemik veya karaciğer metastazı varlığı PET/BT aracılığı ile elde edilen ve genel sağkalım ile bağımsız olarak ilişkilendirilen değişkenler olarak vurgulanmıştır. Ayrıca, PSMA PET/BT'de saptanan düşük PSMA ekspresyonları ile karaciğer metastazı varlığı daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (58).

2.4.4. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Prostat kanserinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde RECIST 1.1 ve aPERCIST prostata spesifik olmayan kriterler olarak karşımıza çıkmaktadır. RECIST 1.1, solid tümörlerin tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılmakta iken aPERCIST, PET görüntülemesine dayalı bir değerlendirme kriteridir (61-63).

RECIST 1.1, tümör yanıtını değerlendirmek üzere tek boyut ölçümü ile BT ve MRG gibi anatomik görüntüleme modalitelerini temel almaktadır. Tedavi yanıtını; tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progrese hastalık olarak dört grupta ele alan RECIST 1.1, genel kabulü yüksek ve yapılandırılmış bir metot olmasına karşın her zaman boyutsal değişiklik sergileyemeyen prostat kanserinde kısıtlılıklar göstermektedir. Prostat kanserinde sıklıkla karşılaşılan osteoblastik kemik metastazları boyuttan ziyade fonksiyonel yanıt ya da progresyon gösterebildiğinden hastalık yanıtının değerlendirilmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Dolayısıyla, fonksiyonel veya metabolik değişiklikleri yansıtmayan RECIST 1.1 kriterleri bu anlamda önemli kısıtlılığa sahiptir (64, 65). Fonksiyonel değerlendirmeye olanak vermeyen RECIST 1.1 kriterlerini takiben PET görüntülemede tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla aPERCIST kriterleri tanımlanmıştır. aPERCIST, tedavi yanıtını PET görüntülemede elde edilen SUV değerleri ile karaciğeri referans organ kabul ederek yapmaktadır. RECIST 1.1 ve aPERCIST kriterlerinin her ikisi de değerli bilgiler sunmakta ancak, özellikle prostat kanserinde aPERCIST, fonksiyonel değişimleri de ele alarak tedavi yanıtının daha doğru anlaşılmasına olanak tanımaktadır (62, 63).

PCWG3, özellikle adenokarsinomları diğer histolojilerden ayırmaya ve önceki terapötik müdahalelere dayalı olarak yeni tedavilerin önerilmesine önem atfederek tedavi tanıtının değerlendirilmesinin dışında da geniş bakış açıları sunan bir çalışma grubudur. Prostat kanserinde tedavi yanıtının değerlendirilmesi hususunda ise PCWG3, iskelet sistemi dışındaki hedef lezyonların (Yumuşak doku lezyonları) RECIST 1.1 kriterlerine göre incelenmesini önermektedir. Ancak, organ başına kaydedilen lezyon sayısının beş lezyona kadar çıkartılması gerektiğini belirtmekte ve RECIST 1.1'e ek olarak daha detaylı bir yaklaşım öne sürmektedir. Kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde ise PCWG3, tüm vücut kemik sintigrafisinin kullanılmasını önermektedir. Bazal görüntülemeyle kıyaslandığında 8 hafta sonra

yapılan kemik taramasında 2 veya daha fazla yeni lezyon saptanması ve 8 hafta sonra yapılan bir diğer kemik taramasında 8. Haftada yapılan bir önceki taramaya kıyasla yine en az 2 veya daha fazla yeni lezyonun saptanması (2+2 kuralı), doğrulanmış progresif hastalık olarak nitelendirilmektedir. Bu kararın tek bir taramaya göre yapılmaması ise alevlenme fenomenine bağlı psödoprogresyonun dışlanmasını sağlamaktadır. Bazal taramaya kıyasla 1 yeni lezyon saptanması veya yeni lezyon saptanmaması durumunda da progresyon kararı yine 8 hafta aralıkla yapılacak olan sonraki iki taramaya göre, 2+2 kuralı göz önünde bulundurularak alınmaktadır. Bu koşulları sağlamayan olgular ise non-progresif hastalık olarak tayin edilmektedir (66). Bunlara ek olarak PCWG3, PSA düzeyindeki değişime göre biyokimyasal yanıt kriterleri de önermektedir. PSA düzeyinde $\geq\%50$ azalma biyokimyasal regresyon, $\geq\%25$ artış biyokimyasal progresyon olarak sınıflandırılırken bu iki düzey arasındaki değişimler biyokimyasal olarak stabil hastalık lehine değerlendirilmektedir (66).

Prostat kanseri görüntülemesinde önemi artarak öne çıkan PSMA'yı hedefleyen yaklaşımlar tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PPP kriterleri ile kendilerine bir karşılık bulmuştur (Tablo 2.9). PPP, PCWG3 benzeri bir ikili yanıt değerlendirme sistemi önermekte ve özellikle düşük hacimli prostat kanserlerinde kullanışlı olmaktadır. Klinik bulgulara, laboratuvar verilerine ve lezyon sayısına ek olarak PET/BT görüntülemenin üstünlüğünü de dikkate alarak PSMA ekspresyonundaki değişiklikler de PPP kriterleri arasında yer almaktadır (67).

Tablo 2.9: PPP kriterleri

KATEGORİ	KRİTERLER
Progresif Hastalık	En az bir metastazın PSMA hacminde klinik/laboratuvar ile uyumlu $\geq\%30$ artış saptanması
	veya
	PSMA pozitif iki ya da daha fazla yeni lezyon saptanması
	veya
Non-Progresif Hastalık	Klinik/laboratuvar ile de uyumlu PSMA pozitif bir yeni lezyon saptanması
	Progresif hastalık koşullarını sağlamayan diğer olgular

RECIP 1.0, PSMA PET/BT görüntülemeyi temel alan prognoz ile ilişkisi ortaya konulan özellikle de yüksek hacimli prostat kanserinin değerlendirilmesi için yakın zamanda geliştirilen bir başka kriter olarak karşımıza çıkmaktadır. RECIP 1.0, toplam tümör hacmindeki değişiklikleri ölçerek, progresif ve progresif olmayan hastalığın ikili sınıflandırmasının ötesinde daha kapsamlı bir değerlendirme sunmaktadır (Tablo 2.10). Tümörlerin objektif yanıt oranını değerlendirmeye odaklanan RECIP 1.0; komplet yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık olmak üzere tedavi yanıtının dört grupta incelenmesine olanak tanımaktadır (68). mCRPC hastalarında ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisine yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir retrospektif çalışmada, RECIST 1.1, PCWG3, aPERCIST 1.0, PPP ve RECIP 1.0 kriterleri PET/BT görüntülemeleri üzerinden karşılaştırılmıştır. PSMA PET/BT için tasarlanan PPP ve RECIP 1.0 kriterlerinin oldukça yüksek doğruluk ve okuyucular arası uyumluluk gösterdiği ortaya konulmuştur. Total tümör yükündeki değişimleri tedavi yanıt değerlendirmesine entegre eden RECIP 1.0, görece daha az hastayı yüksek mortalite riskiyle de paralel olarak progresif grupta sınıflandırmıştır. Bu bağlamda, mCRPC hastalarında tedavi yanıtı değerlendirmelerinin lezyon bazlı yaklaşımlardansa, total tümör yükü ile ele almanın önemi vurgulanmaktadır (69).

Tablo 2.10: RECIP 1.0 kriterleri

KATEGORİ	KRİTERLER
Komplet Yanıt	Kontrol PET/BT'de patolojik PSMA tutulumunun gözlenmemesi
Parsiyel Yanıt	Yeni lezyon olmaksızın PSMA-TV'nin $\geq$ %30 azalması
Progrese Hastalık	Yeni lezyon eşliğinde PSMA-TV'nin $\geq$ %20 artması
	Yeni lezyon varlığına bakılmaksızın PSMA-TV'nin $<$ %30 azalması veya
Stabil Hastalık	Yeni lezyon eşliğinde PSMA-TV'nin $\geq$ %30 azalması veya
	Yeni lezyon varlığına bakılmaksızın PSMA-TV'nin $<$ %20 artması veya
	Yeni lezyon olmaksızın PSMA-TV'nin $\geq$ %20 artması

2.5. Prostat Kanserinde ¹⁷⁷Lu-PSMA Tedavisi

¹⁷⁷Lu-PSMA-617, prostat kanseri için geliştirilmiş bir radyoligand terapisi. Devam eden araştırmalar, uygulama ve dozajını optimize etmeyi hedefleyerek, prostat kanseri tedavisinde olabildiğince bireyselleştirilmiş yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır. Güncel klinik pratikte ise mCRPC hastalarının ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 uygulamalarında optimal klinik yönetim için belirli bir protokol önerilmektedir. Multidisipliner kurul kararları ile desteklenmek üzere uygun endikasyonu olan hastalarda PSMA ekspresyonunun doğrulanması için planlama aşamasında öncelikle PSMA PET/BT görüntülemesi yapılmakta ve miPSMA skorları 2-3 olan lezyonları barındıran olgular tedaviye uygun olarak değerlendirilmektedir (50, 70). Terapötik kür uygulaması, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617'nin yavaş intravenöz enjeksiyonu ve intravenöz hidrasyon gerçekleştirilmektedir. Tedavi sonrasında ise terapötik ajanın in-vivo biyodistribüsyonu gözlemek amacıyla uygulamayı takiben 1 ila 2 gün sonrasında tüm vücut planar SPECT taraması önerilmektedir. Altı hafta aralıklarla planlanan tedavi 4 ila 8 arasında değişen kür sayılarıyla olumlu sonuçlar alındığı sürece devam ettirilerek tamamlanabilmektedir. Her kür öncesinde PSA seviyeleri, tam kan sayımı ve böbrek/karaciğer fonksiyonları düzenli takip ile izlenmekte ve uygunsuz olgularda kürler arasındaki zaman aralıkları hastanın düzelmesine olanak verecek şekilde açılabilir. Yan etkilerin persistan seyretmesi veya kritik düzeylerin altına gerilemesi durumlarında ise ilgili medikal müdahaleler planlanmalıdır. Ayrıca, tedavi yanıtı her 2 kürde bir düzenli olarak ara kontrol amacıyla PSMA PET/BT görüntüleme kullanılarak değerlendirilmekte ve progrese olgular multidisipliner kurullarda alternatif tedaviler açısından incelenmektedir (70). Genellikle, yaşam beklentisi <6 olan ve ECOG performans skoru 2'den büyük olan hastalara, ana hedef yaşam kalitesini arttırmak değilse, tedavi uygulaması önerilmemektedir. Ayrıca, ulusal düzenlemeler gereği uygulama yapılacak olan nükleer tıp tedavi ünitesi, izolasyona uygun olmayan veya radyasyon güvenlik riski oluşturan koşullara sahip ise söz konusu ünitelerde radyoligand terapi kontrendike kabul edilmektedir. Klinik olarak yönetilmesi mümkün olmayan üriner obstrüksiyonu ve idrar retansiyon riski yüksek olan olgular renal fonksiyonun korunması amacıyla kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır. Bu olguların tayini için, ^{99m}Tc-MAG3 veya ^{99m}Tc- MAG3 ile yapılabilecek dinamik böbrek sintigrafisi önerilmektedir. Organ fonksiyonlarının azalmış olması

veya tedavi sürecinde progresif olarak azalması kontrendikasyon teşkil etmekte olup renal fonksiyon için GFR'nin 30 ml/dk'dan az olduğu veya kreatinin seviyelerinin üst normal limitin iki katından fazla olduğu düzeyler, karaciğer fonksiyonu için ise karaciğer enzimlerinin üst normal limitin beş katından fazla olduğu düzeyler kriter olarak kabul edilmektedir. Vurgulanan bir diğer kontrendikasyon olan miyelosupresyon, toplam lökosit sayısının $2,5 \times 10^9$ /L ve trombosit sayısının 75×10^9 /L düzeylerinin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Bu bağlamda kemik iliği rezervi yetersiz olan hastalarda ^{177}Lu -PSMA-617 terapisi kontrendikedir. Ek olarak, spinal kord basısı ve stabil olmayan kırıklar gibi nedene yönelik ve zamanında müdahale gerektiren durumlarda ^{177}Lu -PSMA-617 terapisinin, nekahet sürelerini de göz önünde bulundurarak ertelenmesi önerilmektedir. Bahsedilen koşullar anlamında sınırdaki olan olguların ise ^{177}Lu -PSMA-617 tedavisinin uygunluğunu ve güvenliğini belirlemek açısından fayda – risk dengesi gözetilerek multidisipliner kurullar tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir (70).

^{177}Lu -PSMA tedavisi, mCRPC hastalarında oldukça olumlu sonuçlar ortaya koymaktadır. 148 mCRPC hastasını içeren çok merkezli retrospektif bir çalışmada biyokimyasal yanıtın (PSA seviyelerinde $\geq 50\%$ azalma), vakaların %45'inde gözlemlendiği bildirilmiştir. Aynı zamanda tedaviyle ilişkili bu biyokimyasal yanıt profili, 17 çalışmayı kapsayan ve 681 mCRPC hastasını içeren bir meta-analizle de uyumlu olup burada da hastaların yaklaşık %45'inin biyokimyasal yanıt gözlemlendiği bildirilmiştir. Çeşitli senaryolardaki etkililiğini araştırmak için yapılan bir diğer çalışmada, 4. basamakta ^{177}Lu -PSMA tedavisi alan 100 mCRPC hastasında vakaların %38'inde biyokimyasal yanıt gözlenmiş olup ileri mCRPC hastalarında ^{177}Lu -PSMA terapisinin önemine vurgu yapılmıştır. Bununla birlikte, alt grup analizlerinde, viseral metastazı olanlarda daha zayıf biyokimyasal yanıt gözlemlendiği ve viseral metastaz varlığı ile yüksek serum LDH seviyelerinin, kötü tedavi yanıtları ile ilişkili olduğu, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde ise olumsuz etki gösterdiği dikkati çekmiştir. Bu bağlamda, viseral metastazı olan hastalarda, olmayanlara göre progresyonsuz sağkalım (3,9'a karşı 5,9 ay) ve genel sağkalım (7,6'ya karşı 14,0 ay) anlamlı olarak daha düşük gözlenmiştir (71-74).

