



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

BİYOKİMYASAL NÜKSÜ OLAN PROSTAT KANSERİ HASTALARININ
YENİDEN EVRELEMESİNDE Ga-68 PSMA PET/BT'NİN DEĞERİ

Dr. Zeynep AYDIN

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

BİYOKİMYASAL NÜKSÜ OLAN PROSTAT KANSERİ HASTALARININ YENİDEN
EVRELEMESİNDE Ga-68 PSMA PET/BT'NİN DEĞERİ

Dr. Zeynep AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman
Dr. Öğretim Üyesi Özlem ŞAHİN

KONYA-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Özlem Şahin'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimizde büyük emekleri olan ve her türlü sorunumuzla yakından ilgilenerek yol gösteren değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Buğra Kaya'ya teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca ve tez çalışmamda yardımlarını, bilgi ve deneyimini esirgemeyen Sayın Dr. Öğretim Üyesi Güngör Taştekin'e teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimlerim süresince destek veren, başta Sayın Prof. Dr. Ülkü Kerimoğlu ve Sayın Prof. Dr. Dilek Emlik hocalarım olmak üzere Radyoloji Anabilim Dalı hocalarımıza, Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalındaki öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Ahmet Eren Şen ve Dr. Çağlagül Erol'a teşekkür ederim. Asistanlık sürecim boyunca benimle bilgi ve dostluklarını paylaşan Uzman Kimyacı Ahmet Tombak'a ve Uzman Fizikçi Halime Girgin'e, sekreterlerimiz Nurcan Yılmaz'a ve Zehra Keskin'e, tüm teknisyenlerimize, hemşirelerimize, ve diğer personellerimize teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde emeği geçen sevgili annem, babam ve ablama, bu zorlu zaman diliminde beni büyük bir sabırla destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Tevhid Aydın'a, bu zorlu süreci bizimle birlikte yaşayan biricik oğlum Enes Said'e çok teşekkür ederim

Dr. Zeynep AYDIN

Konya 2021

ÖZET

BİYOKİMYASAL NÜKSÜ OLAN PROSTAT KANSERİ HASTALARININ YENİDEN EVRELEMESİNDE GA-68 PSMA PET/BT'NİN DEĞERİ

DR. ZEYNEP AYDIN

UZMANLIK TEZİ

KONYA--2021

Amaç: Günümüzde prostat kanserinde (PK) Galyum-68 prostat spesifik membran antijeni (Ga-68 PSMA) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/ BT) görüntüleme, tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. Hastane içi sentez yapabilen jeneratör ve sentez modülleri sayesinde prostat kanseri görüntülemesinde standart hale gelmektedir. Bu çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT'nin biyokimyasal nüksü olan prostat kanserli hastalarda yeniden evrelemedeki başarısının, psa kinetikleri ve histopatolojik parametrelerle kıyaslanarak saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2018 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Nükleer Tıp Bölümünde Ga-68 PSMA PET/BT çekilen erkek hastaların kayıtları taranarak yeniden evreleme için başvuran hastalardan biyokimyasal nüksü olan hastalar tespit edildi. Bu hastaların arşiv kayıtları taranarak PSA kinetikleri, primer tedavi modaliteleri ve biyopsi sonuçları kaydedildi. Hasta görüntüleri tekrar değerlendirilerek PSMA PET/BT'de lokal nüks, lenf nodu, kemik ve diğer organ metastazları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda, 73 kişilik biyokimyasal nüks tanımlı yeniden evreleme hasta grubunda 61 hastada rekürrens ile uyumlu artmış PSMA tutulumu izlenmiş olup, Ga-68 PSMA PET/BT, biyokimyasal rekürrens görülen prostat kanser tanımlı hasta popülasyonunda (ortalama PSA 2,42 ng/mL, range 0,2- 24,14 ng/ml) nüks bölgesinin tespitinde % 83,5'lik pozitiflik oranıyla yüksek performans göstermiştir. RP grubunda % 70,5'lik bir pozitiflik oranı gözlemledik. Saptama oranı, serum PSA düzeyi arttıkça artıyordu (PSA 2 ng/ml'nin üzerindeyken elde edilen en yüksek saptama oranı % 92 idi). Bulgularımız RT grubunda serum PSA 2-3,3-5 ve >5,0 seviyeleri için sırasıyla % 95,2, % 90 ve % 100 Ga-68 PSMA PET/BT pozitiflik oranı saptandı.

