



# Prostat Kanseri Radyoterapisinde PSMA-PET Güvenilirliği ve Kısıtlılığı

## PSMA-PET in Prostate Cancer Radiotherapy

© Ozan Cem Güler<sup>1</sup>, © Cem Önal<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Radyoterapi, prostat kanseri tedavisinin hemen hemen tüm aşamalarında tedavinin önemli bir parçası olarak kendine yer bulmaktadır. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-pozitron emisyon tomografisi (PET) gerek evreleme gerekse rekürrenslerin tespitinde konvansiyonel görüntülemelere üstünlüğü nedeni ile sıklıkla kullanılmakta olup, veriler arttıkça tedavi kararı üzerine etkileri, tedavi yanıt değerlendirmedeki duyarlılığı ve prognostik önemi ile özellikle radyoterapi uygulanan prostat kanserli hastalarda devrim niteliğinde bir görüntüleme yöntemi olduğu ortaya çıkmıştır. Bu derlemede, prostat kanseri nedeni ile radyoterapi uygulanan hastalarda PSMA-PET'in tedavi karar aşamasından yanıt değerlendirmeye ve oligometastatik hastalardaki metastaza yönelik tedaviye kadar olan tüm safhalardaki etkinliği hakkında bilgiler toplanmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, PSMA-PET, radyoterapi

### Abstract

Radiotherapy plays an important role in almost all stages of prostate cancer treatment. Prostate specific membrane antigen (PSMA)-positron emission tomography (PET) is frequently used due to its superiority over conventional imaging in both staging and detection of recurrences. As the data increases, it has become clear that it is a revolutionary imaging method, especially in prostate cancer patients treated with radiotherapy, with its effects on treatment decisions, sensitivity in treatment response evaluation and prognostic importance. In this review, we tried to collect information about the effectiveness of PSMA-PET at all stages, from the treatment decision to response evaluation and treatment for metastasis in oligometastatic patients, in patients receiving radiotherapy for prostate cancer.

**Keywords:** Prostate cancer, PSMA-PET, radiotherapy

### Giriş

Prostat kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerde en sık ikinci hastalık olarak bildirilmektedir (1). Lokalize PK tedavisinde hastalığın risk grubu sınıflamasına göre hormonoterapi, radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi (RT) tek başına veya kombinasyonlar halinde kullanılabilir. İleri evre veya metastatik hastalarda ise sistemik kemoterapiler ön plana çıkmaktadır. RT, lokalize ve lokal ileri hastalıkta definitif olarak kullanılabilir gibi, RP sonrası

postoperatif (adjuvan) veya nüks hastalarda kurtarma radyoterapisi şeklinde, oligometastatik hastalıkta metastaza yönelik tedavi (MYT) veya yaygın metastatik hastalarda palyatif olarak uygulanabilmektedir. Özetle RT, PK tedavisinin başından sonuna kadar tüm evrelerinde tedavinin önemli bir parçası olarak kendine yer bulabilmektedir.

PK evrelemesinde konvansiyonel olarak bilgisayarlı tomografi (BT), tüm vücut kemik sintigrafisi ve seçili hastalarda manyetik rezonans (MR) görüntüleme

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Ozan Cem Güler, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

TeL.: +90-322-3444444/1304 E-posta: ocguler@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6908-3412



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.  
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

kullanılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı-MR (DW-MR) görüntüleme ve prostat spesifik membran antijeni/ pozitron emisyon tomografisi (PSMA-PET) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri sayesinde anatomik yapıların yanı sıra tümör metabolizması hakkında da bilgi sahibi olunabilmektedir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre PSMA-PET ile LN metastazı ve uzak metastazlar daha sensitif olarak saptanabilmektedir (2,3). Ayrıca gerek RP gerekse definitif RT sonrası PSMA-PET ile rekürrenslerin konvansiyonel yöntemlerden daha duyarlı bir şekilde saptandığı bildirilmiştir (4,5). PSMA-PET günümüzde RT'ye inisyel evrelemeden hastalık rekürrensine ve hatta yanıt değerlendirmeye kadar tüm aşamalarda ışık tutmaktadır. Bu derlemede, PK nedeni ile RT uygulanan hastalarda PSMA-PET'in tedavi karar aşamasından yanıt değerlendirmeye ve oligometastatik hastalardaki MYT kadar olan tüm safhalardaki etkinliği hakkında bilgiler toplanmaya çalışılmıştır.

