



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ VE/VEYA KÜRATİF
RADYOTERAPİ SONRASI BİYOKİMYASAL REKÜRREN
PROSTAT KANSERİNDE YENİDEN EVRELEMEDE
GA⁶⁸-PSMA PET/BT'NİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceyda Nur DÜNDAR ÇAĞLAYAN

Antalya, 2024



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ VE/VEYA KÜRATİF
RADYOTERAPİ SONRASI BİYOKİMYASAL REKÜRREN
PROSTAT KANSERİNDE YENİDEN EVRELEMEDE
GA⁶⁸-PSMA PET/BT'NİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceyda Nur DÜNDAR ÇAĞLAYAN

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Gonca Gül BURAL

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Adil Boz, Prof. Dr. Funda Aydın, Prof. Dr. Gonca Gül Bural ve Prof. Dr. Metin Erkılıç'a sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın seçilmesinde ve tüm aşamalarında bilgisini, emeğini, zamanını ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez hocam Prof. Dr. Gonca Gül Bural'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim son dönemlerinde ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğretim Üyesi Evrim Sürer Budak'a teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimlerim süresince destek veren Radyoloji Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalındaki öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık hayatının farklı dönemlerinde bana eşlik eden değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Müge Nur Engin, Arş. Gör. Dr. Ayça Arçay Öztürk, Arş. Gör. Dr. Zeynep Gül Kıprak, Arş. Gör. Dr. Burak Zaimoğlu'na teşekkür ederim. Ayrıca Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nın sekreterleri, başta baş teknisyen Hadi Ölker olmak üzere tüm teknikerleri, hemşireleri ve tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresince ve tez hazırlama döneminde her zaman yanımda olan sevgili eşim Göksu Çağdaş Çağlayan'a ve bu zorlu süreci bizimle birlikte yaşayan biricik oğlum Ata'ya sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat Bezi.....	3
2.1.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi ve Histolojisi	3
2.1.2. Prostat Bezinin Anatomisi.....	3
2.1.3. Prostat Bezinin Fizyolojisi	5
2.2. Prostat Kanseri	5
2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı.....	5
2.2.2. Prostat Kanseri Patolojisi	7
2.2.3. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	9
2.2.4. Prostat Kanseri Semptom ve Belirtileri	11
2.2.5.Prostat Kanseri Tarama ve Tanı Yöntemleri.....	11
2.2.6. Prostat Kanserinde Evreleme	14
2.2.7. Prostat Kanseri Tedavisi	18
2.2.8. Prostat Kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Hasta Grubu	31
3.2. Ga68-PSMA PET/BT Protokolü.....	32
3.3. Ga68-PSMA PET/BT Bulgularının Değerlendirilmesi.....	32
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	58
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	61
9. KAYNAKLAR.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADT	Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	American Joint Committee on Cancer /Amerikan Kanser Komitesi
ALP	Alkalen fosfataz
AUC/EAA	Area under curve/ Eğri altındaki alan
ALSYMPCA	Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer
ASAP	Atipik küçük asiner proliferasyon
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BR	Biyokimyasal Rekürrens
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Bx	Biyopsi
C11	Karbon-11
Cc	santimetre küp
cm	santimetre
dk	dakika

dl	desilitre
DRM	Dijital rektal muayene
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EANM	European Association of Nuclear Medicine/Avrupa Nükleer Tıp Derneği
EBRT	External Beam Radiotherapy
EAU	European Association of Urology/ Avrupa Üroloji Derneği
ESMO	European Society For Medical Oncology/ Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
F18	Flor-18
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Florodeoksiglukoz
Ga68	Galyum-68
Ge68	Germanyum-68
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
Gy	Gray
HIFU	Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason

HK	Human/insan kallikrein
IARC	International Agency for Research on Cancer/Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy/Yoğunluk Modülasyonlu Radyoterapi
ISUP	The International Society of Urological Pathology/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
KPDK	Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
KT	Kemoterapi
Kg	Kilogram
kBq	kilobecquerel
kV	kilovolt
L	Litre
LDH	Laktat dehidrogenaz
LHRH	Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon
Lu177	Lutesyum-177
mAs	miliamper saniye
mBq	megabecquerel

mCi	millicurie
mm	milimetre
MDP	Metilendifosfanat
MIP	Maximum intensity projection /Maksimum yoğunluk projeksiyonu
MKDPK	Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri
ml	Mililitre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mpMRG	Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAF	Sodyumflorür
NCCN	National Comprehensive Cancer Network/Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
ng	Nanogram
nmol	Nanomol
Ort	Ortalama
PAF	Prostatik asit fosfataz
PCA3	Prostat Kanseri Antijeni 3

PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PHI	Prostat sağlık indeksi
PIN	Prostat İntıraepitelyal Neoplazmı
PIRADS	Prostate Imaging Reporting and Data System /Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PSAD	Prostat spesifik antijen yoğunluğu
PSAdt	PSA doubling time/ PSA ikilenme zamanı
PSAvel	PSA velositesi/ yıllık artış hızı
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijeni
PINATYP	YDPİN'e yakın atipik glandların bulunduğu alan
Ra223	Radyum-223
Radio-HPLC	Radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi
RARP	Robotik Radikal Prostatektomi

RCC	Renal hücreli karsinom
ROC	Receiver operating characteristic/Alıcı işletim karakteristiği
ROI	Region of interest/ ilgi alanı
RP	Radikal prostatektomi
RT	Radyoterapi
SNMMI	The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging/Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences / Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
sn	Saniye
sPSA	Serbest PSA
SS	Standart Sapma
SUV	Standartlaştırılmış alım değeri
SUV _{max}	Maksimum standartlaştırılmış alım değeri
Tc99m	Teknesyum-99m
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TRUS	Transrektal ultrasonografi
TUR	Transüretral rezeksiyon

US / USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VOI	Volume of interest/ Volümetrik ilgi alanı
YDPİN	Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
µg	mikrogram

TABLO DİZİNİ

- Tablo 2.1. Gleason Grade Gruplandırma Sistemi (ISUP,25)
- Tablo 2.2. Kalıtsal prostat kanseri genleri (28)
- Tablo 2.3. Yaşa göre prostat spesifik antijen değerleri (47-49)
- Tablo 2.4. Prostat kanseri TNM kategorileri (57)
- Tablo 2.5. Prostat kanseri evrelemesi, AJCC (57)
- Tablo 2.6. D'amico risk sınıflama sistemi (2,3)
- Tablo 2.7. Prostat kanseri tedavi stratejileri (ESMO 2020,4)
- Tablo 4.1A. Çalışmaya dahil edilen hastaların numerik özellikleri
- Tablo 4.1B. Çalışmaya dahil edilen hastaların kategorik özellikleri
- Tablo 4.2. Biyokimyasal rekürrens izlenen hasta gruplarının laboratuvar ve histopatolojik özellikleri
- Tablo 4.3. Biyokimyasal rekürrens izlenen hastaların Ga-68 PSMA PET/BT sonuçları
- Tablo 4.4. Biyokimyasal rekürrens izlenen hastalarda SUVmax değerleri
- Tablo 4.5. PET/BT sonuçlarının hastaların klinik, histopatolojik ve laboratuvar özellikleri ile karşılaştırılması
- Tablo 4.6. PSA ve dinamiklerine ait ROC analiz sonuçları
- Tablo 4.7. Farklı anatomik bölge PSMA tutulumları ile Gleason skor ve PSA ilişkisi
- Tablo 4.8. Farklı anatomik bölge PSMA tutulumları ile ISUP grade ilişkisi
- Tablo 4.9. Farklı bölgelerdeki SUVmax değerleri ile Gleason skoru ve PSA korelasyonu
- Tablo 4.10. Hastalık yaygınlığı ile klinik, patolojik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Prostat bezinin zonal anatomisi (12)

Şekil 2.2. GLOBOCAN 2020 verilerine göre Dünyada erkeklerde prostat kanseri insidansı ve mortalitesi (1)

Şekil 2.3. Ga68-PSMA'nın normal fizyolojik dağılımını gösteren MIP görüntüsü (84)

Şekil 4.1. Hastaların PSA konsantrasyonlarının dağılımı

Şekil 4.2. PSA ve dinamiklerine ait ROC eğrisi

Şekil 4.3. 84 yaşında opere prostat kanser (Gleason skor:7, ISUP grade:2) hastasına ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri

Şekil 4.4. 77 yaş opere prostat kanser hastasına (Gleason skor:8, ISUP grade:4) ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri

Şekil 4.5. 71 yaş opere prostat kanser hastasına (Gleason skor:6, ISUP grade:1) ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri

Şekil 4.6. 72 yaş opere prostat kanser hastasına (Gleason skor:9, ISUP grade:5) ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri

Şekil 4.7. 85 yaşında küratif radyoterapi almış prostat kanseri hastasına ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri

Şekil 4.8. 74 yaşında küratif radyoterapi almış prostat kanseri (Gleason skor:7, ISUP grade:3) hastasına ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) “GLOBOCAN 2020” verilerine göre, prostat kanseri erkeklerde 5 yıllık prevalansı en yüksek kanserdir ve erkeklerde görülen tüm kanserlerin %20’sini oluşturmaktadır (1).

Prostat kanseri tanısında kullanılan tanı yöntemleri dijital rektal muayene (DRM), prostat spesifik antijen (PSA), multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) ve altın standart tanı yöntemi olan transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsidir. Prostat kanserinin doğru evrelendirilmesi etkin tedavi planı ve prognoz açısından önemlidir. Prostat kanserinin evrelemesi; tümörün yerleşimi, Gleason skorlaması, serum PSA değeri, lenf nodu ve uzak metastaz varlığının araştırılması ile yapılmaktadır. Ayrıca güncel kılavuzlarda prostat kanseri TNM evresi, serum PSA değeri ve Gleason skoru göz önünde bulundurularak düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç grupta değerlendirilmektedir (2). Kılavuzlarda, düşük riskli hastalara metastaz görüntülemesi önerilmemektedir. Orta ve yüksek riskli hastalara ise abdominopelvik görüntüleme ve kemik sintigrafisi yapılması önerilmektedir (2,3).

Prostat kanserinde yeni spesifik PET (pozitron emisyon tomografisi) ajanları kullanılmaya başlanmış olup bunlar arasında PSMA (prostat spesifik membran antijeni) ligand görüntülemesi öne çıkmaktadır. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) bir tip II transmembran glikoproteindir ve prostat kanserinde ekspresyonu artmaktadır. Ga68-PSMA PET/BT ile prostat kanserli hücreler yüksek özgüllükte saptanabilmektedir. Ga68-PSMA PET/BT (pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi) görüntülemesi lenf nodu ve kemik metastazı deteksiyonu açısından kemik sintigrafisi ve BT gibi konvansiyonel görüntülemelerden daha sensitiftir (3). Ga68-PSMA PET/BT kullanımı prostat kanseri evreleme, tedavi yanıt değerlendirme, biyokimyasal nüks durumunda giderek yaygınlaşmaktadır.

PSMA PET/BT görüntüleme Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı’nda (NCCN) rutinde henüz önerilmezken sadece klinik çalışmalar ve kontrollü araştırmalarda yapılabileceği görüşü bildirilmiştir (2). EAU kılavuzunda ise radikal prostatektomi (RP) sonrası BR’de önerilmekte olup radyoterapi (RT) sonrası BR’te ise ilk planda biyopsi kılavuzluğu açısından multiparametrik MRG (mpMRG) önerilmekle birlikte, küratif kurtarma tedavisine uygun hastalarda PSMA PET önerilmektedir (3). Avrupa Tıbbi Onkologlar Birliği (ESMO) 2020 prostat kanseri kılavuzunda ise orta ve yüksek riskli hastalarda daha yüksek sensitivite ve spesivite nedeniyle PSMA PET/BT kullanımı önerilmektedir (4).

Prostat kanser tedavileri arasında aktif izlem, lokal terapiler (radyoterapi, brakiterapi vb), cerrahi (TUR-P, radikal prostatektomi), androjen deprivasyon tedavisi ve kemoterapi gibi seçenekler bulunmaktadır. Lokal küratif tedavi almış hastalarda ilerleyen dönemlerde relaps görülebilmektedir. Biyokimyasal rekürren RP sonrası serum PSA değerinin 0,2 ng/ml'nin üzerine çıkması, RT sonrası PSA’nın en düşük değerden 2 ng/ml den fazla artması olarak tanımlanır (3). Bu hastalarda hastalık lokalizasyon ve yaygınlığın saptanması tedavi yaklaşımını etkileyebileceğinden önemlidir. Ga68-PSMA PET/BT düşük PSA seviyelerinde bile diğer konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin bulamadığı nüks bölgelerini görüntüleyebilmektedir.

Biyokimyasal nükste mpMRG'nin sensitivite ve spesivitesi literatürde değişkenlik göstermektedir. Radikal prostatektomi sonrası sensitivite %48-98 arasında, spesivite ise %84-100 arasında değişmektedir. Radyoterapi sonrasında ise %82 sensitivite, %74 spesivite bildirilmiştir (5). PSMA PET/BT'nin, özellikle <1 ng/mL PSA düzeylerinde, diğer görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (6) (0–0,19 ng/ml, 0,2–0,49 ng/ml, 0,5–0,99 ng/mL düzeylerinde tarama pozitiflik oranları %33, %45, %59). Böylelikle Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi ile nüks veya metastazlar daha erken dönemde saptanabilmekte, ve hastalık yönetiminde etkin bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceği öngörülmektedir. Ancak Ga68-PSMA PET/BT bulgularının biyokimyasal rekürrenste hastaların %50'den fazlasında tedavi yönetim değişikliğine neden olduğuna dair yayınlar mevcut olsa da (7, %53) hastaların bu durumdan ne kadar fayda gördüklerine dair geniş çalışmalar mevcut değildir.

Çalışmamızda biyokimyasal rekürrens gelişen prostatik adenokarsinom tanılı hastalarda yeniden evreleme amacıyla yapılan Ga68-PSMA PET/BT incelemesinin Gleason skor, ISUP grade, eş zamanlı serum PSA değerleri ile PSMA pozitif lezyon saptanabilirliği arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada amaçlanan bir diğer konu ise hasta takibiyle PSMA PET bulgularının doğruluğu ve tedavi yönetim kararlarının incelenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

2.1.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi ve Histolojisi

Fetüs gelişiminin 4-7 haftalarında kloak ikiye ayrılır; öndeki parçaya ürogenital sinüs, arkadakine ise anal kanal denir. Mesane ürogenital sinüsün üst parçasından, prostat bezi ve üretranın membranöz parçasını orta kesiminden fetal testislerin salgıladığı testosteron etkisi ile gelişir (8,9)

Prostat epiteli üretral tomurcuğu endoderm epitelinden, stroma ve kas kısmı ise mezenşim dokusundan oluşur. Prostat bezi neonatal dönemde ve doğumdan sonra küçüktür ve çocukluk çağına kadar büyümmez, gelişimi puberte döneminde androjen hormonlarının artmasıyla başlar(9-11).

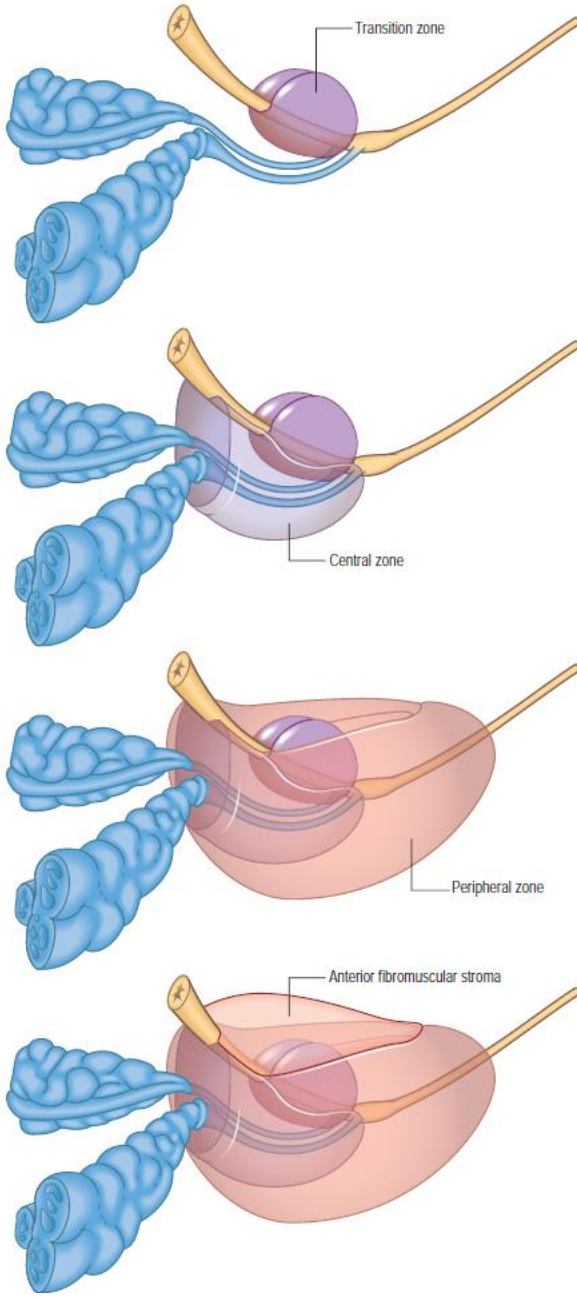
Prostat glandı fibromuskuler stroma içerisinde bulunan 30-50 kadar tubüloalveolar bezin bir araya gelmesi ile oluşur ve düz kas liflerinden oluşan fibrolelastik bir kapsül ile sarılıdır. Fibromuskuler stroma, glandüler doku arasında septasyonlar oluşturur. Tubüloalveolar bezler kolumnar epitel ile döşelidir ve bu bezler birleşerek prostat salgısının boşaldığı ince stromal düz kas ve bağ dokusu ile çevrelenmiş asinüsleri oluşturarak prostatik üretraya açılır (12).

Prostat epitelinde 3 hücre grubu bulunur. Sekretuar luminal hücreler epitelin çoğunu oluşturmaktadır. Bir serin proteaz olan PSA, epitelin büyüme ve metabolizmasını düzenleyen bir enzim olan prostatik asit fosfataz (PAF), semeni akışkan hale getiren protein olan fibrolizin ve sitrik asit olmak üzere birkaç enzim sentezlemektedir. Seminal sıvının kaynağıdır. Bazal hücreler epitelin en yüksek proliferasyon gösteren hücrelerdir. Prostat epitelinin kök hücre kaynağı olarak varsayılmaktadır. Nöroendokrin hücreler ise en az bulunan hücre grubudur. Serotonin, kromogranin bulundurlar. Fonksiyonları net bilinmemektedir ancak otokrin ve parakrin etkileriyle prostat epitelinin büyüme ve farklılaşmasında rol aldığı düşünülmektedir (8).

2.1.2. Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat bezi gerçek pelviste mesane ve ürogenital diyafram arasında, altında prostatik üretra çevresinde yerleşir (13,14). Yaklaşık 18 gr ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığındadır. Yuvarlak şekilli ters koniye benzer, prostat bezinin inferior kısmı apikal, superior kısmı bazal olarak isimlendirilir (15,16).

Prostat bezinin bir zamanlar posterior, anterior, orta ve iki lateral lob olmak üzere beş anatomik loba ayrıldığı düşünülüyordu ancak günümüzde prostat bezinin anatomik sınıflandırılmasında sıklıkla prostatik üretra ile ilişki durumuna göre yapılan zonal sınıflama kullanılmaktadır. Buna göre; glandüler yapılar transizyonel, santral ve periferik zon olmak üzere üç, nonglandüler yapılar anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki kısımdan oluşur (16). Prostat bezinin zonal anatomisi Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Prostat bezinin zonal anatomisi (12)

Periferal zon, prostat bezi en büyük (%70) kısmını oluşturur ve prostat kanserinin en sık geliştiği zondur (16,17). Ayrıca enflamasyona en yatkın bölümdür. Merkezi zonu çevreler ve bezin posteriolateralini kaplar ve prostatın palpe edilebilen tek bölümüdür (18).

Santral zon, prostat bezinin içinden geçen ejakülatuar kanalı çevreleyerek bezin bazalini oluşturur. Bezin yaklaşık % 25'lik kısmını meydana getirir. Karsinoma ve enflamasyona dirençlidir (18). Prostat kanserlerinin yaklaşık %5'i santral zondan kaynaklanmaktadır (8).

Transizyonel zon; prostatik üretrayı çevreler ve bezin yaklaşık %5'ini oluşturur. Benign prostat hiperplazisinin (BPH) geliştiği zondur. Ayrıca prostat kanserlerinin yaklaşık %25'i bu zondan kaynaklanmaktadır (8).

Anterior fibromuskuler stroma, glandüler doku içermeyen prostatın anterior kısmını kaplayan bağ dokusudur (16). Preprostatik sfinkter ise üretrayı sarar, glandüler doku içermez ve düz kastan oluşur (8).

Prostat bezi inferior vezikal, internal pudental ve orta rektal arterin dalları ile arteiyal kanlanmasını sağlar. Prostat bezinin venleri periprostatik pleksusa aracılığıyla internal iliak vene drene olur. Prostat bezinin lenfatik drenajı; internal iliak (hipogastrik), sakral, vezikal, eksternal iliak lenf nodları ile sağlanır. Prostat bezinin parasempatik sinir lifleri pelvik splanknik sinirler'den (S2-4), sempatik sinir lifleri ise inferior hipogastrik pleksustan (L1-2) gelir (15,16).

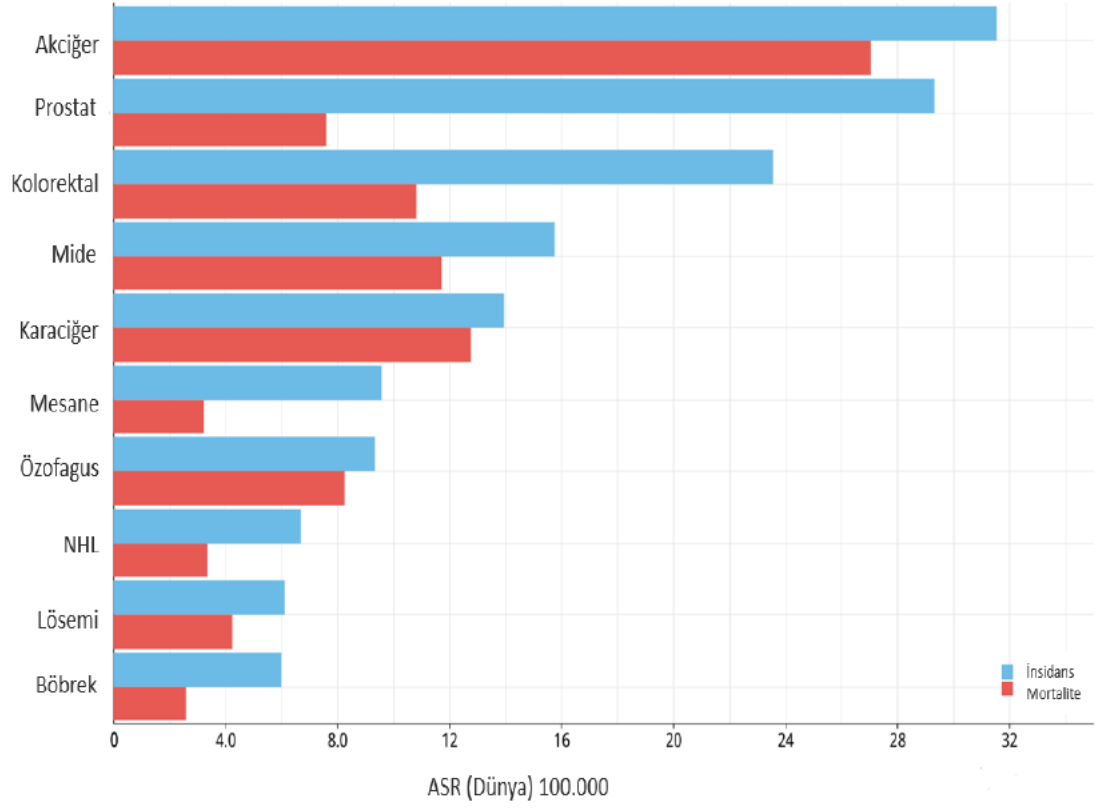
2.1.3. Prostat Bezinin Fizyolojisi

Prostat bezinin temel fonksiyonu seminal sıvının oluşumuna katkıda bulunan ve semenin %30'unu oluşturan şeffaf, hafif alkali bir sıvı salgılamaktır. Bu sıvıyı ejakülasyona kadar depolar. Emisyon sırasında prostat kapsülü vaz deferens ile eş zamanlı kasılır ve böylece prostat sıvısı semene eklenir. Alkali prostat sıvısı, asidik olan vajinal salgıları ve diğer ejakülat sıvılarını nötralize etmeye yardımcı olur. Bu sayede sperm hareketlilik ve fertilizasyon yeteneğini arttırır (14,19).

