



# Lu-177 PSMA Radyoligand Tedavisi Uygulama Kılavuzu

## Procedure Guidelines for Lu-177 PSMA Radyoligand Treatment

İlknur Ak Sivrikoz<sup>1</sup>, Gülin Uçmak<sup>2</sup>, Gamze Kaya Çapa<sup>3</sup>, Emre Demirci<sup>4</sup>, Nalan Alan Selçuk<sup>4</sup>, Cüneyt Türkmen<sup>5</sup>, Umur Elboğa<sup>6</sup>, Levent Kabasakal<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>6</sup>Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

<sup>7</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), çoğu prostat kanserinde (PK) eksprese edilir ve Lutetium-177 (Lu-177) PSMA radyoligand tedavisi (RLT), tümör dokusunda  $\beta$ -partikülleri ile hedefe yönelik radyasyon tedavisi için ümit verici, sistemik bir tedavi modalitesidir. Lu-177 PSMA RLT, kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (KDMPK) için yakın zamanda kullanıma sunulmuş olmasına rağmen, birçok merkezde sürekli artan ilgi ve kullanıma sahiptir. Tedavi, nispeten az yan etki ile iyi tolere edilir, genel sağkalım ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Bu kılavuzun amacı, RLT'nin Lu-177 PSMA'yı "klinik uygulamada kanıtlanmamış bir müdahale" olarak kullandığı KDMPK'li hastaları, halihazırda mevcut olan en iyi bilgiye uygun olarak değerlendirme ve yönetmede nükleer tıp uzmanlarına yardımcı olmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Lu-177 PSMA, radyoligand tedavi, kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri, kılavuz

### Abstract

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is expressed in most prostate cancers and PSMA-directed radioligand therapy (RLT) with Lutetium-177 (Lu-177) PSMA is promising systemic modality, which involves the delivery of targeted radiation therapy in the form of  $\beta$ -particles to sites of tumour tissue. Although, Lu-177 PSMA RLT has been recently introduced for castration-resistant metastatic prostate cancer (CRMPC), has continuously increasing interest and use in many centers. Therapy is well tolerated with relatively few side effects and has a positive effect on overall survival and quality of life. The purpose of this guideline is to assist nuclear medicine specialists in evaluating and managing patients with CRMPC for whom RLT using Lu-177 PSMA as an "unproven intervention in clinical practice", in accordance with the best currently available knowledge.

**Keywords:** Lu-177 PSMA, radioligand therapy, castrate-resistant metastatic prostate cancer, guideline

### Amaç

Bu uygulama kılavuzunun amacı temel olarak Nükleer tıp hekimlerine Lu-177 PSMA tedavisi hakkında bilgi vermek ve güncel literatür bulguları

ışığında tedavi prosedürü, takip, yönetim ve beklenen sonuçlar ile ilgili ülkemiz koşullarında olabildiğince optimum düzeyde uygulama yapabilmeyi sağlamaktır. Bu öneriler, katı kurallar olmadığı gibi yasal bir takım

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. İlknur Ak Sivrikoz, 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 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

standartları oluşturmaya yönelik de değildir veya öyle kullanılmamalıdır. Herhangi özel bir prosedürün uygunluğuna ilişkin son karar, her bir olgunun kendine özgü koşulları dikkate alınarak uzmanları tarafından yapılmalıdır. Bu nedenle, kılavuzda önerilenlerden farklı bir yaklaşım, yapılan işin standardın altında yapıldığını göstermez. Aksine, uygulayıcının kararı, hastanın durumuna, mevcut kaynakların sınırlamalarına ya da kılavuzların yayınlanmasından sonraki bilgi veya teknolojideki ilerlemeler sonucu, yönergelerde belirtilenlerden farklı bir eylem tarzı olabilir. Tıp pratiği, sadece bilimi değil aynı zamanda hastalığın önlenmesi, teşhisi, hafifletilmesi ve tedavisi ile ilgilenme sanatını da içerir. İnsan yapısının çeşitliliği ve karmaşıklığı, her zaman en uygun tanıya ulaşmayı veya tedaviye cevabı kesin olarak tahmin etmeyi imkansız kılar. Bu nedenle, bu yönergelerle uymanın her zaman doğru bir tanı veya başarılı bir sonuç elde etmeye yetmeyeceği kabul edilmelidir. Beklenmesi gereken tek şey, uygulayıcının mevcut bilgilere, mevcut kaynaklara göre hastalara etkili ve güvenli tıbbi bakım sağlamasıdır. Bu yönergenin tek amacı, uygulayıcılara bu hedefe ulaşmalarında yardımcı olmaktır:

1. Helsinki deklarasyonuna uygunluk (Madde 37, klinik uygulamada kanıtlanmamış bir müdahale) olarak değerlendirildiğinde, PSMA-RLT için şu anda tüm dünyada yasal olarak onaylı hiçbir PSMA-RLT radyofarmasötüğü bulunmamaktadır. Prospektif, randomize faz III çalışmaları ile gelecekte PSMA-RLT etkinliğinin tanımlanması beklenilmektedir.

2. Riskleri faydalara karşı makul bir şekilde dengeleyerek bu tedavileri uygulamak için bir konsensüs sağlamak.

3. Kullanılan radyoaktivite miktarlarını ve tedaviden kaynaklanabilecek potansiyel toksisiteyi tanımlamak ve bu durumda tedaviyi uygulamakla birlikte gelişecek belirsizlikler hakkında bilgi sağlamak.

4. Güvenli ve etkili bir Lu-177 PSMA tedavi için dozimetrisinin değerini tanımlamak.

### Tanımlamalar

**KDPK:** Kastre serum testosteron <50 ng/dL veya 1,7 nmol/L'ye ilave olarak aşağıdakilerden birisini varlığı olarak tanımlanır (1).

**Biyokimyasal progresyon:** Bir hafta aralarla yapılan üç PSA ölçümünün ikisinde en alt seviyeye göre PSA'da %50 artış ve PSA >2 ng/mL.

**Radyolojik progresyon:** Yeni gelişen lezyonlar; kemik sintigrafisinde yeni gelişen iki veya daha fazla yeni kemik

lezyonu veya Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri'ne (RECIST) (2) göre yeni yumuşak doku lezyonu.

### Radyoligand Tedavi (RLT)

RLT, bir peptit ve şelatlanmış  $\beta$  ışını yayan bir radyonüklitten oluşan spesifik radyofarmasötüğün kanser hücrelerine sitotoksik radyasyon vermek amacıyla intravenöz olarak sistemik uygulanması işlemidir. RLT, moleküler hedefli bir radyasyon tedavisidir ve bu nedenle de eksternal radyoterapiden farklıdır.