#### **Diagnostik Önemi: Evreleme, Tedavi Kararı, Radyoterapi Alan Tanımlamaları**

Görüntüleme PK yönetiminde hayati bir rol oynamaktadır. Prostat hücrelerinde bulunan PSMA ligandı folat katalizörü olarak görev yapan enzimatik fonksiyona sahip bir transmembran glikoproteindir. Bu katalitik rol basitçe folatın hücre metabolizma için kullanılabilir hale getirilebilmesi ve hücre içine alımı olarak tanımlanabilmektedir. PSMA-PET ile saptanan yüksek folat konsantrasyonu, artan tümör büyümesi ve tümör agresifliği ile ilişkilidir (6,7). İşte bu sayede daha tedavinin başlangıç aşamasında hiçbir konvansiyonel görüntüleme yöntemi ile sağlanamayacak bir bilgi olan tümör metabolizması hakkında bir öngörü ile hasta tedavisine yön verme şansımız bulunmaktadır.

PSMA-PET'in primer hastalık tespitinde MR çekilemeyen veya daha önce negatif biyopsisi bulunan zorlu olgularda da kendine yer bulduğunu gözlemlemekteyiz. PRIMARY çalışması, klinik anlamlı PK'yı saptamada kombine PSMA-PET artı multiparametrik MR'nin (mp-MRG) tek başına mp-MRG'ye göre üstünlüğünü araştıran prospektif, çok merkezli bir çalışmadır (8). Yaklaşık 300 hastanın incelendiği bu çalışmanın sonuçlarına göre PSMA-PET, mp-MR, ve PSMA PET + mp-MR için duyarlılık sırası ile %90, %83 ve %97 olarak raporlanmış olup kombine veya tek başına PSMA-PET'in klinik anlamlı PK tespitinde mp-MR'ye göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (8).

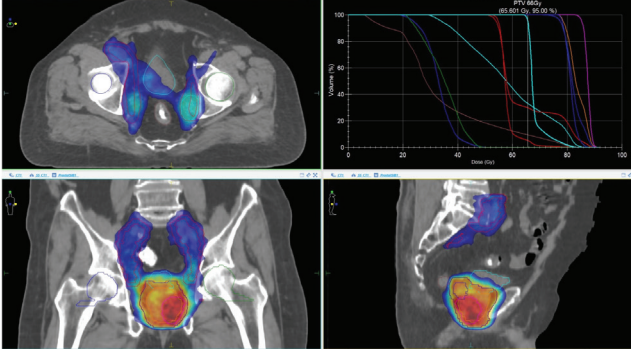
PSMA-PET evreleme için kullanıldığında, primer PK'nin doğru evrelemede geleneksel görüntülemeden daha iyi performans göstermekte olup

görüntüleme bulgular tedavi sonrası sonuçları da tahmin edebilmektedir (9). Yüksek riskli PK hastalarında başlangıç evrelemede PSMA-PET'in kombine BT ve kemik taramasına üstünlüğü proPSMA çalışmasıyla gösterilmiştir (3). Bu çok merkezli randomize çalışmanın sonuçlarına göre PSMA PET'in, konvansiyonel görüntülemeye göre %27 (%95 güven aralığı) daha yüksek doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir.