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı

DSÖ'ye bağlı Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı'nın (IARC) "GLOBOCAN 2020" verilerine göre dünya çapında tahmini yaklaşık 1,4 milyon yeni vaka ve 375.000 ölümle, prostat kanseri 2020'de erkekler arasında akciğer kanserinden sonra 2. en sık (%14.1), her iki cinsiyet grubunda meme, akciğer ve kolorektal kanserinden sonra 4.en sık görülen kanserdir (%7.3); tüm kanserler içinde kansere bağlı ölümlerin 8.nedeni (%3.8), erkeklerde kansere bağlı ölümlerin akciğer, karaciğer, kolorektal, mide kanserinden sonra % 6.8 ile 5.önde gelen nedenidir (20, Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. GLOBOCAN 2020 verilerine göre Dünyada erkeklerde prostat kanseri insidansı ve mortalitesi (1)

“GLOBOCAN 2020” verilerine göre, erkeklerde 5 yıllık prevalansı en yüksek kanser 4,9 milyon vaka ile prostat kanseridir. Tüm cinsiyet gruplarında prostat kanserinin 5 yıllık prevalansı meme ve kolorektal kanserden sonra 3. sırada gelmektedir (16).

“GLOBOCAN 2020” Türkiye verilerinde prostat kanseri insidansı ve 5 yıllık prevalansı global verilerle benzerdir. Prostat kanseri erkeklerde 5 yıllık prevelans sıralamasında birinci, insidansı ise akciğer kanserinden sonra ikinci gelmiştir. Aynı verilere göre ülkemizde erkeklerde prostat kanser mortalitesi akciğer, mide ve kolorektal kanserden sonra 4.sırada yer almaktadır.

İnsidansı en yüksek olan ülkeler Kuzey ve Batı Avrupa, Karayipler, Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Güney Afrika ve en düşük olanlar ise Asya ve Kuzey Afrika’dır. Prostat kanserinde PSA testi dahil teşhis uygulamalarındaki uluslararası farklılıklar, muhtemelen dünya çapındaki prostat kanseri insidans oranlarındaki varyasyona en büyük katkıyı yapan faktördür .

Prostat kanseri Afrikalı-Amerikalı erkeklerde, Beyaz erkeklere kıyasla daha fazla ve daha agresif seyirlidir (21).

Prostat kanseri insidansı ve mortalite oranları yaş ile ilişkilidir ve en yüksek insidans yaşlı erkeklerde (> 65 yaş) görülür. 65 yaş üstü erkeklerde görülme oranı yaklaşık % 60’tır. Genç erkeklerde ise (<50yaş) nadirdir (21).

2.2.2. Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat kanserlerinin %95'inden fazlası adenokarsinomdur. Kalan %5'inin histolojisi heterojendir ve stromal, epitelyal veya ektopik hücrelerden kaynaklanır. Adenokarsinom olmayan prostat kanseri tipleri ise epitelyal ve non-epitelyal olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Epitelyal kanser tipleri; müsinöz, taşlı yüzük hücreli, adenoid kistik, adenoskuamöz, skuamöz hücreli, transizyonel hücreli, nöroendokrin karsinom ve komedokarsinomlar iken non-epitelyal kanser tipleri ise; rabdomiyosarkom, leiomyosarkom, osteosarkom, anjiyosarkom, karsinosarkom, malign lenfoma ve metastatik neoplazmlardır.

Prostat kanserinde uzun süreli androjen yoksunluk tedavisine yanıt olarak nöroendokrin (küçük hücreli) farklılaşma gerçekleşebilir Bu durum kromogranin A, nöron spesifik enolaz gibi nöroendokrin belirteçlerin doku boyanması ve/veya serum değerlerinin ölçülmesiyle tanınabilir (22).

Prostat kanserinin sitolojik özellikleri arasında hiperkromatik büyümüş nükleus ve belirgin nükleolus gelir. Bazal hücre tabakası prostat kanserinde yoktur; oysa normal bezlerde, BPH dokusunda ve prostat kanser prekürsör lezyonlarda vardır. Prostat kanser tanısının şüpheli olduğu durumlarda bazal hücrelerin yüksek moleküler ağırlıklı keratin immünohistokimyasal boyanması yararlı olacaktır (22).

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve atipik küçük asiner proliferasyonu (ASAP) prekürsör lezyon olarak değerlendirilmektedir ve bu patolojilere sahip hastalarda prostat kanseri riski daha yüksektir (22).

Prostat kanserinin yaklaşık %60-70'i periferik zondan, %10-20'si transizyonel zondan ve %5-10'u santral zondan gelişir. Prostat kanseri sıklıkla multifokal olmasına rağmen, yaygın tarama ve genişletilmiş biyopsi tekniklerinin kullanımı, unifokal ve daha küçük kanserlerin saptanmasında artışla sonuçlanmıştır (22).

Prostat kapsülünün kanser tarafından penetrasyonu sık görülür ve çoğunlukla perinöral yayılım ile gelişmektedir. Seminal vezikül invazyonu, yüksek bölgesel veya uzak hastalık olasılığı ile ilişkilidir. Lokal-ileri prostat kanseri mesane trigonunu invaze ederek üreter obstrüksiyonuna neden olabilir. Denonvillier fasyası bariyer görevi sayesinde rektal tutulum nadir görülür (22).

Lenfatik metastaz en sık obturator, eksternal ve internal iliak lenf nodlarında görülür. Sonrasında ana iliak, perirektal, presakral ve periaortik lenf nodlarında, daha nadir olarak inguinal ve toraks lenf nodlarına metastaz yapar (22).

Aksiyel iskelet, uzak metastazların en olağan bölgesidir ve lomber omurga en sık tutulur. Diğer sık tutulan yerler sırasıyla proksimal femur, pelvis, torasik vertebralar, kostalar, sternum, kranyum ve humerustur. Metastatik prostat kanserinin kemik lezyonları tipik olarak osteoblastik ve sklerotik özellik gösterir. Ağırlık taşıyan kemiklerde patolojik kırıklara neden olabilir (22).

Visseral metastaz akciğer, karaciğer ve adrenal bezde görülür. Merkezi sinir sistemi tutulumu genellikle kranyum veya vertebra metastazının yayılımının sonucunda görülür (22).

Gleason skoru sistemi 1966-1974 yılları arasında Dr. Donald Floyd Gleason ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur (23). Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (International

Society of Urological Pathology, ISUP) tarafından 2005 ve 2014 yıllarında klasik Gleason skorlama sistemi revize edilmiştir (24,25).

Gleason skorlama sistemi prostatik dokunun glandüler morfolojisini temel alarak tümörün gland oluşturma becerisi ve stromadaki büyüme şekline göre skorlama yapar (24,25).

- Patern 1 : Birbirine oldukça yakın ama ayrı duran, yuvarlak-oval şekilli, orta büyüklükte, uniform glandlardan oluşan düzgün sınırlı nodüllerdir.
- Patern 2: Patern 1'e benzer ancak nodüller daha kötü sınırlıdır; kenarında minimal infiltrasyon olabilir; glandlar birbirine daha uzak yerleşimlidir ve patern 1'deki kadar uniform değildir.
- Patern 3: Farklı boyut ve şekillerde; tek ve ayrı bez üniteleri görülür. Gleason patern 1 ve 2'ye göre tipik olarak daha küçük ve düzensiz sınırlı bezlerden oluşur. Arada benign glandlar bulunacak şekilde infiltratif görünümündedir.
- Patern 4, birbiriyle birleşen, irregüler lümene sahip düzensiz sınırlı büyük boyutlu kribriiform glandlardan oluşur.
- Patern 5, glandüler diferansiyasyon göstermeyen solid hücre adaları, hücre kordonları veya tek hücrelerden oluşur. Santral nekroz içerebilir

En iyi farklılaşandan en kötü farklılaşana kadar 5 temel grade bulunur. En sık ve 2.en sık görülen paternler sırasıyla yazılır ve bu skorlarının toplamı ile toplam gleason skoru elde edilir. Tümör tek patern sergiliyorsa hem birincil hem de ikincil patern olarak yazılır.

Gleason skoru 7 olmasına rağmen Gleason skor (3+4) ve Gleason skor (4+3) kanser grupları arasından prognostik farklılık gözlendiği için International Society of Urological Pathology tarafından ISUP evrelemesi geliştirilmiştir (25,26). Yeni skorlama sistemi ve terminoloji 2016 yılında DSÖ tarafından kabul edilmiştir (27). ISUP evreleme sistemi Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Gleason Grade Gruplandırma Sistemi (ISUP,25)

Gleason Skoru ve Paterni	Grade Grup
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4,3+5,5+3)	4
9 (4+5,5+4), 10 (5+5)	5

2.2.3. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin iyi bilinen risk faktörleri ileri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve aile öyküsüdür. Diyet (doymuş hayvansal yağ ve kırmızı et tüketiminin artması, meyve, sebze, vitamin ve kahve alımının azalması), obezite ve fiziksel hareketsizlik, inflamasyon, hiperglisemi, enfeksiyonlar ve kimyasal iyonize radyasyon maruziyeti diğer ilişkili faktörler arasında yer alır.

Prostat kanseri yaşlı erkeklerde en sık teşhis edilen malignitedir. Giderek daha fazla yaşlı erkeğe, artan yaşam beklentisi ve artan PSA taraması kullanımı nedeniyle prostat kanseri teşhisi konmaktadır (21). Ailesinde prostat kanseri öyküsü olmayan beyaz erkeklerde 50 yaşından sonra, siyahi erkeklerde veya ailesinde prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde 40 yaşından sonra risk artmaktadır (26). Prostat kanser prevalansının yaşla birlikte dramatik artışı otopsi çalışmasında gösterilmiştir, erkeklerde yaşamlarının 8.dekadında yaklaşık %80'inde mikroskobik prostat kanser lezyonları bulunur (27).

Yapılan çalışmalarda prostat kanserinin hem ailesel hem de genetik bileşenlerinin olduğu gösterilmiş; prostat kanser riskinin hastalıktan etkilenen akraba sayısı, yakınlık derecesi ve hastalığa yakalanma yaşı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (29). Birinci derece akrabasında prostat kanseri olanlarda risk 2 kat, iki veya daha fazla birinci derece akrabası prostat kanseri olanlarda ise risk 5-11 kat fazladır (30). Prostat kanserinin ailede erken yaşlarda görülmesi en büyük risk faktörlerinden birisidir. Bu risk grubuna giren hastaların, normal popülasyona göre daha genç yaşta ve sık aralıklarla PSA taraması yaptırmaları önerilmektedir (3). Kalıtsal prostat kanser genleri Tablo 2.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Kalıtsal prostat kanseri genleri (28)

Gen	Lokasyon	Fonksiyon
ELAC2/HPC2	17p11	DNA hasar/onarım
RNASEL/HPC1	1q24-25	Apoptoz, enfeksiyona yatkınlık
MSR1	8p22-23	Makrofaj reseptörü/enflamasyon, apoptoz
BRCA2	13q12-13	DNA onarımı
CHEK2	22q12	DNA onarımı, hücre döngüsü sinyali
PON1	7q21	Antioksidan
OGG1	13p26	Oksidan hasarın DNA onarımı
MIC1	19p13	Enflamasyon

Önemli sayıda araştırmada, batı tipi beslenmenin/diyetin prostat kanser riskine etki edebileceğini desteklemiştir; çalışmalarda potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanan obezite ve vücut kitle indeksi (VKİ), diyet ve fiziksel aktivite ile ilişkilidir (31,32).

Doymuş hayvansal yağların yüksek kalorili tüketimi, kırmızı et ve süt ürünleri tüketimi başlıca suçlanan faktörlerdir. Yağlı diyetle beslenenlerde seks hormonu üretiminin fazla olması ve kandaki androjen seviyesinin yüksek olması prostat kanser insidansında artışa neden olur.

Prostatit, kronik enflamasyon ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan erkeklerde prostat kanser riskini arttırdığı birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (33,34).

Sigara dumanının prostat karsinogenez üzerindeki etkisinde tutarsızlıklar mevcuttur, ancak dolaşımdaki androjen seviyesinin artması, sigaranın neden olduğu oksidatif stresin kanser gelişimine katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Prostat karsinogenezinde bazı çevresel faktör maruziyetleri de etkilidir. Bunlar arasında; böcek ilaçları (klordekon), iyonize radyasyon, bitki ilaçları (ajan oranj) ve diğer organik bileşikler (bisfenol A) sayılabilir (28).

Vazektomi ve prostat kanser ilişkisini araştıran önceki çalışmalar vazektominin kanser riskini artırabileceğini öne sürse de daha yeni çalışmalar böyle bir ilişkinin olmadığını desteklemektedir (35). 2004 yılında Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışma kohortu, 8 yıllık takipte aylık ejakulasyon sıklığı ile prostat kanseri riski arasında anlamlı bir pozitif ilişki bildirdi (36). 2016 yılında yaklaşık 32.000 erkek ile 18 yıllık takibe dayanan başka bir

çalışmada ayda ≥ 21 kez ejakülasyon yapan erkeklerde, ayda $\leq 4-7$ yapanlara göre düşük dereceli prostat kanseri riskinin %20 azaldığı görülmüştür (37).

Dihidrotestosteron prostat dokusunda embriyolojik gelişim ve büyümesinden sorumlu olan en yaygın ve güçlü androjendir bunun yanı sıra prostat kanser gelişimini tetiklemektedir. Finasterid ve dutasterid testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren 5-alfa redüktaz enziminin inhibitörleridir. Bu ilaçlar benign prostat hiperplazi tedavisinde kullanılmaktadır ve potansiyel kemopreventif ajanlar olarak klinik deneylerde incelenmiştir. Bu çalışmalarda (PCPT, REDUCE) ve FDA (Food and Drug Administration) Onkoloji İlaçları Danışma Komitesi tarafından yüksek dereceli prostat kanseri üzerinde önleyici etkisi olmadığı belirlenmiştir (22).

Yapılan bir meta-analizde nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların %8'e varan oranlarda prostat kanser riskini azalttığı saptanmıştır (38). Statinler kolesterol sentez inhibitörleridir ve prostat kanser riskini azalttığına dair çalışmalar bulunsun da prostat kanserini önlemedeki yeri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (22).

2.2.4. Prostat Kanseri Semptom ve Belirtileri

Erken evre prostat kanserlerinin çoğu yavaş ilerlemesi ve periferik zonda küçük odaklar halinde olması nedeniyle asemptomatiktir. Semptomlar sıklıkla lokal, lokal ileri veya metastatik hastalık durumunda görülür.

Obstrüktif ve irritatif miksiyon semptomları tümörün üretra, mesane boynu veya trigon invazyonu nedeniyle gelişebilir ancak genellikle beraberinde bulunan benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı ortaya çıkmaktadır.

Metastatik hastalarda semptomlar metastaz yerine göre farklılık gösterir. Kemik metastazları kemik ağrılarına neden olabilsen de bazı hastalarda ağrıya neden olmayabilir. Spinal korda basısı ile ekstremiteler parastezisi ve güçsüzlüğüne, üriner/ fekal inkontinansa neden olabilir.

Kavernöz sinirin invazyonu ile erektil disfonksiyon, korpus kavernozuma invazyon ile nadiren de olsa priapizme sebep olabilir. Seminal vezikül invazyonuna bağlı hematospermi; rektum invazyonu sonucu rektal kanama, konstipasyon ve tıkanma bulguları gelişebilir (39).

2.2.5. Prostat Kanseri Tarama ve Tanı Yöntemleri

Prostat kanseri önemli bir halk sağlığı sorunudur. Elli yaş üzerindeki erkeklerde tarama için kullanılan DRM (dijital rektal muayene) ve PSA basit, non-invaziv tetkiklerdir. Erken tanı ve tarama amacıyla; Afro-Amerikan erkeklerde (40) ve aile öyküsü olan erkeklerde 45 yaş üstüne, aile öyküsü olmayanlarda 50 yaş üstüne PSA testi yapılması kılavuzlarda önerilmektedir (41).

Dijital Rektal Muayene (DRM)

DRM'de prostatın düzensiz, sert ve rölatif fiks olması prostat kanserini akla getirir. Palpabl prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında prostat kanseridir. Geri kalan kısmı BPH, prostat

taşı, prostatit, seminal vezikül anomalileri ve rektal patolojilerdir. Normal DRM bulguları prostat kanseri riskini tam olarak ekarte ettirmez. PRM'nin pozitif prediktif değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir (42). Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, DRM'sinde patoloji saptanan hastalarda PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi yapılmalıdır (43).

PSA (Prostat spesifik antijen)

PSA, benign ve malign prostat dokusu tarafından üretilen insan kallikrein (HK) ailesinden bir serin proteazdır. PSA 261 aminoasitten oluşan preproPSA olarak üretilir. PreproPSA, ProPSA'ya dönüşür ve sonrasında proPSA'dan aktif PSA oluşur (44). PSA prostata özgüdür, prostat kanserine özgü değildir. Ancak prostat kanserinin risk sınıflandırmasında ve tedavi sonrası takibinde kullanılır. BPH ve prostatit, üretral kateterizasyon, sistoskopi, prostat biyopsisi, transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P), ejakulasyon, uzun süre bisiklete binme yada zorlu bir rektal muayene gibi perineyi etkileyen durumlarda da PSA yükselebilir (16,39).

PSA'nın prostat bezindeki varlığı Wang ve ark. tarafından 1979 yılında (44), prostat kanserinde yüksek serum PSA seviyesi 1980 yılında Papsidero ve ark. tarafından gösterilmiştir (45).

Sistemik steroid hormonların androjen reseptörlerine bağlanması ile PSA transkripsiyonu artar. Prostat duktal epiteli ve asinilerinden sentezlenir ve egzozitoz yolu ile lümenine salgılanıp seminal sıvıya geçer. Luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan difüzyonu ile lenfatik ve kapillerlere buradan da sistemik dolaşıma geçer (46).

Normal PSA geleneksel olarak ≤ 4 ng/mL olarak tanımlanır, 4 ile 10 ng/mL arasındaki serum PSA'nın pozitif prediktif değeri yaklaşık %20-30 olup 10 ng/mL'yi aşan seviyelerde bu değer %42'den %71,4'e yükselir. Ancak yıllar içerisinde PSA için tek bir normal eşiğin olmadığı anlaşılmış olup yaş, prostat boyutu ve prostat kanseri riskini yansıtan sürekli bir değişkendir (16).

Serum PSA düzeyi 2,5-10 ng/mL arasında olan hastaların biyopsilerinde yaklaşık %30'unda prostat kanseri saptanması nedeniyle PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), serbest PSA (sPSA), kullanılabilir.

Prostat kanseri şüphesi olmayan erkeklerde yapılan bir çalışmada prostat hacmi ve serum PSA ile yaş arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Oesterling ve ark. genç erkeklerde prostat kanseri tanısında, yaşlı erkeklerde ise önemsiz kanserler tanısından kaçınma amacıyla spesifikiteyi güçlendirmek için yaşa özgü serum PSA referans aralıklarını önermişlerdir (Tablo 2.3.) (47-49).

Tablo 2.3. Yaş göre prostat spesifik antijen değerleri (47-49)

Yaş aralıkları		40-49	50-59	60-69	70-79
PSA referans değerleri	Beyaz	2,5	3	4	5,5
	Asya	2	3	4	5
	Afro-amerikan	2	4	4,5	5,5

PSA velositesi yıllık PSA artışını gsterir ve prostat kanser izleminde seri PSA ölçmlerinin diagnostik doğruluğunu arttırır. İlk zamanlarda yüksek spesivite değerleri gsterilsede sonraki yıllarda ilk PSA değeri 4 ng/mL üzerinde olan hastalarda düşük sensitivite ve spesifite değerleri gsterilmiştir (50). PSA kanser spesifik olmadığı için PSA velositesinin de limitli kullanımı vardır.

PSA dansitesi serum PSA değerinin prostat bezi hacmine bölünmesi ile elde edilir. PSA dansitesi açısından bir eşik değer olmamakla birlikte, kabul gren bilgi dansite arttıkça kanser ihtimalinin artmasıdır (39).

Serbest PSA, total PSA normal sınırlarda iken prostat kanser saptama duyarlılığını arttırmak, total PSA'nın yüksekliğinde (2,5-10 ng/mL) ise spesifiteyi arttırmak ve biyopsi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Serbest PSA/total PSA oranındaki azalma; PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda prostat kanseri tanı sensitivitesini arttırmak için kullanılabilir (51). PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan ilk biyopsileri negatif fakat kanser şüpheli olgularda %sPSA biyopsi sonucunun doğru bir tahmin ettiricisi olarak grlmektedir.

Pro PSA, düşük PSA seviyelerinde (2,5-4 ng/mL) daha etkindir. ProPSA/sPSA oranı ile hesaplanan % proPSA, PSA 2-4 ng/mL aralığında iken %90 sensitivitee sahiptir (39).

Prostat Kanserini Önleme Çalışmasında (Prostate Cancer Prevention Trial, PCPT), PSA'nın 4 ng/mL'nin altındaki kanserlerin büyük bir kısmının tedavi edilmesinin klinik olarak önemli olduğu gsterilmiştir. Bir başka önemli sonuç ise PSA'nın kanser yok denebilecek alt düzeyinin olmaması gerçegidir (52).

Serumda prostat sağlık indeksi (PHI) ve 4K skoru, idrarda PCA3 (prostat kanser antijeni 3) ve SelectMDX testleri spesivite ve pozitif prediktif değeri arttırıp yanlış pozitifliği azaltarak gereksiz biyopsi, morbiditeyi ve maliyetleri azaltma amacıyla kullanabilecek diğer ek testlerdendir (39).

TRUS ve Biyopsi

Yüksek serum PSA ve/veya anormal DRM bulguları, şüpheli görüntüleme bulguları biyopsi endikasyonudur (16,39). Prostat biyopsisi, TRUS eşliğinde görüntüleme probuna bağlı biyopsi cihazı ile yapılır. Biyopsi kararında MRG'nin yeri giderek artmaktadır. Biyopsi periferel zondan alınır, DRM ve/veya TRUS'ta anomali saptanan yerlerden de ek biyopsi alınabilir. Biyopsi sayısını arttırılması, biyopsi alanının genişletilmesi saptama oranını geleneksel yöntemlere göre arttıracaktır (16).

Günümüzde en fazla kullanılan 12 odak biyopsi modelidir. Bu modelde prostat bezi apeks, taban ve orta kısmı, medial ve lateral örnekleme yapılır. Amaç, tümör yayılımını daha iyi belirlemek, yerini daha iyi lokalize etmektir (53).

Artan ve yüksek seyreden PSA, şüpheli DRM bulguları, Atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP), çok sayıda odakta yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi olması (YDPİN) yada YDPİN'e yakın atipik glandların bulunduğu alan (PINATYP), İntraduktal karsinom, pozitif mpMRG bulguları tekrar biyopsi endikasyonları arasında sayılmaktadır. Tekrar biyopsi saturasyon yöntemiyle yapılabilir. Saturasyon biyopsisi transperineal veya transrektal yolla 20'den fazla odağa biyopsi yapılan bir yöntemdir (39).

Prostat biyopsisi sonrası hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş, üriner retansiyon gibi komplikasyonlar görülebilir (54).

Multiparametrik MRG (mpMRG)

Multiparametrik MRG, T2 ağırlıklı görüntüleme ve en az bir tane fonksiyonel görüntülemeden (difüzyon ağırlıklı, dinamik kontrastlı, H1 spektroskopisi) oluşur. mpMRG ile radikal prostatektomi patoloji sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, mpMRG'nin Gleason skoru 7 ve üzerinde olan tümörleri ve yerlerini belirlemede yüksek duyarlılıkta olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tümör volümü <0.5 ml, 0.5-2 ml ve >2 ml olarak sınıflandırıldığında Gleason 7 tümörlerde deteksiyon oranı sırasıyla %63, %82-88, %97; Gleason >7 tümörlerde ise sırasıyla %80, %93 ve %100'dür (55).

