



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ

Turkish Society of Nuclear Medicine

Kasım 2018 Cilt: 4 Sayı: 3 www.nukleertipseminerleri.org



Bölüm Editörü: Levent Kabasakal

Prostat Kanseri: Güncel Tanısal ve Terapötik Stratejiler

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Gamze Çapa Kaya
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Editör / Editor

Zeynep Burak
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Tamer Özülker
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Editöryal Kurul / Editorial Board

Elvan Sayit Bilgi
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Murat Fani Bozkurt
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tevfik Fikret Çermik
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hakan Demir
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Gamze Çapa Kaya
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Zehra Özcan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gülün Uçmak
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtalan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Doğangün Yüksel
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Kolkısa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Sedanur Sert
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants
Gamze Aksoy
Nurcan Acarçay

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Kevser Arslantürk

Yayınevi İletişim/Publisher Contact
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.
No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Aralık 2018/December 2018

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
The international scientific journal is published every four months.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Dergi <http://nukleertipseminerleri.org> web sayfasında Nükleer Tıp Derneği üyelerinin ücretsiz erişimine açıktır. Nükleer Tıp Derneği'ne üye olmayanlar ise arzu ettikleri yayınları Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu'nun belirlediği bir ücret karşılığında indirebilirler.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

The journal is open for free-access to the members of Turkish Nuclear Medicine Society at the web page <http://nukleertipseminerleri.org>. The non-members can download the preferred content by paying a fee that determined by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazarlar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergiye yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginc Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmırlar.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazarların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmalıdır; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyoneller gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım vedil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315); kısaca "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazılar yayınlanır.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır. Makaleler sayfanın her bir kenarından 2 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "arial, calibri veya times new roman" yazı formatlarından biri ile yazılmalıdır. Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır; Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlginc Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf

olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'ı geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'ı geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesine alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec K, Chiti A, Christian P, et al. JNM 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınç baskı olduğu.

Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Peší M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazar kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editör. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler// "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtlük daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Intructions to Authors

Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal. The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr/web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style". The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284. Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Prostat Kanserinde Teranostik Uygulamalar ve Takım Çalışması: Birimiz Hepimiz, Hepimiz Birimiz İçin!

Bizim, nükleer tıp hekimleri olarak, son 10 yılda maruz kaldığımız değişimler baş döndürücü. Bu gelişmelerden etkilenmemek ve heyecan duymamak mümkün değil. Hepimiz gerçekte farkında olmadan tarihi bir süreç yaşıyoruz. Son 10 yılda ortaya çıkan gelişmeler bize 70 yıldan fazla bir süredir uyguladığımız radyonükleer tedaviler sırasında, ne kadar az bilgi biriktirmiş olduğumuzu gösterdi. Birdenbire karşımıza çıkan yeni ilaçları nasıl kullanmamız gerektiğini bilemedik. Ne kadar az donanımlı fizikçi, biyokimyacı, kimyacı ve eczacı yetiştirdiğimizi fark ettik. Ortaya çıkan sorunları çözmek için en baştan başlayarak, bu insan kaynaklarını yetiştirmemiz gerekti. Bu durum sadece ülkemizde değil tüm dünyada bir sorun olarak karşımıza çıktı. Radyoaktif I-131 ile tiroit kanseri tedavisini yıllarca ve başarıyla kullanırken I-131-MIBG'yi ancak, 2017 yılında ilaç haline getirebildik. Zevalin ve Sm-153-lexidronam ilaç haline getirmişken yaygın ve etkili kullanımını oluşturamadık. Ancak, son 10 yılda birkaç bilim adamının dahice gözlemi ve inadı sayesinde, o kadar çok bilgi ürettik ki, yeni molekülleri birkaç yıl içinde artık ilaç haline getirebiliyoruz. Sadece oktreatid radyofarmasötiklerini geliştirmek için harcadığımız enerji ve çaba, yenilerinin geliştirilmesine model oldu. Hatta, sahip olduğumuz donanımla daha biri bitmeden olağanüstü bir hızla diğerine başladık.

Artık bir radyofarmasötiği geliştirirken biyologlar, biyokimyacılar, kimyacılar ihtiyacımız olduğunu biliyorlar. Radyofarmasötiği ilaç haline getirirken, aynı diğer ilaçlarda olduğu gibi, işaretleme verimliliği, saflık, kararlılık ve biyodağılım verilerine yani eczacılara ihtiyacımız olduğunu, hastaya uygularken, radyobiyojik etkilerine, en düşük etkinlik dozuna, toksisite gelişimine ve hedef organlarına ve en yüksek güvenli doz gibi değerlere ve bunları ölçmek ve belirlemek için fizikçilere ihtiyacımız olduğunu biliyorlar. Bu bir klinik multi-disipliner uygulama değil tam tersine ortak hedefe gitmek için oluşturulması gereken takım çalışmasıdır. Yani ünlü deyişle "hepimiz birimiz, birimiz hepimiz için"dir.

Prostat spesifik membran antijeninin bir radyofarmasötik haline dönmesinin tam böyle bir süreci vardır. Nörokimya alanında çalışan bir biyokimyacının tesadüfen fark ettiği ve ortadan kaldırılmış ve işe yaramadığı düşünülen ilaç moleküllerinden biri çok kısa bir sürede radyofarmasötik haline gelmiştir. Bu süreçte, kimyacılar, eczacılar ve fizikçiler ortaklaşa çalışmışlardır. Görünen odur ki birkaç yıl içerisinde de onaylanarak ilaç haline gelecektir. Şimdiden yarattığı değer 2 milyar ABD dolarıdır.

Louis Harold Gray 1952 yılında gama radyasyonunun biyolojik etkisinin ortaya çıkması ve hatta artması için oksijene ihtiyaç olduğu gibi "saçma" bir düşünceyi ortaya attığında Hammersmith hastanesinden kovulmuştu. Ancak, bu düşünce radyobiyoji biliminin ve radyasyon onkolojisi biliminin ortaya çıkmasına sebep oldu. Gray'in ortaya koyduğu 4 R prensibi bugün radyobiyojinin temel prensibi olarak okullarda okutulmaktadır. Peki bu temel prensip sorgulanabilir mi? Alfa tedaviler ile ortaya çıkan radyobiyojik verileri daha dikkatli ve derinden incelememiz lazım. Bilimsel bilginin değişim hızı olağanüstü. Neden olmasın?

Prof. Dr. Levent Kabasakal

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Onkolojik yaklaşım açısından radyonüklid görüntüleme ve tedavi uygulamalarımız genelde tiroid ve kısmen nöroendokrin kanserler ile sınırlı iken son dekatta daha önce aşına olmadığımız birçok malignitenin tanı ve tedavisinde etkin yeni moleküller gündeme gelmekte, bu durum ise yeni ufuklar, öğrenecek yeni kavramların önünü açmaktadır. Nükleer tıp, moleküler tedavi yaklaşımı, teranostik uygulama gibi kavramların dünya literatüründe yaygın olarak yer aldığı bu dönemde, bilim alanı açısından moleküler görüntüleme ve tedaviyi kapsayan bir uzmanlık alanı olarak son derece önemli bir role sahiptir. Bizler her geçen gün yeni moleküller, yeni tedavi uygulamaları ve yeni hastalar ile karşılaşırken, doğru tanı ve tedavi için bu hastalıklarla ilgili güncel yaklaşımı, klinik uygulama alanlarını da öğrenmek zorundayız.

Prostat kanseri Nükleer Tıbbın yeni uygulama alanları arasında hızla öne çıkan bir hastalık olarak gündemimizde yer almaktadır. Radyonüklid işaretli PSMA ile görüntüleme ve tedavi ile elde edilen başarılar, klinisyenlerin prostat kanseri hastaları için doğru evreleme, klinik takip ve etkin tedavi seçenekleri arasında bu teranostik yaklaşımı tercih etmelerine neden olmuştur. Erkek popülasyonun önemli bir grubunu etkileyen bir hastalık olduğundan hasta ve uygulama sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle nükleer tıp hekimlerinin prostat kanseri, tanı ve tedavi algoritmaları hakkında yeterli bilgi ile donanmaları her zamankinden daha zorunluluk haline gelmiştir.

Bu nedenle Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin elinizdeki sayısını "Prostat Kanseri"ne ayırarak güncel tanısal ve terapötik stratejilerin kapsamlı bir derlemesinin yayınlanmasını amaçladık. Konuk editör olarak görev alan Dr. Levent Kabasakal'ın önerisi ile hazırlanan bu sayıda yalnız radyonüklid görüntüleme ve tedavi uygulamaları değil, prostat kanserinde tanı, evreleme yöntemleri, tedavi modaliteleri, biyokimyasal nüks, metastatik kastrasyona dirençli olgularda tanı ve tedavi yöntemleri gibi konular, deneyimli konuk yazarlarımız tarafından hazırlanmıştır. Prostat kanseri ile ilgili öğrenmek istediğiniz konuları içeren son derece kapsamlı bir sayı olduğunu düşünüyoruz. Başta Dr. Kabasakal olmak üzere, değerli zamanlarını harcayarak bu sayının oluşmasına katkı sunan tüm yazarlarımıza teşekkür ediyoruz.

2018 yılının son sayısını yayınlarken 4. Yılıni tamamlayan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nde yeni konularla buluşmak üzere saygılarımı sunarım.

Dr. Zeynep Burak
Editör

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Prostat Kanserinde Tanı

Diagnosis in Prostate Cancer

Faruk Yencilek, Orhan Koca, Murat Kuru

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat kanseri günümüzde sıklığı giderek artan, tanı ve tedavisindeki yeniliklerle birlikte lokalize olarak yakalandığında tam olarak kür sağlanabilecek bir hastalıktır. Prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık ikinci görülen kanserdir. Hastalığın periferik zonda ve multifokal küçük odaklar halinde meydana gelmesi ve yavaş ilerlemesinden dolayı erken evre prostat kanserlerinin çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal, ilerlemiş ve/veya metastatik hastalıkta görülür. Obstrüktif ve irritatif işeme semptomları sıklıkla beraberinde bulunan benign prostat hiperplazisine bağlı olarak görülebilir. Erken tanı ve tarama amacıyla yüksek riskli erkeklerde 45 yaş üstüne, kalanlara 50 yaş üstüne prostat spesifik antijen (PSA) testi yapılması kılavuzlarda kuvvetle önerilmektedir. Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi, parmakla rektal muayene (PRM), PSA ve multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) prostat kanserinin tanısında kullanılan yöntemlerdir. Serum PSA düzeyi 2,5-10 ng/mL arasında olan olguların prostat biyopsilerinin yaklaşık %30 oranında pozitif saptanması nedeniyle PSA testinin güvenilirliğini arttıracak ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velocities), serbest PSA, prostat kanser antijeni (PCA3) ve bu değerlerin kombine kullanıldığı skorlar gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. Ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi günümüzde tanı için altın standarttır. PSA yüksekliği, anormal PRM bulguları, şüpheli görüntüleme sonucu (mpMRG) biyopsi için endikasyonlardır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, prostat spesifik antijen, Gleason skoru, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, prostat biyopsisi

Abstract

Prostate cancer is a disease with increasing incidence that can be fully cured thanks to the innovations in diagnosis and treatment when detected in local stage. It is the second most common cancer in men after lung cancer. Prostate cancer usually gives late symptoms because it is a slow-growing disease. Most of the early-stage prostate cancers are asymptomatic as the disease develops from peripheral zone and in the form of multifocal small foci. The presence of symptoms can often indicate local, advanced and/or metastatic disease. Obstructive and irritative voiding symptoms are often associated with benign prostatic hyperplasia. For early diagnosis and screening purposes, it is strongly recommended that prostate-specific antigen (PSA) testing be conducted on Afro-American and men with family history at age of 45 years, and on those without risk - at age 50 and over. Transrectal ultrasonography-guided biopsy, digital rectal examination (DRE), PSA, and multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) are methods used to diagnose prostate cancer. Patients with a serum PSA level of 2.5-10 ng/mL have only 30% positivity of prostate cancer in their biopsies. Therefore, new methods have been introduced to increase the reliability of the PSA test. These are race-specific PSA, PSA density, annual PSA increase (PSA velocities), free-PSA, prostate cancer antigen 3, and combined use of these parameters. Ultrasonography-guided biopsy is the gold standard for diagnosis. PSA elevation, abnormal DRE findings, and suspicious imaging results (mpMRI) are indications for biopsy.

Keywords: Prostate cancer, prostate specific antigen, Gleason score, multiparametric magnetic resonance imaging, prostate biopsy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Faruk Yencilek, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: farukyencilek@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2911-1276

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Prostat Kanserinde Tanı

Prostat kanseri günümüzde sıklığı giderek artan, tanı ve tedavisindeki yeniliklerle birlikte lokalize olarak yakalandığında tam olarak kür sağlanabilecek bir hastalıktır. Prostat kanseri erkeklerde en sık ikinci görülen kanserdir ve tüm kanserlerin %15'ini oluşturmaktadır (1). Hastalığa yaklaşımla ilgili gelişmelere rağmen özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde hasta sağlığını ciddi şekilde tehdit eder. Prostat kanserinde klinik davranış spektrumunun çok farklı olması sonucu, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceği birçok seçenek vardır. Bu seçenekler sadece takipten agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişmektedir. Bu derlemede prostat kanseri tanısında kullanılan tetkikler sunulmuştur.

Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi, parmakla rektal muayene (PRM), prostat spesifik antijen (PSA) ve multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) prostat kanserinin tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. Ayrıca prostat kanseri riskini belirlemede kullanılacak tetkikler PRM, PSA ve mpMR görüntüleme yöntemleridir.

Semptomlar

Çoğunlukla yavaş ilerleyen bir hastalık olması ve periferik zonda küçük odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı erken evre prostat kanserlerinin çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal, lokal ileri veya metastatik hastalığı gösterebilir. Obstrüktif ve irritatif işeme semptomları tümörün üretra, mesane boynu veya trigona doğrudan infiltrasyonunun sonucu olabileceği gibi daha sıklıkla beraberinde bulunan benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı da olabilir. Metastatik hastalıklarda semptomlar metastaz yerine göre değişkenlik gösterir. Kemik metastazları kemik ağrılarına neden olabilir. Ancak kemik metastazı olan hastaların %30'dan fazlasında kemik ağrısı bulunmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Spinal korda bası yapan metastatik hastalık alt ekstremitelerin parestezi ve güçsüzlüğüne yol açabilir, üriner veya fekal inkontinansı içeren kord basısı semptomları ile karşımıza çıkabilir. Kavernöz sinirin invazyonuna bağlı erektil disfonksiyon gelişebilir. Yine korpus kavernoza invazyon sonucu nadir de olsa priapizm gelişebilir. Kanserin rektum invazyonu sonucu ise rektal kanama, konstipasyon ve tıkanma bulguları gözlenebilir. Seminal vezikül invazyonuna bağlı hematospermi gelişebilir. Trigona doğrudan infiltrasyon veya retroperitoneal adenopati nedeni ile bilateral üreteral obstrüksiyon kendisini üremi veya yan ağrısı ile gösterebilir.

Tarama

Tarama, görünürde sağlıklı, asemptomatik bir popülasyonda tanınmamış hastalığın, hedef popülasyona hızlı ve kolay bir şekilde uygulanabilecek testler, tetkikler veya diğer prosedürler aracılığıyla olası bir şekilde tanımlanması olarak tanımlanır.

Prostat kanseri önemli bir halk sağlığı problemidir. Bugün için radikal prostatektomi (RP) organa sınırlı düşük dereceli prostat kanserinde tam olarak kür sağlayabilmektedir. Elli yaş üzerindeki erkeklerde tarama için kullanılan PRM ve PSA basit, invaziv olmayan tetkiklerdir. Fakat PSA'nın özgüllük ve duyarlılığının artmasıyla iyi sonuçlar elde edilebilir. Tarama ile tedavisi mümkün olan, organa sınırlı asemptomatik olgular yakalanabileceği gibi klinik önemsiz kanserler de saptanabilir. Erken tanı ve tarama amacıyla; Afro-Amerikan erkeklerde (2) ve aile öyküsü olan erkeklerde 45 yaş üstüne, aile öyküsü olmayanlarda 50 yaş üstüne PSA testi yapılması kılavuzlarda kuvvetle önerilmektedir (3).

Parmakla Rektal Muayene

Prostat kanseri için bilinen en eski tanı yöntemidir. Parmakla rektal muayenede prostatın düzensiz, sert ve rölatif fikse olması prostat kanserini düşündürür. Palpabl prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında prostat kanseridir. Geri kalan 2/3 ise BPH, prostat taşı, prostatit, seminal vezikül anomalileri ve rektal patolojilerdir. Normal PRM bulguları prostat kanseri riskini tam olarak ekarte ettirmez. Bugün için PRM'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir (4). Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRM'sinde patoloji saptanan erkeklerden PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü prostat kanserinin %30'unda serum PSA değeri normal kabul edilen 2,5 ng/mL'nin altındadır. PRM sübjektif bir değerlendirme olması, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu ve düşük prediktivitesi nedeniyle tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz (5).

Prostat Spesifik Antijen

Wang ve ark. 1979'da PSA'nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir (6). Papsidero ve ark. 1980'de prostat kanserli hastaların serumunda yüksek PSA varlığını göstermişlerdir (7). Bu aşamadan sonra PSA prostat kanseri tanı ve tedavi sonrası izlemde çok önemli rol olarak kullanılmaya başlanmıştır.

PSA, 237 aminoasit ve 4 karbonhidrat yan zinciri içeren, molekül kitlesi 33000 Dalton olan tek zincirli bir

glikoproteindir. Sistemik steroid hormonların androjen reseptörlerine bağlanması ile transkripsiyonu artıran PSA, prostat duktal epiteli ve asinilerinden sentez edilir ve egzozitoz yolu ile prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal sıvıya geçer (8). Luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan difüzyon yolu ile lenfatik ve kapillerlere buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir (8).

PSA serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunur.

1. Serbest olarak 30 kDalton molekül ağırlığında (sPSA),
2. Alfa-2 makroglobuline bağlı olarak 780 kDalton ağırlığında (A2M-PSA),
3. Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak 90 kDalton ağırlığında (ACT-PSA).

ACT-PSA laboratuvar testleri ile saptanabilirken A2M-PSA konvansiyonel PSA immünoassayler ile saptanamaz ancak yüksek PSA düzeyleri varlığında immüno blotting ile belirlenebilir (9,10,11).

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelinin proteolizini sağlayarak seminal sıvının likefaksiyonunu oluşturmaktır ve bu nedenle fertilizasyonda rolünün olabileceği düşünülmektedir (12,13).

Prostatik lümen en yoğun konsantrasyonda PSA içerir ancak bunun dolaşıma geçmesi stromanın bazal membranı, kapiller bazal membran, kapiller endotelial hücre tabakası gibi bariyerlerle engellenir. Bu bariyerlere hasar verecek herhangi bir etken PSA seviyesinde artışa neden olur. PSA yüksekliğinin majör nedenleri BPH, prostat kanseri, prostat enflamasyonu ya da enfeksiyonu ve prostat veya perine bölgesine travmadır (14). PSA'nın gram cinsinden dokuya oranı malign olaylarda daha yüksek olmasına rağmen PSA yüksekliğinin en sık sebebi BPH'dir.

Özellikle BPH'ye yönelik uzun süreli tıbbi tedavilerin PSA düzeylerine etkileri her zaman merak konusu olmuştur. Günümüzde, alfa-1 adrenerjik blokörlerin PSA düzeyini etkilemediği kabul edilmektedir. BPH tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç olan finasterid (5- α redüktaz inhibitörü) ise 6 aylık tedavi sonrasında PSA düzeylerini ortalama %50 oranında düşürmektedir (15). Bu nedenle finasterid tedavisi alanlarda gerçek PSA değerinin ölçülen serum değerinin iki katı olabileceği öne sürülmüştür (16). Pratik olarak sistoskopi, prostat biyopsisi, transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P), zorlu bir rektal muayene gibi durumlarda da PSA seviyelerinde yükselme görülür. Aynı zamanda akut bakteriyel prostatit

ve akut üriner retansiyonda PSA seviyesi yaklaşık 5 kat artabilir ve 6 hafta kadar yüksek seyredebilir (17). Önemli bir nokta sPSA, kompleks formlara göre serumdan daha hızlı temizlenmektedir. Bu yüzden sPSA oranı prostat manipülasyonları sonrası daha belirgin artmaktadır. Rektal muayenede PSA seviyelerinde küçük bir miktar artış gösterilmişse de bunun klinik önemi yoktur. Ejakülasyon serum PSA düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu artış toplam, serbest ve yüzde PSA düzeylerinde görülür. Ejakülasyon sonrası PSA yüksekliği 48-72 saat sürebilir (18). sPSA düzeyi ejakülasyondan 6 saat sonra normal seviyeye inebilir. Birçok ürolog tarafından PSA ölçüm öncesi bu ilişki sorgulanmamaktaysa da beklenmedik yüksek serum PSA düzeyleri ile karşılaşıldığında yakın zamanda ejakülasyon öyküsü araştırılmalıdır.

Klinik kullanımda serum PSA değeri prostat kanseri ile özdeşleşmişse de PSA gerçekte kansere değil organa özgü bir belirleyicidir ve hiperplazik, neoplazik ve nonkanseroz prostat epitel hücreleri tarafından üretilmektedir (19).

Serum PSA düzeyi ölçümleri sonrasında prostat kanserinin evrelendirilmesinde T1c kavramı gündeme gelmiştir. Son 10 yıl içerisinde en sık görülen prostat kanseri evresi, serum PSA değeri yüksekliği dışında kanser tanısı koyduracak herhangi bir bulgusu olmayan T1c tümörlerdir. T1c tümör tanısındaki artış sonrasında RP'de organa sınırlı hastalık insidansı çoğalsa da bu evre tümörlerin sadece %60 kadarı patolojik olarak organa sınırlıdır (20). PSA testinin kolay ve kabul edilebilir düzeyde etkin olması nedeniyle Amerikan Üroloji Derneği ve Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin uygulanmasını önermektedir (21).

PSA ve PRM'nin tek başlarına pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42,1 ve %31,4 olarak belirlenmiştir. Birlikte kullanımlarında bu değer %60 düzeyine yükselmektedir (22). Serum PSA düzeyi 2,5-10 ng/mL arasında olan olguların prostat biyopsilerinde %30 civarı prostat kanseri saptanması nedeniyle PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), sPSA, prostat sağlık indeksi (PHI) ve 4K skoru gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir.

Prostat kanseri şüphesi olmayan erkeklerde yapılan bir çalışmada prostat hacmi ve serum PSA için yaşa bağlı loglineer ilişki tanımlanmıştır. Oesterling ve ark. genç erkeklerde prostat kanseri tespiti için, yaşlı erkeklerde ise önemsiz kanserlerin tespitinden kaçınmak üzere spesifitesini güçlendirmek amacı ile yaşa özgü serum PSA referans aralıklarını önermişlerdir (Tablo 1) (23,24,25).

PSA Velositesi

Yıllık PSA artışını gösteren velosite prostat kanser izleminde seri PSA ölçümlerinin diagnostik doğruluğunu arttırmak için kullanılmıştır. İlk tanımlandığı yıllarda yılda 0,75 ng/mL'yi aşan PSA velositeleri %72 sensitivite ve spesifite ile yüksek riskli prostat kanseri ile uyumlu bulunmuştur (26). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle ilk PSA değeri 4 ng/mL üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir (27). PSA velositesinin limitli kullanımı PSA'nın kansere özgü olmadığı ve günden güne anlamlı derecede değişiklik gösterdiği gerçeğine atfedilebilir. Ayrıca kısa süreli artış epizotları (örneğin; geçici enflamatuvar reaksiyonlardan dolayı) serum PSA seviyelerinin yaşla olan tedrici doğal yükselmeleri ile karışabilir (28).

PSA Dansitesi

PSA dansitesi TRUS ile değerlendirilen prostat volümü ile serum PSA'nın oranı olarak tanımlanmaktadır (29). İki önemli konu PSA dansitesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Bunlar prostat volümü ölçümündeki farklılık ve bireyler arasında stroma epitelyum oranının farklılıklar göstermesidir.

Kartalmiş ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada; TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 983 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. PSA değeri 4-10 ng/mL olan grup için hesaplanan PSA dansite eşik değeri 0,157 ng/mL/cc olarak saptanmıştır. PSA dansitesi eşik değeri 0,157 ng/mL/cc olarak alındığında prostat kanseri tanısında duyarlılık %64,6, özgüllük %69,4 olarak hesaplanmıştır. Bu değerde %55 oranında gereksiz biyopsi önlenirken %35 oranında kanser tanısı atlanmış olarak gözlenmiştir (30).

Catalona ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise PSA 4-10 ng/mL olan hastalarda, PSA dansitesi 0,15 ng/mL/cc olarak alındığında hastaların yarısının kanser tanısının atlandığını saptamışlardır (31).

Bu bilgiler ışığında PSA dansitesi açısından tam bir eşik değer kabul edilmemekle birlikte, kabul gören bilgi dansite arttıkça kanser ihtimalinin arttığıdır.

Tablo 1. Yaşa özgü prostat spesifik antijen değerleri

Yaş		40-49	50-59	60-69	70-79
PSA referans değerleri	Beyaz	2,5	3	4	5,5
	Asya	2	3	4	5
	Afro-Amerikan	2	4	4,5	5,5

PSA: Prostat spesifik antijen

Serbest PSA

Serumda PSA'nın %5 kadarı serbest olarak bulunur ve sPSA düzeyi prostat kanserli hastalarda azalmaktadır. sPSA ölçümü, toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu olgularda kanser saptama duyarlılığını arttırmak, toplam PSA'nın yükseldiği (2,5-10 ng/mL) durumlarda ise özgüllüğü arttırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Bjork ve ark. kanserli erkeklerde serbest/total PSA oranının düşük olduğunu rapor etmiştir (32).

Günümüzde en az 3 tane sPSA ölçümü yapan immünoassay metodu vardır. Hem serbest hem total PSA'nın eş zamanlı immün tespiti ile hesap edilen oranlar (%sPSA=100xsPSA/PSA) prostat kanseri tespitinde tek başına PSA veya derivasyonlarının kullanımından daha iyi sonuçlar vermektedir.

Total PSA 4 ng/mL seviyesinde iken PRM normal olan hastalarda prostat kanseri riski ortalama %15-20 arasındadır. Bu bulguları destekleyen kontrollü iyi dizayn edilmiş geniş çalışmalar vardır. Normal PRM bulguları olan toplam 773 hastada yapılan geniş bir çalışmada her bir hastaya serbest ve total PSA seviyeleri ölçümü ve biyopsi uygulanmıştır. %sPSA eşik değeri %25'in altında tutulduğunda kanser tespit oranı %95'e kadar çıkarken biyopsi oranları da %20 azalmıştır. Bu sonuçlara dayanılarak %sPSA değerleri tespit edildi ve 4-10 ng/mL PSA aralığı klinik kullanımda Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayını aldı (33,34). Takip eden araştırmalar 2-4 ng/mL arası düşük PSA oranlarına odaklandı. Bununla da tüm hastaların %22'sinde istatistiksel olarak önemli ve fakat henüz belirgin olarak prostat kanseri eğilimi olmayan vakalar tespit edildi. Bu PSA oran aralığında %27'lik %sPSA eşik değeri, kanserlerin %90'ını tespit etmekle kalmayıp %18 oranında biyopsi azalmasına da neden oldu. Bu nedenle düşük total PSA seviyelerinde de %sPSA kullanımı önerilmektedir (35). Bu nedenle PSA seviyeleri 4-10 arasında olan ilk biyopsileri negatif fakat klinik olarak prostat kanseri şüpheli olgularda %sPSA biyopsi sonucunun doğru bir tahmin ettiricisidir.

%sPSA çok geniş çaplı araştırılmış ve klinik pratikte kullanılmakta olmasına rağmen tamamen sorunsuz bir yöntem değildir. Birçok merkezde yapılan incelemeler Catalona ve ark.'na göre ilk rapor edilen bulgularla uyumlu olamamıştır. %sPSA'nın teşhis doğruluğundaki bu uyumsuzluk bazı faktörlere bağlı olabilir. sPSA, yaş ve prostat hacmi ile arttığından ve total PSA arttıkça azalacağından incelenen popülasyonun kompozisyonu sPSA çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Gerçekten de prostat hacmi 40 cm³'ü aştığında BPH ve kanser hastaları

arasında %sPSA'nın ayırım yapma gücü azalmaktadır. Prostatik manipülasyonlar (sert rektal muayene), prostat biyopsisi ve üretral enstrümantasyonlar total PSA'nın sPSA komponentinde artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle sPSA ölçümü öncesi 48-72 saat herhangi bir manipülasyondan kaçınılmalıdır. Sonuç olarak total PSA'ları 2,6-10 ng/mL olan erkeklerde %sPSA yüksek sensitivite ve spesifitede bilgi vermektedir.

Pro PSA

Günümüze kadar yapılmış çeşitli çalışmalar prostat kanserli olguların serumlarındaki serbest PSA'nın yaklaşık %30'unun proPSA tarafından oluşturulduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde proPSA'nın öncelikli olarak diğer türevlerden üstün görüldüğü nokta, düşük PSA seviyelerindeki (PSA 2,5-4,0 ng/mL) gösterdiği etkinliktir. Yapılan çalışmalarda proPSA/s PSA oranı (% proPSA), PSA 2,0-4,0 ng/mL aralığında iken %90 duyarlılık ve %19 özgüllük göstermektedir.

PSA Eşik Değeri

Biyopsi endikasyonu ve kanser tanısı için PSA değerinin düşürülmesine yönelik gündem yaratan ve önemli sonuçlar doğuran çalışmalardan başlıcası prostat kanseri önleme çalışmasıdır (PCPT). Esas olarak bir 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasteridin prostat kanserindeki koruyucu etkisini test eden randomize kontrollü bir çalışma olan PCPT'de plasebo grubunu oluşturan ve serum PSA değerleri 4 ng/mL'nin altında olan ve PRM'de herhangi bir anormallik saptanmayan 2950 erkekte çalışmada biyopsi alınmıştır. Sonuç olarak PSA değeri 4 ng/mL'nin altında olan erkeklerde %15,2 oranında kanser saptanmıştır. Bu oran PSA değeri 3,1-4,0 ng/mL olan grupta %26,9'a çıkmaktadır. Saptanan kanserlerin patolojik özelliklerine bakıldığında çoğu düşük dereceli olmakla birlikte azımsanmayacak oranda yüksek dereceli kanser varlığı görülmektedir. Kanseler Gleason skorlarına göre değerlendirildiğinde ise büyük oranda Gleason skoru 6 olan kanser olduğu, yine azımsanmayacak oranda Gleason skoru 7 kanser tespit edildiği görülmektedir. Bu bulgularda PSA 4 ng/mL'nin altında saptanan kanserlerin büyük bir kısmının klinik olarak önemli olduğunu ve tedavi edilmesi gereken kanserler olduğunu göstermektedir. PCPT ile ilgili vurgulanması gereken en önemli noktalardan birisi ise PSA'nın kanser yok denebilecek değerinin olmamasıdır (Tablo 2) (36).

PCPT sonuçlarına göre PSA ve prostat kanseri arasındaki ilişki en iyi şekilde "dose response curve"

şeklinde açıklanabilir. PSA değeri arttıkça prostat kanseri riski artmaktadır. (36) Genel olarak PCPT sonuçları değerlendirilecek olursa bir hastada prostat kanseri yok denecek tek bir eşik PSA değerinin olmadığı ancak PSA değeri arttıkça kanser saptanma oranının özellikle yüksek dereceli kanser oranının arttığı görülmektedir. (36)

Ek Serum Testleri

FDA tarafından onaylı, serbest PSA, total PSA ve ProPSA 2 izoformu değerlerinin kullanıldığı PHI ve 4K skoru (human kallikrein 2, total PSA, serbest PSA ve intakt PSA) gereksiz prostat biyopsi oranlarını azaltmak için güncel kullanılmaya başlanan testlerdir. Az sayıda prospektif çok merkezli çalışmada, PHI ve 4K skorlarının PSA değerleri 2-10 ng/mL arasında olanlarda klinik anlamlı prostat kanseri yakalama oranlarının serbest/total PSA değerine göre üstün oldukları gösterilmiştir ve bu nedenle kılavuzda kuvvetle önerilmektedir (37,38,39).

PCA3 / SelectMDX

Prostat kanseri geni 3 ve SelectMDX testleri idrar örneğinde tetkik edilir ve her ikisi de daha önce negatif biyopsisi olup da kanser şüphesi devam eden hastalarda risk öngörüsü amacıyla kullanılmaktadır. SelectMDX, HOXC6 ve DLX1 mRNA seviyelerinin kanser varlığı ve agresifliği ile ilgili riski tahmin etme temeline bağlıdır (40). PCA3 idrar testinin; total PSA ve %sPSA tetkiklerine üstün olduğu gösterilmiştir (41). Test Gleason skor tahmini ve aktif izlem hastalarının takiplerinde kullanılabilir (42).

Klinik Tanıda Görüntülemenin Yeri

Transrektal Ultrasonografi

Gri-skala TRUS prostat kanseri tanısında güvenilir değildir. Bundan dolayı ultrason hedefli biyopsinin sistematik biyopsiye alternatif olabileceğine dair kanıt

Tablo 2. Prostat kanseri önleme çalışmasında prostat spesifik antijen değerlerine göre kanser saptanma oranları

PSA (ng/mL)	Hasta sayısı (2950)	Prostat kanseri (449)	Yüksek dereceli kanser (67)
0-0,5	486	32 (%6,6)	4/486 (%0,8)
0,6-1	791	80 (%10,1)	8/791 (%1)
1,1-2	998	170 (%17)	20/998 (%2)
2,1-3	482	115 (%23,9)	22/482 (%4,6)
3,1-4	193	52 (%26,9)	13/193 (%6,7)

PSA: Prostat spesifik antijen

yoktur. Sonoleastografi ve kontrastlı ultrason gibi yeni modaliteler hala araştırma aşamasındalar ve rutin kullanım için uygun değiller (43).

Multi Parametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

T2 ağırlıklı görüntüleme ve en az bir tane fonksiyonel görüntülemenin (difüzyon ağırlıklı, dinamik kontrastlı, H1 spektroskopisi) oluşturduğu multiparametrik MRG ile RP patoloji sonuçlarının karşılaştırılması, mpMRG'nin Gleason skoru 7 ve üzerinde olan tümörleri ve yerlerini belirlemede yüksek duyarlılığı sahip olduğunu göstermiştir (Tablo 3) (44).

Sonuç olarak, mpMR görüntüleme prostat biyopsi öncesinde kullanımı artmaktadır. Multiparametrik MRG görüntüleri, Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi, version 2 (PI-RADS v2)'ye göre 1'den 5'e kadar derecelendirilmektedir. Bu sisteme göre 1 ve 2 negatif, 3 şüpheli olarak değerlendirilirken 4 ve 5 pozitif olarak değerlendirilmektedir. Teorik olarak iki farklı plan dahilinde kullanılabilir. Birincisi; klinik anlamlı prostat kanseri tespitini iyileştirmek amacıyla uygulanmaktadır. MRG eşliğinde biyopsi; pozitif mpMRG durumlarında sistematik biyopsiye ek olarak uygulanırken, negatif mpMRG durumunda sadece sistematik biyopsi uygulanır. İkincisi ise mpMRG sonucuna göre biyopsi yapılmasına karar vermektir. Bu halde pozitif mpMRG bulgusu olan hastaya sadece MRG eşliğinde biyopsi uygulanırken, negatif mpMRG bulguları olan hastaya herhangi bir biyopsi uygulanmamaktadır.

Prostat Kanseri Biyopsi

Ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi günümüzde tanı için altın standarttır. Prostat biyopsisinde hem transperineal hem de transrektal yaklaşım uygulanabilir ve her ikisi de öncesinde mpMRG yapılmadığı zaman kanser yakalama oranı açısından benzer sonuçlar vermektedir (45).

Tablo 3. Radikal prostatektomi materyalinde tümör volümü ve Gleason skoruna göre multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin kanser yakalama oranları

Gleason skoru	Tümör volümü (mL)		
	<0,5	0,5-2	>2
GS 6	%21-29	%43-54	%67-75
GS 7	%63	%82-88	%97
GS >7	%80	%93	%100

GS: Gleason skoru

Prostat Biyopsisi Endikasyonları

1. PSA yüksekliği,
2. Anormal PRM bulguları,
3. Şüpheli görüntüleme sonucu (mpMRG).

Tekrar Biyopsi Endikasyonları

1. Artan ve yüksek seyreden PSA,
2. Şüpheli PRM (46),
3. Atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP) (47),
4. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) (>2 odak),
5. YDPİN'e yakın atipik glandların bulunduğu alan (PINATYP)
6. İntraduktal karsinom, %90 malign,
7. Pozitif mpMRG bulguları.

Satürasyon Biyopsisi

Transperineal veya transrektal yolla yapılan 20'den fazla odağa biyopsi yapılan bir tekrar biyopsisidir. Transperineal yolla %38 kanser tanısı konulabilir. Üriner retansiyon bu yaklaşımla %10 ihtimalle görülebilir.

Prostat Biyopsisinde Odaklar ve Sayıları

İlk biyopside örnekler; prostatın periferinde, bilateral apexten bazise, olabildiğince posterior ve lateralden alınmalıdır. Ek olarak TRUS ya da PRM ile şüphelenilen alanlardan alınmalıdır. 30 cc civarı prostat bezi olanlarda en az 8 sistematik biyopsi önerilmektedir (48). 30 cc'den büyük prostatlarda 10-12 odak önerilmektedir (49).

TUR-P

Transüretral prostatektomi kanser tanısı için kullanılmamalıdır (50).

Biyopsi Komplikasyonları

Prostat biyopsisine bağlı komplikasyonlar sıklık sırasına göre; hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş (>38,5 °C), üriner retansiyon olarak sıralanabilir (51).

Prostat Kanseri Patoloji

Prostat kanserleri %98 oranında adenokarsinom şeklindedir. Çoğunlukla periferik zondan (%70) köken alırken daha az oranda santral ve transizyonel zondan köken alır.

Prostat adenokarsinomu benign bezlerle ayırımı zor olabilen iyi diferansiye bez yapılarından, prostat kökenli olduğu zor anlaşılabilen kötü diferansiye tümörlere kadar değişen bir spektrumu içerir. Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon ve yapısal bozukluktur (52,53).

Gleason Derecelendirmesi

İlk defa 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanan günümüze kadar birkaç kez revize edilen Gleason skorlaması prostat adenokarsinom derecelendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemde atipi göz önüne alınmaksızın yapısal diferansiyasyon değerlendirilir. Yapısal diferansiyasyon 5 patern altında toplanmıştır (54,55).

Patern 1: Üniform, yakın, benign bezlere benzer oval yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül.

Patern 2: İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler şeklinde.

Patern 3: İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler. Patern 1 ve 2'deki bezlerden küçük, aynı veya daha büyük bezler arada belirgin stromal alan mevcut.

Patern 4: İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar.

Patern 5: Glandüler diferansiyasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kribriform yapılar.

Gleason skoru, en fazla görülen patern ile ikincil görülen paternin toplanmasıyla elde edilir (Gleason skor 4+3=7 gibi). Sadece tek patern görüldüğünde skor paternin kendisiyle toplanması ile elde edilir (Gleason skor 3+3= 6 gibi). Gleason skoru 4 veya daha küçük sayı ile ifade edilmemelidir. İğne biyopsilerinde üç farklı patern varsa en sık paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern ikinci olarak yazılmalıdır (54). Her kanserli odak Gleason paterni açısından ayrı değerlendirilmeli ve toplam Gleason skoru hesaplanmalıdır.

2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Gleason Derecelendirme Konferansı Gleason derecelerini 1'den 5'e kadar kabul etmişlerdir. Buradaki amaçlar; prostat kanseri derecesini diğer kanser dereceleriyle aynı sıralamaya koymak, Gleason skoru 6 olan iyi differansiye prostat kanserlerindeki anomaliyi elimine etmek, aralarında anlamlı farklılık gösteren Gleason skoru (4+3) 7 ve (3+4) 7 olan prostat kanserini tanımlamaktır.

ISUP 2014 Grade Tablosu (Grade Tablosu)

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4/3+5/5+3)	4
9-10	5

Prostatın Mezenkimal Tümörleri

Leiomyosarkom, anjiyosarkom, rabdomyosarkom, filloides tümörü, leiomyom, soliter fibröz tümördür.

Prostatın Sekonder Tümörleri

Prostata en sık yayılan tümör, mesane ürotelyal tümördür. Bunun dışında lösemi ve lenfoma da prostata yayılım gösteren neoplazilerin başında gelir.

İğne Biyopsisinde Fokal Glandüler Atipi

İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda ASAP, fokal glandüler atipi, malignite için kuşkulu atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır. ASAP olarak rapor edilmiş olguların re-biyopsilerinde ortalama %43 oranında kanser saptanmaktadır. Bu oranın YDPİN alanına komşu ASAP olgularında %53'lere çıktığını vurgulayan kaynaklar olduğu gibi ASAP ile ASAP'a eşlik eden YDPİN olgularının

Grade tablosu

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2014 Grade Tablosu

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA <10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA >20 ng/mL	Herhangi bir PSA
Ve GS <7 (ISUP grade 1)	Ya da GS 7 (ISUP grade 2/3)	Ya da GS >7 (ISUP grade 4/5)	Herhangi bir GS (herhangi bir ISUP grade)
Ve cT1-2a	Ya da cT2b	Ya da cT2c	cT3-4 ya da cN+
Lokalize hastalık			Lokal ileri hastalık
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği			

re-biyopsilerinin karsinom çıkma oranı arasında bir fark olmadığını vurgulayan yayınlar da vardır (56).

Evreleme

TNM Evreleme Sistemi (2017)

T Primer Tümör

TX tespit edilemeyen primer tümör,

T0 primer tümör kanıtı yok,

T1 tümör klinik olarak saptanamıyor, palpe edilemiyor ya da görüntülenemiyor,

T1a tümör rezeke edilen dokunun %5'inden azında insidental olarak mevcut,

T1b tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak mevcut,

T1c tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (PSA yüksekliği nedeniyle),

T2 tümör palpabl ve prostat dışına çıkmamış,

T2a tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı,

T2b tümör tek bir lobun yarısından fazla yer kaplıyor,

T2c tümör her iki lobuda kaplıyor,

T3 tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor,

T3a tek/çift taraflı ekstrakapsüler yayılım/mikroskobik mesane boynu tutulumu,

T3b tümör seminal vezikülleri invaze ediyor,

T4 tümör fikse ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvis duvarı).

N-Bölgesel Lenf Düğümleri

NX bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor,

N0 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok,

N1 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var.

M- Uzak Metastaz

MX uzak metastaz değerlendirilemiyor,

M1 uzak metastaz var,

M1a bölgesel lenf nodları dışında tutulum var,

M1b kemiklerde metastaz var,

M1c kemik metastazı olsun/olmasın başka bölgelerde metastaz var.

Klinik Evreleme

T Evreleme

İlk değerlendirme tümörün organa sınırlı ya da ekstraprostatik yayılımı olup olmadığını ayırtmaktır.

Prostat biyopsisinde; kanserli doku oranı, pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonu ve organa sınırlı olmayan hastalığı öngören kuvvetli bir etmendir (57). T2 ağırlıklı görüntüleme mpMRG'de lokal evreleme için en kullanışlı yöntemdir. Bir meta-analizden toplanan verilere göre ekstraprostatik yayılım için duyarlılık %57, özgüllük %91, seminal vezikül invazyonu için duyarlılık %58, özgüllük %96 ve genel T3 evreleme için ise duyarlılık %61, özgüllük %88 olarak belirtilmiştir (58).

N Evreleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG: Tutulan lenf nodu boyutları anatomik bölgeye göre farklılık göstermektedir. Lenf nodu kısa boyu pelvis içinde 8 mm pelvik bölge dışında 10 mm üzeri olduğunda malign kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda BT ve MRG T1-T2 ağırlıklı tekniklerinin duyarlılığı %40'ın altında saptanmıştır. Bu nedenle BT ve MRG doğru bir nodal evreleme için uygun değildir.

Kolin (pozitron emisyon tomografisi) PET/BT: F-18 kolin yapılan 609 hastayı kapsayan metaanalizde lenf nodu metastazında %92 özgüllük, %62 duyarlılık saptanmış. Yetmiş beş hastalı prospektif bir çalışmada ise %8 duyarlılık saptanmıştır. Kolin PET/BT'nin geniş bir aralıkta ve düşük olması nedeniyle evreleme için kullanılması önerilmemektedir.

PSMA PET/BT: Ga-68 PSMA PET/BT kullanımı yüksek spesifite nedeniyle artmaktadır. Elli bir hasta içeren Ga-68 PSMA PET/BT ve lenfadenektominin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada duyarlılık %58, özgüllük %86 oranında saptanmıştır. Başka bir prospektif çalışmada metastatik lenf nodunun ortalama 5 mm'nin altında olduğu durumlarda PSMA PET/BT'nin metastazı saptayamadığı gözlenmiştir.

M Evreleme

Tc99m-MDP Kemik Sintigrafisi: Kemik metastazını değerlendirmek için en çok kullanılan yöntemdir. Bir meta-analiz hasta düzeyinde duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %79 ve %82 olduğunu, lezyon düzeyinde ise %59 ve %75 olduğunu göstermiştir (59). Kemik sintigrafisinin tanısallık değeri anlamlı bir şekilde serum PSA seviyesi, klinik evre ve Gleason skorundan etkilenmektedir (60). Yirmi üç farklı seriden elde edilen bilgilere göre ortalama kemik tarama pozitiflik oranı; PSA <10, 10,1-19,9 ve 20-49,9 olan hastalarda sırasıyla %2,3, %5,3 ve %16,2 saptanmıştır. Organ sınırlı olan ve lokal ileri hastalıklarda ise, sırasıyla, %6,4 ve %49,5 olarak gözlenmiştir. Gleason skoru 7 ve >7 olan hastalarda sırasıyla %5,6 ve %29,9

saptanmıştır. Semptomatik hastalarda kemik taraması serum PSA seviyesi, Gleason skoru ve klinik evreden bağımsız olarak yapılmalıdır (61).

PET/BT: F-18 sodyum florid (NaF) PET ya da PET/BT kemik sintigrafisine göre daha duyarlıdır. Ancak Kolin PET'nin aksine lenf nodu metastazı ile ilgili bilgi vermez (62). MRG'nin, Kolin PET ve kemik sintigrafisine göre yüksek riskli prostat kanserinde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (63).