Orta ve yüksek riskli PK'de primer lenf nodu (LN) evrelemesi için PSMA-PET'in kullanımını araştırdığı on sekiz klinik çalışmanın derlemesinde %93'lük bir özgüllük oranı ile konvansiyonel yöntemlere göre daha üstün olduğu bildirmiştir (10). Ancak LN evrelemede özellikle küçük lenf nodlarında PSMA-PET'in özgüllüğü düşebilmektedir. Meijer ve ark. (11) tarafından yapılan PSMA-PET'deki pozitif LN'lerinin histopatolojik verifikasyonunu araştıran çalışmada küçük boyutlu (2-3 mm) LN'de yanlış negatifliğin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. PSMA-PET'teki LN evrelemede yanlış negatiflik yüksek riskli PK hastalarında daha da öne çıkabilmektedir (12). Bu nedenle, hastalarda görüntüleme yanı sıra prostat spesifik antijen (PSA) değeri gleason skoru (GS) gibi majör risk faktörleri de lenfatik ışınlama planlanan özellikle yüksek riskli hastalarda göz önüne alınmalıdır.

PK'nin definitif tedavisinde RT dozu ile biyokimyasal hastaliksız sağkalım arasında doğrudan bir ilişki olduğu bilinmektedir (13). Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli randomize kontrollü faz III FLAME çalışmasında (14) intraprostatik dominant lezyona (IPL) fokal boost ile ek doz verilmesinin sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır. Orta ve yüksek riskli PK'de IPL'ye uygulanan ek dozun toksisiteyi ve yaşam kalitesini etkilemeden biyokimyasal hastaliksız sağkalımı artırdığı raporlanmıştır. IPL'ye ek doz uygulayabilmek için planlama BT yanı sıra daha detaylı bilgi alınabilecek ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmakta olup DW-MR bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır (15). IPL'ye ek doz planlanan hastalarda PSMA-PET de kullanılabilir (16). Ancak PSMA-PET ile çizilen IPL volümünün DW-MRG ile çizilen volüme göre daha yüksek olabileceği göz önüne alınmalıdır (Şekil 1).

Her ne kadar konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre üstünlüğü kanıtlanmış olsa da PSMA-PET'in maliyet etkinliği ise farklı bir tartışma konusudur. ProPSMA çalışmasının maliyet analizlerine bakıldığında yüksek riskli PK'li hastaların ilk evrelemede PSMA-PET daha yüksek doğruluk ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre daha ucuz olması nedeni ile daha etkin olarak bildirilmiştir (17).



**Şekil 1.** Yüksek riskli prostat kanseri nedeni ile definitif radyoterapi uygulanan bir hastanın plan görüntüleri ve doz volüm histogramı (Kırmızı: İntraprostatik lezyon boost 86 Gy, Turuncu: Prostat + Seminal vezikül 78 Gy, Mavi: Pelvik lenfatikler 54 Gy/39 fr)

Konvansiyonel yöntemlere ek olarak uygulanan PSMA-PET'in risk grup tanımlaması ve RT alanları üzerine etkilerini incelediğimiz definitif RT ile tedavi edilen 191 hastanın bulunduğu çalışmamızda PSMA-PET taramaları sonrasında 26 hastada (%13,6) risk grup değişikliği olduğunu, 4 hastada oligometastatik evreden polimetastatik evreye geçiş olduğunu ve 4 hastada da parankimal veya uzak met nedeni ile RT'nin tamamen iptal edildiğini raporlamıştık (5). Benzer bulgular Hofman ve ark. (3) çalışmasında da PSMA-PET sonrasında 146 hastanın 39'unda (%27) tedavi değişikliği olduğu ve bu değişikliklerin büyük çoğunluğunun küratif tedaviden palyatif tedaviye geçiş şeklinde raporlanmıştır. Sonuç olarak PK evrelemesinde başlangıçtaki PSA değeri ve GS'den bağımsız olarak RT kararı ve alan tanımlamalarında özellikle yüksek riskli hastalarda PSMA-PET kendine oldukça önemli bir yer bulmaktadır. Ancak PK'nın inisyel evrelemesi sırasında PSMA PET'te gösterilen ek lezyonlara dayalı olarak yönetim kararlarını değiştirmenin sağkalım yararını araştıran çalışmalara ihtiyaç bulunduğu akıldaki tutulmalıdır.