Prostat kanser tanısında mpMRG görüntüleme prostat biyopsi öncesinde artan sıklıkla kullanılmaktadır ve görüntüler, Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi, version 2 (PIRADS v2)'ye göre 1'den 5'e kadar sınıflandırılır. Bu sisteme göre 1 ve 2 negatif, 3 şüpheli, 4 ve 5 ise pozitif olarak değerlendirilmektedir. mpMRG teorik olarak iki farklı amaçla kullanılabilir. Birincisi; klinik anlamlı prostat kanseri tespitini iyileştirmektir. MRG eşliğinde biyopsi; pozitif mpMRG durumlarında sistematik biyopsiye ek olarak uygulanırken, negatif mpMRG durumunda sadece sistematik biyopsi uygulanır. İkincisi ise mpMRG sonucuna göre biyopsi kararı verilmesidir. Bu durumda pozitif mpMRG bulgusu olan hastaya sadece MRG eşliğinde biyopsi uygulanırken, negatif mpMRG bulguları olan hastaya herhangi bir biyopsi uygulanmamaktadır (39).

2.2.6. Prostat Kanseri Evreleme

Evrenmenin amacı organa sınırlı hastalık, lokal yayılım ve metastaz durumunu saptayarak hastanın en uygun tedaviyi almasıdır. Bu amaçla prostat kanseri evrelemesinde Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)'nin tümör-nod-metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır.

Klinik evreleme; tedavi öncesi DRM, serum PSA seviyesi, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemlerinin tümü birlikte dikkate alınır. Patolojik evreleme ise prostatektomi sonrası makroskopik ve mikroskopik inceleme ile tümör volümü, cerrahi sınır, ekstrakapsüler uzanım, seminal vezikül ve pelvik lenf nodu tutulumu değerlendirilir. Patolojik evreleme hastalık prognozu ve yayılımı açısından daha doğru bilgi verir (56).

Klinik T evrelemede en değerli görüntüleme, primer tümörün yaygınlığını ve sınırlarını en doğru gösteren yöntem olan yüksek çözünürlüklü T2 görüntüleri kullanan MRG'dir (57). N evrelemede genellikle pelvis BT veya MRG kullanır. Ancak bu görüntüleme yöntemleri pozitif lenf nodlarını kaçırabilir, çünkü tutulan lenf nodlarının kısa aksı genellikle pozitiflik için kabul edilen 0,8-1 cm'den daha küçüktür. Bu nedenle yüksek riskli vakalarda büyümüş lenf düğümlerinin saptanmasında BT veya MRG, orta-düşük riski hastalara kıyasla daha yararlı olabilir (58). Ekstrapelvik lenf nodları (aortik, ana iliak, derin ve superfisial inguinal, supraklaviküler, servikal, skalen ve retroperitoneal), kemik ve visseral metastazların dikkate alındığı M evrelemede; kemik metastazları için kemik sintigrafisi ve PET/BT yöntemleri, visseral ve nodal metastazlar için konvansiyonel BT/MRG ve PET/BT yöntemleri kullanılabilir (57). Tablo 2.4.'te 2018 AJCC Prostat Kanseri TNM kategorileri, Tablo 2.5.'te evreleme grupları gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Prostat kanseri TNM kategorileri (57)

KATEGORİ	KRİTER
T Kategorisi	
Klinik T (cT)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Klinik olarak saptanamayan ve palpe edilemeyen tümör
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında insidental saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında insidental saptanan tümör
T1c	İğne biyopside bir veya iki lobta saptanan ancak palpe edilemeyen tümör
T2	Prostata sınırlı palpe edilebilen tümör

T2a	Bir lobun yarısında ya da yarısından az yer kaplayan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazla ancak her iki lobda bulunmayan tümör
T2c	Her iki lobda bulunan tümör
T3	Prostat kapsülünü aşmış tümör
T3a	Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör kasa ve pelvik duvara infiltrasyon
Patolojik T (pT)	
T2	Tümör prostat ile sınırlı
T3	Kapsül dışı yayılım var
T3a	Kapsül dışı yayılım var; tek veya çift taraf veya mesane boynunda mikroskopik invazyon
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T4	Tümör fiks, rektum, mesane eksternal sfinkter, levatör kasa ve pelvik duvara infiltrasyon
N kategorisi	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
M kategorisi	

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var
M1b	Kemik metastazı var
M1c	Kemik dışı uzak organ metastazları var

Tablo 2.5. Prostat kanseri evrelemesi, AJCC (57)

Evre Grubu	T	N	M	PSA (ng/mL)	Gleason Grade (GG)
I	T1a-c, T2a	N0	M0	<10	1
IIA	T1a-c, T2a	N0	M0	$\geq 10 - < 20$	1
	T2b-c	N0	M0	<20	1
IIB	T1 – 2	N0	M0	<20	2
IIC	T1 – 2	N0	M0	<20	3
	T1 – 2	N0	M0	<20	4
IIIA	T1 – 2	N0	M0	≥ 20	1 – 4
IIIB	T3 – 4	N0	M0	Herhangi PSA	1 – 4
IIIC	Herhangi T	N0	M0	Herhangi PSA	5
IVA	Herhangi T	N1	M0	Herhangi PSA	Herhangi GG
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi PSA	Herhangi GG

Optimal risk sınıflandırması için kullanılan değişkenler; T evreleme, PSA düzeyi ve Gleason skorudur. Prostat kanseri risk sınıflandırmasında D'amico ve arkadaşları tarafından tanımlanan gruplar kullanılmaktadır (59) ve bu gruplamanın kullanılması Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) tarafından kabul görmüştür (2). D'amico risk sınıflama sistemi Tablo 2.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. D'amico risk sınıflama sistemi (2,3)

DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK	
PSA <10 ng/mL ve GS ≤6 ve T1 – 2a	PSA 10 – 20 ng/mL veya GS=7 veya T2b	PSA >20 ng/mL veya GS ≥8 veya T2c	Herhangi PSA Herhangi GS T3 – 4 veya N+
Lokal Hastalık			Lokal İleri

Orta ya da yüksek risk grubundaki kanserlerin klinik önemli olduğu kabul edilir. Düşük risk taşıyan hastalarda radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılmayabilir. Orta risk grubunda birincil Gleason skoru 4 ise kemik sintigrafisi, BT, MRG; yüksek risk grubundaki tüm hastalara kemik sintigrafisi, BT, MRG yapılması önerilir (60).

2.2.7. Prostat Kanseri Tedavisi

Lokalize Prostat Kanseri Tedavisi

Lokalize hastalığın optimum yönetimi konusunda fikir birliği yoktur. Hastalara tedavi seçenekleri ve bunların fayda ve zararları hakkında bilgi verilmeli, hem üroloğa hem de radyasyon onkoloğuna danışma fırsatı sunulmalıdır. Hastalara prostat kanseri tedavisinin cinsel işlev bozukluklarına, infertiliteye, gastrointestinal ve üriner sorunlara neden olabileceği anlatılmalıdır (4).

Düşük riskli lokalize hastalıkta tedavi seçenekleri aktif izlem, bekle-gör (watchful waiting), brakiterapi, RP ve RT'dir (4).

Aktif izlem düşük riskli lokalize prostat kanserinde aşırı tedaviden kaçınarak küratif tedavinin doğru zamana ertelenmesidir. Aktif izlem için aranan bazı kriterler şöyledir; ISUP derece 1, cT1c veya cT2a, PSA < 10 ng/ml, PSAD (prostat spesifik antijen yoğunluğu) < 0,15 ng/mL/cc, TRUS-Bx'de ≤2 kadrant pozitifliği ve tutulan kadrantlarda < %50 tutulum olması, 10 yıldan fazla yaşam beklentisidir. Bekle-gör ise kırılğan hastalarda semptomatik tedavi gerektiren klinik progresyon gelişimine kadar tercih edilen konservatif bir yönetimdir. Yaşam beklentisi <10 yıl olan hastalarda iyi bir seçenektir (3,61).

Aktif izlemde takip ilk yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir total PSA ve yıllık DRM şeklindedir. Aktif izlemde çıkıp tedaviye geçiş kriterleri (klinik önem kazanma) ise PSA ikilenme zamanının 1-3 yıl olması, biyopside Gleason skor yükselmesi, hastanın izlemi tolere edememesi olarak sıralanabilir (60).

RP kontinansı ve mümkün olduğunda potensi koruyarak kanserli dokuların çıkarılmasını amaçlar. Prostat glandı kapsülü intakt olarak seminal veziküllerle birlikte çıkarılır. Açık, laparoskopik veya robot yardımıyla (RARP) yapılabilir. Sinir koruyucu RP çoğu erkekte güvenli bir şekilde uygulanabilir ve pelvik plexusun parasempatik sinir dallarını korurken erektile fonksiyonu koruyabilir (61) .

Yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (intensity modulated radiotherapy, IMRT), eksternal radyoterapi (external beam radiotherapy, EBRT) için altın standarttır. Rutin uygulamada; EBRT için risk grubu fark etmeksizin minimum 74 Gy doz önerilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar dozu 74-80 Gy aralığına yükseltmenin 10 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalımda önemli bir iyileşmeye yol açtığını göstermiştir (3).

Aktif tedavi (RP veya RT) ile aktif izlemeyi (PSA'sı başlangıç değerinden >%50 artış gösteren erkeklerde tekrar biyopsi) karşılaştıran prospektif randomize klinik faz III çalışması olan ProtecT çalışmasında median 10 yıl takip edilen 1643 lokalize prostat kanserli hastada kanser spesifik sağkalımda istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, aktif izlem kolunda iskelet metastazlarının sıklığında ve androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ihtiyacında istatistiksel anlamlı artış olmuştur (62).

Orta riskli lokalize hastalık tedavi seçenekleri aktif izlem, brakiterapi, neoadjuvan veya eş zamanlı ADT sonrası RT sonrası ve RP'dir. Orta riskli lokalize prostat kanseri olumlu ve olumsuz kategorilere ayrılabilir (64). Olumsuz orta riskli hastalık birincil Gleason skor 4, pozitif biyopsi kor oranı ≥ 50 olması veya ≥ 2 risk faktörü göstermesi olarak tanımlanmıştır. Olumsuz orta riskli hastalığı olan hastaların klinik gidişatı, olumlu orta riskli hastalığı olanlara göre daha kötüdür ve neoadjuvan ADT'den yararlanma olasılığı daha yüksek olabilir (63).

Yüksek riskli hastalar metastatik olmayan ve yüksek riskli klinik bulguları olan veya lenf nodu pozitifliği olan hastalardır. Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri hastalıkta 2 tedavi seçeneği vardır. Birincisi neoadjuvan ADT± neoadjuvan dosetaksel sonrası EBRT ve 2 yıl adjuvan ADT uygulamasıdır. İkinci seçenek ise RP ve pelvik lenfadenektomidir (4).

Lokalize ve lokal ileri hastalıkta tedavi sonrası relaps durumunda tedavi algoritması; ilk tedavi RT ise lokal kurtarma tedavileri (RP, brakiterapi, HIFU) veya uzun dönem ADT ile takip (yüksek PSA ikilenme zamanı, semptomatik lokal hastalık veya kanıtlanmış metastaz varlığında), ilk tedavi RP ise prostat yatağına ± pelvik nodlara yönelik kurtarma RT ± 6-24 ay ADT şeklindedir (4).

RP sonrası RT adjuvan veya kurtarma amaçlı uygulanabilir. Ekstraprostatik tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu pozitifliği veya seminal vezikül tutulumunda adjuvan RT; hedeflenen en düşük PSA değerine ulaşılması, izlemde PSA artışı olması durumunda da kurtarma amaçlı RT uygulaması önerilmektedir (60).

Avrupa Tıbbi Onkologlar Birliği (ESMO) 2020 prostat kanseri kılavuzundaki tedavi önerileri şunlardır;

- Aktif izlem düşük riskli hastalara önerilir, aktif izlem için uygun olmayan hastalarda tedavi seçeneği RP veya RT (EBRT yada brakiterapi)'dir.
- Orta riskli hastalarda RP yada RT (EBRT yada brakiterapi) önerilir ve RT alan hastalara kısa dönem (4-6 ay) ADT başlanmalıdır.
- Yüksek riskli yada lokal ileri hastalıkta EBRT ve uzun dönem (18-36 ay) ADT önerilmektedir. Seçilmiş yüksek riskli hastalara RP ve pelvik lenfadenektomi bir tedavi seçeneğidir.
- RT öncesi neoadjuvan dosetaksel çok yüksek riskli lokalize hastalığa sahip genç ve formda hastalara uygulanabilir.
- RP sonrası PSA takibi yapılmalı, PSA başarısızlığında kurtarma RT önerilir. Rutinde RP sonrası RT önerilmemektedir. Prostat yatağına kurtarma RT uygulanan hastalara pelvik nodal RT önerilebilir.
- RT sonrası biyokimyasal relaps gelişen, lokal kurtarma veya metastaza yönelik tedavi şansı olan hastalarda PET/BT yapılmalıdır.
- Yüksek PSA ikilenme zamanı, semptomatik lokal hastalık veya kanıtlanmış metastazın olmaması halinde erken ADT biyokimyasal relaps gelişen hastalara önerilmemektedir. Biyokimyasal nüks nedeniyle ADT başlanmış hastaların tedavisi sürekli değil aralıklı olmalıdır.

Metastatik Prostat Kanseri Tedavi

Metastatik prostat kanserleri hormon duyarlı ve kastrasyona dirençli olarak ikiye ayrılır. Hormon duyarlı metastatik prostat kanser tedavisinde ADT ve eş zamanlı abirateron/ enzalutamid/ apalutamid/ dosetaksel kullanılmaktadır. ADT'ye abirateron, apalutamid, enzalutamid veya dosetaksel eklenmesinin birçok randomize kontrollü çalışmada (örneğin dosetaksel için CHAARTED ve STAMPEDE) genel sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir (64,65). Prostat RT uygulaması düşük tümör volümü olan hastalara tedavi şemasına ek olarak önerilmektedir. Abirateron, apalutamid, enzalutamid veya dosetakseli tolere edemeyen hastalarda sadece ADT önerilir.

Kanser tedavisine bağlı kemik kaybını önlenmesi ADT başlanan tüm hastalar için önem arz etmektedir ve tedavinin önemli bir bölümüdür (4).

Androjen yoksunluğu; ya testiküler androjenlerin salgılanmasını baskılayarak ya da reseptör seviyesinde dolaşımdaki androjenlerin etkisini inhibe ederek sağlanabilir.

Kastrasyon seviyesi 40 yıl önce testosteron düzeyinin 50 ng/dl (1,7 nmol/L)'nin altında olması olarak tanımlanmıştır. Ancak mevcut yöntemler ile cerrahi kastrasyon sonrası ortalama değerin 15 ng/dL olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle daha uygun bir seviye <20 ng/dL (1

nmol/L) olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda kastrasyon seviyesi hala <50 ng/dL'dir (1,7 mmol/L).

Cerrahi kastrasyon sağlayan bilateral orşiektomi hala ADT için birincil tedavi modalitesi olarak kabul görür.

Östrojen kullanımı da testosteron supresyonu ile sonuçlanır ve kemik kaybına neden olmaz. Ancak tromboembolik komplikasyonlar oluşturduğu için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmez.

Günümüzde ADT'nin esas formunu uzun etkili hormonu salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri oluşturmaktadır. 1, 2, 3, 6 aylık veya yıllık depo enjeksiyon formları vardır. İlk enjeksiyon sonrasında 2-3 gün sonra başlayan ve 1 hafta süren testosteron dalgalanmasının neden olduğu "alevlenme" fenomeni görülür. Bu durumda artmış kemik ağrısı, akut mesane çıkış obstrüksiyonu, obstrüktif böbrek yetmezliği, omurilik sıkışması ve hiperkoagülabilitateye bağlı kardiyovasküler ölüm gibi klinik yan etkilere neden olabilir. Risk altındaki hastalar genellikle yüksek hacimli, semptomatik kemik hastalığı olanlardır. Bir antiandrojenle birlikte kullanımı klinik alevlenme insidansını azaltır, ancak ortadan kaldırmaz.

LHRH agonistlerine kronik maruziyet, LHRH reseptörlerinin down regülasyonuna neden olur ve genellikle iki ile dört hafta içinde kastrasyon düzeyine ulaşılır.

Luteinizan hormonu salgılayan hormon antagonistleri LHRH reseptörlerine hızlı bir şekilde bağlanır, alevlenme fenomeni olmadan testosteron düzeyinde azalma sağlar. Degarelix bir LHRH antagonistidir ve çoğu hasta üçüncü günde kastre seviyeye ulaşır.

Antiandrojenler yapısına göre steroid ve nonsteroid olarak ikiye ayrılır. Siproteron asetat steroid antiandrojen iken nilutamid, flutamid ve bikalutamid nonsteroid antiandrojendir.

Kastrasyona duyarlı hastalarda androjen reseptör aracılı ve aracısız olduğu kabul edilen mekanizmalar ile zaman içerisinde kastrasyon direnci gelişecektir. Kastrasyon dirençli prostat kanserinde (KDPK) hücre içi androjen seviyesi zamanla artacak ve androjen reseptöründe aktivasyon artışı görülür. Bu androjen aksını hedef alan yeni bileşikler (abirateron asetat, enzalutamid, apalutamid, ve darolutamid) geliştirilmiştir. Abirateron asetat CYP17 inhibitörüdür, adrenal düzeyde ve kanser hücrelerinde sentezini inhibe ederek testosteron seviyesini azaltır. Diğer ajanlar ise androjen reseptörüne yüksek afinite ile bağlanırlar (61).

Kastrasyon dirençli prostat kanseri ADT altında serum testosteron kastre düzeyde iken hastalığın progrese olmasıdır.

Metastatik olmayan kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) ise ADT altında serum testosteron kastre düzeyde iken progrese olan ancak geleneksel görüntüleme yöntemlerinde (BT, kemik sintigrafisi) metastaz olmaması olarak tanımlanır. Metastatik olmayan prostat kanseri hastalarında erken ve uzun dönem ADT kullanımı ile bu durum ortaya çıkmaktadır. Radikal tedavi sonrası biyokimyasal yanıt alınamayan hastalarda nüks yeri saptanana kadar ADT'nin geciktirilmesi halinde metastatik olmayan kastrasyon dirençli prostat kanseri gelişmeyecektir. Çünkü kastrasyon direnci genellikle metastatik hastalıktan sonra gelişmektedir. Metastatik olmayan kastrasyon dirençli prostat kanserinde ADT ile beraber apalutamid/darolutamid/enzalutamid tedavisi uygulanır .

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) tedavisinde Avrupa Tıbbi Onkologlar Birliği (ESMO) 2020 prostat kanseri kılavuzundaki tedavi önerileri şu şekildedir;

- Dosetaksel mKDPK hastalarında; abiretaron veya enzalutamid kemoterapi duyarlı asemptomatik/hafif semptomatik mKDPK önerilir.
- Dosetaksel sonrası mKDPK’nde abiretaron,enzalutamid ve kabazitaksel önerilen seçenekler arasında yer alır.
- Ra-223 diğer tedavi seçeneklerini tolere edemeyen sadece kemik metastatik hastalara uygundur. Ra-223 abiretaron ve prednizon ile kombine kullanılmamalıdır.
- İkinci androjen reseptör inhibitör kullanımı (enzalutamidden sonra abirateron yada tersi) önerilmemektedir.
- Klinik önemli iskelet ilişkili olay riski taşıyan kemik metastatik KDPK hastalarında bifosfonat veya bir insan antikolonel antikoru olan denosumab kullanımı önerilir.

ESMO 2020 prostat kanseri kılavuzundaki evreye göre tedavi stratejileri Tablo 2.7.’de verilmiştir.

Tablo 2.7. Prostat kanseri tedavi stratejileri (ESMO 2020,4)

Evreye göre tedavi seçenekleri		
Lokalize hastalık	Düşük risk	Aktif izlem Brakiterapi RP Radikal RT
	Orta risk	RP Radikal RT ± neoadjuvan ADT Brakiterapi Aktif izlem
	Yüksek risk	Uzun dönem ADT + radikal RT

		± neoadjuvan dosetaksel RP + pelvik lenfadenektomi
Lokal ileri hastalık		Neoadjuvan ADT + radikal RT + adjuvan ADT ± neoadjuvan dosetaksel RP + pelvik lenfadenektomi
Metastatik olmayan KDPK	Yüksek risk	ADT + apalutamid ADT + darolutamid ADT + enzalutamid
Metastatik hastalık	Hormon duyarlı hastalık	ADT + abiraterone ADT + docetaxel ADT + enzalutamide ADT + apalutamide RT (düşük volümlü hastalık için) sadece ADT (yukarıdaki tedavileri tolere edemeyen hastalar için) Kemik koruyucu ajanlar
	KDPK (ilk sıra tedavi)	Abirateron Dosetaksel Enzalutamid

		²²³ Ra (sadece kemik metastazı olan ve yukarıdaki tedavileri tolere edemeyen hastalar için)
	KDPK ikinci sıra (dosetaksel sonrası) tedavi	Abirateron Kabazitaksel Enzalutamid ²²³ Ra

Prostat Kanseriinde Radyonüklid Tedavi

Tarihsel olarak kemik metastatik prostat kanserinde ağrı palyasyonu sağlamak ve hayat kalitesini arttırmak için kullanılabilecek radyofarmasötikler fosfor-32, stronsiyum-89, ytriyum-90, samaryum-153 ve renyum-186 olmasına rağmen pratikte sık kullanım alanı bulamamıştır (66). Ra-223 hem genel sağkalımda hem de iskeletle ilgili ilk semptomatik olaya kadar geçen sürede önemli bir sağkalım yararı gösterilen ilk hedefli alfa tedavisidir ve bu özelliğiyle Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) klavuzunda ikinci basamak tedaviler arasında sayılmaktadır (59). Mineral hidroksiapatit ile kompleksler oluşturarak özellikle yüksek kemik döngüsünün olduğu alanlarda birikir. Radyoaktif bozunum sırasında açığa çıkan alfa radyasyonu, kemik metastazları üzerinde palyatif bir antitümör etkisi yaratır (67) .

Dosetaksel için uygun olmayan veya başarısız olan semptomatik 921 MKDPK hastası 6 defa 50 kBq/kg Ra-223 tedavisi ve plasebo arasında randomize edilerek yapılan büyük faz 3 klinik çalışmasında (ALSYMPCA) Ra-223 tedavisinin ortanca sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak 3,6 ay arttırdığı (p<0,001), ilk iskelet sistemi olayına kadar geçen sürede artış, ağrı skorunda ve hayat kalitesinde gelişme saptanmıştır. Tedavi ilişkili toksisite minimal olup hematolojik toksisite ve diyare en sık görülen yan etkilerdir; ancak plasebo grubu ile fark görülmemiştir (68).

Prostat spesifik membran antijen (PSMA) tedavisi

Tanısal amaçlı PSMA PET/BT'nin artan kullanımı ve daha fazla metastatik alanı gösterdiğinin keşfedilmesiyle görüntüleme izotopunu tümöral odakların gösterildiği yerde biriken terapötik bir izotopla değiştirerek kanser tedavi etme fikrini ortaya çıkarmıştır (teranostikler). Bu nedenle, tanısal Ga-68 işaretli PSMA ile hedef tanımlandıktan sonra, beta (lutesyum-177 ve ytriyum-90) veya alfa (aktinyum-225) yayan izotoplarla işaretli radyofarmasötikler, metastatik prostat kanserini tedavi etmek için kullanılabilir (6).

En sağlam verilerle desteklenen PSMA terapötik radyofarmasötiği Lu-PSMA-617'dir. İlk hasta 2014 yılında tedavi edildi. Lu-PSMA tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren erken klinik çalışmalarda, erkeklerin önemli kısmının çoklu tedavilerle progrese olmasına rağmen umut verici sonuçlar vardı (69). Kontrolsüz prospektif faz II

çalışmalarından elde edilen veriler yayınlandı (70,71), düşük toksik etkilerle birlikte yüksek yanıt oranları bildirildi.

İlk randomize çalışma dosetaksel ile progrese MKDPK 200 hastada 6 haftada bir 6 kür Lu-PSMA-617 ile 3 haftada bir 10 kür kabazitaksel'i karşılaştırdı ve Lu-PSMA kolunda daha fazla PSA yanıtı görüldü (%66'ya %37, $p < 0.0001$). Lu-PSMA'nın hastalık progresyonunu %31 oranında geciktirdiği saptandı, 3/4. derece komplikasyonlar kabazitaksel kolunda daha yaygındı (72).

2.2.8. Prostat Kanseri Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

Nükleer tıp uygulamalarında F18-FDG PET çoğu solid tümörlerin görüntülenmesinde başarılı iken; prostat kanserinde aynı başarıyı gösterememiştir. Geliştirilen F18-fluorodihydrotestosteron, C11-methionine, C11-asetat ile yapılan PET çalışmalarında ümit vaat edici sonuçlar alınsa da; kolin türevleri ile yapılan çalışmalar neticesinde daha etkin sonuçlar alındığı gözlenmiştir. F18-FDG ile F18-kolin görüntülemeleri karşılaştıran çalışmalarda gerek prostat yatağında, gerekse kemik ve yumuşak dokularda daha fazla sayıda lezyon tespit edilmiştir. Ancak F18-kolin dahil hiçbir görüntüleme yönteminin sensitivitesi klinik ihtiyaçları karşılayacak düzeyde değildir. Ga68-PSMA ile yapılan çalışmaların sonuçları diğer görüntüleme yöntemlerine göre olağanüstü iyidir (73).

