



Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Alfa Tedavinin Yeri

The Role of Alpha Therapy in Metastatic Castration Resistance Prostate Cancer

• Nalan Alan Selçuk¹, • Kaan Akçay¹, • Levent Kabasakal^{1,2}

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

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

Öz

Prostat kanseri erkeklerde 2. sıklıkla görülen kanser olup tedavi edilmez ise ölümlü sonuçlanabilmektedir. Erken evre prostat kanserinin tedavisi radikal prostatektomi veya radyoterapi iken ileri evrede hormon terapiler, taksan temelli kemoterapiler ve radyonüklit tedaviler yer almaktadır. Radyonüklit tedaviler içerisinde Lutesyum-177 (Lu-177) prostat spesifik membran antijeni (PSMA) bir faz 3 çalışması olan VISION çalışmasıyla genel sağkalıma olan katkısıyla kendini kanıtlamış ve kılavuzlarda yerini almıştır. Ancak tüm bu tedavi girişimlerine rağmen hastaların bir kısmında direnç ve progresyon gelişmektedir. Bu bağlamda tüm tedavi şanslarını tüketmiş ileri evre prostat kanseri için yeni umut olarak karşımıza alfa tedaviler çıkmaktadır. Alfa yayıcı radyonüklitlerin, Lu-177 gibi beta yayıcılarla karşılaştırıldığında daha yüksek etkinlik ve potansiyel ile daha az yan etkiye sahip olduğu ön görülmektedir. Alfa tedaviler içerisinde ise Aktinyum-225 (Ac-225) en çok klinik uygulaması olan radyonüklittir. Ac-225 işaretli PSMA radioligand tedaviler metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (mKDPK) son zamanlarda yapılan çalışmalarla gelecek nesil tedaviler için umut vaat etmektedir. Bu derlemede mKDPK'li hastalarda alfa tedavisinin yeri ve Ac-225 PSMA tedavi yanıtlarını, sağkalım etkilerini ve önemli yan etkileri üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: PSMA ligand tedavi, alfa tedavi, Ac-225 PSMA tedavisi, metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (mKDPK)

Abstract

Prostate cancer is the second most common cancer in men and it can lead to death if left untreated. Early-stage prostate cancer is treated with radical prostatectomy or radiotherapy, while advanced-stage involves hormone therapies, taxane-based chemotherapies, and radionuclide treatments. Among radionuclide treatments, Lutetium-177 (Lu-177) prostate specific membrane antigen (PSMA) has proven its efficacy in overall survival with a phase III trial known as VISION trial and has found its place in guidelines. However, despite all these treatment efforts, resistance and progression may occur in some patients. In this context, alpha therapies have emerged as a new hope for advanced-stage prostate cancer patients who have exhausted all treatment options. Actinium-225 (Ac-225), an alpha emitter, is expected to have higher efficacy and potentially fewer side effects compared to beta emitters like Lu-177. Among alpha therapies, Ac-225 is the most clinically applied radionuclide. Ac-225 labelled PSMA radioligand therapies have shown promise in recent studies for future treatments in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). This review will focus on the role of alpha therapy and the treatment responses, survival effects, and significant side effects of Ac-225 PSMA in patients with mCRPC.

Keywords: PSMA ligand therapy, alpha therapy, Ac-225 PSMA treatment, metastatic castration resistance prostate cancer (mCRPC)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

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

E-posta: nalanalanselcuk@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3738-6491



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

Giriş

Prostat kanseri (PK), erkeklerde en yaygın görülen malign tümördür ve kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde ikinci sırada yer alır (1). Erken evre PK tedavisi, radikal prostatektomi veya eksternal radyoterapidir. Tedavi sonrasında prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri hızla tespit edilemez seviyelere düşer ve daha sonra hastalık takibi için bir tümör belirteci olarak kullanılabilir. Küratif radikal prostatektomi veya eksternal radyoterapi ile tedavi edilen hastaların yarısından fazlasında birkaç yıl içinde hastalık nüksü gelişmektedir (2). Bu tür hastalarda, androjen blokajı, tekrarlayan prostat kanserinin önüne geçilmesinde mevcut olan bir tedavi seçeneği olmaktadır (3). Anti-androjen tedavisi PK hücrelerini büyüme için gereksinim duyduğu androjenden mahrum bırakmak amacıyla uygulanmaktadır. Etkili androjen blokajı hastalık ilerlemesini durdurur, ancak çoğu hastada birkaç yıl içinde kastrasyon direnci gelişir (4).