Genellikle 3. veya 4. tedavi basamaklarını odağına alan çalışmalar, ¹⁷⁷Lu-PSMA terapisinin biyokimyasal yanıt açısından çeşitli sistemik tedavilere (abirateron, enzalutamid veya kabazitaksel) nazaran daha üstün yanıt profili gösterdiğini ortaya koymuştur. Biyokimyasal yanıt oranları, ¹⁷⁷Lu-PSMA için %43 olarak bildirilirken, diğer sistemik tedaviler için ise %21 olarak bildirilmiştir (75). Radyoligand terapiden önce kemoterapinin rolünü incelemek adına yürütülen bir çalışmada, taksan tedavisinden sonra ¹⁷⁷Lu-PSMA alan 167 hasta analiz edilmiştir. Taksan tedavisi öyküsü olmayan hastalarda, olanlara göre anlamlı bir şekilde uzamış progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım (sırasıyla 6,0'a karşı 8,8 ay; 10,7'ye karşı 27,1 ay) gözlenmiş olup ¹⁷⁷Lu-PSMA terapisinin hastalığın seyri sırasında daha erken basamaklarda uygulanmasının daha başarılı sonuçlar sağlayabileceği öne sürülmüştür (76). Yapılan ilk prospektif faz II çalışmasında, taksan tabanlı kemoterapi ve/veya ARPI almış 30 mCRPC hastası incelenmiş olup hastaların %57'sinde PSA'nın $\geq$ %50 azaldığı ve yaşam kalitesinin iyileştiği gösterilmiştir. Çalışma örnekleminin genişlemesi sonrasında yapılan ek analizlerde ise yeni örnekleimde, medyan genel sağkalımın 13,3 ay olduğu ve $\geq$ 50% PSA azalması olan hastalarda ise genel sağkalımın (medyan 18,4 ay) anlamlı olarak uzamış olduğu bildirilmiştir (77, 78). Benzer şekilde, faz II RESIST çalışmasının post-hoc analizlerinde $\geq$ 50% PSA azalması gösteren hastaların anlamlı ölçüde daha uzun progresyonsuz sağkalım (13,4'e 3,3 ay) ve genel sağkalım (20,1'e 11,6 ay) gösterdiği dikkati çekmiştir (79). Öte yandan, yapılan ilk randomize faz II, TheraP çalışması, dosetaksel tedavisi ile progrese olan 200 kişilik mCRPC hasta grubunda ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 alan hastalarda kabazitaksel tedavisi alan gruba göre üstün biyokimyasal yanıt (%66'ya %37) ve anlamlı biçimde gecikmiş hastalık progresyonu (HR 0.63; p=0.0028) ortaya koymuştur (59). ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 terapisinin FDA onayı almasını da sağlayan randomize kontrollü faz III VISION çalışmasında, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617'nin, taksan tedavisi ve ARPI almış hasta gruplarında standart bakıma eklenmesi, PSMA-pozitif mCRPC hastalarında anlamlı bir şekilde uzamış; genel sağkalım (15,3'e 11,3 ay), radyografik progresyonsuz sağkalım (8,7'ye 3,4 ay) ve iskelet ilişkili olay zamanı (15,5'e 6,8 ay) ortaya koymuştur. Ek olarak diğer çalışmalarla da benzer olarak ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 alan hastaların %46'sında $\geq$ 50% PSA azalması gözlenmiştir (58).

Genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen, ^{177}Lu -PSMA terapisinde toksisite açısından göz önünde bulundurulması gereken bazı noktalar bulunmaktadır. Öncelikli toksisite riskleri PSMA ekspresyonları dolayısıyla tükürük bezi ile böbrek toksisitesi ve tedavi ilişkili miyelosupresyon olarak ön plana çıkmaktadır. ^{177}Lu -PSMA infüzyonunu takiben ilk 1-2 haftada genel olarak geçici olmak üzere hastaların %15-24'ünde radyasyon ilişkili düşük dereceli kserostomi gözlenebilmektedir. Öte yandan, hematolojik olmayan diğer yaygın yan etkilerden halsizlik ve bulantı sırasıyla hastaların yaklaşık %25 ve %10'unda bildirilmiştir. Ek olarak, tedavi ilişkili nefrotoksisite insidansı düşük olup (%9,5) genel olarak hafif seyretmektedir (96, 98, 81). Hematolojik toksisitenin ise minimal olduğu gözlenmiş olup retrospektif kohort çalışmalarında 3-4. Derece toksisite yaşayan hastaların oranlarının %10'dan düşük olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, kemoterapi veya kemik iliği infiltrasyonuna sekonder kemik iliği rezervlerinin azalması nedeniyle bazal anemisi veya trombositopenisi olan hastalarda hematolojik toksisitenin daha belirgin görüldüğü vurgulanmaktadır (72, 75, 77, 81). TheraP çalışmasında, ^{177}Lu -PSMA-617 terapisi kabazitaksel ile karşılaştırıldığında yüksek dereceli toksisitenin daha az görüldüğü ancak, kserostomi, kuru göz ve trombositopeni olgularının sıklığının arttığı raporlanmıştır (59). VISION çalışmasında ise standart bakıma kıyasla ^{177}Lu -PSMA-617 artı standart bakım alan hasta grubunda yüksek dereceli yan etkilerin daha sık görüldüğü (%28,4'e %3,9) ancak ^{177}Lu -PSMA-617'nin genel olarak iyi tolere edildiği dikkati çekmiştir (58). Mevcut randomize kontrollü çalışmalarda önceki tek kollu çalışmalarda belirlenenlere ek bir güvenlik endişesi bildirilmemiştir.

2.6. Tedavi Yanıtının Öngörülmesinde Teorik Temel ve Literatür Bileşenleri

mCRPC hastalarında, ^{177}Lu -PSMA terapisinin yanıtının ön görülmesi, kişiselleştirilmiş tıbbın önemli bir yönü haline gelmektedir. Çeşitli çalışmalarda, tedavi yanıtının ön görülmesine dair değerli perspektifler ortaya konulmuştur. Söz konusu çalışmalar, PET/BT tabanlı parametrelere odaklanmakta olup özellikle de PSMA-TV ve TL-PSMA parametreleri bu anlamda ön plana çıkmaktadır. Bu parametreler, serum PSA seviyeleri ile güçlü bir korelasyon sergilemekte ve tüm vücut tümör yükünün kapsamlı olarak değerlendirilmesine imkan tanımaktadır. Bunlardan, TL-PSMA'nın, biyokimyasal yanıtla ilişkili olarak SUVmax gibi geleneksel metriklerle kıyasla daha

yüksek uyum oranları ile prediktif bir parametre olduğu gösterilmiştir. Hacimsel değerlendirme, tedavi yanıtının ölçülmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. PSMA-TV ve TL-PSMA'da tedavi sonrası izlenen azalmalar, daha iyi sağkalım oranları ile korele olup bu parametrelerin terapi etkinliğinin birer göstergesi olarak potansiyelleri vurgulanmaktadır. Görüntü temelli parametreler ile klinik göstergeler arasındaki korelasyon incelendiğinde, özellikle tedavi sonrasında serum PSA seviyelerinde izlenen azalma ile PSMA-TV'de izlenen azalma arasında zayıf korelasyon dikkati çekmektedir. Bu da geleneksel metriklerin yetersiz kaldığını, özellikle ileri evre hastalığı olan hastalarda görüntü tabanlı parametrelerin daha avantajlı olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi sonrası erken biyokimyasal yanıtın ise preterapötik SUVmax düzeyleri ve yaş gibi hasta karakteristikleri ile ilişkili olduğu gözlenmektedir. Yüksek yaş ve yüksek PSMA ekspresyonu, erken biyokimyasal yanıt için bağımsız prediktif parametreler olarak öne sürülmüş olup belirli hasta gruplarında PET/BT'nin tedavi planlamasındaki potansiyel prediktif ve prognostik değeri dikkat çekmektedir. Kişiselleştirilmiş yaklaşımların önemli bir yönünü de prognoz temsil etmektedir. Bu anlamda; lezyon sayısı, PSMA-TV ve TL-PSMA genel sağkalımın ön görülmesinde değerli parametreler olarak belirlenmiştir. Öte yandan, tüm vücut PET/BT parametrelerinin belirlenen eşik değerlerine göre ölçülmesinde temel alınabilecek çeşitli algoritmaların kullanımı parametre ölçümlerinde yüksek korelasyon göstermektedir. Bu da PSMA-TV gibi parametrelerin yüksek doğrulukta güvenilir biçimde ölçülebilmesine olanak tanımaktadır. ¹⁷⁷Lu-PSMA hastalarında yanıtın ön görülmesi, PET/BT görüntülemelerinden elde edilen hastalığın hacimsel yayılımı ve moleküler karakteristikleri ile algoritmalar tarafından sağlanan ölçme yöntemleriyle türetilen çeşitli parametrelerin detaylı incelenmesine dayanmaktadır (82-88). Nihayetinde, ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisine biyokimyasal yanıtın ön görülmesinde etkinliği gösterilen PSMA PET/BT parametrelerinin, PET/BT tabanlı moleküler yanıtın ön görülmesi bağlamında incelenmesi, ileri evre prostat kanseri tedavisinde standardize edilmiş değerlendirme araçlarının ve klinik pratikte kullanılabilecek prediktif kriterlerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı ve Örneklem

Retrospektif olarak tasarlanan çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür (Karar No: 2023/413, Tarih: 06.12.2023). Nisan 2019 – Ağustos 2023 tarihleri arasında ^{177}Lu -PSMA-617 radyoligand terapisi almış, prostat kanseri hastalarının dosyaları retrospektif olarak taranarak belirlenen kriterlere göre 92 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Belirlenen hariç tutma kriterlerine göre ise 44 hasta çalışma dışı bırakılmış olup toplam 48 hasta analiz edilmiştir.

3.2. Veri Toplama ve Hasta Seçimi

3.2.1. Veri Kaynakları

Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar tetkikleri ve tedavi öyküleri elektronik hasta dosyaları aracılığıyla elde edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında yapılan ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT görüntüleri Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında görüntüleme arşivlerinden edinilmiştir. Elde edilen bütün veriler ana analiz için kullanılan veri tabanını oluşturmak üzere ön analize tabi tutulmuş; risk sınıflamaları, evreleme, yaş grupları, tedavi yanıtlarının kategorizasyonu, hastalık yayılım paternini temsil eden değişkenlerin belirlenmesi ve hesaplanması gibi işlemler yapılarak veri tabanının analiz edilmek üzere son hali verilmiştir.

3.2.2. Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

18 yaşından büyük, kanıtlanmış prostat adenokarsinomu olan, ADT altında progrese olmuş (Kastrasyon direnci), kemoterapiye direnç geliştirmiş ve çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bununla birlikte, eşlik eden ikincil malignitesi olan hastalar (n=1) ve tedavi öncesi veya sonrası PSMA PET/BT görüntülemesi Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapılmamış olan hastalar (n=43) çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın temel odağı PET/BT tabanlı moleküler yanıtın ön görülmesi üzerine kurulduğundan PSA verilerinin eksik olması

bir hariç tutma kriteri olarak belirlenmemiş olup retrospektif incelemelerde PSA verisi eksik olan hastalarda bu durum eksik veri olarak işlenmiştir.

3.3. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/BT

3.3.1. Görüntüleme Protokolü

⁶⁸Ga-PSMA-11 belirlenen protokoller uyarınca radyofarmasi laboratuvarında ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga jeneratörü kullanılarak majistral olarak üretilmiştir (89). Hastalara uygun hidrasyon dışında bir ön hazırlık önerisinde bulunulmamıştır. ⁶⁸Ga-PSMA-11 radyofarmasötiği medyan 4 mCi (3-5 mCi) dozda IV olarak uygulanmıştır. Ek olarak, mesane diürezi sağlanması amacıyla hastalara furosemid (20 mg / 2 ml) IV olarak uygulanmış ve optimal mesane doluluğunun diürez eşliğinde sağlanması için gerekli öneriler verilmiştir. IV radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben 1 saat sonra PET/BT görüntülemeleri verteks-diz aralığında yapılmıştır. Görüntülemeler, TOF özellikli, 5-ring Discovery IQ PET/BT (GE Healthcare, Milwaukee, USA) cihazı ile yapılmıştır. Elde edilen ham PET ve 3 mm kesit aralıklı düşük doz BT görüntüleri ise AW VolumeShare programı (GE Healthcare, Milwaukee, USA) ile QClear kullanılarak rekonstrükte edilmiştir.

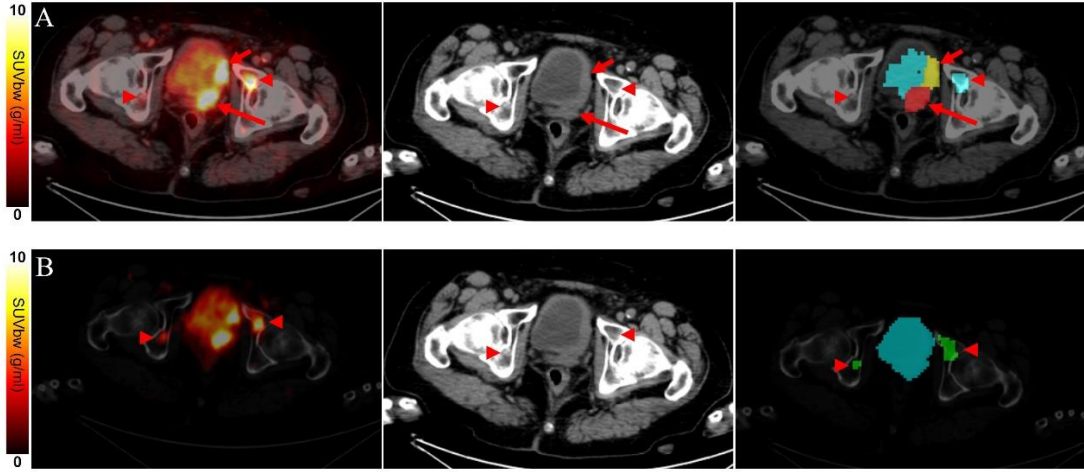
3.3.2. Görüntü Analizi ve Ölçülen Parametreler

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüleri, yarı otomatik tüm vücut tümör segmentasyonuna olanak veren METAVOL programı (90) ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3). METAVOL programında ölçülen PSMA-TV, RECIP 1.0 kriterlerine göre tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmıştır (68). Bunun yanı sıra, tedavi öncesi PET/BT’de ölçülen total PSMA tümör volümü (tPSMA-TV) ve total lezyon PSMA ekspresyonu (tTL-PSMA) parametreleri hastalık yükünün göstergeleri olarak her hasta için yarı otomatik segmentasyon metodu ile ölçülmüştür. Hastalığın yayılımının tayini için metastatik lokalizasyonlar kaydedilmiş olup lokasyon ağırlıklı metastaz yükünün belirlenmesi amacıyla ise PSMA-TV ve TL-PSMA parametreleri total metastaz (metPSMA-TV, metTL-PSMA), lenf nodu (lnPSMA-TV, lnTL-PSMA), kemik (kPSMA-TV, kTL-PSMA) ve viseral (vPSMA-TV, vTL-PSMA) tutulumlar için ayrı ayrı ölçülmüştür.