FDG

F18-FDG, hücre içine glukoz transporter tarafından alınan, heksokinazla fosforile edildikten sonra hücre içinde FDG-6-fosfat olarak hapsolan bir glukoz analogudur. Çoğu prostat kanserinde FDG tutulumu olmadığı yada düşük intensitede olduğu için FDG PET/BT prostat kanserinde limitli bilgi verir ve rutinde önerilmemektedir. Yüksek dereceli tümörlerde FDG tutulumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kastrasyona dirençli metastatik hastalığın belirlenmesinde ve tedavi yanıt değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bunun dışında yüksek dereceli kanseri olan hastalarda, agresif primer tümörü olan (Gleason skoru >7) hastaların evrelemesinde, biyokimyasal nüks olan fakat konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde tümör saptanamayan küçük bir hasta grubunda da kullanılabilir (74,75).

C11-kolin ve F18-kolin

Kolin, hücre zarındaki ana fosfolipid olan fosfatidilkolinin sentezi için bir substrattır. Prolifere olan tümör hücrelerinin membranlarına giderek artan bir şekilde dahil edildiği için prostat kanserinde kolin birikimi izlenir. Tükürük bezleri, karaciğer, böbrek ve pankreasta C11-kolinin fizyolojik tutulumu görülürken; dalak, kemik iliği ve kaslarda hafif düzeyli tutulum izlenir. Barsak ve mesane aktivitesi bazen gözlenebilir. C11'in yarı ömrü 20 dakikadır ve üretimden sonra hızlıca kullanılması gerekir, bu nedenle görüntüleme ünitesi içinde siklotron bulunan merkezlerde çekim yapılabilir. C11'in kısa yarılanma ömrünün yarattığı dezavantajın üstesinden gelmek için alternatif olarak F18-kolin geliştirilmiştir. Bu iki bileşik arasındaki ana fark, F18'in daha erken idrarda görünmesi ve prostat yatağının değerlendirilmesi zorlaştırarak lokal nüks tespitini etkileyebilir (76).

C11 ve F18-kolin PET/BT lenf nodu metastazını göstermede yüksek özgülüğe sahipken, duyarlılık %10-73 arasındadır. Yeniden evrelemede kullanıldığında C11-kolin PET/BT duyarlılığı %85, özgülüğü %88'dir. Kolin PET/BT'nin kronik problemi yalancı pozitiflikleridir. BPH, prostatit, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) gibi durumlarda kolin PET pozitifliği izlenir (77).

Kolin PET primer prostat kanseri tespiti veya rutin evreleme için endike değildir. Bununla birlikte, biyokimyasal nüksü olan hastalarda lokorejyonel lenf nodu ve uzak nüks tespitinde önemli bir rol oynamış ve hasta yönetimini önemli ölçüde etkilemiştir. Özellikle, kolin PET önemli ölçüde yükselmiş PSA ve/veya hızlı PSA kinetiği gösteren hastalarda ilk tanı anında yararlı olabilir. PSA'sı düşük ve/veya yavaş PSA kinetiği olan hastalarda kolin PET'in duyarlılığı sınırlıdır. C11-kolin, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından prostat kanseri nüksünden şüphelenilen, bilgilendirici olmayan kemik taraması, BT/ MRG bulguları olan hastaların görüntülenmesi için onaylanmıştır (76).

F18-NAF

F18-NaF bir pozitron yayıcısıdır ve hidroksiapatit kemik kristallerinde bulunan hidroksil grubunun bir analogudur. Yeni kemik oluşum bölgelerine bağlanır ve osteoblastik aktiviteyi gösterir. Alım mekanizması iyon değişimidir ve florür iyonlarının kandan kemiğe transferinde kan akışı hız sınırlayıcı adımdır. Tc99m-fosfonatlarda olduğu gibi flor, hidroksiapatiti fluoroapatite dönüştürerek doğrudan kemik matrisine dahil olur. İntravenöz enjeksiyonundan 1 saat sonra yüksek hedef-zemin aktivite oranına ulaşır ve görüntüleme yapılır (66,78).

F18-NaF PET/BT, prostat kanseri hastalarında kemik metastazı deteksiyonu için sensitif bir yöntemdir. Even-Sapir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada F18- NaF PET/BT'nin daha yüksek sensitiviteye sahip olduğunu gösterilmiştir (79).

Tc99m-MDP (metilendifosfanat) kemik sintigrafisine göre kemik metastazı saptanmasında daha üstün tanısal performans gösterir; ancak özgülüğü düşüktür. Bunun yanında sadece kemiği özgü bir tetkiktir, kemik dışındaki metastazları göstermez. Diğer PET radyofarmasötikleri ve kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında maliyeti çok yüksektir (77).

F18- flusiklovin

F18- flusiklovin, artmış enerji ihtiyacı ve substrat taşınmasından yararlanarak prostat kanserinde kullanılan sentetik bir amino asit analogudur. F18- flusiklovin PET/BT nonspesifik tutulumlar nedeniyle primer tümör tespitinde düşük performans gösterir, sensitivite ve spesivitesi mpMRG'den düşüktür. Buna karşılık rekürren prostat kanser saptanmasında değerli olduğu kanıtlanmıştır (80).

Negatif kemik sintigrafisi ile şüpheli rekürren prostat kanserli hastalardan oluşan bir kohortta, Schuster ve ark. yaptığı bir çalışmada prostatik fossada nüks için sırasıyla %90.2 ve %40 ve nodal/uzak nüksler için sırasıyla %55 ve %96.7 sensitivite ve spesivite değerleri saptanmıştır (81). C11-kolin PET/BT ile karşılaştırılabilir doğruluk gösterdiği ve F18-flusiklovin PET/BT'nin hemen hemen tüm PSA aralıklarında daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur. Bununla beraber daha uygun biyodağılıma ve daha yüksek lezyon görünürlüğüne sahip olduğu gösterilmiştir (82).

F18-flusiklovin PET/BT ile Ga68-PSMA-11 PET/BT'nin karşılaştırıldığı prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens gösteren 50 hastanın dahil edildiği prospektif tek merkezli bir

çalışmada F18-flusiklovin PET/BT'nin deteksiyon oranı Ga68-PSMA-11 PET/BT'ye kıyasla belirgin düşüktü (%26'ya %56, OR:4.8, p=0.0026) (83).

Ga68-PSMA ve F18-PSMA

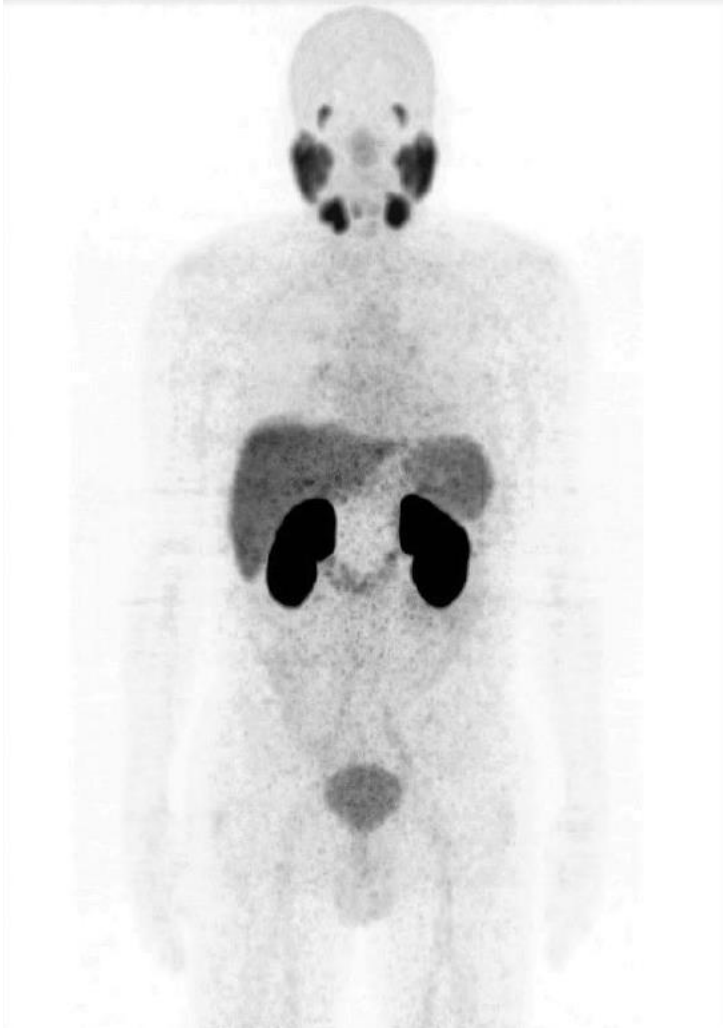
Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), normalde sitoplazmada veya prostat epitelinin apikal tarafında bulunan bir tip II transmembran glikoproteindir. Neoplastik transformasyon sırasında PSMA epitelin lümen tarafına aktarılır, PSMA normal prostat dokusu ve benign patolojilerinde düşük düzeyde eksprese olurken, prostat kanserinde 100 ile 1000 kat daha yoğundur (80,84). PSMA ekspresyonu tümör agresivitesinin artışı, intratümöral anjiyogenezis ile artış gösterir (85).

PSMA'nın ekstrasellüler kısmı, radyoaktif işaretli moleküller için hedef alanıdır ve bu nedenle PSMA, nükleer tıp uygulamalarında prostat kanserinin hem tanısı hem de tedavisi (teranostik) için ideal bir moleküldür. Ga-68 ile işaretli PSMA inhibitörü radyosentezi, ilk kez Johns Hopkins Üniversitesi'nden Banerjee ve ark. (86) tarafından yapılmış, daha sonra Heidelberg grubu Ga-68 PSMA-11'i geliştirmiştir. Eder ve ark. (87) insanda prostat kanseri hücrelerinde spesifik olarak internalize olduğunu ve radyofarmasötiğin yüksek düzeyde tutulumunu göstermişlerdir. Bu süreçte benzer biyodağılım ve görüntüleme özelliklerine sahip Ga-68 PSMA-617, Ga-68 PSMA I&T ve F18 işaretli ligandlar (F-18 DCFPyL, F-18 PSMA-1007 ve F-18 rhPSMA) geliştirilmiştir (88-90).

Ga-68, %89 pozitron yayılımı olan yarı ömrü 67,63 dakika olan Ge-68/Ga-68 jeneratör ürünüdür. Jeneratörden elde edildikten sonra sentez ünitesi yardımıyla işaretlenerek kalite kontrolleri yapılır. Ga-68 PSMA için önerilen aktivite dozu 1,8-2,2 MBq/kg olup ortalama 60 dakika (50-100 dakika) sonra görüntüleme yapılır. Ga-68 PSMA enjeksiyonundan 3-4 saat sonra lezyon saptamada artış olduğu bildiren çalışmalar vardır (91). Standart protokolde BT kafa tabanından uyluk ortasına, PET ise mesane artefaktını azaltmak için uyluk ortasından kafa tabanına olacak şekilde çekim başlatılır. BT protokolü atenüasyon düzeltme ve anatomik korelasyon amacıyla düşük doz ya da tanısal amaçlı standart doz BT parametrelerine göre yapılabilir. IV kontrast kullanılacak ise IV kontrast enjeksiyonu (1,5 mL/kg, maksimum 150 mL) sonrası 80 sn portal venöz fazda kontrastlı BT elde edilmesi önerilmektedir (84).

Ga-68 PSMA lakrimal, submandibuler, sublingual ve parotis bezlerinde, karaciğer, dalak, ince barsak, kolon ve böbreklerde normal biyodağılım gösterir. Ga-68 PSMA'nın normal fizyolojik biyodağılımı Şekil 2.3'te gösterilmiştir. Genellikle, prostat bez içindeki ve dışındaki tümör lezyonları, çevreleyen doku ile karşılaştırıldığında yüksek tümör arka plan oranı gösterir. Ga68-PSMA-11, Ga-68 PSMA I&T ve F18-DCFPyL primer olarak üriner sistem, küçük bir kısmı hepatobiliyer sistem yoluyla atılır. Bu nedenle, mesaneye yakın yumuşak doku yapılarında PSMA-ligand tutulumunu değerlendirmek için SUV eşiği uygun şekilde ayarlanmalıdır yoksa küçük lokal nüksler gözden kaçabilir. Bu durumdan kaçınmak için hidrasyon/ furosemid uygulaması/ geç çekim uygulamaları kullanılabilir. F-18 PSMA-1007, hepatobiliyer atılım nedeniyle daha yüksek karaciğer ve safra kesesi tutulumu gösterir. Tüm prostat kanserlerinin yaklaşık %5'i, özellikle nöroendokrin diferansiye tipler, anlamlı aşırı PSMA ekspresyonu göstermez. Fizyolojik karaciğer tutulumu, düşük PSMA ekspresyonlu karaciğer metastazlarını gizleyebilir. Nöroendokrin karaciğer metastazları sıklıkla PSMA ekspresyonunu kaybettiğinden, karaciğer değerlendirmesi için kesitsel görüntüleme önemlidir (90).

Şekil 2.3. Ga68-PSMA'nın normal fizyolojik dağılımını gösteren MIP görüntüsü (84)



PSMA ekspresyonu ağırlıklı olarak prostat kanserinde bulunabilir, ancak benign ve diğer malign dokuların PSMA'yı eksprese ettiği bilinmektedir. Diğer neoplazilerde epitelyal PSMA ekspresyonunun tümör neovaskülarizasyonu ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. En yaygın RCC'de (92) tanımlanmakla birlikte hepatoselüler karsinom (93), meme kanseri ve akciğer kanserinde (94) PSMA pozitifliği tanımlanmıştır. Gangliyonlar, lenf nodlarını taklit edebildikleri için en yaygın tuzaklardan biridir ve gangliyonların neredeyse hiçbir zaman metastatik lenf nodları gibi nodüler bir görünümde olmamaları, genellikle lineer şekilli olmaları ayrımda önemlidir. Beyin parankimi normalde PSMA tutulumu göstermez, bu nedenle potansiyel PSMA eksprese eden metastazları görselleştirir. Bununla birlikte iskemik inme, gliomalar, menenjiyomlar, paragangliomalar ve nörofibromların PSMA tutulumu gösterdikleri rapor edilmiştir. Bu nedenle PSMA-PET'te beyin parankimindeki fokal tutulum genellikle MRG korelasyonu gerektirir. PSMA eksprese ettiği bilinen akciğer hastalıkları pulmoner sarkoidoz, Wegener granülomatozisi, bronşektazi, antrakosilikoz ve tüberkülozdur (95). Kemik metastazlarını diğer patolojilerden ayırırken en yaygın tuzak iyileşen kemik kırıkları ve dejeneratif kemik değişiklikleridir. Bunun dışında literatürde Paget hastalığı ve

kosta yerleşimli fibroosseöz lezyonlar (örneğin, fibröz displazi ve hemanjiyomlar) ile ilgili yayınlar da vardır (96,97).

Androjen reseptör inhibisyonu, prostat kanseri lezyonlarında yüksek PSMA ekspresyonuna yol açabilir. Bununla birlikte, upregülasyonun kapsamı ve zamanlaması tam olarak anlaşılmamıştır. Androjen deprivasyon tedavisi sonrası yanlış tümör progresyon tanısını önlemek için ADT ile PET/BT arasındaki zaman aralığı dikkate alınmalıdır. PSMA ligand alımındaki artış geçici olabilir, en çok ADT'nin ilk haftalarında belirginleşir ve ardından zaman içinde düşüş olur (90).

Olumsuz orta ile yüksek riskli prostat kanserinde risk özelliklerine sahip hastalarda (Gleason skoru 4+3 / ISUP derece ≥ 3 , PSA > 20 ng/mL, klinik evre T2c–3a), uzak metastaz olasılığı fazladır. PSMA PET görüntüleme, geleneksel görüntülemeye kıyasla yeni tanı almış prostat kanserinde hastalık lokalizasyonu için daha yüksek doğruluk gösterdiği çalışmalarda kanıtlanmıştır. Faz III çok merkezli randomize, bulguların 6 aylık takip/histopatoloji/görüntüleme/ biyokimya ile doğrulanmış ProPSMA çalışmasında Ga68 PSMA-11 PET/BT'nin, yüksek riskli prostat kanser evrenmesi için BT ve kemik taramasına kıyasla %27 daha fazla doğruluk gösterdiği saptanmıştır (98). Farklı faz II/III çalışmalarda radikal prostatektomize orta veya yüksek riskli prostat kanserli hastalarda F18-DCFPyL ve Ga68 PSMA-11 PET/BT'nin pelvik lenf nodu metastazlarının saptanmasında yüksek spesivite değerleri (≥ 95) gösterilmiştir (90).

Biyokimyasal rekürrens (BR) , prostatektomiden 6-13 hafta sonra iki kez tekrarlanmış ölçümlerde PSA'nın 0,2 ng/mL'ye eşit ve büyük olması, persiste PSA ise prostatektomiden 6 hafta sonra PSA'nın sürekli olarak 0.1 ng/mL'ye eşit ve yüksek olması olarak tanımlanır. Küratif amaçlı RT almış hastalarda biyokimyasal rekürrens PSA en alt seviyesinden 2 ng/mL üzerinde yükselmesidir. Hem biyokimyasal rekürrens hem persiste PSA durumunda lokal/lökorejyonel veya uzak hastalığın sınıflandırılması ile kesin tümör lokalizasyonu önemlidir.

Birkaç prospektif çok merkezli çalışmada biyokimyasal rekürrens ve persiste PSA durumunda PSMA-PET'in doğruluğunu bildirmiş, Ga68 PSMA-11 ve F18-DCFPyL PET/BT'nin yüksek deteksiyon oranları ve pozitif prediktif değeri gösterilmiştir . PSMA PET/BT'nin doğruluk oranlarının, geleneksel görüntüleme, kolin ve flusiklovin PET/BT'den üstün olduğu gösterilmiş olup gözlemciler arası uyum yüksektir. PSMA-PET deteksiyon oranı, PSA seviyesi ve ikiye katlanma süresi, Gleason skoru ve primerin PSMA ekspresyonu ile ilişkilidir (90).

Biyokimyasal rekürren hastalarda PSMA-PET'in metastazlarının saptanma oranı (yani pozitif taramaların yüzdesi) yoğun bir şekilde incelenmiştir. Yakın tarihli bir meta-analizde (99) %76'lık bir genel saptama oranı gösterilmiştir. Düşük PSA değerlerinde (<0,5 ng/ mL), metastaz tespiti %45 idi. Ga68 PSMA PET'in pozitif prediktif değeri (PPV) %92 olarak hesaplanmıştır (100).

PSMA PET/BT, metastatik olmayan KDPK ve risk özellikleri olan hastaların %44'ünde sadece lökorejyonel hastalığı ve %55'inde uzak hastalığı saptamaktadır (101). Bu nedenle, PSMA PET/BT, metastatik olmayan KDPK'li hastalarda yaygınlığını yüksek doğrulukla saptar ve önemli bir evre göçüne yol açmaktadır.

EANM/SNMMI (Avrupa Nükleer Tıp Derneği/Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği) Ga68-PSMA PET/BT kılavuzunda PSMA PET endikasyonları rutin klinik kullanım

ve potansiyel klinik uygulamalar olarak ikiye ayrılmıştır. Rutin klinik uygulama endikasyonları; prostat kanser evrelemesi, biyokimyasal rekürrens (BR) veya persiste PSA’da prostat kanserinin lokalizasyonu, geleneksel görüntüleme ile görüntülemeyen metastatik olmayan prostat kanser lokalizasyonu, PSMA’ya yönelik radyoligand tedavisi öncesi evreleme olarak sayılmaktadır. Potansiyel klinik uygulama endikasyonları ise prostat biyopsi rehberliği, metastatik prostat kanser görüntülemesi, metastatik prostat kanser sistemik tedavi takibidir (90).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Histopatolojik olarak prostat kanser tanısı almış, takiplerde biyokimyasal nüks gelişen 58 hastaya Aralık 2015-Ağustos 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yeniden evreleme amaçlı yapılmış Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri retrospektif incelendi. Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.09.2023 tarih ve KAEK-712 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Hastaların klinik bilgileri, yaşları, histopatolojik özellikleri (Gleason skor/ ISUP Grade), aldıkları tedaviler, PET/BT görüntülemesi yapıldığı tarih ile tercihen ortalama 1 ay içerisinde bakılan serum PSA değerleri ve dinamikleri ((PSA ikilenme zamanı (PSAdt, ay), PSA velosite (PSAv, ng/ml/yıl)) hastane bilgi yönetim sistemi (MIAMED) üzerinden mevcut bilgilere bakılarak kaydedildi.

Dahil etme kriterleri;

- Histopatolojik olarak doğrulanmış prostat adenokanser tanılı hastalar
- Küratif amaçlı tedavi öyküsü (prostatektomi, radyoterapi)
- Bilinen uzak metastaz öyküsü olmayan hastalar
- Güncel PSA değerleri ile iki kez konfirme edilmiş biyokimyasal rekürrens bulunması (Radikal prostatektomi sonrası PSA'nın $\geq 0,2$ ng/mL olması, küratif radyoterapi sonrası PSA'nın en alt seviyesinden 2 ng/mL üzerinde yükselmesi, Phoenix kriterleri, 6)

Dışlama kriterleri;

- Uzak metastazı olduğu bilinen hastalar
- Prostat kanseri için küratif tedavi almamış hastalar
- Persiste PSA varlığı (RP sonraki 4-8 hafta içinde PSA $> 0,1$ ng/mL olması, 3)
- Prostat kanseri dışında ikinci bir malignite varlığı

Hastaların TRUS-Bx, var ise RP, var ise TURP operasyonlarına ait patoloji bilgilerine ulaşıldı. Bu bilgilerle Gleason skoru, Gleason Grade değerleri elde edildi.

Hastane bilgi yönetim sistemi (MIAMED) ve T.C. Sağlık Bakanlığı e-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi üzerinden hastaların görüntüleme tarihine en yakın ulaşılabilen PSA değerleri üzerinden Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nin oluşturduğu nomogram (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time) kullanılarak PSAdt 'ay' olarak, PSA hızı (velosite) 'yıl' olarak hesaplandı.

3.2. Ga68-PSMA PET/BT Protokolü

Ga68 radyonüklidi, 30 mCi Ge68 (Germanyum-68) içeren Ge68/Ga68 jeneratöründen sağım ile elde edildi. 25 µg PSMA-617 bileşiği, tam otomatik sentez modülünde Ga68 ile işaretlenerek işaretleme etkinliği ve radyokimyasal saflık radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (radio-HPLC) kullanılarak belirlendi. Ga68 işaretli PSMA konjugatlarının radyokimyasal saflığı $\geq$ % 95 kabul edildi. Radyofarmasötüğün hazırlanması ve kalite kontrolünün ardından hastalara ortalama $3,86 \pm 0,77$ (aralık 3-5) mCi Ga68-PSMA intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra içerisine oral yoldan kullanılabilen kontrast madde eklenmiş yaklaşık 1 lt su içilmesi sağlandı. İntravenöz Ga68-PSMA enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra supin pozisyonunda verteksten uyluk ortasına kadar PET/BT görüntüleme yapıldı.

Tüm hastaların PET/BT görüntülemesi entegre PET/BT cihazı (Biograph 16, Siemens, Erlangen, Germany) ile yapılmış olup aynı seansta eş zamanlı PET ve BT görüntüleri alındı. Anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltme amacıyla tanısal olmayan düşük doz BT (kesit kalınlığı 5 mm, 120 mAs, 130 kV) görüntüleri kullanıldı. Verteksten uyluk ortasına kadar alınan BT görüntülerini takiben yine verteksten uyluk ortasına kadar yaklaşık 7-8 yatak pozisyonu, her yatak pozisyonu için 2 dakika emisyon süresi ile PET görüntüleri alındı. Görüntüler Siemens Syngo.via PET/BT iş istasyonunda rekonstrükte edilerek transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde kaydedildi.

3.3. Ga68-PSMA PET/BT Bulgularının Değerlendirilmesi

PET/BT görüntülemesinde fizyolojik tutulum alanları haricinde, zemin aktivitenin üzerindeki tutulumlar anlamlı kabul edildi. Tutulum saptanan alanlar nondiagnostik BT görüntüleri ile anatomik olarak lokalize edildi.