Farklı yollarda etkili olan tedavi ajanları, taksan bazlı kemoterapi, ikinci kuşak anti-androjen ve Ra-223 ile metastatik kastrasyon dirençli PK (mKDPK) tedavisinde yaşam süresinin uzadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (5,6,7,8,9). Bu ajanların yaygın olarak kullanılmasına rağmen, mKDPK hala yüksek ölümcül bir hastalık olarak kalmaktadır. Bu nedenle, mKDPK ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi iyileştirmek için yeni tedavilerin geliştirilmesine yönelik sürekli çaba gerekmektedir.

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), PK hücrelerinde aşırı eksprese edilen bir membran glikoproteindir ve hem tanı hem de tedavi için önemli bir hedeftir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş PSMA inhibitörleri son on yılda teranöстик uygulamaların hedefi haline gelmiştir (10). Beta ışınları yayan Lu-177 PSMA ile yapılan tedaviler, mKDPK tedavisinde iyi etkinlik ve güvenlik göstermiştir. Uluslararası çok merkezli bir faz 3 çalışması olan VISION çalışması sonuçları, Lu-177 PSMA-617 ile ileri evre Ga-68-PSMA-pozitif mKDPK hastalarda genel sağkalımda uzama göstermiş olup Avrupa İlaç Ajansı ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (11). Ancak hastaların yaklaşık %37'sinde zaman içerisinde biyokimyasal progresyon ve Lu-PSMA tedavisine direnç gelişmektedir (12). Bununla birlikte, mevcut şartlarda Lu-177 PSMA tedavisine dirençli hale gelen ileri evre mKDPK hastaları için etkin bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Lu-177 PSMA-617'nin kabazitaksel ile karşılaştırıldığı daha güncel bir faz 2 çalışması olan Thera-P çalışması, Lu-177 PSMA-617'nin mKDPK'li hastalarda kabazitaksele potansiyel bir alternatif olduğunu gösteren kanıtlar

sunmaktadır (13). Thera-P çalışma sonuçları, Lu-177 PSMA-617 kolunda daha yüksek bir PSA yanıt oranı ve daha az toksisite olduğunu göstermiştir. Ancak Lu-177 PSMA-617'nin, mKDPK'li hastalarda bu dikkate değer yanıtına rağmen halen tedaviye yanıt alınamayan önemli bir hasta grubu bulunmaktadır (12). İlk başta Lu-177 PSMA'ya yanıt gösteren çoğu hastada ilerleyen zamanlarda hastalık progresyonu ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle, PSMA temelli alfa tedavisi Lu-177 PSMA için uygun olmayan veya dirençli olabilen mKDPK hastaları için güvenilirlik ve etkililik açısından alternatif bir tedavi seçeneği olabilmektedir.

Hedefe yönelik alfa terapisi (TAT), yüksek enerjili alfa parçacıklarının kanser hücrelerine doğrudan ulaştırılmasını içerir ve bu sayede çevredeki sağlıklı dokulara zarar vermeden tümörün lokal olarak yok edilmesini sağlar.