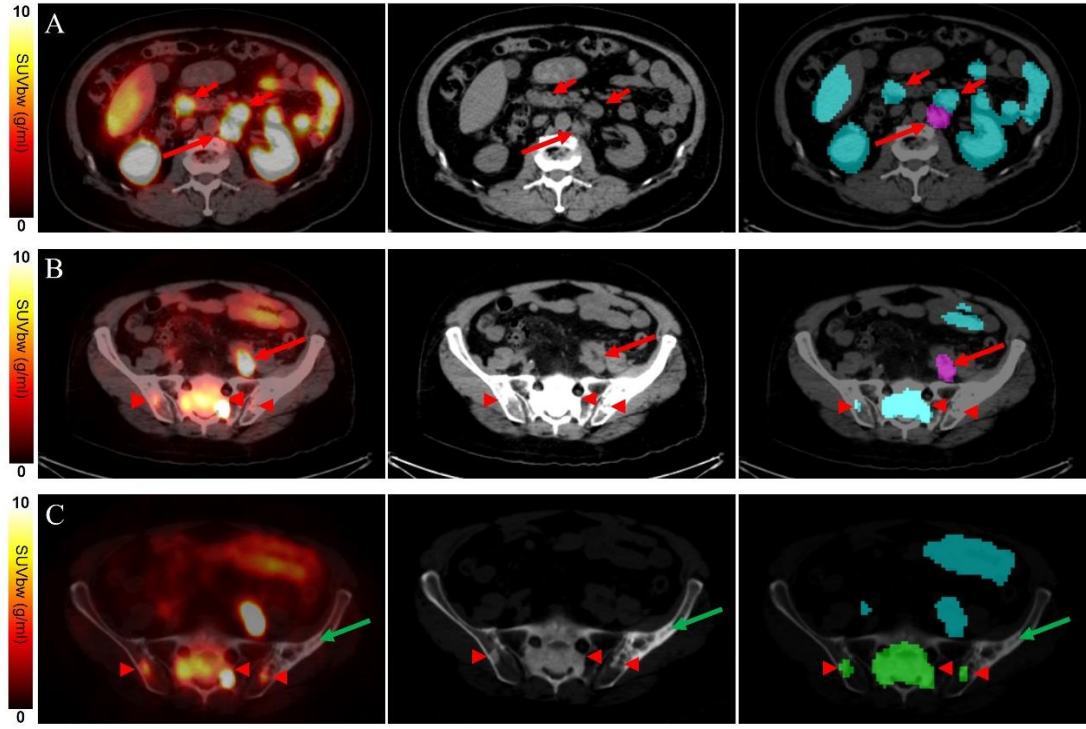
PROMISE çalışmasının önerileri dikkate alınarak karaciğer (KC) SUV_{max}-mean, parotis SUV_{max}-mean ve kan havuzu SUV_{max}-mean; sırasıyla standart 3 cm, 1,5 cm ve 2 cm çaplı VOI'ler çizilerek elde edilmiştir (49). Yumuşak doku lezyonları için eşik SUV değeri (SUV_{thr_{st}}), olgunun KC SUV_{mean} değeri ve 80 hastada ölçülen KC SUV_{mean} ortalaması (4.30) temel alınarak Gafita ve ark (91) tarafından önerilen formül (Formül 3.1) ile her PET/BT görüntüsü için hesaplanmış olup belirlenen SUV_{thr_{st}} değerine göre yumuşak doku segmentasyonu yapılmıştır (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3).

$$SUV_{thr_{st}} = \frac{4.30}{SUV_{mean}} \times (SUV_{mean} + SD) \quad (\text{Formül 3.1})$$

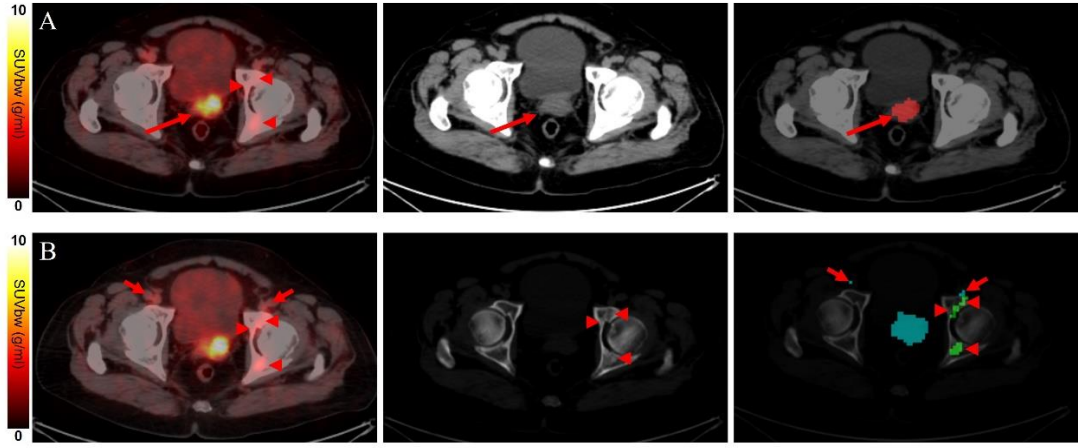
İskelet sisteminde non-spesifik tutulum sıklığı oldukça az olduğundan literatür baz alınarak eşik SUV değeri sabit “3” olarak kabul edilmiş olup kemik lezyon segmentasyonu buna göre gerçekleştirilmiştir (91). Ek olarak her olguda maksimum SUV_{max} ve maksimum SUV_{mean} kaydedilmiştir.



Şekil 3.1: Primer malignitenin, malign invazyonların ve kemik metastazlarının segmentasyonu. (A) Yumuşak doku lezyonlarının segmentasyonu için önerilen formül doğrultusunda (Formül 3.1) $SUV_{thr_{st}} = 4,767$ olarak hesaplanmıştır. Solda verilen aksiyel PET/BT füzyon kesitinde, prostat bezi sol bazal segmentinde seminal veziküle invaze ve belirgin ^{68}Ga -PSMA tutulumu gösteren primer malignite izlenmektedir (Uzun ok). Bununla birlikte, mesane sol lateral duvarında invazyonla uyumlu olarak, primer lezyon ile devamlılık halinde belirgin artmış ^{68}Ga -PSMA tutulumu gösteren kalınlaşma dikkati çekmiştir (Kısa ok). Tariflenen lezyon sahaları ortada aksiyel BT kesitinde devamlılık halinde izlenmektedir (Uzun ve kısa ok). Sağda BT ile füzyon halinde tüm vücut PET segmentasyonuna ait aksiyel bir kesit izlenmektedir. Belirlenen eşik değeri üzerinde SUV değeri sergileyen vokseller otomatik olarak işaretlenmiştir. Tanımlanan lezyonlara ait VOI'ler (Uzun ve kısa ok) yarı otomatik olarak mesane aktivitesinden ayrılmıştır. $SUV_{thr_{st}}$ eşiği baz alındığında kemik lezyonlarının (Ok başları) segmentasyonu yanlış negatif sonuç vermektedir. Buna göre sol asetabulumda izlenen kemik lezyonu segmente olurken sağ asetabulumda düşük düzeyde ^{68}Ga -PSMA tutulumu ile izlenen kemik lezyonu otomatik segmentasyona dahil olmamıştır. Dolayısıyla, $SUV_{thr_{st}}$ kemik lezyonlarında kullanılmamakta olup kemik metastazları (Ok başları) bu aşamada ölçüme dahil edilmemiştir. (B) Bir sonraki aşamada SUV eşik değeri kemikler için belirlendiği üzere “3” olacak şekilde otomatik tüm vücut segmentasyon yapılmıştır. Önceki aşamada ölçüldüğünden yumuşak doku lezyonları bu aşamada ölçüme dahil edilmemiştir. Her iki kemik lezyonu da (Ok başları) bu aşamada segmentasyona dahil olmuş, buna göre ölçümler kaydedilmiştir.



Şekil 3.2: Duodenum komşuluğunda lenf nodu metastazı ve PSMA negatif kemik lezyonu olan hastada segmentasyon. (A) $SUV_{thr_{st}} = 4,591$ olarak hesaplanmış olup buna göre yumuşak doku segmentasyonu yapılmıştır. (A) Otomatik tüm vücut segmentasyonu sonrası duodenumdaki ^{68}Ga -PSMA tutulumu fizyolojik PSMA ekspresyonu gösteren diğer organlarda da olduğu gibi (Mavi renk) segmentasyona dahil olmuştur. Program içerisinde bu tutulumlar tümör dışı tutulumlar olarak kodlanabilmekte olup metastatik lezyon komşuluklarında lezyon VOI'sinin ayrırımı için müdahale gerekmektedir. Duodenum distal kesimi posterior komşuluğunda sol para-aortik istasyonda belirgin ^{68}Ga -PSMA tutulumu gösteren konglomere lenf nodu metastazları (Uzun ok) izlenmiştir. Sol kesitte görüldüğü üzere, yarı otomatik yöntem ile duodenum aktivitesinden (Kısa oklar) ayrılmış lenf nodu VOI'si (Uzun ok) tümör segmentasyonuna dahil edilmiştir. (B) Sol ana iliak istasyonda belirgin ^{68}Ga -PSMA tutulumu ile izlenen konglomere lenf nodları (Uzun ok) $SUV_{thr_{st}}$ değerine göre tümör segmentasyonuna dahil edilmiş ve komşuluğunda karıştırıcı bir faktör olmadığından ek müdahale gerektirmemiştir. İzlenen kemik lezyonları (Ok başları) ise daha önce belirtildiği üzere bu aşamada ölçüme alınmamıştır. (C) $SUV=3$ değerine göre yapılan tüm vücut segmentasyonda anlamlı PSMA ekspresyonu gösteren kemik lezyonları (Ok başları) segmentasyona dahil olmuştur. Bununla birlikte, anlamlı ekspresyon göstermeyen sklerotik kemik sahası (Yeşil ok) segmentasyon dışında kalmakta ve bu sayede sadece anlamlı PSMA ekspresyonu gösteren lezyonlar başarılı bir şekilde ayrılıp volümetrik analize tabi tutulmuştur.



Şekil 3.3: Non-spesifik aktivite retansiyonu olan bölgede segmentasyon. (A) Yumuşak doku segmentasyonu aşamasında ($SUV_{thr_{st}} = 4,591$) primer lezyon otomatik olarak başarılı bir şekilde segmente edilmiştir (Uzun ok). Sol asetabulumda hafif düzeyde ^{68}Ga -PSMA tutulumu gösteren sklerotik kemik lezyonları dikkati çekmiştir (Ok başları). (B) Kemik lezyonlarının segmentasyonu ($SUV=3$) sırasında sol asetabulumda izlenen sklerotik kemik lezyonları (Ok başları) başarılı şekilde ayırt edilebilmiştir. Ancak, her iki asetabulum anterior komşuluğunda kemik dışı aktivite retansiyonları izlenmiş olup bu durumun solda kemik lezyonu segmentasyonu açısından yanlış pozitif sonuç verdiği gözlenmiştir. İncelendiğinde, tanımlanan aktivite tutulumlarının her iki eksternal iliak arter/vene ait non-spesifik aktiviteler olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, sol asetabulum anteriorunda kemik lezyonuna ait VOI (Ok başları) serbest ROI tekniği ile manuel olarak non-spesifik aktiviteden ayrılmış, bu şekilde gerçek lezyon volümü ölçüme dahil edilmiştir.

3.4. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radyoligand Terapisi

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radyofarmasötiğinin üretimi ve kalite kontrolü literatürde belirtildiği doğrultuda majistral olarak yapılmıştır (92). PSMA PET/BT’de tedaviye uygun olarak değerlendirilen, kastrasyona ve kemoterapiye dirençli metastatik prostat kanseri hastaları tedavi planlamasına alınmıştır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları uygun, obstrüktif üropatisi olmayan ve kemik iliği rezervi yeterli olan hastalara nükleer tıp kliniğinde ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 terapisi başlanmıştır. Her kür öncesinde ilgili organ fonksiyonları ve kemik iliği rezervi değerlendirilmiş olup 6-8 hafta aralıklarla medyan 3 kür (aralık: 2-5) ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 sabit 200 mCi dozunda uygun hidrasyon eşliğinde yavaş IV infüzyon ile hastalara verilmiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntemler ve Veri Analizi

PET/BT ile elde edilen ve RECIP 1.0 kriterlerine göre tayin edilen tedavi sonuçları; yanıt veren / yanıt vermeyen (Komplet yanıt, parsiyel yanıt / Stabil hastalık, progrese hastalık) ve progrese / non-progrese (Progrese hastalık / Stabil hastalık, parsiyel yanıt, komplet yanıt) olarak binominal olacak şekilde iki farklı yaklaşımla sınıflandırılmıştır. Yanıt (RECIP-Yanıt) veya progresyona (RECIP-Progresyon) göre belirlenen bu çıktılar çalışmanın temel bağımlı değişkenleri olarak kaydedilmiş olup sayısal ve kategorik bağımsız değişkenlerle olan ilişkileri analiz edilmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. RECIP-Yanıt ve RECIP-Progresyon değişkenleri üzerinde etkili olabileceği düşünülen bağımsız değişkenlerin analizinde ikili lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Buna ek olarak sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinik ve Patolojik Karakteristikler

Analize retrospektif olarak dahil edilen 48 hastanın ortalama ve medyan yaşı sırasıyla; $69,4 \pm 9,2$ ve 72 (41-86) olarak kaydedilmiştir. Genç (≤ 70 yaş) ve yaşlı (>70 yaş) olarak sınıflandırıldığında hastaların tanı anında %75'i (n=36), Lu-PSMA terapisi anında ise %54,2'si (n=26) genç olarak gruplanmıştır. Hasta grubunda prostat kanseri tanısından itibaren geçen süre ortalama $43,1 \pm 47,2$ ay ve medyan 27 (3-254) ay olarak izlenmiş olup mCRPC tanısından itibaren geçen süre ise ortalama $18,6 \pm 15,7$ ay ve medyan 14 (2-52) ay olarak kaydedilmiştir. Buna göre kategorize edildiğinde ise prostat kanseri ve mCRPC tanı süreleri ≤ 12 ay olan hastalar sırasıyla; %29,2 (n=14) ve %47,9 (n=23) olarak izlenmiştir. Hastaların 3'ünde histopatolojik konfirmasyon metastatik lezyon aracılığı ile yapılmış olup Gleason skorlaması bulunmamaktadır. Gleason skorlaması bulunan 45 hasta ise %26,7'si (n=12) düşük risk (<8) ve %73,3 (n=33) yüksek risk (≥ 8) olarak gruplanmıştır. ISUP derecelendirmeleri 1-5 arasında sırasıyla %6,7 (n=3), %6,7 (n=3), %13,3 (n=6), %22,2 (n=10) ve %51,1 (n=23) olarak kaydedilmiştir. Hastaların; %39,6 (n=19), %50,0 (n=24) ve %10,4'ünde (n=5) Lu-PSMA sırasıyla 2, 3 ve 4. tedavi basamaklarında verilmiştir. Lu-PSMA tedavisi öncesinde hastaların %58,3'ünde (n=28) ARPI öyküsü kaydedilmiştir. İlk tanı anında hastaların %52,1'inde (n=25) metastaz (Senkron metastaz) tespit edilmiş olup lokal hastalık tespit edilen hastalar total örneklem içerisinde NCCN risk sınıflamasında göre %2,1 (n=1), %2,1 (n=1), %8,3 (n=4), %8,3 (n=4) ve %27,1 (n=13) oranlarında sırasıyla düşük, orta-iyi, orta-kötü, yüksek ve çok yüksek risk gruplarında kategorize edilmiştir. Radikal prostatektomi, TUR-P, sistemik tedavi, ADT ve radyoterapi uygulamaları primer tedavi olarak hastaların %12,5 (n=6), %20,8 (n=10), %12,5 (n=6), %45,8 (n=22) ve %8,3'ünde (n=4) izlenmiştir. ECOG performans skorları hastaların %54,2 (n=26), %33,3 (n=16) ve %12,5'inde (n=6) sırasıyla 0, 1 ve 2 olarak kaydedilmiştir. Tarama anında hastaların; %45,8'i (n=22) 2 kür, %16,7'si (n=8) 3 kür, %35,4'ü (n=17) 4 kür ve %2,1'i (n=1) 5 kür Lu-PSMA almış olup örneklem %45,8'inde (n=22) eksitus kaydı bulunmaktaydı.