Ga-68 PSMA PET/BT: Kemik sintigrafisi ile karşılaştırılan bir çalışmada duyarlılık %100 özgüllük %99,3-100 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak; prostat kanseri, risk grubundaki popülasyonda mutlaka tarama yapılması gereken bir hastalıktır. PSA ölçümü, PRM, mpMRG sonuçlarının değerlendirilmesiyle prostat biyopsisi yapılarak tanı konulmaktadır. Erken evre hastalıkta uygun tedavi ile kür şansı oldukça yüksektir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386.
2. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137-2150.
3. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75:390-398.
4. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CLJR, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-1152; discussion 1152- 1154.
5. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, et al. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 1988;139:1235-1241.
6. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
7. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-2432.
8. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988;12:29-38.
9. Lilja H, Chirtensson A, Dahlan U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-1625.
10. Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI, et al. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem* 1993;39:2483-2491.
11. Zhang WM, Finne P, Leinonen J et al. Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha(2)-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology* 2000;56:267-272.
12. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, et al. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80:281-285.
13. McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod* 1988;39:499-510.
14. Irani J, Levillain P, Goujon JM et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997;157:1301-1303.
15. Stenman UH, Alfthan H. Effect of long term treatment with finasteridon free and total PSA in serum. *J Urol* 1996;2:1547-1698.
16. Gormley GJ, Ng J, Cook T, et al. Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. *Urology* 1994;43:53-58; discussion 58-9.
17. Robert J. Marcini's book: "You Can Beat Prostate Cancer and You Don't Need Surgery to Do It" August 1998 *Journal of Laboratory Medicine* and from page 190.
18. Tchertgen MB, Song JT, Strawderman M, et al. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47:511-516.
19. Benson MC, Whang IS, Pantck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-816.
20. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
21. Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer* 1997;80:1805-1807.
22. Pound CR, Partin AW, Epstein JL, et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406.
23. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Can J Urol* 1995;2(Supp1):23-29.
24. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med* 1996;335:345-346.
25. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto Y. Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy

- Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol* 1995;75:347-353.
26. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992;52:3323-3328.
 27. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-2220.
 28. Nadler RB, Humprey PA, Smith DS, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407-413.
 29. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med* 1987;317:909-916.
 30. Kartalmış M, Görgel SC, Girgin C, Dinçel Ç. Farklı prostat spesifik antijen değeri aralıklarında PSA dansitesinin prostat kanserini saptamadaki diagnostik önemi. *Türkiye Klinikleri J Urology* 2011;2:37-44
 31. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152:2031-2036.
 32. Bjork T, Ljungberg B, Piironen T, et al. Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1- antichymotrypsin from serum. *Urology* 1998;51:57-62.
 33. Di Santostefano RL, Lavelle JP. The economic impact of prostate cancer screening and treatment. *N C Med J* 2006;67:158-160.
 34. Prestigiacomo AF, Lilja H, Petterson K, et al. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol* 1996;156:350-354.
 35. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997 277:1452-1455.
 36. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246.
 37. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. pii: djv095.
 38. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014;6:74-77.
 39. de la Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naive men. *J Urol* 2015;194:65-72.
 40. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol* 2016;70:740-748.
 41. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70:10-16.
 42. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-1054.
 43. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012;110:942-948.
 44. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013;23:2019-2029.
 45. Xue J1, Qin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2017;8:23322-23336.
 46. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42:365-374.
 47. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol* 2017;24:8714-8720.
 48. Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProTeCt) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7:1-88.
 49. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605-1612.
 50. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003;62(8):883-887.
 51. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology™: Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015. 2015.
 52. Eble J, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004
 53. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ JR. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):906-932.
 54. Epstein JI, Allsbrook WC JR, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-1242.
 55. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-279.

56. Humperey P. The prostate gland. In: Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ, et al. Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Chtopathology.4 ed.Churchill Livingstone;1791- 830,2006.
57. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. J Urol 2002;167:516-520.
58. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. Eur Urol 2016;70:233-245.
59. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol 2014;43:1503-1513.
60. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. Eur Urol 2010;57:551-558.
61. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol 2004;171:2122-2127.
62. Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of (18) F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. Ann Nucl Med 2010;24:523-531.
63. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. Skeletal Radiol 2010;39:333-343.



Prostat Kanseri Evrelemesinde Görüntüleme

Imaging in Prostate Cancer Staging

© Rüştü Türkay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul Türkiye

Öz

Prostat kanseri erkeklerde çok yaygın karşılaşılan ve tanı-tedavi harcamalarında önemli bir yer tutan sağlık sorunudur. Çalışmalar göstermektedir ki hastaların doğru zamanda doğru risk sınıflamasına kategorize edilmeleriyle daha olumlu onkolojik sonuçlar elde etmek mümkündür. Bu nedenlerle görüntüleme prostat kanseri olgularında daha önce hiç olmadığı kadar önem kazanmıştır. Bu yazıda prostat kanserinin primer ve sekonder evrelemesinde konvansiyonel yöntemlerin yeri ve yeni gelişen fonksiyonel ve moleküler hibrid görüntülemelerin prostat kanserli olguların klinik idaresindeki önemi özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanser evrelemesi, PET/BT, MRG

Abstract

Prostate cancer is frequently encountered among men and it is also a health problem with high diagnostic and treatment costs. Studies showed that appropriate risk stratification can improve oncologic outcomes, therefore the importance of prostate cancer imaging gains huge role in the management of these patients. In this review, we tried to summarize the role of both conventional imaging and state-of-the-art imaging modalities such as functional magnetic resonance imaging and molecular hybrid imaging in the primary and secondary staging of prostate cancer patients.

Keywords: Prostate cancer staging, PET/CT, MRI

Giriş

Prostat kanseri (PK) erkeklerde en sık tanı konulan visceral kanser olmakla birlikte kansere bağlı ölüm nedenlerinde beşinci sırada gelmektedir (1). Son birkaç dekatta PK lokal ileri veya metastazla prezente olan bir tümörden erken evre yakalanabilen bir tümör çeşidine dönmüştür. Bu büyük değişim prostat spesifik antijen (PSA) ve yeni görüntüleme teknikleri sayesinde gerçekleşmiştir. Bu değişimle beraber hastaların doğru risk sınıflamasının yapılabilmesi hiç olmadığı kadar önem kazanmıştır. Uygun risk sınıflaması hastaların doğru ve erken tedaviyi alarak sağkalımlarının uzamasında büyük önem arz eder. PK tedavi seçenekleri birbirinden oldukça farklı seçenekler içermektedir. Bunlar aktif takip, hormonoterapi, radyoterapi (RT), cerrahi ve kriyoterapi, radyofrekans ablasyon tedavisi gibi fokal tedavi çeşitleridir.

Primer tedavinin lokal ileri ve lenf nodu pozitif PK olgularında potansiyel onkolojik faydaları olduğu gösterilmiştir (2). İlâveten literatürde seçilmiş olgu serilerinde oligometastatik olguların radikal prostatektomi (RP) veya RT tedavisi alması bu lokal tedavi seçenekleri uygulanmayan gruba göre daha iyi onkolojik sonuçlar göstermiştir (3,4). Bu nedenlerle doğru evreleme yapmak hastaların doğru tedavi yaklaşımı için çok kritiktir.

Son zamanlarda çok çeşitli görüntüleme yöntemleri klinik kullanıma girmiştir. Bu gelişmelere rağmen PK görüntülemesinde üroloji kılavuzlarında hastalığın hangi aşamasında hangi yöntemin kullanılması gerektiği konusunda ortak bir görüş oluşmamıştır. Bu derlemede PK primer ve sekonder evrelemesinde konvansiyonel görüntüleme ve yeni görüntüleme modellerini ve kullanım alanlarını literatür eşliğinde kendi merkezimizin tecrübelerini de ekleyerek paylaşmaya çalıştık.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Rüştü Türkay, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul Türkiye

E-posta: rustuturkay@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7837-9861

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Transrektal Ultrasonografi

Transrektal ultrasonografi (TRUS) özellikle prostat görüntülemesinde ve görüntüleme eşliğinde biyopsiye yön vermesiyle önemli bir yer tutar. Ancak tümörlerin büyük bir kısmının (%80) TRUS ile saptanamaması ve ekstraprostatik yayılımın (EPY) ayrıntılı değerlendirilememesi bu modalitenin önemli kısıtlılıklarıdır. Doppler sonografiyle vaskülarite bilgisi sağlanması, elastografi ile doku sertliği hakkında bilgi sunması gibi eklenebilecek uygulamalar kullanımda olsa bile EPY yani lokal evreleme için gerekli duyarlılık ve hassasiyeti sağlayamamıştır (5). Bu nedenlerle hiçbir majör kılavuzda lokal evreleme için önerilmez. Ancak PK tanısında konvansiyonel biyopsi ve yeni gelişen manyetik rezonans füzyon biyopsi tekniklerindeki rehberlik görevi bu modalitenin vazgeçilmez yerini özetleyebilir.

Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG)

Günümüzde lokalize PK tüm yeni tanı alan prostat tümörleri içinde %80-90 gibi büyük bir yer tutmaktadır (6). Lokal evrelemede EPY, seminal vezikül invazyonu (SVI) ve mesane boynu tutulumu gibi bölgelerin değerlendirilmesi cerrahi tedavi veya RT gibi tedavi seçeneklerinin uygun kullanılmasında önem arz eder.

Sistemik incelemede risk değerlendirilmesi nomogramlar veya risk sınıflamaları yöntemleriyle yapılır ve tedavi planlanmasında kritik önemi vardır. Örnek vermek gerekirse nodal tutulumun yüksek ihtimal olduğu bir klinik senaryoda (Briganti's nomogram >%5 veya D' Amico's risk sınıflamasına göre orta-yüksek riskli hastalarda) pelvik lenf nodu diseksiyonu veya pelvik RT gerekebilir. Kemik veya viseral metastazi olan hastalarda sistemik tedavi yaklaşımları düşünülmelidir.

2012 senesinde Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistem (PI-RADS) sınıflamasını yayınlarak prostat değerlendirmesinde MRG için gereken minimum standartları tanımlayıp bulguları PIRADS skoru üstünden risk sınıflamasına aldı. T1 ve T2 ağırlıklı anatomik sekansların yanına yüksek değerli difüzyon görüntüleme, spektroskopisi gibi doku metabolitlerinin analizi ve doku kanlanma analizi yapabilen perfüzyon görüntüleme gibi fonksiyonel görüntüleme sekansları eklenerek mpMRG çekim parametreleri tanımlanmış oldu. Bunlar yanında endorektal sarmal kullanımı yüksek alan güçlü MRG cihazlarının (1,5 veya 3 Tesla) tercih edilmesi gibi özelliklerin eklenmesiyle mpMRG günümüzde prostat

patolojilerinin tanınmasında, evrelemesinde ve tedavi takip ve yönlendirilmesinde giderek artan bir rol üstlenmektedir.

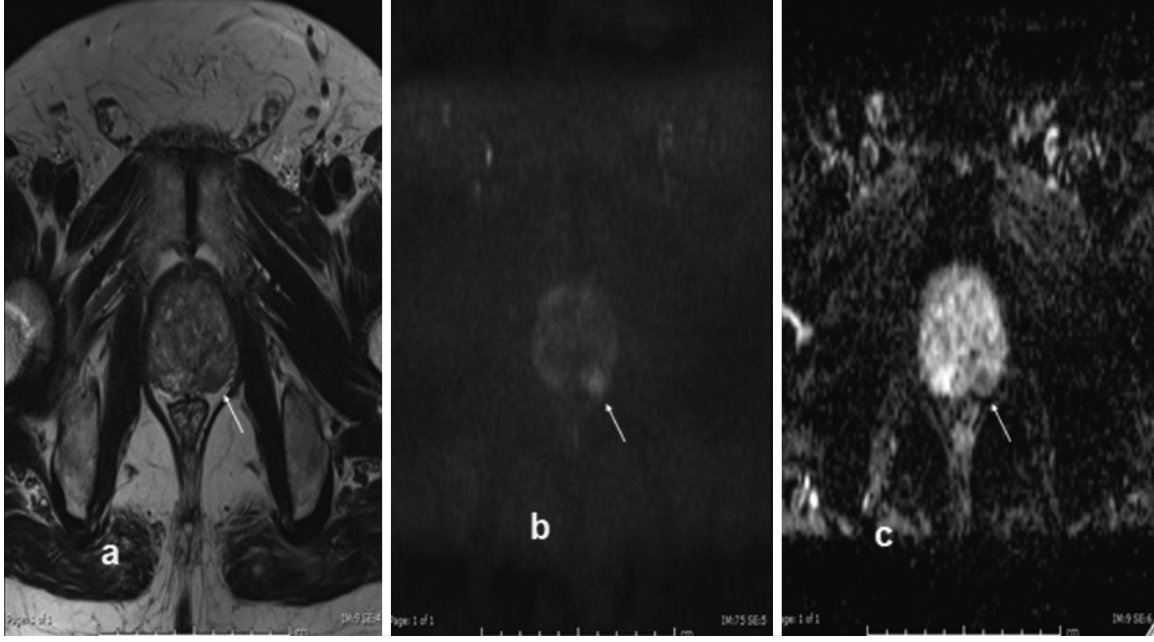
Manyetik alan gücünün ve kullanılan koilin çeşidine dikkat edilmeden yapılan 75 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde mpMRG EPY için duyarlılık %57 [%95 güven aralığı (CI): 0,49-0,65] özgüllük %91 (%95 CI: 0,88-0,93), SVI için duyarlılık %58 (%95 CI: 0,47-0,68) özgüllük %97 (%95 CI: 0,95-0,98), evre 3 değerlendirmesi için duyarlılık %61 (%95 CI: 0,54-0,67) ve özgüllük %88 (%95 CI: 0,85-0,91) olarak bulunmuştur (7).

Klinik bazlı risk sınıflama analizleri (Partin tabloları gibi) patolojik evre tahmini yapmak için kullanılır. MpMRG bu sınıflamalarla beraber kullanıldığında daha doğru patolojik evreleme yapıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Beş yüz bir hastanın dahil edildiği Partin tabloları ve CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment) skorları ile patolojik evreyi değerlendirme ile bu nomogramlara mpMRG eklendiğinde orta çıkan sonucu değerlendiren çalışmada; EPY için Partin ve Partin + mpMRG eğri altındaki alan 0,61'e 0,73, SVI için 0,75'e 0,82 olarak hesaplanmıştır. CAPRA ve CAPRA + mpMRG karşılaştırmasında eğri altında kalan alanlar EPY için 0,69'a 0,77 ve SVI için 0,75'e 0,83 olarak hesaplanmıştır (8). Lebacle ve ark.'da benzer bir çalışmada mpMRG'nin nomogramlarla birlikte kullanıldığında daha yüksek doğrulukta patolojik evrelemeyi tahmin ettiğini vurgulamıştır (9).

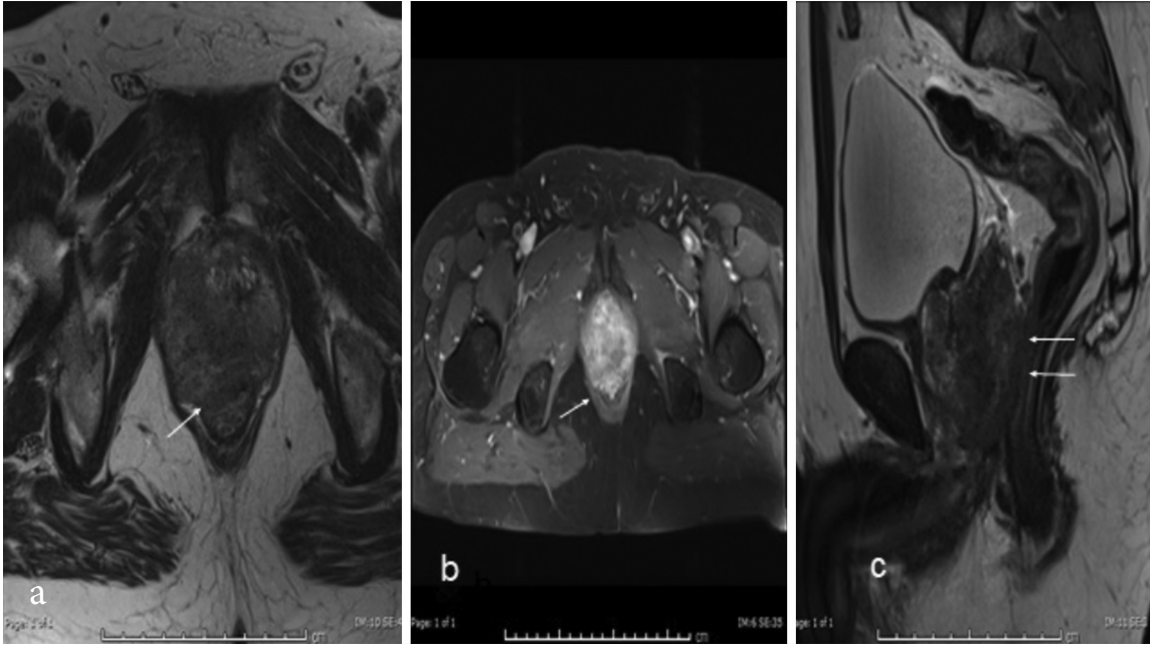
MpMRG'nin evreleme amaçlı bir başka kullanım alanı da Schiavina ve ark. yaptığı bir çalışmada ortaya konmuştur (10). MpMRG görüntüleme ile yüksek çözünürlükte tümör lokalizasyonunun belirlenmesi (Resim 1) ve çevre yayılımının gösterilmesiyle (Resim 2) sınır koruyucu cerrahi yaklaşım planlanması ve pozitif cerrahi sınır sıklığının azaltılabileceği gösterilmiştir. Yüz otuz yedi hastanın katıldığı bu çalışmada operasyon öncesi çekilen mpMRG yaklaşık %50 hastada sınır koruyucu cerrahi tedavi seçeneği konusunda plan değişikliğine neden olmuştur. İlaveten mpMRG ile evrelemesi yapılan hastalarda yapılmayanlara göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı düşük cerrahi sınır pozitifliği bulunmuştur (%12,4 vs %24,1 p<0,01). Bizim merkezimizin klinik tecrübesi de bu literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir.

Bilgisayarlı Tomografi ve MRG

PK klinik evrelemesi AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM (tumor-node-metastasis) sistemiyle yapılır. T kategorisi klinik değerlendirme, görüntüleme,



Resim 1. Altmış üç yaşında prostat spesifik antijen 7 ng/mL olan hastada Gleason 3+4 gelmesi üzerine lokal evreleme amaçlı çekilen mpMRG tetkikinde a) T2 aksiyel kesit, prostat midgland düzey sol periferik zon posterolateralde okla işaretli alanda fokal hipointens lezyon b) Difüzyon b1400 ağırlıklı görüntü ok lezyondaki difüzyon kısıtlılığını gösteriyor c) ADC haritalamasında ok aynı lezyonun kısıtlılığının verifiye edildiğini gösteriyor



Resim 2. Altmış dokuz yaşında prostat spesifik antijen 21 ng/mL olan hastada lokal evreleme amacıyla çekilen multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme bulguları a) T2A aksiyel görüntüde ok sağ periferik zondan posterolaterale doğru hipointens tümör sinyalinin prostat dışına taştığını ve rektumu invaze ettiğini gösteriyor b) aynı seviyeden geçen postkontrast görüntülerde ok rektum duvarına invazyonu gösteren tümöral kontrastlanmayı işaret ediyor c) T2 sagittal görüntü oklar rektum ile prostat arasındaki yağlı planın silindiğini ve rektum duvarının hipointens tümör sinyaliyle invaze olduğunu gösteriyor

biyokimyasal testler ve biyopsiyle, N kategorisi klinik değerlendirme veya görüntüleme ile M kategorisi klinik inceleme, görüntüleme ve biyokimyasal testlerle tespit edilir. PK erken evrede sıklıkla lenf nodu veya kemik metastazı yaparken organ metastazları enderdir (11).

Üroloji kılavuzlarının hiçbirinde erken evre PK için (evre T1-T2, PSA <10 ng/mL ve Gleason skoru <7) metastaz görüntülemesi önerilmemektedir (12). Orta riskli (cT2b veya PSA 10-20 veya Gleason skoru 7) ve yüksek riskli (cT2c veya PSA >20 veya Gleason skor >7) olgular için nodal veya kemik tutulumu riski %3- %10 ve %20-%40 aralığında olduğu için sistemik görüntüleme önerilir (5,13). EUA, AUA, ACR, NCCN ve NICE gibi üroloji kılavuzları orta ve yüksek riskli hasta gruplarında lokal evreleme için mpMRG'yi ve sistemik değerlendirme için MRG veya bilgisayarlı tomografiyi (BT) önermektedir.

Kesitsel görüntüleme modalitelerinin lenf nodu değerlendirmedeki duyarlılıkları görece düşüktür. Bu konvansiyonel yöntemler lenf nodlarının kısa aks çapları, morfolojileri ve küme yapıp yapmadıkları gibi parametreleri kullanarak değerlendirmeyi yaparlar (Resim 3). Bir meta-analizde BT'nin lenf nodu için hassasiyeti %42 duyarlılığı %82 bulunmuş olup bu oranlar literatürdeki birçok çalışmayla paralellik göstermektedir (14,15,16,17).

Lenf nodu değerlendirmesinde pelvik ve batin MRG BT'ye belirgin üstünlük sağlamamaktadır (18). Her ne kadar daha pahalı ve zaman alıcı bir tetkik olsa da BT'ye göre radyasyon içermemesi avantajı olarak sayılmalıdır.



Resim 3. Altmış beş yaşında orta riskli prostat kanseri tanısı alan hastada evreleme amacıyla çekilen batin bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde pelvisten geçen aksiyel BT görüntüsü. Ok sağ ilyak zincirde 1 cm çapı geçmeyen lenf nodunu işaret etmektedir

Kemik yapının değerlendirilmesinde BT direkt grafiye göre üstün olsa da kemik sintigrafisine göre duyarlılığı düşüktür (19). BT kemik değerlendirilmesinde sintigrafide dejeneratif değişiklikler veya fraktürlere sekonder olabilecek arada kalınan olgularda problem çözücü olarak kullanılabilir.

Kemik metastazları remodeling gelişmeye başlamadan önce kemik iliğinde küçük bir odak olarak gelişmeye başlarlar. İşte bu evrede MRG bu odakları yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ile saptayabilir (20). Konvansiyonel MRG tüm vücudu aynı anda görüntüleyemese de metastazların sıklıkla karşılaşıldığı omurga ve pelvisi görece kısa bir sürede görüntüleyebilir. MRG, BT ve kemik sintigrafisinden daha yüksek duyarlılıkla kemik metastazlarını saptayabilir (20).

Yeni gelişen MRG teknikleriyle koronel kesitlerde daha geniş görüntü alanını tarayabilen tüm vücut MRG tüm iskelet sistemini taramak için kullanılabilir. Kemik lezyonlarını yakalamadaki duyarlılığı da %95 civarındadır (21). Ancak bu yeni teknik pahalılığı, oldukça zaman alıcı olması, (yaklaşık 1 saat) ve her yerde bulunmaması gibi dezavantajlar barındırmaktadır. İlaveten lenf nodu değerlendirmesindeki hassasiyeti düşüktür. Bu nedenlerle henüz rutin kullanımda geniş bir yer elde edememiştir.

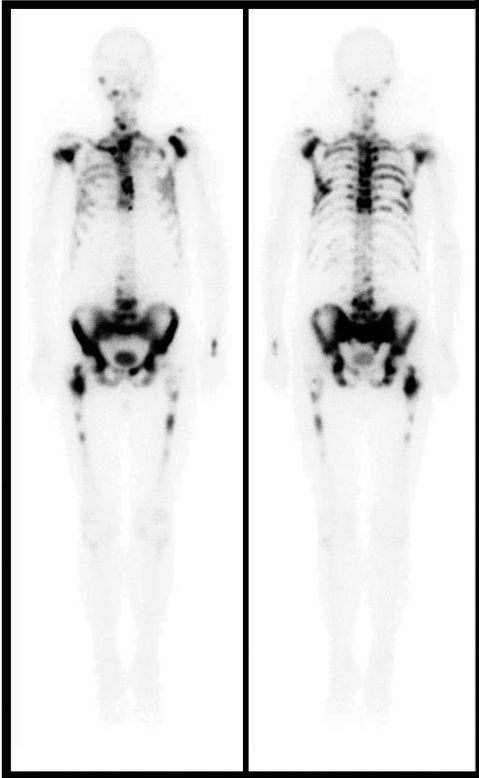
Kemik Sintigrafisi (KS)

KS tüm vücudu görüntüleyebilen ucuz ve kolay ulaşılabilir bir görüntüleme modalitesidir. Tc-99m metilen difosfonat (MDP) en sık kullanılan radyofarmasotiktir. PK kemik metastazları kemik dokuda osteoblastik aktivite başlatır. Bu reaksiyon artan kalsiyum birikimine neden olur ki bu da Tc-99m MDP'nin kemikte birikmesine ve sintigrafide görünür hale gelmesine neden olur. KS majör üroloji kılavuzlarında orta ve yüksek riskli hasta grubunda ve hastaların semptomatik olmasına göre kemik taraması için önerilen görüntüleme seçeneğidir (Resim 4). Kemik değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan bu modalite klinik parametrelere göre değişen duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahiptir (22). KS başarısı PSA değerleri, lezyonun Gleason skoru ve klinik evreden etkilenir (23). Erken evre metastazlar (kısa süre için osteolitik dönem söz konusudur) KS ile yakalanamaz (22). KS ile düşük riskli hasta grubunda %2 ve Gleason skoru 6 olup organa sınırlı tümörü olan hastalarda %6 oranında kemik metastazı saptandığı literatürde bildirilmiştir (24). Yüksek riskli hasta grubunda bile KS'nin duyarlılığı %10 civarında bildirilmiş olup (19) bu nedenlerle klinik kullanımı aslında tartışmalıdır.

Moleküler Görüntüleme Teknikleri

Ga-68 PSMA pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT: Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) tip II membran proteini olup tüm prostat dokularında (kanser dahil) eksprese olmaktadır. Ga-68 PSMA işaretlemeye en sık kullanılan izotop olup siklotronu olmayan küçük merkezlerde dahi uygulama alanı bulabilir. Lokal evrelemedeki yerini araştıran çalışmalarda PSMA PET yüksek riskli hasta grubunda prostatta %90'ının üzerinde doğru tutulum göstermiştir (Resim 5) (25). Ancak mpMRG'nin üstün uzaysal çözünürlüğü ile anatomik detayı ve tümörü göstermekteki etkinliği PSMA PET'in bu alandaki kullanımını sınırlandırmaktadır. PSMA PET-MRG her iki modaliteyi birleştirip daha yüksek duyarlılıkla lokal evreleme vaatmekte ancak yüksek maliyeti ve yaygın bulunmayışı ciddi sınırlılık olarak karşımızda durmaktadır (25).

Kolin (membran fosfolipid) PET bir başka farmositik ajan olup PK evrelemede kullanılabilir. Nodal evrelemenin araştırıldığı bir meta-analizde kolin PET duyarlılığı



Resim 4. Yetmiş yaşında yüksek riskli hastada kemik taraması amacıyla yapılan kemik sintigrafisinde aksiyel ve apendiküler kemik yapılarında multipl metastazla uyumlu tutulumlar

%49,2 ve özgüllüğü %95 bulunurken BT duyarlılığı %42 özgüllüğü %82 MRG duyarlılığı %39 özgüllüğü %82 olarak bildirilmiştir (26).

Ga-68 PSMA PET BT'nin 130 orta ve yüksek riskli hastada yapılan histopatolojik verifikasyonun altın standart olarak kullanıldığı çalışmada ve lenf nodu tutulumunu değerlendirmede duyarlılığı %65,9 ve özgüllüğü %98,9 olarak hesaplanmıştır (26). Orta ve yüksek riskli 30 hasta grubunda yapılan bir başka çalışma benzer sonuçlarla Ga-68 PSMA PET'in göreceli yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarını desteklemiştir (27). Yüksek riskli PK olan 12 olguda yapılan başka bir çalışmada lenf nodu diseksiyonları patoloji sonuçları ile MRG ve PSMA PET BT sonuçları karşılaştırılmıştır (28). PSMA PET duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluk oranları sırasıyla şöyledir; %66, %98, %85, %95 ve %95'tir. MRG için aynı parametreler sırasıyla şöyledir; %26, %98, %70, %91 ve %95.

PET/BT'nin nodal değerlendirmedeki limitasyonu uzaysal rezolüsyonunun düşük olmasından köken almaktadır. Konvansiyonel kesitsel görüntüleme tekniklerine göre sensitivitesinin çok belirgin yüksek olmaması ve yüksek maliyetle yaygın olarak bulunmaması gibi nedenlerle PK evrelemede ana görüntüleme modalitesi rolünü üstlenememiştir.

Sekonder Evrelemede Görüntüleme

Biyokimyasal nüks radikal prostatektomi sonrası PSA değerinin operasyon önceki PSA değerinden 2 ng/mL fazla olması veya takip eden 2 PSA ölçümünde PSA'nın 0,2 ng/mL den yüksek çıkması olarak tanımlanır (5). Rekürrens lokal, sistemik veya miks tipte olabilir. Bunun doğru tespit edilmesi klinisyene tedavi seçeneğini doğru yönde yapabilmesi açısından yardımcı olur. BT ve KS gibi konvansiyonel yöntemler artık bu aşamada rutin olarak kullanılmazlar ancak MRG ve PET/BT yüksek doğruluk oranlarıyla hala klinisyenin yardımındadırlar.

MRG rekürren PK olgularında en sık kullanılan görüntüleme modalitesidir (29,30,31). MRG PSA değerleri 0,2-1 ng/mL arasında olan rekürren küçük PK tümörlerini gösterebilir (32). MpMRG'de ince kesit (3 mm) anatomik ve fonksiyonel sekanslar kullanılarak küçük lokal rekürren odaklar dahi gösterilebilir. Fonksiyonel sekanslardan olan perfüzyon görüntüleme tüm sekanslar içerisinde en hassas olanıdır. Literatürde birçok çalışmada PSA değeri 0,5 ng/mL den yüksek olan hastalarda mpMRG'nin özgüllüğü ve doğruluğu %90'lar civarında rapor edilmiştir (33,34). PSA değerleri 0,5 ng/mL'nin altında olan erken rekürren PK olgularında

mpMRG'nin duyarlılığı %86 bulunmuştur (35). Bizim merkezimizde yürütülen henüz basılmamış verilerimiz de düşük PSA değerlerinde (PSA <0,5 ng/mL) bile mpMRG'nin lokal rekürrensi yakalamadaki duyarlılığının %80'ler civarında olduğunu göstermektedir.

RT sonrası rekürrens değerlendirilmesi görüntünün yorumlanması açısından daha zorlayıcıdır. RT sonrası nüks ilk kitleye yakın yerleşim göstermektedir. Ancak tedavi sonrası prostat içerisinde atrofi, fibrozis, yağlı değişiklikler gibi doku yapısını bozan ve değiştiren olaylar meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin birçoğu T2 ağırlıklı sekanslarda tümör ile benzer hipointens sinyal değişikliklerine neden olmaktadır. Perfüzyon analizleri ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. Tümör dokusu erken arteriyel kontrastlanma gösterirken fibrozis veya atrofi gibi değişiklikler ya hiç kontrastlanma göstermez ya da geç dönemde kontrast madde tutarlar. MpMRG bu olgular da duyarlılık %95 ve özgüllük %89 gibi oranlarda tanıya yardımcı olabilir (36,37).

Tüm vücut MRG ile kemik metastazları %95 duyarlılık ve %92 özgüllük oranlarıyla tanınabilir (38). Difüzyon sekansı bu yüksek oranların elde edilmesinde baş rolü oynamaktadır. Buna rağmen tek başına difüzyon sekansı ile çekimi gerçekleştirmek yüksek yanlış pozitifliklere neden olmaktadır (38). Difüzyonda şüphelenilen alanın mutlaka anatomik sekanslarda verifiye edilmesi gerekmektedir.

Kolin PET/BT sekonder evrelemede sıkça kullanılan görüntüleme modalitesi olmuştur (39). PSA değerlerine

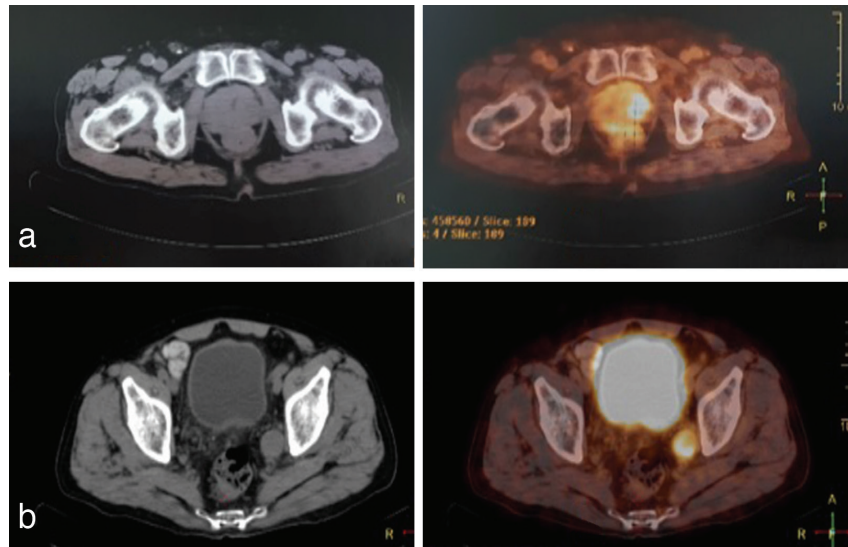
göre değişen duyarlılık oranları bildirilmiştir; PSA <1 ng/mL de %36 iken PSA >3 ng/mL'de %73 (40).

Ga-68 PSMA PET/BT günümüzde rekürrensin yerini belirlemede iyi bir alternatif olarak gözükmektedir. Rekürren PK olan 248 olguda yapılan çalışmada PSMA PET/BT'nin lezyon yakalama oranı PSA değeri 1-2 ng/mL olanlarda %93, 0,5-1 ng/mL olanlarda %72 ve PSA değeri 0,2-0,5 ng/mL olanlarda %58 olarak hesaplanmıştır (41).

Lokal nüksü değerlendirmekte Ga-68 PSMA PET/BT'nin daha düşük duyarlılık oranları gösterdiği belirtilmelidir. Zira bu maddenin idrar yolu ile atılması ve mesanede birikmesi prostatik lojun ayrıntılı değerlendirmesini zorlaştırmaktadır.

Sonuç

TRUS, konvansiyonel kesitsel görüntülemeler ve kemik sintigrafisi gibi modaliteler PK primer ve sekonder evrelemesinde önemli gelişmeler gösterememiştir. Ancak yeni gelişen mpMRG, tüm vücut MRG, PSMA PET hibrid görüntüleme gibi modaliteler PK evrelemesinde hastaya yaklaşım ve tedavi yönlendirici roller üstlenmektedir. MRG; PK tanısında, tedavisinde ve hasta yönetiminde gittikçe artan bir role sahiptir. MRG'de lezyon lokalizasyonunun tam yapılabilmesi fokal tedavilerin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanında PSMA PET yüksek riskli hasta grubunda konvansiyonel yöntemlere göre daha yüksek duyarlılığa sahip olsa da pahalı olmasıyla kost-etektif yaklaşıma ters düşmesi ve yaygın bulunmaması



Resim 5. Yzn Ga-68 prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi çalışması a) füzyon ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde prostat midglan sağda periferik yerleşimli tümör ile uyumlu tutulum izleniyor b) füzyon ve BT görüntüsünde sağ obturator zincirde metastatik lenf nodu tutulumu mevcuttur

gibi gerekçelerle şimdilik kısıtlı bir kullanım alanı bulmuştur. PSMA PET/BT rekürren hastalarda lokal ve/veya hastalığın yaygınlığını doğru teşhis edebilmesiyle artan önemde PK olgularının klinik değerlendirmesinde yerini alacaktır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386.
2. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, et al. Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. *Eur Urol* 2017;72:289-292.
3. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study *Eur Urol* 2014;65:1058-1066.
4. Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in clinically non-organ-confined prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2014;15:455.
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71:618-629.
6. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-990.
7. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:233-245.
8. Morlacco A, Sharma V, Viers BR, et al. The incremental role of magnetic resonance imaging for prostate cancer staging before radical prostatectomy. *Eur Urol* 2017;71:701-704.
9. Lebacle C, Roudot-Thoraval F, Moktefi A, et al. Integration of MRI to clinical nomogram for predicting pathological stage before radical prostatectomy. *World J Urol* 2017;35:1409-1415.
10. Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, et al. MRI displays the prostatic-cancer anatomy and improves the bundles management before robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2017;32:315-321.
11. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer -major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:245-253.
12. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124-137.
13. Thurtle D, Hsu RC, Chetan M, et al. Incorporating multiparametric MRI staging and the new histological Grade Group system improves risk-stratified detection of bone metastasis in prostate cancer. *Br J Cancer* 2016;115:1285.
14. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin. Radiol* 2008;63:387-395.
15. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2017;73:178-211.
16. Briganti A, Abdollah F, Nini A, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2012;61:1132-1138.
17. Gabriele D, Collura D, Oderda M, et al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol* 2016;34:517-523.
18. Outwater EK, Montilla-Soler JL. Imaging of prostate carcinoma. *Cancer Control* 2013;20:161-176.
19. Kundra V, Silverman PM, Matin SF, et al. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center: diagnosis, staging, and surveillance of prostate cancer. *Am J Roentgenol* 2007;189:830-844.
20. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all in one" imaging approach? *Prostate* 2014;74:469-477.
21. Messiou C, Cook G, DeSouza NM. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *Br. J. Cancer* 2009;101:1225-1232.
22. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43:1503.
23. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010;57:551-558.
24. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171:2122-2127.
25. Derlin T, Eiber M, Schwaiger M, Bengel FM. Re: Lars Budäus, Sami-Ramzi Leyh-Bannurah, Georg Salomon, et al. Initial experience of (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69:393-6. *Eur Urol* 2016;70:e37-38.

26. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high- risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;63:1040-1048.
27. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective evaluation of ⁶⁸Gallium- prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int* 2017;119:209-215.
28. Gupta M, Choudhury PS, Hazarika D, Rawal S. A Comparative Study of ⁶⁸Gallium-prostate specific membrane antigen positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging for lymph node staging in high risk prostate cancer patients: an initial experience. *World J Nucl Med* 2017;16:186-191.
29. Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, Sabbatini R, Brunocilla E. Toward the future of the functional imaging of advanced prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2017;3:240-242.
30. Panebianco V, Barchetti F, Grompone MD, et al. Magnetic resonance imaging for localization of prostate cancer in the setting of biochemical recurrence. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2016;34:303-310.
31. Maurer T, Eiber M, Fanti S, Budäus L, Panebianco V. Imaging for prostate cancer recurrence. *Eur Urol Focus* 2016;2:139-150.
32. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Prostate cancer: state of the art imaging and focal treatment. *Clin Radiol* 2016;72:1-15.
33. Alfaroni A, Panebianco V, Schillaci O, et al. Comparative analysis of multiparametric magnetic resonance and PET-CT in the management of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:109-121.
34. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, et al. Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2008;54:589.
35. Cha D, Kim CK, Park SY, Park JJ, Park BK. Evaluation of suspected soft tissue lesion in the prostate bed after radical prostatectomy using 3T multiparametric magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2015;33:407.
36. Sugimura K, Carrington BM, Quivey JM, Hricak H. Postirradiation changes in the pelvis: assessment with MR imaging. *Radiology* 1990;175:805-813.
37. Abd-Alazeez M, Ramachandran N, Dikaos N, et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:128.
38. Halabi S, Kelly WK, Ma H. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1652-1659.
39. Nakajima K, Edenbrandt L, Mizokami A. Bone scan index: a new biomarker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Int J Urol* 2017;24:668-673.
40. Evangelista L, Briganti A, Fanti S, et al. New clinical indications for (18)F/ (11)C-choline, new tracers for positron emission tomography and a promising hybrid device for prostate cancer staging: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2016;70:161-175.
41. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA-ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-674.



Prostat Kanserinde Tedavi Modaliteleri

Treatment Modalities in Prostate Cancer

İsmail Evren¹, Volkan Tuğcu²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bahçelievler Memorial Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir. Evresine göre değişmekle birlikte hastalığa bağlı ölüm riskinin %5'in altında olduğu söylenebilir. Amerika Birleşik Devletle'de her yıl yaklaşık 185,000 yeni prostat kanseri olgusu tanılanmaktadır. Yaşamı boyunca yaklaşık olarak her altı erkekten birine prostat kanseri teşhisi konulur, ancak sadece her 35 kişiden biri bu nedenle hayatını kaybeder. Tedavi seçenekleri; aktif izlem, cerrahi girişim, radyoterapi, hormonoterapi, kemoterapi ve lokal girişimlerle yapılan tedaviler dahil geniş bir yelpazeye sahiptir. Doğru karar, multidisipliner yaklaşımla hastalığın evresi ve hastanın komorbid durumu değerlendirilip hastayla tartışılarak verilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi

Abstract

Prostate cancer is the most common malignancy in men. Depending on the stage of the disease, the risk of death from disease is less than 5%. Approximately 185,000 new cases of prostate cancer are diagnosed each year in the US. Approximately one in six men is diagnosed with prostate cancer throughout his life, but only one in every 35 people dies. There is a wide range of treatment options including active surveillance, surgical intervention, radiotherapy, hormone therapy, chemotherapy, and local intervention. The right decision is made after evaluating the stage of the disease and the patient's comorbid condition with multidisciplinary approach and then is discussed with the patient.

Keywords: Prostate cancer, active surveillance, radical prostatectomy, radiotherapy

Prostat Kanserinde Tedavi Modaliteleri

Prostat kanserinde lokal tedavi yapabilmek için minimum 10 senelik bir yaşam beklentisi olması gerekir. Hayat beklentisi açısından komorbiditye yaşa göre daha önemlidir. Yaşam beklentisi düşük olan erkeklerde ssemptomatik tedaviyi kapsayan bekle-gör yaklaşımı daha doğru olacaktır. Tarama ile saptanan hastaların %45'i aktif izlem için uygundur. Gleason skoru (GS) 7 ve altındaki tümörler için tedavisiz 15 yıllık takipte mortalite %7 civarındadır (1).

Aktif izlem, lokalize prostat kanserinde doğru zamanlama yapabilmek için küratif tedavinin ertelenmesidir (2). Bekle gör, hastalıkla ilgili lokal ya da sistemik ilerlemenin gelişimine kadar konservatif tedavi anlamına gelir (Tablo 1).

Aktif İzlem

Standart tedavi ile aktif izlemi tam anlamıyla karşılaştıran randomize kontrollu bir çalışma (RKÇ) yoktur. Yakın zamanda yayınlanmış düşük riskli hastalığa sahip ortalama yaşın 67,8 olduğu 993 hastalık bir kohort mevcuttur (3). Hastalar T1c veya T2a, PSA ≤10 ng/mL, yaş ≤70 ve Gleason skoru ≤6 veya yaş >70 ve Gleason skoru ≤7 şeklindeydi. Ortalama 6,4 yıllık takip süresinin ardından, on ve on beş yıllık OS (ortalama sağkalım) sırasıyla %80 ve %62, DSS (hastalık spesifik sağkalım) oranları %98,1 ve %94,3 idi. Bu kohortun %27'sine, PSA-DT (PSA ikilenme zamanı) <3 yıl (%43,5), tekrar biyopsilerde GS progresyonu (%35) ve hasta tercihi (%6) ile radikal tedavi uygulanmıştır. Otuz erkek (%3) takip sırasında metastaz geliştirmiştir (Tablo 2) (4).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. İsmail Evren, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: drevrenis@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4008-8038

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Aktif izlem protokolü konusunda net bir uzlaşım olmamakla birlikte yılda 2-4 kez PSA ölçümü, parmakla rektal muayene (PRM), 1-2 yılda bir prostat biyopsisi ve multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) yapılmaktadır (Tablo 3).

Aktif izlemden definitif tedaviye geçiş kriteri ise progresyon olmadığı halde hasta istemi, PSA artışı, evre progresyonu veya pozitif kor sayısında artıştır.

Tablo 1. Aktif izlem ve bekle gör tanımlamalar

	Aktif izlem	Bekle gör
Tedavi amacı	Küratif	Palyatif
Takip	Tanımlanmış	Hastaya özgü
Değerlendirme	PRM, PSA, re-bx, mpMRG	Belirlenmemiş
Yaşam beklentisi	>10 yıl	<10 yıl
Amaç	Sağkalımı etkilemeden tedaviye bağlı toksisitenin azaltılması	Tedaviye bağlı toksisitenin azaltılması

PRM: Parmakla rektal muayene, PSA: Prostat spesifik antijen, mpMRG: Multi parametrik magnetik rezonans görüntüleme

Bekle Gör

Toplam 19639 hastalık bir analizde 65 yaş üstü, Charlson komorbidite indeksi (CCI) ≥ 2 olan hastalar 10 yıl takip edildiklerinde yaştan bağımsız olarak büyük çoğunluğu başka sebeplerden ötürü ölmüşlerdir. Tümörün agresifliği OS üzerinde minimal etkiye sahiptir. CCI ≤ 1 olan hastaların 10 yıllık takipte ölüm ihtimalleri çok düşüktür (5). İskandinavya prostat kanseri grubunun (SPCG-4) yaptığı randomize bir çalışmanın bulguları aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo 4). Yaşam beklentisi on yılın altında olan hastalarda Bekle Gör iyi bir seçenektir.

Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomide hedef hastalığın tamamen ortadan kaldırılması ve mümkünse kontinans ve potensinin korunmasıdır (6). Morbiditenin artışı prostat kanserinden bağımsız olarak ölümü arttırmaktadır (7). Çok merkezli yapılan bazı randomize kontrollü

Tablo 2 . Dahil edilme kriterleri

Merkez	Gleason skoru	Pozitif kor sayısı	Pozitif korda tümör yüzdesi	PSA	T evresi
Johns Hopkins	$\leq 3+3$	≤ 2 kor	$\leq \%50$	≤ 10 ng/mL, PSAD $\leq 0,15$ ng/mL	$\leq 2a$
Toronto Üniversitesi	$\leq 3+3$	≤ 2 kor	$\leq \%50$	≤ 10 ng/mL	-
Göteborg	$\leq 3+3$	≤ 2 kor	-	≤ 10 ng/mL	$\leq 2a$
Kaliforniya Üniversitesi	$\leq 3+3$	$\leq \%33$ (total)	$\leq \%50$	≤ 10 ng/mL	$\leq 2a$
Royal Marsden	$\leq 3+4$	-	$\leq \%50$	≤ 15 ng/mL	$\leq 2a$
Avustralya	$\leq 3+3$	$\leq \%20$ (total)	$\leq \%30$	≤ 10 ng/mL	$\leq 2a$
PRIAS	$\leq 3+3$	≤ 2 kor	-	≤ 10 ng/mL, PSAD $\leq 0,2$ ng/mL	$\leq 2a$
Kopenhag	$\leq 3+3$	≤ 3 kor	$\leq \%50$	≤ 10 ng/mL	$\leq 2a$
Miami Üniversitesi	$\leq 3+3$	≤ 2 kor	$\leq \%20$	≤ 10 ng/mL	$\leq 2a$

PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 3. Takip aralıkları

Merkez	PSA	Muayene	Doğrulayıcı biyopsi (≤ 1 yıl)	Sonraki biyopsiler
Johns Hopkins	6	6	Evet	1
Toronto Üniversitesi	3 (x2 yıl) sonra 6		Evet	3-4
Göteborg	3-6	3-6	Hayır	2-3
Kaliforniya Üniversitesi	3	6	Evet	1-2
Royal Marsden	3-4 (x2 yıl) sonra 6	3-4 (x2 yıl) sonra 6	Hayır (≤ 2 yıl)	2
Avustralya	3 (x2 yıl) sonra 6	6 (x3 yıl) sonra 12	Evet	1-2, sonra 3-5
PRIAS	3-6		Evet	3
Kopenhag	3	3	Evet	Değişken
Miami Üniversitesi	3-4 (x2 yıl) sonra 6	3-4 (x2 yıl) sonra 6	Evet	1

radikal prostatektomi çalışmaları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 5).