### **Nüks Hastalık Tespiti, Postoperatif Hastada Kurtarma Radyoterapisi, Oligometastaz**

Her ne kadar cerrahi veya RT ile lokal hastalık kontrolü sağlanmış olsa da hastaların bir kısmı biyokimyasal nüks ve sonrasında metastatik hastalık ile başvurmaktadır. RP uygulanan hastalarda PSA nüksü, lokal tedavi sonrasında tam biyokimyasal yanıt elde edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek klinik nüks ve kansere özgü mortalite riski ile ilişkilidir (18). Bu nedenle RP sonrası özellikle yüksek riskli hastalarda RT uygulanmaktadır. PSMA-PET görüntülemenin PK yönetimine en büyük katkısı, kurtarma tedavisini

yönlendirmeye yardımcı olarak PK nüksünün lokalizasyonu için en hassas görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıktığı biyokimyasal rekürrens ortamındadır (9). PSMA-PET, gerek RT gerekse cerrahi olarak uygulanacak kurtarma tedavisini yönlendirmeye yardımcı olan PK nüksünün lokalizasyonunda en duyarlı görüntüleme yöntemidir (19,20).

Kırk üç çalışmanın birlikte incelendiği bir meta-analizde radikal tedavi edilmiş ve nüks olan, PSA değeri <0,5, 0,5-0,9, 1-1,9 ve 2 ng/mL olan hastalar için PSMA-PET ile hastalık tespit oranları sırası ile %45, %61, %78 ve %94 olarak bildirilmiştir (21). Serum PSA düzeyi arttıkça nüks yerinin lokalizasyonu açısından PSMA-PET pozitifliği ihtimali artmaktadır. Kurtarma RT sırasında PSMA-PET'te tutulum olmayan ve prostat yatağına radyasyon alan hastaların tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksek olup ve 3 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım değerleri daha iyi olarak bildirilmiştir (22). Ayrıca, PSMA-PET'te hastalık tutulumu olmayan hastalarda metastazsız sağkalım ve kastrasyona dirençli duruma ulaşma süresi, PSMA-PET pozitif hastalara göre daha uzundur (23). Benzer şekilde RP sonrası biyokimyasal nüksü olan ve PSMA-PET negatif 300 hastanın çok merkezli olarak incelendiği Adebahr ve ark. (24) çalışmasında da kurtarma RT sonrası 3 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım, metastazsız sağkalım ve genel sağkalım değerleri sırası ile %73,9, %87,8 ve %99,1 olarak bildirilmiş olup erken kurtarma RT'sini destekler niteliktedir.

Zamboglou ve ark. (25) PSMA-PET rehberliğinde kurtarma RT'si ile ilgili sonuçlarını yayınlamış ve bir nomogram oluşturmuşlardır. Beş farklı ülkeden 1000'in üzerinde hastanın incelendiği bu çalışmaya göre kurtarma RT öncesi PSA değeri, ISUP skoru, pT evresi, cerrahi sınır pozitifliği, hormonoterapi kullanımı, RT dozu ve PSMA-PET'de nodal rekürrens varlığı biyokimyasal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir. PSMA-PET rehberliğinde kurtarma RT'sini inceleyen prospektif faz II PROPER1 (26) çalışmasında hastalara PSA yanıtına göre adaptif olarak pelvik lenfatik ışınlama yapılmış olup görüntüleme ve laboratuvar bulgularına göre bireyselleştirilmiş tedavi yapılan hastalarda yüksek tümör kontrol oranları raporlanmıştır. Bu çalışmalar sonrasında da çok yakın zamanda PSMA-PET rehberliğinde kurtarma RT'si planlanan hastalarda hasta konturlamaları ve klinik hedef hacmi (CTV) volümlerinin nasıl olması gerektiği ile ilgili kılavuzlar yayınlanmıştır (27).