4.2. PSMA PET/BT Karakteristikleri ve Parametreler

Yüksek CHARTED volümü, ilk tanı anında hastaların %39,6'sında (n=19), Lu-PSMA öncesinde ise %87,5'inde (n=42) gözlenmiştir. Lu-PSMA tedavisi öncesinde PRIMARY skorları ise %14,0 (n=6), %9,3 (n=4), %9,3 (n=4), %27,9 (n=12) ve %39,5'inde (n=17) sırasıyla 1, 2, 3, 4 ve 5 olarak kaydedilmiştir. Hastalarda saptanan en yüksek miM1 evresi; %6,3 (n=3), %75 (n=36) ve %18,8 (n=9) oranlarında miM1a, miM1b ve miM1c olarak izlenmiştir. Lenf nodu, kemik ve visceral organ metastazları hastaların sırasıyla; %60,4 (n=29), %93,8 (n=45) ve %18,8'inde (n=9) gözlenmiş olup hastaların %33,3'ünde (n=16) sadece kemik metastazı dikkati çekmiştir. %6,3 (n=3) hastada kemik metastazı gözlenmezken, oligometastatik veya yaygın kemik tutulumu olan hastalar total örneklemin sırasıyla %8,3 (n=49) ve %85,4'ünü (n=41) oluşturmaktadır (Tablo 4.1, Tablo 4.2).

Ortalama; KC SUVmax, KC SUVmean, Parotis SUVmax, Parotis SUVmean, Kan Havuzu SUVmax, Kan Havuzu SUVmean, Maksimum SUVmax, Maksimum SUVmean, TLRmax, TLRmean, TPRmax ve TPRmean sırasıyla $7,8 \pm 3,1$, $5,8 \pm 2,6$, $17,2 \pm 9,0$, $12,8 \pm 7,7$, $2,6 \pm 0,9$, $1,8 \pm 0,7$, $55,6 \pm 41,5$, $14,2 \pm 7,8$, $7,8 \pm 5,9$, $3,1 \pm 2,3$, $4,1 \pm 4,6$ ve $1,4 \pm 1,1$ olarak ölçülmüştür. Ortalama / medyan tPSMA-TV, metPSMA-TV, lnPSMA-TV, kPSMA-TV ve vPSMA-TV parametreleri sırasıyla $497,8 \pm 944,7 / 207,4$ (4,6-5188,7), $481,4 \pm 947,9 / 186,3$ (1,4-5188,7), $62,6 \pm 118,4 / 3$ (0-505,9), $407,1 \pm 958,8 / 94,45$ (0-5188,7) ve $11,7 \pm 74,9 / 0$ (0-519,5); tTL-PSMA, metTL-PSMA, lnTL-PSMA, kTL-PSMA ve vTL-PSMA parametreleri ise sırasıyla $4355,3 \pm 8024 / 2271,7$ (24,2-50863,3), $4102,5 \pm 8024,8 / 2045,65$ (6,4-50863,3), $787,2 \pm 1567,5 / 28,35$ (0-8424,8), $3172,2 \pm 7929,9 / 792,7$ (0-50863,3) ve $143,1 \pm 926,2 / 0$ (0-6420,6) olarak ölçülmüştür. Ayrıca, bu parametreler aracılığı ile ln/metPSMA-TV, ln/metTL-PSMA, k/metPSMA-TV, k/metTL-PSMA, v/metPSMA-TV ve v/metTL-PSMA oranları sırasıyla ortalama $0,3 \pm 0,4$, $0,3 \pm 0,4$, $0,72 \pm 0,4$, $0,7 \pm 0,4$, $0,02 \pm 0,07$ ve $0,01 \pm 0,06$ olarak hesaplanmıştır. Hem kemik hem de lenf nodu metastazı barındıran 27 olguda ise k/lnPSMA-TV ve k/lnTL-PSMA oranları ortalama $192,2 \pm 811,1$ ve $172,5 \pm 722,7$ ile medyan 2,75 (0,02-4231,25) ve 1,77 (0,01-3771,15) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.2).

4.3. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

PCWG3 kriterlerine göre biyokimyasal yanıt, progresyon ve stabil hastalık, PSA verisi mevcut olan 26 hastada sırasıyla %42,3 (n=11), %30,8 (n=8) ve %26,9'unda (n=7) gözlenmiştir. Öte yandan; moleküler komplet yanıt, parsiyel yanıt, progresse hastalık ve stabil hastalık sırasıyla %2,1 (n=1), %56,3 (n=27), %29,2 (n=14) ve %12,5 (n=6) oranlarında kaydedilmiştir. Moleküler yanıt (RECIP-Yanıt) ve moleküler progresyona (RECIP-Progrese) göre yapılan binominal sınıflamada hastaların %58,3'ü (n=28) yanıtlı (Komplet veya parsiyel) iken %41,7'si (n=20) yanıtız (Stabil veya progresse) olup %29,2'si (n=14) progresse iken %70,8'i non-progrese (Yanıtlı veya stabil) olarak gözlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri

KATEGORİK DEĞİŞKENLER		n (%)
Tanı Anında Yaşlılık	Genç (≤ 70 yaş)	36 (75,0)
	Yaşlı (> 70 yaş)	12 (25,0)
Lu-PSMA Terapisi Anında Yaşlılık	Genç (≤ 70 yaş)	26 (54,2)
	Yaşlı (> 70 yaş)	22 (45,8)
Prostat Kanseri Tanı Süresi	≤ 12 ay	14 (29,2)
	> 12 ay	34 (70,8)
mCRPC Tanı Süresi	≤ 12 ay	23 (47,9)
	> 12 ay	25 (52,1)
Gleason Skoru*	3+3	3 (6,7)
	3+4	3 (6,7)
	4+3	6 (13,3)
	4+4	6 (13,3)
	3+5	2 (4,4)
	5+3	2 (4,4)
	4+5	8 (17,8)
	5+4	6 (13,3)
	5+5	9 (20,0)
	1	3 (6,7)
ISUP Derecesi	2	3 (6,7)
	3	6 (13,3)
	4	10 (22,2)
	5	23 (51,1)
	5	23 (51,1)
Gleason Risk Sınıfı	Düşük (< 8)	12 (26,7)
	Yüksek (≥ 8)	33 (73,3)
1. Basamak Tedavi	Abirateron	1 (2,1)
	Enzalutamid	4 (8,3)
	Dosetaksel	43 (89,6)
2. Basamak Tedavi	Abirateron	8 (16,7)
	Enzalutamid	15 (31,3)
	Dosetaksel	5 (10,4)
	Kabazitaksel	1 (2,1)
	Lu-PSMA	19 (39,6)
3. Basamak Tedavi	Abirateron	6 (15,8)
	Enzalutamid	7 (18,4)
	Dosetaksel	1 (2,6)
	Kabazitaksel	0 (0)
	Lu-PSMA	24 (63,2)
4. Basamak Tedavi	Abirateron	0 (0)
	Enzalutamid	0 (0)
	Dosetaksel	0 (0)
	Kabazitaksel	0 (0)
	Lu-PSMA	5 (100)
Lu-PSMA Verilen Tedavi Basamağı	2	19 (39,6)
	3	24 (50,0)
	4	5 (10,4)
Lu-PSMA Öncesi ARPI Öyküsü	Var	28 (58,3)
	Yok	20 (41,7)
İlk Tanı Anında NCCN Risk Grubu	Düşük	1 (2,1)
	Orta-iyi	1 (2,1)
	Orta-kötü	4 (8,3)
	Yüksek	4 (8,3)
	Çok yüksek	13 (27,1)
	Metastatik	25 (52,1)
İlk Tanı Anında CHAARTED Volümü	Düşük	29 (60,4)
	Yüksek	19 (39,6)
Lu-PSMA Öncesi CHAARTED Volümü	Düşük	6 (12,5)
	Yüksek	42 (87,5)

Metastaz Zamanı	Metakron	23 (47,9)
	Senkron	25 (52,1)
Primer Tedavi	Radikal Prostatektomi	6 (12,5)
	TUR-P	10 (20,8)
	Sistemik Tedavi	6 (12,5)
	ADT	22 (45,8)
	Primer RT	4 (8,3)
ECOG-PS	0	26 (54,2)
	1	16 (33,3)
	2	6 (12,5)
PRIMARY Skoru	1	6 (14,0)
	2	4 (9,3)
	3	4 (9,3)
	4	12 (27,9)
	5	17 (39,5)
miT Evresi	miT0	7 (15,9)
	miT2u	6 (13,6)
	miT2m	16 (36,4)
	miT3a	1 (2,3)
	miT3b	3 (6,8)
	miT4	10 (22,7)
	miTr	1 (2,3)
miN Evresi	miN0	25 (52,1)
	miN1	6 (12,5)
	miN2	17 (35,4)
miM Evresi	miM1a	3 (6,3)
	miM1b	16 (33,3)
	miM1c	0 (0)
	miM1a+b	20 (41,7)
	miM1a+c	0 (0)
	miM1b+c	3 (6,3)
	miM1a+b+c	6 (12,5)
En yüksek miM Evresi	miM1a	3 (6,3)
	miM1b	36 (75)
	miM1c	9 (18,8)
Lenf Nodu Metastazı	Var	29 (60,4)
	Yok	19 (39,6)
Kemik Metastazı	Var	45 (93,8)
	Yok	3 (6,3)
Viseral Metastaz	Var	9 (18,8)
	Yok	39 (81,3)
Kemik Metastaz Paterni	Yok	3 (6,3)
	Unifokal	0 (0)
	Oligometastatik (≤ 3)	4 (8,3)
	Yaygın	41 (85,4)
	Kemik iliği tutulumu	0 (0)
Sadece Kemik Metastazı	Evet	16 (33,3)
	Hayır	32 (66,7)
Kemik / Lenf Nodu Metastaz Dağılımı (PSMA-TV)	kPSMA-TV / lnPSMA-TV >1	17 (35,4)
	kPSMA-TV / lnPSMA-TV <1	10 (20,8)
	Lenf nodu metastazı yok	21 (43,8)
Kemik / Lenf Nodu Metastaz Dağılımı (TL-PSMA)	kTL-PSMA / lnTL-PSMA >1	15 (31,3)
	kTL-PSMA / lnTL-PSMA <1	12 (25,0)
	Lenf nodu metastazı yok	21 (43,8)
Lu-PSMA Kür Sayısı	2	22 (45,8)
	3	8 (16,7)
	4	17 (35,4)
	5	1 (2,1)
Eksitus	Evet	22 (45,8)
	Hayır	26 (54,2)

Biyokimyasal Yanıt (PCWG3)	Yanıtlı	11 (42,3)
	Progrese	8 (30,8)
	Stabil	7 (26,9)
Moleküler Yanıt (RECIP 1.0)	Komplet Yanıt	1 (2,1)
	Parsiyel Yanıt	27 (56,3)
	Progrese Hastalık	14 (29,2)
	Stabil Hastalık	6 (12,5)
RECIP-Yanıt	Evet	28 (58,3)
	Hayır	20 (41,7)
RECIP-Progrese	Evet	14 (29,2)
	Hayır	34 (70,8)