Cerrahi Teknikler

Prostatektomi açık, laparoskopik veya robotik olarak yapılabilir. Randomize faz III bir çalışmada robotik radikal prostatektominin perop kan kaybını azalttığı fakat erken dönem fonksiyonel ve onkolojik kazanımlarının olmadığı görülmüştür (11). Cerrahinin başarısını teknikten bağımsız olarak cerrahin tecrübesi etkilemektedir (12,13). Bir metaanalizde robot yardımcı radikal prostatektomi'nin (RARP) daha düşük peri-operatif morbidite ve laparoskopik prostatektomiye (LRP) kıyasla daha az pozitif cerrahi sınır riskine sahip olduğu gösterilmiştir (14). Bir başka meta-analiz (15), RARP ve LRP'yi karşılaştıran iki küçük randomize kontrollü çalışma (RKÇ) içermektedir. Sonuçlar, RARP grubunda erektil fonksiyona geri dönüş oranlarının daha yüksek olduğunu [RR 1,51; %95 güven aralığı (CI): 1,19-1,92] ve üriner kontinansın geri kazanıldığını (RR 1,14; %95 CI: 1,04-1,24) göstermiştir. Sonuç olarak, robotik yaklaşımın, laparoskopik ve açık yaklaşımlar üzerinde peri-operatif iyileşme ve kısa dönem fonksiyonel sonuçlar açısından bazı yararları olduğunu gösteren yeni veriler ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte belirsizlik onkolojik sonuçlar, uzun dönem fonksiyonel ve yaşam kalitesi

sonuçları üzerinde kalmaktadır (16). Bu nedenle, bir cerrahi yaklaşımın diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir.

Pelvik Lenf Nod Diseksiyonu

Yakın zamanlı bir sistematik review (SR), radikal prostatektomi sırasında pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) yapılmasının, hayatta kalma dahil olmak üzere onkolojik sonuçları iyileştirmede göstermiştir (17). Bununla birlikte, genişletilmiş pelvik LN diseksiyonunun (eLND) evreleme ve prognoz için önemli bir bilgi sağladığı kabul edilmektedir (17). Pozitif LN bulma riski görüntüleme yöntemleri kullanılarak tahmin edilebilir. Nodal metastaz riski %5'in üzerinde [Briganti nomogramı (18,19) veya Roach formülü (20) nomogram kadar iyi olduğu gösterilmiştir] olanlarda genişletilmiş nodal diseksiyon gerçekleştirilmesi gerekmektedir (21,22).

Uzatılmış LND, eksternal iliak arter ve ven üzerindeki düğümlerin çıkarılmasını, obturator sinire kranial ve kaudal olarak yerleşen obturator fossadaki düğümlerin ve internal iliak arterin medial ve lateralindeki düğümlerini çıkarmasını içerir. Bu şablonla hastaların %94'ü doğru şekilde evrelendirilmiş olur (23).

Sinir Koruyucu Cerrahi

Sinir koruyucu radikal prostatektomi, lokalize prostat kanseri olan çoğu erkekte güvenli bir şekilde yapılabilir

Tablo 4. On beş yıllık izlemde SPCG-4'ün sonuçları

	RP (n=348)	WW (n=348)	Rölatif risk (%95) CI	p değeri
Hastalık spesifik mortalite	14,6	20,7	0,62	0,01
Genel mortalite	46,1	57,2	0,75	0,007
Metastatik progresyon	21,7	33,4	0,59	<0,001
Lokal progresyon	21,5	49,3	0,34	n.r.

CI: Güvenlik aralığı, RP: Radikal prostatektomi, WW: Bekle gör, PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 5. Randomize kontrollü çalışmalarda organla sınırlı hastalıkta radikal prostatektominin onkolojik sonuçları

Çalışma	Kısaltması	Popülasyon	Yıl	Ortalama takip	Risk sınıfı	CSS
Bill-Axelsson ve ark. (8)	SPCG-4	PSA öncesi dönem	1989-1999	160	Düşük Orta risk	89,9 84,9 (18 yıl)
Wilt ve ark. (9)	PIVOT	PSA erken dönem	1994-2002	152	Düşük Orta risk	95,9 91,5 (19,5 yıl)
Hamdy ve ark. (10)	ProtecT	Tarama dönemi	1999-2009	120	Özellikle düşük - orta risk	99 (10 yıl)

CSS: Kanserle özgü sağkalım, PSA: Prostat spesifik antijen

(24,25). Açık kontrendikasyonlar; yüksek riskli hastalığı olanlar, herhangi bir cT2c veya cT3 prostat kanseri, biyopside GS >7 gibi yüksek ekstrakapsüler hastalık riski bulunan hastalardır. Ekstrakapsüler ekstansiyonu öngören doğrulanmış bir nomogram, karar açısından yönlendirmeye yardımcı olabilir (26,27). Rezidüel tümör ile ilgili herhangi bir şüphe kalırsa, cerrah nörovasküler demeti çıkarmalıdır. Alternatif olarak, intra-operatif frozen inceleme bu kararlara rehberlik etmeye yardımcı olabilir (28).

Neoadjuvan Androjen Deprivasyon Tedavisi

Birçok randomize kontrollü çalışma, neoadjuvan androjen deprivasyon tedavisini (ADT) radikal prostatektomiden önceki 3 aylık bir süre kullanarak etkisini analiz etmiştir. Ana bulgular Cochrane incelemesinde özetlenmiştir (29). Ne PSA relapsız sağkalım ne de spesifik sağkalımın iyileştiği gösterilemediğinden, neoadjuvan ADT klinik uygulamada düşünülmemelidir.

Lokalize Hastalıkta Radikal Prostatektominin Diğer Tedavi Modaliteleriyle Karşılaştırılması

Radikal prostatektomi ve ertelenmiş tedavi: Üç büyük prospektif RKP, ertelenmiş tedaviyle radikal prostatektomiyi karşılaştırmıştır. Radikal prostatektominin ertelenmiş tedaviye yararı konusunda çelişkili kanıtlar vardı. Bekle Gör yaklaşımına göre radikal prostatektominin faydasını araştıran tek çalışma (8), PSA öncesi dönemde gerçekleştirilmiştir. Radikal prostatektomiyi Bekle Gör (9) veya aktif izlem (10)

ile (10) ile karşılaştırdığımızda 10 yıllık izlemde OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir yarar gözlenmedi. Bu bulgular, herhangi bir cerrahi düşünülmeden önce risk sınıflandırmasının önemini vurgulamaktadır.

Radikal prostatektomi ve radyoterapi: ProtecT çalışması prostatektomi, aktif izlem ve eksternal beam radyoterapiyi (EBRT) (6 aylık ADT ile birlikte) karşılaştırdı (10). On yıllık ortalama takipte, tüm onkolojik sonuçlarda EBRT ile cerrahi arasında fark yoktu.

Ameliyatın Akut Komplikasyonları

Postoperatif inkontinans ve erektil disfonksiyon (ED), prostat kanseri için ameliyat sonrası sık görülen problemlerdir. On iki aydaki ortalama kontinans oranları RARP ile tedavi edilen hastalar için %89-100 ve RRP ile tedavi edilen hastalar için %80-97'dir. Yine de üriner inkontinans ED sonuçlarındaki farklılıklar hakkında sonuç çıkarmak için yeterli kanıt bulunamamıştır (16,30,31,32). Çalışmaların başlıca sınırlılıkları, retrospektif çalışma tasarımı, teknikler ve seriler arasında karşılaştırmayı engelleyen farklı değerlendirme araçlarının kullanılmasıydı. Son zamanlarda, RARP veya RRP kullanarak on dört merkezde radikal prostatektomi uygulanan hastaların prospektif, kontrollü, RKP'si yayınlanmamıştır. RARP'tan on iki ay sonra %20,3, RRP'den sonra %21,3 gibi idrar kaçırma oranı tespit edilmiş olup ayarlanmış odds ratio (OR) 1,08 (%95 CI: 0,87-1,34) idi. ED RARP sonrası %70,4, RRP sonrası %74,7 olarak saptandı. Ayarlanmış OR 0,81 (%95 CI: 0,66-0,98) idi (Tablo 6) (33).

Tablo 6. İntra ve perioperatif komplikasyonlar

Olayın öngörülme olasılığı	RARP (%)	Laparoskopik RP (%)	RRP (%)
Mesane boynu kontraksiyonu	1,0	2,1	4,9
Anastomoz kaçağı	1,0	4,4	3,3
Enfeksiyon	0,8	1,1	4,8
Organ hasarı	0,4	2,9	0,8
İleus	1,1	2,4	0,3
Derin ven trombozu	0,6	0,2	1,4
Olayın öngörülme oranı	RARP (%)	Laparoskopik RP (%)	RRP (%)
Clavien I	2,1	4,1	4,2
Clavien II	3,9	7,2	17,5
Clavien IIIa	0,5	2,3	1,8
Clavien IIIb	0,9	3,6	2,5
Clavien IVa	0,6	0,8	2,1
Clavien V	<0,1	0,2	0,2

RRP: Retropubik radikal prostatektomi, RARP: Robot yardımlı radikal prostatektomi, RP: Radikal prostatektomi

Radyoterapi

Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) ile beraber veya tek başına yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (IMRT), EBRT için altın standarttır.

EBRT

Teknik Hususlar: IMRT ve Volümetrik Ark Radyoterapi (VMAT)

VMAT'ın IMRT'ye göre avantajı, genellikle iki ila üç dakika arasında daha kısa tedavi süreleridir. Her iki teknik de rektumun korunması sağlar.

IMRT kullanılarak doz yükseltilmesi ile organ hareketi hem tümör kontrolü hem de tedavi toksisitesi açısından kritik bir konu haline gelir. Bu nedenle evrimleşen teknikler, IMRT'yi IGRT ile birleştirecektir.

Doz Yükseltme

Birçok randomize kontrollü çalışmada doz artışının (74-80 Gy aralığı) 5 yıllık biyokimyasal relaps üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Günlük uygulamada, EBRT artı ADT için, hastanın risk grubuna bakılmadan minimum ≥ 74 Gy doz önerilir. Eğer doz artışı için IMRT ve IGRT kullanılırsa, rektum için ciddi geç yan etkiler (\geq derece III) oranları %2-3 ve genitoüriner (GU) yolu için %2-5 civarındadır (34,35,36,37).

Hipofraksiyonasyon

Fraksiyone radyoterapi (RT), normal ve tümör dokusunun DNA onarım kapasitesindeki farklılıkları kullanır ve yavaşça çoğalan hücreler, fraksiyon başına artan doza çok duyarlıdır (38). >14,000 hastanın dahil olduğu 25 çalışmanın meta-analizinde, prostat kanserinin yavaş proliferasyon oranına sahip olduğu ve hipofraksiyone (HFX) RT'nin 1,8-2 Gy'lık klasik fraksiyonlardan daha etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (39). HFX, hasta için daha uygun olma ve sağlık sistemi için daha ucuz olma avantajına sahiptir.

Neoadjuvan veya Adjuvan Hormon Tedavisi Artı Radyoterapi

RT'nin ADT ile kombinasyonu, tek başına RT ile karşılaştırıldığında üstünlüğünü kesin olarak kanıtlanmış bir uygulamadır (40,41). Ana mesaj ADT' nin orta riskli hastalarda 6 ay, yüksek riskli hastalarda ise yaklaşık 3 yıl kullanılmasıdır.

Brakiterapi

Düşük Dozlu (LDR) Brakiterapi

LDR brakiterapi, prostat içine kalıcı olarak implante edilen radyoaktif tohumlar ile yapılır. LDR monoterapisi

için uygunluk kriterleri konusunda bir fikir birliği vardır (42): Evre cT1b-T2aN0M0; GS 6 (ISUP derece 1), biyopsi kor yüzdesi ≤ 50 veya GS 7 (3+4), ISUP derece 2); başlangıç PSA seviyesi ≤ 10 ng/mL; < 50 cm³ bir prostat hacmi; ve IPSS ≤ 12 ve maksimal akış > 15 mL/dk (43).

Yüksek dozlu (HDR) brakiterapi

Yüksek doz oranlı brakiterapi radyasyon vermek için prostat içine geçici olarak implante edilen radyoaktif bir kaynak kullanır. Yüksek dozda brakiterapi, tek veya çoklu fraksiyonlarda verilebilir ve sıklıkla en az 45 Gy olan EBRT ile kombine edilir (44). Bir araştırmada tek başına EBRT (20 fraksiyonda 55 Gy) ile EBRT (13 fraksiyonda 35,75 Gy), ardından HDR brakiterapi (24 saatte iki fraksiyonda 17 Gy) karşılaştırılmış (45) ve organa sınırlı prostat kanserli 218 hastada EBRT ve HDR brakiterapi kombinasyonunun beş ve on yılda biyokimyasal hastalısızlık oranında (BDFR) ($p=0,04$) anlamlı bir iyileşme gösterdiği saptanmıştır (%61 ve %46'ya kıyasla %61 ve %39). On yıllık bir takipte sindirim sistemi, idrar yolları ve cinsel fonksiyonlar açısından hasta QoL oranları arasında fark yoktu. Bununla birlikte, EBRT kolunda muhtemelen mevcut standarttan daha düşük bir doz nedeniyle kombinasyon koluna nazaran daha yüksek nüks oranı gözlenmiştir (45). RKÇ olmayan bir sistematik değerlendirmede EBRT artı HDR brakiterapi tek başına brakiterapiden daha üstün bulunmuş (46).

Hormonal Tedavi

Farklı Hormonal Tedavi Türleri

Androjen yoksunluğu; ya testiküler androjenlerin salgılanmasını baskılayarak ya da reseptör seviyesinde dolaşımdaki androjenlerin etkisini inhibe ederek sağlanabilir. Bu iki yöntem, komplet (veya maksimal veya total) androjen blokajı (CAB) olarak bilinen şeyi elde etmek için birleştirilebilir (47).

Testosteron Düşürücü Tedavi (Kastrasyon)

Kastrasyon seviyesi: Cerrahi kastrasyon, hala ADT için birincil tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir. Testosteron seviyelerinde önemli bir düşüşe yol açar.

Kastrasyon seviyesi, testosteron testinin sınırlı olduğu 40 yıldan daha önce tanımlanmış olan < 50 ng/dL'dir (1,7 nmol/L). Mevcut yöntemler, cerrahi kastrasyon sonrası ortalama değerler 15 ng/dL olduğunu göstermiştir (48). Bu nedenle, daha uygun bir seviye < 20 ng/dL (1 nmol/L) olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, prostat kanserinde kastrasyona işaret eden klinik çalışmalarda değerlendirilen kastrat seviyesi hala < 50 ng/dL'dir (1,7 mmol/L).

Bilateral Orşiektomi

Bilateral orşiektomi veya subkapsüler pulpektomi, basit, ucuz ve neredeyse komplikasyonsuz bir cerrahi prosedürdür. Lokal anestezi altında kolayca uygulanabilir (49) ve genellikle 12 saatten daha kısa bir sürede kastrasyon seviyesine ulaşılır. Geri dönüşü yoktur ve bu nedenle aralıklı tedavi izin vermez.

Östrojenler

Östrojenlerle tedavi, testosteron supresyonu ile sonuçlanır ve kemik kaybıyla ilişkili değildir (50). Daha düşük dozlarda bile ciddi yan etkiler, özellikle tromboembolik komplikasyonlar oluşturduğu için bu ilaçlar standart birinci basamak tedavi olarak kabul edilmez (51,52).

Luteinizan Hormonu Salgılatıcı Hormon Agonistleri

Uzun etkili luteinizan hormonu salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri şu anda ADT'nin ana formlarıdır. LHRH'nin bu sentetik analogları 1, 2, 3, 6 aylık veya yıllık bazda depo enjeksiyonları olarak kullanılır. İlk enjeksiyonda, LH ve FSH, testosteron dalgalanmasına veya "alevlenme" fenomenine yol açan geçici bir artışı indükler. Bu durum uygulamadan iki ila üç gün sonra başlar ve yaklaşık bir hafta sürer. Artmış kemik ağrısı, akut mesane çıkım tıkanıklığı, obstrüktif böbrek yetmezliği, omurilik sıkışması ve hiper pıhtılaşma durumuna bağlı kardiyovasküler ölüm gibi klinik yan etkiler görülebilir (53). Risk altındaki hastalar genellikle yüksek hacimli, semptomatik, kemik hastalığı olanlardır. Bir anti-androjenle birlikte uygulanan tedavi, klinik alevlenme insidansını azaltır, ancak riski tamamen ortadan kaldırmaz.

LHRH agonistlerine kronik maruziyet, LHRH-reseptörlerinin down regülasyonu ile sonuçlanır, LH ve FSH salgılanması ve dolayısıyla testosteron üretimi baskılanır. Genellikle iki ila dört hafta içinde kastrasyon seviyesine ulaşılır (54). Çeşitli bileşikler arasında resmi bir doğrudan karşılaştırma olmamasına rağmen, bunların eşit derecede etkili olduğu ve en azından orşiektomiyle karşılaştırılabileceği düşünülmektedir (55).

Luteinizan-hormon Salgılatıcı Hormon Antagonistleri

Luteinizan hormonu salgılayan hormon antagonistleri LHRH reseptörlerine hızlı bir şekilde bağlanır ve LH, FSH ve testosteron seviyelerinde herhangi bir alevlenme

olmaksızın hızlı bir azalmaya neden olur. Bu bileşiklerin kusuru uzun süre etkili bir depo formülasyonunun olmamasıdır.

Degarelix bir LHRH antagonistidir. Standart dozaj ilk ayda 240 mg, ardından aylık 80 mg enjeksiyonla takip edilir. Çoğu hasta üçüncü günde kastre seviyeye ulaşır (56). Aylık leuprorelin ile karşılaştırıldığında daha iyi bir PSA ve PFS görülmüştür (55).

Anti-Androjenler

- Steroidal, örneğin; siproteron asetat (CPA), megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat;
- Steroidal olmayan veya saf, örneğin; nilutamide, flutamide ve bicalutamide.
- Her iki sınıf da reseptör seviyesinde androjenlerle rekabet eder. Steroidal anti-androjenler, kan-beyin bariyerini geçerek merkezi inhibisyona yol açarlar.

Steroid Anti-androjenler

Bu bileşikler hidrokspirogesteronun sentetik türevleridir. Farmakolojik yan etkileri kastrasyona (jinekomasti oldukça nadir) bağlıyken, farmakolojik olmayan yan etkiler kardiyovasküler toksisite (CPA için %4-40) ve hepatotoksitesidir.

Siproteron Asetat (CPA)

İlk lisanslı anti-androjenidir. Monoterapi olarak en etkili dozu hala bilinmemektedir. Her ne kadar CPA nispeten uzun bir yarı ömre sahipse de (31-41 saat), genellikle her biri 100 mg'lık iki veya üç fraksiyone dozda uygulanır. Bir RKÇ'de, CPA, LHRH analogları ile karşılaştırıldığında daha kötü bir OS gösterdi (57). M1b prostat kanserinde CPA monoterapisini flutamid ile karşılaştıran düşük güçte bir randomize kontrollü çalışmada, 8,6 yıllık medyan takipte hastalığa özgü ve OS'de bir farklılık gözlenmedi (58).

Steroid Olmayan Anti-androjenler

Steroid olmayan anti-androjenler (NSAA) monoterapisi, testosteron sekresyonunu baskılamadığı için libido, genel fiziksel performans ve kemik mineral yoğunluğunun (BMD) sıklıkla korunduğu iddia edilmektedir (59). Androjen ile ilişkili olmayan farmakolojik yan etkiler ajanlar arasında farklılık gösterir. Bicalutamide; flutamide ve nilutamide göre daha uygun bir güvenlik ve tolerabilite profili gösterir (60). Her üç ajan da karaciğer toksisitesi (bazen ölümcül) nedeniyle karaciğer enzimlerinin düzenli olarak izlenmesini gerektirmektedir.

Nilutamid

Nilutamid monoterapisi kastrasyon ile karşılaştırılmamış ve monoterapi için lisanslanmamıştır. Doğrudan ilaca bağlı yan etkiler görsel rahatsızlıklar (yani karanlığa gecikmiş adaptasyon), alkol intoleransı, bulantı, ciddi interstisyel pnömonidir (potansiyel olarak yaşamı tehdit edici). Sonuç olarak nadiren kullanılır.

Flutamid

Flutamid monoterapi olarak çalışılmıştır. Flutamid bir ön ilaçtır ve aktif metabolitin yarı ömrü beş-altı saattir ve günde üç kez doz gerektirir. Önerilen toplam günlük doz 750 mg'dır. Flutamidin androjen ile ilişkili olmayan farmakolojik yan etkisi ishaldir.

Bikalutamid

Maksimum androjen blokajında kullanım için lisanslı dozaj 50 mg/gün ve monoterapi için 150 mg'dır. Farmakolojik yan etkileri çoğunlukla jinekomasti (%70) ve meme ağrısıdır (%68). Bununla birlikte, bicalutamid monoterapisi, LHRH analogları ve muhtemelen LHRH antagonistleri ile karşılaştırıldığında iyi kemik koruması sunmaktadır (59,61).

Yeni Bileşikler

Kastrasyona duyarlı hastalar belli bir zaman sonra kastrasyona dirençli hale (CRPC) geleceklerdir. Bu duruma iki ana mekanizmanın aracılık ettiği düşünülmektedir: androjen-reseptör (AR) - bağımsız ve AR-bağımlı mekanizmalar. CRPC'de, hücre içi androjen seviyesi, androjen duyarlı hücrelere kıyasla artar ve AR'nin aşırı aktivitesi gözlemlenmiştir (62). Bu, androjen aksını hedefleyen birkaç yeni bileşiğin geliştirilmesine yol açmıştır: İki lisanslı ilaç, her ikisi de mCRPC için onaylanmış abirateron asetat (AA) ve enzalutamiddir. Abirateron asetat ayrıca ADT ile birlikte hormon duyarlı prostat kanseri için onaylanmıştır.

Abirateron Asetat

Abirateron asetat (AA) bir CYP17 inhibitörüdür (17 α -hidrolaz ve 17, 20-liyaz inhibisyonunun bir kombinasyonu). AA, CYP17'yi bloke ederek, hücre içindeki testosteron düzeyini, adrenal düzeyde ve kanser hücrelerinde sentezini baskılayarak önemli ölçüde azaltır. İlaça bağlı hiperaldosteronizmi önlemek için prednizon/prednizolon ile birlikte kullanılmalıdır.

Enzalutamid

Androjen reseptörü için bicalutamide göre daha yüksek afiniteye sahip yeni bir anti-androjenidir. Non-steroidal

anti-androjenler hala AR'lerin nükleusa transferine izin verirken, enzalutamid AR transferini bloke eder ve bu nedenle olası agonist benzeri aktiviteyi bastırır.

Düşük Riskli Hastalıkta Tedavi

AS İçin Seçim Kriterleri

Düşük riskli hastalığı olan erkekler için temel risk aşırı tedavidir. ProtecT çalışmasında 1,643 hasta aktif tedavi (radikal prostatektomi veya EBRT) ve AM (active monitoring) (AS'nin daha az yoğun bir şekli) (10) arasında randomize edildi. Hem düşük hem de orta riskli hastalığı olan erkekleri içerdiği için on yıl içinde metastazlar oldukça nadirdir (%6) (4). Bu, özellikle düşük riskli hastalarda, bazı başlangıç AM'nin güvenli olduğunu doğrular.

Takip

Takip stratejisi, seri PRM'ye (en az yılda bir kez), PSA'ya (en az bir kez, her altı ayda bir) ve tekrarlanan biyopsiye (en az üç ila beş yıl arasında) dayanmaktadır. İki küçük tek merkezli çalışmada (63,64), biyopside progresyon gözlenen tüm hastaların radyolojik progresyon göstermediği ve bunun tersinin de gözlemlendiği olmuştur. Bu nedenle, mpMRG takip biyopsilerin yerine tek başına bir araç olarak kullanılamaz, ancak AS sırasında radyolojik ilerlemeyi tanımlamak ve standardize etmek açısından etkinliği üzerinde çalışılmaktadır (65).

Aktif Tedaviye Geçme

Aktif tedaviye geçme kararı, biyopsi sonuçlarında (GS, pozitif kor sayısı, kor uzunluğu) veya T evresi değişikliğine dayanmalıdır. PSA değişimi (özellikle de PSA-DT < üç yıl), daha az güçlü bir göstergedir (66,67). Aktif tedaviye geçiş hastanın isteği üzerine de olabilir. Bu AS'de hastaların yaklaşık %10'unda görülür (68).

Aktif Tedavi

Radikal Prostatektomi

SPCG-4 çalışmasında (69), düşük riskli prostat kanserinde on sekiz yıllık takipte herhangi bir nedenden ve uzak metastazdan ölümler, Bekle Gör'e kıyasla radikal prostatektomi grubunda anlamlı şekilde azalmıştır. Ancak, prostat kanserinden ölüm azalmamıştır. PIVOT çalışmasında, düşük riskli prostat kanserli erkeklerin önceden planlanmış bir altgrup analizinde, 10 yıllık takipte RP'nin, Bekle Gör'e karşı tüm nedenlere bağlı ölümleri veya prostat kanserine bağlı ölümleri önemli ölçüde azaltmadığını göstermiştir (9).

Bireysel hasta tercihleri, her zaman karar almada dikkate alınmalıdır. Düşük riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi uygulanırsa, pelvik LN diseksiyonu gerekli değildir (pN + risk \leq 5%) (70).

Radyasyon Tedavisi Politikası

ProtecT çalışması, altı aylık ADT ile kombine edilen RT'nin kansere özgü sağkalımı veya OS'yi iyileştirmediğini, ancak radikal prostatektomiye göre PFS'yi geliştirdiğini doğrulamıştır (10). Radikal prostatektomide olduğu gibi, tedavi sunma kararı klinik ilerlemenin olasılıkları, yan etkiler ve sağkalım için potansiyel fayda olasılıklarına dayanmalıdır (71). Bireysel hasta tercihleri her zaman karar almada dikkate alınmalıdır. Bu grupta RT yapılırsa, ADT'siz yükseltilmiş doz IMRT (74-80 Gy) veya HFX kullanılmalıdır. Düşük dozlu brakiterapi, hastanın kriterleri yerine getirmesi koşuluyla geçerli bir alternatiftir (Tablo 7).

Orta Riskli Prostat Kanserinde Tedavi

Küratif olmayan bir şekilde tedavi edildiğinde, orta riskli prostat kanseri, on yıllık ve on beş yıllık prostat

kanseri spesifik mortalite (PCSM) oranları sırasıyla %13 ve %19,6'dır (72).

Aktif İzlem

ProtecT çalışmasında, AM kolundaki randomize hastaların %22'si kadarı GS >6 ve %10'luk hastada PSA >10 ng/mL olmuştur (10). Bugüne kadar risk grubu tarafından sınıflandırılan hiçbir veri rapor edilmemiştir. Kanada konsensus grubu, düşük hacimde Gleason 7 (3+4) (<%10 patern 4) AS için de düşünölebileceğini bildirmiştir. Bu öneriler, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği tarafından da onaylanmıştır (73). Ancak, yeni bulgular, herhangi bir 4 paternin, Gleason 6'ya kıyasla üç kat artmış metastaz riski ile ilişkili olduğunu, 20 ng/mL'ye kadar bir prostat spesifik antijenin kabul edilebilir olduğunu göstermektedir (74,75,76). mpMRG'yi sistematik biyopsiye (özellikle füzyon biyopsi) dahil etmek, evreleme doğruluğunu artırabilir. Bununla birlikte, orta risk grubundaki AS'yi destekleyen açık kanıtlar mevcut değildir ve bu nedenle özellikle uzun yaşam beklentisi olan hastalarda bu tedavi stratejisini savunurken dikkatli olunmalıdır.

Tablo 7. Düşük riskli hastalıkta tedavi için kılavuzlar

Öneriler	Derecesi
Bekle gör	
Yaşam beklentisi <10 yıl olan asemptomatik hastalara öner	Güçlü
Aktif izlem	
Küratif tedaviye uygun düşük riskli hastalığı olanlara öner	Güçlü
Doğrulama biyopsisi öncesi mpMRG çek	Güçlü
Doğrulama biyopsisi yaparken sistematik ve füzyon biyopsi yap	Güçlü
Takipte parmakla rektal muayene, PSA ve biyopsi yap	Güçlü
İleride tedavi ihtiyacı olabileceği açısından hastayla konuş	Güçlü
Aktif tedavi	
Tedavinin toksisitesi ile hastalık progresyonunun önlenmesi arasındaki dengeyi kabul eden hastalara aktif izlemeye alternatif olarak cerrahi ve radyoterapi öner	Zayıf
Pelvik lenf nod diseksiyonu	
PLND yapma	Güçlü
Radyoterapi	
<50 cc prostatı olan, uluslararası prostatik semptom skoru düşük, düşük riskli kanser grubundaki hastalara transsüretal rezeksiyon yapılmadan düşük doz brakiterapi öner	Güçlü
Androjen baskılayıcı tedavi olmadan 74-80 Gy yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi kullan	Güçlü
Alternatif bir tedavi seçeneği olarak orta derecede hiperfraksiyon (dört haftada 60 Gy/20 fx veya altı haftada 70 Gy/28 fx) sağla	Güçlü
Diğer tedavi opsiyonları	
Sadece klinik çalışma ortamında fokal tedavi (örneğin; kriyoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason vb. gibi) bütün bez tedavisi uygula	Güçlü
mpMRG: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, PSA: Prostat spesifik antijen	

Cerrahi

Orta riskli prostat kanserli hastalar, RRP ve WW'yi karşılaştıran iki RCT (SPCG-4 ve PIVOT) sonuçları hakkında bilgilendirilmelidir. SPCG-4 çalışmasında, herhangi bir nedenden dolayı ölüm (RR: 0,71; %95 CI: 0,53-0,95), prostat kanserinden ölüm (RR: 0,38; %95 CI: 0,23-0,62) ve uzak metastazlar (RR: 0,49; %95 CI: 0,32-0,74) on sekiz takipte anlamlı olarak azaldı. PIVOT çalışmasında, orta riskli tümörleri olan erkeklerde bir alt grup analizine göre 10 yıllık takipte radikal prostatektomi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi anlamlı ölçüde azaltmıştır [HR: 0,69 (%95 CI: 0,49-0,98)], fakat prostat kanserine bağlı ölümleri azaltmamaktadır. (0,50; %95 CI: 0,21-1,21).

Orta riskli prostat kanserinde LN + olma riski %3,7-20,1 arasındadır (70). Eğer tahmini risk %5'i geçerse eLND yapılmalıdır (70). Diğer tüm durumlarda eLND ihmal edilebilir.

Radyoterapi

Orta Riskli Prostat Kanseri için Önerilen Eksternal Beam Radyasyon Tedavisi

ADT için uygun olan hastalara kısa süreli (4-6 ay) ADT ile kombine IMRT verilebilir (77,78,79). ADT için uygun olmayan (örneğin; komorbiditeler nedeniyle) veya ADT'yi kabul etmek istemeyen hastalar için (örneğin; cinsel sağlıklarını korumak için), önerilen tedavi IMRT veya VMAT'nin artmış dozda (76-80 Gy) uygulanması veya IMRT veya VMAT ve brakiterapi kombinasyonudur.

Brakiterapi Monoterapi

Düşük doz brakiterapi, tüm diğer kriterleri yerine getirmeleri koşuluyla, seçilmiş hastalara (kor yüzdesi \leq %33 ile ISUP grade 2) önerilebilir. Monoterapi olarak fraksiyone HDR brakiterapi, orta riskli prostat kanseri olan seçilmiş hastalara sunulabilir. Beş yıllık PSA kontrol oranlarının %90'ın üzerinde ve grade 3 GU toksisite oranları $<$ %5 olarak bildirilmiştir (80,81). Beraberinde ADT kullanımı hakkında bilgi veren doğrudan veri yoktur (Tablo 8).

Yüksek Riskli Lokalize Hastalığın Tedavisi

Yüksek riskli prostat kanseri olan hastalar artmış PSA başarısızlığı, sekonder tedavi ihtiyacı, metastatik progresyon ve prostat kanserinden ölüm riski altındadır. Bununla birlikte, tüm yüksek riskli prostat kanseri hastaları radikal prostatektomi sonrası eşit oranda kötü prognoza sahip değildir (82). Definitif tedavi yapılmadığında on yıllık ve on beş yıllık PCSM oranları sırasıyla %28,8 ve %35,5 civarındadır (72). Yüksek riskli prostat kanserli erkeklerin optimal tedavisi konusunda görüş birliği yoktur.

Radikal Prostatektomi

Tümörün pelvik duvara fikse olmaması veya üretral sfinkterin invazyonu olmaması şartıyla, düşük tümör hacmine sahip seçilmiş hastalarda RP uygun bir seçenektir. LN pozitifliği için tahmini risk %15-40

Tablo 8. Orta riskli hastalıkta tedavi için kılavuzlar

Öneriler	Öneri düzeyi
Aktif izlem	
Yüksek oranda metastaz riskini kabul eden seçilmiş hastalara ($<$ %10 patern 4) aktif izlem öner	Zayıf
Radikal prostatektomi	
Orta riskli ve yaşam beklentisi $>$ 10 yıl olan hastalara RP öner	Güçlü
Düşük ekstrakapsüler hastalık riski olan hastalara (nomogramlara bakınız) sinir koruyucu cerrahi öner	Güçlü
ePLND	
Orta riskli hastalıkta lenf nodu pozitifliği için tahmini risk %5'i geçerse ePLND yapın	Güçlü
Radyoterapi	
Öncesinde transüretral rezeksiyonu olmayan IPSS' i düşük ve prostat hacmi $<$ 50 mL olan hastalara düşük doz brakiterapi öner	Güçlü
EBRT 76-78 Gy toplam dozda, kısa süreli neoadjuvan ve eş zamanlı ADT (dört ila altı ay) ile kombinasyon halinde, kullan	Güçlü
ADT almak istemeyen hastalarda, EBRT dozunu arttır (76-80 Gy) veya brakiterapi ile birlikte uygula	Zayıf
Diğer	
Cryo veya HIFU gibi fokal tedavileri sadece çalışma ortamında öner.	Güçlü
ePLND: Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu, HIFU: Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, EBRT: Eksternal beam radyoterapi, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi	

olduğundan beraberinde ePLND yapılmalıdır (70). Hastalar ameliyat öncesi multi-modal tedavisinin bir parçası olabileceğini bilmelidirler.

Gleason Skoru 8-10 (ISUP Grade 4-5)

Sistemik biyopsi ile GS 8-10 olan erkeklerde organ sınırlı hastalık insidansı %26-31'dir. Biyopsi GS ile rezeke edilen örnekteki GS arasında yüksek oranda downgrading vardır (83). Birkaç retrospektif olgu serisi, biyopsisi GS >8 olan hastalarda multimodal yaklaşım (adjuvan veya kurtarıcı ADT ve/veya RT) sonrasında radikal prostatektomiden on beş yıl sonra kansere spesifik sağkalım (CSS) oranlarını % 60'ın üzerinde göstermiştir (11,84,85,86).

Prostat Spesifik Antijen >20 ng/mL

PSA >20 ng/mL olan hastalarda başlangıç tedavisi ameliyat olan multimodal bir yaklaşımla on beş yıllık CSS %70'ın üzerindedir (84).

Patolojik Olarak Doğrulanmış Lenf Nodu İnvazyonuna Sahip Olan (pN1) cN0 Hastalarında Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi geçiren ancak pN1'e sahip olduğu saptanan cN0 hastalarının on beş yıllık toplam CSS ve OS oranları %45 ve %42 olarak bildirilmiştir (87,88). Bununla birlikte, bu çok heterojen bir hasta grubudur ve ileri tedavi, risk faktörlerine göre bireyselleştirilmelidir.

Lokalize Yüksek Riskli Prostat Kanseri için External Beam Radyoterapi

Yüksek riskli lokalize prostat kanseri için, doz arttırılmış IMRT veya VMAT ve uzun süreli ADT'den oluşan yaklaşım önerilir. ADT süresini belirlerken, komorbiditeleri ve zayıf prognostik faktörlerin sayısını dikkate almak gerekir. Birkaç çalışmada EBRT ile kısa dönem ADT'nin yüksek riskli lokalize prostat kanserinde OS'yi iyileştirmediği görülmüştür (89,90) ve bu hastalar için uzun süreli ADT (en az iki ila üç yıl) önerilmektedir.

CNO'da Lenf Nodu İşinlaması

Profilaktik tam pelvik ışınlama için 1. seviye kanıt yoktur, çünkü randomize kontrollü çalışmalar, yüksek riskli olguların pelvik LN'lerin profilaktik işinlanmasından (46-50 Gy) faydalandıklarını gösteremediler (91,92). Pelvik RT'nin gerekip gerekmediğine karar vermek için ePLND yapılması (kombine prostat EBRT ve uzun süreli ADT'ye ek olarak), seviye 1 kanıtın yokluğunda tamamen deneysel kalmaktadır (Tablo 9).

Lokal İleri Prostat Kanserinin Tedavisi

Düzye 1 kanıtın yokluğunda standart tedavi tanımlanamaz. Ancak, hastanın her ikisini de alacak kadar hazır ve yeterli olması koşuluyla lokal ve sistemik tedavi kombinasyonu en iyi sonucu verir. Optimal lokal tedavi hala tartışma konusudur. Randomize kontrollü çalışmalar sadece EBRT için kullanılabilir.

Tablo 9. Yüksek riskli lokal hastalığın radikal tedavisi için kılavuzlar

Öneri	Öneri düzeyi
Radikal prostatektomi	
Yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalarda RP'yi, multi-modal tedavinin bir parçası olarak sadece on yıldan uzun bir yaşam beklentisi olanlara öner	Güçlü
ePLND	
Yüksek riskli hastalıkta ePLND yap	Güçlü
RP sırasında, işlemin devam edip etmeyeceğine veya iptal edilmesine karar vermek için lenf nodlarına yönelik frozen inceleme yapma	Güçlü
Radyoterapi	
Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalarda, uzun süreli ADT (iki ila üç yıl) ile kombinasyon halinde 76-78 Gy EBRT kullan	Güçlü
Yüksek riskli lokalize hastalığı olan hastalarda, uzun süreli ADT (iki ila üç yıl) ile kombinasyon halinde EBRT'yi brakiterapi destekli (yüksek doz oranı veya düşük doz oranı) kullanın	Zayıf
Diğer tedavi seçenekleri	
Yüksek riskli hastalara tüm bez veya fokal tedavi sunmayı	Güçlü
Asemptomatik hastalarda ADT monoterapisi kullanmayın	Güçlü
ePLND: Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu, EBRT: Eksternal beam radyoterapi, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, RP: Radikal prostatektomi	

Cerrahi

Cerrahi multimodal tedavinin bir parçası olarak bildirilmiştir (83). Retrospektif olgu serileri on beş yılda %60 CSS ve on yılda %75 OS üzerinde gösterilmiştir (83). CT3b-T4 hastalığı için prostat kanseri kohort çalışmalarında %87'nin üzerinde CSS ve %65'in üzerinde OS gösterildi (93).

Radyoterapi

Lokal ilerlemiş hastalıkta, randomize kontrollü çalışmalar, RT ile kombine edilmiş uzun süreli ADT'nin kullanımının tek başına ADT veya RT'den daha iyi OS üreteceğini açıkça ortaya koymuştur. Klinik veya patolojik node-pozitif hastalıkta RT monoterapi kötü sonuçlarla ilişkilidir (94) ve bu hastalar RT ile beraber uzun dönem ADT almalıdır. RTOG 85-31'in ortalama takip süresi 6,5 yıl olan bir alt grup analizinde, pN1 olan hastalardan derhal HT ile pelvik RT alan grupta beş yıllık ve dokuz yıllık PFS oranları sırasıyla %54 ve %10 iken tek başına radyoterapi alanlarda PFS oranları %33 ve %4'tür ($p < 0,0001$). Çok değişkenli analiz, bu kombinasyonun OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğunu gösterdi (95). Bu bulgular ayrıca STAMPEDE çalışmasında da [HR: 0,48 (%95 CI: 0,29-0,79)] doğrulanmıştır (Tablo 10) (96).

Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvan Tedavi

EBRT ile başlangıç risk sınıflandırmasına göre kısa veya uzun vadeli ADT seçilir. Radikal prostatektomi ile ilgili olarak, anahtar faktör, PSA'nın tespit edilemez

olarak kabul edilmesi için 0,1 ng/mL'nin altında olması gerektiğidir. Aksi bir durumda, kurtarma tedavisi yapılacaktır.

Radikal Prostatektomi (cN0 veya pN0) Sonrası Acil Adjuvan Radyoterapi (ART)

Üç prospektif randomize çalışmada ART'nin rolü değerlendirildi. Bu nedenle, lokal nüks riskinde olan ve PSA seviyesi $< 0,1$ ng/mL olan hastalar için iki seçenek sunulabilir.

1. Ameliyat sonrası ilk altı ay, üriner fonksiyonların düzelmesinden sonra cerrahi yatağa acil müdahale (97); veya
2. Klinik izleme PSA 0,5 ng/mL'yi geçmeden kurtarma radyoterapisi (SRT) ile müdahale (Tablo 11) (98).

Radikal Prostatektomi Biyokimyasal Nüksü

Radikal prostatektomi ile tedavi edilen 1997 ve 2400 erkeğin dahil olduğu iki çalışmada, BCR'si olanların sadece %23-34'ünde klinik nüks gelişti ve %6'sı prostat kanserinden öldü (99). Birçok çalışma, radikal prostatektomiyi takiben sadece PSA nüksünü yaşayan hastalarda metastaz ve PCSM için risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır. PSA-DT < 3 ay, SVI (pT3b), GS 8-10 veya < 3 yıl PSA nüksü yüksek metastaz riski ve PCSM riskini göstermektedir. Tersine, cerrahi sonrası üç yıldan sonra PSA nüksü, GS < 7 , patolojik organa sınırlı hastalık veya sınırlı ekstrakapsüler ekstansiyon (pT3a) ve PSA-D < 12 ay düşük metastaz riski ve PCSM'ye

Tablo 10. Lokal ileri hastalığın radikal tedavisi için kılavuzlar

Öneriler	Öneri düzeyi
RP	
Multi modal tedavinin bir parçası olarak (cT3b-T4 N0 veya herhangi bir T N1) seçilmiş hastalara RP öner	Güçlü
eLND	
eLND yap	Güçlü
RP sırasında, işlemin devam edip etmeyeceğine veya iptal edilmesine karar vermek için lenf noduna yönelik frozen inceleme gerçekleştirmeyin	Güçlü
Radyoterapi	
Lokal ilerlemiş cN0 hastalığı olan hastalarda radyoterapiyi uzun süreli ADT ile beraber ver	Güçlü
2-3 yıl boyunca uzun vadeli ADT öner	Zayıf
Diğer tedaviler	
Tüm bez tedavisi veya fokal tedavi önerme	Güçlü
ADT monoterapisini herhangi bir lokal tedaviyi almak istemeyen veya alamayan, semptomatik veya asemptomatik olan, ancak PSA ikilenme süresi < 12 ay veya PSA > 50 ng/mL olan az diferansiyel tümörü olan hastalara öner	Güçlü
eLND: Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, PSA: Prostat spesifik antijen, RP: Radikal prostatektomi	

işaret etmektedir (100). Bununla birlikte, düşük riskli alt gruptaki hastaların çoğunun herhangi bir kurtarıcı tedavi olmaksızın bile mükemmel bir sonucu olduğu vurgulanmalıdır. Yüksek risk altındaki alt gruptaki hastalar erken ve agresif kurtarıcı tedaviye ihtiyaç duyarlar (101).

Radyoterapi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens

RT sonrası PSA-nüksü olan hastalarda PSA-DT <3 ay, biyokimyasal progresyon süresi <3 yıl, biyopsi GS 8-10 veya klinik evre cT3b-T4 de yüksek metastaz riski ve PCSM'ye işaret etmektedir. Tersine, PSA-DT >15 ay, biyopsi GS <7, klinik evre <cT3a ve BCR süresi >3 yıl, düşük metastaz riski ve PCSM'ye işaret etmektedir (102).

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme prostatik yatakta lokal nüksleri saptayabilir, ancak PSA düzeyi <0,5 ng/mL olan hastalarda duyarlılığı hala tartışmalıdır (103). PSA seviyesi <1 ng/mL olduğunda kolin PET/BT mpMRG'den daha az duyarlıdır (104). Prostat spesifik membran antijen bazlı PET/BT, BCR ve PSA seviyeleri <0,5 ng/mL olan hastaların %15-58'inde pozitifdir (105).

Radikal Prostatektomi Sonrası Lokal Rekürrens

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme prostatik yatakta lokal nüksleri saptayabilir, ancak PSA düzeyi <0,5 ng/mL olan hastalarda duyarlılığı hala tartışmalıdır (103). PSA seviyesi <1 ng/mL olduğunda kolin PET/BT mpMRG'den daha az duyarlıdır (104). Prostat spesifik membran antijen bazlı PET/BT, BCR ve PSA seviyeleri <0,5 ng/mL olan hastaların %15-58'inde pozitifdir (105).

Radyoterapi Sonrası Lokal Nüks

Lokal kurtarma seçeneklerinin morbiditesi göz önüne alındığında, hastayı tedavi etmeden önce lokal nüksün histolojik kanıtının elde edilmesi gereklidir (106). Transrektal US, RT sonrası lokal nükslerin gösterilmesinde güvenilir değildir. Aksine, mpMRG mükemmel sonuçlar vermiştir (106). Tekrarlayan kanserin saptanması da kolin PET/BT ile yapılabilir (107), ancak kolin PET/BT henüz mpMRG ile karşılaştırılmamıştır. PSMA PET/BT'nin de RT sonrası lokal nükslerin saptanmasında yakın zamanda rutin kullanıma gireceği bilinmektedir (Tablo 12) (108).

PSA Rekürrenslerin Tedavisi

Radikal prostatektomi veya RT sonrası PSA nüksünde tedavinin zamanlaması ve şekli sınırlı kanıtlara dayalı bir tartışma konusudur.