Ga-68 PSMA PET/BT'de patolojik bulgu saptanmayan hastalar ile patolojik bulgu

saptanan hastalar arasında; PSA değerleri, PSA hızları, Gleason Skoru/Grade'i ve HT alıp-almama durumları anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla p:0.049, p:0,048).

Sonuç: Ga-68 PSMA PET/BT biyokimyasal nüks olan hastalarda rekürrens alanını yüksek doğrulukta tespit edebilmektedir. Yeniden evrelemede PSMA ekspresyonunun serum PSA seviyeleri ve Gleason skoru ile korele olduğu ve rekürrens saptanması ile ilişkili olduğu sonuçlarına varılmış olup, Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin hasta yönetimine belirgin katkı sağlayabileceği öngörölmüştür. Ancak bulguların daha geniş serilerde prospektif çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Anahtar kelimeler: Prostat Kanseri, Ga-68 PSMA PET/BT, Biyokimyasal Nüks

ABSTRACT

THE VALUE OF Ga-68 PSMA PET/CT IN RESTAGING PATIENTS WITH PROSTATE CANCER WITH BIOCHEMICAL RECURRENCE

Dr. ZEYNEP AYDIN

THE MASTER THESIS

KONYA—2021

Background and Aim: Today, Gallium-68 prostate specific membrane antigen (Ga-68 PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in prostate cancer (PC) is becoming increasingly common all over the world. It is about to become a standard in prostate cancer imaging, thanks to the generator and synthesis modules capable of in-hospital synthesis. The aim of this study was to determine the success of Ga-68 PSMA PET/CT in restaging prostate cancer patients with biochemical relapse, by comparing them with psa kinetics and histopathological parameters.

Materials and methods: The records of male patients who underwent Ga-68 PSMA PET/CT in the Nuclear Medicine Department between January 2018 and October 2020 were scanned, and patients with biochemical recurrence were identified among the patients who applied for restaging. Archive records of these patients were scanned and PSA kinetics, primary treatment modalities and biopsy results were recorded. Local recurrence, lymph node, bone and other organ metastases were evaluated in PSMA PET/CT by reevaluating the patient images.

Results: In our study, increased PSMA uptake consistent with recurrence was observed in 61 patients in the restaging patient group with a diagnosis of biochemical recurrence of 73, and Ga-68 PSMA PET/CT was used in the patient population with a diagnosis of biochemical recurrence in prostate cancer (mean PSA 2.42 ng/mL, range 0.2- 24.14 ng/ml) showed a high performance in the detection of the recurrence zone with a positivity rate of 83.5%. We observed a positivity rate of 70.5% in the RP group. The detection rate increased as the serum PSA level increased (the highest detection rate was 92% when PSA was above 2 ng/ml). Our findings In the RT group, 95.2%, 90% and 100% Ga-68 PSMA PET/CT positivity rates were found for serum PSA 2-3,3-5 and >5.0 levels, respectively.

Between patients with no pathological findings in Ga-68 PSMA PET/CT and patients with pathological findings; PSA values, PSA rates, Gleason Score/Grade, and HT or not show significant differences (p:0.049, p:0.048, respectively). Conclusion: Ga-68 PSMA PET/CT can detect the area of recurrence with high accuracy in patients with biochemical recurrence. It was concluded that PSMA expression in restaging was correlated with serum PSA levels and Gleason score and was associated with the detection of recurrence, and it was predicted that Ga-68 PSMA PET/CT examination could make a significant contribution to patient management. However, the findings need to be supported by prospective studies in larger series.

Keywords: Prostate Cancer, Ga-68 PSMA PET/CT, Biochemical Recurrence

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	ix
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENELBİLGİLER.....	3
2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi	3
2.2 Prostat Bezinin Anatomi Ve Histolojisi	3
2.3 Prostat Kanseri	5
2.3.1 Risk Faktörleri.....	6
2.3.2 Prostat Kanseri Tanı	7
2.3.3 Prostat Adenokarsinomlarının Histopatolojik Derecelendirmesi.....	8
2.3.4 Prostat Kanseri Evreleme	12
2.3.5 Prostat kanserinde PET/BT.....	14
2.3.6 Prostat Kanseri Tedavisi	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Hasta Seçimi	25
3.2 Ga-68 PSMA PET/BT Görüntüleme Protokolü	26
3.3 Bulguların Değerlendirilmesi.....	27
3.4 İstatistiksel Analiz	28
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA.....	44
6.SONUÇ.....	50
7.ÖNERİLER	51
8.KAYNAKLAR.....	52
9. EKLER	66
Ek-1. Etik Kurul Onayı	66