### PSMA

Tip II transmembran proteini olarak tanımlanan prostat spesifik membran antijeni (PSMA), N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate'in (NAAG) N-acetyl-L-aspartate (NAA) ve L-glutamate'a hidrolizasyonunu katalize eden bir peptidaz enzimidir. Folatın hücre içine alınmasında rolü olduğu gibi hücre migrasyonu, hücre sağkalım ve proliferasyonunda da görev alır. Fizyolojik olarak prostat sekretuar asiner epitel hücresinde, böbrek proksimal tübülünde, sinir sisteminde astrosit ve schwann hücrelerinde, ince bağırsakta jejunal fırça hücrelerinde bulunduğu bilinmektedir (3). Prostat kanserinde normal prostat dokusuna oranla yoğun olarak eksprese edilen (100-1000 kat fazla) ve aynı zamanda dolaşımda serbest olarak bulunmayan PSMA, prostat kanserinin görüntülenmesi ve tedavisinde önemli bir moleküler hedef oluşturmaktadır. PSMA'nın bağlandıktan sonra hücre içine internalize olması sistemik radyonüklit tedavi açısından önemli bir avantajdır. Prostat kanseri haricinde böbrek ve mesane kanserleri ile genitoüriner sistem haricindeki çeşitli kanser tiplerinde neovasküler dokuda eksprese edildiği gösterilmiştir (4). Görüntüleme için PSMA-11, tedavi için PSMA-617 ve hemgörüntüleme hem de tedavide kullanılabilen PSMA I&T gibi çeşitli formları vardır. Prostat adenokanserlerinde PSMA ekspresyonu tümör grade'i, androjen bağımsızlığı ve progresyon ile orantılı olarak yüksek oranda bulunmaktadır (5,6). Ayrıca kastrasyon dirençli metastatic prostat kanserli (KDMPK) hastaların büyük çoğunluğunda PSA'nın tersine PSMA ekspresyonundaki artış kalıcı olarak devam etmektedir (7).

### Lutesyum-177 (Lu-177)

Lu-177,  $\beta$  ve  $\gamma$  ışını yayan, 6,7 günlük fiziksel yarı ömre sahip bir radyonüklit olup  $\beta$ - partikül enerjisi maksimum 0,498 MeV (ortalama, 0,133 MeV), maksimum yumuşak doku penetrasyon derinliği 1,7 mm (ortalama 0,23 mm)

olup tedavi sonrası görüntülemeye olanak sağlayan 113 keV (%6) ve 208 keV'lik (%11) gamma enerjileri vardır.

### Ligandlar

Lu-177 tabanlı RLT'de şu anda ağırlıklı olarak iki PSMA ligandı kullanılmaktadır: İlk olarak Heidelberg grubu (8) tarafından sunulan ve çoğu merkezde kullanılan Lu-177 PSMA-617 ve Wester grubu tarafından sunulan Lu-177 PSMA I&T (9). Her iki ligand da prostat kanseri lezyonlarında güçlü ve uzun süreli birikim ile PSMA için nanomolar afinite gösterir. Böbrekler, gözyaşı bezleri, tükürük bezleri ve proksimal ince bağırsakta yüksek uptake ile karakterize biodağılım, her iki ligand için benzerdir. Literatürde iki ligandın birebir karşılaştırması olmamakla birlikte, birinin diğerine klinik avantajı bildirilmemiştir. Bundan böyle, Lu-177 PSMA-617 ve Lu-177 PSMA I&T, genel olarak Lu-177 PSMA olarak özetlenecektir.

### Giriş

Prostat kanseri (PK), dünyadaki en yaygın malignitelerden biridir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kansere bağlı erkek ölümlerinin üçüncü en yaygın nedenidir. 2019 yılında, çok büyük boyutta kişisel, toplumsal ve ekonomik maliyetlere yol açan 30.000'den fazla ölüm ve yaklaşık 175.000 yeni PK olgusu görüldü (10). Yeni tanı konmuş PK'li erkeklerin çoğu lokalize hastalık ile başvurur ve radikal prostatektomi ve/veya radyoterapi, ardından androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) alırlar (11). Androjen yoksunluğu tedavisi altında metastatik yayılma sonucu, bu hastaların değişken bir yüzdesi, kanserin derecesine bağlı olarak, 10 yıl içinde hastalığın letal formu olan KDMPK ilerler (12). Yaklaşık on beş yıl öncesine kadar sadece palyatif tedavi şansı olan bu hasta grubunda, dozetaksiel, sağkalım avantajı gösterilen ilk kemoterapötik ajan olmuş, ardından yeni jenerasyon antiandrojenler enzalutamide ve abiraterone, immünoterapi ajanı spileucelel-T, kemoterapötik kabazitaksiel ve kemik metastazlarında etkili radyonüklit tedavi seçeneği Radium-223 gibi ajanlar FDA onayıyla kullanıma girmiştir (13,14,15). Bu terapötik ajanların kullanıma girmesi KDMPK hastalarında sağkalımın artırılmasının yanı sıra, ağrı palyasyonu, yaşam kalitesi ve iskelet sistemi ile ilişkili olayların geciktirilmesi gibi palyatif etkilerde de belirgin iyileşme sağlamıştır. Ancak, bu hastalar halihazırda çok sayıda etkili tedavi seçeneğinden fayda görseler de tedavi edilemezler ve ortalama sağkalım 20 aydan daha azdır (16).

He ve ark.'nın (17) 1979-2018 yılları arasında KDMPK araştırmalarındaki eğilimleri değerlendirdiği bibliyometrik bir analizde, KDMPK'nin dünya çapında bir sağlık sorunu haline geldiğini ve KDMPK araştırmasındaki yayınların, muhtemelen abiraterone ve enzalutamide gibi yeni tedaviler nedeniyle 2010'dan sonra önemli ölçüde arttığını göstermiştir. KDMPK'lerinde PSMA'nın hedefe yönelik radyonüklit tedavi açısından ideal özellikleri PSMA ile işaretli radyonüklitleri araştırmaların ilgi odağı haline getirmiş ve PSMA ile RLT, yukarıda bahsedilen tedavilere umut verici bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Başlangıçta, PSMA hedefine yönelik monoklonal antikorlar (PSMA mAb J591) geliştirilmiş ve radyonüklitler ile işaretlenmiştir (18, 19). I-131 PSMA kullanılarak yapılan klinik bazı PSMA RLT ile ilk ilgili deneyimler tedavinin umut verici olduğunu göstermiştir (20). Tedavi edilen tüm prostat kanseri hastalarının %60'ında >%50 PSA düşüş ve hafif hematotoksisite saptanmıştı. Ancak, I-131'in yüksek enerjili gama ışını ve uzun yarı ömrü radyasyon güvenliği açısından bir sorundu. Oysa ki, Lu-177 tarafından yayılan beta partikülünün yaklaşık 1 mm'lik kısa menzili, çevre normal dokulara verilen zararı en aza indirirken tümöre etkili radyasyon sağlamaktadır. Bu bağlamda, KDMPK'de ihtiyaç nedeniyle, Lu-177 işaretli ligandların PK'de kullanımı gündeme gelmiş ve Lu-177 PSMA RLT, 2015 yılında ilk defa uygulanmıştır. Almanya'daki Bonn ve Muenster Üniversite Hastanelerinin çalışma grupları, on hastadan oluşan ilk hasta kohortunda, Lu-177 PSMA-617 ile bir RLT döngüsünden sonra KDMPK hastalarında PSA değişikliklerine göre düşük bir yan etki profili ve iyi de bir yanıt bildirmiştir. Hastaların %70'inde PSA'da düşüş ve 5 hastada da %50'den fazla düşüş gözlenmiştir (21). Bu ön çalışmanın sonuçları, hastaların %45'inde PSA'da %50'den fazla azalma ile birlikte düşük hematotoksisite ve nefrotoksisite gösteren iki çok merkezli, retrospektif çalışma ile doğrulanmıştır (22,23). KDMPK'li hastalarında acil klinik ihtiyaç ve RLT'nin tümörü azaltmada güvenli ve etkili olduğunu gösteren ilk veriler nedeniyle, Lu-177 PSMA RLT, bir çok ülkede yaygın klinik kullanıma girmiştir (24,25,26). Ferdinandus ve ark.'nın (27) ilk siklus RLT sonrası PSA değişikliklerini değerlendirerek tedavi öncesi farklı parametrelerin tedavi cevabındaki prediktif değerini incelediği çalışmada, trombosit sayısı yüksek olan hastalar ile analjeziklere düzenli ihtiyacı olan hastaların tedavi yanıtı daha kötüydü ancak önceki tedaviler ve Ga-68 PSMA PET görüntülemeye SUVmax ile ölçülen PSMA uptake'inin tedavi yanıtı üzerinde etkisi yoktu. Çok merkezli, 145 hastanın değerlendirildiği bir analizde (22), visseral metastazların varlığı ve alkalen