Radikal Prostatektomi Sonrası PSA Rekürrensi İçin Kurtarma Radyoterapisi

Erken SRT, RP sonrası PSA artışı olan hastalarda tedavi olanağı sağlar. PSA, 0,5 ng/mL seviyesine varmadan tedavi edilen hastaların %60'ından fazlasında tespit edilemeyen PSA seviyesi (109) elde edilir ve bu da %80 oranında beş yıl sonra progresyonsuz sağkalıma tekabül eder (110). Kurtarma tedavisi almayanlara göre prostat kanseri spesifik sağkalımda üç kat artış ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$). Kurtarma RT'si de kısa bir PSA-DT olan hastalarda etkili olmuştur (101). Kurtarma RT endikasyonuna rağmen, "Bekle ve Gör" stratejisi, on iki aydan uzun PSA-DT'si olan hastalarda bir seçenek olmaya devam etmektedir (Tablo 13) (111).

RTOG 9601'den (115) elde edilen son veriler SRT'ye iki yıl bikalutamid eklenilmesinin hem CSS hem de

Tablo 11. Radikal prostatektomi sonrası adjuvan cerrahi yatak radyasyon tedavisi için üç randomize çalışmanın sonuçlarına genel bakış

Çalışma	n	Dahil edilme kriteri	Randomizasyon	PSA rekürrensi	Medyan takip (ay)	Biyokimyasal PFS	OS
SWOG 8794	431	pT3 cN0 ± CS+	60-64 Gy vs izlem	>0,4	152	10 yıl %53 vs %30 ($p<0,05$)	10 yıl %74 vs %66 ($p=0,023$)
EORTC 22911	1005	pT3 ± CS+ pN0 pT2 CS+ pN0	60 Gy vs izlem	>0,2	127	10 yıl %60,6 vs %41 ($p<0,001$)	%81 vs %77
ARO 96-02	388	pT3 (± CS+) pN0 PSA post-RP ölçülemez	60 Gy vs izlem	>0,05 + konfirmasyon	112	10 yıl %56 vs %35 ($p=0,0001$)	10 yıl %82 vs %86

PSA: Prostat spesifik antijen

OS faydalarını göstermiştir. GETUG-AFU 16'ya göre, gonadotropin salgılatıcı hormon analogu ile altı aylık tedavi beş yıllık PFS'yi önemli ölçüde artırabilir, ancak daha uzun bir takip gereklidir (Tablo 14) (116).

Adjuvan Radyoterapi ve Kurtarma Radyoterapisinin Karşılaştırılması

ART ile erken SRT'yi değerlendirmek için yapılan en büyük retrospektif çalışma, sadece pT3N0 R0/R1 hastalarını (ADT hariç tutulmuştur) içermektedir. Ameliyattan iki ve beş yıl sonra, PFS oranları sırasıyla ART için %91 ve %78 iken, SRT için %93 ve %82 idi. Alt grup analizleri, iki yaklaşım için önemli farklılıklar yansıtmamıştır. Erken kurtarma RT'nin prostat kanseri kontrolünü bozmadığı, ancak hem ART hem de SRT'de önemli bir sorun olan aşırı tedaviyi azaltmaya yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır (117).

Radyoterapi Sonrası PSA Başarısızlıklarının Yönetimi

Bu hastalarda tedavi seçenekleri ADT veya kurtarma radikal prostatektomi (SRP), kriyoterapi, interstisyel brakiterapi ve HIFU gibi lokal prosedürlerdir (118). Bu tedavi seçeneklerinin mevcut kanıtları düşük kaliteye sahip olduğundan, bu tekniklerden herhangi birinin seçimi ile ilgili güçlü tavsiyeler yapılamaz.

Kurtarma Radikal Prostatektomi

RT sonrası kurtarma radikal prostatektomi uzun geçmişe ve diğer kurtarma tedavilere göre daha iyi lokal kontrol olasılığına sahiptir. Bununla birlikte fibrozis, primer cerrahiye kıyasla artmış olası yan etkiler ve radyasyon nedeniyle zayıf yara iyileşmesi riski nedeniyle tartışmalıdır (Tablo 15).

Tablo 12. Biyokimyasal nüksü olan hastalarda görüntüleme için kılavuzlar

Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü	LE	Gücü
Görüntüleme tedavi kararlarını etkileyecekse gerçekleştirin		Güçlü
PSA \geq 1 ng/mL ise PSMA PET/BT) veya bir kolin PET/BT görüntüleme yapın	2b	Zayıf
Radyoterapi sonrası PSA nüksü		
Lokal kurtarma tedavisi için aday kabul edilen hastalarda anormal bölgeleri lokalize etmek ve biyopsi rehberlik etmek için mpMRG çekin	3	Güçlü
Küratif kurtarma tedavisi için uygun olan hastalarda pozitif lenf düğümlerini veya uzak metastazları ekarte etmek için PSMA PET/BT (varsa) veya kolin PET/BT görüntüleme yapın	2b	Güçlü
PSA: Prostat spesifik antijen, mpMRG: Multi parametrik magnetik rezonans görüntüleme		

Tablo 13. Post-prostatektomi kurtarma radyoterapisi ile ilgili seçilmiş çalışmalar

Referans	Yıl	n	Medyan FU (ay)	Pre-SRT PSA	RT dozu ADT	5 yıllık sonuç
Bartkowiak ve ark. (112)	2017	464	71	0,31	66,6 Gy	%73 vs. %56; PSA $<$ 0,2 vs. \geq 0,2 ng/mL p $<$ 0,0001
Tendulkar ve ark. (113)	2016	2460	60	0,5	66 Gy %16 ADT	SRT; PSA \leq 0,2 ng/mL %71 0,21-0,5 ng/mL %63 0,51-1,0 ng/mL %54 1,01-2,0 ng/mL %43 >2 ng/mL %37 p $<$ 0,001
Stish ve ark. (109)	2016	1106	107	0,6	68 Gy %16 ADT	%44 vs. %58; PSA \leq 0,5 vs. $>$ 0,5 ng/mL p $<$ 0,001
Soto ve ark. (114)	2012	441	36	$<$ 1 (%58)	68 Gy %24 ADT	%44/40 ADT/no ADT p $<$ 0,16
PSA: Prostat spesifik antijen, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, RT: Radyo terapi, FU: Odaklanmış ultrason						

Kurtarma Radikal Prostatektomi (SRP) Özeti

Genel olarak SRP, başlangıç klinik evrelemesi T1 veya T2, sadece düşük komorbiditesi olan, en az on yıllık bir yaşam beklentisi olan, PSA <10 ng/mL ve biyopsi GS ≤7 olan, LN tutulumu veya uzak metastatik hastalık kanıtı olmayan hastalar için düşünülmelidir (124). Bir meta-regresyon analizi, SRP'nin cerrahi olmayan yaklaşımlardan daha kötü kontinans sonuçları ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (125).

Prostatın Kurtarma Kriyoablasyonu

Onkolojik Sonuçlar

Prostatın kurtarma kriyoablasyonu (SCAP), potansiyel olarak daha düşük bir morbidite ve eşit etkinlik riskine sahip olduğundan SRP'ye alternatif olarak önerilmiştir. SCAP'ın 279 hastada mevcut sonuçlarını bildiren çok merkezli bir çalışmada, Phoenix kriterlerine göre beş yıllık BCR içermeyen sağkalım tahmini %54,5±4,9 idi. SCAP sonrası prostat biyopsisi yapılan 15/46 hastada (%32,6) pozitif biyopsiler görüldü (Tablo 16, 17) (126).

Kurtarma HIFU

Onkolojik Sonuçlar

Kurtarma HIFU, son zamanlarda radyoterapi başarısızlığında alternatif bir termal ablasyon seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. Verilerin çoğu bir yüksek hacimli merkez tarafından oluşturuldu. Ortanca takip süresi çok kısaydı ve sonuç ölçümleri standardize değildi (Tablo 18).

Kurtarma Lenf Nodu Diseksiyonu

Yeni görüntüleme yöntemleri, nodal metastazların erken tespitini kolaylaştırmaktadır (140). Pelviste (tekrarlayan) nodal metastazların cerrahi tedavisi birkaç retrospektif analizin konusu olmuştur (140). Tedavi edilen hastaların çoğunluğu BCR gösterdi, ancak klinik nüksüz ve CSS'nin on yıllık sağkalımı %70'in üzerinde bildirildi (141). Bununla birlikte, görüntüleme modalitelerinin gerçek nodal tutulumu yetersiz değerlendirdiği unutulmamalıdır. Biyokimyasal nüks oranları; cerrahi zamanı PSA düzeylerine, lokalizasyona ve pozitif nod sayısına bağlı bulundu (142). Kurtarma LND'den sonra

Tablo 14. Kurtarma tedavisini tek başına veya androjen deprivasyon tedavisi ile beraber karşılaştıran randomize kontrollü deneyler

Referans	Yıl	n	Risk grubu	Medyan FU (ay)	Rejim	Sonuç
GETUG-AFU 16 Carrie ve ark. (116)	2016	369 RT + ADT 374 RT	GS ≤7 %89, GS ≥8 %11 cNO	63	66 Gy + GnRH 6 ay 66 Gy	5 yıl PFS %80 p<0,0001 5 yıl PFS %62
RTOG 9601 Shipley ve ark. (115)	2017	384 RT + ADT 376 RT	pT2 R1, pT3 cNO	156	64,8 Gy + bikalutamid 24 ay 64,8 Gy + plasebo	12 yıl DM %14 p=0,005 12 yıl DM %23 12 yıl OS %76 p=0,04 12 yıl OS %71 12 yıl DSM %5,8 p<0,001 12 yıl DSM %13,4

ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, RT: Radyo terapi, FU: Odaklanmış ultrason

Tablo 15. En az 30 hastayı içeren seçilmiş kurtarma radikal prostatektomi olgu serilerinde peri-operatif morbidite

Referans	n	Rektal hasar	Anastomoz darlığı (%)	Clavien 3-5 (%)	Kan kaybı (mL)
Stephenson ve ark. (119)	100	15 vs. 2*	30	33 vs. 13*	-
Ward ve ark. (120)	138	5	22	-	-
Sanderson ve ark. (121)	51	2	41	6	-
Gotto ve ark. (122)	98	9	41	25	-
Heidenreich ve ark. (123)	55	2	11	3.6	360 (150-1450)

*SRP 1993 öncesi vs sonrası

lenfatik ağa RT uygulanması BCR oranını iyileştirebilir. Bu kurtarma prosedürünün gerçek etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır (Tablo 19).

Tedavi: Metastatik Prostat Kanseri

Prognostik faktörler

Yeni tanı alan metastazlı hastaların medyan sağkalımı yaklaşık 42 aydır (143). Bununla birlikte M1 popülasyonu heterojendir. Kemik metastazları, viseral metastazlar, GS, PS durumu ve başlangıç PSA'ları (144), alkalın fosfataz (145) metastaz sayısı ve yeri de dahil olmak üzere sağkalım için birkaç prognostik faktör önerilmiştir (146).

Çoğu klinik çalışmada, kemik metastazlarının sayısı ve yeri ve viseral lezyonların varlığı değerlendirilmiştir (147). Viseral metastazlar, kemik taramasındaki beşten fazla kemik metastazı, apendiküler lokasyonlar ve ISUP grade >3'ü bağımsız olarak azalmış sağkalım ile ilişkilidir (Tablo 20).

İlk Seçenek Hormonal Tedavi

Primer ADT, 50 yılı aşkın süredir standart tedavi olmuştur (47). Ne orşiektomi için ne LHRH analogu veya antagonisti için 1. seviye kanıt yoktur. Bunun istisnası omurilik kompresyonuna sahip hastalarda iki taraflı bir orşiektomi veya LHRH antagonistlerinin tercih edilmesidir.

Tablo 16. En az 50 hastalık prostat olgu serisinin seçilmiş kurtarıcı kriyoablasyonunun onkolojik sonuçları

Referans	n	Medyan FU (ay)	BCR-free oranı (%)	Time probability (yr)	Başarısızlık
Pisters ve ark. (127)	150	17	44	-	Nadir +0,2
Bahn ve ark. (128)	59	82	59	7	PSA >0,5
Ismail ve ark. (129)	100	33	73 (düşük risk)	5	ASTRO
Pisters ve ark. (126)	279	22	58	5	ASTRO and Phoenix
Williams ve ark. (130)	187	7,46 yr	39	10	Nadir +2
Spiess ve ark. (131)	450	40,8	34	-	PSA >0,5

PSA: Prostat spesifik antijen, FU: Odaklanmış ultrason

Tablo 17. En az 50 hasta dahil olmak üzere prostat olgu serisinin seçilmiş kurtarıcı kriyoablasyonunda peri-operatif morbidite, erektil fonksiyon ve idrar tutamama

Referans	n	İnkontinans (%)	Obstruksiyon/retansiyon (%)	Retroürektal fistül (%)	ED (%)
Pisters ve ark. (132)	150	73	67	1	72
Bahn ve ark. (128)	59	8	-	3,4	-
Ismail ve ark. (129)	100	13	4	1	-
Pisters ve ark. (126)	279	4,4	3,2	1,2	-
Ahmad ve ark. (133)	283	12	7	1,8	83

ED: Eretil disfonksiyon

Tablo 18. En az 20 hasta dahil olmak üzere seçilmiş kurtarma yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason olgu serilerinin onkolojik sonuçları

Referans	n	Medyan FU (ay)	BCR-free oranı (%)	Negatif biyopsi oranı
Colombel ve ark. (134)	224	15-18	-	80
Gelet ve ark. (135)	-	-	-	-
Gelet ve ark. (136)	-	-	-	-
Uchida ve ark. (137)	22	24	59 (Phoenix) (24 mo)	92 (sadece 12 biyopsi)
Berge ve ark. (138)	46	9	60,9 (9 ay)	-
Crouzet ve ark. (139)	418	42	%49 (5 yıl); %82 CSS (7 yıl)	-

FU: Odaklanmış ultrason

Kombinasyon Terapileri

Komple Androjen Blokajı

Bin iki yüz seksen altı M1b hastadan oluşan en büyük randomize kontrolü çalışma, cerrahi kastrasyon tek başına ve/veya flutamid eklenmesi arasında bir fark bulamadı (148). Bununla birlikte steroidal olmayan anti-androjen (NSAA) içeren CAB'nin, monoterapiye (cerrahi kastrasyon veya LHRH) karşı küçük bir sağkalım avantajı (<% 5) sağladığı görülmüştür (149).

NSAA

NSAA monoterapisini, kastrasyonla (medikal veya cerrahi) karşılaştıran bir Cochrane SR'ye (150) dayanarak, NSAA'nın klinik progresyon, tedavi başarısızlığı ve yan etkilere bağlı tedavi bırakılması gibi nedenlere bağlı olarak OS açısından daha az etkili olduğu düşünülmüştür. Bu derlemede yer alan çalışmaların kanıt niteliği ılımlı olarak derecelendirilmiştir.

Bir çalışmada ise OS için anlamlı fark gösterilememiştir (151). Bu incelemeler ve meta-analizler, IAD ve sürekli ADT arasındaki OS veya CSS'deki bir farkın olası olmadığı sonucuna varmıştır.

Ani vs. Ertelenmiş ADT

Semptomatik hastalarda, hemen tedavi zorunludur. Ancak, asemptomatik metastatik hastalar için kalite çalışmalarının yetersizliği nedeniyle halen tartışmalar

devam etmektedir. Ancak erken ADT, hastalık progresyonunu ve ilişkili komplikasyonları önemli ölçüde azaltmıştır (152).

Kemoterapi ile Kombine ADT

Üç büyük RKÇ yapıldı (147,153,154). Tek başına ADT ve ADT ile kombine doketaksiel (75 mg/m², her üç haftada bir) karşılaştırıldı (ADT başlangıcından itibaren üç ay içinde). Her üç çalışmada da birincil amaç OS idi (Tablo 21, 22).

Tedavi: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinin Tanımı

Serum testosteron <50 ng/dL veya 1,7 nmol/L Beraberinde

a. Biyokimyasal progresyon: PSA'da bir hafta arayla art arda 3 ölçümde %50'ye varan artış ve PSA > 2 ng/mL Ya da

b. Radyolojik progresyon: Kemik taramasında iki veya daha fazla yeni kemik lezyonu veya bir yumuşak doku lezyonu bulunmasıdır (156).

Metastatik Olmayan Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

ADT ile tedavi gören erkekler için sık yapılan PSA testi, biyokimyasal ilerlemenin daha erken saptanmasıyla sonuçlanmıştır. Bu erkeklerin yaklaşık üçte biri, kemik

Tablo 19. Küratif tedavi sonrası ikinci basamak tedavi için kılavuzlar

Lokal kurtarma tedavisi	Gücü
Radikal prostatektomi sonrası BCR için öneriler	
Biyokimyasal nüksü olan ve uygun prognostik faktörleri olan hastalara aktif izlem ve SRT öner (pT3a, biyokimyasal nüks süresi >üç yıl, PSA-DT >12 ay, Gleason skoru ≤7)	Güçlü
Toplam SRT dozu en az 66 Gy olmalı ve erken verilmelidir (PSA <0,5 ng/mL)	Güçlü
Radyoterapi sonrası BCR için öneriler	
Lokalize prostat kanseri olan yüksek oranda seçilmiş hastaları tedavi edin	Zayıf
Kurtarma radikal prostatektomi sadece deneyimli merkezlerde yapılmalıdır	Güçlü
Kanıtlanmış lokal nüksü olan hastalara HIFU, kriyocerrahi ablasyon ve kurtarma brakiterapi önermeyin	Güçlü
Sistemik kurtarma tedavisi için öneriler	
PSA-DT > 12 ay olan M0 hastalarına ADT tedavisi önermeyin	Güçlü
HIFU: Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, PSA: Prostat spesifik antijen, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi	

Tablo 20. SWOG 9346 çalışmasına dayanan prognostik faktörler

7 aylık kastrasyondan sonra prostat spesifik antijen	Medyan sağkalım
<0,2 ng/mL	75 ay
0,2 <4 ng/mL	44 ay
>4 ng/mL	13 ay

sintigrafisinde iki yıl içinde saptanabilir kemik metastazları geliştirecektir (157), ancak acil tedavinin yarar sağladığını gösteren mevcut çalışma yoktur. STRIVE çalışmasında belirgin metastazı olmayan hastalarda enzalutamid ve bikalutamid karşılaştırıldı. rPFS'de azalma görüldü fakat OS değerlendirilmedi. Bu yüzden tavsiye niteliğinde bir öneri çıkmadı (158).

Prostat Kanseri Radyografik Değerlendirmelerin İleri Nüks Saptama grubu (159) tarafından bir konsensüs bildirildi. PSA 2 ng/mL'ye ulaştığında bir kemik taraması ve bir BT taraması önerildi ve eğer bu negatif ise, PSA 5

ng/mL'ye ulaşıldığında tekrarlanmalıdır. Asemptomatik erkekler için her üç ayda bir PSA bakılmalı. Semptomatik hastalar PSA seviyesine bakılmaksızın ilgili araştırmaya tabi tutulmalıdır.

Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde ADT

Sonunda prostat kanserli erkekler, kastrasyona rağmen hastalık progresyonunun kanıtlarını gösterecektir. İki çalışma, ikinci ve üçüncü basamak tedaviler sırasında LHRH analoglarının sadece marjinal

Tablo 21. Anahtar bulgular: Kemoterapi ile birlikte hormonal tedavi

Çalışma	Popülasyon	n	Medyan FU (ay)	Medyan OS (ay)		HR	p değeri
				ADT + D	ADT		
Gravis ve ark. (154)	M1	385	50	58,9	54,2	1,01 (0,75-1,36)	0,955
ASCO GU 2015 (155)	HV: %47		82,9	60,9	46,5	0,9 (0,7-1,2)	0,44
Sweeney ve ark. (147)	M1 HV: %65	790	28,9	57,6	44	0,61 (0,47-0,8)	<0,001
STAMPEDE (153)	M1 [61%]/N+ [15%]/relaps	1,184/593 (D) 593 (D + ZA)		81 76	71 n.r.	0,78 (0,66-0,93) 0,82 (0,69-0,97)	0,006 0,022
	M1 sadece	725+362 (D)		60	45	0,76 (0,62-0,92)	0,005
-							

Tablo 22. Metastatik hastalığın birinci basamak tedavisi için kılavuzlar

Öneriler	Güçü
M1 semptomatik hastalarda, semptomları hafifletmek ve potansiyel ciddi sekel (omurilik sıkışması, patolojik kırıklar, üreteral obstrüksiyon, ekstra-iskelet metastazı) riskini azaltmak için derhal sistemik tedavi öner	Güçlü
Özellikle spinal kord kompresyonu riski veya mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalara luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) antagonistleri öner	Zayıf
M1 asemptomatik hastalarda sağkalımı iyileştirmek, progresyonu, semptomatik hale gelmeyi ertelemek ve hastalığın ilerlemesine bağlı ciddi komplikasyonları önlemek için derhal sistemik tedavi öner	Güçlü
M1 asemptomatik hastalarda, hastanın yakından izlenmesi şartıyla tedavi yan etkilerini azalttığından hastayla ertelenmiş kastrasyonu tartışınız	Zayıf
Bir LHRH agonisti ile tedavi edilen M1 hastalarında, "alevlenme" fenomeninin riskini azaltmak için kısa süreli anti-androjen öner	Zayıf
M1 hastalığı için anti-androjen monoterapisi önermeyin	Güçlü
İlk sunumu M1 hastalığı olan ve dosetaksel için yeterince uygun olan tüm hastalara kastrasyon ile birlikte kemoterapi (dosetaksel) öner	Güçlü
İlk sunumu M1 hastalığı olan ve rejime uygun olan tüm hastalara kastrasyon ile birlikte abirateron asetat artı prednizon öner	Güçlü
Aralıklı tedavi	
Asemptomatik M1 hastalarında, indüksiyon döneminden sonra PSA yanıtı olur ve ara vermek isterse aralıklı tedavi uygula	Güçlü
- M1 hastalarında, aralıklı tedavinin zamanlaması üzerine yayınlanan klinik çalışmalarda kullanılan programları takip edin - Altı ila yedi aylık tedavi sonrasında PSA seviyesi <4 ng/mL olduğunda tedaviyi durdurun - PSA seviyesi >10-20 ng/mL olduğunda (veya başlangıç seviyesine <20 ng/mL) geri döndüğünde tedaviye devam edin	Zayıf
Semptom kontrolü haricinde, bir araştırma ortamı dışında herhangi bir lokal tedavi (radyoterapi/cerrahi) ile birlikte kastrasyon kullanılmamalıdır	Güçlü
PSA: Prostat spesifik antijen	

sağkalım yararı olduğunu göstermiştir (160). Ek olarak, devam eden androjen baskılanması olan erkeklerde sonraki tüm tedaviler çalışılmıştır ve bu nedenle bu hastalarda da devam edilmelidir (Tablo 23).

Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinin Birinci Basamak Tedavisi

AA

COU-AA-302 faz III çalışmasında 1088 kemo-naif, asemptomatik veya hafif semptomatik mCRPC hastası değerlendirildi. Hastalar her ikisi de prednizonla kombine

olarak AA veya plaseboya randomize edildi (167). Visceral metastazlı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ECOG PS 0 veya 1 idi. Genel sağkalım ve radyografik PFS (rPFS) ortak birincil sonlanım noktalarıydı. Medyan 22,2 aylık takipten sonra rPFS' de anlamlı iyileşme oldu (medyan 16,5'e karşı 8,2 ay, HR: 0,52, p <0,001) ve çalışmadaki körlük kaldırıldı. Son analizde medyan 49,2 aylık takip sonunda, OS sonlanım noktası anlamlı derecede pozitif idi (34,7'ye karşılık 30,3 ay, HR: 0,81, %95 CI: 0,70-0,93, p=0,0033) (168). Mineralocorticoid fazlalığı ve karaciğer fonksiyon anormalliklerine bağlı advers olaylar (AE'ler) AA ile daha sık olmakla birlikte çoğunlukla grade 1-2

Tablo 23. Randomize kontrollü faz III – metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde ikinci basamak deneyler

Otör	Araştırma	Karşılaştırma	Seçim kriteri	Getiriler
Abirateron				
Fizazive ark. (161)	Abiraterone + prednisone HR	Placebo + prednisone	Öncesinde docetaxel. ECOG 0-2. PSA or radyografik progresyon	OS: 15,8 vs. 11,2 ay (p<0,0001) FU: 20,2 ay Radyografik PFS: değişiklik yok
de Bono ve ark. (162)				OS: 14,8 vs. 10,9 ay (p<0,001 HR: 0,65; %95 CI: 0,54-0,77) FU: 12,8 ay Radyolojik PFS: 5,6 vs. 3,6 ay
Radium-223				
Parker ve ark. (163)	Radium-223	Placebo	öncesinde docetaxel var veya yok ECOG 0-2. ≥2 semptomatik kemik metastazı Organ metastazı yok	OS: 14,9 vs. 11,3 ay (p=0,002, HR: 0,61; %95 CI: 0,46-0,81).
Cabazitaxel				
Bahl ve ark. (164)	Cabazitaxel + prednisone	Mitoxantrone + prednisone	Öncesinde docetaxel ECOG 0-2.	OS: 318/378 vs. 346/377 (odds oranı 2,11; %95 CI: 1,33-3,33) FU: 25,5 ay OS >2 y %27 vs. %16 PFS: -
de Bono ve ark. (165)				OS: 15,1 vs. 12,7 mo. (p<0,0001, HR: 0,70; %95 CI: 0,59-0,83). FU: 12,8 ay PFS: 2,8 vs. 1,4 ay (p<0,0001, HR: 0,74; %95 CI: 0,64-0,86)
Enzalutamid				
Scher ve ark. (166)	Enzalutamide	Plasebo	Öncesinde docetaxel ECOG 0-2.	OS: 18,4 vs. 13,6 ay (p<0,001 HR: 0,63; %95 CI: 0,53-0,75). FU: 14,4 ay Radyolojik PFS: 8,3 vs. 2,9 ay. HR: 0,40; %95 CI: 0,35-0,47 p<0,0001)

CI: Güven aralığı, FU: Odaklanmış ultrason

düzeyindedir. Bu çalışmanın bir alt- analizi, ilacın yaşlı popülasyonda (>75 yıl) eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (169).

Enzalutamid

PREVAIL randomize faz III çalışmasında (170) enzalutamid ve plasebo karşılaştırıldı. Viseral metastazlı erkekler seçildi, ancak sayılar küçüktü. Kortikosteroidlere izin verildi ancak zorunlu olmadı. Bin yedi yüz on yedi kemo-naif mCRPC popülasyonunda denendi ve hem ko-primer sonlanım noktalarında, hem de rPFS'de (HR: 0,186; CI: 0,15-0,23, p<0,0001) ve OS'de (HR: 0,706; CI: 0,6-0,84, p<0,001) anlamlı bir iyileşme gösterdi. Hastaların %78'inde PSA'da \geq 50'lik bir azalma görülmüştür. En yaygın AE'ler yorgunluk ve hipertansiyondur. Enzalutamid yaşlı popülasyonda (>75 yıl) (171) aynı zamanda viseral metastazı olsun veya olmasın eşit derecede etkili ve iyi derecede tolere edildi (172). Ancak, karaciğer metastazı olan erkeklerde, fark edilebilir bir fayda görülmemektedir (172). Enzalutamide, bicalutamid ile karşılaştırıldığı bir faz II çalışmada PFS'de belirgin bir iyileşme görülmüştür (15,7 ay ile 5,8 ay, HR 0,44, p<0,0001) (173).

Dosetaksel

Mitoksantron artı prednizon tedavisine kıyasla dosetaksel bazlı kemoterapi ile medyan sağkalımda 2-2,9 aylık anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir (174). Standart ilk kemoterapide dosetaksel haftada 3 kez 75 mg/m² arasında on siklus verilir. Beraberinde prednizon 5 mg BID ile verilebilir. Kontrendikasyon veya majör semptom yoksa prednizon ihmal edilebilir. Hastalar üç risk grubuna ayrıldılar: düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli sırasıyla OS'ler 25,7, 18,7 ve 12,8 ay şeklinde izlenmiştir (175).

Sipuleucel-T

2010 yılında, sipuleucel-T'nin faz III çalışması, 512 asemptomatik veya minimal semptomatik mCRPC hastasında bir sağkalım yararı göstermiştir (176). Ortanca 34 aylık takipten sonra sipuleucel-T grubunda medyan sağkalım 25,8 ay iken plasebo grubunda 21,7 ay, HR değeri 0,78 idi (p=0,03). PSA düşüşü gözlenmedi ve her iki kolda da PFS benzerdi. Sipuleucel-T, Avrupa'da mevcut değildir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015;25:232-237.
2. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, et al ; Movember Foundation's Global Action Plan Prostate Cancer Active Surveillance (GAP3) consortium. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol* 2017;14:312-322.
3. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-277.
4. Yamamoto T, Musunuru HB, Vesprini D, et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. *J Urol* 2016;195:1409-1414.
5. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1335-1341.
6. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008. 102: 10.
7. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178:2359-2364; discussion 2364-5.
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-942.
9. Wilt TJ, Joneses KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132-142.
10. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-1424.
11. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388: ;1057.
12. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-980.
13. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004;172:1871-1876.
14. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989;1:799-803.

15. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urol Int* 2016;96:373-378.
16. Chen RC, Basak R, Meyer AM, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2017;317:1141-1150.
17. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017;72:84-109.
18. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480-487.
19. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al. Development and internal validation of a novel model to identify the candidates for extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72:632-640.
20. Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:33-37.
21. Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:624-629.
22. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014;92:300-305.
23. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008;53:118-125.
24. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514-8; discussion 518.
25. Passoni NM, Fajkovic H, Xylinas E, et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int* 2014;114:503-510.
26. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 2004;172:2252-2255.
27. Iversen P, McLeod DG, See WA, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int* 2010;105:1074-1081.
28. Beyer B, Schlomm T, Tennstedt P, et al. A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;66:138-144.
29. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006019.
30. Jacobs BL, Zhang Y, Schroeck FR, et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. *JAMA* 2013;309:2587-2595.
31. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urol Int* 2016;96:373-378.
32. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003;61:982-986.
33. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015;68:216-225.
34. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1405-1418.
35. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014;110:104-109.
36. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-1239.
37. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1261-1266.
38. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol* 2005;44:265-276.
39. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol* 2012;51:963-974.
40. 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.
41. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the

- TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:451-459.
42. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315-321.
 43. Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crook J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2006;5:9-13.
 44. Galalae RM, Kovács G, Schultze J, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:81-90.
 45. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103:217-222.
 46. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;93:168-173.
 47. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:11-25.
 48. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56:1021-1024.
 49. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988;61:143-145.
 50. Scherr DS, Pitts WR Jr. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1703-1708.
 51. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161:169-172.
 52. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:220-229.
 53. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):5-9.
 54. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531-1538.
 55. Ostergren PB, Kistorp C, Fode M, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists are superior to subcapsular orchiectomy in lowering testosterone levels of men with prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Urol* 2017;197:1441-1447.
 56. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186:889-897.
 57. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18 Suppl 3:26-27.
 58. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-464.
 59. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004;22:2546-2553.
 60. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64-71.
 61. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009;104:800-805.
 62. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-4454.
 63. Walton Diaz A, Shakir NA, George AK, et al. Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol* 2015;33:202.e1-202.e7.
 64. Felker ER, Wu J, Natarajan S, et al. Serial magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: incremental value. *J Urol* 2016;195:1421-1427.
 65. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: the precise recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol* 2017;71:648-655.
 66. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810-2816.
 67. Thomsen FB, Brasso K, Berg KD, et al. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. *Ann Oncol* 2016;27:460-466.

68. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126-131.
69. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000;56:442-447.
70. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008;53:941-949.
71. Loeb S, Berglund A, Stattin P. Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1742-1749.
72. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997;79:235-246.
73. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (cancer care ontario guideline): american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34:2182-2190.
74. Morash C, Tey R, Agbassi C, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J* 2015;9:171-178.
75. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, et al. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: survival outcomes in the sunnybrook experience. *J Urol* 2016;196:1651-1658.
76. Raldow AC, Zhang D, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Risk group and death from prostate cancer: implications for active surveillance in men with favorable intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:334-340.
77. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-118.
78. Krauss D, Kestin L, Ye H, et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1064-1071.
79. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:16-22.
80. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:667-674.
81. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:672-678.
82. Walsh, P.C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol*, 1997. 158: 1623.
83. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006;176:991-995.
84. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-942.
85. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66(5 Suppl):83-94.
86. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3576-3581.
87. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:33-39.
88. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106:2603-2609.
89. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-591.
90. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-295.
91. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:7-16.
92. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25:5366-5373.
93. Magheli A, Rais-Bahrami S, Peck HJ, et al. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1311-1315.
94. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-2527.
95. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of

- the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23:800-807.
96. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Impact of node status and radiotherapy on failure-free survival in patients with newly-diagnosed non-metastatic prostate cancer: data from >690 patients in the control arm of the stampede trial. *JAMA Oncol* 2016;2:348-357.
 97. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-2027.
 98. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041.
 99. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
 100. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012;109:32-39.
 101. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299:2760-2769.
 102. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004;172:S42-46; discussion S46-7.
 103. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:378-384.
 104. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med* 2014;55:223-232.
 105. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18f-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-1190.
 106. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 2010;20:1254-1266.
 107. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:878-886.
 108. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:926-937.
 109. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, et al. Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3864-3871.
 110. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1009-1016.
 111. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011;59:893-899.
 112. Bartkowiak D, Thamm R, Bottke D, et al. Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival. *Acta Oncol* 2018;57:362-367.
 113. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, et al. Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;34:3648-3654.
 114. Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, Sandler HM. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1227-1232.
 115. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al ; NRG Oncology RTOG. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376:417-428.
 116. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:747-756.
 117. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2012;62:472-487.
 118. Heidenreich A, Semrau R, Thüer D, Pfister D. [Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy]. *Urologe A* 2008;47:1441-1446.
 119. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ Jr, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004;172:2239-2243.
 120. Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol* 2005;173:1156-1160.

121. Sanderson KM, Penson DF, Cai J, et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol* 2006;176:2025-2031; discussion 2031-2.
122. Gotto GT, Yunis LH, Vora K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol* 2010;184:136-142.
123. Heidenreich A, Ohlmann C, Özgür E, Engelmann U. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy]. *Urologe A* 2006;45:474-481.
124. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961-971.
125. Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ. Comparative oncologic and toxicity outcomes of salvage radical prostatectomy versus nonsurgical therapies for radiorecurrent prostate cancer: a meta-regression analysis. *Eur Urol Focus* 2016;2:158-171.
126. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008;180:559-563; discussion 563-564.
127. Pisters LL, Leibovici D, Blute M, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009;182:517-525; discussion 525-527.
128. Bahn DK, Lee F, Silverman P, et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. *Clin Prostate Cancer* 2003;2:111-114.
129. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int* 2007;100:760-764.
130. Williams AK, Martínez CH, Lu C, Ng CK, Pautler SE, Chin JL. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:405-410.
131. Spiess PE, Katz AE, Chin JL, et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2010;106:194-198.
132. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997;157:921-925.
133. Ahmad I, Kalna G, Ismail M, et al. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. *PLoS One* 2013;8:e69243.
134. Hamdy FC, Elliott D, le Conte S, et al. Clinical results of the prostate HIFU project. *Health Technol Assess* 2018;22:1-96.
135. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:519-528.
136. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 2004;63:625-629.
137. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. *BJU Int* 2011;107:378-382.
138. Berge V, Baco E, Dahl AA, Karlsen SJ. Health-related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. *Int J Urol* 2011;18:646-651.
139. Crouzet S, Blana A, Murat FJ, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int* 2017 119:896-904.
140. Karnes RJ, Murphy CR, Bergstralh EJ, et al. Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography. *J Urol* 2015;193:111-116.
141. Rigatti P, Suardi N, Briganti A, et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011;60:935-943.
142. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;67:852-863.
143. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "docetaxel era": data from 917 patients in the control arm of the Stampede trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015;67:1028-1038.
144. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-169.
145. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, et al. Prognostic factors for survival in noncastrate metastatic prostate cancer: validation of the glass model and development of a novel simplified prognostic model. *Eur Urol* 2015;68:196-204.
146. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-262.
147. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-746.

148. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-1042.
149. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491.
150. Kunath F, Grobe HR, Rücker G, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD009266.
151. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31:2029-2036.
152. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003506.
153. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al ; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-1177.
154. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-158.
155. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-262.
156. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
157. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-2925.
158. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2098-2106.
159. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, et al; Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014;83:664-669.
160. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-1875.
161. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-992.
162. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
163. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
164. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al; TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013;24:2402-2408.
165. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
166. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
167. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
168. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-160.
169. Roviello G, Cappelletti MR, Zanotti L, et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4636.
170. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
171. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016;27:286-294.
172. Evans CP, Higano CS, Keane T, et al. The PREVAIL study: primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70:675-683.

173. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:153-163.
174. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
175. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:203-211.
176. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2077-2085.



Biyokimyasal Nükste Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme Tetkikinin Yeri

The Role of Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging in Biochemical Recurrence

Barış Bakır

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat kanseri tedavisi sonrası biyokimyasal nüks (BKN) insidansları, on yıl takipte yaklaşık %20-35 oranlarında olmak üzere sık görülmektedir. Bu nedenle nüks hastalığın belirlenmesi ve tedavisi, önemli bir konu haline gelmiştir. Özellikle son yıllarda, ileri görüntüleme seçenekleri geliştikçe ve daha yaygın hale geldikçe BKN'nin körleme sistematik tedavisinden, hasta merkezli kişiselleştirilmiş tedavisine doğru yönelim mevcuttur. BKN olgularında, nükleer tıp görüntüleme yöntemleri klinik pratikte önemli bir rol oynamaktadır. Bununla beraber, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) tetkiki de yüksek uzaysal çözünürlüğü ile prostat bezi içerisindeki lezyon karakterizasyonunda hastalarının yönetiminde gittikçe artan bir rol almaya başlamıştır. Bu makalenin amacı çeşitli tedaviler sonrası nüks prostat kanserinin saptanmasında mpMRG bulgularını tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, biyokimyasal nüks, multiparametrik prostat MRG

Abstract

Biochemical recurrence (BCR) occurs frequently after prostate cancer treatment with incidence rates of approximately 20-35% at 10-year follow-up. Thus, detection and treatment of recurrence has become an important issue. Especially in recent years, due to the improvements and availability of advanced imaging options, there is a tendency toward patient-centered individualised treatment instead of blind systemic treatment. Nuclear medicine imaging modalities play a major role in BCR cases in clinical practice. Multiparametric prostate magnetic resonance imaging (mpMRI) with its high spatial resolution is gaining more importance in patient management in terms of lesion characterization. The aim of this article is to discuss mpMRI findings for detection of recurrent prostate cancer after various treatments.

Keywords: Prostate cancer, biochemical recurrence, multiparametric prostate MRI

Giriş

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erkeklerde en sık görülen kanser olup, kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci sebebidir (1). 2016 yılında ABD'de yaklaşık olarak 190.000 erkek prostat kanseri tanısı almış ve 26.000 erkek bu hastalık nedeniyle ölmüştür (2). Prostat kanseri için radikal prostatektomi (RP), eksternal beam radyoterapisi (EBRT), brakiterapi, androjen deprivasyon tedavisi, fokal ablasyon tedavisi veya bu

tedavilerin kombinasyonları şeklinde çeşitli tedavi opsiyonları bulunmaktadır (3). Ne yazık ki, biyokimyasal nüks (BKN) insidansları RP sonrası 10 yıl takipte %19-35 ve radyoterapi (RT) sonrası yaklaşık %20 olmak üzere sık görülmektedir (4). Bu nedenle nüks hastalığın belirlenmesi ve tedavisi disiplinler arası önemli bir konu haline gelmiştir (5). Tedavi sonrası ardışık serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri ile dikkatli takip nüks hastalık değerlendirmesinde önemli rol oynamaktadır. BKN kriterleri tedaviye göre değişiklik göstermektedir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Barış Bakır, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 533 360 57 03 E-posta: drbarisbakir@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6587-9787

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Genellikle PSA değerindeki eşik değeri üzeri (>0,2 ng/dL) seri artışlar RP sonrası BKN'nin tanımı için kullanılmaktadır (6). RT sonrası PSA değerleri genellikle tedavi tamamlanması ile birlikte aylar içinde sıklıkla sıfırdan yüksek bir değerde en alt noktaya ulaşmaktadır. Sıklıkla kullanılan Phoenix kriterine göre en alt noktadan 2,0 ng/dL artış nüks olarak tanımlanmaktadır. Bu yüzden tedavi sonrası PSA'daki artışlar BKN'nin başlangıcını tanımlamaktadır (6). İleri görüntüleme seçenekleri geliştikçe ve daha yaygın hale geldikçe BKN'nin kökleme sistematik tedavisinden, hasta merkezli kişiselleştirilmiş tedavisine doğru yönelim mevcuttur.

BKN olgularında, nükleer tıp görüntüleme yöntemleri klinik pratikte önemli bir rol oynamaktadır. Bununla beraber, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) tetkiki de yüksek uzaysal çözünürlüğü ile prostat bezi içerisindeki lezyon karakterizasyonunda hastaların yönetiminde gittikçe artan bir rol almaya başlamıştır. Anatomik sekanslar (T1 ve T2 ağırlıklı MRG) ile difüzyon ağırlıklı görüntü-MRG (DAG-MRG) ve dinamik kontrastlı-MRG'yi (DK-MRG) kapsayan fonksiyonel görüntüleme sekanslarını birleştiren multiparametrik yaklaşımın, tedavi gerektirmeyen düşük grad kanserleri atlayıp klinik önemli kanserlere tanı koymada başarısı kanıtlanmıştır. Son çalışmalar mpMRG'nin aynı zamanda nüks ya da rezidü hastalığın değerlendirilmesinde de kullanılabileceğini göstermiştir (7,8,9). Ama distorsiyona uğramış anatomi, fibrozis, cerrahi klipslerin neden olduğu artefaktlar ve MRG sinyal karakterinde farklılıklar gibi tedavi sonrası değişiklikler yorumlamayı belirgin şekilde zorlaştırmaktadır (6). Bu yüzden tedavi sonrası değişiklikler ile lokal nüksleri birbirinden ayırmak önemli bir konum kazanmaktadır.

Bu makalenin amacı çeşitli tedaviler sonrası nüks prostat kanserinin saptanmasında mpMRG bulgularını tartışmaktır.

Radikal Prostatektomi Sonrası Multiparametrik MRG

RP sonrası erkek pelvis anatomisi büyük oranda değiştiğinden bu alanı görüntüleme ile değerlendirmek önemli bir sorun haline gelmektedir. Cerrahi sonrası lokal alan değerlendirmede mpMRG kullanımı ideal yöntemlerden biridir. Çünkü mpMRG'nin fonksiyonel bileşenleri, nüks kanser, rezidü prostat dokusu, enflamatuvar doku ve fibrozis ayırımına sıklıkla olanak tanımaktadır.

RP sonrası nüks tümörler tek veya multilobule kitleler, kısmi veya çevresel kitleler ya da operasyon alanında

plak tarzı yumuşak doku kalınlaşmaları gibi çeşitli şekillerde görünebilirler. Nüks kitleler, prostatektomi sahasında mesane duvarı, retrovezikal alan, vezikoüretal anastomoz (VUA) ve membranöz üretra da dahil olmak üzere her yerde lokalize olabilirler (10). Levator ani kasları boyunca prostatektomi sahası lateral sınırları da dahil olmak üzere tutulmuş olabilir (11). Nüksler ayrıca seminal vezikül içinde veya komşuluğunda ya da vaz deferense bitişik olarak da görülebilir (12). Nüksler nodüler görünümde olma ve T2A görüntülemeye pelvik kas sinyal intensitesine göre hiperintens olma eğilimindedirler (13). Nüks, T2A görüntülemeye hafif hiperintensitesi nedeniyle düşük sinyal intensitesine sahip normal postoperatif fibrozisten genellikle ayrılabilir. DK-MRG, rezidü/nüks tümörün erken arteryel fazda kontrast tutarken fibrozisin kontrastlanmaması ya da çok yavaş kontrastlanması sebebi ile en faydalı MRG sekansıdır (7). Nüks kitleler erken arteryel ve yoğun kontrast tutulumu gösterir ve erken washout yapabilir (14). DAG-MRG cerrahi klipsler ve susceptibility artefaktları nedeniyle distorsiyona uğrayabilir. Fakat distorsiyon olmadığı durumlarda nüksler difüzyon kısıtlılığı gösterir. Yüksek gradlı tümörler düşük Apparent Diffusion Coefficient (ADC) değerleri ve yüksek b değerlerinde yüksek sinyal gösterirler (Resim 1).

RP sonrası değişen anatomiye ek olarak, dikkate alınması gereken bazı ek sinyal paternleri ve artefaktlar vardır. Radyolog, RP sonrası nüks hastalık için şüpheli alanları değerlendirirken bu tuzakları aklında tutmalıdır. Her zaman cerrahi sonrası rezidü gland dokusu ihtimali vardır ve PSA üretilen görüntülemeye de nüks hastalığı taklit edebilir (15). Rezidü glandüler doku prostat kanserini anımsatacak şekilde T2A görüntülemeye nodüler görünüm alabilir. MRG'deki fonksiyonel veriler bu benign etiyolojiyi ayırt etmede yardımcı olabilir. Rezidü dokuda DAG-MRG'de sinyal anormalliği olmaması ve DK-MRG'de erken arteryel fazda erken kontrast tutulumu izlenmemesi beklenmektedir (16) (Resim 2).

Cerrahi sonrası VUA çevresinde operasyona ve sonrasında enflamasyona sekonder granülasyon dokusu ve hemoraji bulunabilir. Granülasyon dokusu da nüks tümöre benzer görünümde T2A görüntülemeye hiperintens olarak izlenebilir ve hipervaskülariteye sekonder erken DK-MRG'de kontrast tutulumu gösterebilir (5). İleri derecede hemoraji de DK-MRG incelemeye erken kontrast tutulumu gösterebilir. Bu taklitçiler nüks hastalıktan en iyi DAG-MRG ile ayrılabilir (17). DAG-MRG'de taklitçilerin benign görünümde olması ve belirgin sinyal anormalliği göstermemesi beklenmektedir. RP sonrası fibrozis görünümü her hasta

için farklı olabilir ve nüks ile karışabilir. Yalnızca T2A görüntüleme ile lokal nüksü, nodüler formda fibrozisten ayırt etmek zordur. Fibrotik doku oldukça selüler olup DAG sekansında difüzyon kısıtlaması gösterebilir. T2A görüntülemeye ve DK-MRG görüntülemeye fibrotik doku nüks tümörden daha hipointens izlenir ve venöz fazda gecikmiş ince bir kontrastanma katmanı gösterir (18).