*n=45

Tablo 4.2: Sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri

SAYISAL DEĞİŞKENLER	n	Ort. $\pm$ SS	Medyan (Min-Maks)
Yaş (Yıl)	48	69,4 $\pm$ 9,2	72 (41-86)
Prostat Kanseri Tanı Süresi (Ay)	48	43,1 $\pm$ 47,2	27 (3-254)
mCRPC Tanı Süresi (Ay)	48	18,6 $\pm$ 15,7	14 (2-52)
Tedavi Öncesi PSA (ng/ml)	26	93,3 $\pm$ 152,1	34,95 (0,15-679)
Tedavi Sonrası PSA (ng/ml)	26	137,1 $\pm$ 263,6	11,2 (0,04-964)
KC SUVmax	48	7,8 $\pm$ 3,1	7,3 (3,2-17,3)
KC SUVmean	48	5,8 $\pm$ 2,6	5,65 (1,7-14,2)
Parotis SUVmax	48	17,2 $\pm$ 9,0	15,85 (5,3-54,9)
Parotis SUVmean	48	12,8 $\pm$ 7,7	10,95 (3,6-47,8)
Kan Havuzu SUVmax	48	2,6 $\pm$ 0,9	2,5 (1,1-4,7)
Kan Havuzu SUVmean	48	1,8 $\pm$ 0,7	1,8 (0,5-3,4)
Maksimum SUVmax	48	55,6 $\pm$ 41,5	44 (5,9-179,7)
Maksimum SUVmean	48	14,2 $\pm$ 7,8	12 (3,8-33,8)
TLRmax	48	7,8 $\pm$ 5,9	5,7 (0,78-22,21)
TLRmean	48	3,1 $\pm$ 2,3	2 (0,61-9,8)
TPRmax	48	4,1 $\pm$ 4,6	2,78 (0,3-23,74)
TPRmean	48	1,4 $\pm$ 1,1	1,05 (0,2-5,2)
tPSMA-TV	48	497,8 $\pm$ 944,7	207,4 (4,6-5188,7)
tTL-PSMA	48	4355,3 $\pm$ 8024	2271,7 (24,2-50863,3)
metPSMA-TV	48	481,4 $\pm$ 947,9	186,3 (1,4-5188,7)
metTL-PSMA	48	4102,5 $\pm$ 8024,8	2045,65 (6,4-50863,3)
lnPSMA-TV	48	62,6 $\pm$ 118,4	3 (0-505,9)
lnTL-PSMA	48	787,2 $\pm$ 1567,5	28,35 (0-8424,8)
kPSMA-TV	48	407,1 $\pm$ 958,8	94,45 (0-5188,7)
kTL-PSMA	48	3172,2 $\pm$ 7929,9	792,7 (0-50863,3)
vPSMA-TV	48	11,7 $\pm$ 74,9	0 (0-519,5)
vTL-PSMA	48	143,1 $\pm$ 926,2	0 (0-6420,6)
ln/metPSMA-TV	48	0,3 $\pm$ 0,4	0,02 (0-1)
ln/metTL-PSMA	48	0,3 $\pm$ 0,4	0,02 (0-1)
k/metPSMA-TV	48	0,72 $\pm$ 0,4	0,98 (0-1)
k/metTL-PSMA	48	0,7 $\pm$ 0,4	0,98 (0-1)
v/metPSMA-TV	48	0,02 $\pm$ 0,07	0 (0-0,5)
v/metTL-PSMA	48	0,01 $\pm$ 0,06	0 (0-0,39)
k/lnPSMA-TV	27	192,2 $\pm$ 811,1	2,75 (0,02-4231,25)
k/lnTL-PSMA	27	172,5 $\pm$ 722,7	1,77 (0,01-3771,15)

4.4. Korelatif Analizler

Tedavi öncesinde ölçülen PSA düzeylerinin, total tümör yükünü temsil eden tPSMA-TV ($r=0,640$, $p<0,001$, $n=26$) ve tTL-PSMA ($r=0,533$, $p=0,005$, $n=26$) parametreleri ile orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca, PSA düzeylerinin kPSMA-TV ($r=0,593$, $p=0,001$, $n=26$) ile orta, kTL-PSMA ($r=0,489$, $p=0,011$, $n=26$) ile zayıf düzeylerde pozitif korelasyonlar gösterdiği dikkati çekmiştir. Maksimum SUVmax parametresinin tTL-PSMA ($r=0,405$, $p=0,004$) ile zayıf pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiş ancak tPSMA-TV ile arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Öte yandan, maksimum SUVmax ile lnPSMA-TV ($r=0,317$, $p=0,028$), lnTL-PSMA ($r=0,441$, $p=0,002$), vPSMA-TV ($r=0,361$, $p=0,012$) ve vTL-PSMA ($r=0,363$, $p=0,011$) parametreleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyonlar dikkati çekmiştir. Benzer şekilde, maksimum SUVmean değeri, lnPSMA-TV ($r=0,422$, $p=0,003$), vPSMA-TV ($r=0,377$, $p=0,008$) ve vTL-PSMA ($r=0,379$, $p=0,008$) parametreleri ile zayıf; lnTL-PSMA ($r=0,535$, $p<0,001$) parametresiyle ise orta düzeyde pozitif korelasyonlar göstermektedir. Maksimum SUVmean değeri ile tPSMA-TV veya tTL-PSMA parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ek olarak, KC SUVmax, KC SUVmean, parotis SUVmax ve parotis SUVmean değerlerinin PSMA-TV veya TL-PSMA parametreleriyle korelasyon göstermediği dikkati çekmiştir (Tablo 4.3).

Total hastalık yükü, alt gruplarına göre analiz edildiğinde; kPSMA-TV parametresinin hem tPSMA-TV ($r=0,983$, $p<0,001$) hem de tTL-PSMA ($r=0,894$, $p<0,001$) ile yüksek düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Benzer şekilde yüksek düzeyli pozitif korelasyon; kTL-PSMA parametresi ile yine tPSMA-TV ($r=0,942$, $p<0,001$) ve tTL-PSMA ($r=0,951$, $p<0,001$) arasında da gözlenmiştir. Söz konusu korelasyonlar lnPSMA-TV, lnTL-PSMA, vPSMA-TV ve vTL-PSMA parametrelerinde gözlenmemiştir.

Tablo 4.3: Korelatif analizler: PSA, SUVmax ve SUVmean

		tPSMA-TV	tTL-PSMA	lnPSMA-TV	lnTL-PSMA	kPSMA-TV	kTL-PSMA	vPSMA-TV	vTL-PSMA
Tedavi Öncesi PSA (ng/ml)	r	0,646*	0,647*	0,238	0,143	0,593*	0,489*	0,083	0,088
	p	<0,001	0,005	0,242	0,487	0,001	0,011	0,687	0,670
	n	26	26	26	26	26	26	26	26
KC SUVmax	r	-0,052	0,003	0,070	0,181	-0,078	-0,050	0,208	0,204
	p	0,723	0,983	0,637	0,219	0,596	0,735	0,155	0,164
	n	48	48	48	48	48	48	48	48
KC SUVmean	r	-0,066	-0,037	0,016	0,065	-0,077	-0,056	0,099	0,096
	p	0,655	0,802	0,914	0,659	0,603	0,707	0,501	0,517
	n	48	48	48	48	48	48	48	48
Parotis SUVmax	r	-0,075	-0,038	-0,098	-0,089	-0,071	-0,039	-0,074	-0,073
	p	0,611	0,798	0,508	0,545	0,632	0,793	0,618	0,623
	n	48	48	48	48	48	48	48	48
Parotis SUVmean	r	-0,062	-0,033	-0,072	-0,074	-0,063	-0,038	-0,062	-0,060
	p	0,674	0,824	0,628	0,616	0,672	0,796	0,678	0,684
	n	48	48	48	48	48	48	48	48
Maksimum SUVmax	r	0,224	0,405*	0,317*	0,441*	0,148	0,265	0,361*	0,363*
	p	0,126	0,004	0,028	0,002	0,315	0,068	0,012	0,011
	n	48	48	48	48	48	48	48	48
Maksimum SUVmean	r	0,018	0,207	0,422*	0,535*	-0,072	0,032	0,377*	0,379*
	p	0,905	0,159	0,003	<0,001	0,628	0,828	0,008	0,008
	n	48	48	48	48	48	48	48	48

*p<0,05

4.5. Tedavi Yanıtıyla İlişkili Parametreler

Prostat kanseri tanı süresi 12 ayı aşan hastalarda moleküler yanıt (Komplet veya parsiyel yanıt) olasılığının anlamlı olarak azaldığı ortaya konulmuştur (OR=0,235, %95GA: 0,056-0,991, p=0,049). mCRPC tanı süresi 12 ayı aşan (OR=0,404, %95GA: 0,123-1,321, p=0,134) veya Lu-PSMA tedavisini daha ileri basamaklarda alan (OR=0,552, %95GA: 0,220-1,382, p=0,204) hastalarda ise moleküler yanıt üzerine negatif bir etki gözlense de istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Yapılan ölçümlerden, parotis SUVmax değerinde izlenen artışın, moleküler yanıt olasılığını anlamlı olarak arttırdığı dikkati çekmiştir (OR=1,099, %95GA: 1,001-1,207, p=0,047). Ayrıca, parotis SUVmean değerinde izlenen artışın benzer şekilde moleküler yanıt olasılığını anlamlı biçimde arttırdığı (OR=1,137, %95GA: 1,001-1,207, p=0,047) ve buna paralel olarak TPRmean oranının artmasının moleküler yanıt olasılığını azalttığı (OR=1,099, %95GA: 1,006-1,286, p=0,040)

gözlenmiştir. Bununla birlikte, en düşüğü miM1a ve en yükseğı miM1c olmak üzere en yüksek miM1 evresi arttıkça moleküler yanıt olasılığının anlamlı biçimde azaldığı dikkati çekmiştir (OR=0,241, %95GA: 0,059-0,976, p=0,046). Diğer PET/BT parametrelerinde bakıldığında, tPSMA-TV ve tTL-PSMA ölçümleri ile alt gruplarının moleküler yanıtı tahmin etmede anlamlı sonuçlar veya dikkate değer bir etki göstermediğı ortaya konulmuştur. Lenf nodu ve kemik ağırlıklı metastaz dağılımı analiz edildiğinde ise moleküler yanıtın; ln/metPSMA-TV (OR=4,640, %95GA: 0,758-28,418, p=0,097) ve ln/metTL-PSMA (OR=4,516, %95GA: 0,799-25,513, p=0,088) oranlarıyla pozitif, k/metPSMA-TV (OR= 0,309, %95GA: 0,058-1,635, p=0,167) ve k/metTL-PSMA (OR=0,296, %95GA: 0,058-1,499, p=0,141) oranlarıyla da negatif yönde etkileşim gösterdiği izlenmiş ancak istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir. Benzer olarak istatistiksel anlamlılığa ulaşılammış olsa da moleküler yanıt; lenf nodu metastazı varlığının (OR=2,111, %95GA: 0,647-6,885, p=0,215) pozitif; viseral metastaz varlığının (OR=0,280, %95GA: 0,060-1,296, p=0,104), kemik metastazı paterninin (OR=0,291, %95GA: 0,046-1,824, p=0,187) ve sadece kemik metastazı varlığının (OR=0,600, %95GA: 0,178-2,019, p=0,409) ise negatif yönde etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Ek olarak, kemik / lenf nodu metastazı dağılımının, PSMA-TV (OR=1,229, %95GA: 0,579-2,612, p=0,591) ve TL-PSMA (OR=1,180, %95GA: 0,577-2,414, p=0,651) parametrelerine göre lenf nodu lehine baskınlık göstermesi moleküler yanıt üzerine pozitif etki sergilemiş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşılammıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Değişkenlerin moleküler yanıt ile ilişkisi

DEĞİŞKENLER	β	S.H	OR	%95GA		p
Yaş (Yıl)	0,053	0,034	1,055	0,986	1,128	0,120
Tanı Anında Yaşlılık	-0,987	0,746	0,373	0,086	1,606	0,185
Lu-PSMA Terapisi Anında Yaşlılık	-0,405	0,593	0,667	0,209	2,130	0,494
Prostat Kanseri Tanı Süresi (Ay)	-0,002	0,006	0,998	0,986	1,010	0,774
Prostat Kanseri Tanı Süresi (>12 ay)	-1,447	0,733	0,235	0,056	0,991	0,049*
mCRPC Tanı Süresi (Ay)	-0,024	0,019	0,976	0,940	1,014	0,210
mCRPC Tanı Süresi (>12 ay)	-0,907	0,605	0,404	0,123	1,321	0,134
ISUP Derecesi	-0,337	0,272	0,714	0,419	1,217	0,215
Gleason Risk Sınıfı	-0,031	0,683	0,969	0,254	3,699	0,964
Lu-PSMA Verilen Tedavi Basamağı	-0,595	0,469	0,552	0,220	1,382	0,204
Lu-PSMA Öncesi ARPI-Öyküsü	-0,118	0,595	0,889	0,277	2,854	0,843
İlk Tanı Anında NCCN Risk Grubu	-0,221	0,262	0,802	0,746	1,340	0,400
İlk Tanı Anında CHARTED Volümü	-0,387	0,598	0,679	0,210	2,192	0,517
Metastaz Zamanı	0,143	0,586	1,154	0,366	3,640	0,807
Tedavi Öncesi PSA (ng/ml)	0,00	0,003	1,000	0,995	1,005	0,951
Primer Tedavi	0,262	0,236	1,300	0,819	2,063	0,266
KC SUVmax	0,137	0,104	1,147	0,935	1,407	0,188
KC SUVmean	0,160	0,123	1,174	0,922	1,495	0,194
Parotis SUVmax	0,095	0,048	1,099	1,001	1,207	0,047*
Parotis SUVmean	0,129	0,063	1,137	1,006	1,286	0,040*
Maksimum SUVmax	-0,003	0,007	0,997	0,983	1,011	0,645
Maksimum SUVmean	-0,018	0,038	0,982	0,912	1,057	0,628
TLRmax	-0,058	0,051	0,944	0,854	1,044	0,260
TLRmean	-0,129	0,129	0,879	0,683	1,132	0,318
TPRmax	-0,121	0,082	0,886	0,755	1,039	0,137
TPRmean	-0,601	0,303	0,548	0,303	0,994	0,048*
tPSMA-TV	0,000	0,000	1,000	1,000	1,001	0,412
tTL-PSMA	0,000	0,000	1,000	1,000	1,000	0,531
miT Evresi	0,003	0,172	1,003	0,717	1,405	0,984
miN Evresi	0,489	0,333	1,631	0,848	3,134	0,142
miM Evresi	-0,195	0,168	0,823	0,592	1,145	0,248
En Yüksek miM Evresi	-1,424	0,714	0,241	0,059	0,976	0,046*
Lenf Nodu Metastazı	0,747	0,603	2,111	0,647	6,885	0,215
Viseral Metastaz	-1,273	0,782	0,280	0,060	1,296	0,104
Kemik Metastaz Paterni	-1,235	0,937	0,291	0,046	1,824	0,187
Sadece Kemik Metastazı	-0,511	0,619	0,600	0,178	2,019	0,409
Kemik / Lenf Nodu Dağılımı (PSMA-TV)	0,207	0,384	1,229	0,579	2,612	0,591
Kemik / Lenf Nodu Dağılımı (TL-PSMA)	0,165	0,365	1,180	0,577	2,414	0,651
metPSMA-TV	0,000	0,000	1,000	1,000	1,001	0,415
metTL-PSMA	0,000	0,000	1,000	1,000	1,000	0,536
lnPSMA-TV	-0,001	0,002	0,999	0,994	1,004	0,623
lnTL-PSMA	0,000	0,000	1,000	0,999	1,000	0,477
kPSMA-TV	0,000	0,000	1,000	1,000	1,001	0,354
kTL-PSMA	0,000	0,000	1,000	1,000	1,000	0,406
vPSMA-TV	-0,249	0,183	0,780	0,545	1,115	0,173
vTL-PSMA	-0,036	0,031	0,964	0,907	1,025	0,246
ln/metPSMA-TV	1,535	0,925	4,640	0,758	28,418	0,097
ln/metTL-PSMA	1,508	0,883	4,516	0,799	25,513	0,088
k/metPSMA-TV	-1,175	0,850	0,309	0,058	1,635	0,167
k/metTL-PSMA	-1,218	0,828	0,296	0,058	1,499	0,141
k/lnPSMA-TV	0,001	0,002	1,001	0,996	1,006	0,655
k/lnTL-PSMA	0,001	0,003	1,001	0,995	1,008	0,675