fosfataz değerinin >220 U/L olması, tedavi yanıtı için negatif bir belirleyici olarak saptandı. KDMPK'li hastalarda üçüncü basamak tedavinin sonuçlarının ve advers etkilerinin RLT ile dolaylı olarak karşılaştırıldığı sistematik bir derlemede (28), yazarlar, RLT'nin terapötik sırada çok daha sonra sunulmasına rağmen, üçüncü basamak tedaviye kıyasla daha iyi tedavi etkileri olduğu sonucuna varmışlardır. Hofman ve ark. (29), prospektif çalışmalarında benzer şekilde Lu-177 PSMA ile yüksek tedavi yanıt oranları, düşük toksisite profili ve yaşam kalitesinde, özellikle de ağrı yönetimi için iyileşme gösterdi. Toplamda 10 çalışma ve 455 hastayı inceleyen bir metaanalizde ise (30), PSA'daki en önemli düşüş ilk siklus Lu-177 PSMA'dan sonra meydana geliyordu ve önemli bir survival göstergesiydi. Bir Faz II Avustralya araştırmasında (31), öncesinde abirateron, enzalutamid, dosetaksel ve/veya kabazitaksel gibi ajanlar ile tedavi edilen KDMPK'li 30 hasta çalışmaya dahil edildi. On yedi (%57) hastada, PSA'da  $\geq$ 50 düşüş gözlemlendi. Ölçülebilir hastalığı olan 17 hastanın 14'ünün (%82) objektif yanıtı vardı. Toksikite genellikle hafif olup 26 (%87) hastada 1. derece ağız kuruluğu, 15 (%50) hastada 1/2. derece geçici mide bulantısı ve 15 (%50) hastada da 1/2. derece yorgunluk vardı. 3/4. derece yan etkiler nadirdi, ancak 4 hastada (%13) trombositopeni bu seviyeye ulaşmıştı. Yordanova ve ark.'nın (32) en az 3 siklus Lu-177 PSMA-617 alan 55 hastayı değerlendirdiği çalışmalarında, 3 veya 4. derece nefrotoksisite gözlemlenmedi. RLT'nin genel sağkalımı araştırdığı diğer bir çalışmada ise medyan sağkalım 29,4 hafta olup bu da 19,7 haftalık kontrol grubundaki sağkalımdan anlamlı derecede daha uzun idi (33). Bu veriler ışığında, Lu-177 PSMA RLT, KDMPK'li hastalar için yeni ve umut verici bir tedavi seçeneği olup henüz onay almamış ve çoğunlukla salvaj tedavisi olarak sunulmaktadır. Şu anda Lu-177 PSMA-617 ile iki büyük, randomize, kontrollü çalışma devam etmektedir: Bunlardan ilki (VISION trial, NCT03511664), uluslararası bir faz III çalışması olup önceden taksan tedavisinin yanı sıra yeni hormonal tedavileri (örneğin; Abirateron, enzalutamid) almış, progresif KDMPK'li yaklaşık 750 hastayı içeren bir çalışmadır. TheraP (NCT03392428) ise Avustralya ve Yeni Zelanda'dan (ANZUP 1603), kabazitaksel için uygun olan post-dosetaksel hastalarında randomize, Faz II, ortak bir grup çalışmasıdır. PSMA PET avid hastalığı olan yaklaşık 200 hasta, Lu-177 PSMA-617'ye karşı 20 mg/m<sup>2</sup> kabazitaksele 1:1 oranında randomize edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları validasyon için önemli olacaktır.

## Etik

Genellikle, EANM kılavuzları sadece en az bir Avrupa ülkesinde rutin kullanım için onay almış radyofarmasötik tedavilere atıfta bulunur. Bununla birlikte, PSMA hedefli radyonüklit tedaviler FDA veya European Medicines Agency tarafından onaylanmamış ve uygulanmasına yönelik resmi kriterler tanımlanmamıştır. Öte yandan, PSMA hedefli radyonüklit tedaviler, ABD ve Avrupa'da akademik, ticari olmayan araştırma ortamında geliştirilmiş ve son zamanlarda kür şansı olmayan hastalarda hekimlerin çabaları ile klinik pratiğe çevrilmiştir. Benzer durum, 1990'ların ortalarında çeşitli Avrupa ülkelerinde ortaya atılan nöroendokrin tümörlerin peptid reseptör radyonüklit tedavi (PRRNT) uygulamalarında görülmüştür. Bu tedavilere EMA/FDA onayının alınması için gerekli destekleyici faz III verilerinin elde edilmesi 15 yıldan fazla sürmüştür (34).

Helsinki deklarasyonuna göre, hastaların resmi otoriteler tarafından onaylanmamış ancak umut verici bir tedaviden alıkonulması yerine onaylanmamış ancak iyi gerekçeli bir müdahalenin uygulanması etik olarak haklı kabul edilir. Biz de, PSMA-RLT'nin gelişimini yeterince güçlü ve çok merkezli klinik çalışmalar bağlamında savunmakta ancak PSMA-RLT ile kanıtlanmamış müdahalelerin bireysel olarak ve en uygun gerçekler ile sunulabileceğini de kabul etmekteyiz. Yeterince güçlü ve çok merkezli klinik çalışmalar bağlamında savunmakta ancak PSMA-RLT ile kanıtlanmamış müdahalelerin bireysel olarak ve en uygun gerçekler ile sunulabileceğini de kabul etmekteyiz. Bununla birlikte, asıl olarak, kanıtlanmamış tedavilerin kullanımını düzenleyen ulusal kurallara uyulması gerektiğini de vurgulamaktayız.

