



# Prostat Kanserinde Lu-177 Prostat Spesifik Membran Antijeni Tedavisi

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

Emre Demirci<sup>1</sup>, Levent Kabasakal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul 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 10<sup>9</sup>/L,
- Lökosit sayısı <2 x 10<sup>9</sup>/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 florodeoksiglikoz 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).

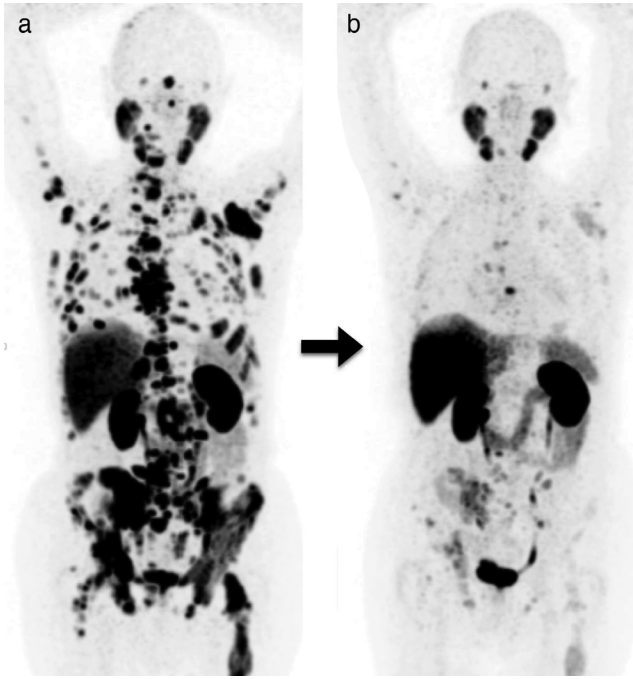
### Tedavi Yanıtının Değerlendirmesi

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, Ahmadzadehfar 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-Bešli 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-Bešli 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. Ahmadzadehfar H, Schlögl 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.