*p<0,05

tPSMA-TV ve tTL-PSMA ölçümleri ile alt gruplarının moleküler progresyonu tahmin etmede anlamlı sonuçlar veya dikkate değer bir etki göstermediği ortaya konulmuştur. En yüksek miM1 evresinin moleküler progresyon üzerine pozitif yönde etkili olduğu görülmüş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (OR=1,711, %95GA: 0,470-6,233, p=0,416). Öte yandan lenf nodu metastazı varlığının progresyon olasılığını belirgin biçimde anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (OR=0,144, %95GA: 0,036-0,577, p=0,006). Viseral metastaz varlığı (OR=1,273, %95GA: 0,451-12,116, p=0,761) ve kemik metastazı paterni (OR=2,337, %95GA: 0,046-1,824, p=0,312) moleküler progresyonu tahmin etmede pozitif yönde etki sergilemiş ancak, istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir. Bununla birlikte sadece kemik metastazı varlığı moleküler progresyon olasılığını anlamlı ve belirgin biçimde arttırmıştır (OR=4,333, %95GA: 1,155-16,258, p=0,030). Lenf nodu ve kemik ağırlıklı metastaz dağılımına bakıldığında; ln/metPSMA-TV oranının marjinal istatistiksel anlamsızlık ile moleküler progresyon olasılığına negatif yönde etki gösterdiği izlenmiştir (OR=0,072, %95GA: 0,005-1,092, p=0,058). Öte yandan, ln/metTL-PSMA oranında izlenen artışın moleküler progresyon olasılığını anlamlı olarak azalttığı dikkati çekmiştir (OR=0,070, %95GA: 0,005-0,914, p=0,042). k/metPSMA-TV oranının ise yine marjinal istatistiksel anlamsızlık ile moleküler progresyon olasılığına pozitif yönde etki gösterdiği saptanmıştır (OR=12,585, %95GA: 0,972-162,867, p=0,053). Bununla birlikte, k/metTL-PSMA oranında izlenen artışın moleküler progresyon olasılığını anlamlı olarak arttırdığı ortaya konulmuştur (OR=13,085, %95GA: 1,12-152,498, p=0,040). Ek olarak kemik / lenf nodu metastazı dağılımının TL-PSMA parametresine göre lenf nodu lehine baskınlık göstermesi moleküler progresyon olasılığını anlamlı biçimde azaltmıştır (OR=0,385, %95GA: 0,152-0,973, p=0,044). Marjinal olarak istatistiksel anlamsızlık gösterse de PSMA-TV parametresine göre lenf nodu dağılımında baskınlık olması benzer şekilde moleküler progresyon olasılığı üzerine negatif etki göstermektedir (OR=0,393, %95GA: 0,150-1,031, p=0,058) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5: Değişkenlerin moleküler progresyon ile ilişkisi

DEĞİŞKENLER	β	S.H	OR	%95GA	p
Yaş (Yıl)	-0,052	0,036	0,949	0,885 1,017	0,141
Tanı Anında Yaşlılık	1,827	1,101	6,217	0,719 53,757	0,097
Lu-PSMA Terapisi Anında Yaşlılık	0,588	0,655	1,800	0,499 6,496	0,369
Prostat Kanseri Tanı Süresi (Ay)	-0,004	0,008	0,996	0,981 1,011	0,612
Prostat Kanseri Tanı Süresi (>12 ay)	0,693	0,747	2,000	0,466 8,591	0,351
mCRPC Tanı Süresi (Ay)	0,002	0,020	1,002	0,963 1,042	0,931
mCRPC Tanı Süresi (>12 ay)	0,288	0,640	1,333	0,381 4,672	0,653
ISUP Derecesi	0,608	0,376	1,838	0,880 3,839	0,106
Gleason Risk Sınıfı	0,916	0,858	2,500	0,465 13,439	0,286
Lu-PSMA Verilen Tedavi Basamağı	0,504	0,496	1,656	0,626 4,377	0,309
Lu-PSMA Öncesi ARPI-Öyküsü	-0,069	0,643	0,933	0,265 3,289	0,915
İlk Tanı Anında NCCN Risk Grubu	0,783	0,443	2,187	0,918 5,209	0,077
İlk Tanı Anında CHAARTED Volümü	1,025	0,653	2,788	0,776 10,020	0,116
Metastaz Zamanı	0,706	0,655	2,025	0,561 7,312	0,281
Tedavi Öncesi PSA (ng/ml)	-0,003	0,003	0,997	0,991 1,004	0,428
Primer Tedavi	-0,282	0,247	0,754	0,465 1,224	0,254
KC SUVmax	-0,180	0,122	0,835	0,658 1,061	0,140
KC SUVmean	-0,166	0,138	0,847	0,646 1,110	0,230
Parotis SUVmax	-0,040	0,043	0,961	0,883 1,044	0,345
Parotis SUVmean	-0,059	0,055	0,943	0,846 1,050	0,285
SUVmax	-0,015	0,010	0,985	0,966 1,004	0,125
SUVmean	-0,073	0,050	0,929	0,842 1,026	0,145
TLRmax	-0,054	0,060	0,947	0,843 1,065	0,362
TLRmean	-0,056	0,144	0,946	0,713 1,255	0,699
TPRmax	-0,034	0,079	0,967	0,829 1,128	0,667
TPRmean	-0,063	0,293	0,939	0,528 1,667	0,829
tPSMA-TV	-0,001	0,001	0,999	0,997 1,001	0,308
tTL-PSMA	0,000	0,000	1,000	1,000 1,000	0,164
miT Evresi	-0,062	0,190	0,940	0,648 1,365	0,746
miN Evresi	-0,756	0,402	0,874	0,213 1,033	0,060
miM Evresi	-0,134	0,187	1,144	0,606 1,260	0,472
En Yüksek miM Evresi	0,537	0,660	1,711	0,470 6,233	0,416
Lenf Nodu Metastazı	-1,938	0,708	0,144	0,036 0,577	0,006*
Viseral Metastaz	0,241	0,792	1,273	0,270 6,005	0,761
Kemik Metastaz Paterni	0,849	0,840	2,337	0,451 12,116	0,312
Sadece Kemik Metastazı	1,466	0,675	4,333	1,155 16,258	0,030*
Kemik / Lenf Nodu Dağılımı (PSMA-TV)	-0,933	0,492	0,393	0,150 1,031	0,058
Kemik / Lenf Nodu Dağılımı (TL-PSMA)	-0,955	0,473	0,385	0,152 0,973	0,044*
metPSMA-TV	-0,001	0,001	0,999	0,997 1,001	0,319
metTL-PSMA	0,000	0,000	1,000	1,000 1,000	0,200
lnPSMA-TV	-0,008	0,006	0,992	0,980 1,003	0,159
lnTL-PSMA1	-0,001	0,000	0,999	0,999 1,000	0,183
kPSMA-TV	-0,001	0,001	0,999	0,998 1,001	0,404
kTL-PSMA	0,000	0,000	1,000	1,000 1,000	0,412
vPSMA-TV	-0,009	0,027	0,991	0,940 1,046	0,751
vTL-PSMA	-0,002	0,009	0,998	0,981 1,015	0,834
ln/metPSMA-TV	-2,633	1,388	0,072	0,005 1,092	0,058
ln/metTL-PSMA	-2,666	1,314	0,070	0,005 0,914	0,042*
k/metPSMA-TV	2,533	1,306	12,585	0,972 162,867	0,053
k/metTL-PSMA	2,571	1,253	13,085	1,123 152,498	0,040*
k/lnPSMA-TV	-0,001	0,002	0,999	0,996 1,002	0,722
k/lnTL-PSMA	-0,001	0,002	0,999	0,996 1,003	0,722

*p<0,05

5. TARTIŞMA

Kastrasyona ve kemoterapiye dirençli metastatik prostat kanseri olan 48 hastada yapılan bu retrospektif çalışmada, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radyoligand terapisine moleküler yanıtın veya progresyonun ön görülmesine katkı sağlayabilecek; klinik, patolojik karakteristikler ve özellikle ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/BT aracılığı ile edinilen veriler değerlendirilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, temel olarak hastalığın yayılım karakteristiklerinin ve lokasyona göre ağırlıklı metastatik yükün, belirlenen hasta grubunda, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 terapisinde RECIP 1.0 kriterlerine göre tayin edilen moleküler yanıt ve progresyonun ön görülmesinde etkinlik gösterdiği ortaya konulmuştur.

Analize dahil edilen hastaların karakteristiklerine bakıldığında çoğunluğunun hem ilk tanı anında hem de Lu-PSMA tedavisi sırasında 70 yaştan genç olduğu görülmektedir. İlk tanıdan Lu-PSMA tedavisine kadar geçen süre hastaların çoğunda bir senenin üzerinde kaydedilmiş olup mCRPC tanısından Lu-PSMA tedavisine kadar geçen süre ise bu anlamda dengeli olarak izlenmiştir. 45 hastadan elde edilebilen histopatolojik prostat kanseri değerlendirmelerine göre çoğu yüksek dereceli kanser barındıran hastaların yaklaşık yarısı ISUP 5. derece olarak kaydedilmiştir. Lu-PSMA tedavisinin büyük oranda 3. veya 2. basamakta verilmiş olduğu ve hastaların yarısından fazlasında Lu-PSMA öncesinde ARPI öyküsü olduğu gözlenmiştir. İlk tanı anında, hastaların yaklaşık yarısı senkron metastatik hastalık prezante olmuş olup lokal hastalık tespit edilenlerin ise çoğunlukla çok yüksek risk sınıfında olduğu dikkati çekmiştir. Belirgin fark olmasa da primer tedavi yaklaşımı anlamında hasta grubunda lokal tedavilere göre sistemik tedavi ve ADT daha baskın yaklaşımlar olarak gözlenmiştir. Büyük çoğunluğunda sebat eden primer lezyon izlenmiş olup hastaların yaklaşık yarısında bölgesel lenf nodu gözlenmemiştir. Olguların tamamı metastatik olup baskın metastaz lokalizasyonları sırasıyla kemik ve lenf nodu olarak izlenmiştir. Viseral metastaz ise sadece 9 hastada tespit edilmiştir. Metastatik kemik lezyonları genelde yaygın natürde izlenmiş olup 4 hastada kemik metastazı oligometastatik olarak dikkati çekmiştir. Hastaların yaklaşık üçte birinde ise lenf nodu ve viseral odak olmaksızın sadece kemik metastazı tespit edilmiştir. Kısmen heterojenite gösterse de

görece küçük bir örneklem olarak analiz edilen 48 hastanın temel karakteristiklerinin yapılan klinik çalışmalarla, beklendiği üzere benzerlik gösterdiği izlenmiştir (58, 59).

PSA düzeyleri elde edilen 26 hastada, tedavi öncesi ölçülen düzeyler total tümör yükünü temsilen tPSMA-TV ve tTL-PSMA parametreleriyle orta düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir. PSA – tümör yükü arasındaki korelasyon yakın zamanda yapılan çalışmalarla da desteklenmekte olup PSA ile PSMA-TV ve TL-PSMA parametreleri arasında güçlü düzeylerde pozitif korelasyon bildirilmiştir (84, 93-95). Bununla birlikte, mevcut çalışmada alt gruplardan kPSMA-TV ve kTL-PSMA parametrelerinin de PSA düzeyleri ile sırasıyla orta ve zayıf olmak üzere pozitif korelasyon gösterdiği ancak, PSA düzeylerinin lenf nodu ve viseral organ metastazlarına bağlı hastalık yüküyle korele olmadığı dikkati çekmiştir. İlk planda bu durumun, hastaların çoğunluğunda baskın metastaz lokasyonu olarak çoğunlukla yaygın kemik metastazları görülmesi ve bu baskın metastazların genel hastalık yükünün büyük kısmını oluşturması ile ilişkilendirilmiştir. Kemik metastaz yükünün total tümör yükü ile güçlü korelasyonlar gösterdiği mevcut çalışmada, yapılan analizlerle de ortaya konulmuştur. Yakın zamanda 257 PSMA PET/BT tetkikini inceleyen bir çalışmada maksimum SUVmax değerinin tPSMA-TV ve tTL-PSMA ile anlamlı biçimde pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (94). Mevcut çalışmada, benzer olarak maksimum SUVmax ve tTL-PSMA arasında pozitif korelasyon ortaya konulmuş ancak, maksimum SUVmax ile tPSMA-TV arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Ayrıca, tPSMA-TV ve tTL-PSMA parametreleriyle maksimum SUVmean düzeyi arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Buna ek olarak; lnPSMA-TV, lnTL-PSMA, vPSMA-TV ve vTL-PSMA parametreleriyle maksimum SUVmax ve maksimum SUVmean düzeyleri arasında genel olarak zayıf-orta düzeylerde olsa da anlamlı pozitif korelasyon dikkati çekmiştir. Mevcut çalışma grubunda bu türlü korelasyonların tezahür etmesi en yüksek SUVmax ve SUVmean düzeylerinin ağırlıklı olarak lenf nodu veya viseral metastazlarda ön plana çıktığını düşündürmektedir.