PSMA-PET tüm vücuttaki tümör yükünü göstermesi açısından oldukça önem arz etmektedir. PSMA PET'ten türetilmiş hacimsel ölçümlerin hasta sağkalımı

üzerindeki etkisi, geniş bir hasta kohortunda ayrıntılı olarak araştırılmış olup yüksek tümör yükünün daha kısa bir hastalısız sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (28). Bu sonuçlar oligometastatik süreç olarak adlandırılan, hem primere hem de MYT uygulanan ve küratif tedavi amaçlanan hastalarda daha da önem arz etmektedir. Oligometastatik PK'li hastalarda PSMA-PET rehberliğinde RT'nin fizibilitesini araştırdığımız uluslararası çalışmamızda 1 yıllık lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %100 ve %51 olarak raporlanmış, grad 3 ve üzeri toksisite izlenmemiştir (29). Kastrasyon sensitif hastalardaki sağkalım değerleri ise kastrasyon dirençli hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur. Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği 09-002 çalışmasında (30) ise MYT uygulanan 176 PK'li hasta incelenmiş olup tedavi alanında lokal kontrol %93,2 olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada yüksek sayıda metastaz bulunması ve primer tümör için definitif lokal tedavi uygulanmamış olması genel sağkalım için negatif prediktör olarak bildirilmiştir.

Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) MYT'de yüksek lokal kontrol oranları ve kısa tedavi süresi nedeni ile hemen hemen tüm kanser türlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PK'nin oligometastatik evresi kastrasyon sensitif veya kastrasyona dirençli olarak karşımıza çıkabilmektedir. Hastanın tümör biyolojisi ve kastrasyon durumundan bağımsız olarak gerek kastrasyon duyarlı aşamada (31) gerekse kastrasyona dirençli aşamada (32) PSMA-PET rehberliğinde SBRT uygulanan oligometastatik PK'li hastalarda mevcut sistemik tedavi değişikliği olmadan aynı sistemik tedaviyi 16,4 ay kadar daha kullanılabildiği bildirilmiştir.

Ancak oligometastatik hastalar hariç tutulmak kaydı ile, PSMA-PET'e dair tüm olumlu çalışmalara ve yüksek tespit oranlarına rağmen PSMA-PET pozitif hastalığın doğal seyri ve agresif erken tedavinin hastalarda sağkalım sonuçlarını iyileştirip iyileştirmeyeceğine ilişkin sorular devam etmektedir.

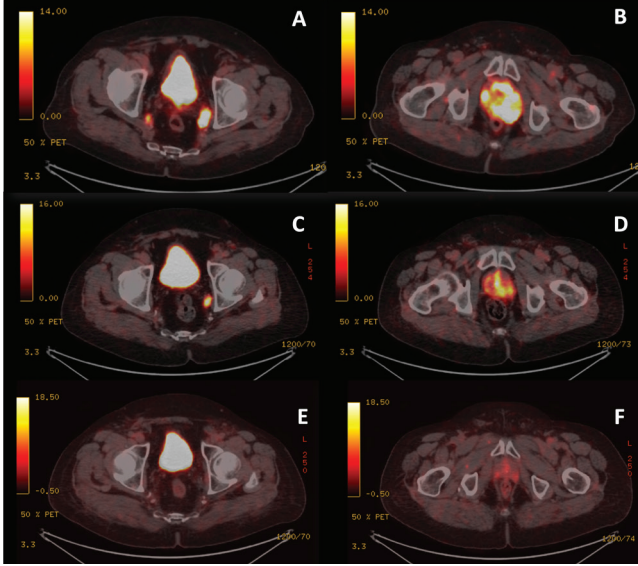
#### **Tedavi Yanıt Değerlendirme: Hormonoterapi, Definitif Radyoterapi**

PSMA-PET kemoterapi, birinci ve ikinci basamak HT, RT ve lutesyum uygulanan hastalarda tedavi yanıtını öngörmek için faydalıdır (9). PK'deki ekspresyon düzeyi, kastrasyona dirençli PK'de, metastatik hormona duyarlı PK ile karşılaştırıldığında daha yüksektir; bu da lokalize PK ile karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde PSMA ekspresyonu gösterir. PK ilerlemesinin farklı aşamalarındaki bu farklı PSMA ekspresyonu, ekspresyon

seviyesinin tümörün agresifliği ve hasta sonuçlarıyla orantılı olduğunu göstermektedir (33).