Prostat Kanseri Tedavisi için Kullanılan Alfa Yayıcı Radyonüklitler

Alfa-yayıcı radyonüklitler mKDPK tedavisi için radyoterapötik bir ajan olarak umut vaat etmektedir. Alfa parçacıkları ile yapılan radyonüklit tedavisi, konvansiyonel tedavilere göre iki ayrı avantaja sahiptir. Alfa parçacıklarının dokudaki menzillerinin kısa olması (<0,1 mm) ve yüksek lineer enerji transferi (LET) sayesinde beta partiküllerine göre daha etkili bir tedavi fırsatı sunmaktadır. Ayrıca, alfa parçacıklarının yüksek LET'i sayesinde, hücre döngüsü aşamasına veya doku oksijenlenmesine bağlı olmaksızın doğrudan DNA da çift sarmal kırıklarına yol açmaktadır. Alfa parçacıklarının bu özellikleri nedeniyle, alfa yayıcı radyonüklitlerle yapılan tedavi, beta yayıcı radyonüklitlerle yapılan tedaviye veya kemoterapötik ilaçlarla yapılan tedaviye kıyasla direncin üstesinden gelebilme potansiyeline sahiptir. Birçok alfa parçacığı salan radyonüklit olmasına rağmen, bunlardan sadece birkaç tanesi klinik uygulamada hedefe yönelik alfa tedavisi için uygun özelliklere sahiptir. mKDPK tedavisinde kullanılan alfa radyonüklitler, gerek mikro metastazları, gerekse makro metastazları, lenf nodu metastazları ve iskelet sistemi metastazları gibi tüm metastatik spektrumu hedeflemektedir. Bu doğrultuda, Ac-225, Bi-213, Tb-149, Pb-212/Bi-212, At-211, Ra-223 ve Th-227 gibi alfa partikülü salan radyonüklitlerin, PSMA inhibitörleri ile işaretlenerek mKDPK'nin tedavisinde etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği prelinik ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Tablo 1).

PK tedavisinde kullanılan dikkate değer alfa yayıcı radyonüklitlerden biri Ac-225 diğeri ise Bi-213'tür. Bi-213 işaretli PSMA inhibitörünün etkinliğinin prelinik

Tablo 1. mKRPK tedavisi için uygun olan alfa yayıcı radyonüklitlerin fiziksel özellikleri

Radyonüklid	Yarılanma zamanı	Yayılan partikül	Total yayılan α enerjisi (MEV)	Doku menzili (μ m)	LET (keV/ μ m)	Preklinik/klinik
Ac-225	9,9 gün	4 α , 2 β -	27,9	47-85	61-230	Preklinik/klinik
Bi-213	45,6 dk	2 α , 2 β -	8,5	40-100	65-230	Preklinik
Pb-212/ Bi-212	10,6 saat	1 α , 2 β -	7,9	40-100	61-230	
Tb-149	4,1 saat	1 α , 1 ϵ /2 ϵ , 1 β +/2 β -	0,7	25	140	
Th-227	18,7 gün	5 α , 2 β -	32,8	50-70	71-230	
Ra-223	11,4 gün	4 α , 2 β -	26,8	46-70	71-230	
At-211	7,2 saat	1 α , 1 ϵ	6,9	55-80	71-230	

mKRPK: Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri

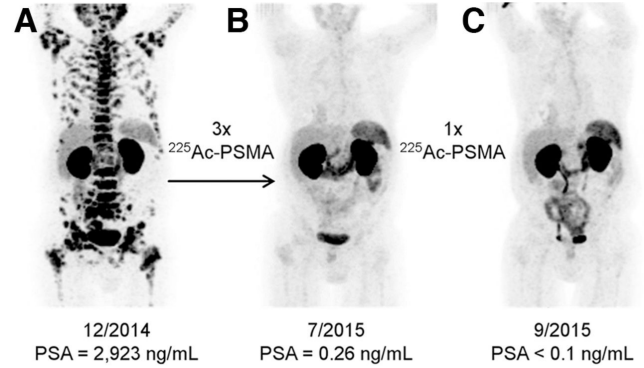
değerlendirmesinde, PSMA eksprese eden hücre hatlarında Bi-213 J591 ile etkili sitotoksizite gösterilmiştir. Bizmutun radyoimmün konjugatının da PSMA eksprese eden hücre hatlarında ve PK hayvan modellerinde sitotoksiziteye sahip olduğu tespit edilmiştir (14). Ancak, mKDPK'nin tedavisinde Bi-213 J591'in etkinliği ve güvenliği gösteren herhangi bir klinik çalışma henüz bildirilmemiştir.

Sathekge ve ark. (15), konvansiyonel tedavi altında progrese bir mKDPK hastasına kümülatif olarak 592 MBq Bi-213 PSMA-617 iki siklus ile ilk insan çalışmasını yayınladılar ve Bi-213 PSMA-617 ile önemli bir yanıt elde ettiler. Ancak, mKDPK'nin tedavisinde Bi-213 PSMA-617'nin devam eden klinik uygulaması sınırlı kalmıştır. Bunun temel nedeni, 3 hasta ile yapılan bir çalışmada, Ga-68 PSMA pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) kullanarak Bi-213'ün yarı ömrüne ekstrapole edilerek hesaplanan ön dozimetrik incelemede, Bi-213 PSMA-617 için Ac-225 PSMA-617'ye göre daha düşük bir terapötik indekse sahip olduğunun gösterilmesidir (16). Bu bağlamda Ac-225 ile alfa tedavi ön plana çıkmaktadır.