Görsel değerlendirmede, atenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntülerden çevre ve fizyolojik dokudan ayırt edilen, rölatif veya belirgin artmış aktivite tutulum alanları 0-2 arasında derecelendirildi (0= negatif, 1= mediastinal kan havuzundan düşük şüpheli tutulum, 2= mediastinal kan havuzundan yüksek pozitif tutulum).

Semikantitatif değerlendirmede, pozitif kabul edilen tüm lezyonların sınırları normal komşu yapıların ilgi alanına girmemesine dikkat edilerek aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerden kontrol edilerek belirlendi ve volümetrik ilgi alanları (VOI) çizildi. Çizilen ilgi alanlarının lezyonu tamamen kapsamasına özen gösterildi. VOI içerisinde kalan bölgenin SUVmax (maksimum standartlaştırılmış alım değeri) değerleri kaydedildi.

Bulgular prostat/prostat yatağı, pelvik lenf nodu, abdominal lenf nodu, supradiyafragmatik lenf nodu, kemik ve visseral organ tutulumu olarak kategorize edildi. Bu gruplarda birden çok lezyonu varlığında en yüksek SUVmax değerine sahip olan lezyondan VOI çizilerek değerler alındı.

Ga68 PSMA PET/BT sonuçlarına dayanarak güncel hastalık durumunu pelvis sınırlı hastalık (lokal ve lökorejyonel) ve uzak metastatik (ekstrapelvik lenf nodu, visseral ve kemik metastazı) hastalık olarak sınıflandırıldı. Oligometastatik (≤ 3 lezyon) ve polimetastatik (>3 lezyon) ayırımında Lecouvet ve ark. kriterleri kullanıldı (102).

3.4. Ga-PSMA PET/BT'nin Hasta Yönetimine Etkisi ve Takibi

Görüntüleme sonrası her hasta için sevk eden bölümün (üroloji, tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi) klinik anamnez notlarına ulaşarak hasta takibi yapıldı. Ga68-PSMA PET/BT bulguları, mevcut laboratuvar bulguları, hastanın performansı göz önüne alarak verdikleri tedavi kararları not edildi. Hastaya uygulanan tedavi sonrası PSA'nın %50'den fazla düşmesi tedavi yanıtı olarak değerlendirildi.

Her hastada takip süresi boyunca histopatolojik bulgular, diğer görüntüleme sonuçları, takip görüntüleme ve PSA seviyesi gibi mevcut tüm verilere ulaşarak Ga68-PSMA PET/BT bulgularının doğruluk standardı belirlendi. Mevcut olduğunda histopatolojik bulgular en güçlü kriter olarak kabul edildi. Histopatolojik doğrulama mevcut olmadığında aşağıda belirtilen kriterlerden en az üçünün sağlanması halinde bulgular gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif ve yalancı negatif olarak değerlendirildi;

- Gerçek pozitif için; görüntülemenin pozitif olması, görüntüleme bulguları ile hedefe yönelik tedavi alması, tedavi sonrası PSA yanıtı olması, takip görüntülemelerde lezyon sayı yada boyutunda azalma olması
- Gerçek negatif için; görüntülemenin negatif olması, başka hedefe yönelik tedavi alması ve bu tedavi sonrası PSA yanıtı olması, takip görüntülemelerde değişme olmaması
- Yalancı pozitif için; görüntülemenin pozitif olması, prostat kanser metastazı için atipik lokalizasyon olması, atipik bulgulara yönelik tedavi alması ve PSA yanıtı görülmemesi, başka hedefe yönelik tedavi alması ve PSA yanıtı görülmesi, takip görüntülemede atipik bulgunun stabil seyretmesi
- Yalancı negatif için; görüntülemenin negatif olması, lokal tedavi alması ve PSA yanıtı görülmesi (prostatektomiden sonra BR ile başvuran ve uzak metastatik hastalık kanıtı olmayan prostat kanser hastalarına kılavuzlara göre kurtarma radyasyon tedavisi önerilebilir, 6), takip görüntülemede bu alanda abnormal bulgu gelişmesi

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 24 ile yapıldı. Çalışmada sonuçlar %95 güven düzeyinde değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler kapsamında frekanslar, yüzdelik değerler, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler “Ki-kare testi” ile incelenirken nicel değişkenlerin gruplar açısından karşılaştırılmasında “t-testi” ve “Anova testi” uygulandı. Korelasyon analizlerinde “Spearman korelasyon testi” kullanıldı. Çalışmada seçilen parametreler için kesme değerlerin belirlenmesinde ROC analizi yapıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın 42'si (%72,4) RP sonrası, 16'sı (%28) RT sonrası biyokimyasal rekürrens gösteren prostat kanser hastalarıydı. Hastaların ortalama yaşı 73 ± 8 yıl idi. Hastalara ait yaş, tanı yaşı, BR zamanı, tedavi, patoloji, PSA, PSAdt, PSAvel bilgileri Tablo 4.1A. ve Tablo 4.1B.'de verilmiştir.

Tablo 4.1A. Çalışmaya dahil edilen hastaların numerik özellikleri

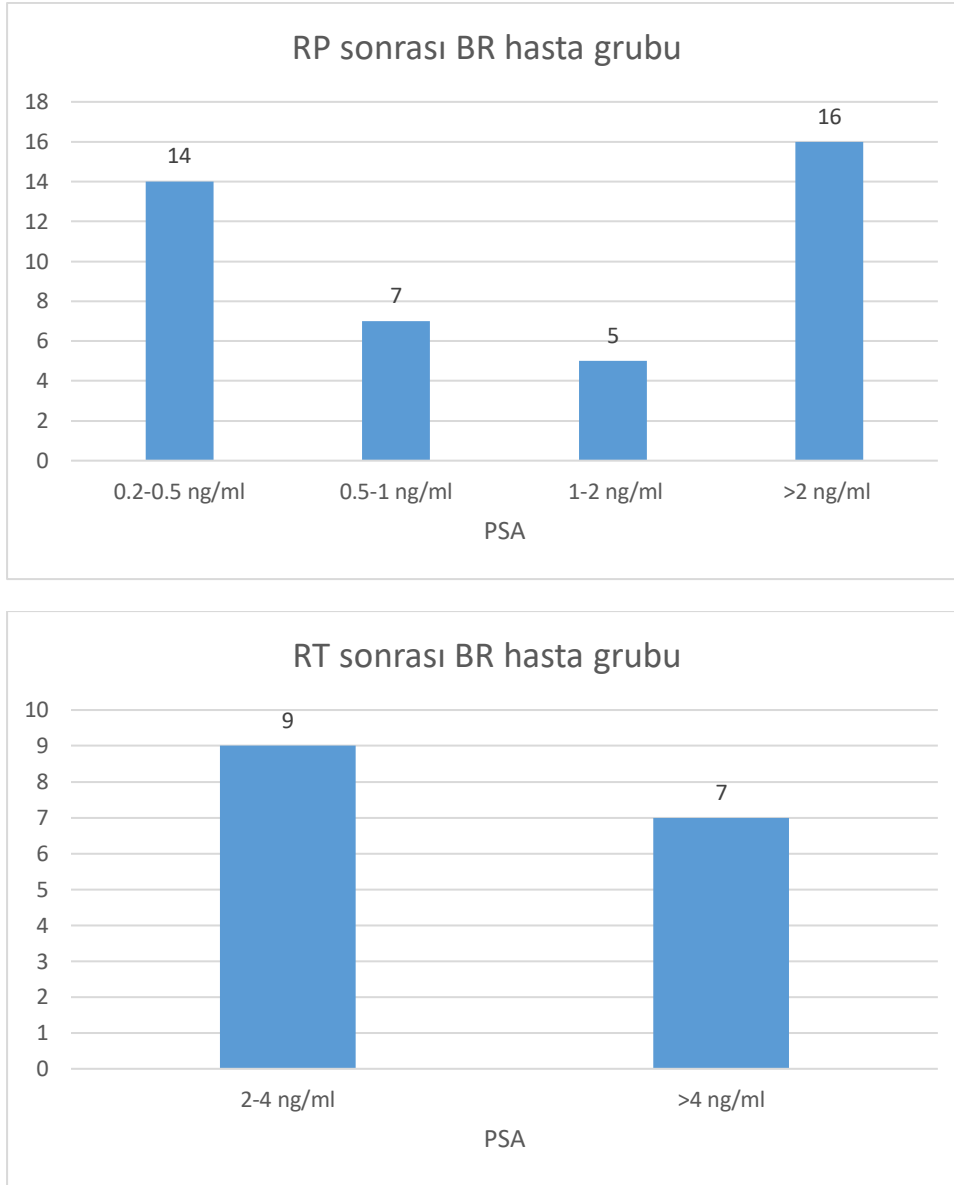
	Ortalama ($\pm$ SS)
Yaş	$73 \pm 8,0$
Tanı üzerinden geçen süre(BR zamanı, yıl)	$10 \pm 3,6$
Tanı yaşı	$68 \pm 7,6$
PET dozu (mCi)	$3,8 \pm 0,7$
Gleason skor	$7,3 \pm 1,0$
PET zamanı PSA değeri (ng/ml)	$7,6 \pm 15,9$
PSAdt (ay)	$11,4 \pm 12,0$
PSA velosite (ng/mL/yıl)	$6,7 \pm 14,5$
PSA-PET arası zaman (gün)	$18,2 \pm 15,7$

Tablo 4.1B. Çalışmaya dahil edilen hastaların kategorik özellikleri

		N	%
Grup	Opere	42	72
	RT	16	28
Alınan tedaviler	Opere	28	48
	Opere+RT±ADT	12	21
	RT±ADT	18	31
ISUP Grade	1	8	18
	2	19	43
	3	4	9
	4	6	14
	5	7	16
ISUP Grade kategorisi	Grade 1-2	27	47
	Grade 3-5	17	29
	Bilinmiyor	14	24
PSA kategorisi	<1 ng/ml	21	36
	1-4 ng/ml	16	28
	>4 ng/ml	21	36

RP sonrası BR grubunda 14 hastanın (%33,3) PSA değeri 0.2-0.5 ng/ml arasında, 7 hastanın (%16,7) 0.5-1 ng/ml arasında, 5 hastanın (%11,9) 1-2 ng/ml arasında ve 16 hastanın (%38,1) 2 ng/ml'nin üzerindeydi. RT sonrası BR grubunda 9 hastanın (%56,2) PSA seviyesi 2-4 ng/ml arasında, 7 hastanın (%43,8) ise PSA seviyesi 4'ün üzerindeydi (Şekil 4.1.).

Şekil 4.1. Hastaların PSA konsantrasyonlarının dağılımı



Tüm hastalarda PSAdt ortalaması $11,4 \pm 12$, RP ve RT sonrası BR hasta gruplarında sırasıyla $7,9 \pm 6,2$ ve $20,2 \pm 17,8$ ay idi. Tüm hastalarda PSAvelosite ortalaması $6,7 \pm 14,5$, RP ve RT sonrası BR hasta gruplarında sırasıyla $8 \pm 16,9$ ve $3,6 \pm 4,8$ ng/ml/yıl idi. Her iki hasta grubunda Gleason skor ortalaması benzerdir (sırasıyla $7,2 \pm 1,0$, $7,4 \pm 1,3$). 14 hastada ISUP grade bilgisine ulaşamadık, diğer hastalarda ISUP Grade 1-2 düşük, Grade 3-5 yüksek olarak kategorilendirildiğinde RP sonrası BR hasta grubunda düşük gradeli hasta sayısı daha fazladır (22'ye 12), RT sonrası BR hasta grubunda ise düşük ve yüksek ISUP grade grubunda 5'er hasta vardır. Hasta grupları arasında Gleason skor, ISUP Grade ve kategorisi, PSA, PSAdt ve PSAvelosite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Biyokimyasal rekürrens izlenen hasta gruplarının laboratuvar ve histopatolojik özellikleri

		Grup												p
		RP sonrası BR (PSA>0,2ng/ml) (n=42)				RT sonrası BR (PSA>2,0 ng/ml) (n=16)				Total (n=58)				
		N	%	Ort	SS	N	%	Ort	SS	N	%	Ort	SS	
GLEASON SKOR				7,2	1,0			7,4	1,3			7,3	1,0	0,648
ISUP Grade kategorisi	Grade 1-2	22				5				27				0,250
	Grade 3-5	12				5				17				
	Bilinmiyor	8				6				14				
PET zamanı PSA değeri				4,7	8,6			15,2	25,9			7,6	15,8	0,131
PSAdt (ay)				7,9	6,2			20,2	17,8			11,4	12,0	0,060
PSA velosite (ng/mL/yıl)				8,0	16,9			3,6	4,8			6,7	14,5	0,241

3 hastada PSMA PET’te şüpheli tutulum mevcuttur (bir hastada pelvik lenf nodu, bir hastada abdominal lenf nodunda, bir hastada kemikte). Şüpheli tutulumlar pozitif tutulum ile birlikte değerlendirildiğinde tüm hastalarda PSMA PET/BT deteksiyon oranı %57 (n=33)’dir. RT sonrası BR hasta grubunda deteksiyon oranı %75 (n=12) olup RP sonrası BR hasta grubundan daha yüksektir (%50, n=21), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.086). Hasta gruplarının PSMA PET/BT bulguları Tablo 4.3 ve Tablo 4.4’te özetlenmiştir. Tüm hastaların %67’sinde (n=20) pelvis sınırlı hastalık izlenirken %33’ünde (n=10) uzak metastaz mevcuttur, bu durum RP sonrası BR hasta grubunda sırasıyla %72 ve %28 (n=13 ve 5) RT sonrası BR hasta grubunda %58 ve %42 (n=7 ve n=5)’dir. RP sonrası BR hasta grubunda 7 hastada (%17) prostat lojunda, 9 hastada (%21) pelvik lenf nodlarında, 2 hastada (%5) abdominal lenf nodlarında, 1 hastada (%2) supradiyafragmatik lenf nodlarında, 2 hastada (%5) visseral organda (karaciğer), 6 hastada (%14) kemikte tutulum izlenirken RT sonrası BR hasta grubunda 8 hastada (%50) prostat lojunda, 3’er hastada (%19) pelvik-abdominal ve supradiyafragmatik lenf nodlarında, 1 hastada (%6) visseral organda (akciğer), 4 hastada

(%25) kemikte tutulum izlenmiştir. Prostat lojunda RT sonrası BR hasta grubunda istatistiksel olarak daha fazla pozitif tutulum izlenirken ($p=0.01$) diğerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.3. Biyokimyasal rekürrens izlenen hastaların Ga-68 PSMA PET/BT sonuçları

		Grup			p
		RP sonrası BR (PSA>0,2ng/ml) (n=42) N (%)	RT sonrası BR (PSA>2,0 ng/ml) (n=16) N (%)	Total (n=58) N (%)	
PET durumu	Negatif	21 (%50)	4 (%25)	25 (%43)	0,086
	Pozitif	21 (%50)	12 (%75)	33 (%57)	
Hastalık yaygınlığı	Pelvis sınırlı	13 (%72)	7 (58)	20 (%67)	0,429
	Uzak metastatik	5 (%28)	5 (%42)	10 (%33)	
Prostat loju	Negatif	35 (%83)	8 (%50)	43 (%74)	0,010
	Pozitif	7 (%17)	8 (%50)	15 (%26)	
Pelvik LN	Negatif	33 (%79)	13 (%81)	46 (%79)	0,822
	Pozitif	9 (%21)	3 (%19)	12 (%21)	
Abdominal LN	Negatif	40 (%95)	13 (%81)	53 (%91)	0,090
	Pozitif	2 (%5)	3 (%19)	5 (%9)	
Visseral	Negatif	40 (%95)	15 (%94)	55 (%95)	0,819
	Pozitif	2 (%5)	1 (%6)	3 (%5)	
Supradyafragmatik LN	Negatif	41 (%98)	13 (%81)	54 (%93)	0,105
	Pozitif	1 (%2)	3 (%19)	4 (%7)	
Kemik	Negatif	36 (%86)	12 (%75)	48 (%82)	0,334
	Pozitif	6 (%14)	4 (%25)	10 (%18)	

Tutulum bölgelerinin ortalama SUVmax değerleri RP ve RT sonrası BR hasta gruplarında sırasıyla prostat lojunda 20,9 ($\pm 9,1$) ve 14,8 ($\pm 11,7$), pelvik lenf nodlarında 16 (± 16) ve 16,6 ($\pm 12,1$), abdominal lenf nodlarında 17,5 ($\pm 16,8$) ve 12,7 ($\pm 7,1$), supradyafragmatik lenf nodlarında 6 ve 36,7 ($\pm 34,5$), visseral tutulumunda 19,8 ($\pm 8,1$) ve 16,5, kemik tutulumunda 13,2 (± 13) ve 28,5 ($\pm 18,2$) olarak hesaplanmıştır. Hasta grupları arasında tutulum bölgeleri ortalama SUVmax değerleri ve hastalık yaygınlık durumu açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Biyokimyasal rekürrens izlenen hastalarda SUVmax değerleri

	Grup						p
	RP sonrası BR (PSA>0,2ng/ml) (n=42)		RT sonrası BR (PSA>2,0 ng/ml) (n=16)		Total (n=58)		
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
Prostat lezyon SUVmax	20,9	9,1	14,8	11,7	17,7	10,7	0,286
Pelvik LN SUVmax	16,0	16,0	16,6	12,1	16,1	14,6	0,954
Abdominal LN SUVmax	17,5	16,8	12,7	7,1	14,6	10,1	0,678
Visseral SUVmax	19,8	8,1	16,5		18,7	6,1	-
Supradyafragmatik LN SUVmax	6,00		36,7		29,0		-
Kemik SUVmax	13,2	13,0	28,5	18,2	19,3	16,3	0,159

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde PSMA PET/BT pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında yaş, tanı üzerinden geçen süre (BR zamanı), önceki tedaviler, PSA ve PSA kategorileri, Gleason skor, ISUP grade kategorisi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. PET pozitif olan hastaların yaş ortalaması PET negatif olan hastalardan yüksektir (75,3'e 70,3 p=0,018). PET pozitif hastalarda tanı üzerinden geçen süre (BR zamanı) daha uzundur (p=0,047). PET pozitif hastalarda PSA düzeyi anlamlı yüksektir (11,8'e 2,1 p=0,010). PSA seviyeleri kategorilendirildiğinde PSA seviyesi <1 ng/ml iken hastaların %23,8'i, PSA seviyesi 1-4 ng/ml arasında iken hastaların %68,8'i, PSA seviyesi 4

ng/ml'in üzerinde iken hastaların %81'inde PSMA PET pozitiftir (p=0,000). PET pozitif olan hastaların Gleason skor ortalaması negatif olanlara göre daha yüksektir (7,5'e 6,9 p=0.046). Düşük ISUP gradeli hastaların %63'ü PET negatif, %37'si PET pozitifken yüksek ISUP gradeli hastaların %23,5'i PET negatif ve %76,5'i PET pozitif bulunmuştur. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,017). Tanı yaşı, PSAdt ve PSAvelosite, hasta grupları arasında (opere/RT) anlamlı fark gözlenmemiştir. Tablo 4.5.'te PET/BT sonucuna göre hastaların analizleri ve sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.5. PET/BT sonuçlarının hastaların klinik, histopatolojik ve laboratuvar özellikleri ile karşılaştırılması

		PET durumu				p
		Negatif		Pozitif		
		Ort.	SS	Ort.	SS	
Yaş		70,3	7,3	75,3	7,9	0,018
Tanı yaşı		66,2	6,2	68,9	8,3	0,183
Tanı üzerinden geçen süre (BR zamanı, yıl)		9,1	4,2	11,0	2,9	0,047
GLEASON SKOR		6,9	0,4	7,5	1,3	0,046
PET zamanı PSA değeri		2,1	3,5	11,8	19,9	0,010
PSAdt (ay)		11,7	12,4	11,2	12,0	0,898
PSA velosite (ng/mL/yıl)		2,3	3,8	9,7	18,1	0,083
		N	%	N	%	
Hasta grubu	RP sonrası BR	21	50,0	21	50,0	0,155
	RT sonrası BR	4	25,0	12	75,0	
Alınan tedaviler	Opere	18	64,3	10	35,7	0,007

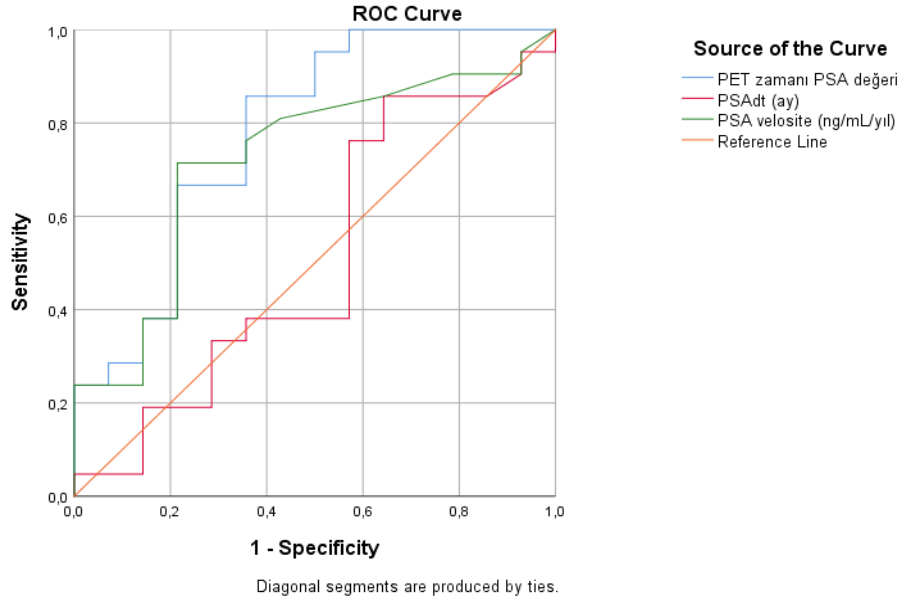
	Opere + RT ± ADT	3	25,0	9	75,0	
	RT ± ADT	4	22,2	14	77,8	
ISUP Grade kategorisi	Grade 1-2	17	63,0	10	37,0	0,017
	Grade 3-5	4	23,5	13	76,5	
	Bilinmiyor	4	28,6	10	71,4	
PSA seviyesi	<1 ng/ml	16	76,2	5	23,8	0,000
	1-4 ng/ml arası	5	31,3	11	68,8	
	>4 ng/ml	4	19,0	17	81,0	

PET pozitif hastalarda PSA değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; ancak PET pozitif olan hastalarda daha hızlı PSAdt ve PSA velosite değerleri izlenmemiştir. PSA, PSAdt ve PSAvelosite değerleri ile ROC analizi yapılarak hesaplanan tanısal değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir. PSA için eşik değer 1,0050 ng/ml , PSAdt için 3,8 ay ve PSAvel için 1.25 mg/ml/yıl olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.6. PSA ve dinamiklerine ait ROC analiz sonuçları

Değişkenler	Area	sh	p	%95 CI		Kesme değeri	Duyarlılık	Özgüllük
				Alt	Üst			
PET zamanı PSA değeri	0,779	0,084	0,006	0,614	0,943	1,0050	0,857	0,643
PSAdt (ay)	0,509	0,105	0,933	0,302	0,715	3,800	0,857	0,357
PSA velosite (ng/mL/yıl)	0,723	0,090	0,027	0,547	0,899	1,250	0,714	0,786

En yüksek AUC değeri olan PSA, diğer iki değişkene göre daha iyi bir tanısal değere sahip olup, PSAdt (ay) ise tanısal değeri en düşük olanıdır.