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABT	: Androjen Baskılama Tedavisi
AHT	: Adjuvant Hormonal Tedavi
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DHT	: Dihidrotestosteron
DRM	: Dijital Rektal Muayene
EAU	: European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği)
ERT	: Eksternal RT
FDG	: Florodeoksiglikoz
FCH	: Florokolin
HDR Brakiterapi	: Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi
HIFU	: Yüksek Yoğunluk Odaklı Ultrasonografi
HT	: Hormonoterapi
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı RT
IGRT	: Üç Boyutlu Görüntüleme Eşliğinde RT
ISUP	: International Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği)
KT	: Kemoterapi
LDR Brakiterapi	: Düşük Doz Hızlı Brakiterapi
LHRH	: Luteinizan Hormon Releasing Hormon
Mci	: Milicurie
MDP	: Metilendifosfonat
mKDPK	: Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
MIP	: Maximum Intensity Projection
MR	: Manyetik Rezonans
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PLND	: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSAdt	: PSA Doubling Time (PSA Katlanma Zamanı)
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijen
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours

RP	: Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi
RRT	: Radikal RT
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SUV_{max}	: Maksimum Standardize Uptake Value
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TUR-P	: Prostatın Transüretal Rezeksiyonu
TRUSG	: Transrektal Ultrasonografi
TRUS-Bx	: TRUSG Eşliğinde Biyopsi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO DİZİNİ**Sayfa**

Tablo 1: Prostat kanserlerinin WHO histolojik sınıflaması	5
Tablo 2: Gleason Grade Gruplama sistemi	9
Tablo 3: Prostat Kanserinin Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Sınıflaması	11
Tablo 4: Prostat Adenokanseri Risk Sınıflaması	14
Tablo 5: Biyokimyasal relaps izlenen hastaların klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri	29
Tablo 6: Biyokimyasal relaps izlenen hastaların Ga-68 PSMA PET/BT sonuçları	31
Tablo 7: PET/BT sonuçlarına göre hastaların klinik, histopatolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	32
Tablo 8: MaxSUVmax ve SUVprostat değerleri ile klinik, histopatolojik ve diğer PET/BT bulgularının korelasyonu	34
Tablo 9: PET/BT tutulum sayısı ile klinik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerin korelasyonu	35
Tablo 10: Gruplarda PET/BT tutulum sayısı ile klinik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerin korelasyonu	35
Tablo 11: Perinöral invazyon, pelvik ve ekstrapelvik lenf nodu tutulum durumuna göre SUVmax değerlerinin dağılımı	36

Şekil 1. Prostatın Zonal Anatomisi	4
Şekil 2. RP sonrası BR grubunda PSA konsantrasyonlarının dağılımı	30
Şekil 3. RT sonrası BR grubunda PSA konsantrasyonlarının dağılımı	30
Şekil 4. RP sonrası BR grubunda PSA seviyelerine göre PET/BT pozitiflik oranları	33
Şekil 5. RT sonrasıBR grubunda PSA seviyelerine göre PET/BT pozitiflik oranları	33
Şekil 6. 76 yaşında prostat kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	37
Şekil 7. 61 yaşında prostat kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	38
Şekil 8. 67 yaşında prostat kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	39
Şekil 9. 70 yaşında prostat kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	40
Şekil 10. 75 yaşında prostat kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	41
Şekil 11. 61 yaşında prostat kanserli hastaya ait PET/BT görüntüleri	42
Şekil 12. 58 yaşında prostat kanserli hastaya ait PET/BT görüntüler	43

1.GİRİŞ

Prostat kanserleri tüm dünyada erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür ve kanser ile ilişkili ölümler listesinde 5. Sırada yer almaktadır (Torre, 2015). Türkiye’de prostat kanseri insidansı, erkeklerde, Dünya’da olduğu gibi akciğerden sonra ikinci sıradadır. Prostat kanseri insidansının; Dünya ortalaması 28/100.000, Avrupa ortalaması 60/100.000, Türkiye ortalaması ise 37/100.000’dir. Ülkemizde prostat kanserinin mortalitesi, erkeklerde, akciğerden sonra ikinci sıradadır (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, 2017).