Bu derlemede Ac-225 PSMA tedavisinin terapötik etkinliği, sağkalım etkileri, yan etki profili ve gelecekteki yeri tartışılacaktır.

AC-225 PSMA ile mKDPK Tedavisi

Ac-225 PSMA-617, ilk olarak 2013 ve 2014 yıllarında Karlsruhe Araştırma Merkezi'nde *in vitro* olarak geliştirilmiştir (17). Kratochwil ve ark. (18) Ac-225 PSMA-617'nin ileri evre prostat kanserli hastalarda dikkate değer bir terapötik etkisini ilk kez 2016 yılında iki hasta ile yaptıkları çalışmada tanımladılar (Şekil 1). Kemoterapi ve gelişmiş hormon tedavisi gibi geleneksel tedavileri tükenen iki hasta ile yapılan ilk sonuçlarda herhangi bir toksisite gözlenmeksizin PSA'nın ölçülebilir seviyelerin



Şekil 1. Kratochwil ve ark. tarafından yapılan ilk insan çalışmasının Ac-225 PSMA ligand tedavisi öncesi ve sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri Ga-68 PSMA-11 PET/BT: Tedavi öncesi tümör yayılımını göstermektedir (A). Üç kez Ac-225 PSMA-617 tedavisinden 2 ay sonra yapılan yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA-11 PET/BT taraması (B) ve ek bir konsolidasyon tedavisinden 1 ay sonra yapılan yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA-11 PET/BT taraması (C)

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

altına düştüğünü ve her iki hastada da tam yanıt geliştiğini gözlemladılar. Bu sonuçlar ileri evre mKDPK'li hastalarda alfa tedavi için yeni umutlar vaat ederek sonraki çalışmaların önünü açmıştır. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3), mKDPK'li hastalarında terapötik başarının ölçümü için PSA düşüşünün %50'den fazla olmasını önermektedir (19). Lee ve Kim (20) tarafından yapılan son meta-analizler, Ac-225 PSMA tedavisi alan hastaların yaklaşık %61'inin %50'den fazla PSA düşüşü gösterdiğini ve hastaların %84'ünün Ac-225 PSMA aldıktan sonra herhangi bir düzeyde PSA düşüşü gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, Lu-177 PSMA radyoligand tedavisi için gösterilen sonuçlardan daha yüksek bir yanıt oranına sahiptir. Yadav ve ark. (12) tarafından yapılan bir meta-

analizde bu oran Lu-177 PSMA için %46 ve Thera-P faz II çalışmasında ise %57 olarak rapor edilmiştir (21). Yadav ve ark. (21) çalışmasında Lu-177 PSMA tedavisi aldıktan sonra, ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) sırasıyla 11 ay ve 14 ay bulunmuştur (12). Bu oranlar Lee ve Kim (20) tarafından verilen sürelerden daha uzun olup Ac-225 PSMA aldıktan sonra, ortalama PFS ve OS sırasıyla 9 ay ve 12 aydır. Bu oranların Lu-177 PSMA tedavisine kıyasla daha kısa olması Ac-225 tedavi alan hasta grubunun ileri evre olması, tümör yükünün fazla olması ve yeterli sayıda çalışma analizinin yapılamamasına bağlı olabilir. Son yapılan bir meta analizde istatistiklerin anlamlı olmadığı ve bunun nedeninin de bu çalışmalar arasında önemli heterojenite olduğu sonucuna bağlanmıştır (22). Literatürde yer alan Ac-225 PSMA ile ilgili önemli çalışmaların PFS, OS ve diğer özellikleri Tablo 2'de listelenmiştir.