Şekil 4.2. PSA ve dinamiklerine ait ROC eğrisi

Gleason skor ve PSA'ya göre PSMA tutulum lokalizasyonları incelendiğinde kemik tutulumunun olduğu ve olmadığı gruplar arasında Gleason skor ve PSA açısından anlamlı bir farklılık izlenmiştir. Kemik tutulumu varlığında Gleason skor ortalaması ve PSA daha yüksektir ($p=0,008$ ve $p=0.049$, Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. Farklı anatomik bölge PSMA tutulumları ile Gleason skor ve PSA ilişkisi

		GLEASON SKOR		p	PSA değeri		p
		Ortalama	SS		Ortalama	SS	
Prostat lojunda tutulum	Negatif	7,2	0,8	0,454	5,2	10,1	0,186
	Pozitif	7,6	1,5		14,5	25,4	
Pelvik LN tutulumu	Negatif	7,2	1,0	0,284	7,0	16,5	0,551
	Pozitif	7,6	1,3		10,1	13,1	
Abdominal LN tutulumu	Negatif	7,3	1,0	0,287	5,2	9,5	0,193
	Pozitif	6,5	0,7		32,7	39,3	
Visseral tutulum	Negatif	7,2	1,1	0,493	8,0	16,2	0,493
	Pozitif	7,7	0,6		1,4	1,3	
Supradyafragmatik LN tutulumu	Negatif	7,3	1,1	0,713	5,7	9,7	0,315
	Pozitif	7,0	0,0		33,5	46,2	
Kemik tutulumu	Negatif	7,1	0,9	0,008	3,7	5,4	0,049
	Pozitif	8,4	1,1		26,2	31,2	

ISUP Grade kategorisine göre PSMA tutulum lokalizasyonları incelendiğinde visseral tutulum ($p=0.022$), supradyafragmatik LN tutulumu ($p=0.036$) ve kemik tutulumu ($p=0.026$) ile ISUP Grade kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Farklı anatomik bölge PSMA tutulumları ile ISUP grade ilişkisi

		ISUP Grade kategorisi						p
		Grade 1-2		Grade 3-5		Bilinmiyor		
		N	%	N	%	N	%	
Prostat lojunda tutulum	Negatif	21	77,8	12	70,6	10	71,4	0,839
	Pozitif	6	22,2	5	29,4	4	28,6	
Pelvik LN tutulumu	Negatif	24	88,9	12	70,6	10	71,4	0,243
	Pozitif	3	11,1	5	29,4	4	28,6	
Abdominal LN tutulumu	Negatif	25	92,6	17	100,0	11	78,6	0,102
	Pozitif	2	7,4	0	0,0	3	21,4	
Visseral tutulum	Negatif	27	100,0	14	82,4	14	100,0	0,022
	Pozitif	0	0,0	3	17,6	0	0,0	
Supradyafragmatik LN tutulumu	Negatif	27	100,0	16	94,1	11	78,6	0,036
	Pozitif	0	0,0	1	5,9	3	21,4	
Kemik tutulumu	Negatif	26	96,3	13	76,5	9	64,3	0,026
	Pozitif	1	3,7	4	23,5	5	35,7	

Farklı bölgelerdeki SUVmax değerleri ile Gleason skoru ve PSA korelasyonu Tablo 4.9’ da gösterilmiştir. Gleason skoru ile prostat lezyon SUVmax arasında orta derecede pozitif korelasyon ($r=0.533$), visseral SUVmax arasında zayıf pozitif korelasyon ($r = 0,315$) olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p >0.05$). PSA değeri ile pelvik LN SUVmax arasında çok zayıf pozitif bir korelasyon görülmüş ancak bu korelasyon anlamlı değildir ($r = 0,102$,

p=0,753). PSA ile kemik SUVmax arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü pozitif korelasyon izlenmiştir (r = 0,748, p=0,013).

Tablo 4.9. Farklı bölgelerdeki SUVmax değerleri ile Gleason skoru ve PSA korelasyonu

		GLEASON SKOR	PET zamanı PSA değeri
Prostat lezyon SUVmax	r	0,533	-0,318
	p	0,091	0,249
Pelvik LN SUVmax	r	-0,293	0,102
	p	0,482	0,753
Visseral SUVmax	r	0,315	-0,544
	p	0,796	0,634
Kemik SUVmax	r	-0,491	0,748
	p	0,401	0,013

Hastalık yaygınlığı ile klinik, patolojik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.10’da verilmiştir. Buna göre hastalık yaygınlığı ile PSA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,034). Uzak metastatik hastaların PSA ortalaması 24,9 ng/ml, pelvis sınırlı hastaların 6,9 ng/ml’dir. Uzak metastatik hastalarda PSA değeri belirgin şekilde yüksek izlenmiştir. Bunun dışında PSAdt ortalamaları açısından anlamlı farklar saptanmasa da özellikle tutulumun arttığı durumlarda (metastatik durum, pozitif tutulumlarda) PSAdt değerinin daha kısa olduğu dikkat çekmiştir. Metastatik odak sayısı ile yaş, BR zamanı, Gleason skor, PSA, PSAdt ve PSAvelosite arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.10. Hastalık yaygınlığı ile klinik, patolojik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hastalık yaygınlık durumu						
	Pelvis sınırlı		Uzak metastatik		Yanlış pozitif		P
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS	
Yaş	75,8	6,5	73,5	10,0	77,7	10,7	0,061
BR zamanı (yıl)	10,9	2,8	10,6	3,4	12,7	2,1	0,568
Gleason skor	7,4	1,4	8,2	1,2	6,5	0,7	0,270
PSA	6,9	9,9	24,9	30,3	0,8	0,5	0,034
PSAvelosite (yıl)	9,7	22,1	12,3	12,4	0,6	0,5	0,740
PSAdt (ay)	12,8	13,8	7,5	9,3	14,4	10,6	0,623

Opere grupta 2 hastada izlenen visseral (karaciğer) tutulum yanlış pozitif tutulum olarak değerlendirilmiştir. Hastaların birinde yapılan biyopsi sonucunun reaktif hepatit ve kronik kolestaz olması nedeniyle malignite dışlanmıştır. Diğer hastada ise kısa sürede PSA seviyesinin düşmesi ve takip görüntülemeye kaybolması nedeniyle ön planda metastaz kabul edilmemiştir.

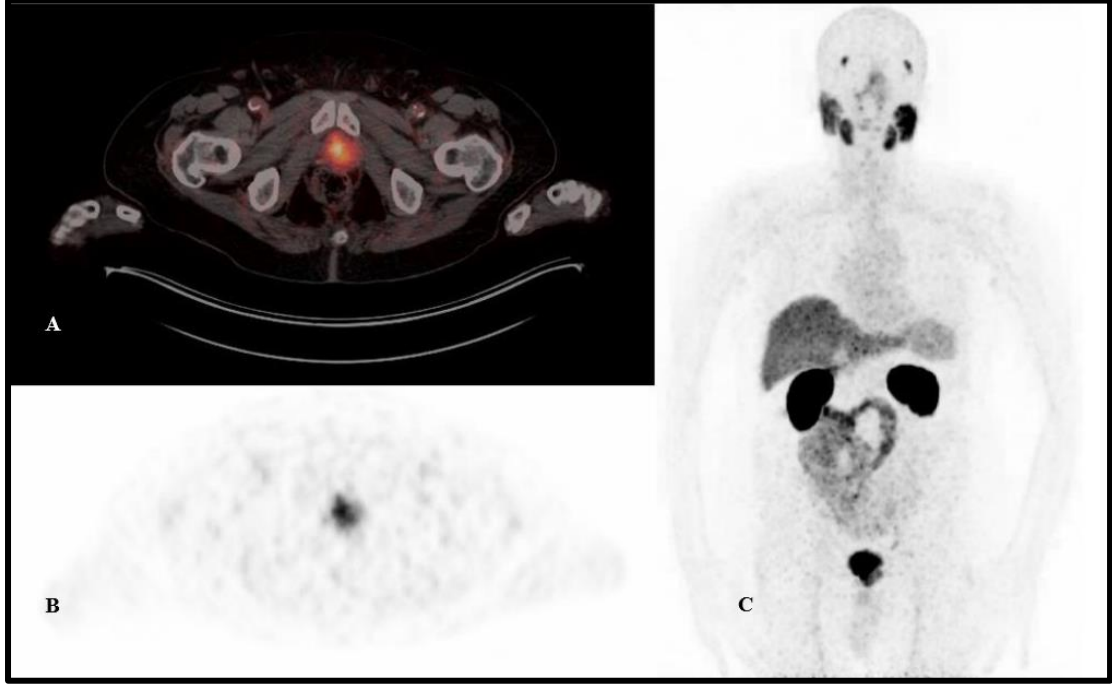
Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın PSMA PET'i negatif, 30 hastanın ise pozitif. 3 hastada ise PSMA PET bulguları şüpheliydi. Bunlardan biri çölyak gangliyon, biri nonspesifik kemik tutulumu (takipte PSA düzeyi tedavisiz negatifleşen), bir diğeri ise gerçek pozitif pelvik lenf nodu idi.

Hastaların elde edilen klinik/laboratuvar ve varsa histopatolojik verilerine dayanarak elde edilen doğruluk standardına göre bulguların % 51,7'si (n=30) gerçek pozitif, %19'u (n=11) gerçek negatif, %5,2 (n=3) yalancı pozitif, %19'u (n=11) yalancı negatif olarak değerlendirilmiştir. 3 hastanın ise takip verilerine ulaşılamamıştır. Bahsedilen 3 hasta verileri dışlandığında PSMA PET/BT'nin hesaplanan sensitivite, spesivite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %73,2, %78,6, %90,9, %50'dir.

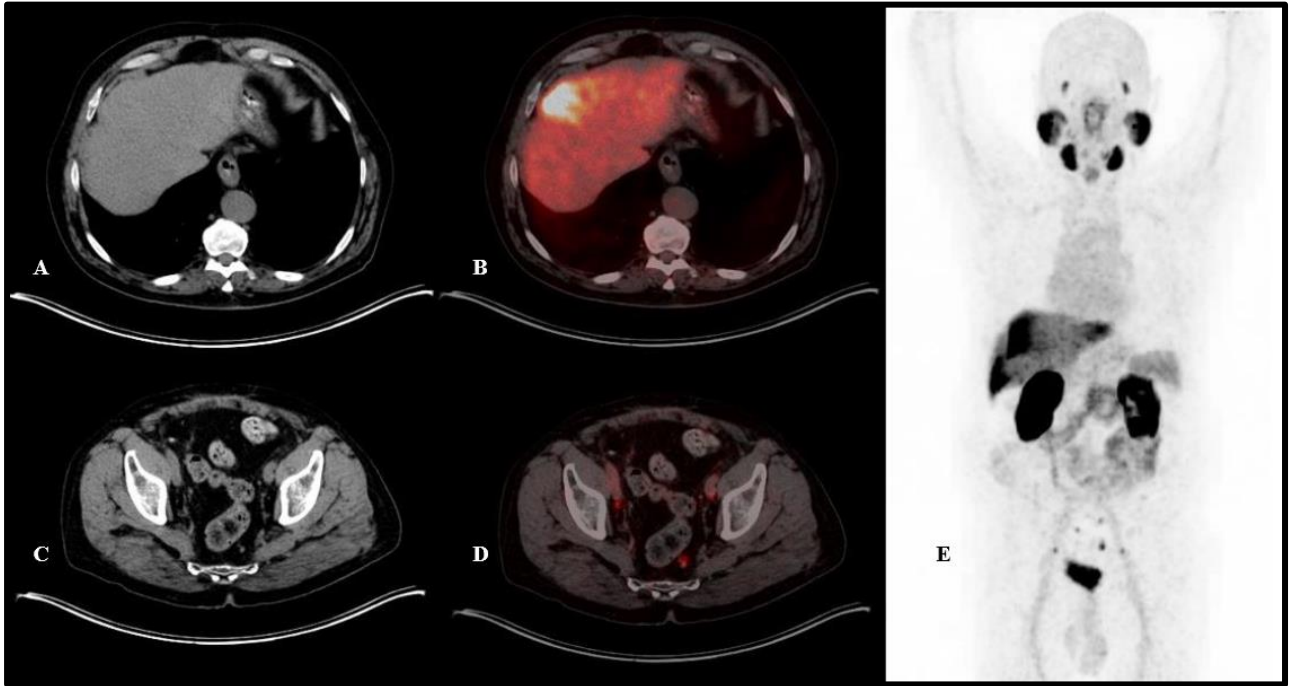
PSMA PET'i negatif olan 12 hastaya takip, 7 hastaya RT ± ADT, 4 hastaya ADT kararı verilmiştir, 2 hastanın ise takip kararına ulaşılamamıştır. Takip kararı verilen diğer 2 hastanın PET tutulumu şüpheliydi (gangliyon ve nonspesifik kemik tutulumu). Toplamda takip kararı verilen 14 hastanın 10'unda PSA'da azalma, 2'sinde PSA artışı görüldü. PSA artışı izlenen

hastalara salvage RT± ADT uygulanmış ve %50'den fazla PSA yanıtı görülmüştür. Kalan 2 hastanın birinde PSA düzeyi aynı düzeyde seyretmiştir, diğerinin PSA yanıtı ise bilinmemektedir.

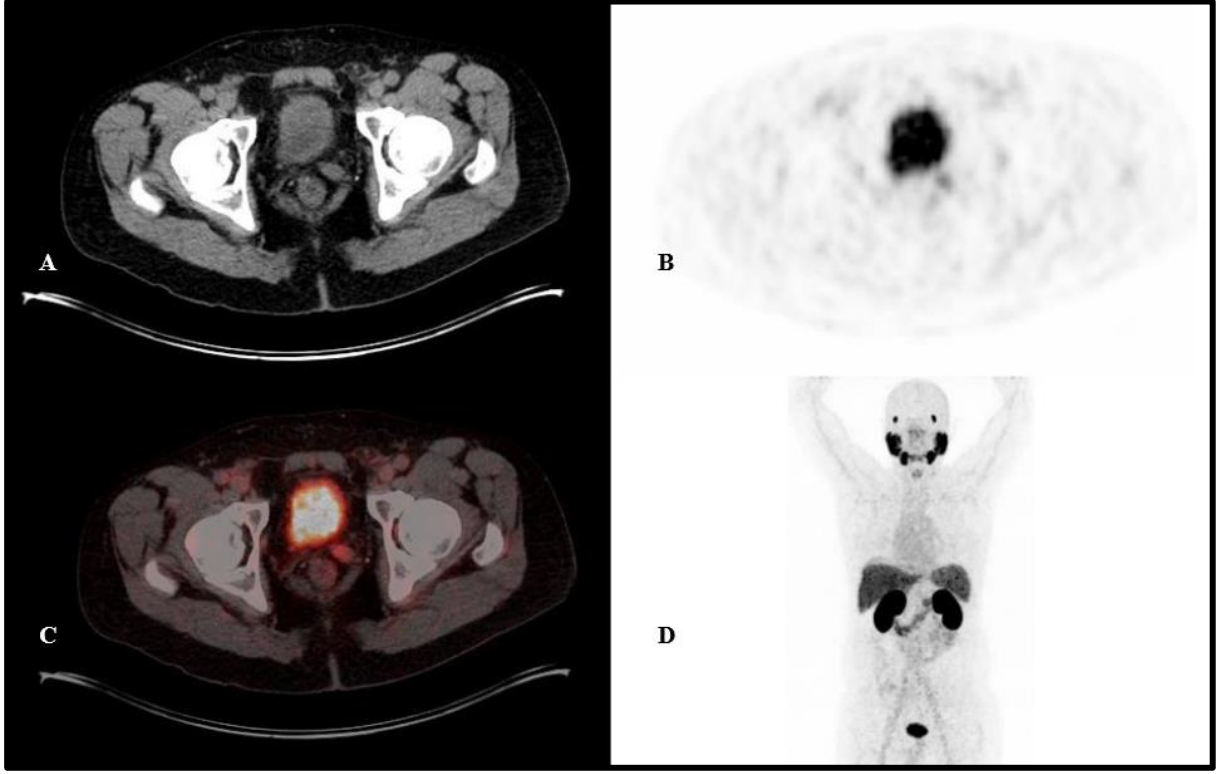
Pelvis sınırlı hastalığı olan 7 hastada salvage RT ± ADT, 10 hastada ADT, 1 hastada KT (dosetaksel) tedavi kararı verilmiş olup 2 hastanın ise tedavi kararı bilinmemektedir. Uzak metastatik hastalığı olan 3 hastada KT± ADT, 5 hastada ADT, 1 hastada palyatif torakal RT+ ADT kararı verilmiş olup bir hastada bilinmemektedir (oligometastatik olan 3 hastanın 2'sinde ADT, birinde palyatif torakal RT+ ADT; polimetastatik olan 7 hastanın 3'ünde KT± ADT, 3 hastada ADT (biri KT almak istemediği için) kararı verilmiştir, diğer hastanın tedavi kararına ulaşılammıştır).



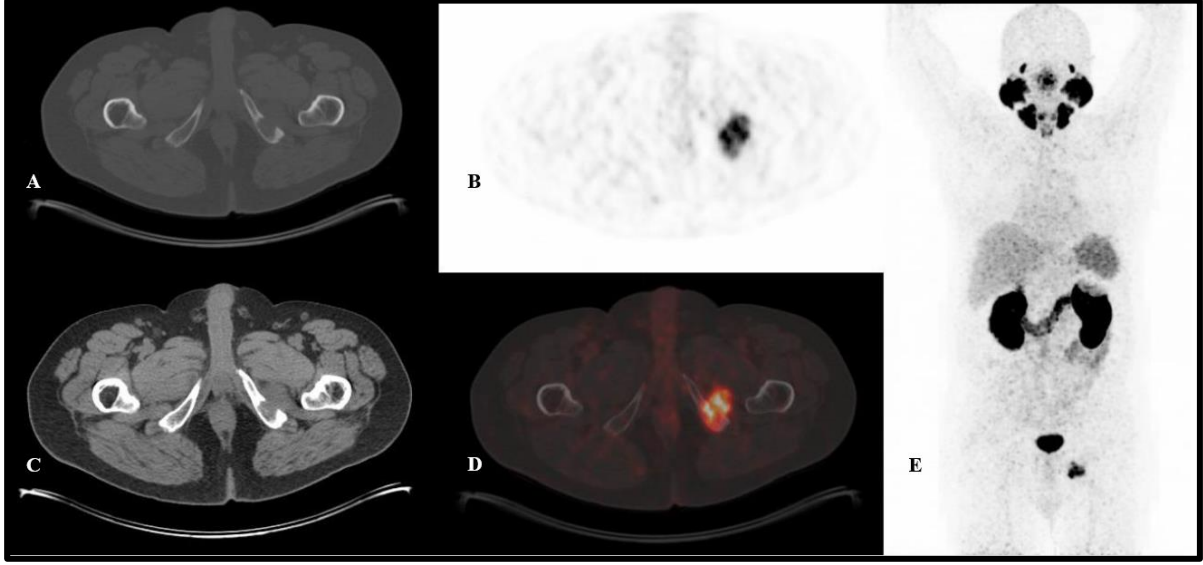
Şekil 4.3. 84 yaşında opere prostat kanser (Gleason skor:7, ISUP grade:2) hastasına ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri. Postoperatif 5.yılda PSA nüksü (PSA:10,59 ng/ml, PSAdt:1,6 ay, PSAvel:78,9 ng/ml/yıl) gelişmesi nedeniyle yeniden evreleme amaçlı Ga68-PSMA PET/BT tetkiki yapıldı. Prostatektomi lojunda solda PSMA pozitif nüks kitle izlendi (SUVmax: 26,3). Hastaya pelvik radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası görüntülerinde lokal nükste gerileme izlendi ancak yeni kemik metastazları gelişti (burada gösterilmedi). Kemoterapi, palyatif RT ve Lu177-PSMA tedavisi alan hasta tanıdan 8 yıl sonra vefat etti. Aksiyal pelvik füzyon PET/BT ve PET görüntüsü (A, B), maksimum yoğunluk projeksiyon (MIP) görüntüsü (C)



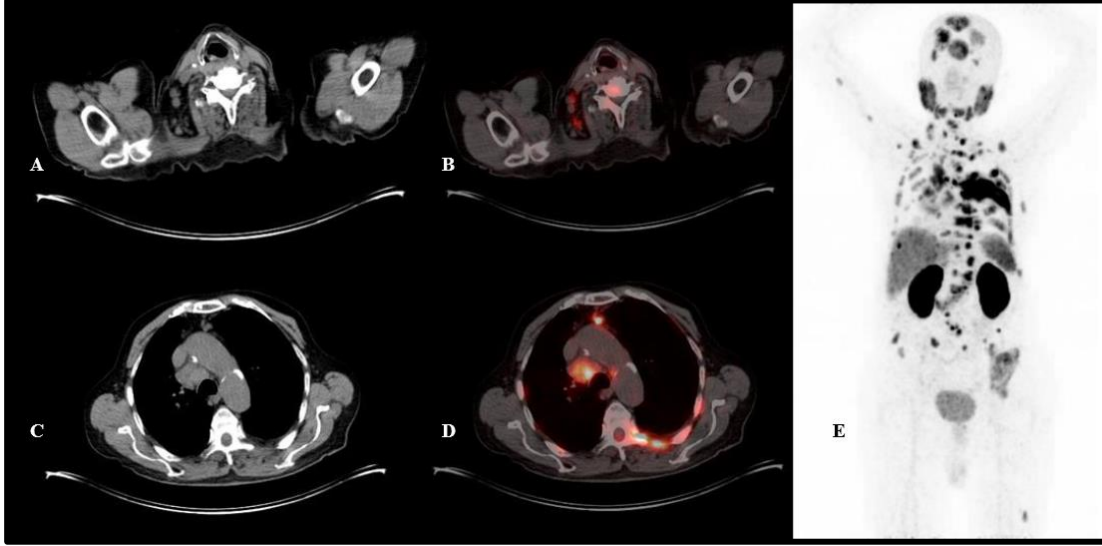
Şekil 4.4. 77 yaş opere prostat kanser hastasına (Gleason skor:8, ISUP grade:4) ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri. Postoperatif 7.yılda biyokimyasal rekürrens (PSA: 0,42 ng/ml, PSAdt:20,7 ay, PSAvel:0,1 ng/ml/yıl) gelişmesi nedeniyle yeniden evreleme amacıyla Ga68-PSMA PET/BT tetkiki yapıldı. Karaciğerde izlenen yamasal yoğun PSMA tutulum (SUVmax: 25,5, A ve B) alanlarına yönelik yapılan MRG’de düzensiz sınırlı zayıf kontrast enhansmanı gösteren diffüzyon değişikliğine neden olan alanlar izlenmiş olup biyopsi sonucu reaktif hepatit ve kronik kolestaz olması nedeniyle metastaz dışlandı. Tedavi yanıt değerlendirme Ga68-PSMA PET/BT’de karaciğer tutulumları benzerdi (burada gösterilmedi). Pelvik ve pararektal metastaz olarak değerlendirilen milimetrik lenf nodları izlendi (SUVmax: 14,5, C ve D). Androjen deprivasyon tedavi sonrası görüntülerde lenf nodlarında tedavi yanıtı izlendi. Postoperatif 11. yılda serebral hemoraji nedeniyle vefat etti. Karaciğer düzeyinde aksiyal abdomen BT ve füzyon PET/BT görüntüsü (A, B), aksiyal pelvik BT ve füzyon PET/BT görüntüsü (C ve D), maksimum yoğunluk projeksiyon (MIP) görüntüsü (E)



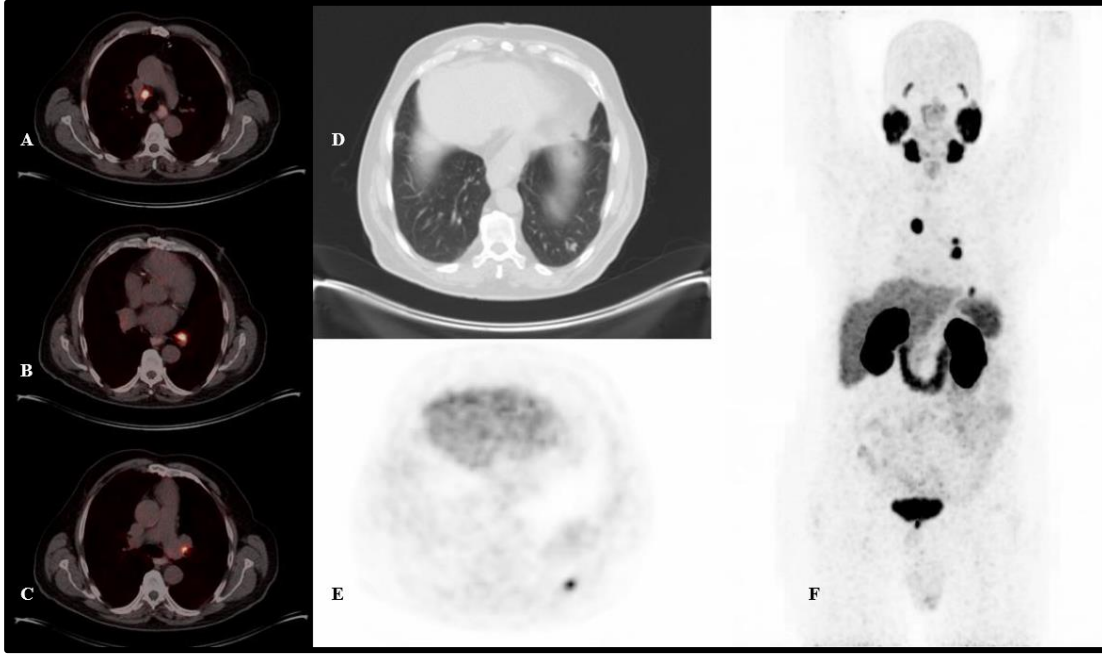
Şekil 4.5. 71 yaş opere prostat kanser hastasına (Gleason skor:6, ISUP grade:1) ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri. Postoperatif 3.yılda biyokimyasal nüks (PSA:3,65 ng/ml, PSA'dt: 9,4 ay, PSAvel: 2,5 ng/ml/yıl) gelişmesi üzerine Ga68-PSMA PET/BT çekimi yapıldı. Sol seminal vezikülde PSMA pozitif (SUVmax: 9) metastatik olduğu düşünülen nodüler lezyon izlendi. Yapılan pelvik MRG'de lezyonu metastatik olarak yorumladı. Radyoterapi ve ADT sonrası PSA yanıtı görüldü. Aksiyal pelvik BT, PET ve füzyon PET/BT görüntüsü (A, B, C), maksimum yoğunluk projeksiyon (MIP) görüntüsü (D)



Şekil 4.6. 72 yaş opere prostat kanser hastasına (Gleason skor:9, ISUP grade:5) ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri. Radikal prostatektomi ve adjuvan RT'den 3 yıl sonra PSA nüksü (PSA: 44,11 ng/ml) gelişen hastaya yeniden evreleme amacıyla Ga68-PSMA PET/BT tetkiki yapıldı. Sol iskiümde yumuşak doku komponenti olan PSMA pozitif litik metastatik lezyon izlendi (SUVmax: 22). Kemik ve yumuşak doku penceresinde aksiyal pelvik BT, PET ve füzyon PET/BT görüntüsü (A, B, C), maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntüsü (D)



Şekil 4.7. 85 yaşında küratif radyoterapi almış prostat kanseri hastasına ait Ga68- PSMA PET/BT görüntüleri. Postterapi 9.yılda PSA nüksü (PSA:100 ng/ml) gelişmesi nedeniyle yeniden evreleme amaçlı yapılan Ga68-PSMA PET/BT görüntülerinde servikal ve torakoabdominal PSMA pozitif lenf nodları (abdominal SUVmax:5,5, supradiyafragmatik SUVmax: 18,7, A ve B), PSMA pozitif sklerotik kemik lezyonları (SUVmax: 53,7, C) gözlemlendi ve multipl metastaz ile uyumlu olduğu düşünüldü. Aksiyal servikal BT ve füzyon PET/BT görüntüsü (A ve B), aksiyal toraks BT ve füzyon PET/BT görüntüsü (C ve D), maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntüsü (E)



Şekil 4.8. 74 yaşında küratif radyoterapi almış prostat kanseri (Gleason skor:7, ISUP grade:3) hastasına ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri. Postterapi 6.yılda biyokimyasal rekürrens (PSA:2,83 ng/ml, PSAdt: 5,3 ay, PSAvel:2,8 ng/ml/yıl) izlenen hastaya Ga68-PSMA PET/BT çekimi yapıldı. Artmış PSMA reseptör aktivitesi gösteren mediastinal lenf nodları (SUVmax: 76,4, A, B, C) ve sol akciğerde PSMA pozitif nodül (SUVmax: 16,5, D ve E) izlenmiş olup metastaz lehine değerlendirildi. Hastaya androjen blokajı başlandı ve PSA yanıtı izlendi. Aksiyal toraks BT görüntüleri (A, B, C), akciğer penceresinde aksiyal torakal BT (D) ve aynı düzeyde PET görüntüsü (E), maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntüsü (F)

5.TARTIŞMA

Ga68-PSMA PET/BT prostat kanser evrelemesinde, tedavi yanıt değerlendirmesinde ve yeniden evrelemede giderek artan sıklıkla başvuru bir görüntüleme yöntemidir.