Prostat kanseri tanı süresi veya mCRPC tanı süresi ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, kategorizasyon sonrasında prostat kanseri tanısından Lu-PSMA tedavisine dek geçen süresi 12 aydan fazla olan hastalarda

moleküler yanıt olasılığının anlamlı olarak azaldığı dikkati çekmiştir. Öte yandan, mCRPC tanı süresi 12 aydan fazla olan hastalarda moleküler yanıt olasılığının negatif olarak etkilendiği görülmüş ancak, istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Bu anlamda, ilk tanıdan sonra geçen sürenin Lu-PSMA tedavi yanıtı üzerinde daha anlamlı bir etki gösterdiği dikkati çekmekte ve Lu-PSMA tedavisini daha erken zamanda almanın potansiyel olarak tedavi yanıt olasılığını arttırabileceği düşünülmüştür. Literatürde, tanı süresi ve Lu-PSMA yanıtı arasındaki ilişkiye yönelik spesifik çalışma bulunmasa da Lu-PSMA tedavisinin erken tedavi basamaklarında daha başarılı sonuçlar gösterebileceği vurgulanmaktadır (76). Bununla birlikte, mevcut çalışmada Lu-PSMA basamağı ile moleküler yanıt arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Mevcut analizlerde, moleküler yanıt ve parotis bezi bazlı parametreler arasında şaşırtıcı bir pozitif ilişki dikkati çekmiştir. Buna göre; parotis SUVmax, parotis SUVmean düzeylerinde ve TPRmean oranında kaydedilen artışlar moleküler yanıt olasılığını anlamlı olarak arttırmaktadır. Bu parametrelerin PSMA-TV ve TL-PSMA parametreleriyle anlamlı korelasyonlar göstermediği de göz önünde bulundurulduğunda parotis bezinin moleküler yanıtla ilişkisini gösteren bu analizin direkt olarak tümör yüküyle ilişkilendirilemeyeceği düşünülmüştür. Ancak, yapılan çok merkezli uluslararası bir çalışmada tümöral PSMA sekestrasyonunun normal organlardaki ^{68}Ga -PSMA biyodistribüsyonunu etkilediği gösterilmiştir. “Tumor sink-in effect” olarak da bilinen bu etki, yüksek tümör yükü olan hastalarda, tükürük bezleri de dahil olmak üzere, normal organlarda anlamlı derecelerde azalan ^{68}Ga -PSMA dağılımlarının gösterilmesiyle doğrulanmıştır. Dolayısıyla, yüksek tümör yükü olan hastalarda normal organ tutulumu düşük olacağından bu hastalarda PSMA hedefli radyoligand terapilerin, toksisite riskinde belirgin artış olmaksızın daha yüksek tedavi dozlarında daha etkin tedavi yanıtları ortaya koyabileceği öne sürülmektedir (96). Mevcut çalışmada, parotis bezindeki ^{68}Ga -PSMA tutulumu ile moleküler yanıt arasındaki ilişkiyi net olarak tanımlamak özellikle de konu ile alakalı spesifik çalışma verisi olmadığından güçtür. Tümör yükü ve parotis bezi aktivite tutulumu arasında literatürün aksine anlamlı negatif korelasyon gösterilememiş olup bu durumun görece küçük örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Esasen, yüksek hacimlerde PSMA ekspresyonu gösteren olgularda Lu-PSMA tedavisinin daha üstün

moleküler yanıt göstermesini beklemek, dolayısıyla da literatüre göre tümör yükü ile negatif korele parotis bezi SUV değerlerinin moleküler yanıt olasılığına negatif yönde etki göstereceğini ön görmek mantıklı gözükmemektedir. Ancak, mevcut çalışmada karşıt olarak, parotis bezi SUV değerlerinin moleküler yanıt ile pozitif yönde ilişki gösterdiği dikkati çekmiş olup bu durumun ilk planda klinik uygulama kılavuzlarına göre Lu-PSMA tedavisinin genel olarak sabit dozlarda verilmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca, tPSMA-TV ve tTL-PSMA parametreleri ile moleküler yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığından sabit dozda, hastalık yükünün tek başına moleküler yanıt üzerinde prediktif olmadığı mevcut analizlerle gösterilmiştir. Bu anlamda, geniş örneklemelerde, hastalık yüküne ve bununla negatif korelasyon gösteren fizyolojik aktivite dağılımı esas alınarak yapılabilecek dozimetrik tedavi planlama çalışmalarına ihtiyaç olduğu aşikardır. Buna göre, hipotetik olarak, azalan parotis SUV değerlerinin ancak yüksek volümlü olgularda doz arttırımı uygulandığı taktirde moleküler yanıt açısından potansiyel olarak prediktif olabileceği ve mevcut çalışmada literatürle de uyumlu olarak sabit doz uygulandığından parotis SUV değerleri düşük, volümü yüksek olgularda potent doz açığı oluşmuş olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla, görece tümör yükü daha az olan ve potent doz açığı potansiyeli düşük olguları temsilen, parotis bezi SUV değerlerinde kaydedilen yükselmelerin moleküler yanıt olasılığını arttırmasının bu rasyonel ile hipotetik olarak kısmen açıklanabileceği göz önünde bulundurulmaktadır. Buna göre, gelecek çalışmalarda sabit doz yaklaşımı kullanılması halinde PSMA-TV ve TL-PSMA parametrelerini kategorize etmek adına anlamlı eşik değerlerinin daha geniş örneklemelerde tayin edilmesi yerinde olacaktır.

Yapılan çalışmalarda, kemik ve viseral metastaz varlığının Lu-PSMA tedavisine ilişkin sağkalım çıktılarını olumsuz yönde etkilediği ve viseral metastazın kötü tedavi yanıtları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72, 97). Buna paralel olarak, en düşüğü miM1a ve en yükseği miM1c olmak üzere hastaların en yüksek miM1 evresi arttıkça moleküler yanıt olasılığının anlamlı biçimde azaldığı mevcut analizlerde dikkati çekmiştir. Moleküler yanıt olasılığını, lenf nodu metastazı varlığı pozitif; viseral metastaz varlığı, yaygın kemik metastazı paterni ve sadece kemik metastazı varlığı negatif yönde etkilese de söz konusu parametrelerde istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Benzer şekilde kemik / lenf nodu metastazı dağılımının lenf nodu lehine baskınlık göstermesi moleküler yanıt olasılığını pozitif yönde etkilemiş olup

istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Ancak, miM1 evresi genel olarak ele alındığında, literatürle de paralel olarak lenf nodu yönünde, tedaviye yanıt açısından olumlu bir profil izlenmektedir.

Progrese hastalığın tahmin edilmesine yönelik mevcut analizlere bakıldığında total tümör yükünün (tPSMA-TV ve tTL-PSMA) moleküler yanıtta olduğu gibi moleküler progresyon açısından da anlamlı bir prediktif değer göstermediği ortaya konulmuştur. Total tümör yükünün serum PSA seviyeleriyle korele olduğu görülmüş ve yakın zamanda yapılan çalışmalarda biyokimyasal yanıtla ilişkili olarak tTL-PSMA'nın SUVmax gibi geleneksel metriklerle kıyasla daha yüksek uyum oranlarıyla prediktif bir parametre olarak önemi belirtilmiştir. Tedavi etkinliğinin birer göstergesi olarak potansiyeli vurgulanan tPSMA-TV ve tTL-PSMA parametrelerinde izlenen azalmaların daha yüksek sağkalım oranlarıyla korele olduğu gösterilmiştir. Total tümör yükü analizinin prognostik değeri ortaya konulmuş ve biyokimyasal yanıt açısından prediktif değerine dikkat çekilmiş olup görüntü temelli parametreler ile klinik göstergeler arasındaki korelasyon incelendiğinde, azalan PSA düzeylerine kıyasla tPSMA-TV'de izlenen azalma arasında zayıf korelasyon raporlanmıştır. Bu da geleneksel metriklerin yetersiz kaldığı özellikle ileri evre hastalığı olan hastalarda görüntü tabanlı parametrelerin daha avantajlı olabileceğini düşündürmektedir (82-88). Benzer ilişki mevcut çalışmada moleküler yanıt veya progresyon açısından izlenmemiş olup tümör yüküne katkı sağlayan alt elementler ve bireyler arası farklılıklar da göz önünde bulundurulduğunda hastalığın Lu-PSMA gibi dinamik bir tedavi sonrasında progrese olma olasılığını arttıran parametreleri karakterize etmek, farklı stratejik yaklaşımlar geliştirmek adına büyük önem taşımaktadır. Çeşitli çalışmalarda, farklı lokalizasyonlarda izlenen metastaz varlığının Lu-PSMA tedavisi alan hastalarda biyokimyasal yanıt açısından incelenmiştir. Viseral metastaz varlığının biyokimyasal yanıt üzerine etkisi, çalışmalar arasında yer yer tutarsızlıklar barındırmaktadır. Belirli çalışmalar viseral metastazın Lu-PSMA tedavisine kötü yanıt ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (72, 73, 97-100). Buna karşın bazı çalışmalarda viseral metastaz ile biyokimyasal yanıt arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir (101-103). Bununla birlikte, çalışmalarda viseral metastazı olan hasta oranlarının değişkenlik gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Agresif hastalığın bir tezahürü olan viseral metastaz varlığı, sağkalımın kısılmasına katkı sağlamakta ve bunun

potansiyel olarak yanıtızsız hastalığa yol açabileceği gözlenmektedir (104, 105). Prostat kanserinin yaygın bulgularından kemik metastazı varlığının Lu-PSMA tedavisine etkisi bakımından da belirsizlikler mevcuttur. Kemik metastazı varlığı bazı çalışmalarda kötü sağkalım çıktıları ile ilişkilendirilirken bazı çalışmalarda ise kemik metastazı varlığının sağkalım veya biyokimyasal yanıt ile arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (73, 76, 97, 99-101, 104, 106-108). Bununla birlikte, diğer metastazlar olmaksızın sadece kemik metastazı varlığı üzerine yanıtın ön görülmesi açısından yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Lu-PSMA tedavisi alan hastaların genel olarak hali hazırda ileri evre olgular oldukları dikkate alınmakla birlikte yapılan çok sayıda çalışmada, lenf nodu metastazı varlığının Lu-PSMA alan hastalarda biyokimyasal yanıt ve sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir (73, 98, 100-103, 108, 109). Ek olarak, bir diğer çalışmada eş zamanlı lenf nodu ve kemik metastazı olan hastalarda sadece lenf nodu metastazı olanlara göre genel sağkalım daha kötü olarak izlenmiştir (110). Mevcut analizlerde, yüksek miM1 evresinin literatürle benzer olarak moleküler progresyon olasılığına katkı sağladığı gözlenmiş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Öte yandan, lenf nodu metastazı varlığının, moleküler progresyon olasılığını azalttığı gösterilmiş olup prediktif değeri ortaya konulmuştur. Buna karşın, sadece kemik metastazı varlığı, moleküler progresyon olasılığını arttıran bir prediktif parametre olarak dikkati çekmektedir. Viseral metastaz varlığı ve yaygın kemik metastazı paterni moleküler progresyon olasılığına katkı sağlasa da bu parametreler prediktif açıdan istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Mevcut çalışmada, lokasyon ağırlıklı metastaz yükünün moleküler progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Moleküler progresyona; $\ln/\text{metPSMA-TV}$ oranının negatif, $k/\text{metPSMA-TV}$ oranının ise pozitif olarak marjinal istatistiksel anlamsızlık ile katkı sağladığı gözlenmiştir. Öte yandan, $\ln/\text{metTL-PSMA}$ oranında izlenen artışın moleküler progresyon olasılığını anlamlı olarak azalttığı dikkati çekmiş, $k/\text{metTL-PSMA}$ oranında izlenen artışın ise moleküler progresyon olasılığını anlamlı olarak arttırdığı ortaya konulmuştur. Ek olarak kemik / lenf nodu metastazı dağılımının, TL-PSMA parametresine göre lenf nodu lehine baskınlık göstermesi moleküler progresyon olasılığını anlamlı biçimde azaltmıştır. Marjinal olarak istatistiksel anlamsızlık gösterse de PSMA-TV parametresine göre, lenf nodu metastazlarının volümetrik olarak baskınlık göstermesi benzer şekilde moleküler

progresyon olasılığı üzerine negatif etki göstermektedir. Bu anlamda TL-PSMA'nın, PSMA-TV'ye göre moleküler progresyonun tahmin edilmesinde daha potent bir prediktif bir parametre olduğu dikkati çekmektedir.

Retrospektif olmasının yanı sıra dışlama kriteri olarak yer alması da hastaların bir kısmının PSA verisinin olmaması çalışmanın kısıtlılıkları arasında öne çıkmaktadır. PSA verisinin eksik olması nedeniyle parametrelerin biyokimyasal yanıtı göre analizi mümkün olmamıştır. Görece küçük örneklem büyüklüğü, çalışmanın tek merkezde yapılması ve literatür ile benzerlik gösterse de kısmen heterojen hasta karakteristikleri diğer kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 terapisi öncesinde ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/BT ile belirlenen; hastalığın temel yayılım karakteristiklerinin, PSMA ekspresyon dağılımının ve lokasyon ağırlıklı metastaz yükünün RECIP 1.0 kriterlerine göre tayin edilen moleküler yanıt ve progresyonun ön görülmesinde, çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak, potansiyel kullanımı ortaya konulmuştur. mIM1 evresinin ve ilk tanıdan itibaren geçen sürenin moleküler yanıt ile anlamlı olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Parotis SUV değerlerinin de moleküler yanıt ile ilişkili olduğu gözlenmiş ancak bu ilişkinin mevcut çalışma açısından sabit tedavi dozları ve buna bağlı potent doz açığı potansiyelinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Lenf nodu metastazı varlığı ve sadece kemik metastazı varlığının yanı sıra metastaz yükünün kemik / lenf nodu lokasyonlarına bağlı ağırlıklı dağılımının, özellikle TL-PSMA parametresine göre, moleküler progresyon ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.

Mevcut çalışmanın kısıtlılıklarını da aşmak adına, bildirilen sonuçların daha geniş örneklemelerde prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Buna ek olarak, progresyonla ilişkili karakteristiklerin daha detaylı tanımlanmasını hedefleyen ve lokasyon ağırlıklı metastaz yüküne göre doz arttırımı yaklaşımlarını değerlendiren prospektif dozimetrik çalışmalar, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına temel oluşturma bağlamında büyük önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, ve ark. Management of patients with advanced prostate cancer-metastatic and/or castration-resistant prostate cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2022. Eur J Cancer. 2023;185:178-215.
2. Jang A, Kendi AT, Sartor O. Status of PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer: current data and future trials. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231157632. Published 2023 Mar 4. doi:10.1177/17588359231157632
3. Kavoussi PK. "Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Male Reproductive System: Prostate" In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsh-Wein Urology, E-Book: 3-Volume Set. Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2020. p. 1378-1380.
4. Ginzburg S, Corcoran AT, Kutikov A. "Bladder, prostate and urethra: Prostate" In: Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, E-Book. Netherlands: Elsevier Limited; 2016. p. 1267-1268.
5. World Health Organization, ICD-10 Versiyon: 2019, Erişim linki: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C61> Erişim Tarihi: Ekim 2023.
6. World Health Organization, ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics, Versiyon: 01/2023, Erişim linki: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1552457716> Erişim Tarihi: Ekim 2023.
7. Global Cancer Observatory, Globocan 2020: Prostate, Aralık, 2020. Erişim linki: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf> Erişim tarihi: Ekim 2023.
8. World Health Organization, Cancer Tomorrow: Estimated Numbers from 2020 to 2040, Prostate. 2020. Erişim linki: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/trends?cancers=27&single_unit=50000&sexes=1_2&populations=900&mode=population&group_populations=0 Erişim tarihi: Ekim 2023.
9. Stephenson AJ, Abouassaly R, Klein EA. "Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer: Risk Factors" In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsh-Wein Urology, E-Book: 3-Volume Set. Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2020. p. 3460-3465.
10. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of Prostate Cancer (PDQ®): Health Professional Version. 17 Mart 2023. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 Erişim linki: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65784/> Erişim tarihi: Ekim 2023
11. Stephenson AJ, Abouassaly R, Klein EA. "Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer: Etiology and Molecular Genetics" In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsh-Wein Urology, E-

Book: 3-Volume Set. Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2020. p. 3466-3472.