Bu konuda kendi güncel çalışma sonuçlarımıza göre >%50 PSA yanıtı %26 iken herhangi PSA yanıtı %58 idi. OS değerimiz 7,7 ay iken PFS değeri 3 ay idi (23). Bu değerler literatür verilerinin altında kalmaktadır. Bunun temel sebebi hasta seçim kriterleridir. Bizim çalışmamıza tüm standart tedavilere ve Lu-PSMA tedavisine dirençli metastatik ileri evre PK tanılı olgular dahil edilmiştir. Literatürdeki PSMA ile TAT uygulanan çalışmaların büyük bir kısmında ise Lu-PSMA, kemoterapi hatta hormonoterapi almamış hasta grupları dahil edilmiştir.

Ac-225 PSMA Tedavisinin Yan Etkileri

Ac-225 PSMA radyoligant tedavi (RLT) alan hastalarda olumlu terapötik yanıtın yanı sıra, yan etkilere bağlı olarak tedavide doz azaltılması veya kesilmesi sıklıkla gerekebilir. Ac-225 PSMA RLT'de kserostomi (ağız kuruluğu), önemli bir yan etkidir ve görülme sıklığı %63 [%95 güven aralığı (GA), %39-83] olarak belirlenmiştir (24). Rathke ve ark.'nın (25) yaptığı bir çalışmada, Ac-225 PSMA RLT'den sonra sialendoskopi ile steroid enjeksiyonunun tükürük bezi fonksiyonu üzerinde olumlu etkilerini vurgulanmıştır. Ancak bu işlem invaziv bir işlem olup uygulaması her hasta için mümkün olmayıp etkinliği de tam olarak kanıtlanmamıştır. Başka bir çalışma, Ac-225 PSMA/Lu-177 PSMA tandem tedavisinin tükürük bezi fonksiyonunu iyileştirebileceğini öne sürmüştür (26). Bu nedenle, tükürük bezi fonksiyonunu korumak için Ac-225 PSMA RLT'ye ek olarak daha fazla teknik gerekmektedir. Yayımlanan bir klinik çalışmada, Lu-177 PSMA-617'nin kserostomi grade 1 veya 2 olan insidans oranı %87 olarak rapor edilmiştir. Ac-225 PSMA tedavisi ile yapılan çalışmaların meta-analiz sonuçlarına göre kserostomi insidans oranı %63 (%95 GA, %39-83) olup Lu-177 PSMA tedavisiyle benzerdir. Ac-225 PSMA

tedavisi alan hastalarda karşımıza çıkan diğer bir sorun hematolojik toksisitedir. Feuerecker ve ark. (27) tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların farklı oranlarda üçüncü/dördüncü derece anemi (%35), trombositopeni (%19) ve lökopeni (%27) sergilediği belirlenmiştir (27). Feuerecker ve ark. (27), hastaların %19'unda klinik olarak anlamlı olmayan, böbrek fonksiyonunu hafif düzeyde etkileyen bulguların olduğunu bildirmişlerdir, bu durum Sathegke ve ark.'nın (28) bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Bu oranlar, Lu-177 PSMA RLT çalışmalarındaki oranlarla benzerdir (29,30).

Tümör yükü ve önceki tedavilerden kaynaklanan kemik iliği ve tükürük bezlerine verilen hasar, Ac-225 PSMA RLT'nin toksisitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Güncel bir çalışmada yaygın kemik metastazları ve nispeten yüksek tümör hacmi olan hastalarda düşük hematolojik toksisite rapor edilmiştir (31). Yaş, tedavi siklus sayısı ve böbrek fonksiyon bozukluğunun hematolojik toksisiteyi öngördüğü bulunmuştur. Kemoterapi veya Lu-177 PSMA tedavisi gibi önceki tedavilerin, tek değişkenli analizde hematolojik toksisite görülme sıklığı üzerinde etkili olduğu rapor edilmiş olmakla birlikte çok değişkenli analizde öngörücü bir faktör gibi görünmemiştir. Bu konuda yeterli veri olmayıp tümör yükünü ve önceki tedavi geçişini dikkate alan çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, hastaya özgü dozimetri, Ac-225 PSMA RLT'nin yan etkilerini azaltmak ve antitümör etkinliğini artırmak için gereklidir. Ancak Ac-225 PSMA dozimetrisi ise alfa partikülünün fiziksel özelliğinden kaynaklanan bazı engellere sahiptir.