Güncel kılavuzlara göre prostat kanseri teşhisi en sık ultrason eşliğinde transrektal iğne biyopsisi ile konmaktadır. 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 evresine, serum PSA değerine ve Gleason skoruna göre düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli olarak üç gruba ayrılmaktadır. Prostat kanserinin doğru şekilde evrelenmesi tedavi kararında ve hasta yönetiminde doğrudan etkili olduğu için oldukça önemlidir (Mottet, 2016).

Güncel kılavuzlarda PK için Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemenin öneri düzeyine bakacak olursak, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağının (NCCN) güncel versiyonunda FDA onayı olmamasına karşın, klinik çalışmalar ve kontrollü araştırmalarda yapılabileceği yönünde görüş bildirirken (National Comprehensive Cancer Network,2020), EAU kılavuzunda, radikal prostatektomi (RP) sonrası BR’de önerilmekte olup, radyoterapi (RT) sonrası BR’te ise ilk planda biyopsi kılavuzluğu açısından multiparametrik MR (mpMR) önerilmekle birlikte, küratif kurtarma tedavisine uygun hastalarda PSMA PET önerilmektedir (Mottet, 2020). Son olarak “ilerlemiş PK’de optimal görüntüleme” ASCO kılavuzunda, ileri PK’de belirlenen şartlarda konvansiyonel görüntüleme yanı sıra yeni jenerasyon görüntüleme (NGI) tanımlaması altında, PSMA PET görüntüleme önerileri bulunmaktadır (Trabulsi, 2020).

Son yıllarda gündemde olan Ga-68 PSMA (Prostat Spesifik Membran Antijeni) PET/BT incelemesi ile yapılan çalışmalarda, umut verici sonuçlar elde edilmekte olup, prostat kanserli hastaların yönetiminin iyileştirilmesinde etkili olacağı öngörülmektedir (Afshar-Oromieh, 2012). PSMA, bir tip II transmembran proteini olup, prostat kanseri hücrelerinde (özellikle metastatik hastalık, rekürrens ve agresif tümörlerde) ekspresyonu artmaktadır (Wright, 1995).

Ga-68 ile işaretli PSMA PET/BT incelemesi ile bu prostat kanserli hücreler yüksek doğrulukta saptanabilmektedir. Yapılan az sayıda güncel çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin prostat kanseri rekürrensi ve lenf nodu metastazını saptamada yüksek sensitivite ve spesifite ile umut verici sonuçlar elde edildiği görülmüş olmakla birlikte (Maurer 2016, Afshar-Oromieh 2015), bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Lokalize prostat kanseri tanısı alan hastalarda, aktif izlemeden lokal radikal tedavilere varan tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir. Prostat kanseri nedeniyle küratif cerrahi veya radyoterapi yapılan hastalarda ilerleyen dönemlerde relaps görülebilmekte, bu nedenle uzun dönemli takip önerilmektedir. Radikal prostatektomi yapılan hastalarda PSA değerinin tespit edilemez düzeyde olması beklenmektedir. EAU kılavuzlarına göre post operatif 2 kez $>0.2\text{ng/ml}$ PSA düzeyi prostatektomi yapılmamış ve küratif radyoterapi (RT) alan hastalarda ise RT sonrası ölçülen en düşük PSA düzeyinden en az 2ng/ml yükselişin saptanması rekürrens açısından anlamlı kabul edilmektedir (Mottet, 2016).

Biyokimyasal rekürrens saptanması durumunda, hastalığın lokalizasyonu ve yaygınlığının belirlenmesi tedavi etkinliğini ve şeklini etkileyeceğinden, yeniden evreleme amaçlı görüntüleme tetkiklerine ihtiyaç duyulmaktadır. PSA değeri $<5\text{ng/ml}$ olması durumunda geleneksel ve konvansiyonel yöntemlerden kemik sintigrafisi ile olası litik kemik metastazları ve BT ile küçük lenf nodları saptanamayabileceğinden, tanısal doğrulukları düşüktür (Chan,2019).

Pelvik MR incelemelerinin ise yapılan değişik çalışmalarda sensitivitesinin %48 ile %100 arasında değişmekte olduğu görülmüştür (Roy, 2013). Yapılan sınırlı sayıda çalışmada ise Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin düşük PSA değerinde bile lezyon deteksiyonunda yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu görülmüştür (PSA değeri 2ng/dl veya üzerinde %96,8, 1-2 arasında %93, 0,5-1 arasında %72 ve 0,2-0,5 arasında %57,9). Böylelikle Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi ile nüks veya metastazlar daha erken dönemde saptanabilmekte, ve hastalık yönetiminde etkin bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilirliği öngörülmektedir (Eiber, 2015).