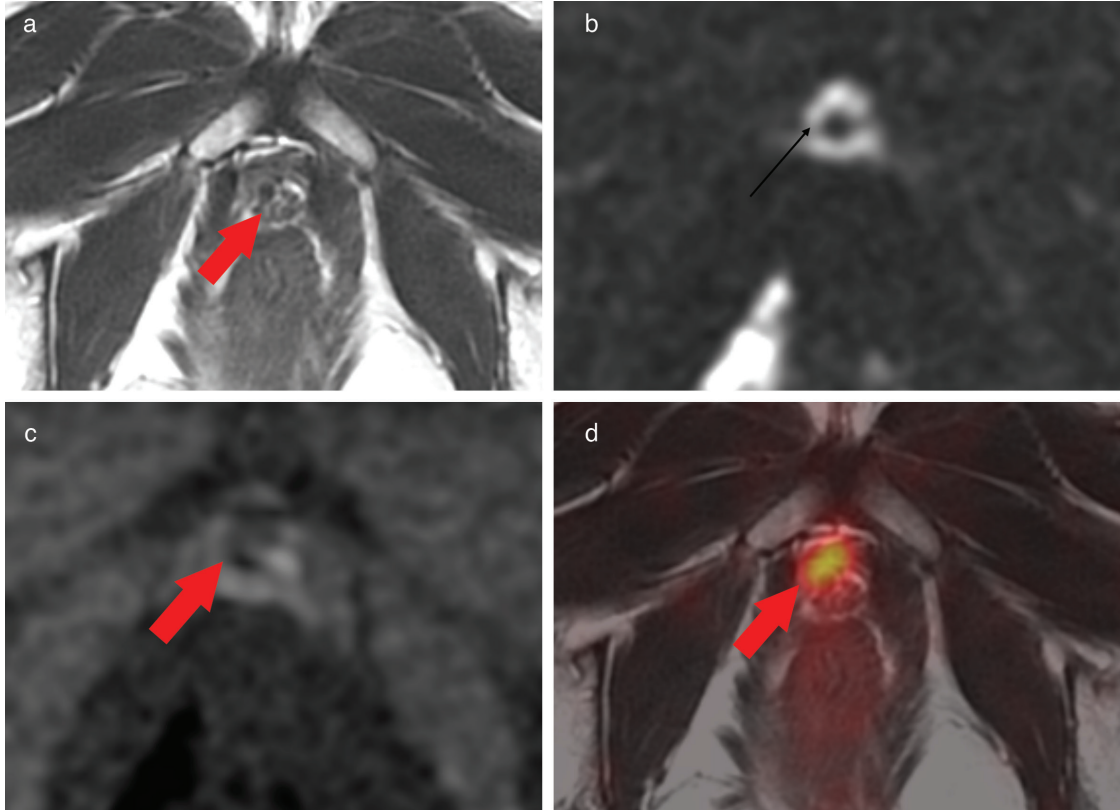
Literatürde lokal nüks tanısında mpMRG'nin duyarlılığının yüksek olduğuna dair birçok çalışma bildirilmiştir (19,20). Örnek olarak, 80 olguluk bir çalışmada RP sonrasında, duyarlılık-özgüllük T2A görüntülemeye sırasıyla %48-84 ve %52-88'den, DK-MRG+T2A görüntülemeye sırasıyla %71-100 ve %74-100'e yükselmiştir (19). Başka bir çalışmada Panecibianco ve ark. 262 yüksek riskli RP hastasında DK-MRG+T2A görüntülemenin beraber kullanılmasıyla yüksek duyarlılık, özgüllük ve doğruluk (sırasıyla %98, %94 ve %93) sonuçları bildirmişlerdir (16). DAG-MRG için ise DK-MRG kadar başarılı sonuçlar bildirilmemiştir. Gerçek

bir konsensüs bulunmamasına rağmen lokal nüksde DAG-MRG'nin duyarlılığının incelendiği bir çalışmada, DAG-MRG+T2A görüntüleme kombinasyonunda duyarlılığın %46-49 arasında olacak şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (21).

Özet olarak, RP sonrasında mpMRG ile değerlendirilme yapılırken değişen anatomi, yeni sinyal paternleri ve nüks hastalığı telkin eden anormallikler gibi dikkate alınacak çok sayıda parametre bulunmaktadır. DK-MRG görüntüleme nüks hastalık saptamada primer tümör saptanmasına göre daha fazla bilgi sağlamaktadır ve optimal görüntüleme bu 3 sekansın beraber kullanılmasıyla başarılabilir. Radyologlar sık görülen tuzakları göz önünde bulundurup zor tanımlanabilen hastalık konusunda dikkatli olmalıdırlar.

Radyoterapi Sonrası Multiparametrik MRG

RT yüksek doz iyonize radyasyonla EBRT ve/veya brakiterapinin çeşitli formlarıyla prostatı hedef almaktadır (22). Amerikan Terapötik Radyoloji ve



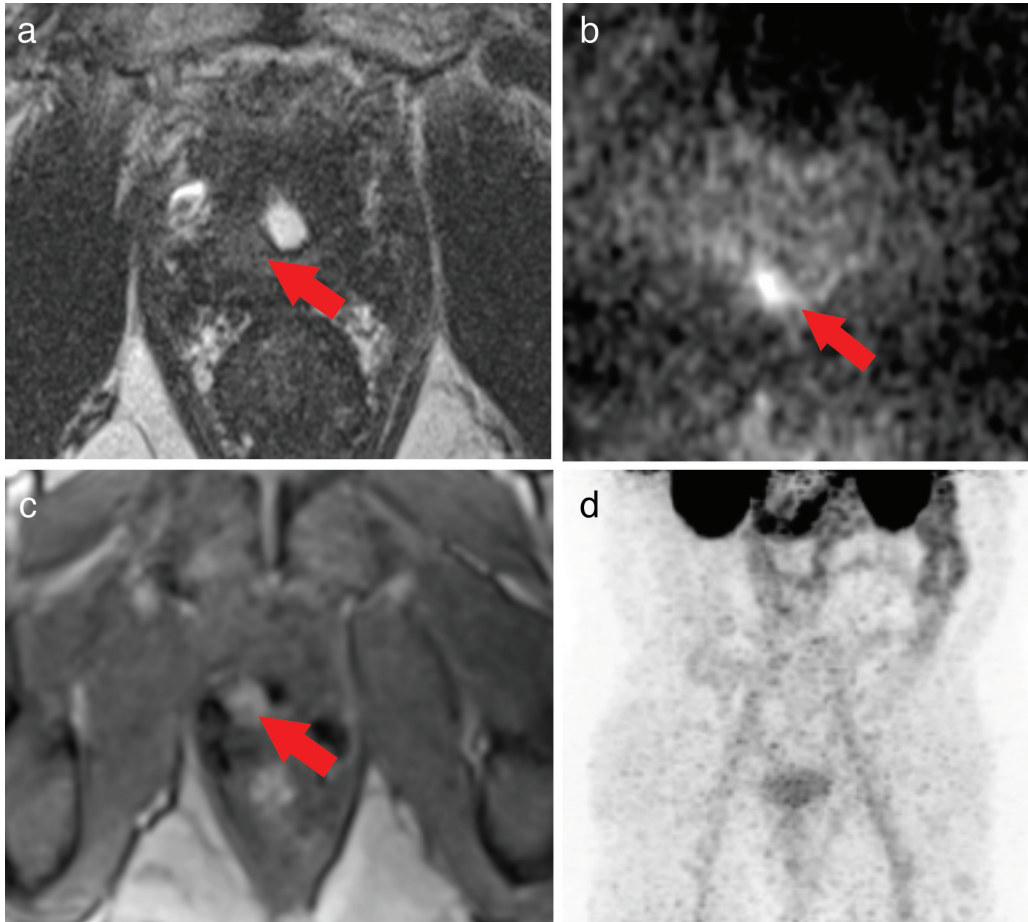
Resim 1. Radikal Prostatektomi (RP) sonrası prostat lojunda nüks tümör; T2 ağırlıklı manyetik rezonans (MR) imajda (a) ve difüzyon sekansında (b) hiperintens, ADC haritalamasında (c) hipointens olarak izleniyor. Ga-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi-MR (PET/MR) füzyon imajında (d) lezyonda belirgin PSMA tutulumu gözlenmektedir (Not: Ga-68 PSMA PET/MR füzyon imajı Cerrahpaşa Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır)

Onkoloji Derneği biyokimyasal EBRT sonrası BKN'yi en alt nokta PSA değerinden en az 2 ng/mL artış olarak tanımlamaktadır (23). BKN, RT ile tedavi edilmiş hastaların %25'inde yüksek risk tümörlü hastalarda daha da sık olmak üzere görülür (24,25).

Işınlanan prostat dokusu mpMRG'de karakteristik değişiklikler gösterir. T2A görüntülemeye radyasyon sonrası gland atrofisi ve fibrozis tüm glandda diffüz sinyal azalması olarak kendini gösterir (6). Tedavi edilmiş prostatın heterojen ve diffüz hipo-izointens sinyal özelliklerine rağmen zonal anatomi yine de ayrt edilebilir (26). Tüm prostat glandı ve seminal veziküllerin hacmi azalır (27). EBRT sonrası lokal nükste tedavi sonrası glandüler değişiklikler tanıyı zorlaştırmaktadır. T2A görüntülemeye nüks, genellikle kapsüler bir taşma

da gösterebilen nodüler bir yapı olarak izlenir (5). Bu nodüler yapı normal prostat dokusu ile kıyaslandığında görece daha hipointensir ve atrofik beze nazaran tümörün hızlı büyümesine sekonder çıkıntı şeklinde görülebilir (28). Lokal nüks yüksek ihtimalle primer tümörün orijinal lokalizasyonunda bulunur. Olguların sadece %4-9'unda başka lokalizasyonda görülür (29,30).

Tedavi sonrası prostat glandındaki değişiklikler sebebiyle, T2A görüntülemenin önemli sınırlamaları vardır. Bu sınırlamalar nedeni ile RT sonrası nüks saptanmasında mpMRG'nin fonksiyonel sekansları daha baskın bir rol oynamaktadır. DAG-MRG'de RT sonrası nüksün sinyal karakteristikleri, T2A görüntülemeye izlenen nodüler alana karşılık gelen bölgede ADC haritalamada fokal hipointensite ve yüksek b değerlerinde



Resim 2. Radikal Prostatektomi (RP) sonrası mesane tabanında sağda nüks tümör. Lezyon T2 ağırlıklı manyetik rezonans (MR) imajda (a) ve difüzyon sekansında (b) hiperintens izleniyor. Dinamik kontrastlı-MRG (DK-MRG) sekansında (c) lezyonda erken arteriyel belirgin kontrast tutulumu gözleniyor. Ga-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET/BT) tetkikinde (d) lezyon izlenmiyor (Not: Ga-68 PSMA PET/BT imajı Cerrahpaşa Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır). Lezyona yönelik yapılan MR/TRUS (Transrektal Ultrason) Füzyon Biyopsi sonucu; adenokarsinom

hiperintensite olacak şekilde primer prostat kanserinin sinyal karakteristiklerine benzemektedir (5). DK-MRG incelemenin EBRT sonrası değerlendirilmede önemi kanıtlanmıştır. Radyasyona maruz kalmış prostatın atrofi ile birlikte vaskülaritesi azalırken, nüks tümörler yüksek vasküler ağlarını korumaktadırlar (31,32). Nüks, DK-MRG incelemede tedavi edilmiş prostata göre göreceli olarak erken kontrastlanma göstermektedir ve bu bulgu T2A veya DAG bulguları ile desteklenirse daha da güçlü bir hale gelmektedir (33).

Wu ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde, hasta düzeyinde EBRT sonrası nüks saptamada çalışmaların duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %82 ve %74 olarak değerlendirilmiştir (34). Ek olarak DK-MRG, hasta bazlı analizde %90 değer ile en yüksek duyarlılığı olan sekans olarak bildirilmiştir (34). Bununla beraber, EBRT ile tedavi edilmiş bir hastada prostat kanseri nüksünü değerlendirmede optimal doğruluk ve okuyucular arasında optimal anlaşma açısından T2A görüntüleme, DK-MRG ve DAG-MRG ile multiparametrik yaklaşım gerekmektedir (6).

BKN'si olan bir hastanın brakiterapi sonrası değerlendirilmesi EBRT sonrası değerlendirme ile benzerdir. Fakat kalıcı implantların oluşturduğu artefaktlar ve tedavi sonrası PSA değerinde daha fazla görülen varyasyonlara sekonder değerlendirme zorlaşmaktadır (35).

Kullanılan radyonüklid çeşidinden bağımsız olarak seed'ler küçük pirinç tanesi boyutunda metal yapılardan oluşmakta olup eğer birbirlerine çok yakın olacak şekilde konumlanırlarsa manyetik alanı distorsiyona uğratabilmektedirler. Bu seed'ler tedavi etkileriyle gland atrofiye gittikçe prostat içerisinde tedrici periferik migrasyon göstermektedirler. Prostat T2A görüntülemesinde diffüz hipointens sinyal ve anatomik ayrımın silikleşmesi ile EBRT'ye benzer değişiklikler göstermektedir. Nüks, T2A görüntülemesinde hipointens nodül ile birlikte DAG-MRG'de difüzyon kısıtlaması ve DK-MRG'de hızlı kontrast tutulumu olarak izlenmektedir (6) (Resim 3).

Brakiterapi sonrası nüks prostat kanseri saptanmasında mpMRG'nin etkinliğini değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır. Tamada ve ark. mpMRG ile brakiterapi sonrası BKN'si olan 16 erkek hastayı değerlendirmişlerdir (36). Bu çalışmada T2A görüntüleme, DK-MRG, DAG-MRG ve mpMRG için sırasıyla %27, %50, %68 ve %77 sensitivite ve mpMRG için sektör bazlı analizde %92 spesifite bildirmişlerdir (36).

Fokal Tedavi Sonrası MpMRG

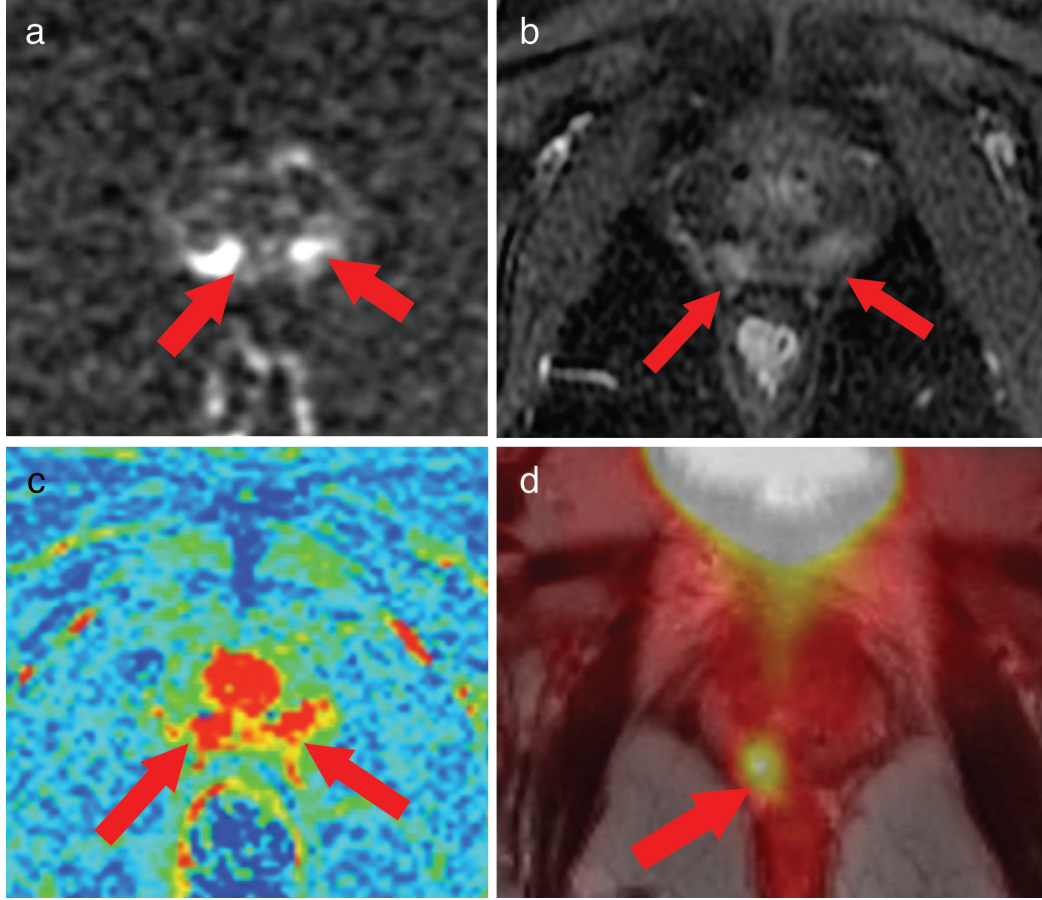
Fokal tedavi net bir kriter içine dahil edilebilen indeks tümörün direkt olarak hedeflendiği lokalize prostat kanseri hastaları için yeni yükselen bir tedavi opsiyonudur. Fokal tedavi mikrodalga, fokal lazer ablasyonu (FLA), kriyoterapi ve high intensity focused ultrasound (HIFU) gibi farklı enerjiler ile gland içerisindeki kanser hücrelerinin lokal yıkımına dayanmaktadır. Kullanılan enerji çeşidinden bağımsız olarak, takip mpMRG görüntülemesinde görülen çok sayıda tedavi sonrası değişiklikler bulunmaktadır. Bunlar tedaviye yanıtı değerlendirmede ve olası nüksün değerlendirmesinde önemlidir. Fokal tedavi sonrası, iyi tedavi yanıtı; negatif kontrol biyopsi, görüntülemesinde persiste eden lezyon yokluğu ve PSA'da en az %50 azalma olarak tanımlanmaktadır (37).

Tedavi sonrası prostatın görünümü az ya da çok tedavide kullanılan enerji çeşidine göre değişmektedir. Kriyoterapi donma-erime sikluslarını sürekli değiştirerek prostat glandı içerisinde koagülatif nekroz oluşturmaktadır. Siklulardan etkilenen vizüalize edilen alan, genellikle ölen hücrelerin oluşturduğu gerçek alandan daha geniş ve bu görüntülemelerde kriyoterapinin gerçek etkisini daha azmış gibi gösterebilmektedir (5). Tedavi alanı, çok belirgin değişmiş yapısal değişiklikler ve T2A görüntülemesinde hipointens değişiklikler göstermektedir. Isıtma için odaklanmış ultrason kullanan HIFU ile, T2A görüntülemesinde benzer heterojen hipointens sinyal değişiklikleri izlenmektedir ve tedavi alanı periferinde DK-MRG'de perfüzyon artışı gösterebilmektedir (38,39). Son olarak FLA, DAG-MRG'de difüzyon kısıtlanması ile birlikte heterojen T2 görüntülemesinde hipointens sinyal değişiklikleri göstermektedir (6).

Genellikle tüm tedaviler tedavi edilen bölgede atrofiye, T2A görüntülemesinde sinyalde azalmaya, DAG-MRG'de düşük sinyale ve DK-MRG'de ki azalmış perfüzyona neden olmaktadır (28).

Sonuç

Prostat mpMRG tedavi sonrası değişikliğin görüntülenmesinde ve BKN bağlamında lokal nüks hastalığın saptanmasında umut vaat eden bir potansiyel barındırmaktadır. MpMRG'nin primer ve nüks prostat kanseri saptanması, lokalizasyonu ve evrenmesinde kullanımı gelişmeye devam etmektedir. Prostat görüntüleme raporlayan radyolog hekim, tedavi tipleri, tedavi sonrası anatomi, nüks hastalık görünümü ve sık görülen tuzaklar ile ilgili bilgi sahibi olmalıdır. Ayrıca,



Resim 3. Prostat kanseri nedeniyle brakiterapi tedavisinden sonra prostat glandında midglan düzeyinden geçen kesitlerde her iki periferal zon posteromedialinde takip multiparametrik-manyetik rezonans (MR) görüntüleme tetkiklerinde büyüyen 2 adet nüks tümöral lezyon. Lezyonlar difüzyon ağırlıklı MR imajında (a) hiperintens olarak gözleniyor. Kontrast sonrası alınan T1 yağ baskılı sekansa (b) erken arteryal belirgin kontrast tutulumu izleniyor. Perfüzyon k-trans haritalamada (c) lezyonlar farklı renk kodunda gözleniyor. Ga-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi-manyetik rezonans (PET/MR) füzyon imajında (d) lezyonların sadece sağ tarafta olanı gözlenirken soldaki lezyon izlenmiyor (Not: Ga-68 PSMA PET/MR füzyon imajı Cerrahpaşa Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır)

radyolog hekim, hastanın PSA hikayesi, PSA ölçümleri, eski tedaviler ve bütün eski görüntüleri de içeren tüm bilgilerinin ışığında mpMRG'yi değerlendirmelidir. Bu bağlamda multidisipliner yaklaşım ve diğer disiplinler ile iletişim büyük önem taşımaktadır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7-30.
3. Oppenheimer DC, Weinberg EP, Hollenberg GM, Meyers SP. Multiparametric magnetic resonance imaging of recurrent prostate cancer. J Clin Imaging Sci 2016;6:18.
4. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005;294:433-439.
5. Gaur S, Turkbey B. Prostate MR imaging for posttreatment evaluation and recurrence. Urol Clin North Am 2018;45:467-479.
6. Mertan FV, Greer MD, Borofsky S, Kabakus IM, Merino MJ, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B. Multiparametric magnetic resonance imaging of recurrent prostate cancer. Top Magn Reson Imaging 2016;25:139-147.
7. Abd-Alazeez M, Ramachandran N, Dikaios N, et al. Multiparametric MRI for 30. detection of radiorecurrent

- prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:128-136.
8. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol* 2015;33:17.
 9. Notley M, Yu J, Fulcher AS, et al. Pictorial review. Diagnosis of recurrent prostate cancer and its mimics at multiparametric prostate MRI. *Br J Radiol* 2015;88:20150362.
 10. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009;19:761-769.
 11. De Visschere PJ, Vargas HA, Ost P, et al. Imaging treated prostate cancer. *Abdom Imaging* 2013;38:1431-1446.
 12. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231:379-385.
 13. Grant K, Lindenberg ML, Shebel H, et al. Functional and molecular imaging of localized and recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(Suppl 1):48-59.
 14. Vargas HA, Wassberg C, Akin O, Hricak H. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology* 2012;262:26-42.
 15. Panebianco V, Barchetti F, Musio D, et al. Advanced imaging for the early diagnosis of local recurrence prostate cancer after radical prostatectomy. *Biomed Res Int* 2014;2014:827265.
 16. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2013;23:1745-1752.
 17. De Visschere PJ, De Meerleer GO, Fütterer JJ, Villeirs GM. Role of MRI in follow-up after focal therapy for prostate carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1427-1433.
 18. Lopes Dias J, Lucas R, Magalhaes Pina J, et al. Post-treated prostate cancer: normal findings and signs of local relapse on multiparametric magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2015;40:2814-2838.
 19. Kitajima K, Hartman RP, Froemming AT, et al. Detection of local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy using endorectal coil MRI at 3 T: addition of DWI and dynamic contrast enhancement to T2-weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:807-816.
 20. Silverman JM, Krebs TL. MR imaging evaluation with a transrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in men who have undergone radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:379-385.
 21. Cha D, Kim CK, Park SY, et al. Evaluation of suspected soft tissue lesion in the prostate bed after radical prostatectomy using 3T multiparametric magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2015;33:407-412.
 22. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Comp Cancer Netw* 2014;12:686-718.
 23. Roach M, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-974.
 24. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol* 2015;67:1009-1016.
 25. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. Anatomical patterns of recurrence following biochemical relapse in the dose escalation era of external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2015;194:1624-1630.
 26. Sugimura K, Carrington BM, Quivey JM, Hricak H. Postirradiation changes in the pelvis: assessment with MR imaging. *Radiology* 1990;175:805-813.
 27. Coakley FV, Teh HS, Qayyum A, et al. Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. *Radiology* 2004;233:441-448.
 28. McCammack KC, Raman SS, Margolis DJ. Imaging of local recurrence in prostate cancer. *Future Oncol* 2016;12:2401-2415.
 29. Arrayeh E, Westphalen AC, Kurhanewicz J, et al. Does local recurrence of prostate cancer after radiation therapy occur at the site of primary tumor? Results of a longitudinal MRI and MRSI study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:787-793.
 30. Jalloh M, Leapman MS, Cowan JE, et al. Patterns of local failure following radiation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2015;194:977-982.
 31. Rouviere O, Valette O, Grivolat S, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor-correlation with biopsy findings. *Urology* 2004;63:922-927.
 32. Franiel T, Ludemann L, Taupitz M, et al. MRI before and after external beam intensity-modulated radiotherapy of patients with prostate cancer: the feasibility of monitoring of radiation-induced tissue changes using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence. *Radiother Oncol* 2009;93:241-245.
 33. Barchetti F, Panebianco V. Multiparametric MRI for recurrent prostate cancer post radical prostatectomy and postirradiation therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:316272.
 34. Wu LM, Xu JR, Gu HY, et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:252-264.
 35. Thompson A, Keyes M, Pickles T, et al. Evaluating the Phoenix definition of biochemical failure after (125I) prostate brachytherapy: can PSA kinetics distinguish PSA failures from PSA bounces? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:415-421.

36. Tamada T, Sone T, Jo Y, et al. Locally recurrent prostate cancer after high-dose-rate brachytherapy: the value of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging in localizing tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:408-414.
37. Barret E, Harvey-Bryan KA, Sanchez-Salas R, et al. How to diagnose and treat focal therapy failure and recurrence? *Curr Opin Urol* 2014;24:241-246.
38. Martino P, Scattoni V, Galosi AB, et al. Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). *World J Urol* 2011;29:595-605.
39. Kirkham AP, Emberton M, Hoh IM, et al. MR imaging of prostate after treatment with high-intensity focused ultrasound. *Radiology* 2008;246:833-844.



Biyokimyasal Nükste Prostat Spesifik Membran Antijeni PET/BT

Prostate-Specific Membrane Antigene PET/CT in Biochemical Recurrence

Umut Elboğa

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Öz

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen solid malignitedir. Biyokimyasal nüks, radikal tedaviden sonra serum prostat spesifik antijen (PSA) değerinin artması olarak tanımlanır, yaygın bir durumdur ve radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20-30'unda ve radyoterapi ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %60'ında görülür. Hastalar biyokimyasal nüks nedeniyle genellikle prostat yatağında bir kurtarma radyoterapisine (lokal nüks şüphesi) veya hormonal tedavi ile sistemik tedaviye yönlendirilir. Bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi ve manyetik rezonans da dahil olmak üzere konvansiyonel görüntüleme, biyokimyasal nüksü olan hastaları yeniden evrelemede düşük doğruluğa sahiptirler. Son on yılda, F-18 kolin ile pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi nükleer tıp tekniklerinin konvansiyonel tanıdan daha doğru olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte, F-18 kolin PET/bilgisayarlı tomografi (BT), radikal tedaviden sonra serum PSA'sı <0,2 ng/mL olan erken biyokimyasal nüks düşünülen hastalarda suboptimal bir duyarlılık gösterdi. Son zamanlarda, prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hedefleyen yeni bir molekül geliştirdi. PSMA, normal prostat hücreleri ile karşılaştırıldığında, prostat kanseri hücrelerinde en çok eksprese edilen membran enzimidir. PET/BT görüntüleme için radyofarmasötik olarak kullanılan PSMA ile yapılan çalışmalarda, erken hastalık nüksü tanısı, F-18 kolin PET/BT'ye göre doğruluk oranı açısından anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Literatürde radikal tedaviden sonra biyokimyasal rekürrens tanılı daha büyük hasta popülasyonlarının kullanıldığı çalışmalarda, serum PSA değerleri çok düşük olsa bile, biyokimyasal nüksü olan hastaları yeniden evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT'nin mükemmel tanılabilirliği gösterilmiştir. Yukarıda açıklanan nedenlerden ötürü, PSMA hastalığın erken relapslarını saptayabilen PET/BT görüntüleme için geliştirilmiş radyotraserler içinde mükemmel bir molekül hedefidir.

Anahtar Kelimeler: PSMA, PET/BT, biyokimyasal nüks, prostat kanseri

Abstract

Prostate cancer is the most common solid malignancy in men. The biochemical recurrence is defined as an increase in levels of prostate-specific antigen (PSA) after radical therapy. It is a common occurrence and occurs in about 20-30% of patients treated with radical prostatectomy and up to 60% in patients treated primary with external beam radiotherapy. Patients are therefore generally directed to a salvage radiotherapy on the prostate bed (suspicion of local recurrence) or to a systemic treatment with hormonal therapy. Conventional imaging, including computed tomography, bone scintigraphy and magnetic resonance, showed low accuracy values for restaging patients being biochemical recurrence. During the last decade, the nuclear medicine techniques such as positron emission tomography (PET), with F-18 choline, were found to be more accurate than conventional diagnostic tests for restaging patients with prostate cancer with progress in biochemical recurrence. However, the PET/computed tomography (CT) with choline showed a suboptimal sensitivity if performed in patients with early biochemical recurrence, in patients with low serum PSA (<0.2 ng/mL) after radical therapy. Recently, a new molecule has been developed that molecule that targets the prostate-specific membrane antigene (PSMA). The PSMA is a membrane enzyme that is mainly expressed in prostate cancer cells when compared with its expression in healthy prostate tissue. Preliminary studies with PSMA as a radiopharmaceutical for PET-CT imaging showed that its accuracy for the diagnosis of early disease recurrence was significantly higher than F-18 choline. Further studies conducted in larger patient populations with biochemical recurrence after radical therapy, showed excellent diagnostic power of Ga-68 PSMA PET/CT in restaging patients with biochemical recurrence of the disease even if serum PSA values very low. For the reasons explained above, the PSMA could be an excellent molecular target for the development of radiotracers for PET/CT imaging that could detect early relapse of disease.

Keywords: PSMA, PET/CT, biochemical recurrence, prostate cancer

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Umut Elboğa, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

E-posta: umutelboga@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3650-8258

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılı verilerine göre 161.360 yeni olgu ve 26.730 kansere bağlı ölüm beklenen, kolon kanserinden sonra erkeklerde en sık ölüme yol açan kanserdir (1). Biyokimyasal nüks (BKN), radikal prostatektomi yapılan veya küratif amaçlı radyoterapi verilen prostat kanseri hastaları için önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Tekrarlayıcı prostat kanserinin metastaz bölgelerini lokalize etme, hastaları küratif kurtarıcı tedavilere yönlendirmek açısından oldukça önemlidir. Bugün geleneksel görüntüleme yöntemlerinden tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS), abdominopelvik kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) nüksü tespit etmek için kılavuzlarda tavsiye edilir, ancak bu modaliteler tekrarlayan hastalık için oldukça sınırlı duyarlılığa sahiptirler (2).

Prostat spesifik membran antijen (PSMA), prostat kanseri hücresinde 750 amino asitten oluşan glutamat karboksipeptidaz tip 2 hücre membranı glikoproteinidir (3). PSMA, normal prostat hücrelerinde düşük derecede eksprese olurken veya hiç eksprese olmazken, prostat kanserinde yüksek derece eksprese olmaktadır (4). Ekspresyon derecesi kötü differansiye, metastatik ve androjen tedavisine dirençli karsinomlarda daha yüksektir (5,6,7). Hem primer prostat kanseri lezyonunda hem de metastatik lezyonlarda hastalığın her evresinde yüksek derecede radyofarmasötik tutulumu gözlenir. PSMA sistemik dolaşıma karışmaz ve radyofarmasötik bağlandıktan sonra endositoz yoluyla hücre içine alınır. Bu özellikleri nedeniyle PSMA, nükleer tıp uygulamaları bakımından hem prostat kanserinin görüntülenmesi hem de tedavisi için ideal nitelikte bir moleküler hedefdir. PSMA ekspresyonunun prostat kanserinin ilerlemesi durumunda daha artması sebebiyle tekrarlayan, metastatik prostat kanserlerinde geleneksel yöntemler ile saptanamayan küçük lezyonların görüntülenmesi için PSMA ile PET görüntüleme en iyi seçenek olarak son zamanlarda sıkça kullanılmaktadır (7,8,9). Daha önceleri prostat kanserinde PET/BT ile en çok kullanılan ve en iyi sonuçları olan ajan F-18-kolin idi (10,11). Metabolik PET ajanları (F-18 FDG, F-18 kolin gibi) ile karşılaştırıldığında tekrarlayan prostat kanserinin gösterilmesinde Galyum-68 (Ga-68) PSMA kullanıldığında daha yüksek oranda pozitif bulgular elde edilmektedir (12,13). Ga-68 PSMA'nın kullanıma girmesiyle dünya çapında bugüne kadar BKN nedeniyle PET/BT yapılan 3000'den fazla hasta literatüre bildirilmiştir (8,9,14,15,16). Radikal prostatektomi veya küratif amaçlı radyoterapi sonrası BKN kuşkusu bulunan hastalarda PSA düzeyleri, PSA artış

hızı ve PSA'nın ikiye katlanma zamanı ile Ga-68 PSMA PET pozitifliği arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (8,9,17,18). Ga-68 PSMA PET/BT, BKN olan hastalarda çok düşük (0,2-0,5 ng/mL) ve düşük (>0,5-1,0 ng/mL) prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinde bile hastaya özel daha iyi tedavi planı yapabilmesi için karar vermeyi sağlar (19). Bu derlemede PubMed'den anahtar kelimeler olarak PSMA, PET/BT, BKN, prostat kanseri kelimeleri kullanılarak 69 makale/derleme/metaanaliz taraması yapılmış ve Ga-68 PSMA PET/BT çalışmalarından BKN nedeniyle elde edilen klinik deneyimlerin üroonkoloji alanında prostat kanserli hasta gruplarında nasıl katkılar sağlayabileceği özetlenmeye çalışılmıştır.

Genel Bilgiler

F-18 kolin PET yaygın olarak tekrarlayan hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmıştır, ancak PSA <1,0 ng/mL düzeylerinde çok düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'nca kullanımı önerilmemektedir (20). BKN olduğunda klinik görüntüleme sonrası PSA düzeyi yükselmeden optimum tedavi başlanmalıdır. Radikal prostatektomi sonrası PSA<0,5 ng/mL iken kurtarma radyoterapisi en etkin tedavi yöntemidir (21,22). Bir çalışmada F-18 kolin uygulanan BKN'li 125 hastada PET/BT 32 hastada negatif sonuç vermesine karşın kolin negatif bu hastaların 14/32'sinde (%43,8) Ga-68 PSMA PET/BT nüks alanlarını tespit etmiştir (23).

Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT ile ilgili potansiyel sınırlamaları ya da tuzakları bilmek gerekir. Bunlardan ilki tüm prostat kanseri hücreleri PSMA'yı fazla eksprese etmeyebilir, prostat kanserli hastaların %10'dan azında PSMA negatif tümör gözlenebilir (24). Prostat kanserleri heterojen bir hastalık olduğundan PSMA'nın aşırı ekspresyon seviyesi aynı tümörde heterojen olabilir. İkincisi PSMA prostat kanserine spesifik olmayıp neovaskülarizasyon gösteren tümör hücrelerinin epitelyal yüzeyinde de aşırı ekspresyon gösterebilir (24). Akciğer, kolorektal, renal ve bir dizi diğer tümörlerde de PSMA tutulumları literatüre bildirilmiştir (25,26,27,28,29). Paget hastalığı, fibröz displazi, kırık, tiroid nodülü ve pulmoner enfeksiyon/enflamasyon gibi çeşitli benign lezyonlarda da PSMA aşırı ekspresyon gösterebilir (30,31,32,33). Fizyolojik tutulum ayrıca servikotorasik/stellat, çölyak ve sakral ganglionlarda görülebilir, küçük hacimli patolojik lenf düğümleri olarak yanlış yorumlanmaması açısından dikkatli olunmalıdır (34,35).

Doz/güvenlik profiline baktığımızda ise Ga-68 PSMA PET/BT ile ilişkili etkili radyasyon dozu 3 mSv olarak

tahmin edilmektedir. Enjekte edilen 150 MBq aktivite ile yapılan Ga-68 PSMA PET/BT çalışmasında ortalama efektif doz 2,37 mSv'dir. Bu bulgular ışığında Ga-68 PSMA ligandları ile total efektif doz prostat kanserinde diğer kullanılan F-18 kolin ve C-11 asetat gibi PET ajanlarına nazaran daha düşüktür (36). Hasta hazırlığı için gerekli özel talimatlar yoktur (FDG PET kullanıldığında gerekli açıklık durumu gibi). Hastaların çocuklarla ve çekimden sonraki 3 saate kadar hamile kadınlarla yakın temastan kaçınmaları istenir. Yeni teşhis konmuş veya nüks prostat kanserli 88 hasta ile yapılan iki prospektif klinik çalışma ile Ga-68 PSMA PET/BT'nin hastalarca çok iyi tolere edildiği hiçbir klinik yan etki gelişmediği bildirilmiştir (37).

Prostatta/Prostatektomi Yatağında Hastalığın Saptanması

MRG prostat kanserli hastada tanı esnasında evreleme için prostat bölgesini değerlendirmek ve giderek artan şekilde biyopsiye rehberlik için tercih edilen modalitedir. Radyoterapiden sonra prostat yatağında görülen sinyal yoğunluğu ve boyut değişikliği MRG yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Tedavi edilen prostat veya prostat yatağında PSMA tutulumu gösteren odak olması PET görüntülemeye lokal nüks belirtisi olarak kabul edilir. Ancak akılda tutulması gereken durum üretradaki ve mesanedeki fizyolojik birikime bağlı olarak mesaneye hemen bitişik lokal hastalığın maskelenebileceğidir. Bazı merkezler radyotraser enjeksiyonu yapacakları zaman i.v. diüretik kullanmakta, böylece ureter ve mesaneden atılan aktivitenin yoğunluğu azaltılabilmektedir. Fennessy ve ark. Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 62 erkekte 30'una radyotraser ile birlikte furosemid enjeksiyonu yapmışlardı. Furosemid yapılmayan hastaların %33'ünde bozulmuş görüntü kalitesi izlenirken furosemid yapılan grupta bu oran yalnızca %3 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar prostat yatağında furosemid yapılanlarda hastalığın varlığını ya da yokluğunu %91 olarak bildirirlerken, furosemid yapılmayan grupta bu oran %63 olarak bildirilmiştir ($p<0,015$) (38). Bu tür sonuçlara göre radyotraser enjeksiyonu ile birlikte IV furosemid uygulanması özellikle idrar yollarına ait semptomları olduğu bilinen prostat kanserli hasta grubunda pratik olarak uygulanabilir.

Görüntüleme öncesinde yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) ile tedavi alan hastalarda ek zorluklar meydana gelebilir. Prostat yatağında kaviteler oluşabileceği ve bu kavitelerde aktivitenin akümülyasyonuna bağlı hastalık alanı olarak yanlış yorumlanabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Tedavi edilen prostat veya prostat yatağı için

intraprostatik üretranın ve HIFU'ya sekonder oluşabilecek kavitelerin PET yorumu aynı bölgenin MRG incelemesinden daha fazla ölçüde fayda sağlar. Modalitelertamamlayıcı da olabilir, PET/MRG ile bu konu üzerine yapılan araştırmalardan ilk gelen sonuçlarda umut verici gözükmektedir (39). Ancak prostat yatağındaki hastalığın değerlendirilmesi PET/MRG'ye sınırlı erişilebilme imkanı ve PET/BT'de yapılan teknik değişiklikler ile prostat yatağındaki hastalığın daha iyi lokalize edilebilmesi nedeniyle halihazırda çok fazla deneyimlenememiştir. Seksen prostat kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada, BKN ile takipli 64 prostat kanserli hastaya Ga-68 PSMA enjeksiyonu sonrası ilk 8 dk'da erken dinamik görüntüleme alınmış ve hastalığın prostat yatağında tespit edilebilme oranı bu hasta grubunda %20,3'ten %29,7'ye yükselmiştir (40). Benzer başka bir çalışmada BKN nedeni ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme yapılan 203 prostat kanserli hastada erken pelvik görüntüleme yarar sağlamış, enjeksiyon sonrası 60. dakikada PET/BT bulguları ile izlenen yanlış pozitif yorumlanabilecek aktivite tutulumların erken pelvik görüntüleme ile anlamlı derecede azaltılabileceği gösterilmiştir (%15,8'e karşılık %4,5; $p<0,001$) (41).

Lenf Nodu Metastazlarının Saptanması

Nodal hastalıkta Ga-68 PSMA PET/BT'nin yüksek tanılabilirlikle hastalığı tespit ettiği kanıtlanmıştır. Yirmi üçü BKN nedeniyle olmak üzere toplam 35 prostat kanserli hastanın genişletilmiş pelvik lenf nodu disseksiyonu sonrası çıkarılan 213 lenf nodunun histopatolojik değerlendirilmesi yapılmış ve operasyon öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri histopatolojik verilere istinaden analiz edilmiştir. Bu analiz neticesinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin %94 duyarlılığa, %99 özgüllüğe, %89 pozitif öngörü değerine ve %99,5'lik negatif öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir (42).

BKN durumunda lenf nodlarında hastalığı değerlendirmek için BT ve MRG yaygın olarak kullanılmıştır. Bu modaliteler için anahtar kriterler lenf nodlarının büyüklüğü, kısa çapının 8 mm'den fazla olması, yuvarlak morfolojide olması gibi özelliklerdir. Patolojik lenf düğümlerinin boyut kriteri ile yapılan kategorizasyonunda küçük hacimli lenf nodlarının atlanması oldukça muhtemeldir. Ga-68 PSMA PET/BT ile yapılan görüntülemeye ise 2-3 mm'ye kadar kısa eksen çapına sahip lenf nodlarında dahi PSMA tutulumunun olması ile hastalığın tespitini sağlamaktadır. BKN durumunda Ga-68 PSMA PET/BT ile yapılan evrelendirmede nodal hastalığın morfolojik

görüntülemelerle yapılan evrelendirmeye göre yukarı evrelere taşındığını gösteren çalışmalar mevcuttur: Rekürren prostat kanseri nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT uygulanan 21 hastada 49 adet PSMA pozitif lenf nodu tespit edilmiştir. Bu lenf nodlarının ortalama kısa eksen çapları 5,8 mm idi (2,4-13,3 mm aralığında). Çalışmaya alınan 14 hastanın (%66,7), PSMA pozitif bulunan 18 lenf nodunda (%37) kısa eksen çapları <8 mm idi (ortalama 5,0 mm, 2,4-7,9 mm aralığında), bu nedenle konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile hiçbiri belirlenememişti (43). Bir başka çalışmada ise BKN nedeni ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme yapılan 48 hastanın incelenmesi sonucunda, histopatolojik olarak metastatik olduğu doğrulanan 68 lenf nodundan 53 tanesi (%77,9) PSMA tutulumu gösteriyordu. Morfolojik görüntülemesi yapılan bu hasta grubunda pozitif bulgu yalnızca 18 hastada (%26,9) mevcuttu (44).

Ga-68 PSMA PET/BT küçük volümlü patolojik lenf nodlarında PSMA tutulum kapasitesi ile nodal hastalık dağılımını da farklılaştırmıştır, örneğin; patolojik mezorektal lenf bezlerinin tespit edilebilme oranı oldukça yüksek oranlardadır. Yetmiş altı prostat kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada 61 hastaya BKN nedeni ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ile tarama yapıldı. 12 hastada mezorektal lenf nodları PSMA pozitifdi, bu 12 hastadan 7 tanesinde post-prostatektomi sonrası nüks gelişmiş ve kısa eksen çapı 4 mm'ye kadar olan lenf nodlarında PSMA pozitifliği elde edilmiştir (45). Ga-68 PSMA PET/BT ardarda yerleşim göstermeyen ekstrapelvik lenf nodlarını da (sıklıkla çok küçük ebatlardaki supraklavikular lenf nodunu bile) kolaylıkla belirleyebilir (Şekil 1) (46).

Metastatik Kemik Hastalığının Saptanması

Prostat kanserli hastalarda metastatik kemik hastalığı ağırlıklı olarak osteoblastik olarak izlendiğinden TVKS'de kemik metastazı odaklarında artmış aktivite birikimi gözlenir. Bu grup hastalarda BT'de sklerotik kemik lezyonlarını ve MRG'de artmış kemik sinyal anormalliklerini birçok benign durumda (kemik adacığı, vs.) benzer şekilde görebileceğimiz için yorumlamak oldukça zordur. Sklerotik kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde başka zorluklarda vardır. Lezyonlar tedaviden sonra sklerotik hale gelebilir ve erken evre progresif hastalık döneminde hafif değişiklikler gösterebilir. Metastatik kemik hastalığında diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek tanılabilirlik gösteren Ga-68 PSMA PET/BT olmuştur. Diğer modalitelerle tespit edilemeyen litik metastazların ve kemik iliğindeki metastazların saptanmasında tartışmasız en iyi görüntüleme

modalitesidir. Diğer görüntüleme modalitelerinde metastatik görünüm olmasa da Ga-68 PSMA PET/BT ile tümör ve birçok metastaz odağında PSMA'nın aşırı ekspresyonu izlenmektedir. Sistemik tedavi almayan prostat kanserli 30 hastada 154 kemik metastazı odağının incelendiği bir çalışmada lezyonların %51,9'u osteoblastik, %13,6'sı osteolitik, %14,9'u miks ve %19,5'u kemik iliği lezyonları şeklinde izlenmişti (47).

Yüz onu BKN hastası prostat kanserli toplam 140 hastanın incelendiği bir başka çalışmada PET/BT ve BT'nin tek başlarına iskelet lezyonlarının ne oranda tespit edebildikleri karşılaştırılmıştı. Yüz altmış sekiz kemik lezyonundan 103'ü Ga-68 PSMA PET/BT ve BT'de pozitif iken 65 lezyon yalnızca Ga-68 PSMA PET/BT'de pozitifdi, 10 lezyon ise sadece BT'de pozitifdi (48).

Diğer Metastatik Hastalıkların Saptanması

Lenf nodu ve kemik metastazları dışında karaciğer, akciğer ve diğer yumuşak doku metastazları daha az sıklıkla görülür. Bu lezyonların yorumlanması lenf nodu ve kemik metastazlarına göre deneyimle önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Nispeten nadir görülmesi nedeniyle bu lezyonların patolojide de senkronize



Şekil 1. Biyokimyasal nüks nedeniyle (prostat spesifik antijen: 0,67 ng/dL) Ga-68 prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi yapılan prostat kanserli hastada pelvis ve retroperitoneal alanların yanı sıra sol supraklavikuler alanda daha küçük hacimli metastatik lenf nodları da saptandı

olarak belirlenmesi zor olabilir (49). Ga-68 PSMA PET/BT nodal hastalık dağılımının anlaşılmasında yarattığı değişiklik gibi diğer az görülen metastazların alışılmadık dağılımlarının tanınmasına da katkı sağlar (50).