Ac-225 PSMA'nın radioişaretleme prosedürü Lu-177 PSMA ile benzerdir ve hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamda oldukça stabil olduğu güncel kendi verilerimizle gösterilmiştir (23). Bizim çalışma sonuçlarımıza göre Ac-225 PSMA *in vitro* olarak inkübasyondan 6 saat sonrasına kadar serum fizyolojik içerisinde stabil kalabilmektedir (%95'in üzerinde). Ac-225 PSMA kan içinde 10 dakika ve idrar içinde 3 saat boyunca kararlı kaldığı yine kendi sonuçlarımızda görülmüştür. Ayrıca, Ac-225 PSMA'nın enjeksiyonu sırasında hiçbir yan etki gözlenmemiş ve enjeksiyondan sonraki 15 saat boyunca hastaların vital bulgularında herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Hasta Kabul Kriterleri

Ac-225 PSMA tedavisi için hasta, abirateron, enzalutamid ve taksan bazlı kemoterapi gibi birinci ve ikinci basamak tedavilerini tamamlanması ve en az 2 kez Lu-177 PSMA tedavisinden sonra hastalığın ilerlemesi gerekmektedir. Hastalık ilerlemesi, PSA seviyesinde %30'dan fazla artış, hasta klinik durumunda kötüleşme,

Tablo 2. Ac-225 PSMA ligand tedavisi literatür verileri

Yazarlar	Hasta sayısı	PSA düşüşü ≥ 50 %	Objektif yanıt %	Medyan OS (ay)	PFS (ay)
Kratochwil et al. (32)	14	%63	NR	NR	
Kratochwil et al. (33)	38	%82	%13	≥ 12	6
Sathekge et al. (34)	17	%70	NR	NR	NR
Sathekge et al. (29)	73	%65	NR	18	15,2
Khreish et al. (27)	20	%49	%21	12	
Yadav et al. (35)	28	%39	%9	17	12
Zacherl et al. (36)	14	NR	NR	NR	NR
Satapathy et al. (37)	11	%46	NR	NR	NR
Feurecker et al. (28)	26	%65	NR	7,7	4,1
van der Doelen et al. (38)	13	%69	NR	8,5	5,5

PSA: Prostat spesifik antijen, OS: Genel sağkalım, FPS: Progresyonsuz free sağkalım, NR: Not reported

örneğin ağrı veya kilo kaybı, ve/veya Ga-68 PSMA-PET/BT taramalarında yeni lezyonların gözlenmesi ile teyit edilmelidir. Eastern Cooperative Oncology Group performans skorlamasına göre hasta performans durumu ≤ 3 , beyaz kan hücresi >2.000 cnt/ μ L, kırmızı kan hücresi $>3,000,000$ cnt/ μ L, hemogloblin >6 g/dL ve serum kreatinin <2 mg/dL olmalıdır. Ayrıca, tüm hastaların Ga-68 PSMA-PET/BT taramalarında metastatik lezyonlarda karaciğer tutulumundan 1,5 kat daha yüksek seviyede PSMA ekspresyonunun izlenmesi gerekmektedir. Uygulanacak aktivite miktarları genellikle Kratochwil ve ark.'nın (18) çalışmasında belirlenen 100 kBq/kg şeklinde önerilmektedir. Uygun koşullarda işaretlenen Ac-225 PSMA radyoligandı kalite kontroller yapıldıktan sonra (işaretleme yüzdesi >90) yavaş infüzyon şeklinde 5 dk içerisinde I.V yolla hasta yatar pozisyonda iken uygulanmaktadır.

Aktivite enjeksiyonundan 4 saat veya 24 saat sonrasında Fr-221 (218 keV) ve Bi-213 (440 keV) den salınan gama ışınları kullanarak gama kameralarda tüm vücut planar ve gerekişe tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınır.

Hasta Takibi ve Yanıt Değerlendirilmesi

Hastalar, ayaktan tedavi görüp, monitorizasyon ihtiyacı olmadan gönderilebilir. Hasta kontrolleri tedaviden 2-4-6. haftalarda PSA ölçümü, hemogram, böbrek fonksiyon testleri, ağrı skorlaması ile yapılmalıdır. İkinci doz vermek gerekirse genellikle 6-8 hafta aralıklarla uygulanmalıdır.