12. Musquera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR. The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(7):1073-1079. doi:10.1586/14737140.8.7.1073
13. Gnanapragasam VJ, Greenberg D, Burnet N. Urinary symptoms and prostate cancer-the misconception that may be preventing earlier presentation and better survival outcomes. *BMC Med.* 2022;20(1):264. Published 2022 Aug 4.
14. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. *Int J Cancer.* 2008;123(8):1924-1928.
15. Parsons JK. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2010;5(4):212-218.
16. Fuse H, Komiya A, Nozaki T, Watanabe A. Hematospermia: etiology, diagnosis, and treatment. *Reprod Med Biol.* 2011;10(3):153-159.
17. Gofrit ON, Katz R, Shapiro A, Yutkin V, Pizov G, Zorn KC ve ark. Gross hematuria in patients with prostate cancer: etiology and management. *ISRN Surg.* 2013;2013:685327.
18. Schneider H, Wilbrandt K, Ludwig M, Beutel M, Weidner W. Prostate-related pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2005;95(2):238-243.
19. Smith JA Jr, Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology.* 1999;54(6A Suppl):8-14.
20. Siegel T, Moul JW, Spevak M, Alvord WG, Costabile RA. The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. *J Urol.* 2001;165(2):430-435.
21. Larkin D, Lopez V, Aromataris E. Managing cancer-related fatigue in men with prostate cancer: a systematic review of non-pharmacological interventions. *Int J Nurs Pract.* 2014;20(5):549-560.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Version 4.2023 — September 7, 2023. Erişim linki: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf Erişim tarihi: Ekim 2023.
23. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK ve ark. *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* New York, Springer; 2017.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection Version 2.2023 — September 26, 2023 Erişim linki: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf Erişim tarihi: Ekim 2023.

25. Lavallée LT, Binette A, Witiuk K, Cnossen S, Mallick R, Fergusson DA ve ark. Reducing the Harm of Prostate Cancer Screening: Repeated Prostate-Specific Antigen Testing. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):17-22.
26. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A ve ark. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998;279(19):1542-1547.
27. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ ve ark. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 1991 Oct 31;325(18):1324]. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156-1161.
28. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL ve ark. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter [published correction appears in *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1470]. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239-2246.
29. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ ve ark. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA.* 2005;294(1):66-70.
30. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R ve ark. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):374-383.
31. Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol.* 2007;51(3):659-664.
32. Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, Oromendia C, Ballman KV, Hershman DL ve ark. Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Arm. *J Urol.* 2017;197(2):363-368.
33. Trabulsi EJ, Gomella LG. "Prostate Biopsy: Techniques and Imaging" In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh-Wein Urology, E-Book: 3-Volume Set.* Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2020. p. 3490-3505.
34. Epstein JI. "Pathology of Prostate Neoplasia" In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh-Wein Urology, E-Book: 3-Volume Set.* Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2020. p. 3506-3513.
35. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-252.
36. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA ve ark. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate

- cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1148-1159.
37. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL ve ark. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2918-2925.
 38. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D ve ark. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:PO.17.00029.
 39. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, Smith MR, Taplin ME, Bubley GJ ve ark. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res*. 2011;17(14):4854-4861.
 40. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K ve ark. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-1418.
 41. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, Horiguchi Y, Luo Y, Powell CT ve ark. Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1443(1-2):113-127.
 42. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81-85.
 43. Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, Bowie JU, Liu H, Heston W ve ark. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. *Mol Biol Cell*. 2003;14(12):4835-4845.
 44. Juzeniene A, Stenberg VY, Bruland ØS, Larsen RH. Preclinical and Clinical Status of PSMA-Targeted Alpha Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):779.
 45. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T ve ark. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;196(2):382-391.
 46. Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, Chen X, Müller D, Baum RP. Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Using ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Safety, Biodistribution, and Dosimetry. *J Nucl Med*. 2022;63(8):1199-1207.
 47. Emmett L, Papa N, Buteau J, Ho B, Liu V, Roberts M ve ark. The PRIMARY Score: Using Intraprostatic ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Patterns to Optimize Prostate Cancer Diagnosis. *J Nucl Med*. 2022;63(11):1644-1650.

48. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH ve ark. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767-1777.
49. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M ve ark. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT [published correction appears in *J Nucl Med*. 2018 Jun;59(6):992]. *J Nucl Med*. 2018;59(3):469-478.
50. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, Herrmann K, Hadaschik B, Calais J ve ark. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol*. 2023;83(5):405-412.
51. Albisinni S, Artigas C, Aoun F, Biau I, Grosman J, Gil T ve ark. Clinical impact of ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int*. 2017;120(2):197-203.
52. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of ⁶⁸Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;74(2):179-190.
53. Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, Mei R, Telo S, Fanti S ve ark. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2021;62(5):596-604.
54. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B ve ark. (68)Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int*. 2016;117(5):732-739.
55. Shakespeare TP. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol*. 2015;10:233. Published 2015 Nov 18.
56. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K ve ark. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):34-41.
57. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES ve ark. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):650-659.
58. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K ve ark. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103.

59. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC ve ark. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797-804.
60. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci ve ark. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(5):1466-1486.
61. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R ve ark. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
62. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S.
63. Fanti S, Goffin K, Hadaschik BA, Herrmann K, Maurer T, MacLennan S ve ark. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):469-476.
64. Ko CC, Yeh LR, Kuo YT, Chen JH. Imaging biomarkers for evaluating tumor response: RECIST and beyond. *Biomark Res*. 2021;9(1):52. Published 2021 Jul 2.
65. Scher HI, Morris MJ, Kelly WK, Schwartz LH, Heller G. Prostate cancer clinical trial end points: "RECIST"ing a step backwards. *Clin Cancer Res*. 2005;11(14):5223-5232.
66. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K ve ark. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-1418.
67. Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med*. 2020;61(5):678-682.
68. Gafita A, Rauscher I, Weber M, Hadaschik B, Wang H, Armstrong WR ve ark. Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study [published correction appears in *J Nucl Med*. 2023 Sep;64(9):1503]. *J Nucl Med*. 2022;63(11):1651-1658.
69. Gafita A, Rauscher I, Fendler WP, Murthy V, Hui W, Armstrong WR ve ark. Measuring response in metastatic castration-resistant prostate cancer using PSMA PET/CT: comparison of RECIST 1.1, aPCWG3, aPERCIST, PPP, and RECIP 1.0 criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(12):4271-4281.
70. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J ve ark. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536-2544.

71. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T ve ark. Systemic Radioligand Therapy with (¹⁷⁷)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;196(2):382-391.
72. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, Retz M, D'Alessandria C, Maurer T ve ark. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;75(6):920-926.
73. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M ve ark. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017;58(1):85-90.
74. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(2):275-285.
75. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K ve ark. Third-line treatment and ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(3):496-508.
76. Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, Niepsch K, Billah B, Baum RP. Clinical Outcomes of ¹⁷⁷Lu-PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy. *J Nucl Med.* 2019;60(7):955-962.
77. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T ve ark. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):825-833.
78. Violet J, Sandhu S, Iravani A, Ferdinandus J, Thang SP, Kong G ve ark. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2020;61(6):857-865.
79. Calais J, Gafita A, Eiber M, Armstrong WR, Gartmann J, Thin P ve ark. Prospective phase 2 trial of PSMA-targeted molecular Radiotherapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 for metastatic castration-resistant Prostate Cancer (RESIST-PC): efficacy results of the UCLA cohort. *J Nucl Med.* 2021;62(10):1440-1446.
80. Hofman MS, Emmett L, Violet J, Y Zhang A, Lawrence NJ, Stockler M ve ark. TheraP: a randomized phase 2 trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int.* 2019;124 Suppl 1:5-13.
81. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. 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.
82. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bäuerle T, Goetz TI, Beck M ve ark. ^{68}Ga -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):1862-1872.
 83. Acar E, Özdoğan Ö, Aksu A, Derebek E, Bekiş R, Çapa Kaya G. The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of Lu-177 PSMA I&T therapy response and survival. *Ann Nucl Med.* 2019;33(9):681-688.
 84. Michalski K, Mix M, Meyer PT, Ruf J. Determination of whole-body tumour burden on ^{68}Ga PSMA-11 PET/CT for response assessment of ^{177}Lu PSMA-617 radioligand therapy: a retrospective analysis of serum PSA level and imaging derived parameters before and after two cycles of therapy. *Nuklearmedizin.* 2019;58(6):443-450.
 85. Seifert R, Kessel K, Schlack K, Weber M, Herrmann K, Spanke M ve ark. PSMA PET total tumor volume predicts outcome of patients with advanced prostate cancer receiving ^{177}Lu Lu-PSMA-617 radioligand therapy in a bicentric analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(4):1200-1210.
 86. Widjaja L, Werner RA, Ross TL, Bengel FM, Derlin T. PSMA Expression Predicts Early Biochemical Response in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer under ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):2938. Published 2021 Jun 11.
 87. Kim M, Seifert R, Fragemann J, Kersting D, Murray J, Jonske F ve ark. Evaluation of thresholding methods for the quantification of ^{68}Ga Ga-PSMA-11 PET molecular tumor volume and their effect on survival prediction in patients with advanced prostate cancer undergoing ^{177}Lu Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(7):2196-2209.
 88. Erdogan M, Sengul SS, Cetin B, Avcı M, Yagci S, Ozkoç I ve ark. The role of Ga^{68} PSMA PET/CT imaging in Lu 177 PSMA treatment planning in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Nucl Med.* 2022;36(6):562-569.
 89. Rodnick ME, Sollert C, Stark D, Clark M, Katsifis A, Hockley BG ve ark. Synthesis of ^{68}Ga -radiopharmaceuticals using both generator-derived and cyclotron-produced ^{68}Ga as exemplified by ^{68}Ga Ga-PSMA-11 for prostate cancer PET imaging. *Nat Protoc.* 2022;17(4):980-1003.
 90. Hirata K, Kobayashi K, Wong KP, Manabe O, Surmak A, Tamaki N ve ark. A semi-automated technique determining the liver standardized uptake value reference for tumor delineation in FDG PET-CT. *PLoS One.* 2014;9(8):e105682.
 91. Gafita A, Bieth M, Krönke M, Tetteh G, Navarro F, Wang H ve ark. qPSMA: Semiautomatic Software for Whole-Body Tumor Burden Assessment in Prostate Cancer Using ^{68}Ga -PSMA11 PET/CT. *J Nucl Med.* 2019;60(9):1277-1283.
 92. Guleria M, Amirdhanayagam J, Sarma HD, Rallapeta RP, Krishnamohan VS, Nimmagadda A ve ark. Preparation of ^{177}Lu -PSMA-617 in Hospital Radiopharmacy: Convenient Formulation of a Clinical Dose Using a Single-Vial

- Freeze-Dried PSMA-617 Kit Developed In-House. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1555712.
93. Zschaecck S, Andela SB, Amthauer H, Furth C, Rogasch JM, Beck M ve ark. Correlation Between Quantitative PSMA PET Parameters and Clinical Risk Factors in Non-Metastatic Primary Prostate Cancer Patients. *Front Oncol*. 2022;12:879089.
 94. Santos A, Mattioli A, Carvalheira JB, Ferreira U, Camacho M, Silva C ve ark. PSMA whole-body tumor burden in primary staging and biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):493-500.
 95. Schmidkonz C, Cordes M, Goetz TI, Prante O, Kuwert T, Ritt P ve ark. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT derived quantitative volumetric tumor parameters for classification and evaluation of therapeutic response of bone metastases in prostate cancer patients. *Ann Nucl Med*. 2019;33(10):766-775.
 96. Gafita A, Wang H, Robertson A, Armstrong WR, Zaum R, Weber M ve ark. Tumor Sink Effect in ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET: Myth or Reality?. *J Nucl Med*. 2022;63(2):226-232.
 97. Gafita A, Calais J, Grogan TR, Hadaschik B, Wang H, Weber M ve ark. Nomograms to predict outcomes after ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1115-1125.
 98. Gafita A, Heck MM, Rauscher I, Tauber R, Cala L, Franz C ve ark. Early Prostate-Specific Antigen Changes and Clinical Outcome After ¹⁷⁷Lu-PSMA Radionuclide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2020;61(10):1476-1483.
 99. Ahmadzadehfar H, Schlolaut S, Fimmers R, Yordanova A, Hirzebruch S, Schlenkhoff C ve ark. Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Oncotarget*. 2017;8(61):103108-103116.
 100. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum RP, Seifert R, Kessel K, Bögemann M ve ark. Prior therapies as prognostic factors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. A WARMTH multicenter study (the 617 trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(1):113-122.
 101. Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A ve ark. Predictors of Response to Radioligand Therapy of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. *J Nucl Med*. 2017;58(2):312-319.
 102. Derlin T, Sommerlath Sohns JM, Schmuck S, Henkenberens C, von Klot CAJ, Ross TL ve ark. Influence of short-term dexamethasone on the efficacy of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2020;80(8):619-631.
 103. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L ve ark. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapy for

- Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):15-22.
104. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M ve ark. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021;79(2):263-282.
 105. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K ve ark. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1652-1659.
 106. Yadav MP, Ballal S, Bal C, Sahoo RK, Damle NA, Tripathi M ve ark. Efficacy and Safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med*. 2020;45(1):19-31.
 107. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M, Schäfers M, Essler 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):12-19.
 108. Gadot M, Davidson T, Aharon M, Atenafu EG, Malki A, Levartovsky M ve ark. Clinical Variables Associated with PSA Response to Lutetium-177-PSMA ([¹⁷⁷Lu]-PSMA-617) Radionuclide Treatment in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1078.
 109. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M 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):1663-1670.
 110. von Eyben FE, Singh A, Zhang J, Nipsch K, Meyrick D, Lenzo N ve ark. ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of predominant lymph node metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2019;10(25):2451-2461.