## Endikasyonları

Lu-177 PSMA RLT, onaylanmış alternatif seçenekleri uygun olmayan veya tükenmiş ve tedavi öncesi PSMA'ya yönelik görüntüleme çalışması ile yeterli PSMA ligand uptake olan KDMPK'li hastalar tedavi için düşünülebilir:

- Metastaz sayısı veya bölgesi, yani kemik veya yumuşak doku metastazları ile ilgili herhangi bir sınırlama yoktur. Ancak beyin metastazı ve yaygın kemik iliği metastazı olan hastalara dikkat edilmelidir.
- İlk hormon tedavisinden sonra (LH-RH agonistler/ antagonistler) ve
- Yeni hormon (Abiraterone/Enzalutamide) tedavilerine rağmen progresif hastalık gelişmiş veya bu ilaçları alamayan hastalar.

- Kemoterapiye (Docetaxel ve Cabecitaxel) rağmen progresif hastalık veya hasta kemoterapiye uygun değil veya almak istemeyen hastalar.
- Kemik hedefli tedaviler almış ancak yeterli yanıt olmayan ya da ağrısı şiddetlenen hastalarda ağrıyı hafifletmek için.

Bir hastanın belirli bir alternatif tedavi için uygun olup olmadığına karar vermek sadece bir Nükleer tıp hekiminin uzmanlığının ötesindedir. Androjen deprivasyon tedavisi (LHRH analogları/-antagonistler ve birinci nesil antiandrojenler), ikincil hormon manipülasyonları (abirateron, enzalutamid), kemoterapi veya Radyum-223 diklorid radyonüklit tedavi konularında deneyimli bir üro-/onkoloğun değerlendirmesi önemlidir. Hastanın üroonkoloji, medikal onkoloji, Nükleer tıp ve radyasyon onkolojisi uzmanlarını içeren multidisipliner bir tümör kurulunda değerlendirilmesi standart bir prosedür ve tedavi endikasyonu da bu tümör kurulunun bir kararı olmalıdır. İdeal olarak ekipte ayrıca bir diyetisyen, palyatif/ağrı uzmanı ve bir psikolog bulunmalıdır. Hasta, ayrıntılı histopatoloji, son taramaları/biyokimya sonuçları, tedavi öyküsü (prostatektomi, kemoterapi, radyoterapi) ve ilgili tıbbi geçmiş (örneğin; diyabet, hipertansiyon) ve kapsamlı bir klinik muayene bulguları ile ilgili tümör kuruluna refere edilmelidir. EANM üye ülkelerinde “kendi kaderini tayin hakkı” önemli olup hastalar öncelikli tavsiyeleri kabul etmek zorunda bırakılamazlar. Hastaya, işin uzmanı tarafından hastalığı ile ilgili tedavi seçenekleri ve bu seçeneklerin potansiyel riskleri/yararları hakkında bilgi verildiği belgelenmelidir. Nükleer tıp uzmanı tarafından RLT'nin amacı ve sonucu, olası yan etkileri, RLT sırasında ara ve takip yönetimi, radyasyon maruziyetini en düşük seviyede tutmak için RLT'den sonra izlenecek önlemler gibi hususlar hastaya anlatılmalı ve yazılı onam formu alınmalıdır.

### Kontrendikasyonları

#### Kesin kontrendikasyonlar

- PSMA tabanlı görüntülemelerde lezyonlarda aktivite tutulumu yok veya yetersiz.
- Lokalize/ameliyat edilebilir hastalık varlığı.
- Eşlik eden şiddetli akut hastalık varlığı
- Yönetilemez ciddi psikiyatrik hastalık varlığı.

#### Rölatif kontrendikasyonlar

- Yaşam beklentisi 6 aydan az olanlar (ECOG performans skoru >2).
- Bir Nükleer tıp tedavi ünitesinde izolasyon için kabul edilemez tıbbi veya radyasyon güvenliği riski varlığı.

- Tedavi edilmemiş idrar yolu tıkanıklığı veya hidronefroz varlığı
  - a. Tanı konmuş veya idrar retansiyonu riski yüksek olan hastalar Tc-99m MAG3 veya Tc-99m DTPA böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmelidir.
    - Organ fonksiyonunda progresif bozulma
    - b. GFR <30 mL/dk veya kreatinin > üst sınırın 2 katı
    - c. Karaciğer enzimleri > üst sınırının 5 katı
    - Miyelosüpresyon
    - d. Toplam beyaz hücre sayısı  $2,5 \times 10^9/L$ 'den az
    - e. Trombosit sayısı  $75 \times 10^9/L$ 'den az
    - f. Hb  $\leq 8$  g/dL
    - g. Semptomatik anemi durumunda, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılabilir. Trombositopeni olmadan pür anemi ve lökopeni RLT için bir kontrendikasyon değildir.
      - a. RLT'den 4 hafta öncesinde kemoterapi veya kemik hedefli radyonüklit tedavi, pelvis veya omurga gibi kemik iliği alanlarına genişletilmiş eksternal RT uygulananlar.
        - Zamanında müdahale gerektiren durumlar
          - a. Radyoterapi, cerrahi (omurilik kompresyonu veya kararsız kırıklar). PSMA-RLT hastanın durumuna göre daha sonra yapılabilir. Sınırdaki olgular, bireysel fayda-risk oranı için multidisipliner tümör kurulu içinde değerlendirilmelidir.

### Radyofarmasotik

Avrupa direktifi 2001/83/EG'ye göre Lu-177 PSMA ligandları tıbbi ürün olarak kabul edilirler. 32001/83/EG'ye göre de -ulusal düzenlemeler dikkate alınmak şartıyla ilaçlar resmi onay almadan kullanılabilirler. Üretim ve kalite kontrol (QC) yöntemleri ile ilgili ortak IAEA, EANM, SNMMI'nin nöroendokrin tümörlerde peptid reseptör radyoligand tedavi (PRRT) hakkındaki pratik rehberliği düşünülmelidir (35). Bu yönerge doğrultusunda, serbest Lu-177'nin radyokimyasal safsızlığı <2% olmalı, kalite kontrol hem yüksek performanslı sıvı kromatografisi, hem de anlık ince tabaka kromatografi yöntemlerini içermelidir. Mevcut klinik bilgi ağırlıklı olarak PSMA-617 ve PSMA-I&T olarak adlandırılan iki düşük molekül ağırlıklı PSMA-ligandına dayanmaktadır. Lu-177 ile işaretlenen bu iki radyoligand, karşılaştırılabilir biyodistribüsyon ve dozimetrik özellikleri taşır; bu nedenle, her iki ligand için benzer öneriler sunulmaktadır.

### Hasta Hazırlığı

- PSMA'ya yönelik görüntüleme çalışması ile yeterli PSMA ligand uptake'nin varlığı. PSMA-

ligand PET görüntülemeye “yeterli” uptake olarak neyin değerlendirilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak, diğer teranostik ajanlar örneğinde, örneğin; DOTA-TOC ve DOTA-TATE, en azından normal karaciğer uptake’inden daha yüksek uptake göstermesi yeterli uptake olarak kabul edilmektedir. Lu-177 PSMA 617 ile bildirilen faz II çalışmaları, bazal bir Ga-68 PSMA 11 PET çalışmasında tümör tutulumunun belirgin olduğu bölgelerde tümörün SUVmax değerinin karaciğer SUVmax değerinin en az 1,5 katı olması gerektiği, PSMA ekspresyonu olmayan aktif hastalık bölgelerini dışlamak için de FDG PET/BT yapılması önerilmiştir (29). Karaciğer veya beyin metastazı durumunda, BT veya MRI ile tanısız görüntüleme herhangi bir negatif PSMA metastazını dışlamak için yapılmalıdır. PSMA negatif karaciğer veya beyin metastazı mevcutsa, multidisipliner ekip diğer modaliteler ile kombinasyon tedavisi planlamalıdır (lokal girişimsel tedaviler, RT).

- Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için böbrek sintigrafisi ile obstrüktif disfonksiyonlar ekarte edilmelidir. Obstrüktif disfonksiyon durumunda, önce bu durum tedavi edilmelidir. Böbrek sintigrafisi, ilk siklustan önce gerçekleştirilir. Sonraki döngülerden önce de renal sintigrafi yapmak ilk renal sintigrafinin sonuçları ve böbrek fonksiyon testlerine bağlıdır.
- Her döngüden önce tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri (kreatinin ve GFR), karaciğer fonksiyon testleri, ALP, LDH, CRP ve PSA düzeyleri incelenmelidir.

## Tedavi Protokolü

### Lu-177 PSMA-617/Lu-177 PSMA-I&T

Lu-177 PSMA tedavisi, radyasyon güvenliği konusunda eğitim almış hemşirelik personeli ve bir tıbbi fizikçi veya radyasyondan korunma görevlisi ile uygun lisansa sahip bir tesiste yalnızca kalifiye bir Nükleer tıp doktoru tarafından uygulanmalıdır.

- Tedaviye başlamadan önce, kişinin kardiyovasküler durumuna göre gerekirse intravenöz veya oral hidrasyon sağlanmalıdır. Düşük kardiyovasküler riski olan hastalarda, 1-2 L normal salin i.v., 20 cc/dak akış hızında uygulanır.
- Radyofarmasötik, salin ile 10-100 mL’lik bir hacme seyreltilmelidir. Uygulama, Lu-177 PSMA’nın elle yavaş enjeksiyon olarak veya bir infüzyon pompası aracılığıyla intravenöz uygulaması şeklinde yapılır.

Kateter, infüzyon tamamlandıktan sonra salin ile yıkanmalıdır.

- Botulinum toksininin tükürük bezi aktivitesini (36), 2- PMPA ve mannitolün ise böbrek tarafından absorbe edilen dozu (37) azalttığı öne sürülmüştür. Buz torbalarıyla soğutma, parotis bezlerinde PSMA alımını azaltmaya yardımcı olabilir (38). Bununla birlikte, bu kavramların hiçbiri geniş bir hasta serisine uygulanmamıştır. Her ek müdahale komplikasyon risklerini artırdığından veya kendi yan etkilerini ortaya çıkarabildiğinden, bu deneysel yaklaşımların hiçbiri bugün rutin uygulama için önerilmez. Tükürük bezi soğutması yapılacaksa, Lu-177 PSMA-617 uygulamasından 30 dakika öncesinden başlayıp parotis ve submandibuler bezler üzerine buz paketleri ile 4 saat kadar süre ile soğutma şeklinde olabilir.
- İdrar tutamayan hastalarda kontaminasyonu önlemek için ilk 48 saat içinde idrar sondası kullanılması uygun olacaktır.
- Bağlanmamış Lu-177 PSMA’nın temizlenmesini sağlamak için RLT’den sonra diüretikler ve orta etkili laksatifler verilebilir.
- Non-obstrüktif dilate renal hastalığı olan hastalarda 40 mg Furosemid ile diürez faydalı olabilir.
- Profilaktik antiemetik tedavi, örneğin; Ondansetron.
- Ağrı veya obstrüktif ödem gelişme riski olan serebral, spinal veya diğer metastazlı hastalarda RLT’den bir gün önce ve birkaç gün sonrasına kadar kortikosteroidler verilmez; diğer durumlarda ise hastaya göre değerlendirilmelidir.
- Tedavi başına uygulanan aktivite: Gözlemsel verilere dayanarak 3,7-9,3 GBq (100-250 mCi) olarak önerilmektedir. Yeni bir faz II çalışması (ACTRN12615000912583, UTN: U1111-1172-4095) ve diğer mevcut faz II çalışmaları (NCT03392428, NCT03042312) çoğu durumda 6-8,5 GBq (160-230 mCi) standart aktiviteleri desteklemektedir. Devam eden bir faz III çalışması (NCT03511664), toplam dört ila altı döngü için 6 haftalık aralıklarla 7,4 GBq’lık bir standart aktivite uygulamaktadır.
- Böbrek yetmezliği durumunda (örneğin, Kreatinin 1,5-2), aktivite miktarı 4,0-5,0 GBq’a azaltılabilir.
- 7,4 GBq aktivitenin güvenli bir şekilde uygulanabildiği bildirilmiş olup daha yüksek aktiviteler için daha fazla veri gerekmektedir.
- Döngüler arasındaki zaman aralığı 6-8 hafta olmalıdır. Lu-177 DOTA-TATE deneyimi, PSMA RLT uygulamaları arasında 8 haftalık bir aralığın,

her döngüden sonra potansiyel bir kan sayımı en düşük değerinin değerlendirilmesine izin verdiğini göstermektedir.

- Döngü sayısı: 2-6 (yanıt, prognoz ve renal risk faktörlerine bağlı olarak)
- RLT döngüleri arasında, potansiyel hematotoksitesiyi değerlendirmek için her 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır.
- Yaygın kemik/kemik iliği ya da beyin metastazı olan hastalarda sonraki ilk iki hafta içinde kortikosteroid tedavisi (örneğin; prednizolon 20 mg/gün) önerilir.
- Maksimum tolere edilebilir aktivite henüz değerlendirilmemiştir. Çoğu merkez, döngü başına 6,0 veya 7,4 GBq'lık bir pratik standart aktivite kullanır ve çoğunlukla hematolojik olmak üzere düşük oranlarda ciddi yan etkiler bulmuştur ( $\leq$ %10) (22).
- PSMA RLT'nin süresi ve dolayısıyla kümülatif aktivite, bireysel yanıt ve tolere edilebilme durumuna göre belirlenmelidir. Dozimetri, böbreklere ve tükürük bezlerine kümülatif radyasyon dozunu izlemek için kullanılabilir. Böbreklere aktivite sınırlayıcı toksisite olmaksızın 6 siklusa kadar RLT uygulanmış ve 3. derece veya daha yüksek tükürük bezi toksisitesi olmadan 4 siklus tamamlanabilmiştir (32). Bununla birlikte, uzun süreli klinik takip henüz rapor edilmemiştir. KDMPK'li hastalarda ortalama yaşam beklentisi göz önüne alındığında, eksternal radyoterapiden (39) uyarlanan mevcut doz eşikleri, bireysel bir etkin tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmamalıdır. Bir yıldan daha uzun yaşam beklentisi olan hastalarda, hasta başına kümülatif bir dozda 40 Gy'i aşmamalıdır. Bununla birlikte, bu sınıra yakın veya daha yüksek böbrek dozu ile sonuçlanan faaliyetler için, hasta için bireysel risk/fayda analizi yapılmalıdır.
- Maksimum kümülatif absorbe doz klinik olarak en uzun süreye yayılmalıdır. Bu durum, progresif hastalığın yeniden başlamadığı kesinleşene kadar, bireysel tedaviye ara vermek (ilk remisyon sağlandıktan sonra) şeklinde olabilir.
- Yanıt değerlendirmesi: Lu-177 PSMA RLT için yanıt kriterleri henüz belirlenmemiştir. Ancak, PSA ölçümü ve tedavi sonrası emisyon görüntülemeleri her uygulamadan sonrası yapılmalıdır. Prostat Kanseri Klinik Araştırmaları Çalışma Grubu 3 (PCWG3) kriteri, yanıt değerlendirmesi için bir çerçeve işlevi görebilir (40). Bununla birlikte, tekrarlayan RLT kararları, klinik semptomlar ve

yaşam kalitesi de dahil olmak üzere bireysel yanıtla göre değerlendirilmez.