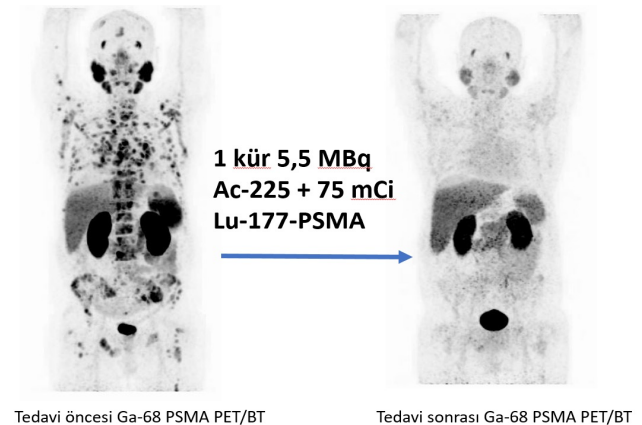
Ac-225 PSMA yanıt değerlendirmesi klinik yanıt, biyokimyasal yanıt ve görüntüleme yanıtı şeklinde değerlendirilmelidir.

Ac-225 PSMA tedavisine yanıt, tedavi öncesinde bir hafta ve tedavi sonrasında her 2 haftada bir serum PSA

düzeylerinin ardışık ölçümleri ve tedavi öncesinde 4 hafta içinde ve tedavi sonrasında 8-12 hafta içinde Ga-66 PSMA-PET/BT ile belirlenmelidir. Klinik olarak tedavi yanıtı PCWG 3 kriterlerine (19) göre en az %50 PSA düşüşü ve başlangıçtan PSA da herhangi bir düşüş olarak değerlendirilmektedir. Radyolojik olarak hastalığın ilerlemesi, Ga-68 PSMA-PET/BT'de ilerleme kriterlerine (RECIP 1.1 ve PPP) göre değerlendirilmelidir (39).

Ac-225 PSMA-617/Lu-177 PSMA-617 Tandem Tedavi

mKDPK hastalarının %30 kadarı, Lu-177 PSMA tedavisine yanıt vermemektedir (12). Beta ışınlarına dirençli hastalarda alfa partikülü ile tedavi etkili olabilir (Şekil 2). Alfa ve beta ışınının kombinasyonu, Ac-225 dozunu düşük tutmayı sağlayarak tükürük bezi toksisitesini azaltabilir. Literatürde yeterli veri olmamakla beraber Khreish ve ark.'nın (26) yaptığı çalışmada, Ac-225 PSMA-617/Lu-177 PSMA-617 tandem tedavisi alan 20 hastanın 13'ünde, biyokimyasal yanıt (PSA düşüşü %50'den fazla) ve 1/2. derece xerostomi gözlemlenmiştir.



Şekil 2. Kombine tedavi yanıt örneği

Her ne kadar mevcut çalışmalar sonucunda Ac-225 PRL tedavisi ileri evre mKDPK hastaları için umut vadeden bir tedavi seçeneği gibi gözükse de literatürde çok az çalışmanın olması, hasta sayılarındaki azlık, hasta demografik özelliğindeki farklılıklar sonuçlarda da heterojeniteye yol açmakta olup özellikle yan etki profilleri açısından iyi yorumlanması gerekmektedir. Ayrıca meta-analiz sonuçlarına göre veri eksikliği nedeniyle hasta temelli analizler gerçekleştirilememiştir. Bu bağlamda daha fazla çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Ac-225 PSMA RLT, mKDPK hastaları için etkili bir tedavi seçeneği olabilir. Meta-analiz sonuçları, hastaların yaklaşık %61'inin (%95 GA, %55-%67) %50'den fazla PSA düşüşü gösterdiğini ve %84'ünün (%95 GA, %79-%88) Ac-225 PSMA RLT sonrasında herhangi bir PSA düşüşü gösterdiğini ortaya koymuştur. Ac-225 PSMA RLT alan mKRPK hastaları arasında, kserostomi (ağız kuruluğu) en yaygın yan etki (%63; 95% GA, %39-%83) olup onu hematotoksisite (%4-%14; 95% GA, %1-%23) takip etmektedir. Ciddi renal toksisite ise mevcut çalışmalar arasında bildirilmemiştir. Mevcut ön çalışmaların sonuçlarına göre alfa tedavisinin heyecan verici klinik potansiyeli dikkati çekicidir, tedavinin kısa ve uzun dönem toksisitesinin anlaşılması ve uygun tedavi kombinasyon partnerlerinin belirlenmesinin altını çizmek gerekmektedir.