Çalışmamızda biyokimyasal rekürrens gelişen prostat adenokarsinom tanılı hastalarda, yeniden evreleme amacıyla yapılan Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin Gleason skorları ve eş zamanlı serum PSA değerleri ile PSMA pozitif lezyon saptanabilirliği arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENELBİLGİLER

2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi

Prostat bezi gelişimi, 8-12. haftalarda insan koryonik gonadotropinin uyarımı sonucu salgılanan testosteron tarafından sağlanır. Prostat epitelü üretral tomurcuğun endodermal epitelinden köken alırken çevre mezenşim prostat stroma ve kas kısmını oluşturur. Prostat bezi doğum anında küçük olup puberteye kadar adeta bir dinlenme safhasındadır. Puberteyle birlikte büyümeye başlar (Balbay, 2008).

2.2 Prostat Bezinin Anatomi Ve Histolojisi

Prostat bezi diafragma ürogenitalisin üstünde, mesanenin arka alt yüzü altında, simfizis pubisin arkasında, rektumun önünde ve üretranın pars prostatika adındaki ilk kısmının çevresinde bulunur (Kuran,1983).

Prostatın arterleri daha sıklıkla inferior vezikal arter olmak üzere, internal pudental ve orta rektal (hemoroidal) arterlerdir. Venleri ise prostatik venöz pleksus ile internal iliak vene dökülür. Prostat bezinin lenfatik sistemini internal iliak (hipogastrik), sakral, vezikal ve eksternal iliak lenf nodları oluşturur. Prostat bezi pelvik pleksustan köken alan sempatik ve parasempatik sinirler aracılığı ile inerve olur (Brooks, 2007).

Prostat bezi ilk kez 1980 de Mc Neal tarafından glandüler yapısına göre üç zona ayrılmıştır. Buna göre glandüler elemanlar santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üçe, non glandüler yapılar ise anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere ikiye ayrılmıştır (McNeal, 1981).

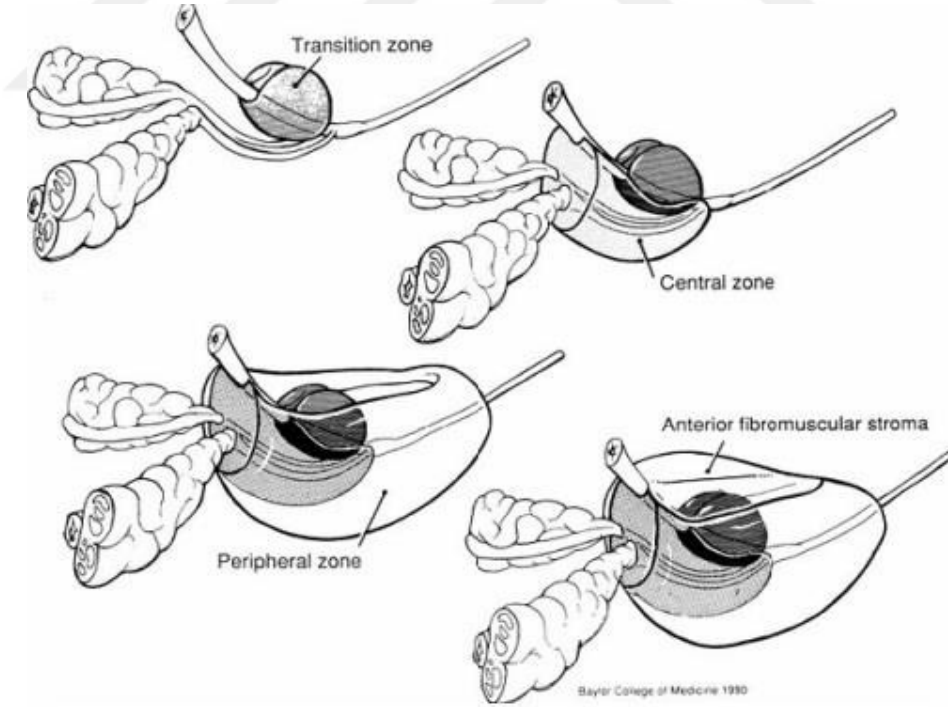
1-Transizyonel zon: Prostat bezi volümünün %5'ini oluşturur. Prostatik üretra çevresindeki mukozal bezleri içerir. Benign prostat hiperplazisinde (BPH) de en çok tutulan zon transizyonel zondur.