- Ek olarak her 2 döngüde bir, tercihen PSMA PET olmak üzere, kesitsel görüntüleme ile yanıt değerlendirilmelidir.
- İlk iki döngüden sonra genel durum kötüleşmesiyle birlikte PSA'nın sürekli artması durumunda RLT'ye devam etme kararı yeniden değerlendirilmelidir.
- Tedavi döngüleri sırasında PSA'nın  $<1,0$  ng/mL'ye düşmesi durumunda küçük PSMA-pozitif metastazları değerlendirmek için PSMA görüntüleme yapılmalıdır.
- Trombositler veya lökositlerde önemli bir düşüş olması durumunda, 2 döngü arasındaki zaman aralığı uzatılabilir. Değerler minimum gereksinimlerin altında ise RLT döngüleri uzatılabilir veya kesintiye uğrayabilir.

### Yan Etkiler

Enjeksiyondan hemen sonra, akut, ciddi yan etki bildirilmemiştir. İlk 48 saat içinde en yaygın şikayet hafif bulantı ve kusmadır (hastaların %20'sinde). Ondansetron ile kolayca tedavi edilebilir. Tedaviden sonra, özellikle ilk 4 haftada, yorgunluk en yaygın şikayettir. Geç dönemde hastaların %20'sinde ağız kuruluğu bildirilmiş olup bu durum çoğu hastada geçici ve tolere edilebilir düzeydedir. Yakın zamanda yapılan bir faz II çalışması, hastaların %87'sinde derece ağız kuruluğu, %50'sinde 1 veya 2. derece geçici mide bulantısı ve hastaların %50'sinde de 1 veya 2. derece yorgunluk bildirmiştir (29). En belirgin yan etkiler, on bir hastada (%37) 3. derece lenfositopeni, dördünde (%13) 3. derece anemi ve dört hastada da (%13) 3 veya 4. derece trombositopeniydi. Hematolojik toksisite, tedaviye ilişkin en yaygın olarak bildirilen ciddi yan etkidir ve çoğunlukla önemli iskelet metastazı ve/veya sınırda kemik iliği rezervi olan hastalarda ortaya çıkar. Öte yandan, önemli iskelet metastazlarının yokluğunda, önemli bir kemik iliği toksisitesi bildirilmeden, hemoglobin veya trombositlerde 1-2. derece azalma gözlenir (41). Özet olarak, yan etkiler standart üçüncü basamak tedavilerden daha az görülür ve çoğunlukla hastaneye yatışa gerek kalmadan tedavi edilir. Veriler, Lu-177 PSMA RLT için olumlu bir güvenlik profilini göstermektedir.

### Dozimetri

İkinci kuşak ligandların geliştirilmesi halen devam etmekte olup yeni ligandlar veya radyonüklitler yeterli dozimetri verisi elde edildikten sonra tedavi

için değerlendirilmelidir. Lu-177 PSMA-617 ve Lu-177 PSMA-I&T'nin böbrekler ve tükürük bezleri için abzorbe edilen dozlar Tablo 1'de verilmiştir. Kırmızı kemik iliği için belirlenen tolerans limitleri 2 Gy (tek bir sefer maruz kalma) (42), böbrekler 28-40 Gy (43,44) ve tükürük bezleri 35 Gy'dir (45,46). Hematolojik toksisite, çoğunlukla önemli iskelet sistemi metastazları yada sınırda kemik iliği rezervi olan hastalarda (%10-25), hemoglobun yada trombosit sayısında 1,2. derece toksisite şeklinde görülür. Şiddetli (3 ve 4. derece) kemik iliği toksisitesi hastaların %10'undan azında gözlenir. Önemli kemik iliği metastazı olmayan hastalarda anlamlı kemik iliği toksisitesi bildirilmemektedir.

Böbrekler için, risk faktörlerine bağlı olarak; Lu-177 PRRT verileri eksternal beam radyoterapi literatür verilerinden daha uygun olarak kabul edilmektedir. Avrupa yönergesi 2013/59/Euratom'a göre, hedef dış alanlarda dozların makul düzeyde düşük olması gerektiği göz önünde bulundurularak, hedef volümlerin maruziyeti ayrı ayrı planlanmalı ve doğrulanmalıdır. Yönerge ayrıca, standart terapötik nükleer tıp uygulamaları dışındaki radyoterapötik uygulamalarda, bir tıbbi fizik uzmanının dahil edilmesi gerektiğini ifade etmektedir. Lu-177 PSMA ile tedavi, özellikle bireysel dozimetri yapıldığında standart olmayan kategoriye girer ve çoğu ulusal düzenleme bu süreçte uzmanlık eğitimi almış bir tıbbi fizik uzmanının katılımını istemektedir. Hastaların dozimetri için gerekli çoklu seri görüntülemeyi tolere edemediği durumlarda basitleştirilmiş metodolojiler tercih edilir. Ancak, bu tür yöntemlerin geçerliliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. Dozimetri değerlendirmeleri, sonraki uygulamaların etkinliğini doğrulamak için bir siklus sonrasında yapılabilir. Bununla birlikte, sonraki sikluslarda tümör tarafından abzorbe edilen dozlar,