Kaynaklar

- Cao W, Chen HD, Yu YW, Li N, Chen WQ. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin Med J (Engl)* 2021;134:783-791.
- Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1119-1134.
- Iacovelli R, Ciccarese C, Schinzari G, et al. Going towards a precise definition of the therapeutic management of de-novo metastatic castration sensitive prostate cancer patients: How prognostic classification impact treatment decisions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:83-86.
- Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: An Updated Systematic Review With Novel Findings. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;157:103198.
- 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.
- 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.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- 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.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
- Wester HJ, Schottelius M. PSMA-targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy. *Semin Nucl Med* 2019;49:302-312.
- 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.
- Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:275-285.
- Hofman M, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397:797-804.
- Li Y, Tian Z, Rizvi SM, Bander NH, Allen BJ. *In vitro* and preclinical targeted alpha therapy of human prostate cancer with Bi-213 labeled J591 antibody against the prostate specific membrane antigen. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:36-46.
- Sathekge M, Knoesen O, Meckel M, Modiselle M, Vorster M, Marx S. 213Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1099-1100.
- Kratochwil C, Schmidt K, Afshar-Oromieh A, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of 213Bismuth-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:31-37.
- Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225Actinium and 213Bismuth. *Curr Radiopharm* 2018;11:200-208.
- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA - targeted alpha-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1941-1944.
- 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.
- Lee DY, Kim YI. Effects of 225Ac-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy in Metastatic

- Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2022;63:840-846.
21. Hofman MS, Emmett L, Violet J, et al. TheraP: a randomized phase 2 trial of 177 Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int* 2019;124(Suppl 1):5-13.
 22. Parida GK, Panda RA, Bishnoi K, Agrawal K. Efficacy and Safety of Ac-225 PSMA Radio Ligand Therapy in Metastatic Prostate Cancer. A Systematic Review and Metanalysis. *Med Princ Pract* 2023.
 23. Alan-Selcuk N, Beydagi G, Demirci E, et al. Clinical Experience with [225Ac]Ac-PSMA Treatment in Patients with [177Lu]Lu-PSMA-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2023;jnumed.123.265546.
 24. Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. 225Ac-PSMA-617 for Therapy of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2020;50:133-140.
 25. Rathke H, Kratochwil C, Hohenberger R, et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing 225AcPSMA-617 RLT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:139-147.
 26. Khreish F, Ebert N, Ries M, et al. 225Ac-PSMA-617/177Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:721-728.
 27. Feurecker B, Tauber R, Knorr K, et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177- PSMA. *Eur Urol* 2021;79:343-350.
 28. Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy. *J Nucl Med* 2020;61:62-69.
 29. 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.
 30. Violet J, Sandhu S, Iravani A, et al. Long-term follow-up and outcomes of retreatment in an expanded 50-patient single-center phase II prospective trial of 177LuPSMA-617 theranostics in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2020;61:857-865.
 31. Lawal IO, Morgenstern A, Vorster M, et al. Hematologic toxicity profile and efficacy of [225Ac]Ac-PSMA-617 α -radioligand therapy of patients with extensive skeletal metastases of castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3581-3592.
 32. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. *J Nucl Med* 2017;58:1624-1631.
 33. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control. *J Nucl Med*. *J Nucl Med* 2018;59:795-802.
 34. Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, et al. 225Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:129-138.
 35. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Efficacy and safety of 225Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients. *Theranostics* 2020;10:9364-93.
 36. Zacherl MJ, Gildehaus FJ, Mittlmeier L, et al. First Clinical Results for PSMA-Targeted α -Therapy Using 225Ac-PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients. *J Nucl Med* 2021;62:669-674.
 37. Satapathy S, Mittal BR, Sood A, et al. Health-related quality-of-life outcomes with actinium-225-prostate specific membrane antigen-617 therapy in patients with heavily pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Indian J Nucl Med* 2020;35:299-304.
 38. van der Doelen MJ, Mehra N, van Oort IM, et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with 225Ac-PSMA-617 targeted alpha-radiation therapy. *Urol Oncol* 2020;39:729.
 39. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:1466-1486.