Ga-68 PSMA PET/BT Taramaya Hangi Faktörler Katkıda Bulunur?

Ga-68 PSMA PET/BT taramanın ana belirleyicisi serum PSA düzeyidir. Serum PSA'sı ne kadar yüksekse, Ga-68 PSMA PET/BT tarama hastalık için daha yüksek olasılıkla pozitif olacaktır. Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT çalışmalarının yaklaşık %50'si BKN nedeniyle PSA düzeyi 0,5 ng/mL altında hastalarda pozitiflik göstermektedir (51). Bu bize F-18 kolin PET/BT ile kıyaslandığında aradaki büyük farkı göstermektedir. Ga-68 PSMA PET/BT tarama pozitif iken PSA kinetiğinin (artış hızı ve ikiye katlanma zamanı) etkisine dair çalışmalarda daha az tutarlı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Küratif amaçla radikal prostatektomi veya primer radyoterapi tedavisi verilmiş 70 prostat kanserli hastanın yer aldığı bir çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT taramanın pozitifliği ile PSA kinetiği parametrelerinin ilişkisine dair yapılan çok değişkenli analiz sonucunda PSA'nın ikiye katlanma zamanının tarama pozitifliği ile en yakın ilişkili parametre olduğu bildirilmiştir (52). Bir başka çalışmada BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 32 prostat kanserli hasta değerlendirilmiştir. Ga-68 PSMA PET/BT pozitifliği; PSA seviyesi, PSA ikiye katlanma zamanı ve PSA artış hızı ile anlamlı ilişki göstermektedir (53). Diğer bir çalışmada ise PSA ikiye katlanma zamanı ve PSA artış hızı ile Ga-68 PSMA PET/BT pozitifliği arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (54). Özellikle hormonoterapiler PSMA'nın aşırı ekspresyonuna katkıda bulunmakta ve daha fazla PET/BT tarama pozitifliği ile ilişkili gözükmektedir. Bu konuya ilişkin bir çalışmada 118 prostat kanserli hastaya BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT tarama yapılmış, androjen baskılayıcı tedavi alanlarda almayanlara nazaran Ga-68 PSMA PET/BT'nin hastalığı tespit edebilme oranları Gleason skorundan bağımsız olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,038$) (55).

Hastalığın Yönetimindeki Etkisi

Retrospektif bir çalışmada 57 hastanın 42'sinde BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT tarama yapılmıştı. Bu hastaların %50,8'lik bir kısmında görüntüleme ile radyoterapi planlamasında değişiklik yapılmasına neden olmuştur (56). Daha önce radikal prostatektomi ile tedavi edilen ve kurtarma radyoterapisi yapılması planlanan BKN (PSA değerleri $\geq 0,05$ ile $< 1,0$ ng/mL

arasında) nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 70 hastanın incelendiği bir başka çalışmada 20 hastada (%28,6) hasta yönetiminde değişikliğe gidilmişti. Bu hastalardan 11'inde pelvik lenf nodlarında PSMA tutulumu izlenirken, 5 hastada prostatik fossada ve pelvik lenf nodlarında, 4 hastada ise prostatik lenf nodları ve/veya pelvik lenf nodlarında PSMA tutulumunun yanı sıra pelvis dışında PSMA tutulumu gösteren lenf nodları mevcuttu (57). Radikal prostatektomi sonrası PSA persistansı veya BKN nedeniyle radyoterapi planlaması yapılan 45 hastanın 19'unda (%42,2) Ga-68 PSMA PET/BT ile tarama sonrası radyoterapi yönetiminde değişiklik izlendi. Bu değişiklikler metastazlara yönelik kurtarma radyoterapisinin genişletilmesi, lokal rekürrens gözlenen hastalarda radyoterapide doz artırımı ve kurtarma radyoterapisinin sistemik tedavi ile değiştirilmesi şeklindeydi (58). Yine BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 131 hastanın incelendiği bir başka çalışmada 99 hastada (%76) hasta yönetiminde değişiklik meydana gelmişti. Bu değişiklikler Ga-68 PSMA PET/BT ile tarama sonrası hormonoterapinin bırakılması, hormonal manüplasyonlar, stereotaktik radyoterapi, kurtarma radyoterapisi, kurtarıcı lenf nodu disseksiyonu ve kurtarıcı lokal tedaviler şeklindeydi (59).

Habl ve ark. BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 100 prostat kanserli hasta üzerinden yaptıkları çalışmalarında yeniden TNM evrelemesinde %43, radyoterapi planlamasında ise %59 hastada değişikliğe gidildiğini bildirmişlerdir (60). Bir başka çalışmada 4 ayrı merkezden toplanan BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan prostat kanserli hastaların %62'sinde hasta yönetiminde değişiklik olduğu, ayrıca bu çalışmada birincil hastalık değerlendirmesi yapılan hasta grubu kısmında ise %21 oranında tedavi planı değişikliğine gidildiği bildirilmişti (61). Afaq ve ark. BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 100 prostat kanserli hastanın 39'unda tedavi yönetiminde değişiklik bildirmişlerdi. Bu değişiklik radikal prostatektomi ile tedavi edilen 68 hastanın 23'ünde (%33,8), küratif radyoterapi verilen 32 hastanın 16'sında (%50) gözlenmişti (54).

Dört ayrı merkezden radyoterapi ile klinik hedef hacimlerine (CTV) yönelik radyoterapi planlaması yapılan ve Ga-68 PSMA PET/BT ile değerlendirilen 270 hasta ile yapılmış bir başka çalışmada PSMA pozitif lezyonların CTV içinde yer almamasının hasta yönetiminde potansiyel etkisinin önemli olduğu bildirilmişti. Elli iki hastada (%19) belirlenen CTV alanı dışında kalan kemik ve mezorektal lenf nodlarında en az bir adet PSMA pozitifliği gözlenen lezyon sahası olduğu rapor edilmişti (62). Son olarak Calais ve ark. BKN nedeniyle 101 prostat kanserli hastada

Ga-68 PSMA PET/BT ile değerlendirme yaptıklarında tedavi yönetiminin 54 hastada (%53) görüntüleme öncesi planlamaya göre değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdi. Bununla birlikte görüntüleme sonrası hasta yönetiminde planlanan değişiklikler 29 hastada uygulanamazken geriye kalan hastalarda başarı ile uygulanmıştı (63).

Tartışma

Ga-68 PSMA PET/BT'nin BKN durumunda küratif tedaviler öncesinde yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde kullanılabileceği endikasyonu Avrupa Nükleer Tıp Derneği ile Amerika Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği'nin ortak yayınladıkları görüntüleme prosedürü kılavuzunda da yer almaktadır (64). Ancak prostat kanserine yönelik birçok üroloji ve onkoloji kılavuzlarında BKN durumunda Ga-68 PSMA PET/BT tarama önerisinde bulunulmamaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden biri prospektif randomize klinik çalışmalardan elde edilen veri eksikliğidir. Bu derlemede de incelendiği üzere birçok bilimsel çalışma retrospektif olup klinik deneyimlere ilişkin veriler paylaşılmaktadır.

Ga-68 PSMA PET/BT'de PSMA radyotraserinin farklı türlerinden PSMA-HBED yaygın olarak kullanılan ve en çok bildirilen veriye sahip olmasına karşın, diğer türler PSMA I&T ve THP-PSMA'nında klinik kullanımda PSMA-HBED için iyi birer alternatif oldukları düşünülmektedir (65). Üretim sürecinin basitleştirilmesi veya "soğuk kit" şeklinde kullanılabilmesi nedeniyle THP-PSMA gibi ajanların kullanılabilirliği artacak gibi gözükmektedir (66). F-18 ile işaretli PSMA'ya erişimin artmasıyla az miktarda veri olmasına karşın ilk veriler ışığında Ga-68 PSMA'ya nazaran BKN durumunda metastazları daha iyi tespit edebileceğimiz anlaşılmaktadır (67).

BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan prostat kanseri hastalarında PSA seviyesi 0,5 ng/mL'nin altında olsa bile yaklaşık %50 hastada PSMA pozitif lezyon tespit edilebilmesine rağmen tam olarak hangi seviyede bu görüntülemenin istenmesi konusunda konsensus sağlanamamıştır (68). Ga-68 PSMA PET/BT'nin post fokal tedavi olan HIFU sonrası kalan prostat bezi hacmindeki farklılık nedeniyle hangi PSA seviyelerinde yapılabileceğini belirlemek de oldukça zordur.

Ga-68 PSMA PET/BT ile hasta yönetiminde değişiklikler izlenmekle birlikte hastaların bu durumdan ne kadar fayda sağladıklarına dair geniş çalışmalar mevcut değildir. Son zamanlarda bu amaçla yapılan sonuç tabanlı araştırmalar gözlenmektedir. Örneğin; PSMA pozitif lezyonların rehberliğinde radyoterapi

sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, 29 hastaya BKN sonrası Ga-68 PSMA PET/BT yapıldıktan sonra prostat yatağına yoğunluk modülasyonlu radyoterapi veya metastazlara 3D konformal radyoterapi uygulandı. 8,3 ay ortalama takip süresi sonrası PSA düzeyinde (ortalama 1,47'den 0,58 ng/mL'ye) anlamlı düşüş gözlemlendi. Yalnızca 2 hastada radyoterapi sahası dışında progresif hastalık gelişti. Genel olarak bu çalışma neticesinde PSMA rehberliğinde radyoterapinin efektif lokal kontrolü sağlamada ve PSA düzeyi açısından anlamlı tedavi cevabı oluşturmada etkin olduğu gösterilmiştir (69). Bir başka çalışmada 23 prostat kanserli hastada Ga-68 PSMA PET/BT eşliğinde radyoterapi planı sonrası PSA yanıtı değerlendirilmişti. Post-radyoterapi sonrası 23 hastanın 22'sinde PSA azalırken, ortalama PSA düzeyi 2,75'den 1,37 ng/mL'ye düşmüştü (62).

Sonuç olarak prostat kanserinde F-18 kolin PET/BT görüntüleme radikal tedaviler sonrasında BKN'si olan hastada rekürren hastalığın gösterilmesinde PSA <1,0 ng/mL düzeylerinde Ga-68 PSMA PET/BT'ye nazaran düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle tercih edilmemektedir. BKN durumunda çok düşük PSA düzeylerinde (PSA ≤0,05) bile PSMA bazlı PET/BT ve PET/MR görüntüleme ile metastazların çok iyi tespit edilebilmesi bu modalitenin önemi artarak kullanılmaya devam edeceğini düşündürmektedir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67:7-30.
2. Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur Radiol 2010;20:1254-1266.
3. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate specific membrane antigen. Current Topics in Medicinal Chemistry 2013;13:951-962.
4. Vargas HA, Grimm J, O FD, Sala E, Hricak H. Molecular imaging of prostate cancer: translating molecular biology approaches into the clinical realm. Eur Radiol 2015;25:1294-1302.
5. Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:819-823.
6. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem 2004;91:528-539.
7. Schafer M, Bauder-Wust U, Leotta K, et al. A dimerized ureabased inhibitor of the prostate-specific membrane

- antigen for Ga-68 PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res* 2012;2:23.
8. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
 9. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid Ga-68 PSMA Ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-674.
 10. Morigi JJ, Stricker PD, Van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18Ffluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-1190.
 11. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. [68Ga]Gallium labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1085-1086.
 12. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11-20.
 13. Yu CY, Desai B, Ji L, Groshen S, Jadvar H. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis of literature. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4:580-601.
 14. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of 68Gallium-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.
 15. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:926-937.
 16. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of 68GaPSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1258-1268.
 17. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-1294.
 18. Demirkol MO, Acar O, Ucar B, Ramazanoglu SR, Saglican Y, Esen T. Prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: impact on clinical decision making process. *Prostate* 2015;75:748-757.
 19. Rauscher I, Düwel C, Haller B, et al. Efficacy, predictive factors, and prediction nomograms for Ga-68 labeled prostate-specific membrane antigen-ligand positron-emission tomography/computed tomography in early biochemical recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *European Urology* 2018.
 20. Guidelines for imaging in patients with biochemical failure. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAUGuidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf> accessed 12.3.18.
 21. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65:1034-1043.
 22. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:104-111.
 23. Bluemel C, Krebs M, Polat B, et al. Herrmann K. Ga-68 PSMA-PET/CT in patients with biochemical prostate cancer recurrence and negative 18F-Choline-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:515-521.
 24. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, et al. Ga-68 PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: how we review and report. *Cancer Imaging* 2016;8;16:14.
 25. Schwenck J, Tabatabai G, Skardelly M, et al. In vivo visualization of prostatespecific membrane antigen in glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:170-171.
 26. Verburg FA, Krohn T, Heinzel A, et al. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [Ga-68]PSMA-HBED-CC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1622-1623.
 27. Rowe SP, Gorin MA, Hammers HJ, et al. Imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma with PSMA targeted (18) F-DCFPyL PET/CT. *Ann Nucl Med* 2015;29:877-882.
 28. Pyka T, Weirich G, Einspieler I, et al. Ga-68 PSMA HBED PET for differential diagnosis of suspicious lung lesions in patients with prostate cancer. *J Nucl Med* 2016;57:367-371.
 29. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:795-796.
 30. Gykiere P, Goethals L, Everaert H. Healing sacral fracture masquerading as metastatic bone disease on a 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:e346-347.
 31. Kanthan GL, Drummond J, Schembri GP, et al. Follicular thyroid adenoma showing avid uptake on 68Ga PSMAHBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:331-332.
 32. Kobe C, Maintz D, Fischer T, et al. Prostate-specific membrane antigen PET/CT in splenic sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2015;40:897-898.
 33. Rischpler C, Maurer T, Schwaiger M, et al. Intense PSMA-expression using (68)Ga-PSMA PET/CT in a paravertebral schwannoma mimicking prostate cancer metastasis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:193-194.
 34. Beheshti M, Rezaee A, Langsteger W. 68Ga-PSMAHBED uptake on cervicothoracic (Stellate) -ganglia, a common pitfall on PET/CT. *Clin Nucl Med* 2017;42:195-196.

35. Rischpler C, Beck TI, Okamoto S, et al. 68Ga-PSMAHBED-CC uptake in cervical, coeliac and sacral ganglia as an important pitfall in prostate cancer PET imaging. *J Nucl Med* 2018;59:1406-1411.
36. Pfof CH, Ziegler S, Graner FP, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of (68)Ga-PSMA HBED-CC—a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1962-1970.
37. Nielsen JB, Zacho HD, Haberkorn U, et al. A comprehensive safety evaluation of 68Ga-labeled ligand prostate-specific membrane antigen 11 PET/CT in prostate cancer: the results of 2 prospective, multicenter trials. *Clin Nucl Med* 2017;42:520-524.
38. Fennessy N, Lee J, Shin J, et al. Frusemide aids diagnostic interpretation of 68Ga-PSMA positron emission tomography/CT in men with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017;61:739-744.
39. Freitag MT, Radtke JP, Afshar-Oromieh A, et al. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in 68Ga-PSMA-11-PET or PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:776-787.
40. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. Early dynamic imaging in 68Ga-PSMA-11 PET/CT allows discrimination of urinary bladder activity and prostate cancer lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:765-775.
41. Uprimny C, Kroiss AS, Fritz J, et al. Early PET imaging with [68]Ga-PSMA-11 increases the detection rate of local recurrence in prostate cancer patients with biochemical recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1647-1655.
42. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate* 2015;75:1934-1940.
43. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[68Ga(HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1794-1800.
44. Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, et al. Value of Ga-68 PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. *J Nucl Med* 2016;57:1713-1719.
45. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, et al. See the unseen: mesorectal lymph node metastases in prostate cancer. *Prostate* 2016;76:776-780.
46. Queiroz MA, Viana P, Santos A, et al. Clinical impact of 68Ga-PSMA PET/CT in a patient with biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2016;41:e417-419.
47. Janssen JC, Woythall N, Meißner S, et al. [68Ga]PSMAHBED-CC uptake in osteolytic, osteoblastic, and bone marrow metastases of prostate cancer patients. *Mol Imaging Biol* 2017;19:933-943.
48. Sachpekidis C, Bäumer P, Kopka K, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:904-912.
49. Pyka TJ, Weirich G, Einspieler I, et al. 68Ga-PSMAHBED-CC PET for differential diagnosis of suggestive lung lesions in patients with prostate cancer. *Nucl Med* 2016;57:367-371.
50. Große Hokamp N, Kobe C, Linzenich E, et al. Solitary PSMA-positive pulmonary metastasis in biochemical relapse of prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2017;42: 406-407.
51. Rauscher I, Düwel C, Haller B, et al. Efficacy, predictive factors, and prediction nomograms for 68Ga-labeled prostate-specific membrane antigen-ligand positron emission tomography/computed tomography in early biochemical recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2018;73:656-661.
52. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-1294.
53. Bluemel C, Krebs M, Polat B, et al. Ga-68 PSMA-PET/CT in patients with biochemical prostate cancer recurrence and negative 18F-choline-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:515-521.
54. Afaq A, Alahmed S, Chen SH, et al. Impact of Ga-68 prostate-specific membrane antigen PET/CT on prostate cancer management. *J Nucl Med* 2018;59:89-92.
55. Einspieler I, Rauscher I, Düwel C, et al. Detection efficacy of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after primary radiation therapy defined by phoenix criteria. *J Nucl Med* 2017;58:1081-1087.
56. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al. (68)GaPSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:34-41.
57. Van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, et al. (68) GaPSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int* 2016;117:732-739.
58. Bluemel C, Linke F, Herrmann K, et al. Impact of Ga-68 PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy. *EJNMMI Res* 2016;6:78.
59. Albinetti S, Artigas C, Aoun F, et al. Clinical impact of Ga-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostatespecific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int* 2017;120:197-203.
60. Hahl G, Sauter K, Schiller K, et al. 68Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate* 2017;77:920-927.

61. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The impact of Ga-68 PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med* 2018;59:82-88.
62. Calais J, Czernin J, Cao M, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/ CT mapping of prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy in 270 patients with a PSA level of less than 1.0 ng/mL: impact on salvage radiotherapy planning. *J Nucl Med* 2018;59:230-237.
63. Calais J, Fendler WP, Eiber M, et al. Impact of 68GaPSMA-11 PET/CT on the management of prostate cancer patients with biochemical recurrence. *J Nucl Med* 2018;59:434-441.
64. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1014-1024.
65. Berliner C, Tienken M, Frenzel T, et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [68Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [68Ga]PSMA HBED-CC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:670-677.
66. Derlin T, Schmuck S, Juhl C, et al. Imaging characteristics and first experience of [68Ga]THP-PSMA, a novel probe for rapid kit-based Ga-68 labeling and PET imaging: comparative analysis with [68Ga]PSMA I&T. *Mol Imaging Biol* 2018; doi:10.1007/s11307-018-1160-1168.
67. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection efficacy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2018. pii: jnumed.118.212233.
68. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1258-1268.
69. Henkenberens C, von Klot CA, Ross TL, et al. (68)GaPSMA ligand PET/CT-based radiotherapy in locally recurrent and recurrent oligometastatic prostate cancer: early efficacy after primary therapy. *Strahlenther Onkol* 2016;192:431-439.



Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Sistemik Tedavi

Systemic Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Özgecan Dülğar, Mesut Yılmaz, Deniz Tural

Sağlık Bilimleri Üniveristesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat kanseri, erkeklerde kanserden ölümlerin en sık ikinci sebebidir. Prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesi androjen bağımlıdır. Bu sebeple androjen baskılayıcı tedaviler prostat kanseri tedavisinin temelini oluşturur. Fakat hastalık bir süre sonra kastrasyona dirençli hale gelir. Kastrasyon dirençli hastalıkta kemikler ve lenf nodları en sık metastaz bölgeleridir. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri ölümcül bir hastalıktır, sistemik tedavi gerektirir. Kemoterapi, hormonal tedaviler, immünoterapi ve hedefe yönelik radyonüklid tedaviler hastalık kontrolü için kullanılabilir. **Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, kemoterapi, hormonoterapi, immünoterapi

Abstract

Prostate cancer is the second leading cause of cancer death in men. Tumor growth and progression are androgen-dependent; for this reason, androgen deprivation therapy has been the main therapeutic intervention for treatment of prostate cancer. However, the disease becomes castration-resistant after a period of time. In castration-resistant prostate cancer, the most common metastatic sites are bones and lymph nodes. Metastatic castration-resistant prostate cancer is a fatal disease requiring systemic treatment. Chemotherapy, hormonal therapy, immunotherapy, and radionuclide therapy can be used to achieve control of the disease. **Keywords:** Prostate cancer, chemotherapy, hormonotherapy, immunotherapy

Giriş

Prostat kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde androjen hormonlar ana düzenleyicidir. Testosteron, dolaşımdaki ana androjendir (1). Adrenal steroidlerden periferik dönüşümle sentezlenebilirken asıl olarak testislerden salgılanır (1). Serbest testosteron prostat hücresi içine girdikten sonra %90'ı 5 α -redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. DHT, androjen reseptörüne 5 kat daha yüksek afinite ile bağlanır (1). Hastalığın erken dönemlerinde medikal veya cerrahi olarak kandaki androjen seviyesini düşürmek faydalı olsa bile hastalık bir süre sonra kastrasyona dirençli hale gelir. Kastrasyon dirençli hastalıkta kemikler ve lenf nodları en sık metastaz bölgeleridir. Metastatik hastalıkta ağrı

başta olmak üzere tüm semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) tedavisinde ilk olarak mitoksantron-prednizon tedavisinin palyasyon sağlamakta etkinliğinin gösterilmesiyle kemoterapi kullanıma girmiştir (2). Sonrasında dosetaksel tedavisinin mitoksantrona kıyasla sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir (3). Dosetaksel sonrası progrese hastalıkta kabazitaksel kullanımı sağkalım katkısı sağlamıştır (4). Androjen sentez blokajı ile etkili olan abireteron ve androjen reseptör blokajı yapan enzalutamid sağkalım üzerine etkinliği olan diğer ajanlardır (5,6). Sağkalımı artırmak ve palyasyonu sağlamak için yeni tedavi ajanları ile çalışmalar sürmektedir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Özgecan Dülğar, Sağlık Bilimleri Üniveristesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: ozgecandr@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0678-4024

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Tanımlar

Androjen Blokajı

Androjenlerin testiküler sekresyonunu engellemek veya reseptör seviyesinde inhibe etmek olarak tanımlanır. Her iki yöntemin birlikte kullanılması maksimal androjen blokajını tanımlar. Bu amaçla luteinizan hormon serbestleyici hormon agonistleri, antiandrojenler ve bilateral orşiektomi kullanılan yöntemlerdir.

Kastrasyon Seviyesi

Kastrasyonda serum testosteron seviyesi 50 ng/dL (1,7 nmol/L) kabul edilmekle birlikte cerrahi kastrasyonda 0,7 nmol/L seviyesine ulaşılabilir (7). Kastrasyon ile uyumlu serum testosteron seviyesine rağmen hastalıkta ilerlemenin olması ile kastrasyona dirençli hastalıktan bahsedilir.

Kastrasyona Dirençli Metastatik Hastalıkta Androjen Blokajı

Hastalık kastrasyona direnç kazandıktan sonra androjen blokajına devam etmenin prognostik faktörleri düzeltiği (8,9) ve sağkalımı artırdığını (9) gösteren retrospektif çalışmalar mevcuttur. Kastrasyona dirençli hastalıkta bu veriler sonrası yapılan tüm prospektif çalışmalar androjen süpresyonuna devam edilerek yapılmıştır.

Sistemik Tedavi

Sitotoksik Kemoterapi

Prostat kanseri 1990'lı yılların ortalarına kadar kemoterapi dirençli kanser olarak değerlendirilmekte iken mKDPK'de randomize bir çalışma ile mitoksantron prednizon tedavisinin yalnız prednizona göre daha iyi semptom palyasyonu sağlaması ve yaşam kalitesini düzelttiğinin gösterilmesi ile kemoterapi kullanıma girmiştir (2). 2004 öncesi dönemde kemoterapi rejimlerinin anti-tümör etkinliği olarak ölçülebilir hastalıkta küçülme, prostatik asit fosfatazda (PAP) %50'den fazla azalma, kemik taramalarında iyileşme gösterilmişken sağkalımda artış kanıtlanamamıştır. 2004'te yayınlanan iki randomize klinik çalışma ile dosetakselin sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir (10,11). TAX327 çalışmasında dosetakselin haftalık ve üç haftada bir verilen rejimleri, mitoksantronla karşılaştırılmıştır. Dosetaksel üç haftada bir verildiğinde, güncellenmiş verilerde, genel sağkalım (GSK) 19,2 ay, haftalık verildiğinde 17,8 ay iken mitoksantron kolunda 16,3

ay sağkalım saptanmıştır (10). Dosetakselin üç haftada bir uygulanmasının diğer iki kola göre anlamlı sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir (10). 2004 sonrası dosetaksel, mKDPK'de standart kemoterapi olarak yerini almıştır. Dosetakselin miyelosüpresif yan etkisi alternatif doz şeması ile azaltılabilir mi sorusuna yanıt aramak için 361 hasta standart 75 mg/m² üç haftada bir ve 50 mg/m² iki haftada bir olacak şekilde iki kola randomize edilerek tedaviye devam etme süresi ve yan etkiler değerlendirilmiştir (12). İki haftada bir olan uygulamada herhangi bir sebepten tedaviyi bırakmaya kadar geçen süre anlamlı olarak uzun bulunurken, nötropeniyi de içeren grade 3-4 toksisite üç haftada bir olan uygulamada daha sık bulunmuştur (12). Dosetakselin iki haftada bir uygulanmasının daha iyi tolere edilmesi miyelosüpresyondan çekinilen hastalarda alternatif bir uygulama şekli olabileceğini düşündürmektedir (12).

Kabazitaksel tübüline bağlanarak mikrotübül stabilizasyonu yapan bir taksan türevidir. TROPIC çalışması ile dosetaksel alırken veya tedavi sonrasında progrese olan 755 hastalarda günlük 10 mg prednizona ek olarak kabazitaksel 25 mg/m² veya mitoksantron 12 mg/m² kullanımının etkinliği kıyaslandı. Kabazitaksel alan kolda GSK 15,1 ay (%95 CI 14,1-16,3) mitoksantron alan kolda 12,7 ay (11,6-13,7) saptanırken progresyonsuz sağkalım (PSK) kabazitaksel ile 2,8 ay iken mitoksantron ile 1,4 ay bulundu. Kabazitakselin mitoksantrona kıyasla anlamlı sağkalım farkı saptandı (4). Çalışmanın alt grup analizinde dosetaksel alırken veya dosetaksel sonrası ilk 3 ayda progrese olan hastalarda da sağkalım faydası gösterildi (4) FIRSTANA çalışmasında mKDPK ilk sıra kemoterapi olarak kabazitaksel 20 mg/m² ve 25 mg/m² dozları ve dosetaksel 75 mg/m² karşılaştırılarak gerek GSK gerekse PSK açısından 3 kol arasında anlamlı fark saptanmazken, grade 3-4 toksisite kabazitaksel 25 mg/m² ile %60,1, 20 mg/m² ile %41,2, dosetaksel 75 mg/m² ile %46 saptandı. Kabazitakselin kemoetrapı almamış mKDPK hastasında dosetaksele kıyasla sağkalım üstünlüğü gösterilemezken 20 mg/m² ile 25 mg/m² ile dozlarında eşit sağkalım faydası gösterilmiştir (13). PROSELICA çalışmasıyla ise dosetaksel sonrası progrese mKDPK hastalarında kabazitaksel 20 mg'nin 25 mg'ye kıyasla daha az etkin olmamakla birlikte daha az toksik olduğu gösterilmiştir (14).

Hormonal Tedaviler

Prostat kanserinde kastrasyona direnç gelişmesine rağmen androjen reseptör sinyal yolağı majör rol oynar. Kastrasyon dirençli hastalıkta serum androjen seviyelerinin çok düşük olmasına rağmen hastalığın

ilerlemesi, kastrasyon duyarlı hastalığa göre intratumoral androjen seviyelerinin yükselmesi ve androjen reseptör ekspresyonunun artması ile açıklanmıştır (15). Bu durum abirateron asetat ve enzalutamidin keşfedilmesini sağlamıştır. Abirateron 17,20 lilyaz ve 17 alfa-hidroksilaz gibi cyp17 gen ürünlerini irreversible inhibe eder. Tümör içi, testis ve adrenal androjen sentezini bloke eder. Adrenal blokaj steroid ile kullanımını zorunlu hale getirmektedir. COU-AA-301 çalışmasında dosetaksel sonrası abirateronun plaseboya sağkalım üstünlüğü 1195 mKDPK tanılı hastada 2:1 randomizasyonla araştırılmış. Her iki grupta prednison ile kombine kullanılmış abirateron ile plaseboya göre medyan sağkalımda (GSK 15,8 aya, 11,2 ay HR: 0,74 $p < 0,0001$) anlamlı artış saptanmıştır (16). COU-AA-302 çalışmasında ise abirateronun, dosetaksel almamış visceral metastazı olmayan asemptomatik veya minimal semptomatik metastatik hastada radyolojik PSK ve GSK'ye etkisi araştırılmış. Çalışmaya dahil edilen 1088 hasta 1:1 randomize edilerek iki kola ayrılmış her iki kol da prednison almış. Abirateron alan kolda plaseboya göre radyolojik PSK (16,5 aya, 8,2 ay HR: 0,52 $p < 0,001$) ve medyan sağkalımda (34,7 aya, 30,3 ay HR: 0,81 $p = 0,033$) anlamlı artış saptanmıştır (5). Abirateron kolunda yan etkiler minerelokortikoid artışına bağlı kardiyak olaylar, hipertansiyon, hipokalemi ve alaninaminotranferaz artışı olarak raporlanmıştır (5).

Enzalutamid güçlü bir androjen reseptör antagonistidir. Androjenlerin reseptöre bağlanmasını, androjen reseptörünün nükleusa translokasyonunu ve DNA'ya bağlanmasını inhibe ederek tümör hücrelerinde apoptoza neden olur (17). Abiraterona benzer dizaynda faz 3 randomize plasebo kontrollü çalışmalarla dosetaksel öncesi ve sonrası etkinliği araştırılmıştır.

Dosetaksel sonrası progresse 1199 mKDPK hastası AFFIRM çalışmasında primer sonlanım noktası GSK sekonder sonlanım noktası cevap göstergeleri ve progresyon göstergeleri olacak şekilde 2:1 randomize edilmiş (6). Enzalutamidin plaseboya kıyasla 4,8 aylık GSK üstünlüğü gösterilmiştir (HR: 0,63; $p < 0,0001$) (6). Tüm sekonder sonlanımlarda da enzalutamid plasebodan üstün bulunmuştur (6). PREVAIL çalışmasında ise kemoterapi almamış asemptomatik veya minimal semptomatik 1717 mKDPK hastasında radyolojik PSK ve GSK üzerine etkisi araştırılmıştır. Akciğer veya karaciğeri içeren visceral metastazları olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir (18). Bir yıllık radyolojik progresse olmayanların oranı enzalutamid kolunda %65, plasebo kolunda %14 (HR: 0,19 $p < 0,001$) saptanırken

enzalutamid alan kolda %29 ölüm oranında azalma saptanmıştır (18). En sık görülen yan etkiler halsizlik ve hipertansiyondur. Abirateron ve enzalutamidin kemoterapi öncesinde kullanımına ilişkin çalışmalar benzer dizaynda olmakla birlikte enzalutamidin çalışmasında visceral organ metastazlı hastaların dahil edilmesi farklılık oluşturmaktadır.

Radyonüklid Tedaviler

Kemik metastazlarında palyasyon için kemiğe afinite gösteren radyonüklidlerin kullanımı uzun süredir var olan bir tedavi yaklaşımıdır. Sistemik etkisi nedeniyle özellikle çok odaklı kemik metastazlarında tercih edilebilen bir uygulamadır. Palyatif tedavi amacıyla sodyum fosfat (P-32), strontium klorid (Sr-89), ve samarium (Sm-153) leksidronam sık kullanılan radyofarmasötiklerdir (19). Radyum-223 de osteoblastik kemik metastazlarını hedefleyen bir radyoizotop olup sağkalım üzerine etkisi ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients) çalışmasıyla araştırılmıştır. İki veya daha fazla semptomatik kemik metastazı olan, visceral metastazı bulunmayan, dosetaksel sonrası progresse veya dosetaksel tedavisine uygun olmayan mKDPK hastalarında radyum-223 ile plaseboya göre primer sonlanım noktası olan GSK'de anlamlı artış (GSK: 14,9 aya 11,3 ay HR: 0,69 $p < 0,001$) saptanmıştır (20). Sekonder sonlanım noktası olan ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen süre ve ECOG performans durumunda kötüleşme de radyum-223 alan grupta anlamlı olarak gecikmiştir (20). Radyum-223 kemik metastazlı mKDPK'de GSK'yi uzatan standart tedavilerden biri olmuştur.

Lu-177, prostat spesifik membran antijenine (PSMA) yüksek afinite ile bağlanan işaretli küçük moleküldür. Faz 2 çalışma ile mKDPK tanılı standart tedaviler sonrası progresse hastalarda, PSA'da %50 düşme ve toksisite açısından araştırılmış. 30 hastalık grupta yüksek yanıt oranları ve düşük toksisitesi olduğu yayınlanmıştır (21). 2018 ASCO toplantısında faz 2 çalışmaya 20 hasta daha dahil edilerek 50 hastalık ara değerlendirme sonuçları sunuldu. Sonuçlara göre Lu-177 tedavisi standart tedavi seçeneklerini tüketmiş progresse hastalarda düşük toksisite ile yanıt ve ağrı palyasyonu sağlayabilecek tedavi seçeneği olarak gözükmektedir (Tablo 1).

İmmünoterapi

Prostat kanserinde kullanılan immünoterapi ajanları aktif veya pasif immünizasyon ile elde edilenler ve immün kontrol noktası inhibitörleri olarak ayrılabilir. Tümör ilişkili antijenlerin hedeflenmesi ile aktif immünite oluşturulurken tümör reseptör veya antijenlerine

spesifik antikorların kullanılmasıyla pasif immünite oluşturulmaktadır. Sipuleucel-T, Lökoferez ile elde edilen otolog mononükleer hücrelerin PSA hedeflenmesiyle ile yapılan terapötik kanser aşısıdır. Faz 3 randomize plasebo kontrollü IMPACT çalışmasında asemptomatik, Gleason skoru 7 veya daha az olan mKDPK hastalarında PSK her iki kolda farksız iken GSK'de anlamlı artış (25,8 aya 21,7 ay; HR: 0,78; p=0,03) gösterilmiştir (22). Prostavac vektör aracılı PSA hedefli aşı bir başka aktif immunoterapi örneğidir. Faz 2 çalışmasında sağkalım faydası görülse de faz 3 çalışmasıyla plaseboya sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir (23). Pasif immünizasyon

mantığına dayanan PSMA karşı yüksek afiniteli lütesyum işaretli antikor faz 2 çalışma ile etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir (21). İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden CTLA-4 inhibitörü ipilimumab, anti-PD1 antikorları pembrolizumab, nivolumab, anti-PDL1 antikorları atezolizumab, durvalumab, avelumab mKDPK'de çalışmaları devam etmektedir. CTLA-4 inhibitörü ipilimumab dozetaksel sonrası en az bir kemik metastazı olan mKDPK hastalarında kemiğe radyoterapi sonrası plasebo ile karşılaştırılmış (24). Çalışmanın primer sonlanım noktası olan GSK'da anlamlı fark gösterilemezken sekonder sonlanım noktaları

Tablo 1. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde sağkalım üzerine etkili tedaviler

Çalışma	Tasarım	Toplam hasta sayısı	Hasta popülasyonu	Uygulanan tedavi	Progresyonsuz sağkalım sayısı	Genel sağkalım katsayısı
TAX 327	Prospektif 1:1:1 randomize faz 3, 3 kollu	1006	mKRPK tanısında ilk sıra	Dozetaksel (D) 75 mg/m ² / 21 gün, D 30 mg/m ² haftalık, Mitoksantron (M) 12 mg/ m ² / 21 gün		Sırasıyla GSK: 18,9 ay GSK: 17,4 ay GSK: 16,5 ay
TROPIC	Prospektif 1:1 randomize faz 3	755	mKRPK hastalarında dozetaksel sonrası	Kabazitaksel (K) 25 mg/g ² 21 günde bir, M 12 mg/m ² 21 günde bir	Sırasıyla PSK: 2,8 ay PSK: 1,4 ay	Sırasıyla GSK: 15,1 ay GSK: 12,7 ay
FIRSTANA	Prospektif 1:1:1 randomize faz 3, 3 kollu	1168	mKRPK hastalarında ilk sırada	D 75 mg/m ² K 25 mg/m ² K 20 mg/m ² 21 günde bir	Sırasıyla PSK: 5,3 ay PSK: 5,1 ay PSK: 4,4 ay	Sırasıyla GSK: 24,3 ay GSK: 25,2 ay GSK: 24,5 ay
ALSYMPCA	Prospektif 2:1 randomize faz 3	921	mKRPK hastalarında KT sonrası veya KT uygun olmayanlarda	Radyum-223 Plasibo		Sırasıyla GSK: 14,9 ay GSK: 11,3 ay
COU AA 301	Prospektif 2:1 randomize faz 3	1195	mKRPK hastalarında Dozetaksel sonrası	Abireteron+prednizon Plasebo+prednizon	Sırasıyla PSK: 8,5 ay PSK: 6,6 ay	Sırasıyla GSK: 15,8 ay GSK: 11,2 ay
COU AA 302	Prospektif 1:1 randomize faz 3	1088	Asemptomatik veya minimal semptomatik mKRPK hastaları ilk sıra	Abireteron+prednizon Plasebo+prednizon		Sırasıyla GSK: 34,7 ay GSK: 30,3 ay
AFFIRM	Prospektif 2:1 randomize faz 3	1199	mKRPK hastalarında Dozetaksel sonrası	Enzalutamid Plasebo	Sırasıyla PSK: 8,3 ay PSK: 3 ay	Sırasıyla GSK: 18,4 ay GSK: 13,6 ay
PREVAIL	Prospektif 1:1 randomize faz 3	1717	Asemptomatik veya minimal semptomatik mKRPK hastaları ilk sıra	Enzalutamid Plasebo		Sırasıyla GSK: 32,4 ay GSK: 30,2 ay
IMPACT	Prospektif 2:1 randomize faz 3	512	Kemik metastazlı mKRPK hastaları	Sipuleucel-T Plasebo		Sırasıyla GSK: 25,8 ay GSK: 21,7 ay

mKRPK: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri, KT: Kemoterapi, ALSYMPCA: Alfaradin in Symptomatic Prostate Cancer Patients, PSK: Progresyonsuz sağkalım, GSK: Genel sağkalım

olan PSA düşüşü, PSK'da artış ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmıştır (24). Anti-PD-1 antikoru olan pembrolizumabın faz 1b çalışmasında daha önce dosetaksi almış 23 hasta dahil edilmiş. Hastaların %13'ünde (3 hasta) kısmi yanıt görülürken %39'unda yanıt stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir (25). Tedavi ilişkili yan etkiler iyi tolere edilmiştir. Diğer immünoterapi ajanlarından anti-PD1 ve anti-PDL1 antikoları ile faz 2 çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalar umut kırıcı olmakla beraber prostat kanserinde hangi hasta grubunun immünoterapiye yanıt verdiği belirsizdir.

Sonuç

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri ölümcül bir hastalık olması nedeniyle sistemik tedaviye ihtiyaç duyulur. Kemoterapi faydası ile ilgili güçlü veriler olmakla birlikte hastalığın progresyonunda androjenlerin rolü olması ve sıklıkla ileri yaş hastalarda görülmesi diğer tedavi seçeneklerini de gündeme getirmektedir. Kemoterapi ve hormonal tedavilerin standartları belirlenmiş olmakla birlikte radyonüklid tedaviler ve immünoterapiler ile ilgili veriler giderek artmaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:34-45.
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-1764.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-245.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-160.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
- Pickles T, Hamm J, Morris WJ, et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int* 2012;110:500-507.
- Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-1875.
- Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-2172.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117-124.
- Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35:3189-3197.
- Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-3206.
- Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-4454.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-992.
- Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375:1437-1446.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
- Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42:895-906.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of

- radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA) *Journal of Clinical Oncology* 2015.
21. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-833.
 22. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.
 23. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, et al. Prostavac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1001-1011.
 24. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700-712.
 25. Hansen A, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: Preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Annals of Oncology* 2016;27(Suppl 6):243-265.



Metastatik Prostat Kanserli Hastalarda, Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijen PET/BT'nin Sistemik Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesinde Olası Rolü

Possible Role of Ga-68 PSMA PET/CT in Evaluation of Systemic Treatment Response in Patients with Metastatic Prostate Cancer

© İlknur Ak Sivriköz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Moleküler tanıdaki ilerlemelere rağmen, kanser teşhisi ve tedavisinin izlenmesi için klinik görüntüleme paradigmalarımız, büyük ölçüde hücresel veya moleküler düzeyde değil, anatomik düzeyde kalmıştır. Prostat kanserinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için, hala, anatomik boyuta dayanan Response Evaluation Criteria in Solid Tumors kriterleri kullanılmaktadır. Ga-68 prostat spesifik membran antijen (PSMA), 2012'de kullanıma girmiş olmakla birlikte geçen 6 yılda kullanımı oldukça hızlı yayılmıştır. Ga-68 PSMA pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntüleme, BT ve kemik sintigrafisinin, prostat kanseri hastalarında kemoterapötik yanıtı izlemede kullandığı geleneksel rolü üstlenmeye başlamasıyla artan bir ilgi alanı oluşturmuştur. Ga-68 PSMA PET/BT'nin sistemik tedavi yanıtını değerlendirmede etkinliğini gösteren çok çalışma yoktur. Ancak, tüm vücut PSMA tümör hacmi ve tüm vücut total lezyon PSMA gibi Ga-68 PSMA ile elde edilen metabolik tümör parametrelerinin BT'ye göre umut verici olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. Morfolojik ve moleküler bilgiyi kombine eden multimodel görüntüleme, sadece tanısal doğrulukta değil, tedavi yanıtını değerlendirmede de önemlidir. Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeyen elde edilen metabolik parametrelerin tam potansiyelini ortaya çıkarmak ve Solid Tümörlerde PET Cevap kriterlerine adaptasyonu sağlayan prospektif validasyon çalışmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kastrasyon dirençli prostat kanseri, sistemik tedavi yanıtı, Ga-68 prostat spesifik membran antijen PET/BT

Abstract

Despite the move toward molecular diagnostics, our clinical imaging paradigms for diagnosing cancer and for monitoring cancer therapy have largely remained at the anatomical rather than the cellular or molecular level. In order to monitor the response to treatment in prostate cancer, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria, which are based on anatomic size, are still used. Ga-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) has been introduced in 2012, but its use has been rapidly spread over the last 6 years. Ga-68 PSMA PET/CT imaging is an area of increasing interest and has taken over the traditional role of CT and bone scintigraphy in monitoring the chemotherapeutic response of patients with prostate cancer. There are some studies showing that the metabolic tumor parameters obtained by Ga-68 PSMA, such as whole-body PSMA tumour volume and whole-body total lesion PSMA, are promising compared to CT. Multimodel imaging combining morphological and molecular information is important not only for diagnostic accuracy but also for evaluating treatment response. However, prospective validation studies are required to elicit the full potential of metabolic parameters derived from Ga-68 PSMA PET/CT imaging and to adapt to the PERCIST criteria.

Keywords: Castration resistant prostate cancer, systemic treatment response, Ga-68 prostate-specific membrane antigen PET/CT

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. İlknur Ak Sivriköz, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-posta: ilknur_ak@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5133-9931

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Prostat kanseri (PK), tüm dünyada erkeklerde görülen en yaygın ikinci kanser türü olup tüm kanserler içerisinde de dördüncü sırada yer almaktadır (1). Beş yıllık hayatta kalma oranı lokalize PK'li hastalarda yaklaşık %100 iken, uzak metastazlı hastalarda bu oran %31'e düşer (2). Prostat-spesifik antijen (PSA) taraması yanı sıra görüntüleme yöntemleri ve genetik analizleri de içeren erken tanı ve tedavisinde kaydedilen tüm gelişmelere rağmen prostat kanseri, erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Prostat kanserli hastaların önemli bir kısmı tanı anında metastatiktir. Bununla birlikte, nonmetastatik hastaların medikal veya cerrahi kastrasyon ile uygulanan hormonal tedaviye yanıt oranları %80-90'lara ulaşmakla birlikte tam yanıt (TY) nadiren gözlenir ve sonrasında kastrasyona direnç gelişerek hastalık ilerler (3,4). Buna rağmen Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (mKDPK)'li olguların bir kısmı halen steroidlere ve ikincil, üçüncül hormonal manipülasyonlara cevap verirler.

mKDPK'lerinde hastalık yönetimi, metastaz odaklarının lokalizasyonları ve hastalık yükü, PSA artış hızı, hastalık semptomları, hasta kondisyonu, önceki tedavilere yanıt durumu ve hasta tercihinine bağlıdır. Metastatik hastalığı olan hastalar için ilk basamak tedavi, orşidektomi, lütein hormonu çıkarıcı hormonu agonistleri veya gonad hormonlarını salgılatan hormon antagonistleri ile androjen deprivasyon tedavisidir (ADT) (5). Tartışmalı olmakla birlikte, sadece fazla hastalık yükü olanlar için erken dozetaksel ilavesinin faydalı olduğu bildirilmektedir (6). Genel sağkalım için her birinin bireysel katkısı ve optimum tedavi sıralaması ile ilgili tartışmalar devam etmekle birlikte; kortikosteroidler ile PSA seviyelerinde azalma, PSA progresyonunda gecikme ve semptomlarda belirgin palyasyon olduğu bilinmektedir (7). Performans durumu iyi olan hastalar için dozetaksel + prednizon ilk basamak kemoterapi (KT) ajanı olup performans durumu ve genel sağkalım, yaşam kalitesi ve ağrı kontrolü açısından faydalıdır (8). Kabazitaksel, dozetaksel tedavisi sırasında ya da tamamlandıktan kısa süre sonra progresye olan hastalarda sağkalım ve ağrı kontrolü için faydası gösterilen second-line sitotoksik bir ajandır (9). Abirateron veya enzalutamid ile yapılan ADT; asemptomatik veya hafif semptomatik hastalıkta kullanılan immünoterapik ajan olan Sipuleucel-T ve nihayetinde viseral organ metastazı olmayan semptomatik kemik metastazlı hastalıkta kullanılan Radium-223 diklorid, sağkalım avantajı sağlayan diğer tedavi seçenekleridir (10). Son yıllarda, hormonal tedaviye eklenen kemoterapötik, immünoterapik ve

androjen deprivasyon ajanlarının semptomatik metastatik prostat kanserli hastaların sağkalım sürelerine katkı sağladığı bildirilmekle birlikte, hastaların çoğunluğu tedaviye rağmen bir ila üç yıl içinde nüks etmekte ve/veya progresye olmakta ve mKDPK haline gelmektedir. Tüm onkolojik hastalarda olduğu gibi, sistemik tedavi alan prostat kanserli hastalarda da tedavi yetersizliğinin erken belirlenmesi, faydasız tedaviyi sonlandırmak, gereksiz toksisiteyi azaltmak, etkisiz tedaviler nedeniyle oluşan maliyetleri düşürmek ve bir sonraki tedavi seçeneğine geçmek için zaman kazanmak açısından çok önemlidir. Bazı agresif PK'de PSA progresyonu olmadan da radyolojik progresyon olabilir. Tedavi öncesi ve tedavinin belirli aşamalarında görüntüleme ile hem fayda gören, hem de -belki de daha önemlisi- fayda görmeyen hastaların belirlenmesi, hasta yönetimine önemli katkı sağlayacaktır.