terapi etkisi nedeniyle başlangıç siklusundan daha düşük olabilir. Normal organlardaki fizyolojik uptake'ler, önceki tedavi dozlarından etkilenmiş gibi görünmemektedir (47). Optimal dozimetri için, tercihen SPECT/CT gibi kantitatif 3D teknikler kullanılarak belirli zamanlarda ardışık görüntüleme yapılmalıdır. Geçen zaman, organlar veya tümörlerde abzorbe edilen dozları büyük ölçüde belirlediğinden, taramalar uygulamadan en az 4-7 gün sonra yapılmalıdır. Organ bazlı dozimetri için, hastaların organ kitleleri doz sınırlayıcı organlar için belirlenmelidir. Minimum standart, tek bir görüntülemeye dayalı dozimetri olacaktır, tercihen uygulamadan en az üç veya daha fazla gün sonra 3D teknikler ile görüntüleme yapılmalıdır (48,49,50). Dozimetri yapılmadığı durumlarda, Tablo 1'de verilen ortalama değerler, böbreklere ve tükürük bezlerinde abzorbe edilen doz katsayısının kabaca bir tahminini vermektedir. Bununla birlikte, bu değerler sadece normal farmakokinetik davranışta geçerlidir; böbrek fonksiyonu bozulduğunda ve özellikle artmış PSMA ekspresyonu gösteren kemik lezyonları ile kırmızı kemik iliğinde organların abzorbe ettiği doz önemli ölçüde yükselebilir. Bu abzorbe edilen doz katsayılarını tahmin etmek için kullanılan az sayıda hasta kaydedilmeli ve benzer dozimetri bulgularını daha fazla belgelemek ve artırmak için sürekli çaba gösterilmelidir. Bu nedenle, bu yaklaşım tek bir hastada tedaviyle ilişkili toksisiteyi tahmin etmek için yeterli değildir ve toksisiteyi değerlendirmek için yakın takip önerilir. Mümkün olduğunda, tercihen iyi dozimetri raporlaması hakkındaki EANM kılavuzuna göre, ayrı olarak tümör/normal organ dozimetresi rapor edilmelidir. Daha önce olası dozimetri protokolleri önerilmiştir ve EANM dozimetri kılavuzları hazırlanmaktadır. Mevcut çalışmaların hiçbirinde herhangi bir yüksek derece (3,

**Tablo 1. Lu-177 PSMA-617 veya Lu-177 PSMA-I&T tedavisi uygulanan hastalarda kritik organlar için abzorbe edilen tahmini doz değerleri**

|          | Ligand          | Böbrek       | Tükürük bezi | Kaynak                 |
|----------|-----------------|--------------|--------------|------------------------|
|          |                 | Gy/GBq ± SD) | Gy/GBq ± SD) |                        |
| 1        | Lu-177 PSMA-617 | 0,6±0,2      | 1,0±0,6      | Fendler ve ark. (56)   |
| 2        | Lu-177 PSMA-617 | 0,8±0,3      | 1,9±1,2      | Kabasakal ve ark. (59) |
| 3        | Lu-177 PSMA-617 | 0,6±0,4      | 0,56±1,2     | Scarpa ve ark. (60)    |
| 4        | Lu-177 I&T      | 0,7±0,2      | 0,6±0,4      | Okamoto ve ark. (47)   |
| 5        | Lu-177 PSMA-617 | 0,4±0,2      | 0,6±0,4      | Violet ve ark. (61)    |
| Ortalama |                 | 0,5±0,2      | 0,8±0,5      |                        |



4 ve 5. derece) nefrotoksisite bildirilmemiştir. PSMA-RLT, eksternal beam radyoterapinin olumsuz sonuçları için bir risk olarak kabul edilmez. Ağrı alevlenmesi, yakın komşulukta omurilik basısı veya kırık riski gibi acil durumlarda, radyasyon onkolojisi ve nükleer tıp arasında yakın iletişim ile eksternal RT düşünülmelidir. Lu-177 PSMA tedavisinde kişiselleştirilmiş dozimetri, doğru ek tedavi seçeneğinin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

### Radyasyondan Korunma

Lu-177 PSMA hastalarından radyasyonun atılımı, efektif yarılanma ömrü ve radyasyona maruz kalma ile ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur. Tablo 1'de, hastalardan radyasyona maruz kalma oranları gösterilmiştir. Kurth ve ark. (51), bir doz tedavi uygulaması sonrası hasta klinikten taburcu edildikten 48 saat sonra halkın maruz kaldığı maksimum etkili dozu  $\sim 139 \pm 53$   $\mu\text{Sv}$  olarak bildirmiştir. Bu veriler, tedavi uygulaması Almanya'da hastaneye yatırılarak yapıldığından ve en az 48 saat sonra elde edildiğinden, ayaktan tedaviye kolayca dönüştürülemez. Demir ve ark. (52), uygulamadan 6 saat sonra hastaların taburcu edilebileceğini bildirmiştir. Yazarların bildirdiği TLD ile ölçülen etkin doz 5 gün için  $202 \pm 43$   $\mu\text{Sv}$  (N=23) idi. Lokal yasal mevzuatlara bağlı olarak, beklenen maruziyet senaryoları için daha fazla veri ve doz değerlendirmesi gereklidir.

### Diğer İlaçlar ile Etkileşim

Çok merkezli bir çalışmada, Lu-177 PSMA RLT uygulanan hastaların %12'sinde ciddi hematolojik yan etkiler bildirilmiştir (22). Bu nedenle, kemik iliği supresyonuna neden olan iyi bilinen yan etkileri nedeniyle, yarı vücut ışınlanması veya eşdeğeri tedaviler, kemoterapi veya radyoaktif kemik ajanları ile olan tedaviler en az 4 hafta süreyle kesilmelidir. KDMPK'li hastalar için temel androjen yoksunluğu tedavisi önerilmektedir (53). Preklinik ve klinik çalışmalar, androjen reseptör yolağının inhibisyonunun potansiyel olarak PSMA ekspresyonunu artırabileceğini göstermiştir (54). Ayrıca, Lu-177 PSMA RLT'ye giren hastaların önemli bir kısmının eşzamanlı androjen yoksunluğu tedavisi aldığı ve bu kombinasyonun kabul edilebilir güvenlik sınırlarında olduğu ve hastaların RLT sırasında androjen yoksunluğu tedavisine devam edebileceğini göstermektedir (55). Bununla birlikte, kombinasyon tedavisi, özellikle ikinci basamak androjen yoksunluğu tedavisi veya kemoterapi ile ilgili olarak, henüz ileriye dönük olarak değerlendirilmemiştir (23,24,56).

### Takip

#### Lu-177 PSMA RLT'nin başlatılmasından sonra takip muayeneleri:

- Her uygulamadan sonra 12. haftaya kadar 2-3 haftalık aralıklarla (hastanın bazal durumuna bağlı olarak) klinik muayene ve kan testleri yapılmalıdır. Tam kan sayımı, kapsamlı bir metabolik profil ve serum kreatininin veya klirens testleri rutin kan çalışmasına dahil edilmelidir. Komorbidite ve risk profiline bağlı olarak pıhtılaşma testleri eklenebilir.
- Fiziksel muayene her tedaviden önce yapılmalıdır.
- Bilinen veya şüphelenilen böbrek veya üriner hastalığı olan hastalarda her döngüden önce böbrek sintigrafisi yapılmalıdır. İdrar yolu tıkanıklığı, böbreklere aşırı radyasyon dozu riskini artırır ve RLT için göreceli bir kontrendikasyon oluşturur (57).
- Yanıt değerlendirmesi için, PSA seviyeleri her döngüden sonra ölçülmeli ve takibi PCWG3 kriterlerine göre yapılmalı ve yorumlanmalıdır (58).
- İntra-terapötik sintigrafi, tedavi uygulaması sonrası (uygulamadan 0-3 gün sonra), uptake doğrulamak ve daha sonraki zamanlarda PSMA-pozitif lezyonların yanıtlarının değerlendirilmesi için görüntüleme görevi görebilir.