Radikal prostatektomi ve radyoterapi sonrası PSA nüksü sıklıkla görülmektedir. Biyokimyasal rekürrens, RP sonrası serum PSA değerinin 0,2 ng/ml'nin üzerine çıkması, RT sonrası PSA'nın en düşük değerden 2 ng/ml den fazla artması olarak tanımlanır. Bu hastalarda esas amaç tedavi yaklaşımını etkileyebileceğinden (103), lokal ve sistemik hastalığın ayrımını yapmaktır. Ga68-PSMA PET/BT düşük PSA seviyelerinde bile diğer konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin bulamadığı nüks bölgelerini görüntüleyebilir.

Yayınlanan veriler, olumlu prognostik özelliklere sahip (ISUP ≤ 2 , pT2 evresi, negatif cerrahi sınırlar, PSAdt > 12 ay; BR aralığı > 18 ay) klinik olarak anlamlı bir nüks yaşamayabilecek çok sayıda BR hastasının bulunduğunu göstermektedir (104). Karşılanmamış klinik ihtiyaçlardan birisi de kurtarma radyasyon tedavisinden ve sürveyansa dayalı bir yaklaşımdan yararlanabilecek BR hasta grubunun belirlenmesidir.

Bu çalışmada biyokimyasal rekürren prostat kanser hastalarında nüks hastalığın lokalizasyonu ve tespitinde Ga68-PSMA PET/BT'nin etkinliğini değerlendirdik. Çalışma grubumuz, 42 RP sonrası ve 16 RT sonrası biyokimyasal rekürrenli hastadan oluşuyordu.

Çalışma grubunda (ortalama PSA 7,6 ng/ml, aralık 0,24-100 ng/ml) değerlendirilen biyokimyasal rekürrens hastaların sonuçlarına göre Ga68- PSMA PET/BT hasta bazlı deteksiyon oranı %57 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürdeki çoğu yayın ile benzerdir (104-107); ancak literatürde Ga68-PSMA PET/BT deteksiyon oranının daha yüksek (7, 108-110) ve daha düşük olduğu yayınlar da mevcuttur (111).

3693 hasta ve 24 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde (primer ve rekürren hastalık) PSA'nın pozitif PSMA PET taramasının öngörücüsü olduğu sonucuna varılmış, artan PET öncesi PSA düzeyleri Ga68-PSMA PET pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (99). Bu metaanalize göre PSA düzeyi 0,2–0,49 ng/ml , 0,5–0,99 ng/ml, 1,00–1,99 ng/ml ve >2,00 ng/ml olduğunda PSMA PET/BT pozitiflik oranları sırasıyla %45, %59, %75 ve %95'tir. RP sonrası çalışmalar ayrı değerlendirildiğinde 1-1,99 ng/ml PSA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha yüksek pozitiflik oranı izlenmiştir (%82'ye %64). Bir başka çalışmada 0–0,19 ng/ml, 0,20–0,99 ng/ml, 1,00–1,99 ng/ml ve ≥ 2 ng/ml PSA kategorileri için, PSMA PET/BT deteksiyon oranları sırasıyla %21, %41, %91 ve %92'dir (112). Literatürde başka çalışmalarda da PSMA PET/BT pozitifliği ile PSA seviyesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bildirilmiştir (106, 107, 109, 112). Bizim çalışmamızda da PSMA PET pozitif hastalarda PSA düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte PSA seviyesi arttıkça PSMA PET/BT deteksiyon oranında artış saptanmıştır (<1 ng/ml, 1-4 ng/ml ve >4 ng/ml PSA değerlerinde sırasıyla %23,8 %68,8, %81). Bu açıdan çalışma sonuçları literatür ile uyumludur. Çalışmadaki hasta popülasyonun heterojen dağılması nedeniyle literatürdeki çoğu yayındaki olduğu gibi PSA seviyeleri 0,2-0,5 ng/ml, 0,5-1 ng/ml , 1-2 ng/ml ve >2 ng/ml olarak kategorilendirilemiş ve çok düşük PSA değerlerinde PSMA PET/BT deteksiyonu araştırılamamıştır.

Çalışmada düşük PSA değerlerinde (<1 ng/ml) %23,8'lik bir oranla da olsa nüks bölgesi gösterilebilmiştir. Bu oran Ceci ve arkadaşlarının yaptığı 332 hastadan, Verburg ve arkadaşlarının 155 hastadan elde ettiği %44'lük orandan düşüktür (105, 113). Bunun nedeni

çalışmalara dahil edilen hasta sayısı farklılığı olabilir. Bizim çalışmamızda düşük PSA değerindeki 11 hastanın 3'ünde pelvik nüks bölgesi tespit edilmiş, bu hastalar dahil 8 hastaya pelvik radyoterapi uygulanmıştır. Çalışma grubunda düşük PSA hasta grubunda uzak metastatik hasta yoktur. Ancak bu hastalarda uzak metastaz olabileceği ve bu hastalarda pelvik kurtarma radyoterapisinin uygun bir tedavi seçeneği olmayabileceği unutulmamalıdır.

Ceci ve arkadaşlarının 70 hasta ile yaptığı bir çalışmada 68Ga-PSMA PET/BT pozitif ve negatif hastalar arasında PSA düzeyi (pozitif hastalarda daha yüksek) ve PSAdt (pozitif hastalarda daha hızlı kinetik) açısından anlamlı farklar bulunmuştur. Bunun dışında PSAdt'nin pozitif PSMA PET taraması ve uzak lezyon saptanmada anlamlı bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. ROC analizinde ise PSAdt için 6,5 ay (EAA: 0,868, %95 Güven Aralığı: 0,767 – 0,969) ve PSA için 0,83 ng/mL (EAA: 0,764, %95 Güven Aralığı: 0,647 – 0,882) eşik değerleri bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda PSMA PET/BT pozitif ve negatif hastalarda PSA ile arasında ilişki izlenmiş ancak PSAdt ve PSA velosite arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bunun yanında ROC analizinde PSA eşik değeri %86 duyarlılık ve %64 özgüllük ile 1,005 olarak bulunmuştur (EAA: 0,779, %95 Güven Aralığı: 0,614 - 0,943). PSAdt için eşik değeri %86 duyarlılık ve %36 özgüllük ile 3,8 ay (EAA: 0,509, %95 Güven Aralığı: 0,302 – 0,715) ve PSA velosite için eşik değeri %71 duyarlılık ve % 79 özgüllük ile 1,25 ng/ml/yıl (EAA: 0,723, %95 Güven Aralığı: 0,547 – 0,899) olarak bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmaya dahil edilen 35 hastada PSA kinetikleri hesaplanabilmiştir. Bu durum çalışmamızda PSMA PET/BT pozitif ve negatif hastalarda PSA kinetiklerinin ve hesaplanan eşik değerinin istatistiksel anlamlı olmamasına neden olmuş olabilir.

Verburg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PSA düzeyi yüksek olan hastalarda lokal prostat tümörü, ekstrapelvik lenf nodu ve kemik metastazı oranları daha yüksek gözlenmiştir. Daha kısa PSAdt pelvik ve ekstrapelvik lenf nodu, kemik metastazı, visseral metastaz; yüksek Gleason skoru pelvik lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Hem PSA hem de PSAdt, tarama pozitifliğinin ve ekstrapelvik lenf nodu metastazının; PSAdt ise kemik metastazlarının tek bağımsız belirteci olarak bulunmuştur (113). Bizim çalışmamızda kemik tutulumu varlığında PSA ve Gleason skor ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Bunun dışında uzak metastatik hastalarda PSA değeri belirgin yüksek izlenmiştir (ortalama 24,86'ya 6,9). PSAdt açısından fark saptanmasa da uzak metastatik hastalarda ve pozitif tutulumlarda daha kısa olduğu gözlenmiştir.

Perera ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı metaanalizde genel pozitiflik oranları prostat yatağında %28, pelvik lenf nodlarında %38, ekstrapelvik lenf nodlarında %13, kemikte %22 ve visseral organlarda %5 idi (99). Bizim çalışmamızda da en fazla tutulum bölgeleri bu metaanalizle uyumlu olarak prostat loju (n=15, %26), pelvik lenf nodları (n=12, %21) ve kemik (n=10, %18) idi. Aynı metaanalizde radyoterapi sonrası grupta prostatektomize hastalara kıyasla prostat yatağında istatistiksel olarak daha fazla pozitiflik bulunmuştur (%52'ye karşı %22). Bu çalışmada da prostat lojunda RT sonrası BR saptanan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla tutulum gözlenmiş olup literatürle uyumludur. Bu durum minimal rezidü kaynağının cerrahi olarak uzaklaştırılmamasına bağlı olabilir. Gene aynı metaanalizde evreleme ve yeniden evrelemeyi içeren yayınlara göre PSMA PET/BT pozitifliği ile Gleason skor arasında anlamlı fark izlenmese de Gleason skoru 7 olan hastalarda pozitiflik %72 iken, Gleason skoru 8 olan hastalarda bu oran %80'di. Bizim çalışmamızda PET pozitif hastalarda Gleason skor ortalaması daha yüksek gözlenmiştir. Bunun yanı sıra yüksek ISUP gradeli hastalarda daha fazla pozitiflik saptanmıştır. Buna benzer şekilde Celli ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan çalışmasında ISUP kategorileri klinik nüks için tek önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır. ISUP grade 4-5'te grade 1-2 ve

3'e göre daha fazla klinik relaps bildirilmiştir (104). Bu çalışmada düşük ISUP gradeli hastalarda rekürrenssiz sağkalımda benzer şekilde daha uzundur (grade 1-2'de 20,5 ay; grade 3'te 12,6 ve grade 4-5'te 12,1). Bizim çalışmamızda yüksek ISUP gradeli hastalarda uzak metastatik evrenlenmeye neden olan supradiyafragmatik lenf nodu ve kemik tutulumu daha fazla izlenmiştir.

Ertürk ve arkadaşlarının opere olmamış 61 prostat kanseri hastasının PSMA PET/BT bulguları ile ALP, LDH ve PSA ilişkisini değerlendirdiği çalışmasında prostat SUVmax ile PSA arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunun dışında yüksek ALP seviyeleri ile serum PSA ve yaygın kemik metastazı ile anlamlı korelasyon izlenmiştir (114). Bir başka çalışmada prostat SUVmax ile ISUP grade arasında korelasyon bildirilmiştir (115). Bizim çalışmamızda ise prostat loju SUVmax ile PSA ve Gleson skor arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Korelasyon analizinde sadece PSA ve kemik SUVmax arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.

PSMA PET/BT'nin toplam duyarlılık ve özgüllüğü lezyon bazında sırasıyla %75 ve %99, hasta bazında ise %77 ve %97 olarak hesaplanmıştır (99). Bizim çalışmamızda hesaplanan sensitivite değeri %73 olup benzer seviyededir, ancak spesivite değeri daha düşüktür (%78,6). Çalışmada hesaplanan diğer tanısal performans parametreleri pozitif prediktif değer (%90,9) ve negatif prediktif değer (%50). Spesivite ve negatif prediktif değerlerin literatüre kıyasla düşük olmasının nedeni çalışmamızda tanısal performans hesaplanmasında kullanılan doğruluk standardının büyük çoğunlukla histopatolojik konfirmasyonla değil, PSA ve diğer görüntüleme yöntemlerine dayanan klinik takip ile yapılması olabilir. Ancak sensitivite ve pozitif prediktif değerlerin yüksek olması nedeniyle PSMA PET/BT'nin biyokimyasal rekürrenste büyük oranda hastalık lokalizasyonunu sağladığını söyleyebiliriz. Bu çalışmada yanlış negatif olarak değerlendirilen 11 hastanın 9'unda RT ve/veya ADT sonrası PSA'da negatifleşme, diğer 2 hastanın takiplerinde PSA artışı belirginleştikten sonra salvage RT sonrası PSA'da düşüş görülmüştür.

Çalışmada yanlış negatif olarak değerlendirilen 11 hastanın 9'unda PSA değeri 1 ng/ml'nin altındadır. Bunların 6'sında PSA değeri 0,2-0,5 ng/ml arasındadır. Bir hastada (postoperatif 5.ay) takip PSA değeri 33,9 ng/ml olup tedavi almaksızın PSMA PET zamanı kontrol PSA değerinin 16 ng/ml'ye düşmesi nedeniyle bu durumun laboratuvar hatası yada postoperatif dalgalanmaya sekonder olabileceği düşünülmüştür. Kalan son hastanın PSA değeri ise 4,77 ng/ml'dir.

Çalışmada şüpheli tutulum olarak değerlendirilen 3 hastanın 2'sinde unspezifik kemik tutulumu ve çölyak gangliyon tutulumu mevcut idi. 2022 yılında yapılmış çok merkezli, biyokimyasal rekürrensin araştırıldığı 298 hastadan oluşan bir retrospektif kohort analizinde (son tanı analizine uygun 53 hasta, 81 pozitif kemik lezyonu) Ga68-PSMA PET sonuçları değerlendirilmiştir (116). Buna göre çoğu kemik tutulumu benign lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Hastaların %32,9'unda kemik tutulumu izlenmiş olup metastaz oranı %34,6 (28/81 lezyon)'dır. Başlangıçtaki Gleason skoru ≥ 8 , nüks yaşı ≤ 71 ve SUVmax $> 6,21$ olması prostat kanser metastazının bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur. Yakın zamanlı 348 hasta ile yapılmış retrospektif analizde ise unspezifik kemik tutulumu %51,4 oranında görülmüştür ve en sık lokalizasyonu kosta ve pelvistir (117). F18-PSMA ve Ga68-PSMA ile yapılmış bir başka çalışmada (118) her iki radyofarmasötik ile benzer metastaz saptama oranları bulunmuştur (n=72'ye 64). Unspesifik kemik tutulumu F18-PSMA PET/BT'de Ga68-PSMA PET/BT'ye göre daha fazla görülmüştür (%34,2'ye %16,7). Metastaz ve unspezifik kemik tutulumu deteksiyonunda PSA grupları arasında (<1 , 1-5, >5 ng/ml) anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada biyokimyasal rekürren hastalarda PSA ≤ 5 ng/ml ve SUV > 4 ise fokal kemik tutulumunun büyük ihtimalle yanlış pozitif olabileceği

vurgusu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda unspesifik kemik tutulumu literatür ile uyumlu olarak sol femur boynunda ve SUVmax'ı 2.9 idi (PSA: 0,45).

Sempatik gangliyonlar Ga68-PSMA ekspresyonunun arttığı dokulardandır ve doğrudan tedavi rejim değişikliğine neden olabilen potansiyel yanlış pozitiflik nedenlerinden biridir. Histolojik çalışmalarda, glutamat karboksipeptidaz II'nin, sempatik sinir sistem gangliyonlarındaki non-miyelinize schwann hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edildiği bulunmuştur. Bu da sempatik gangliyonlardaki artmış Ga68-PSMA-ligand tutulumunu açıklamaktadır. Sempatik gangliyonlar vertebral kolon boyunca bulunur ve servikal, çölyak veya sakral gangliyonların yakınında bulunan lenf nodu metastazlarıyla kolaylıkla karıştırılabilir. Rischpler ve arkadaşlarının 407 hastayı dahil ederek yaptığı çalışmada (119) Ga68-PSMA tutulumu çölyak gangliyonda en yüksek (SUVmax: 2.9 ± 0.8) olup servikal ve sakral gangliyonda SUVmax değerleri sırasıyla 2.4 ± 0.6 ve 1.7 ± 0.5 idi. Bunun yanında lenf nodu metastazlarında PSMA ekspresyonu anlamlı daha yüksek olarak bulunmuştur (servikal SUVmax: 18.0 ± 16.2 , çölyak 13.5 ± 12.3 , ;sakral SUVmax: 13.4 ± 11.6). Ayrıca gangliyonlar ağırlıklı olarak bant yada gözyaşı damlası şeklinde olup nadiren lenf nodu metastazını andırır şekilde nodüler vasıfta idi. Bu nedenle lenf nodu metastazları ve sempatik gangliyon ayırımında PSMA ligand tutulumu ve lezyon konfigürasyonu dikkatle incelenmelidir. Çalışmamızda bir hastada (PSA: 0,46 ng/ml, Gleason skor:3+3) üst abdomende fuziform düşük düzeyli PSMA reseptör aktivitesi gösteren nodüler lezyon izlenmiştir. Takiplerinde morfolojik değişim olmaması nedeniyle tekrar değerlendirildiğinde çölyak gangliyon olduğu görülmüş olup literatüre kıyasla SUVmax değeri daha yüksekti (SUVmax:5,6).

Hepatosellüler karsinomda neovaskülerizasyon nedeniyle artmış PSMA ekspresyonu literatürde bildirilmiştir (93). Ancak hepatit nedenli artmış PSMA tutulumuna ait yayın nadirdir. Adediran ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka örneğinde sağ meme invaziv lobuler meme karsinomu tanılı hastada radyoterapi sonrası karaciğer kubbesinde radyasyon hepatit nedeniyle Ga68-PSMA PET/BT'de artmış tutulum bildirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda da yanlış pozitif karaciğer tutulumu olan bir hastada histopatolojik konfirme kolestatik hepatit var idi.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan biri çalışmanın retrospektif olmasıdır. Bunun dışında pozitif kabul edilen tutulumların büyük kısmında histopatolojik doğrulamanın bulunmaması ve klinik takip/laboratuvar/diğer radyolojik yöntemler ile doğrulamanın yapılmasıdır. Ayrıca çalışma grubunda dış merkez takipli ve sadece görüntüleme için merkezimize başvuran hastalarda bulunmaktadır. Bu nedenle her hastanın klinik, laboratuvar ve ayrıntılı patolojik verilerine ulaşamamıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısının az olması ve bu nedenle istatistiksel analizde bazı alt gruplarda hasta sayısındaki yetersizlik bir diğer kısıtlılıktır. Bu sınırlamalar nedeniyle, Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat kanseri yeniden evrelemesinde hastalık yönetimi üzerindeki umut verici performansı ve etki oranı daha geniş bir prospektif çalışmada doğrulanmalıdır.

6. SONUÇLAR

Biyokimyasal rekürren prostat kanserinde Ga68-PSMA PET/BT'nin nüks tespitinde deteksiyon oranı %57 bulunmuş ve güvenilir performans göstermiştir. Bu tanısal performans PSA serum seviyesi 1 ng/mL'nin üzerinde olduğunda daha iyidir. Hastaların yarıdan fazlasında (%67) pelvik nüks gösterilmiştir. Bu hastalarda PSMA PET/BT, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile atlanabilecek lenf nodlarını daha iyi gösterdiğinden radyoterapi planlanmasını da etkileyebilir.

Ga68-PSMA PET/BT bulgularının hastaların PSA, Gleason skor, ISUP grade ile ilişkili olduğu görülmüştür. Özellikle kemik tutulum varlığında Gleason skor ve PSA'nın daha yüksek olduğu görülmüş, kemik SUVmax ve PSA arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur. Hastalık yaygınlığının arttıkça istatistiksel anlamlı olmasa da PSAdt'ın kısalması dikkati çekmiştir.

Raporlamada yanlış pozitif ve negatiflik durumları akılda tutulmalıdır. Çölyak gangliyon, unspezifik kemik tutulumu ve aktif hepatitin yanlış pozitifliğe neden olacağı unutulmamalıdır. Klinik/laboratuvar ve diğer radyolojik görüntülemeler ile korelasyonu, gerekirse biyopsi önerilmelidir.

Ga68-PSMA PET/BT görüntülemesi küratif tedavi almış prostat kanser hastalarında biyokimyasal nüks için ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak düşünülmeli ve kullanılmalıdır. Nüksün erken saptanması daha fazla hedefe yönelik tedavi seçeneği sunabilir. Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda PSMA işaretli radyonüklid tedaviler gündeme gelebilir.

7. ÖZET

Çalışmamızın amacı küratif tedavi almış biyokimyasal rekürrens gelişen prostatik adenokarsinom tanılı hastalarda yeniden evreleme amacıyla yapılan Ga68-PSMA PET/BT incelemesi ile Gleason skor, ISUP grade, eş zamanlı serum PSA değerleri ile PSMA pozitif lezyon saptanabilirliği arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Ayrıca hasta takibiyle PSMA PET/BT'nin diagnostik performansının ve doğruluğunun belirlenmesi, tedavi yönetim kararlarının incelenmesi de amaçlanmıştır.

Aralık 2015-Ağustos 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yeniden evreleme amaçlı yapılmış 58 hastaya ait Ga68-PSMA PET/BT görüntüleri retrospektif incelendi. PSMA tutulum düzeyleri 0 ve 2 arasında gruplandırıldı (0= negatif, 1= şüpheli, 2= pozitif). Pozitif ve şüpheli tutulum alanlarından SUV değerleri kaydedildi. Aktivite tutulum lokalizasyonları prostat/prostat yatağı, pelvik lenf nodu, abdominal lenf nodu, supradiyafragmatik lenf nodu, kemik, visseral organ olarak sınıflandırıldı. PSMA PET/BT bulgularına göre hastalık yaygınlığına karar verildi (pelvis sınırlı ve uzak metastatik). Hastalar PSMA PET pozitif veya negatif, RP ve RT sonrası BR olarak gruplandırıldı. Bu gruplar arasında gleason skor, ISUP grade, PSA, PSAdt, PSAvelosite, anatomik bölgelerden elde edilen patolojik SUVmax değerleri karşılaştırıldı.