Hormonoterapi, lokal ileri ve metastatik hastalarda sağkalım avantajı sağlaması nedeni ile tedavinin önemli bir basamağıdır (34). PK'li hastalarda hormonoterapi yanıtı serum PSA ve testesteron düzeyi ölçülerek belirlenmektedir (20). Ancak PSA düzeyi düşük olan hastalarda da yaklaşık %20 oranında hastalık progresyonu izlenebilmektedir (35). Bu yüzden serum androjen düzeylerinden bağımsız olarak hormonoterapi sonrası erken hastalık progresyonunu saptayabilecek non-invaziv bir biyobelirteç ihtiyacı doğmaktadır. PSMA-PET tam da bu noktada serum androjen seviyelerinden bağımsız olarak bize hastalık progresyonunu gösterebilmektedir (36). Daha önce herhangi bir tedavi almamış, metastazı olmayan, neoadjuvan hormonoterapi öncesi ve sonrası PSMA-PET görüntülerini karşılaştırdığımız 108 PK'li hastayı incelediğimiz çalışmamızda ISUP skoru yüksek olan hastalarda PSA yanıtının daha düşük olduğunu saptadık (36). Toplam 16 hastada (%15) hastalık progresyonu izlendi ve 9 (%8) hastada PSMA-PET sonrası RT kararı modifiye edildi. Lokal ileri evre ve metastatik olup daha önce herhangi bir tedavi almamış PK'li hastalarda hormonal tedaviye PSMA-PET yanıtı Tseng ve ark. (37) tarafından prospektif olarak incelenmiştir. On altı hasta (%53) ISUP grup 5 olup bu hastaların hiçbirinde tam yanıt elde edilemediği ve maksimum standartlaştırılmış alınımlar (SUV<sub>maks</sub>) değerindeki azalmanın diğer gruba kıyasla daha az olduğu belirtilmiştir. Bu nedenlerle andiferansiye PK'li hastalarda (GS9-10 veya ISUP5) PSMA-PET ile yanıt değerlendirmesi yapılırken yanıt oranlarının düşük olduğu ve bunun tümör dediferansiyonundan kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (38). Benzer şekilde kastrasyon rezistan PK'li hastalarda tedaviye yanıt değerlendirme ile ilgili verilerin sınırlı olduğu unutulmamalıdır.

Definitif RT uygulanan hastalarda da RP uygulanan hastalara benzer şekilde serum PSA düzeyleri ile takipler planlanmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile tedavi yanıt tayini rutin olarak önerilmemektedir (Şekil 2). PK'li hastalarda tedavi öncesi evreleme ve RT planlama amacı ile çekilen DW-MRG'deki görünür difüzyon katsayısı (*apparent diffusion coefficient* - ADC) değeri ile klinik parametreler arasında korelasyon olduğu raporlanmıştır (39). Benzer şekilde tedavi sonrası tümör ADC değerinin, PK hastalarında definitif RT sonrası erken tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kullanılabileceğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır (40). Ancak PSMA-PET'in RT sonrasında tedavi yanıtı değerlendirilmesi amacı ile kullanımına dair yayınlar ise sınırlı sayıdadır. Orta



**Şekil 2.** Yüksek riskli prostat kanserli bir hastanın evreleme (A-B), hormonoterapi sonrası yanıt değerlendirme (C-D) ve definitif radyoterapi sonrası yanıt değerlendirme (E-F) amaçlı çekilen PSMA-PET görüntüleri

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, PET: Pozitron emisyon tomografisi

veya yüksek riskli PK nedeni ile definitif RT uygulanan hastalarda PSMA-PET'te primer tümör  $SUV_{maks}$  değeri ile klinik karakteristikleri arasındaki ilişkiyi incelediğimiz çalışmamızda serum PSA >10 ng/mL, GS >7, yüksek riskli hastalar ve pelvik LN metastazı varlığının daha yüksek  $SUV_{maks}$  değerleri ile ilişkili olduğunu bildirmiş bulunmaktayız. Definitif RT ile tedavi edilen 108 PK'li hastada PSMA-PET ile yanıt değerlendirmesini araştırdığımız çalışmada PERCIST kriterlerine göre %52,4 hastada tam yanıt, %34,3 hastada parsiyel yanıt, %8,6 hastada stabil hastalık ve %4,7 hastada progresyon saptanmıştır. Ayrıca daha yüksek oranda SUV yanıt oranlarına sahip hastalar, SUV yanıt oranı düşük hastalara kıyasla anlamlı derecede daha iyi PSA yanıtlarına sahip olarak bildirilmiştir (%99,7±0,8'e vs.%95,6±10,5; p=0,001).