#### Birkaç Lu-177 PSMA RLT siklusundan sonra takip muayeneleri:

Görüntülemeye dayalı yeniden evreleme, PSMA-negatif lezyonların saptanmasına olanak sağlamak için ikinci bir model içermelidir. Bu, entegre bir PSMA-ligand PET/BT veya PET/MRI görüntüleme, kemik taraması veya FDG PET'in bir parçası olarak tanısal BT/MRI olabilir. Lu tedavi sonrası radyolojik yeniden evreleme sıklığı, tedavi sonrası taramaların ve PSA yanıtının güvenilirliğine göre ayarlanabilir ve PCWG3 (58) kriterlerine uygun olarak her 2-3 döngüde bir yapılması uygun olacaktır.

### Tedavi Hedefleri ve Sonuçları

Birincil uç noktalar şunları içerir:

- PSA düzeyinde, PCWG3 kriterlerine göre (58), başlangıca göre %50'den fazla bir azalma.
- Tedavi sonrası görüntülemenin yanı sıra takip PSMA tabanlı PET/BT görüntülemede görüntüleme yanıtları varlığı.
- Yaşam kalitesinde bir iyileşme (standartlaştırılmış bir anket, örneğin, EORTC-Q30 ve Brif Pain).
- Genel olarak minimum yan etki veya toksisite.

RLT'ye olumsuz yanıtın olası öngörücüleri (27) arasında;

- Daha genç yaş (<65),
- Yüksek g-glutamyl transferaz seviyeleri (>100 U/L),
- Tedavi öncesi daha düşük hemoglobin düzeyi,
- Yüksek Gleason skoru,
- Yüksek trombosit sayısı,
- Yüksek C-reaktif protein (>20 mg/L),
- Düzenli ağrı kesici ilaç ihtiyacı
- Yüksek laktat dehidrojenaz düzeyi

Tedavi edilen erkeklerin üçte birine yakının, tedaviye rağmen görüntülemeye kaydedilen progresif hastalık veya yükselen PSA değerleri ile tedavi döngülerinin kesilmesi gerektiğini belirtmek önemlidir.

### Tedavi Tekrarı

Tedavi süresi, kümülatif tükürük bezlerinin ve böbreklerin absorbe dozları dikkatlice değerlendirerek bireysel klinik ihtiyaca göre belirlenmelidir. Hastanın genel tıbbi durumu, kan sayımı ve biyokimyasal testleri ile tedaviyi alma ve dışlama kriterleri her tedaviden önce yeniden değerlendirilmelidir. Tekrarlı RLT, aşırı toksisite olmaksızın yedi döngüye kadar uygulanabilmektedir. Her 6 ila 8 haftada bir tekrarlanan tedavi, çoğu durumda hematotoksitenin iyileşmesine izin verir.

### Sorumluluk Beyanı

Bu kılavuz Türkiye Nükleer Tıp Derneği Teranostik Çalışma Grubunun görüşlerini özetlemektedir. Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sorumlu tutulamayacağı tavsiyeleri yansıtır. Tavsiyeler tıbbın iyi uygulamaları bağlamında ele alınmalı ve ulusal ve uluslararası yasal veya düzenleyici hükümlerin yerine geçmemelidir.

### Kaynaklar

1. 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.
2. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132-137.
3. 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.
4. Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol* 2009;40:1754-1761.
5. Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 1996;48:326-334.
6. Perner S, Hofer MD, Kim R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol* 2007;38:696-701.
7. 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.
8. Benešová M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med* 2015;56:914-920.
9. 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.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
11. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80.
12. 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.
13. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Eng J Med* 2012;367:1187.
14. 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 randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147.
15. 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.
16. 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.
17. He L, Fang H, Chen C, et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: Academic insights and perspectives through bibliometric analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19760. Published online 2020 Apr 10.
18. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:5182-5191.

19. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, et al. Phase I trial of 177lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4591-4601.
20. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1280-1292.
21. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177) Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res* 2015;5:114.
22. 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.
23. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, et al. Response and tolerability of a single dose of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A multicenter retrospective analysis. *J Nucl Med* 2016;57:1334-1338.
24. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. Lutetium-177 PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. *J Nucl Med* 2016;57:1006-1013.
25. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:42-51.
26. Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, et al. Lacrimal glands may represent organs at risk for radionuclide therapy of prostate cancer with [Lu]DKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol* 2016;18:437-445.
27. Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, et al. Predictors of response to radioligand therapy of metastatic castrate-resistant prostate cancer with 177Lu-PSMA-617. *J Nucl Med* 2017;58:312-319.
28. 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.
29. 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.
30. Kim YJ, Kim YI. Therapeutic responses and survival effects of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018;43:728-734.
31. 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.
32. Yordanova A, Becker A, Eppard E, et al. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [177Lu] LuPSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1473-1479.
33. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, et al. Radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2016;41:522-528.
34. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
35. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
36. Kratochwil C, Giesel FL, Leotta K, et al. PMPA for nephroprotection in PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer. *J Nucl Med* 2015;2:293-298.
37. Matteucci F, Mezzenga E, Caroli P, et al. Reduction of (68) Ga-PSMA renal uptake with mannitol infusion: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2189-2194.
38. van Kalmthout LWM, Lam M, de Keizer B, et al. Impact of external cooling with icepacks on (68)Ga-PSMA uptake in salivary glands. *EJNMMI Res* 2018;8:56.
39. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
40. 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.
41. 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.
42. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
43. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1847-1856.
44. Cremonesi M, Ferrari ME, Bodei L, et al. Correlation of dose with toxicity and tumour response to (90)Y- and (177)Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2426-2441.

45. Hey J, Setz J, Gerlach R, et al. Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region-36 months follow-up of a prospective clinical study. *Radiat Oncol* 2011;6:125.
46. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(Suppl 3):S58-S63.
47. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation dosimetry for (177)Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med* 2017;58:445-450.
48. Hanscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose mapping after endoradiotherapy with (177) Lu-DOTATATE/ DOTATOC by a single measurement after 4 days. *J Nucl Med* 2018;59:75-81.
49. Hanscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Absorbed dose estimates from a single measurement one to three days after the administration of 177Lu-DOTATATE/-TOC. *Nuklearmedizin* 2017;56:219-224.
50. Madsen MT, Menda Y, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS. Technical note: single time point dose estimate for exponential clearance. *Med Phys* 2018;45:2318-2324.
51. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenbock SM, Stegger L, Schafers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in (177)Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Res* 2018;8:32.
52. Demir M, Abuqbeith M, Uslu Besli L, et al. Evaluation of radiation safety in (177)Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol Prot* 2016 Jun;36:269-278.
53. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, 2015.
54. Murga JD, Moorji SM, Han AQ, Magargal WW, DiPippo VA, Olson WC. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate* 2015;75:242-254.
55. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al. 68Ga-PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: first human experience. *J Nucl Med* 2017;58:81-84.
56. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8:3581-3590.
57. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111- ntetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:123-132.
58. 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.
59. 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.
60. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The (68)Ga/(177) Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:788-800.
61. Violet JA, Jackson P, Ferdinandus J, et al. Dosimetry of Lu-177 PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pre-therapeutic imaging and "whole body" tumor dosimetry with treatment outcomes. *J Nucl Med* 2019;60:517-523.