Ga68-PSMA PET/BT'nin sensitivite, spesivite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla %73,2, %78,6, %90,9, %50 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastada PSMA PET/BT pozitif, 25 hastada negatif, 3 hastada şüpheli pozitifdir. Hasta bazlı deteksiyon oranı %57 olarak bulunmuştur. PSA seviyesi <1 ng/ml iken deteksiyon oranı %23,8, 1-4 ng/ml arasında iken %68,8, 4 ng/ml'in üzerinde iken %81'dir. Ga68-PSMA PET/BT pozitifliği ile yaş, BR zamanı, Gleason skor, ISUP grade, PSA düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Prostat lojunda RT sonrası BR hasta grubunda istatistiksel olarak daha fazla pozitif tutulum izlenmiştir. Anatomik bölge SUVmax değeri ile RP ve RT sonrası BR hasta grupları arasında fark izlenmemiştir.

PET pozitif hastalarda PSA değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ancak PET pozitif olan hastalarda daha hızlı PSAdt ve PSA velosite değerleri izlenmemiştir. PSA için eşik değer 1,0050 ng/ml, PSAdt için 3,8 ay ve PSAvelosite için 1.25 mg/ml/yıl olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan eşik değeri istatistiksel olarak anlamlı olan ve tanısal değeri en yüksek olan PSA'dır.

Kemik tutulumu varlığında Gleason skor ortalaması ve PSA daha yüksek bulunmuştur. Visseral tutulum, supradiyafragmatik LN tutulumu ve kemik tutulumu ile ISUP Grade kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. PSA ile kemik SUVmax arasında ise istatistiksel olarak anlamlı güçlü pozitif korelasyon izlenmiştir. Uzak metastatik hastalarda PSA değeri belirgin şekilde yüksek izlenmiştir. Bunun dışında hastalık yaygınlığı ve PSAdt arasında anlamlı ilişki saptanmasa da özellikle tutulumun arttığı durumlarda (metastatik durum, pozitif tutulumlarda) PSAdt değerinin daha kısa olduğu dikkat çekmiştir.

Sonu olarak biyokimyasal rekürren prostat kanserinde Ga68-PSMA PET/BT nüks tespitinde güvenilir performans göstermiştir. PSA serum seviyesi 1 ng/mL'nin üzerinde olduğunda ise bu performans daha iyidir. Ga68-PSMA PET/BT görüntülemesi küratif tedavi almış prostat kanser hastalarında biyokimyasal nüks saptandığında ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak düşünölmeli ve kullanılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Ga68-PSMA PET/BT, biyokimyasal rekürrens, deteksiyon oranı, yeniden evreleme, tedavi yönetimi

8. ABSTRACT

The aim of our study was to investigate the relationship between Gleason score, ISUP grade, concurrent serum PSA values and PSMA positive lesion detectability of Ga68-PSMA PET/CT performed for restaging with biochemical recurrent prostate carcinoma after curative treatment. Also, we aimed to determine the diagnostic performance and accuracy of PSMA PET/CT and to analyse treatment management decisions.

58 prostate cancer patients who underwent Ga68-PSMA PET/CT in our department between December 2015 and August 2022 were retrospectively analyzed. PSMA uptake levels were grouped between 0 and 2 (0= negative, 1= suspicious, 2= positive). SUV values were recorded from positive and suspicious areas. Locations were classified as prostate/prostate bed, pelvic lymph node, abdominal lymph node, supradiaphragmatic lymph node, bone, visceral organ. According to PSMA PET/CT findings, the extent of disease was decided (pelvis limited and distant metastatic). Patients were grouped as PSMA PET positive or negative, BR after RP and RT. Gleason score, ISUP grade, PSA, PSA_{dt}, PSA_{velocity} and pathological SUV_{max} values were compared between these groups.

The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of PSMA PET/CT were calculated as 73.2%, 78.6%, 90.9%, 50%, respectively.

PSMA PET/CT was positive in 30 patients, negative in 25 patients and suspicious in 3 patients. Patient-based detection rate was found to be 57%. Detection rate was 23.8% when PSA level was <1 ng/ml, 68.8% when PSA level was between 1-4 ng/ml and 81% when PSA level was above 4 ng/ml. A statistically significant correlation was found between Ga68-PSMA PET/CT positivity and age, BR time, Gleason score, ISUP grade and PSA level. Statistically more positive uptake was observed in the BR patient group after RT in the prostate lodge. No difference was observed between the anatomical region SUV_{max} value and patient groups.

PSA value was found to be significantly higher in PET-positive patients, but faster PSA_{dt} and PSA velocity values were not observed in PET-positive patients. The threshold value for PSA was calculated as 1.0050 ng/ml, for PSA_{dt} as 3.8 months and for PSA_{velocity} as 1.25 mg/ml/year. The calculated threshold value is the PSA that is statistically significant and has the highest diagnostic value.

In the presence of bone involvement, Gleason score average and PSA were found to be higher. A statistically significant relationship was found between visceral involvement, supradiaphragmatic LN involvement and bone involvement and ISUP Grade categories. A statistically significant strong positive correlation was observed between PSA and bone SUV_{max}. PSA value was observed to be significantly higher in distant metastatic patients. Although no significant relationship was found between disease prevalence and PSA_{dt}, it was noted that the PSA_{dt} value was shorter, especially in cases where involvement increased (metastatic status, positive involvements).

In conclusion, Ga68-PSMA PET/CT has shown reliable performance in locating recurrence sites of prostate cancer. This performance is better when the PSA serum level is above 1 ng/mL. Ga68-PSMA PET/CT imaging should be considered and used as the first-line imaging

modality for biochemical recurrence in prostate cancer patients who have received curative treatment.

Key words: Ga68-PSMA PET/CT, biochemical recurrence, detection rate, restaging, treatment management

9. KAYNAKLAR

1. International Agency of Research on Cancer. Global Cancer Observatory. 2020
2. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(5):479-505.
3. Mottet N., et al., EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021
4. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593798.
5. Bakır B. Biyokimyasal Nükste Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme Tetkikinin Yeri. Nucl Med Semin. 2018;4:208-215
6. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, der Kwast THV, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, der Poel HGV, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Mottet N. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Feb;79(2):263-282. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.046. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33039206.
7. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu FI, Nickols NG, Reiter RE, Rettig MB, Marks LS, Ahlering TE, Huynh LM, Slavik R, Gupta P, Quon A, Allen-Auerbach MS, Czernin J, Herrmann K. Impact of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. J Nucl Med. 2018 Mar;59(3):434-441. doi: 10.2967/jnumed.117.202945. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29242398; PMCID: PMC5868499.
8. Bostwick DG. Nonneoplastic Diseases of the Prostate. In: Cheng L MG, Bostwick DG., editors. Urologic Surgical Pathology. 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2020.p.358-63.
9. Sadler TW. Langman's medical embryology. 9th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 333-334.

10. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):279-88.
11. Anafarta, K., M. Baykara, and C. Baydinç, Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. *Temel Üroloji*, 1998. 4: p. 1-2.
12. Dülgeroğlu, Y., Prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi ve kronik prostatitli hastalarda bazı mikrorna'ların dolaşımdaki düzeylerinin araştırılması. 2019
13. Jonathan Leo. *Clinical Anatomy and Embryology A Guide for the Classroom, Boards and Clinic* 2022, Springer; p.150
14. Pawlina W, Ross MH. Endokrin Organlar: Prostat Bezi. Baykal B. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2014: 808-810,812.
15. Tanagho EA, Lue TF. Anatomy of the Genitourinary Tract. In: McAninch JW, Lue TF, editors. *Smith & Tanagho's General Urology*. 19th ed. San Francisco: Mc Graw Hill/Lange; 2020.p.8-12.
16. Standring S. Urogenital System. In: Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st ed. Londra: Elsevier; 2016.p.1266-70.
17. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*. 1981;2(1):35-49.
18. Ross MH, Pawlina W. Male Reproductive System. In: Ross MH, Pawlina W, editor. *Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.p.813-7
19. Hall JE GA. Reproductive and Hormonal Functions of the Male. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.p.973.
20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi:10.3322/caac. 21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
21. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89.
22. Cooperberg MR, Washington SL, Carroll PL. Cancer of the Prostate Gland. In: McAninch JW, Lue TF, editors. *Smith and Tanagho's General Urology*. 19th ed. San Francisco: Mc Graw Hill/Lange; 2020.p.351-376
23. Phillips, J.L. and A.A. Sinha, Patterns, art, and context: Donald Floyd Gleason and the development of the Gleason grading system. *Urology*, 2009. 74(3): p. 497-503.
24. Epstein, J.I., et al., The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 2005. 29(9): p. 1228-1242.

25. Epstein, J.I., et al., The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. The American journal of surgical pathology, 2016. 40(2): p. 244-252.
26. Epstein, J.I., et al., A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. European urology, 2016. 69(3): p. 428-435.
27. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):106-19.
28. Miocinovic R. Current Clinical Urology Management of Prostate Cancer, 3rd edition, Londra:Humana Press; 2013.p 4-9.
29. Wein, A.J., et al., Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set. 2011: Elsevier Health Sciences
30. Stewart, R.W., et al. Screening for prostate cancer. in Seminars in Oncology. 2017. Elsevier.
31. Stacewicz-Sapuntzakis M, Borthakur G, Burns JL, Bowen PE. Correlations of dietary patterns with prostate health. Mol Nutr Food Res. 2008;52(1):114–30.
32. Freedland SJ, Wen J, Wuerstle M, et al. Obesity is a significant risk factor for prostate cancer at the time of biopsy. Urology. 2008;72(5):1102–5.
33. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology. 2002;60(1):78–83.
34. Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete JF, et al. Plasma antibodies against *Trichomonas vaginalis* and subsequent risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(5):939–45.
35. Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. Vasectomy and the risk of prostate cancer. J Urol. 2008;180(6):2565-2567; discussion 2567-2568.
36. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. JAMA. 2004;291(13):1578-1586.
37. Papa NP, MacInnis RJ, English DR, Bolton D, Davis ID, Lawrentschuk N, Millar JL, et al. Ejaculatory frequency and the risk of aggressive prostate cancer: Findings from a case-control study. Urol Oncol. 2017;35(8):530.e7-530. e13.
38. Jafari S, Etminan M, Afshar K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. Can Urol Assoc J. 2009;3(4):323-330.
39. Yencilek F, Koca O, Kuru M. Prostat Kanserinde Tanı. Nucl Med Semin. 2018;4(3):163-73.

40. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137-2150.
41. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75:390-398.
42. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL JR, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-1152; discussion 1152- 1154.
43. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, et al. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 1988;139:1235-1241.
44. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
45. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-2432.
46. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988;12:29-38.
47. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Can J Urol* 1995;2(Supp1):23-29.
48. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med* 1996;335:345-346.
49. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto Y. Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol* 1995;75:347-353.
50. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-2220.
51. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, et al. A Four-Kallikrein Panel Predicts Prostate Cancer in Men with Recent Screening: Data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(12):3232-9.
52. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246.
53. Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, et al. The Current State of MR Imaging–targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology*. 2017;285(2):343-56.
54. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology™: Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015. 2015.

55. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013;23:2019-2029.
56. Loeb, S. and H.B. Carter, Early detection, diagnosis, and staging of prostate cancer. *Campbell-Walsh Urology*, 2012. 10: p. 2763-70.
57. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, Kattan MW, Lin DW. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 May 6;67(3):245-253. doi: 10.3322/caac.21391. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28222223; PMCID: PMC6375094.
58. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63:387–395.
59. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
60. Mert Başaran SB, Çağ Çal, Şefik İğdem, Haluk Özen, Mustafa Özgüroğlu, Serdar Özkök, Gökhan Özyiğit, Levent Türkeri. Uluslararası Kılavuzlar ve Klinik Deneyimler Işığında Prostat Kanseri Yaklaşım Önerileri | Türk Üroonkoloji Derneği Türk Üroonkoloji Derneği Web Sitesi. 2015
61. Evren İ, Tuğcu V. Prostat Kanserinde Tedavi Modaliteleri. *Nucl Med Semin*. 2018;4:182-207
62. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415e1424.
63. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol*. 2013;64:895e902.
64. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737e746.
65. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163e1177.
66. Iagaru AH, Mittra E, Colletti PM, Jadvar H. Bone-Targeted Imaging and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Oct;57(Suppl 3):19S-24S. doi: 10.2967/jnumed.115.170746. PMID: 27694165; PMCID: PMC5093914.

67. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E, Geworski L, Heinzel A, Krause BJ, Krause T, Mitterhauser M, Sonnenschein W, Bodei L, Delgado-Bolton RC, Gabriel M. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May;45(5):824-845. doi: 10.1007/s00259-017-3900-4. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29234845.
68. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1397-406.
69. 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.
70. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825–33.
71. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, et al. Results of a prospective phase 2 pilot trial of (177)Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer including imaging predictors of treatment response and patterns of progression. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:15–22.
72. Hofman MS. TheraP: a randomized phase III trial of 177Lu-PSMA-617 theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: initial results. *J Clin Oncol* 2020;38:5500.
73. Kabasakal L, Demirci E. Prostat Kanserinde PET/BT. In: Polack B, editor. *Onkolojide PET/BT*. Izmir: O'tıp Kitabevi; 2016.
74. Sutherland DEK, Azad AA, Murphy DG, Eapen RS, Kostos L, Hofman MS. Role of FDG PET/CT in Management of Patients with Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2023 Jul 1:S0001-2998(23)00051-X. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2023.06.005. Epub ahead of print. PMID: 37400321.
75. Jadvar H. Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer? *Semin Nucl Med*. 2016 Nov;46(6):502-506. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.004. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27825430; PMCID: PMC5119923.
76. Schuster DM, Nanni C, Fanti S. PET Tracers Beyond FDG in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2016 Nov;46(6):507-521. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.07.005. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27825431; PMCID: PMC5117950.
77. Acar E, Bekiş R, Polack B. Prostat Kanseri. In: Polack B, editor. *Radyonüklit Tedavi*. Izmir: O'tıp Kitabevi; 2019.

78. Langsteger W, Rezaee A, Pirich C, Beheshti M. ^{18}F -NaF-PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2016 Nov;46(6):491-501. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.003. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27825429.
79. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ^{18}F -fluoride PET, and ^{18}F -fluoride PET/CT. *J Nucl Med*. 2006 Feb;47(2):287-97. PMID: 16455635.
80. Li R, Ravizzini GC, Gorin MA, Maurer T, Eiber M, Cooperberg MR, Alemozzaffar M, Tollefson MK, Delacroix SE, Chapin BF. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Apr;21(1):4-21. doi: 10.1038/s41391-017-0007-8. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29230009.
81. Schuster DM, Nieh PT, Jani AB, Amzat R, Bowman FD, Halkar RK, et al. Anti-3-[(^{18}F)F]FACBC positron emission tomography/computerized tomography and (^{111}In)In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2014;191:1446–53.
82. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, Schiavina R, Brunocilla E, Lodi F, et al. ^{18}F -FACBC (anti-1-amino-3-(^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (^{11}C)-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1601–10.
83. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, Bach-Gansmo T, Nanni C, Savir-Baruch B, Elashoff D, Grogan T, Dahlbom M, Slavik R, Gartmann J, Nguyen K, Lok V, Jadvar H, Kishan AU, Rettig MB, Reiter RE, Fendler WP, Czernin J. ^{18}F -fluciclovine PET-CT and ^{68}Ga -PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1286-1294. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30415-2. Epub 2019 Jul 30. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):e613. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):e304. PMID: 31375469; PMCID: PMC7469487.
84. Uçmak G ve ark., Prostat Kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT Uygulama Klavuzu, *Nucl Semin* 2020;6:370-384
85. Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, Li H, Moller P, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol*. 2007;38:696-701.
86. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. ^{68}Ga -labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem* 2010;53:5333-5341.
87. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconj Chem* 2012;23:688-697.

88. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, et al. The Theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. *J Nucl Med* 2015;56:1697-1705.
89. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *J Nucl Med* 2015;56:855-861.
90. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, Cho SY, Fanti S, Giesel FL, Goffin K, Haberkorn U, Jacene H, Koo PJ, Kopka K, Krause BJ, Lindenberg L, Marcus C, Mottaghy FM, Oprea-Lager DE, Osborne JR, Piert M, Rowe SP, Schöder H, Wan S, Wester HJ, Hope TA, Herrmann K. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Apr;50(5):1466-1486. doi: 10.1007/s00259-022-06089-w. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36604326; PMCID: PMC10027805.
91. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [⁶⁸Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:486-495.
92. Siva S, Callahan J, Pryor D, Martin J, Lawrentschuk N, Hofman MS. Utility of ⁶⁸Ga prostate specific membrane antigen-positron emission tomography in diagnosis and response assessment of recurrent renal cell carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61(3):372-8.
93. Kesler M, Levine C, HersHKovitz D, et al. ⁶⁸Ga-PSMA is a novel PET-CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: a prospective pilot study [published online ahead of print, 2018 Jul 12]. *J Nucl Med*. 2018:jnumed.118.214833.
94. Sathekge M, Modiselle M, Vorster M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(9):1482–3.
95. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, Eiber M, Haberkorn U, Hofman MS, Hope TA, Kumar R, Rowe SP, Schwarzenboeck SM, Fanti S, Herrmann K. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1626-1638. doi: 10.1007/s00259-021-05245-y. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33604691; PMCID: PMC8113168.
96. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, Pillai MR, T AH. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT false-positive tracer uptake in Paget disease. *Clin Nucl Med* 2016;41(10):e454–e455.
97. Ribeiro AMB, Lima ENP, Rocha MM. Fibrous dysplasia as a possible false-positive finding in ⁶⁸Ga-labeled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography study in the follow-up of prostate cancer. *World J Nucl Med*. 2019;18(4):409–12.
98. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer

before curative intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395:1208–16.

99. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer-updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77(4):403–17.

100. Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):856–63.

101. Fendler WP, Weber M, Irvani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25:7448–54.

102. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, Ost P, Bidaut L, Collette L, et al. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *Lancet Oncol* 2018;19:e534–45

103. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of (68)Ga-PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2018;74:179–90.

104. Celli M, De Giorgi U, Caroli P, Di Iorio V, Fantini L, Rossetti V, Foca F, Nicolini S, Giganti M, Paganelli G, Matteucci F. Clinical value of negative ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in the management of biochemical recurrent prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jan;48(1):87-94. doi: 10.1007/s00259-020-04914-8. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32588090.

105. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Farolfi A, Fonti C, Lodi F, Fanti S. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jan;46(1):31-39. doi: 10.1007/s00259-018-4189-7. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30350010.

106. Fourquet A, Lahmi L, Rusu T, Belkacemi Y, Créhange G, de la Taille A, Fournier G, Cussenot O, Gauthé M. Restaging the Biochemical Recurrence of Prostate Cancer with [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT: Diagnostic Performance and Impact on Patient Disease Management. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 30;13(7):1594. doi: 10.3390/cancers13071594. PMID: 33808301; PMCID: PMC8038030.

107. Kabasakal L, Demirci E, Nematyazar J, Akyel R, Razavi B, Ocak M, Aygun A, Obek C, Kural AR. The role of PSMA PET/CT imaging in restaging of prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. *Nucl Med Commun*. 2017 Feb;38(2):149-155. doi: 10.1097/MNM.0000000000000617. PMID: 27893589.

108. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, Bektic J, Horninger W, Lukas P, Decristoforo C, Castellucci P, Fanti S, Virgolini JJ. (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 Jul;42(8):1284-94. doi: 10.1007/s00259-015-3078-6. Epub 2015 May 15. PMID: 25975367

109. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W, Haufe S, Debus N, Eder M, Eisenhut M, Schäfer M, Neels O, Hohenfellner M, Kopka K, Kauczor HU, Debus J, Haberkorn U. Diagnostic performance of ⁶⁸Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(8):1258-1268. doi: 10.1007/s00259-017-3711-7. Epub 2017 May 12. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Sep;44(10):1781. PMID: 28497198; PMCID: PMC5486817.

110. Grubmüller B, Baltzer P, D'Andrea D, Korn S, Haug AR, Hacker M, Grubmüller KH, Goldner GM, Wadsak W, Pfaff S, Babich J, Seitz C, Fajkovic H, Susani M, Mazal P, Kramer G, Shariat SF, Hartenbach M. ⁶⁸Ga-PSMA 11 ligand PET imaging in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy - diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Feb;45(2):235-242. doi: 10.1007/s00259-017-3858-2. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29075832; PMCID: PMC5745568.

111. Afaq A, Alahmed S, Chen SH, Lengana T, Haroon A, Payne H, Ahmed H, Punwani S, Sathekge M, Bomanji J. Impact of ⁶⁸Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT on Prostate Cancer Management. *J Nucl Med*. 2018 Jan;59(1):89-92. doi: 10.2967/jnumed.117.192625. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28747520.

112. Davies A, Foo M, Gan CL, Kourambas J, Redgrave N, Donnellan S, Appu S, Williams S, Coleman A, Segelov E, Bradley J, Soo G, Ramdave S, Kwan EM, Azad AA. ⁶⁸ Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT as a clinical decision-making tool in biochemically recurrent prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022 Oct;18(5):e204-e210. doi: 10.1111/ajco.13595. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161628.

113. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, Mottaghy FM, Behrendt FF. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar;43(3):397-403. doi: 10.1007/s00259-015-3240-1. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26563121.

114. Ertürk SA, Şalk İ, Yücel B, Ulaş Babacan Ö, Hasbek Z. The Relationship between the SUVmax Value Obtained in Ga-68 PSMA PET/CT and Lactate Dehydrogenase and Alkaline Phosphatase in Prostate Cancer. *Arch Esp Urol*. 2022 Aug;75(6):552-558. doi: 10.37554/en-j.arch.esp.urol-20210903-3536-35. PMID: 36138505.

115. Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, Akgün E, Gültekin MH, Doğanca T, Tuna MB, Öbek C, Kiliç M, Esen T, Kural AR. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun*. 2019 Jan;40(1):86-91. doi: 10.1097/MNM.0000000000000942. PMID: 30395048; PMCID: PMC6282663.

116. Letang A, Crombé A, Rousseau C, Sargos P, Merlin C, Cantarel C, Cazeau AL. Bone Uptake in Prostate Cancer Patients: Diagnostic Performances of PSMA-RADS

v1.0, Clinical, Biological, and 68 Ga-PSMA-11 PET Features to Predict Metastasis After Biochemical Recurrence. Clin Nucl Med. 2022 Aug 1;47(8):e529-e539. doi: 10.1097/RLU.0000000000004259. Epub 2022 May 11. PMID: 35543633.

117. Grünig H, Maurer A, Thali Y, Kovacs Z, Strobel K, Burger IA, Müller J. Focal unspecific bone uptake on [¹⁸F]-PSMA-1007 PET: a multicenter retrospective evaluation of the distribution, frequency, and quantitative parameters of a potential pitfall in prostate cancer imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Dec;48(13):4483-4494. doi: 10.1007/s00259-021-05424-x. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34120201; PMCID: PMC8566387.

118. Seifert R, Telli T, Opitz M, Barbato F, Berliner C, Nader M, Umutlu L, Stuschke M, Hadaschik B, Herrmann K, Fendler WP. Unspecific ¹⁸F-PSMA-1007 Bone Uptake Evaluated Through PSMA-11 PET, Bone Scanning, and MRI Triple Validation in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. J Nucl Med. 2023 May;64(5):738-743. doi: 10.2967/jnumed.118.215434. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36460340.

119. Rischpler C, Beck TI, Okamoto S, Schlitter AM, Knorr K, Schwaiger M, Gschwend J, Maurer T, Meyer PT, Eiber M. ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC Uptake in Cervical, Celiac, and Sacral Ganglia as an Important Pitfall in Prostate Cancer PET Imaging. J Nucl Med. 2018 Sep;59(9):1406-1411. doi: 10.2967/jnumed.117.204677. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29371407.

120. Adediran OA, Lawal IO, Muzahir S, Bhave MA, Friend S, Fielder B, Meisel J, Torres MA, Styblo TM, Graham C, Holbrook A, Kalinsky K, Crowe RJ, Ulaner GA, Schuster DM. A Discordant Pattern of Uptake on 68 Ga-PSMA PET/CT Versus 18 F-Fluciclovine PET/CT in Radiation-Induced Hepatitis : Implications for Early Postradiotherapy Imaging-Based Response Assessment. Clin Nucl Med. 2023 Apr 1;48(4):e202-e203. doi: 10.1097/RLU.0000000000004565. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36728139.