## Sonuç

PSMA-PET görüntüleme, PK yönetiminde devrim yaratmış olup evreleme ve rekürrenslerin tespiti konusunda konvansiyonel yöntemlere olan üstünlüğünün yanı sıra tedavi kararı üzerine etkileri, tedavi yanıt değerlendirmedeki duyarlılığı ve prognostik önemi ile tüm aşamalarda aktif olarak RT'ye yardımcı olmakta ve rutin pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. PK'li hastalarda PSMA-PET görüntüleme yapay

zekanın devreye girmesi ve agresif tümör biyolojisinin değerlendirilmesinde PSMA-PET'in prognostik değeri ile ilgili çalışmalar geldikçe daha geniş bir kullanım alanı bulacağı ve hastalara daha fazla fayda sağlayabileceği kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
2. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2016;195:1436-1443.
3. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395:1208-1216.
4. Ingrosso G, Bottero M, Becherini C, et al. A systematic review and meta-analysis on non-metastatic castration resistant prostate cancer: The radiation oncologist's perspective. *Semin Oncol* 2022;49:409-418.
5. Onal C, Torun N, Akyol F, et al. Integration of 68Ga-PSMA-PET/CT in Radiotherapy Planning for Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med* 2019;44:e510-e516.
6. Yao V, Berkman CE, Choi JK, O'Keefe DS, Bacich DJ. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *Prostate* 2010;70:305-316.
7. Caromile LA, Dortche K, Rahman MM, et al. PSMA redirects cell survival signaling from the MAPK to the PI3K-AKT pathways to promote the progression of prostate cancer. *Sci Signal* 2017;10:eaag3326.
8. Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol* 2021;80:682-689.
9. Lawal IO, Ndlovu H, Kgatle M, Mokoala KMG, Sathekge MM. Prognostic Value of PSMA PET/CT in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2023;S0001-2998(23)00058-2.
10. Petersen LJ, Zacho HD. PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review. *Cancer Imaging* 2020;20:10.
11. Meijer D, Ettema RH, van Leeuwen PJ, et al. The prognostic value of lymph node staging with prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and extended pelvic lymph node