PK'de, rutin uygulamada, tedavi yanıtını belirlemede RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme yapılmaktadır (11). Sonpavde ve ark. metastatik PK'li hastalarda RECIST kriterlerine göre BT'de progresyon izlenmesinin prognostik olduğunu bildirmektedir (12). Ancak, hedef lezyon kemik lezyonları olduğu için RECIST'nin PK'de kullanımı sınırlıdır. Sadece, >1 cm yumuşak doku lezyonu ve kısa aksı >1,5 cm lenf nodu (LN) varlığında kullanılabilir. İleri evre hastaların %75'inde kemik metastazları olduğundan ve RECIST 1,1 ile yanıt değerlendirmede sklerotik lezyonlar BT'de sorun oluşturduğundan yanlışlık oranı yüksektir. Kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisi düşük maliyetleri ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle çok kullanılmaktadır. Osteoblastik kemik metastazlarının saptanmasında yüksek duyarlılığa karşın özgüllük düşük ve tümör dışı bir çok patolojide artmış tutulum görülebilmektedir. F-18 NaF pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT, iskelet metastazlarının saptanmasında artmış duyarlılık gösterir, ancak yumuşak doku metastazları konusunda bilgilendirici değildir. Ayrıca, tedavi sonrası flare fenomeni nedeni ile de cevap değerlendirmede kullanımı zordur (13). BT ve kemik sintigrafisi gibi yöntemler tümör-matriks etkileşimine dayandığından tümöral hücre viyabilitesini göstermez, gördüğünüz lezyonda viable hücre olmayabilir. Son zamanlarda, Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisine dayalı RECIST 1,1'i içeren, modifiye edilmiş bir yanıt değerlendirmesi önerisi yayınladı (14). BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri, boyuta bağımlı olduklarından, bir çok kanserde olduğu gibi, LN metastazlarını saptamakta yetersiz kalırlar. Mikrometastatik LN/hiperplastik benign LN

ayrımı da zordur. Prostat kanserinde, tümör boyutundaki değişikliğin oldukça yavaş olması diğer bir sorundur. Tedavi yanıtını değerlendirmede klinik parametre olarak PSA düzeyi en yaygın olarak kullanılan testtir. Ancak; serum PSA düzeylerinin tedavi yanıtını ve gidişatını yanlış tahmin edebildiği gösterilmiştir. PK hastalarının %20-%30'da serum PSA düzeyleri normal referans değerler içinde seyretmektedir. Ayrıca PSA, benign prostat hiperplazisi ve inflamasyonda da yüksek değerlerde görülebilmektedir. Öte yandan PSA bir kan testidir, hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonu hakkında bilgi vermez, belirli bir lezyondaki tedavi başarısını gösteremez (15). Bu bulgular ışığında, metastatik PK'li hastalarda hastalık monitorizasyonu ve tedavi yanıtını değerlendirmede başka yöntemlerin gerekli olduğu aşikardır. PET gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, tedavi yanıtı değerlendirmede yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Tek seansta hem metabolik değişiklikleri, hem de anatomik görüntülemeyi yapabilen PET/BT, bir çok tümörde, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre daha erken ve daha kesin bir şekilde tedavi yanıtını değerlendirebilmektedir.

Genel olarak, F-18 fluorodeoksiglikoz (FDG), F-18 fluorotimidinin (FLT) ve C-11 kolin kullanılarak yapılan PET/BT görüntüleme, bir çok kanserde tedavi yanıtı değerlendirmesinde kullanılmaktadır ancak metastatik PK olan hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmesinde bu ajanlar ile yayınlanmış çok az veri vardır. PK'lerinin büyük kısmı androjen bağımlı olup küratif amaçlı radikal tedavi uygulanmayacak hastalarda androjen ablasyonu ana tedavi yöntemidir. Androjen ablasyonunu simüle eden deneysel çalışmalar, androjenin kesilmesinden sonra 3 hafta içinde tümör dokusunda F-18 FDG tutulumunun azaldığını göstermiştir (16). Yine, primer tümöründe ve kemik metastazlarında FDG tutulumu olan 10 hastada, PK'de androjen ablasyonun etkisi araştırılmış; hormon tedavisi başlanmasından sonra bütün hastalarda, hem prostat, hem de metastatik lezyonlarda FDG tutulumunun azaldığını ve PSA düzeyinin düştüğünü görülmüştür (17). Bu çalışmalarda da, F-18 FDG PET'nin PK'de androjen yoksunluğu tedavisi veya KT ile glikoz metabolizmasındaki erken değişiklikleri gösterebildiğini, tedavi sonrası gelişen değişikliklerin metabolik monitorizasyonunda kullanılabilirliğini göstermekle birlikte; PK'de düşük glikoz kullanımı nedeniyle F-18 FDG PET'nin primer tümör ve uzak metastazları göstermede rölatif olarak düşük duyarlılık ve özgüllüğü vardır (evrelemede %75, yeniden evrelemede %26 duyarlılık). Dolayısıyla serum PSA veya dolaşımdaki tümör hücrelerinin sayısı ile ve daha da önemlisi mevcut RECIST cevap kriterleri ile uyumsuzluk olabileceği akılda tutulmalıdır. Geniş prospektif klinik

araştırmaların eksikliği, serum PSA düzeyleri düşük hastalarda nispeten düşük duyarlılık (PSA <1,16 ng/mL, saptama oranı %27), kolin PET yanıtı ile biyokimsiyal yanıtın korele olmaması tedavi yanıtını değerlendirmeki için kolin PET/BT'nin rutin kullanımını engellemiştir. mKDPK'li 41 hasta, dosetaksel ve abiraterone tedavi sonrası F-18 kolin PET/BT ile değerlendirildiğinde F-18 koline PET/BT ve biyokimyasal cevap (BC) birlikteliği %81 ve %71 olarak bildirilmiştir (18). Yine mKDPK'li 31 hasta, enzalutamide sonrası F-18 kolin PET/BT ile değerlendirilmiş, maksimum standart uptake değerinde (SUV_{maks}) %25 (3. ay) ve %43 (9. ay) azalma, prostat volümünde %73 (3. ay) ve %90 (9. ay) azalma saptanmış; PET ve BC birlikteliği %73 olarak bildirilmiştir (19). Schwarzenböck ve ark., mKDPK'de dosetaksel KT'sinin erken ve geç dönemlerinde klinikte rutin olarak kullanılan objektif yanıt değerlendirmesi ile C-11 kolin PET/BT'de kolin tutulumundaki değişim arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını ve standart birinci basamak KT'de tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanımının sınırlı olabileceğini bildirmişlerdir (20).

F-18 FLT, bir Thymidin analogu olup, tümör proliferasyonunun bir belirteçidir. Artmış uptake'inin DNA sentez hızı ve proliferatif indekslerle orantılı olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası inflamatuvar değişikliklerden daha az etkilenmesi yanıt değerlendirmede avantaj olmakla birlikte PK'de kullanımı şu ana kadar genellikle prelinik çalışmalar şeklindedir (21). FLT PET'nin normal kemik iliğinde yoğun aktivitesi olması ve birçok ileri evre prostat kanserinde yaygın kemik metastazı olması nedeniyle tedavi yanıtını değerlendirme potansiyeli zor gibi görünmektedir.

Ga-68 PSMA PET/BT Görüntüleme

Tümör oluşumu ve gelişimine yönelik genetik, moleküler ve reseptör mekanizmaları anlaşıldıkça moleküler temelli tanı ve tedavi modaliteleri de gelişmiştir. Tanı amaçlı görüntülemeye olanak veren ve aynı zamanda tedavi edici ajanlarla da işaretlenebilen bileşikler teranostik (theranostic: therapotic+diagnostic) olarak adlandırılır. Son yıllarda bir teranostik ajan olan PSMA ile işaretlenen yeni PET ajanlarının kullanıma girmesi ile (PET/BT ve PET/MRG) PK görüntülenmesi ve tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir. PSMA, prostatik epitelyum tarafından eksprese edilen folat hidrolaz aktivitesine sahip, glutamat karboksipeptidaz 2 veya N-asetil- L-aspartil-L-glutamat peptidaz olarak bilinen, 750 aminoasitten oluşan bir transmembran glikoproteinidir. PSMA hücre beslenmesi, hücre sağkalımı, hücre proliferasyonu ve hücre göçü ile ilgili sinyalizasyon kaskadlarını aktive edebilen çok fonksiyonlu enzim

görevi gören bir proteindir (22). Fizyolojik olarak düşük seviyelerde prostat sekretuar epitel hücreleri dışında tükürük ve lakrimal bezlerde, dalakta, karaciğerde, böbrek proksimal tübülünde, santral sinir sisteminde duodonal mukoza ve kolonik kripta nöroendokrin hücrelerinde bulunduğu bilinmektedir. Serbest dolaşıma geçmeyen PSMA'nın normal prostat hücresine oranla prostat kanser hücresinde 1000 kata kadar yoğun ekspresyonu mKDPK tanı ve tedavisinde önemli bir moleküler hedef oluşturmaktadır. Genel olarak kötü diferansiye, metastatik ve hormon refrakter PK'de artmış PSMA ekspresyon izlenir. Yüksek Gleason skorlarında PSMA ekspresyonu fazladır. Tutulum, agresiflik, metastaz ve hormon tedavi direnci ile doğru orantılı olup prognoz için önemli bir göstergedir. Hücrel PSMA ekspresyonu, androjen reseptörleri ile regüle edilir, PSA düzeyinin aksine, hücre yüzeyinde PSMA ekspresyonu androjen reseptörü blokajı ile artar (23,24). Ga-68 PSMA, 2012'de kullanıma girmiş olmakla birlikte geçen 6 yılda kullanımı oldukça hızlı yayılmıştır. European Medicines Agency ve United States Food and Drug Administration onayları da olmamasına rağmen, 2005-2016 yılları arasında yeni tanı almış PK'li hastaların medikal kayıtlarının incelendiği bir çalışmada, 2015-2016 döneminde hastalarda BT ve kemik sintigrafisi istenme oranı %18 ve %16 iken Ga-68 PSMA PET/BT istenme oranı %51 olarak bildirilmektedir (25). Ga-68 PSMA PET/BT hakkındaki güncel bilgiler, yüksek riskli PK'li hastalarda PET/BT ile primer evrelemenin önemli olduğunu göstermektedir. Orta riskli PK hastalarında da Ga-68 PSMA PET/BT bir yeri olabilir ancak şu anda bunun için sadece birkaç veri mevcuttur. Ga-68 PSMA PET/BT, litik ve kemik iliği metastazlarını saptama yeteneğinden dolayı, iskelet metastazlarının değerlendirilmesinde kemik sintigrafisine göre üstündür ve potansiyel olarak kemik sintigrafisinin yerini alabilir. Retrospektif bir seride, PK'nin başlangıç evrelemede iskelet metastazlarının saptanması için Ga-68 PSMA'nın duyarlılığı ve özgüllüğünü sırasıyla % 98-100 ve % 88-100 olarak bildirilirken kemik sintigrafisinde % 86-89 ve % 60-96 olarak bildirilmektedir (26). Benzer şekilde, Thomas ve ark., Ga-68 PSMA'nın, PK'de iskelet metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisinden daha üstün olduğunu, Ga-68 PSMA'nın yaklaşık iki kat daha fazla lezyon tespit ettiğini göstermiştir (27). Yeni bir çalışmada da (28), Ga-68 PSMA PET/BT'nin kemik sintigrafisine göre anlamlı derecede daha yüksek duyarlılık ve doğruluk (%96,2'ye karşılık %73,1 ve %99,1'e karşı %84,1) gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle mevcut klavuzlar, rekürrenslerin erken saptanması ve salvaj tedavi seçeneklerine olanak sağlamak için PSMA PET/BT'nin kullanımı önermektedir (29). Pelvik LN metastazlarının

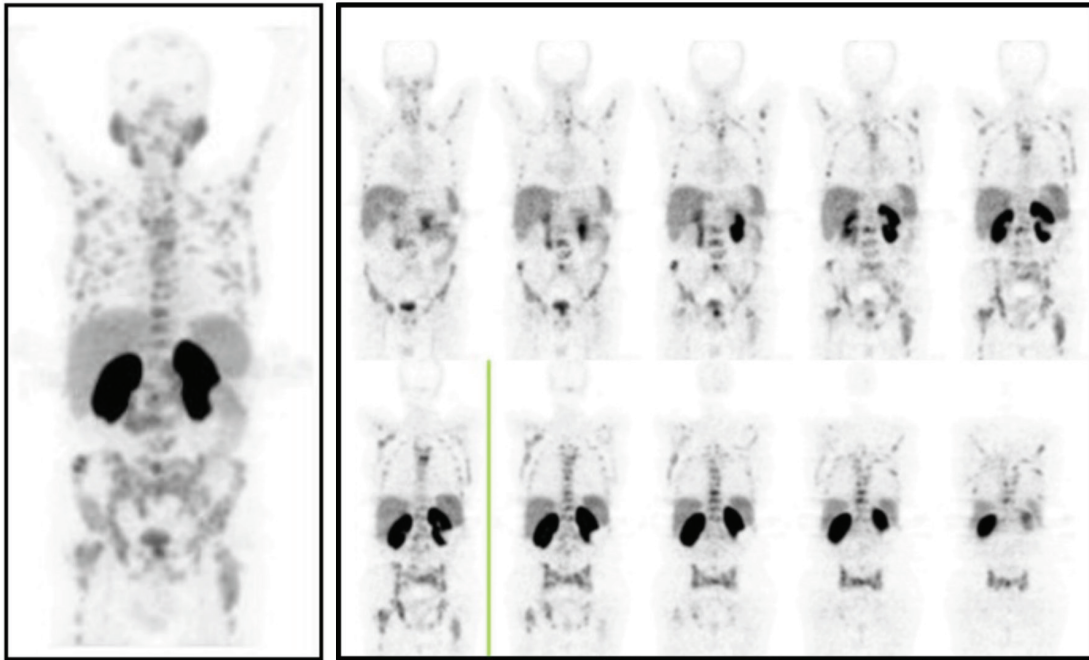
%80'i cut-off olarak önerilen 8 mm'den daha küçük olduğu için (30), kesitsel görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı oldukça sınırlıdır (31). PSMA PET'nin <8 mm LN (32) ve kemik metastazlarını (26) saptamada anlamlı derecede yüksek duyarlılığı bildirilmiştir. PSMA PET görüntülemenin kemik metastazlarını göstermede BT, MRI veya kemik sintigrafisine göre tanısız üstünlüğünün gösterilmesine rağmen, lokalize PK'nin evrelemede PSMA PET'nin sonuçları hala kesin değildir. Radikal prostatektomi ya da radyoterapi (RT) sonrası biyokimyasal nüks olan hastalarda PSMA PET/BT, PSA aralıkları için 0,2-1 ve 1-2 ng/mL değerleri için umut verici dedeksiyon oranları bildirmektedir (%58 ve %76) (33). Emmet ve ark., radikal prostatektomiden sonra biyokimyasal nüksü olan hastalarda salvage RT'den fayda görecektir hastaların belirlenmesi için Ga-68 PSMA PET/BT'nin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, salvage RT alan negatif PSMA'lı erkeklerin %85'inde (n=23/27) tedavi yanıtı gözlenirken; prostatik fossada hastalığı olanların %81 ve nodal hastalığı olanların da %61'inde tedavi yanıtı izlenmiştir (34). Yazarlar, yöntemin salvage RT'ye yüksek yanıt verecekler ile kötü yanıt verecek hastaları ayırt edebileceğini; negatif bir PSMA PET sonucunun, salvage RT'ye yüksek yanıtı öngörebildiğini bildirmişlerdir.

Sistemik Tedavi Yanıtını Değerlendirmede Ga-68 PSMA PET/BT

I-123 MIP-1072, bir tek foton emisyon tomografisi ajanı olup PK tanı, evreleme ve takibi için geliştirilmiştir. Farelerde, insan PK kültür hücreleri ve paklitaksel kullanılarak yapılan çalışmada (35), Taksan tedavisi alan hastalarda tümörün PSMA uptake'nin tümör kitlesi ve hücre sayısı ile direkt orantılı olduğunu gösterilmiştir. Uptake'de azalmanın, KT'nin neden olduğu PSMA ekspresyonunda değişiklik sonucu oluşmadığı, viyable tümör sayısında azalmayı yansıttığı bildirilmektedir. Böylece, PSMA işaretleyen radyofarmasotiklerin tedavi yanıtını değerlendirilmede kullanılabileceği düşünülmüştür. Ga-68 PSMA PET/BT'nin sistemik tedavi yanıtını değerlendirilmede etkinliğini gösteren çokçalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme, BT ve kemik sintigrafisinin, PK hastalarında kemoterapötik yanıtı izlemedeki geleneksel rolü üstlenmeye başlamasıyla artan bir ilgi alanıdır. Sistemik tedavi yanıtının değerlendirilmesinde konvansiyonel BT ile Ga-68 PSMA PET/BT'yi karşılaştıran ilk ve tek çalışmada (36), 2013-2016 yılları arasında dosetaksel KT alan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. European Association of Urology kılavuzuna göre tedavileri planlanmış toplam 23 hastanın yedisi

mKSPK (metastatik kastrasyon sensitif prostat kanseri) (dosetaksel + ADT) ve on altı hasta da mKDPK (palyatif dosetaksel KT) olarak belirlenmiş. Kemohormonal tedavi alan hastalarda yanıt farklı olabileceğinden ayrı olarak gruplanmış (7 hasta), tedavi öncesi ve 6 siklus KT sonrası Ga-68 PSMA PET/BT ve PSA düzeyleri; mKDPK'li hastalarda ise 3 kür palyatif KT sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ve PSA düzeyleri ölçümü yapılmıştır. PSMA cevabı değerlendirmesinde; her hasta için lenf nodları, kemik, karaciğer, prostat/prostat yatağı ve diğer visseral metastatik yerler olmak üzere beş organ sistemi belirlenmiş. Tedavi öncesi/sonrası görüntülerde, her organ sistemi için en yüksek Ga-68 PSMA uptake'i olan iki lezyonun ortalama SUV (SUV_{ort}) değerleri ölçülmüştür. PERCIST kriterine göre, tüm hedef lezyonlarda PET 1'de görülen uptake; PET2'de kaybolduysa tam yanıt (TY), ortalama SUV_{ort}'de \geq %30 azalma parsiyel yanıt (PY) ve PET 2'de yeni PET pozitif lezyon gelişimi yada SUV_{ort}'de \geq %30 artış progresif hastalık (PH), yeni gelişen hedef lezyon olmaksızın intermedit yanıt (-%30 ve +%30) ise stabil hastalık (SH) olarak tanımlanmış. Biyokimyasal cevap (BC) değerlendirmede, PSA düzeylerindeki değişiklik dikkate alınmış. Serum PSA düzeyinde \geq %50 azalma, prostat kanseri (PC); serum PSA düzeyinde \geq 25 artış, PH ve serum

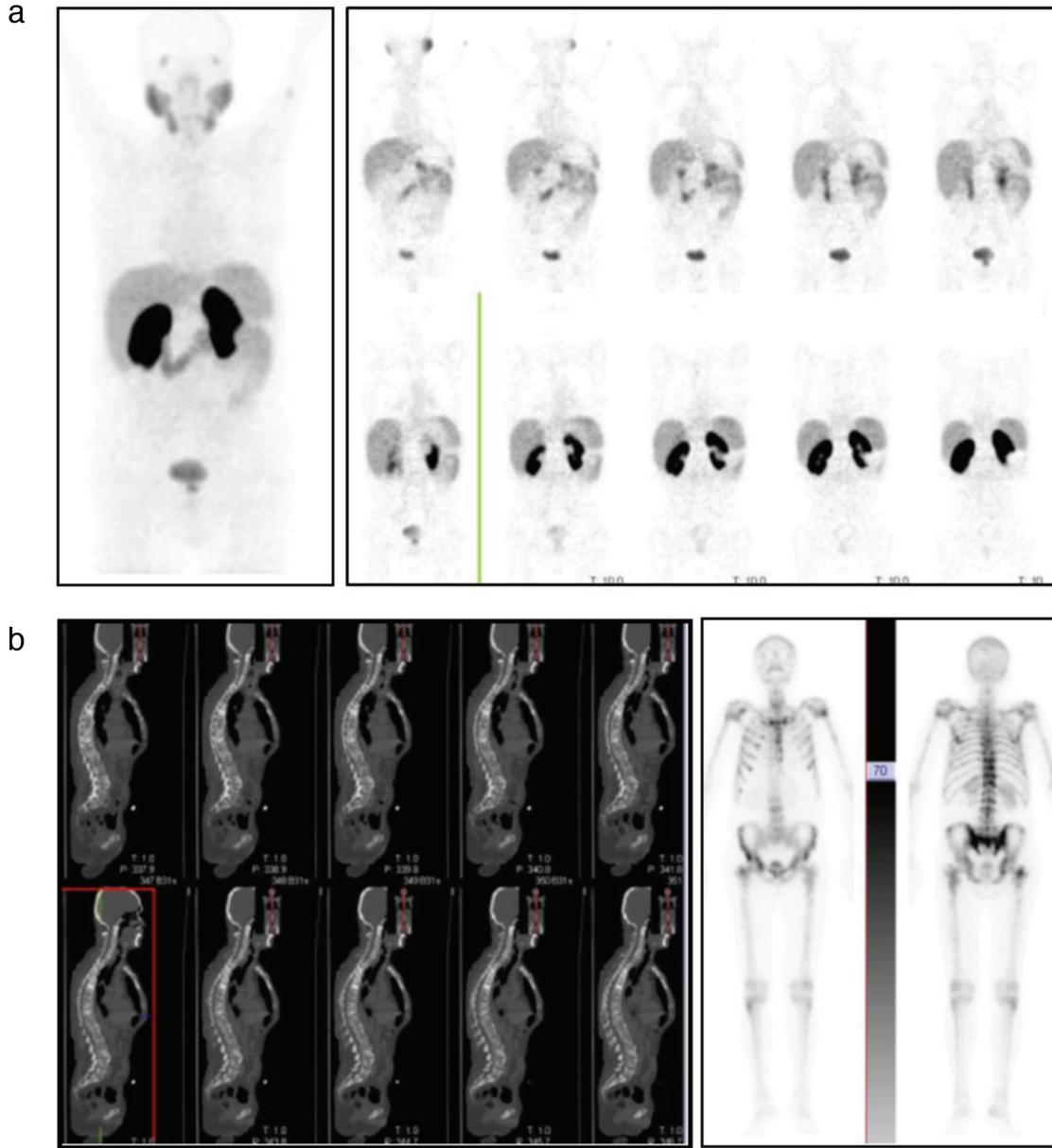
PSA düzeyinde intermedit değişiklik (-%50 ve +%25), SH olarak belirlenmiş. BT cevabı değerlendirmede ise beş organ sisteminin her birinden iki lezyonun en büyük çapları ölçülmüş (LN'ler için kısa çaplar), ortalamaları alınmış. RECIST kriterlerine göre; tüm lezyonlarda çözümlenme TY; boyutta \geq %30 azalma PC; BT 2'de yeni lezyon gelişimi ya da \geq %20'den fazla boyut artışı (en az 5 mm) PH ve yeni lezyon gelişmeksizin boyutta intermedit değişiklik (-%30 ve +%20) ise SH olarak tanımlanmış. Tedavi yanıtını değerlendirmede PSMA PET/BT yanıtı ile biyokimyasal yanıt birlikteliği, konvansiyonel BT yanıtı ile biyokimyasal yanıt birlikteliğinden daha yüksek olarak bulunmuş: mKSPK grubunda %86 ve %50, mKDPK grubunda %56 (16 hastanın dokuzu) ve %33 (12 hastanın dördü). Tedavi yanıtını değerlendirmede PSMA PET/BT ve konvansiyonel BT birlikteliği ise mKSPK'li hastalarda sadece %50, mKDPK'li hastaların ise %58 olarak saptanmıştır. Bu çalışma, hem mKSPK, hem de mKDPK'li hastalarda KT yanıtını değerlendirmede konvansiyonel BT'yi karşılaştıran ilk çalışmadır. Ga-68 PSMA PET/BT'nin metastatik PK hastalarında dosetaksel KT yanıtının değerlendirilmesinde, BC ile birlikteliği daha iyi olması nedeniyle BT'ye göre umut verici bir yöntem olduğunu göstermektedir. Prostat adenokarsinom tanılı, Gleason skoru 5+4=9 ve PSA 286 ng/mL olan ve



Resim 1. Altmış dokuz yaşında, Prostat adenokarsinom, Gleason skoru 5+4=9 ve prostat-spesifik antijen 286 ng/mL olan hastanın Ga-68 prostat spesifik membrane antijen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntüleri. Artmış PSMA ekspresyonu gösteren yaygın met odakları izleniyor

kendi kliniğimizde Ga-68 PSMA PET/BT işlemi yapılan bir hastanın görüntüleri Resim 1'de sunulmuştur. Tüm iskelet sistemine artmış PSMA ekspresyonu gösteren metastaz odakları izlenmektedir. Altı kür Abiraterone KT sonrası PSA'nın 0,1 ng/mL düzeyinde düştüğü görülmüştür. Tedavi sonrası Ga-68 PSMA PET/BT

görüntülerinde, tedavi öncesi görüntülerinde izlenen artmış PSMA ekspresyonu gösteren met odaklarının kaybolduğu izlenirken (Resim 2a) BT görüntülerinde sklerotik odakların devam ettiği izlenmektedir (Resim 2b). Ayrıca tüm vücut kemik sintigrafisinde, sklerotik odaklara uyan alanlarda, PSA'daki azalmanın aksine,



Resim 2a, 2b. Altı kür Abiraterone kemoterapi sonrası prostat-spesifik antijen (PSA)'nın 0,1 ng/mL düştüğü görüldü. Tedavi sonrası Ga-68 prostat spesifik membrane antijen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde, tedavi öncesi görüntülerinde izlenen artmış PSMA ekspresyonu gösteren met odaklarının kaybolduğu izlenirken BT görüntülerinde sklerotik odakların devam ettiği izlenmektedir (Resim 2b). Ayrıca tüm vücut kemik sintigrafisinde, sklerotik odaklara uyan alanlarda, PSA'daki azalmanın aksine, hastalık varlığını düşündürülen artmış osteoblastik aktive odakları gözlemlendi

hastalık varlığını düşündüren artmış osteoblastik aktive odakları gözlenmiştir. Schmuck ve ark., tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla, PSA seviyesindeki değişiklikler ile PET parametrelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, SUV_{maks} ve SUV_{ort} ölçümleri yanında tüm vücut PSMA-derived tümör volümü (PSMA-TV) ve tüm vücut total lezyon PSMA (TL-PSMA) ölçümü gibi bir takım volümetrik parametreleri de hesaplamışlardır (37). PSMA PET/BT görüntülerinden elde ettikleri PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinin tümör yükünün bir göstergesi olarak PSA seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlar ($p<0,0001$). Ancak, PSA değişimi ile SUV_{maks} ($p=0,22$) veya SUV_{ort} ($p=0,45$) değerleri için anlamlı bir korelasyon saptamamışlar. Tedavi yanıtı ve tedavi başarısızlığı, tüm vücut PSMA-TV ve tüm vücut TL-PSMA'larındaki değişiklikler ile paralel iken ($p=0,02$), SUV_{maks} ($p=1,0$) ve SUV_{ort} 'deki değişimler ($p=0,03$) 1,0 ile paralel bulunmamıştır. Yazarlar, metastatik PK'li hastalarda PSMA-türevli volümetrik parametrelerin, tüm vücut tümörü yükü için nicel bir görüntüleme biyobelirteci olarak tedavi izlemini kolaylaştırabileceğini söylemişlerdir.

Schmidkonz ve ark.'nın bildirdiği oldukça yeni bir çalışmada, biyokimyasal rekürrensi olan toplam 142 PK'li hastaya Ga-68 PSMA-11 ile PET/BT uygulanmıştır (38). Görüntü alanına giren 641 PSMA pozitif lezyon için kantitatif değerlendirme ile tüm vücut PSMA tümör hacmi (PSMA-TV) ve tüm vücut TL-PSMA yanı sıra SUV_{maks} ve SUV_{ort} değerleri ölçülmüştür. Tüm PSMA PET parametrelerinin serum PSA düzeyleri ve Gleason skorları ile korelasyonları araştırılmıştır. Tedaviden önce ve sonra (External Beam RT, AD tedavisi veya dosetaksel KT) Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 23 hastada da SUV_{maks} ve TL-PSMA değerleri, RECIST 1,1 kriterlerine göre BT görüntüleri ve PSA düzeyi değişiklikleri ile tanımlanan BC açısından karşılaştırılmış. PSMA-TV ve TL-PSMA, serum PSA düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon gösterirken ($p<0,0001$) TL-PSMA, farklı Gleason skorları için anlamlı olarak farklı saptanmıştır. Biyokimyasal yanıt ve TL-PSMA arasındaki uyum oranı %87 [%95 güven aralığı (CI), 0,66-0,97; Cohen=78=0,78; $p<0,01$] olup biyokimyasal yanıt ve SUV_{maks} uyum oranından (%74) (%95 CI, 0,52-0,90; $\kappa=0,55$; $p<0,01$) yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca, TL-PSMA ve SUV_{maks} 'nin PSA ile uyumu yüksek olup BT'ye dayalı yanıt değerlendirmesinden daha yüksek olarak bulunmuştur. PET ve BT arasındaki uyumsuz bulgular, muhtemelen BT ve RECIST'nin küçük lenf nodları ve kemik lezyonlarının bazen BT'de saptanamamasından kaynaklanmış olabilir. Bu bulgular ışığında, Ga-68 PSMA PET/BT ile

elde edilen metabolik tümör parametrelerinin (PSMA-TV ve TL-PSMA), tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ümit verici olduğu söylenebilir. Özellikle TL-PSMA, SUV_{maks} 'a oranla biyokimyasal yanıtla daha yüksek uyum oranları göstermiştir. Morfolojik ve moleküler bilgiyi kombine eden multimodel görüntüleme, sadece tanısallı doğruluğu değil, tedavi yanıtını değerlendirmede de önemlidir. Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme, BT ve kemik sintigrafisinin, PK hastalarında kemoterapötik yanıtı izlemede kullandığı geleneksel rolü üstlenmeye başlamasıyla artan bir ilgi alanı olmuştur. PSMA-TV tümör hacmi ve tüm vücut TL-PSMA gibi Ga-68 PSMA ile elde edilen metabolik tümör parametrelerinin BT'ye göre üstünlüğünü gösteren veriler umut vericidir. Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeyen elde edilen metabolik parametrelerin tam potansiyelini ortaya çıkarmak ve PERCIST kriterlerine adaptasyonu sağlayan prospektif validasyon çalışmaları gerekmektedir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-386.
2. Siegel RL, Sahar L, Portier KM, et al. Cancer death rates in US congressional districts. *CA Cancer J Clin* 2015;65:339-344.
3. Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *Eur Urol* 2014;65:289-299.
4. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-1192.
5. British Uro-Oncology Group. British Association of Urological Surgeons (BAUS) Section of Oncology. Multidisciplinary Team (MDT) guidance for managing prostate cancer; 2013
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer. *Lancet* 2016;387:1163-1177.
7. Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, et al. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008;101:440-443.
8. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-245.
9. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously

- treated with docetaxel: final results of a multinational phase III trial (TROPIC). *J Clin Oncol* 2010;28:4508.
10. West TA, Kiely BE, Stockler MR. Estimating scenarios for survival time in men starting systemic therapies for castration-resistant prostate cancer: a systematic review of randomised trials. *Eur J Cancer* 2014;50:1916-1924.
 11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
 12. Sonpavde G, Pond GR, Templeton AJ, et al. Association between RECIST changes and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving docetaxel. *Eur Urol* 2016;69:980-983.
 13. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Image* 2016;43:1723-1738.
 14. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-1418.
 15. Cook GJ, Azad G, Padhani AR. Bone imaging in prostate cancer: the evolving roles of nuclear medicine and radiology. *Clin Transl Imaging* 2016;4:439-447.
 16. Agus DB, Golde DW, Sgouros G, Ballangrud A, Cordon-Cardo C, Scher HI. Positron emission tomography of a human prostate cancer xenograft: association of changes in deoxyglucose accumulation with other measures of outcome following androgen withdrawal. *Cancer Res* 1998;15;58:3009-3014.
 17. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, et al. Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2002;4:99-104.
 18. De Giorgi U, Caroli P, Scarpi E, et al. (18)F-Fluorocholine PET/CT for early response assessment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1276-1283.
 19. Caffo O, Maines F, Donner D, Vecchia A, Chierichetti F, Galligioni E. Impact of enzalutamide administration on primary prostate cancer volume: a metabolic evaluation by choline positron emission tomography in castration-resistant prostate cancer patients. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:312-316.
 20. Schwarzenböck SM, Eiber M, Kundt G, et al. Prospective evaluation of [(11)C]Choline PET/CT in therapy response assessment of standardized docetaxel first-line chemotherapy in patients with advanced castration refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2105-2113.
 21. Kairemo K, Ravizzini GC, Macapinlac HA, Subbiah V. An Assessment of Early Response to Targeted Therapy via Molecular Imaging: A Pilot Study of 3'-deoxy-3'[(18)F]-Fluorothymidine Positron Emission Tomography (18)F-FLT PET/CT in Prostate Adenocarcinoma. *Diagnostics (Basel)* 2017;7.
 22. Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:975-981.
 23. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1:18-28.
 24. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1998;58:4055-4060.
 25. Carlaw KR, Woo HH. Evaluation of the changing landscape of prostate cancer diagnosis and management from 2005 to 2016. *Prostate Int* 2017;5:130-134.
 26. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2114-2121.
 27. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of bone metastases in patients with prostate cancer-a comparison between (99m)Tc-bone-scintigraphy and [(68)Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017;31:10.
 28. Lengana T, Lawal IO, Boshomane TG, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT replacing bone scan in the initial staging of skeletal metastasis in prostate cancer: a fait accompli? *Clin Genitourin Cancer* 2018.
 29. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-642.
 30. Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:850-856.
 31. Briganti A, Abdollah F, Nini A, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2011;61:1132-1138.
 32. 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.
 33. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive (68)Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2006;70:926-937.
 34. Emmett L, van Leeuwen PJ, Nandurkar R, et al. Treatment Outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. *J Nucl Med* 2017;58:1972-1976.

35. Hillier SM, Kern AM, Maresca KP, et al. 123I-MIP-1072, a small-molecule inhibitor of prostate-specific membrane antigen, is effective at monitoring tumor response to taxane therapy. *J Nucl Med* 2011;52:1087-1093.
36. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using (68)Ga-HBEDCC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:602-612.
37. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, et al. Initial experience with volumetric 68Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of whole-body tumor burden as a quantitative imaging biomarker in patients with prostate cancer. *J Nucl Med* 2017;58:1962-1968.
38. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, et al. (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;45:1862-1872.



Prostat Kanserinde Ra-223 Alfa Tedavi

Ra-223 Alpha Treatment in Prostate Cancer

● Nalan Alan Selçuk¹, ● Faruk Yencilek²

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat kanseri erkeklerde malign kanserler içerisinde ikinci sıklıkla yer almaktadır. Son 10 yılda prostat kanseri tedavisinde birçok tedavi ajanları geliştirilmiştir. Bu grup hastalarda, hastalık kontrolü için başlangıçta anti hormonal tedaviler ile serum testosteron düzeyleri baskı altında tutulmaktadır. Ancak bu hastaların neredeyse tamamında eninde sonunda anti hormonal tedaviye direnç gelişmekte ardından hastalık progresyon göstererek metastaz yapabilmektedir. Bir alfa partikülü yayıcısı olan radyum-223 (Ra-223) (Xofigo®) viseral organ metastazı olmayan, semptomatik kemik metastazlı kastrasyona dirençli prostat kanserli (mCRPC) hastaların tedavisinde kullanıma girmiştir. Ra-223, bir alkali toprak metali olan radyumun radyoaktif bir izotopu olup kimyasal açıdan kalsiyuma benzerlik gösterir ve kemik mineral dokusunda kalsiyum gibi tutar. Ra-223, kemik metastazı içinde ve çevresinde oluşan yeni kemik dokusunda, kalsiyumun yerine geçerek hidroksiapatit kristalleri ile birleşir hızlıca ve seçici bir şekilde metastaz dokusunda toplanır. Ra-223 oldukça yüksek lineer enerji transferi sayesinde hücre DNA'sında çift zincir kırıklarına yol açarak tümör hücresinde onarılamaz hasarlara yol açmaktadır. Bu özellikler neticesinde, sadece kemik metastazı olan ve iç organ metastazı olmayan prostat kanseri hastalarında yapılan faz III çalışmada (ALSYMPCA), Ra-223'un palyatif ağrı giderilmesinin yanı sıra genel sağkalımı uzattığı ve hastaların yaşam kaliteleri önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir. Bu derlemede, kemik metastazlı mCRPC tedavisinde radyonüklid tedavi ajanı olan Ra-223'un etki mekanizması, Ra-223 tedavisinin etkinliği, güncel çalışmaların klinik pratiğimize katkısı üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kastrasyona dirençli prostat kanseri, kemik metastazı, Radyum-223

Abstract

Prostate cancer is the second most frequent malignant disease in men. Several therapeutic agents have been approved during the last decade. In this group of patients, serum testosterone levels are initially suppressed by anti-hormonal treatments for disease control. However, almost all patients eventually acquire resistance to anti-hormonal treatments, ending up with metastases. Radium-223 (Ra-223) (Xofigo®) is the first alpha-emitting radiopharmaceutical approved for the treatment of patients with metastatic castration-resistance prostate cancer (mCRPC) with bone metastases. Radium-223 dichloride is a calcium-mimetic agent that specifically targets bone lesions. The radiobiological effects of Ra-223 are mainly based on the direct damage to tumor-cell DNA via alpha particles. Thanks to their high linear energy transfer and a very short range, alpha particles produce a dense ionization around the disintegration site. The high linear energy transfer leads to cytotoxic effects that are independent of the oxygen concentration. Ra-223 has been demonstrated to prolong overall survival as well as to provide palliative pain relief and improved quality of life in patients with mCRPC with bone metastases in several studies, particularly in the phase III ALSYMPCA trial. This review focuses on the mechanisms and effectiveness of Ra-223 treatment, with emphasis on the contribution of current studies to our understanding and clinical practice.

Keywords: Castration Resistant Prostate Cancer, Bone Metastasis, Radium-223

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 294 06 67 **E-posta:** nalanselcuk@yeditepe.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3738-6491

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon erkeğe prostat kanseri tanısı konmakta ve bunların yaklaşık 260.000'i hayatını kaybetmektedir. Erkeklerde prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkla görülmekte olup yeni kanser tanılı erkeklerin %15'ini oluşturmaktadır (1). Hastaların %95'inde, tanı sırasında lokalize hastalık bulunmakta ve bunlarda 5 yıllık sağkalım %100'e yakındır. Diğer yandan bu oran ileri prostat kanserli hastalarda %30'dan daha az olarak bildirilmektedir. Bu grup hastalarda, hastalık kontrolü için başlangıçta enzalutamide ve abirateron gibi anti hormonal tedaviler (ADH) ile serum testosteron düzeyleri baskı altında tutulmaktadır. Ancak bu hastaların neredeyse tamamında eninde sonunda anti hormonal tedaviye direnç gelişmekte, ardından hastalık progresyon göstererek metastaz yapabilmekte ve sonuçta kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) halini almaktadır (2). Kastrasyona direnç tanımı, bilateral orşiektomi veya ADH sonrası serum testosteron seviyesinin 50 ng/dL veya 1,7 nmol/L altında olması ve en az birer hafta arayla ardışık 3 prostat spesifik antijen ölçümünün ikisinde %50 üzerinde yükselmesi anlamına gelmektedir. Biyokimyasal parametrelerin yanı sıra kemik sintigrafisinde iki ya da daha fazla kemik metastazının görülmesi veya var olan bir yumuşak doku lezyonunda Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri'ne göre büyüme izlenmesi de kastrasyona direnç gelişiminin göstergesi olarak ifade edilmektedir.

Kastrasyona direnç geliştiğinde kemik metastazı kaçınılmaz olmaktadır ve hastaların yaklaşık %90'nında görülmektedir. Kemik metastazı ile ölüm arasında yakın ilişki vardır. Kemik metastazı ağrı, patolojik fraktür ve/veya spinal kort basısı gibi iskelet ilişkili olaylara yol açarak semptomatik hale gelmektedir. Bu durum hasta yaşam kalitesini düşürmektedir (3). Dahası, kemik metastazlarının varlığı genel sağkalımı düşürmektedir. Viseral organ metastazlar daha az sıklıkla görülmekle birlikte yeni tanı almış mCRPC'li hastaların %10'nunda izlenmektedir (4).

mCRPC'li hastalarda tedavi yaklaşımında dosetaksel ve cabazitaxel gibi kemoterapötik ilaçlar dışında denosumab ve zoledronik asit gibi hedefe yönelik ilaçlar, eksternal radyoterapi (EBRT) ve radyonüklid tedaviler yer almaktadır. EBRT tek kemik metastazı bulunan bölgelerde ağrının giderilmesi ve patolojik fraktür gelişiminin önlenmesi amacıyla kullanılırken, Stronsiyum-89, Samaryum-153, Renyum-186 ve -188, gibi beta yayıcı izotoplarla yapılan radyonüklid tedaviler ise

çoklu kemik metastazlarında ağrı palyasyon tedavisinde kullanılmaktadır.

Beta yayıcılarının genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Genel sağkalım faydasının yanı sıra iskelet ilişkili olay görülme süresi üzerindeki etkisi olduğu gösterilen, bir alfa yayıcısı olan radyum-223 (Ra-223) izotopu, semptomatik kemik metastazlı hastaların tedavisinde kullanıma girmiştir. Yapılan çalışmalarda Ra-223'ün aynı zamanda %50-60 oranında palyatif etkisinin de olduğu gösterilmiştir (5).

Bu derlemede kemik metastazlı mCRPC tedavisinde yeni bir tedavi olan Ra-223'un etki mekanizması, Ra-223 tedavisinin etkinliği, güncel çalışmaların klinik pratiğimize katkısı, uygun hasta seçimi, güncel kılavuzlardaki yeri, radyasyon güvenliği ve uygulama prosedürü üzerinde durulacaktır. Ek olarak bu derlemede güncel bilgiler eşliğinde, Ra-223'ün ardışık ve kombine tedavilerle birlikte uygulanmasının sonuçları ve katkıları da tartışılacaktır.

Ra-223 (Alfaradin)

Ra-223, diğer bir ismiyle Alfaradin, mCRPC ve semptomatik kemik metastazlı hastalar için kullanılan ilk hedeflendirilmiş, kemiğe spesifik, alfa ışın yayıcısı olan bir radyonüklid'dir. Ra-223, bir alkali toprak metali olan radyumun radyoaktif bir izotopudur. Radyum kimyasal açıdan kalsiyuma benzerlik gösterir ve kemik mineral dokusunda kalsiyum gibi tutar (Şekil 1). Ra-223, kemik metastazı içinde ve çevresinde oluşan yeni kemik dokusunda, kalsiyumun yerine geçerek hidroksiapatit kristalleri ile birleşir hızlıca ve seçici bir şekilde yeni kemik formasyonunun olduğu metastaz dokusunda toplanır. Ra-223 özellikle osteoblastların mikro çevresinde veya sklerotik metastaz alanlarında yeni oluşturulan kemik stromal alanlarına bağlanarak etki eder. Bir alfa yayıcı izotop olan Ra-223 oldukça yüksek lineer enerji transferi (LET) sayesinde (80 keV/μm) hücre DNA'sında çift zincir kırıklarına yol açarak hücre içi apoptozisi başlatmaktadır. Alfa partiküllerin doku içerisinde gidebildiği mesafe çok kısa olduğundan (2-10 hücre), Ra-223 uygulaması sonrasında kemik iliği gibi diğer normal organlara önemli bir zarar vermez. Tedavi dozlarında enjekte edilen Ra-223'ün yaklaşık olarak %25'i kemikler tarafından tutulur ve büyük oranda gastrointestinal sistem tarafından atılır. Yirmi dört saat sonrasında enjekte edilen miktarın %1'inden azı kanda bulunmaktadır (6). Yapılan dozimetrik çalışmalarda, terapötik doz (70 kg'lık bir hasta için 50 kBq/kg'dan 6 siklus Ra-223 enjeksiyon) sonrasında en yüksek doza kemik endosteumu (16 Gy) maruz kalırken

kemik iliğinin maruz kaldığı doz değeri 1,6 Gy olarak bulunmuştur (7).

Ra-223'ün radyobiolojik etkileri esas olarak alfa partikülleri ile tümör hücresinin DNA'sında çift sarmal kırıklarına yol açarak onarılamayacak hasarlar meydana getirmesidir. Yüksek LET sayesinde, alfa partikülleri dezintegrasyon alanında yoğun iyonizasyona yol açarak oksijen konsantrasyonundan bağımsız sitotoksik etki yaratır (8,9).