- dissection in node-positive patients with prostate cancer. *BJU Int* 2023;131:330-338.
12. Franklin A, Yaxley WJ, Raveenthiran S, et al. Histological comparison between predictive value of preoperative 3-T multiparametric MRI and (68) Ga-PSMA PET/CT scan for pathological outcomes at radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *BJU Int* 2021;127:71-79.
  13. Onal C, Erbay G, Guler OC, Yavas C, Oymak E. Treatment outcomes of simultaneous integrated boost to intraprostatic lesions with external beam radiotherapy in localized prostate cancer patients. *Prostate* 2023;83:1158-1166.
  14. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:787-796.
  15. Onal C, Sonmez S, Erbay G, Guler OC, Arslan G. Simultaneous integrated boost to intraprostatic lesions using different energy levels of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-arc therapy. *Br J Radiol* 2014;87:20130617.
  16. Gaudreault M, Chang D, Hardcastle N, et al. Feasibility of biology-guided radiotherapy using PSMA-PET to boost to dominant intraprostatic tumour. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;35:84-89.
  17. de Feria Cardet RE, Hofman MS, Segard T, et al. Is Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Cost-effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the proPSMA Trial. *Eur Urol* 2021;79:413-418.
  18. Bianchi L, Nini A, Bianchi M, et al. The Role of Prostate-specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy for the Prediction of Clinical Progression and Cancer-specific Mortality in Node-positive Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2016;69:1142-1148.
  19. Cerci JJ, Fanti S, Lobato EE, et al. Diagnostic Performance and Clinical Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in Early Relapsed Prostate Cancer After Radical Therapy: A Prospective Multicenter Study (IAEA-PSMA Study). *J Nucl Med* 2022;63:240-247.
  20. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021;79:263-282.
  21. Tan N, Bavadian N, Calais J, et al. Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2019;202:231-240.
  22. Emmett L, Tang R, Nandurkar R, et al. 3-Year Freedom from Progression After (68)Ga-PSMA PET/CT-Triaged Management in Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Results of a Prospective Multicenter Trial. *J Nucl Med* 2020;61:866-872.
  23. Bianchi L, Ceci F, Costa F, et al. The Impact of PSMA-PET on Oncologic Control in Prostate Cancer Patients Who Experienced PSA Persistence or Recurrence. *Cancers (Basel)* 2022;15:247.
  24. Adebahr S, Althaus A, Scharl S, et al. The prognostic significance of a negative PSMA-PET scan prior to salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023.
  25. Zamboglou C, Peecken JC, Janbain A, et al. Development and Validation of a Multi-institutional Nomogram of Outcomes for PSMA-PET-Based Salvage Radiotherapy for Recurrent Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2314748.
  26. Gunnlaugsson A, Johannesson V, Wieslander E, et al. A prospective phase II study of prostate-specific antigen-guided salvage radiotherapy and (68)Ga-PSMA-PET for biochemical relapse after radical prostatectomy - The PROPER 1 trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;36:77-82.
  27. Staal FHE, Janssen J, Oprea-Lager DE, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Based Clinical Target Volume Delineation Guideline for Postprostatectomy Salvage Radiation Therapy: The PERYTON Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;S0360-3016(23)07928-2.
  28. Seifert R, Rasul S, Seitzer K, et al. A Prognostic Risk Score for Prostate Cancer Based on PSMA PET-derived Organ-specific Tumor Volumes. *Radiology* 2023;307:e222010.
  29. Guler OC, Engels B, Onal C, et al. The feasibility of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography(PSMA PET/CT)-guided radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2018;20:484-490.
  30. Hurmuz P, Onal C, Ozyigit G, et al. Treatment outcomes of metastasis-directed treatment using (68)Ga-PSMA-PET/CT for oligometastatic or oligorecurrent prostate cancer: Turkish Society for Radiation Oncology group study (TROD 09-002). *Strahlenther Onkol* 2020;196:1034-1043.
  31. Onal C, Ozyigit G, Akgun Z, et al. Oligometastatic Bone Disease in Castration-Sensitive Prostate Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy Using 68Ga-PSMA PET/CT: TROD 09-004 Study. *Clin Nucl Med* 2021;46:465-470.
  32. Onal C, Ozyigit G, Oymak E, et al. Stereotactic radiotherapy to oligoprogressive lesions detected with <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT in castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:3683-3692.
  33. Hupe MC, Philippi C, Roth D, et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol* 2018;8:623.
  34. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate

- cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-1073.
35. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;168:995-1000.
  36. Onal C, Guler OC, Torun N, Reyhan M, Yapar AF. The effect of androgen deprivation therapy on <sup>68</sup>Ga-PSMA tracer uptake in non-metastatic prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:632-641.
  37. Tseng JR, Chang SH, Wu YY, et al. Impact of Three-Month Androgen Deprivation Therapy on [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT Indices in Men with Advanced Prostate Cancer-Results from a Pilot Prospective Study. *Cancers (Basel)* 2022;14:1329.
  38. Bakht MK, Derecichei I, Li Y, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression. *Endocr Relat Cancer* 2018;26:131-146.
  39. Onal C, Erbay G, Guler OC, Oymak E. The prognostic value of mean apparent diffusion coefficient measured with diffusion-weighted magnetic resonance image in patients with prostate cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol* 2022;173:285-291.
  40. Onal C, Erbay G, Oymak E, Guler OC. The impact of the apparent diffusion coefficient for the early prediction of the treatment response after definitive radiotherapy in prostate cancer patients. *Radiother Oncol* 2023;184:109677.