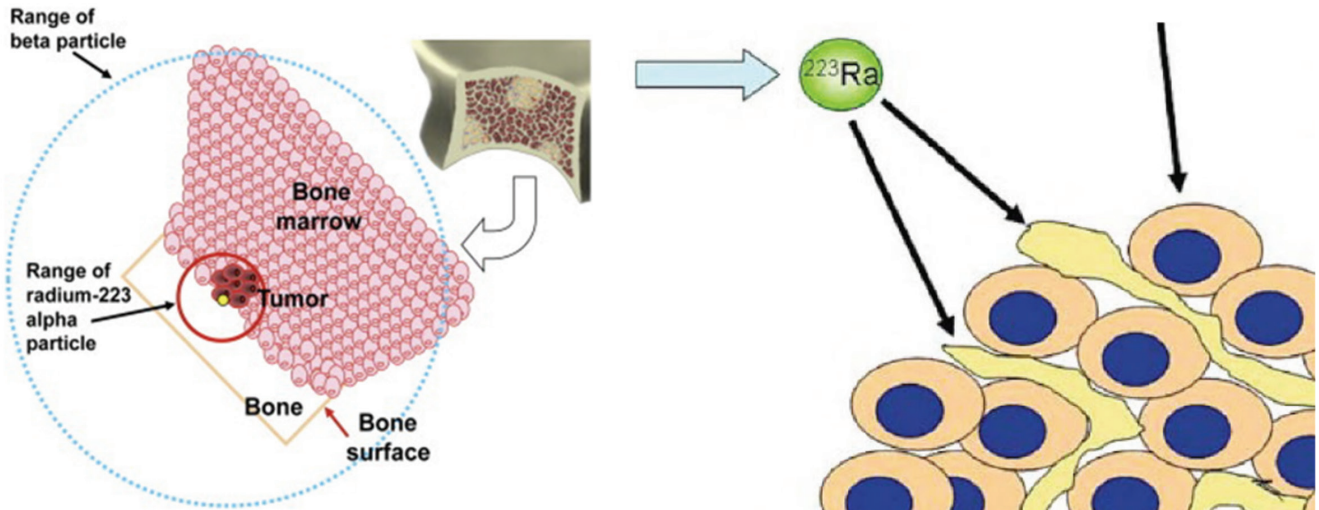
Klinik Çalışmalar ve Sonuçlar

Ra-223, bir prospektif, uluslararası, randomize, çift kör ve plasebo grubu ile karşılaştırmalı faz III çalışması olan ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) çalışmasının sonuçlarına dayanarak, semptomatik mCRPC ve kemik metastazlı hastalarda kullanılmak üzere 2013 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını almıştır. Bu çalışmada mCRPC'li ve kemik metastazlı hastalarda Ra-223'ün etkinliği ve güvenilirliğinin plasebo grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla toplam 921 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunların 614'üne 4 hafta arayla 50 kBq/kg'dan 6 enjeksiyon şeklinde Ra-223 diklorid, 307'sine de plasebo olarak NaCl verilerek en iyi bakım şartları sağlanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım, ikincil sonlanım noktası ise ilk semptomatik iskelet olayı gelişimi ve çeşitli biyokimyasal değişikliklerin ortaya çıkması şeklinde belirlenmiştir. Bu çalışmada sadece dozetaksel kullanımı sırasında veya sonrasında progresyon gelişen hastalar dahil edilmiş

olup viseral organ metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (14,9 aya karşın 11,3 ay; HR: 0,7, %95 CI, Şekil 2). Ölüm riskini %30 azaltmıştır. Ayrıca Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda semptomatik iskelet ilişkili olayların gelişme sürelerinin uzadığı gözlenmiştir (15,6 aya karşın 9,8 ay; HR: 0,66, %95 CI). Ra-223'ün aynı zamanda kemik metastazlarına bağlı ağrıya palyatif etkisi olduğu gösterilmiştir. İki grup arasında 3. ve 4. derecede komplikasyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ra-223'ün görülen en sık yan etkisi anemi, trombositopeni ve ishal olmuştur.

ALSYMPCA çalışmasının temel limitasyonu Ra-223 tedavisi öncesinde veya eş zamanlı olarak, hastaların abiraterone ve enzalutamid gibi yeni anti hormonal tedavi ajanları ile tedavi edilmemesidir. Diğer bir tek kollu faz-IIIb çalışmasında ise hastalara eş zamanlı yeni anti tümöral ilaçlar ve hastaların yaklaşık %60'ına öncesinde dozetaksel tedavisi uygulanmıştır. ALSYMPCA çalışmasındaki benzer aktivite miktarlarında Ra-223 4 hafta aralıklarla 6 enjeksiyon yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları genel sağkalım süresi 16 ay ile ALSYMPCA'ya benzer bulunmuştur. Genel sağkalım süresi eş zamanlı anti-androjen tedavisi alan grupta anti-androjen tedavisi almayan gruba göre daha uzun bulunmuştur (10).

Önceden dozetaksel kullanmış olan veya olmayan mCRPC ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda Radyum-223'ün etkinlik ve güvenliliği ile ilgili diğer bir alt



Şekil 1. Radyum-223 periyodik cetvelde kalsiyum ile aynı grupta yer alarak benzer yapıdan dolayı kemiklerde hidroksi apatit kristallerine bağlanır

grup analiz çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında Ra-223 tedavisi alan hastalarda genel sağkalım dosetaksel kullanımından bağımsız olarak anlamlı derecede uzamıştır. Ra-223'un öncesinde dosetaksel kullanımı dikkate alınmaksızın etkili ve iyi tolere edilebilir ajan olduğu gösterilmiştir (11). Aynı çalışmada semptomatik kemik metastazlı mCRPC'li hastalarda, öncesinde dosetaksel kullananlarda Ra-223'ün, iskelet ile ilişkili semptomatik olayların gelişimini uzattığı bildirilmektedir.

Klinik Yaklaşım

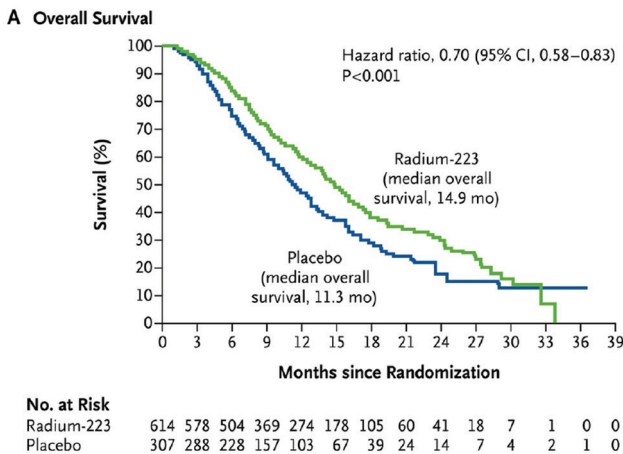
Literatürde ALSYMPCA alt grubu altında yapılan iki çalışmada Ra-223'ün hem genel sağkalım üzerinde hem de kemoterapiye hassas hastaların yaşam kalitesi üzerine faydalı olduğu gösterilmiştir (9,10,11,12). Hoskin ve ark. (11) mCRPC'li ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda öncesinde dosetaksel kullanımından bağımsız olarak Ra-223'ün genel sağkalımı uzattığını ve iyi tolere edildiğini ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Nilsson ve ark. da Ra-223'ün hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiğini ve yaşam kalitesindeki düşüşün daha yavaşladığını göstermişlerdir (12). Günümüzde viseral organ metastazlı hastalarda Ra-223 endikasyonu bulunmamaktadır. Benzer sonuçlar kemik metastazlı ve bilinen organ metastazı olmayan radyum öncesinde dosetaksel tedavisi alan hastalarda da bulunmuştur (8). Literatürde dosetaksel tedavisini takiben verilen Ra-223'ün etkinliği ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Sartor ve ark. abiraterone ve enzalutamide ile uygulanan eş zamanlı tedavinin Ra-223 ile birlikte güvenli bir şekilde kombine

edilebileceğini göstermişler ve güvenlik profillerini eş zamanlı uygulanan ve uygulanmayan hastalarda benzer bulmuşlardır (13). Ve yine aynı çalışmada grade 2-4 yan etki görülme olasılığını eş zamanlı uygulanan hastalarda %40, uygulanmayan hastalarda %38 olarak bulmuşlardır. Ra-223'ün gerek prostat kanserli hastalarda diğer endikasyon genişletilmesi ile ilgili gerekse de diğer kemik metastazlarında kullanımı ile ilgili devam etmekte olan birçok çalışma vardır.

Güncel Kılavuzlarda Ra-223'ün Yeri

NCCN versiyon 4,2018 kılavuzunda mCRPC'li hastalarda kemik metastazları geliştiğinde denosumab veya zoledronik asit gibi anti-resorptif bileşiklerle tedavisi yanı sıra viseral organ metastazı yoksa semptomatik hastalarda Ra-223'ü tedavi seçenekleri arasında önermektedir. Yine NCCN kılavuzunda viseral organ metastazı yokluğunda öncesinde abirateron veya enzalutamid tedavisi alan kemik metastazlı hastalarda ve öncesinde dosetaksel tedavisi alan hastalarda önerilmektedir (14). Avrupa Medikal Onkoloji Derneği'nde kastrasyon dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda radyumu tedavi seçeneği olarak önermektedir. Amerikan ve Avrupa Üroloji Topluluğu da benzer şekilde, performans durumu iyi olan, bilinen viseral metastazı olmayan, daha önceden kemoterapi almış veya almamış, semptomatik kemik metastazları olan hastalarına Radyum-223 önermektedir (15,16). Performans durumu öncelikle kemik metastazlarına bağlı olan hastalarda Amerikan Üroonkoloji topluluğu Ra-223 kullanımını klinisyen görüşüne bırakmaktadır.

Sonuç olarak, Ra-223 mCRPC için FDA onayı almış 6 ilaçtan biridir. Günümüzde Ra-223 tedavisi viseral organ metastazı olmayan sadece kemik metastazı olan ve bu metastazlara bağlı yoğun kemik ağrı kliniği olan hastalarda sağkalımı artırmak ve ağrıları azaltmak için kullanılmaktadır. Bu sayede hastaların yaşam kalitesinde belirgin artış görülmektedir. ALSYMPCA çalışmasının sonuçlarından ilham alınarak ilerleyen yıllarda asemptomatik ya da minimal semptomatik hastalar ile yapılacak çalışmalar Ra-223'ün endikasyonlarını genişletecektir. Ra-223 tedavisi 4 hafta ara ile toplam 6 enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tedavinin toksik etkileri hafif derecededir ve genelde tolere edilebilir. Tedavi sonrasında genellikle önemli radyasyon yayını olmaz ve hastalar rutin günlük yaşamını sürdürebilmektedir.



Şekil 2. ALSYMPCA çalışmasının sonucuna göre radyum-223 genel sağkalımı plaseboya kıyasla 3,6 ay uzatmıştır

Radyumun Uygulama Şekli

Radyum standart, stabil, flakon içinde kullanıma hazır solüsyon (10 mL flakon içinde 6 mL solüsyon) halinde gelmekte ve hastalara yaklaşık 6,6 MBq (178 µCi) radyum-223 (Referans gününde) enjekte edilmektedir. Aktivite miktarı standart doz kalibratörleri ile ölçülebilir. Pozoloji 55 kBq/kg, 4 haftalık aralarla, toplam 6 enjeksiyon şeklinde önerilmektedir. Ra-223'ün raf ömrü: Yirmi sekiz gündür.

Radyoaktif madde uygulama lisansı olan merkezlerde uygulanmalıdır. Özel bir koruma önlemi gerektirmez. Kullanım öncesi ve sonrasında kanül, serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Hastalar, ayaktan tedavi görüp, monitorizasyon ihtiyacı olmadan gönderilebilir. Hasta kontrolleri başlangıçta 3 ayda daha sonraları 6 ayda bir yapılmalı ve takiplerde total alkalın fosfataz, hematolojik parametreler (her kür öncesi rutin aylık kontrol), prostat spesifik antijen ölçümleri mutlaka yapılmalıdır. Klinik endikasyona göre kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi ile takip edilmelidir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- World Health Organization. GLOBOCAN Fast Stats 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Gartrell BA, Coleman R, Efstathiou E, et al. Metastatic prostate cancer and the bone: significance and therapeutic options. *Eur Urol* 2015;68:850-858.
- Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol* 2010;37:Suppl 2:S15-S29.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
- Jong JM, Oprea-Lager DE, Hoof L, et al. Radiopharmaceuticals for Palliation of Bone Pain in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone: A Systematic Review. *Eur Urol* 2016;70:416-426.
- Nilsson S, Larsen RH, Foss SD, et al. First clinical experience with α -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11:4451-4459.
- Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of 223Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:207-212.
- Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature* 1977;266:653-655.
- Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250s-6257.
- Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1306-1316.
- Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397-1406.
- Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality of life analysis of radium-223 dichloride from the phase 3 ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27:868-874.
- Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76:905-916.
- NCCN (National comprehensive Cancer network) Guidelines Version 4.2018 Prostate Cancer.
- Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS; American Urological Association. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015;193:491-499.
- EAU Guidelines on Prostate Cancer 2015.



Prostat Kanserinde Lu-177 Prostat Spesifik Membran Antijeni Tedavisi

Lu-177 Prostate Specific Membrane Antigen Therapy of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

Emre Demirci¹, Levent Kabasakal²

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Metastatik ve kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisinde Lu-177 prostat spesifik membran antijeni (PSMA) tedavisi son yıllarda başarı ile uygulanmaya başlamış ve hızla yaygınlaşmıştır. Lu-177 PSMA tedavisi belirgin ağrı palyasyonu ve hasta performans skorlarında artış sağlarken, %44-60 oranlarında serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerinde >%50 düşüş bildirilmiştir. Retrospektif serilerin meta-analizine göre 3. basamak sistemik tedavi seçeneklerinden daha uzun sağkalım ve daha yüksek oranda PSA yanıtları elde edilmektedir. Bu sonuçlara ise kontrol edilebilir bir yan etki profili ile ulaşılmaktadır. Bu derlemede Lu-177 PSMA tedavisinin hangi hasta gruplarında, ne zaman, hangi dozlarda uygulanacağından bahsedilecek olup tedavinin pratik uygulama yönleri, tedavi yanıtları ve yan etkileri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, radyonüklit tedavi, teranostik, PSMA

Abstract

Lu-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) has been increasingly used for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. It is effective in pain palliation for bone metastasis and improves patient performance. Lu-177 PSMA treatment achieved a PSA decline of 50% or more in 44-60% of patient series. According to a meta-analysis, Lu-177 PSMA treatment led to longer survival and caused fewer adverse effects than third-line treatment options. In this review, we discuss several specific issues about timing, practical aspects, side effects, and response to the therapy.

Keywords: Prostate cancer, radionuclide treatment, theranostics, PSMA

Giriş

Metastatik ve kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) tedavisinde son yıllarda ciddi gelişmeler olmaktadır. Yeni geliştirilen ilaçların da etkisiyle (örneğin; Enzalutamide, abiraterone) mKDPK'de sağkalım süreleri her geçen yıl artış göstermektedir. Ancak yeni nesil tedavi seçeneklerine 1-2 yıl içerisinde direnç gelişmekte ve bu aşamadan sonra sağkalım süreleri belirgin olarak kısalmaktadır (1). Bu grup hastalarda ise Ra-223 ve Lu-177 prostat spesifik membran antijeni (PSMA) tedavilerinin kullanımı her geçen gün artmaktadır (2,3).

PSMA diğer adı glutamat karboksipeptidaz II olan ve hücre içerisinde enzim fonksiyonları bulunan bir transmembran glikoproteindir ve yaklaşık 30 yıl kadar önce bulunmuştur. Folat'ın hücre içine alınmasında rolü olduğu gibi hücre migrasyonu, hücre sağkalım ve proliferasyonunda da görev alır. Sağlıklı prostat epitel hücrelerinde düşük düzeyde ekspresyonu bulunmakla birlikte prostat kanserinde 1000 kata varan oranlarda daha fazla bulunabilmektedir (4). Bu durum PSMA molekülünü prostat kanseri tanı ve tedavisinde radyofarmasötikler için hedef haline

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Emre Demirci, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 402 75 85 E-posta: emredemirci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6387-9089

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

getirmiştir. Öncelikle antikor aracılı taşıyıcı molekülleri kullanan radyofarmasötikler geliştirilmiş, görüntüleme ve tedavi amacıyla sınırlı olarak kullanılmıştır. Daha sonra molekülün enzim komponentinin inhibitörlerinden geliştirilen küçük molekül ağırlıklı moleküller Ga-68, F-18, Sc-44, Lu-177, Ac-225, At-211 gibi radyonüklitlerle işaretlenmiş, bu şekilde geliştirilen birçok tedavi ve görüntüleme radyofarmasötiği hızla klinik kullanıma girmiş ve yaygınlaşmıştır (4,5,6).

PSMA hedefli radyonüklit tedaviler beta ve alfa tedavileri olarak sınıflanabilir. Beta tedavisi için birçok alternatif arasından en sık tercih edilen Lu-177 radyonüklitidir. PSMA'nın özellikle renal tübüllerde ekspresyon göstermesi beta enerjisi ve dolayısıyla doku içerisindeki partikül menzili daha yüksek alternatiflerin (örneğin; Y-90, Re-186) kullanılmasını sınırlandırmaktadır. Lu-177'nin doku içerisinde 2 mm'nin altında olan partikül mesafesi, böbrek tübüllerinde radyofarmasötik tutulumunun glomerüllere sınırlı radyasyon vermesi ve böylece çok daha az nefrotoksisite oluşturmasını sağlamaktadır. Bu özellik yaygın kemik metastazı bulunan olgularda kemik iliğinin de sınırlı radyasyona maruz kalmasını sağlamaktadır (4). Bu sebepler nedeniyle Lu-177 radyonükliti, PSMA hedefli beta tedavide en sık kullanılan radyonüklit haline gelmiştir.

PSMA hedefli radyonüklit tedavide en sık tercih edilen PSMA ligandları PSMA-617 ve PSMA-I&T'dir (4). PSMA-617 içerdiği DOTA şelatı, PSMA-I&T ise DOTAGA şelatı sayesinde Lu-177 ile kolaylıkla işaretlenebilmektedir (7). Her iki peptidin bire bir karşılaştırması bulunmamakla birlikte retrospektif serilerde benzer sonuçlar bildirilmektedir (3). Görsel olarak -Ga-68 PSMA-I&T ile yapılan görüntülemelerde en önemli doz kısıtlayıcı organ olan böbreklerde daha fazla uptake görülmesine rağmen, Lu-177 PSMA-617 ve Lu-177 PSMA-I&T tedavilerinin dozimetrik incelemelerinde benzer düzeylerde böbrek dozları bildirilmiştir (0,6-0,9 Gy/GBq) (8-10). Bu iki radyofarmasötik dışında PSMA-617 molekülüne Evans mavisi konjuge edilmesi ile edilen Lu-177 EB-PSMA-617, Lu-177 PSMA-617'ye göre daha uzun sirkülasyon, tümör içerisinde kalma (residence time) ve tümör tutulumu sergilemiştir. Sonuç olarak Lu-177 EB-PSMA-617, Lu-177 PSMA-617'ye göre benzer uptake gösteren tümörlere 3 kat daha fazla absorbe radyasyon dozu uygulayabilmiştir. Ancak henüz kısıtlı sayıda insan çalışması mevcuttur (2).

Hasta Seçimi Endikasyon ve Kontraendikasyonlar

Bu derlemenin yayınlandığı tarihte henüz tamamlanmış bir prospektif-randomize çalışma

bulunmamaktadır. Yayınlanmış çalışmalar retrospektif olmakla birlikte çok sayıdadır (>20) ve uniform sonuçlar bildirmektedir. Bu serilerde referans alınan temel kriterler (3,4,11):

Endikasyonlar:

- mKDPK bulunması,
- Standart antineoplastik tedavilere (örn. dosetaksel) refrakter olması veya bu tedavilerin uygulanamıyor olması,
- İkinci kuşak antiandrojen tedavilere (örn. abiraterone) refrakter olması veya bu tedavilerin uygulanamıyor olması,
- PSMA pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesinde lezyonlarda karaciğer parankiminden fazla uptake bulunması ve en az 5 metastatik lezyon bulunması.

Tedavi İçin Kullanılan PSMA Ligandları

Rölatif Kontraendikasyonlar:

- Kreatinin seviyesinin >1,8 mg/dL veya referans üst sınırın iki katından yüksek olması,
- Trombosit sayısı <75 x 10⁹/L,
- Lökosit sayısı <2 x 10⁹/L,
- ECOG performans skoru ≥3,
- Tükrük bezlerini etkileyen hastalık veya tedavi öyküsü bulunması [radyonüklid tedavi (RT), Sjögren sendromu gibi].

Mutlak Kontraendikasyonlar:

- Yaşam beklentisinin 3 ayın altında olması,
- Son 6 hafta içerisinde miyelotoksik tedavi uygulanmış olması (Ra-223, dosetaksel gibi).

Ahmadzadehfar ve ark. tarafından yapılan çalışmada daha önce Ra-223 dichloride tedavisi uygulanmış hastalarda da Lu-177 PSMA tedavisi yapılabileceği ve Ra-223 uygulanmamış hastalara göre benzer yan etkiler olduğu gösterilmiştir (12). Bazı merkezlerde PSMA PET/bilgisayarlı tomografiye (BT) ilave olarak florodeoksiglukoz PET/BT de yapılmakta ve hipermetabolizma göstermekle birlikte yeterli PSMA ekspresyonu göstermeyen lezyonlar saptanan hastalara Lu-177 PSMA tedavisi uygulanmamaktadır (13). Ancak bahsi geçen dışlama kriterini destekleyecek henüz yayınlanmış bir veri bulunmamakta olup tartışmaya açık durumdadır (14).

PSMA ekspresyonu prostat kanseri dışında bir çok kanser türünde gösterilmiştir (15). Ancak bu derlemenin yayınlandığı tarihte Lu-177 PSMA tedavisinin başka

bir kanser türünde kullanımını destekleyecek veri bulunmamaktadır.

Lu-177 PSMA Tedavisinin Uygulaması

Lu-177 PSMA tedavinin uygulamasında en fazla kullanılan yöntem yavaş bolus enjeksiyondur. Uygulaması karar verilen Lu-177 PSMA dozu manuel ve enjektör pompası ile intravenöz yolla 30-60 sn süre ile uygulanır. Uygulamayı takiben böbrek toplayıcı sisteminde birikimi engellemek ve renal klirensi hızlandırmak amacıyla oral hidrasyona ilave olarak 1000 mL Ringer solüsyonu uygulanır (16). Diğer bir yöntem ise 1-30 dk süre ile yavaş infüzyon ile intravenöz olarak uygulaması ve takiben oral ve parenteral hidrasyon yapılmasıdır (17,18). Lu-177 DOTATATE/TOC başta olmak üzere peptid reseptör RT'lerde (PRRT) böbrek uptake'ini azaltmak amacıyla uygulanan aminoasit solüsyonlarının kullanımı Lu-177 PSMA tedavilerinde önerilmemektedir (19).

Tükrük bezlerinin radyasyon maruziyetini azaltmak için tedaviden 10 dakika önce başlayarak ve tedaviden sonra 6 saat süreyle parotis ve submandibular bezlere soğuk kompres uygulaması birçok merkez tarafından kullanılmakla birlikte (17) Ga-68 PSMA ile yapılan çalışmalarda parotid glandın radyofarmasötik uptake'ine etkisinin kısıtlı olduğu gösterilmiştir (20). Soğuk uygulamasının erken sonlandırılması durumunda gelişecek olan rebound hipereminin teorik olarak da olsa radyasyon dozunu arttırılabileceği unutulmamalıdır. Tükrük bezlerine tedavi öncesi botulinum toksini uygulaması yapılması da PSMA hedefli radyonüklit tedavilerde kısıtlı olarak denenmiş diğer bir yöntemdir (21).

Standart aktivite uygulaması 3-8 GBq arasında yapılmaktadır (4,11). Uygulama başına 6 ve 7,4 GBq Lu-177 PSMA-617 kullanılarak yapılan tedavilerde benzer tedavi yanıtları alınmıştır. 9,3 GBq (250 mCi) daha yüksek tedavi yanıtı alınmakla birlikte bu dozlarda kemik iliği toksisitesi geliştiği, özellikle trombosit seviyelerinde uzun dönemde progresif bir düşüş izlendiği gösterilmiştir (22). Uygulama genellikle 4-6 kür olarak yapılmaktadır. Tedavi öncesi veya sonrası yapılacak internal dozimetri hesaplamaları ile daha yüksek dozlara çıkılması veya az sayıda da olsa sabit doz protokollerinde toksisite gelişebilecek hastaların seçilebilmesi mümkün olmaktadır (4,8,9).

Lu-177 PSMA tedavisi sonrası ortalama olarak 5 saat sonra hastalardan 1 metre mesafeden ölçülen doz hızı taburcu olma limiti olan $<30 \mu\text{Sv/h}$ altına düşmektedir (23). Türkiye Atom Enerjisi Kurumu kılavuzlarına göre

Lu-177 tedavileri uygun şekilde zırlaması yapılmış olan "Ruhsatlı Radyonüklit Tedavi Odalarında" uygulanmalıdır. Hastaların 2 gün hastanede gözetim altında yatırılması önerilmektedir. Yine bu kılavuza göre hastalar vücutlarında bulunabilecek aktivite miktarının 1400 MBq'e kadar inmesi ve doz hızının $30 \mu\text{Sv/saat}$ 'in altında olması koşuluyla, hasta ile hasta yakınları tarafından kontaminasyona karşı gerekli önlemlerin alınacağından ve talimatlara uyulacağından emin olursa hasta taburcu edilebilir. Ancak hamile ve/veya küçük çocuk yakını olan hastaların, hastadan 1 m uzaklıkta ölçülen doz hızı $10 \mu\text{Sv/saat}$ 'e düşünceye kadar hastanede bekletilmesi önerilmektedir (24). Lu-177 PSMA tedavi sonrası hasta yakınları ortalama $202 \pm 43 \mu\text{Sv}$, uygulamada görevli hekim, radyofarmasist ve hemşireler ise hasta başına sırası ile ortalama 2, 4 ve $6 \mu\text{Sv}$ iyonizan radyasyona maruz kalmaktadır (25).

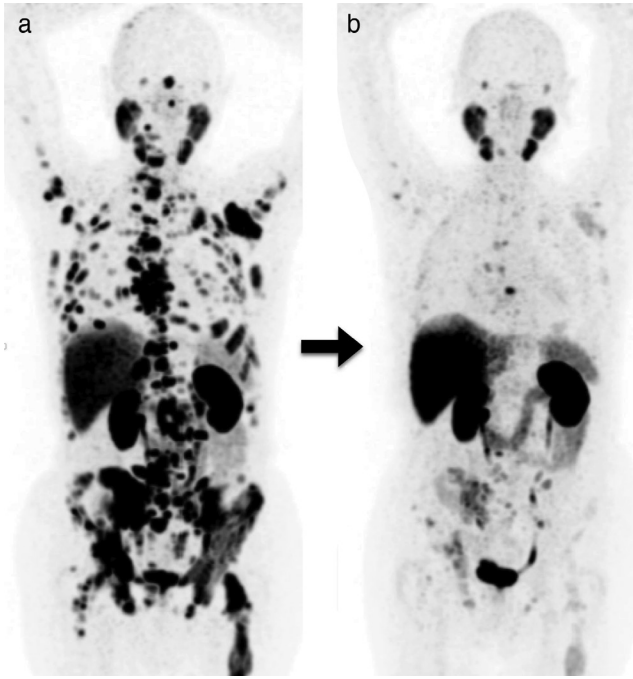
Tedavi Yanıtının Değerlendirmesi

Lu-177 PSMA tedavisinin uygulaması öncesinde ve takiplerinde tam kan sayımı, serum kreatinin seviyesi, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz seviyelerinin ölçülmesi; tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için ise alkalen fosfataz (ALP), serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerinin takibi önerilir.

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi temel olarak serum PSA düzeyinin takibi ve PSMA PET görüntülemesi ile yapılır. Ancak PSA seviyesi ile tedavi yanıtının optimum değerlendirilebilmesi için en azından iki kür Lu-177 PSMA uygulamasının önerilir. Bu yaklaşımın temel nedeni ilk kür tedaviden sonra PSA seviyelerinde azalma saptanmayan olguların %29'unda ikinci kür sonrası PSA yanıtı alınabileceğinin gösterilmiş olmasıdır (26). Geleneksel olarak PSA seviyesinde bazale göre %50'nin üzerinde azalma saptanması "tedaviye biyokimyasal yanıt" olarak kabul edilirken, %50'ye ulaşmayan PSA yanıtlarında da progresyon gösteren hastalara göre daha uzun sağkalım olduğu bilinmektedir (17,26). Şekil 1'de belirgin PSA düşüşü ve PSMA PET/BT ile lezyonlarda belirgin regresyon elde edilen bir hastanın yanıtını gösterilmektedir.

Prostat Kanseri Klinik Araştırmalar Çalışma Grubu kriterlerine göre PSA ve ALP seviyeleri tedaviden 3 veya 4 hafta sonra ölçülmelidir. Tedaviye herhangi bir sebeple ara verilmiş olgularda da 3 veya 4 hafta aralıkla takip edilmesi önerilmektedir (27). Non-sekretuar (PSA salgılamayan) olgular başta olmak üzere hastaların

semptomları da progresif hastalığın erken farkedilmesi açısından yakın takip edilmelidir. Klasik olarak prostat kanserlerinin tedavi takibinde 3 ay aralıklarla BT/MR ve kemik sintigrafisi kullanımı önerilmektedir (27). Birçok merkez tedavi yanıtı değerlendirmesinde PSMA PET görüntülemesi de kullanılmaktadır (4,17,28). PSMA PET'nin de en az iki kür tedavi uygulamasından sonra yapılması genel olarak kabul görmekte birlikte, tedavi değerlendirmesinin ne zaman yapılacağı ile ilgili bir konsensüs bulunmamaktadır (4,13). Tedavi sonrasında başlangıca göre tümör yükünde belirgin azalma saptanan olgularda "tumor sink effect"e bağlı olarak milimetrik lezyonların görünür hale gelebileceği ve progresif hastalık ile ilişkili olmayabileceği unutulmamalıdır (29).



Şekil 1. Yaklaşık 20 yıl önce transüretal prostat rezeksiyonu uygulanmış olan 90 yaşında hastada 2 yıl önce prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi 107,9 ng/mL saptanıyor. Orşiektomi yapılan olguda bir yıl sonra abiraterone tedavisi başlanıyor. PSA seviyesinin tekrar 55,5 ng/mL'e yükselmesi üzerine yapılan prostat spesifik membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografide (BT) kemik metastazlarında progresyon izleniyor ve lezyonlarda yoğun PSMA ekspresyonu gösteriliyor [A, tedavi öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüsü]. Olguda iki kür (2x~4 GBq) Lu-177 PSMA-617 tedavisi uygulanıyor. İlk kür sonrası PSA seviyesi 5,5 ng/mL, ikinci kür sonrası ise 0,73 ng/mL'ye düşüyor. Ara değerlendirme için yapılan PSMA PET/BT görüntülemesinde ise kemik metastazlarında belirgin regresyon izleniyor (B, Tedavi sonrası yapılan Ga-68 PSMA PET MIP görüntüsü)

Lu-177 PSMA Tedavisinin Etkinliği

mKDPK tanılı hastaların büyük bir kısmında bulunan kemik metastazları nedeniyle hastaların yaşam kalitesi ciddi olarak etkilenmektedir (30). Lu-177 PSMA tedavisi sistemik bir internal radyoterapi uygulaması olmasının avantajıyla belirgin ağrı palyasyonu sağlarken, hasta performans skorlarında artış sağlayabilmektedir. Yadav ve ark. (19) çalışmasında göre Lu-177 PSMA uygulanan mKDPK tanılı olgularda tedavi öncesi $7,5 \pm 1$ olan vizüel ağrı analog skorları ortalaması $3 \pm 0,9$ 'a; $2,5 \pm 1,09$ olan analjezik skorları ise $1,8 \pm 0,98$ düşmüştür. Karnofsky performans skoru $50,32 \pm 11,6$ 'den $65,42 \pm 13,6$ 'e yükselmiş; ECOG performans skorları ise $2,54 \pm 0,85$ 'den $1,78 \pm 0,92$ 'e düşerek hasta performansında artış saptanmıştır. Faz 2 çalışmasında da ağrı ile ilgili parametreler başta olmak üzere yaşam kalitesinde artış gösterilmiştir (13).

Lu-177 PSMA tedavileri öncelikle hastane içi üretim ile başka tedavi seçeneği bulunmayan olgularda kullanılmaya başlamıştır ve retrospektif seriler genel olarak daha önce birçok tedavi uygulanmış olan bu heterojen hasta gruplarından oluşmaktadır (3,28,31,32). Bu serilerde %44-60 arası PSA seviyelerinde >%50 düşüş bildirilmiştir (28). Almanya Nükleer Tıp Derneği'nin Şubat 2014 ve Temmuz 2015 tarihleri arasında Almanya sınırlarında uygulanan Lu-177 PSMA tedavilerinin retrospektif-çok merkezli olarak incelenmesi sonucunda ise PSA seviyelerinde >%50 düşüş oranı %45 olarak bulunmuştur (17). Otuz hastanın dahil edildiği faz 2 çalışmasında ise PSA seviyelerinde >%50 düşüş oranı %57 bulunmuştur. Aynı çalışmada progresyonsuz sağkalım 7,6 ay, medyan sağkalım ise 13,5 ay bulunmuştur (13)

Lu-177 PSMA tedavisinin etkinliğini gösteren henüz tamamlanmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Sağkalıma olası katkı hakkındaki tek bilgi von Eyben ve ark. (3) üçüncü basamak kurtarma tedavisi uygulanan retrospektif olgu serileri ile Lu-177 PSMA retrospektif olgu serilerinin sağkalımlarını karşılaştırmasından elde edilmiştir. Bu meta-analize göre sağkalımı uzattığı bilinen sistemik tedavi seçeneklerinin (Docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide gibi) 3. basamak kurtarma tedavisi olarak uygulandığı 16 retrospektif olgu serisi ve Lu-177 PSMA uygulanan 12 retrospektif olgu serisi incelenmiş. Medyan PSA seviyesinin 197 ng/mL olan hasta grubunda 3. basamak tedavilere %21 oranında PSA yanıtı (>%50 düşüş) ve 11 ay medyan sağkalım saptanırken, medyan PSA seviyesi 247 ng/mL olan hasta grubunda Lu-177 PSMA tedavisine

%44 oranında PSA yanıtı ve 14 ay medyan sağkalım saptanmıştır (3). Bu derlemenin hazırlandığı tarihte ise 750 olgu katılımını hedefleyen faz 3 çalışması (VISION Trial) ise devam etmektedir (33).

Trombosit sayısı, CRP, yaş ve ağrı için medikasyon gerekliliği bulunması ile Lu-177 PSMA tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu bilinmektedir. Ancak tedavi öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET görüntülemesindeki lezyon standart uptake değerleri, kemik ve lenf nodu metastazlarının varlığı veya sayısı, hasta performans durumu, serum albümin düzeyleri, beyaz küre, hemoglobün ve başlangıç PSA seviyeleri tedavi yanıtı için prediktif faktör değildir (34).

Yan Etkiler

PSMA ekspresyonu prostat glandı dışında bir çok dokuda izlenmektedir. En yüksek düzeyde fizyolojik ekspresyonun izlendiği tükürük bezleri Lu-177 PSMA tedavisi ortalama olarak 1,1 Gy/GBq radyasyona maruz kalmaktadır (35). Bu nedenle tedavi sonrası %30'a varan oranlarda ağız kuruluğu olmaktadır (4). Halsizlik (%25) ve bulantı (%10) da en sık görülen yan etkiler arasındadır. Tedavi sırasında renal korteks yüksek radyasyona maruz kalmakla birlikte grade 3 veya 4 nefrotoksisite raporlanmamıştır. Bunun sebebinin renal tubul hücrelerinde biriken Lu-177 PSMA'nın düşük enerjili beta ışınmasının doku içerisindeki 2 mm'nin altında olan ortalama penetrasyon mesafesinin, radyosensitif olan glomerüllere sınırlı olarak ulaşabilmesi olduğu öne sürülmektedir. Diğer bir olasılık ise henüz yayınlanmış olan çalışmalarda son dönem hastaların bulunması nedeniyle uzun dönemli yan etkilerin ortaya çıkmaması olabilir (4).

Birçok radyonüklit tedavide olduğu gibi geçici hematolojik toksisiteyle Lu-177 PSMA tedavisi sonrasında da sıklıkla (%10-35) karşılaşılmaktadır. Ancak bu etki büyük ölçüde grade 1-2 düzeyinde geçici süre için olmaktadır ve yaygın kemik metastazı olan olgularda meydana gelmektedir (4,17).

Sonuç

Lu-177 PSMA tedavisi diğer tedavi seçeneklerinin büyük ölçüde tüketildiği mKDPK hastalarında dahi etkin yanıt elde edebilen, yönetilebilir toksisite profiline sahip olan ve hastalar tarafından rahat tolere edilebilen bir tedavi yöntemidir. Sağkalıma katkısının, hastalığın daha erken dönemlerinde uygulamanın ve diğer tedavilerle kombinasyonların araştırılması

için prospektif randomize çalışmalara şiddetle ihtiyaç bulunmaktadır. Tüm bunların yanı sıra Lu-177 PSMA ile yapılan beta tedavisi, PSMA hedefli alfa tedavilere de altyapı oluşturmaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-Update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124-137.
2. Zang J, Fan X, Wang H, et al. First-in-human study of 177Lu-EB-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018.
3. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:496-508.
4. 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;64:52-60.
5. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics* 2015;5:1388-1401.
6. Pfestroff A, Luster M, Jilg CA, et al. Current status and future perspectives of PSMA-targeted therapy in Europe: opportunity knocks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1971-1975.
7. Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *Onco Targets Ther* 2017;10:4821-4828.
8. Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1976-1983.
9. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for (177) Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:42-51.
10. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation Dosimetry for 177Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. *J Nucl Med* 2017;58:445-450.
11. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating 177 Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017;58:85-90.
12. Ahmadzadehfar H, Zimbelmann S, Yordanova A, et al. Radioligand therapy of metastatic prostate cancer using

- 177Lu-PSMA-617 after radiation exposure to 223Radium chloride. *Oncotarget* 2017;8:55567-55574.
13. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. (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;19:825-833.
 14. Derlin T, Schmuck S. (177Lu)-PSMA-617 radionuclide therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-833.
 15. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* 2007;50:472-483.
 16. Kulkarni HR, Singh A, Langbein T, et al. Theranostics of prostate cancer: from molecular imaging to precision molecular radiotherapy targeting the prostate specific membrane antigen. *Br J Radiol* 2018;20180308.
 17. Rahbar K, Ahmadzadehfah H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017;58:85-90.
 18. Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, et al. Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2017;26:62-68.
 19. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. 177Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:81-91.
 20. van Kalmthout LWM, Lam MGEH, de Keizer B, et al. Impact of external cooling with icepacks on 68Ga-PSMA uptake in salivary glands. *EJNMMI Res* 2018;8:56.
 21. Baum RP, Langbein T, Singh A, et al. Injection of Botulinum Toxin for Preventing Salivary Gland Toxicity after PSMA Radioligand Therapy: an Empirical Proof of a Promising Concept. *Nucl Med Mol Imaging* 2018;52:80-81.
 22. Rathke H, Giesel FL, Flechsig P, et al. Repeated 177Lu-Labeled PSMA-617 Radioligand Therapy Using Treatment Activities of Up to 9.3 GBq. *J Nucl Med* 2018;59:459-465.
 23. Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Beşli L, et al. Evaluation of radiation safety in (177)Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol Prot* 2016;36:269-278.
 24. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK). Radyonüklit tedavisi gören hastaların taburcu edilmesine ilişkin kılavuz RSGD-KLV-009 (Rev.1). Ankara, 2018.
 25. Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Beşli L, et al. Evaluation of radiation safety in (177)Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol Prot* 2016;36:269-278.
 26. Rahbar K, Bögeman M, Yordanova A, et al. Delayed response after repeated 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:243-246.
 27. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. 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;26:1148-1159.
 28. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, Fanti S, Uprimny C. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:471-495.
 29. Filss C, Heinzel A, Müller B, et al. Relevant tumor sink effect in prostate cancer patients receiving 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Nuklearmedizin* 2018;57:19-25.
 30. Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, et al. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res* 2014;23:1387-1394.
 31. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. (177Lu)Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:987-988.
 32. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med* 2015;56:1169-1176.
 33. Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664?term=177lu&rank=9>
 34. Ahmadzadehfah H, Schlolaut S, Fimmers R, et al. Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving (177Lu)Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Oncotarget* 2017;8:103108-103116.
 35. Kabasakal L, Abuqbeith M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1976-1983.

2018 YAZAR DİZİNİ - 2018 AUTHOR INDEX

A. Özgür Karaçalıođlu.....	72	İsmail Evren	182
Barış Bakır.....	208	Koray Demirel.....	133
Berna Okudan Tekin	115	Levent Kabasakal	245
Deniz Bedel.....	145	Meliha Korkmaz.....	133
Deniz Tural.....	225	Mesut Yılmaz	225
Dilek Ural	157	Murat Kuru	163
Elif Özdemir	145	Mustafa Kula.....	126
Emine Bozkurtlar	26	Nalan Alan Selçuk	65,240
Emre Demirci.....	65,245	Onur Fevzi Erer	18
Emre Entok	72	Orhan Koca	163
Faruk Yencilek.....	163,240	Özgecan Dülğar.....	225
Fevziye Canbaz Tosun	80	Özgür Samancılar.....	39
Gözde Dađlıöz Görür.....	58	Özlem Özmen	52
Gülay Durmuş Altun	106	Rüştü Türkay	174
Gürsel Çok	1	Semra Özdemir	115
Hakan Demir.....	126	Seyhan Karaçavuş	106
Handan Kaya.....	26	Uğuray Aydos.....	6
Handan Tokmak.....	96	Umut Elboğa.....	216
Hülya Yalçın	80	Ülkü Yılmaz	32
İlknur Ak Sivrikoz	231	Ümit Özgür Akdemir	6
İnanç Karapolat.....	43	Volkan Tuğcu	182

2018 KONU DİZİNİ - 2018 SUBJECT INDEX

8. evreleme sistemi/ <i>8th staging system</i>	1	Kardiyovasküler hastalıklar/ <i>Cardiovascular diseases</i> ...	157
Akciğer/ <i>Lung</i>	26	Kastrasyon dirençli prostat kanseri/ <i>Castration resistant prostate cancer</i>	231,240
Akciğer kanseri/ <i>Lung cancer</i>	1,6,18,39,43	Kemik metastazı/ <i>Bone metastasis</i>	240
Aktif izlem/ <i>Active surveillance</i>	182	Kemoterapi/ <i>Chemotherapy</i>	225
Amiloidoz/ <i>Amyloidosis</i>	133	Koroner arter hastalığı/ <i>Coronary artery disease</i>	80
Aritmi/ <i>Arrhythmia</i>	106	Küçük hücreli akciğer kanseri/ <i>Small cell lung cancer</i>	6,32
Ateroskleroz/ <i>Atherosclerosis</i>	115	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri/ <i>Non-small cell lung cancer</i>	6,32
Biyokimyasal nüks/ <i>Biochemical recurrence</i>	208,216	Lenfoma/ <i>Lymphoma</i>	58
Bronkoskopi/ <i>Bronchoscopy</i>	18	Malign plevral mezotelyoma/ <i>Malignant pleural mesothelioma</i>	52
Endobronşiyal ultrason/ <i>Endobronchial ultrasound</i>	18	Miyokart canlılığı/ <i>Myocardial viability</i>	96
Endoskopik ultrason/ <i>Endoscopic ultrasonography</i>	18	Moleküler görüntüleme/ <i>Molecular imaging</i>	96,115
F-18 florodeoksiglukoz/ <i>F-18 fluorodeoxyglucose</i> ...	58,126	Moleküler patoloji/ <i>Molecular pathology</i>	26
FDG PET/BT/ <i>FDG PET/CT</i>	43	MRG/MRI	174
FDG/ <i>FDG</i>	6,52	Multimodal görüntüleme/ <i>Multimodal imaging</i>	157
Ga-68 prostat spesifik membran antijen PET/BT/ <i>Ga-68 prostate-specific membrane antigen PET/CT</i>	231	Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme/ <i>Multiparametric magnetic resonance imaging</i>	163
Germ hücreli tümörler/ <i>Germ cell tumors</i>	58	Multiparametrik prostat MRG/ <i>Multiparametric prostate MRI</i>	208
Gleason skoru/ <i>Gleason score</i>	163	Nöroendokrin tumor/ <i>Neuroendocrine tumors</i>	65
Hassas plak/ <i>Vulnerable plaque</i>	115	Nükleer kardiyoloji/ <i>Nuclear cardiology</i>	145
Hibernasyon/ <i>Hybernation</i>	96	Perfüzyon SPECT/ <i>Cardiac SPECT</i>	80
Hibrit görüntüleme/ <i>Hybrid imaging</i>	80	PET/BT/ <i>PET/CT</i>	52,58,72,96,115,133,145,174,216
Hormonoterapi/ <i>Hormonotherapy</i>	225	PET/BT görüntüleme/ <i>PET/CT imaging</i>	6
In-111 hegzametilpropilenaminoksim/ <i>In-111 hexamethylpropyleneamine oxime</i>	126	PET/MR/ <i>PET/MR</i>	133,145
İmmünoterapi/ <i>Immunotherapy</i>	225	PET/ <i>PET</i>	80,96,106,115,133
İnfektif endokardit/ <i>Infective endocarditis</i>	126	Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografisi/ <i>Positron emission tomography/computed tomography</i>	126
İşaretli lökosit sintigrafisi/ <i>Labeled leukocyte scintigraphy</i>	126	Pozitron emisyon tomografisi/ <i>Positron emission tomography</i>	157
Kalp yetmezliği/ <i>Heart failure</i>	106	Prostat biyopsisi/ <i>Prostate biopsy</i>	163
Kanser/ <i>Cancer</i>	26		
Kardiyak manyetik rezonans/ <i>Cardiac magnetic resonance</i>	96		
Kardiyak tutulum/ <i>Cardiac involvement</i>	133		

2018 KONU DİZİNİ - 2018 SUBJECT INDEX

Prostat kanser evrelemesi/ <i>Prostate cancer staging</i> ...174	SPECT/SPECT.....96,106,115,145
Prostat kanseri/ <i>Prostate cancer</i> 163,182,208,216,225,245	SPECT/BT/SPECT/CT.....96,115,145
Prostat spesifik antijen/ <i>Prostate specific antigen</i>163	Tanı/ <i>Diagnosis</i>157
PSMA/PSMA.....216,216	Tc-99m hegzametilpropilenaminoksim/ <i>Tc-99m hexamethylpropyleneamine oxime</i>126
Radikal prostatektomi/ <i>Radical prostatectomy</i>182	Tc99m MIBI SPECT/ <i>Tc-99m MIBI SPECT</i>72
Radyofarmasötik/ <i>Radiopharmaceutical</i>145	Tedavi yanıtının değerlendirilmesi/ <i>Treatment response assessment</i>43
Radyonüklit tedavi/ <i>Radionuclide treatment</i>245	Tedavi/ <i>Treatment</i>32
Radyoterapi/ <i>Radiotherapy</i>182	Teranostik/ <i>Theranostic</i>65,245
Radyum-223/ <i>Radium-223</i>240	Timus/ <i>Thymus</i>58
Robotik cerrahi/ <i>Robotic surgery</i>39	TNM/TNM1
Sarkoidoz/ <i>Sarcoidosis</i>133	Toraks/ <i>Thorax</i>65
Sersemleme/ <i>Stunning</i>96	Video yardımcı torasik cerrahi/ <i>Video-assisted thoracic surgery</i>39
Sessiz miyokardiyal iskemi/ <i>Silent myocardial ischemia</i> .. 72	
Sistemik tedavi yanıtı/ <i>Systemic treatment response</i> 231	