2-Santral zon: Prostat bezi volümünün %25'ini oluşturur. Koni şeklindedir ve taban kısmı mesane boynunda, apeksi ise prostatik utrikul seviyesindedir. Bu glandlar yapısal ve histolojik olarak geri kalan prostat glandlarından farklıdır ve bu glandların Wolf kanallarından kaynaklandıkları düşünülmektedir (Walsh, 2005)

Adenokarsinom ların %1-5'lik kısmı bu zondan gelişir.

3-Periferal zon: Prostat bezinin %70'lik en büyük hacmini oluşturur. Periferal zon prostatın palpe edilebilen tek bölümüdür ve apekten tabana doğru posterolateral olarak uzanır. Periferal zonun ayrı bir özelliği adenokarsinomların %70 oranında buradan gelişmesidir. Ayrıca bu zon kronik prostatitten en sık etkilenen zondur

Anterior fibromusküler stroma tüm prostat dokusunun %30' unu oluşturur ve prostatın anteriorunda yer alır. Glandüler yapı içermez. Detrüsor kastan köken alır ve prostatın ön yüzünü tamamen kaplar. Preprostatik sfinkter üretrayı tümüyle saran düz kas yapısında sfinkterdir ve glandüler eleman içermez. Retrograd ejakülasyonu önler (18 Anafarta, 2011).



Şekil 1. Prostatın Zonal Anatomisi (Yacoub, 2018)

2.3 PROSTAT KANSERLERİ

Prostat bezinde en sık karşılaşılan tümörler adenokanserlerdir. Adenokarsinomların %90'dan fazlası epitel kaynaklı olup, yaklaşık %70'i periferel zondan, %30'u transizyonel zon ve santral zondan gelişmektedir.

Prostat Adenokanseri: Prostat kanserlerinin %95'ini oluşturmaktadır. Prostat kanseri tüm dünyada ikinci en sık görülen kanser türü olup, kanser ile ilişkili ölümler listesinde beşinci sırada yer almaktadır (Torre, 2015). Yapılan çalışmalara göre Avrupada prostat kanserinin 5 yıllık sağkalım oranlarının 1999-2001 yıllarında %73.4 iken 2005-2007 yıllarında %83.4 e yükseldiğini göstermiştir (De Angelis, 2014).

Prostat kanserlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılı histolojik sınıflaması Tablo 1' de verilmiştir.

EPİTELYAL TÜMÖRLER	MEZENKİMAL TÜMÖRLER
<i>Glandüler Neoplaziler</i>	Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör
Asiner Adenokarsinoma	Stromal sarkom
Atrofik	Leiomyosarkom
Psödohiperplastik	Rabdomyosarkom
Köpküskü	Leiomyom Anjiyosarkom
Kolloid	Sinovyal sarkom
Taşlı yüzük hücreli	Enflamatuar myofibroblastik tümör Osteosarkom
Onkositik	Dediferansiye pleomorfik sarkom Soliter fibröz tümör
Pleomorfik dev hücreli	Hemanjiyom
Sarkomatoid	Granüler hücreli tümör
Prostatik intraepitelyal neoplazi-yüksek grade İntraduktal karsinom	HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER
Duktal adenokarsinom	Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
Kribriform	Kronik Lenfositik Lösemi/küçük lenfositik lenfoma
Papiller	Foliküler lenfoma
Solid	Mantle hücreli lenfoma Akut myeloid lösemi
Ürotelyal karsinom	B lenfoblastik lösemi/lenfoma
<i>Squamöz Neoplaziler</i>	DİĞER NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRLER
Adenosquamöz karsinom	Kistadenom
Squamöz hücreli karsinom Bazal hücreli karsinom	Nefroblastom Rabdoid tümör
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	Germ hücreli tümörler
Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren Adenokarsinom İyi diferansiye nöroendokrin tümör	Şeffaf hücreli adenokarsinom
Küçük Hücreli nöroendokrin Karsinom Büyük hücreli nöroendokrin Karsinom	Melanom
	Paragangliom
	Nöroblastom
	METASTAZ

Tablo 1: Prostat kanserlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılı histolojik sınıflaması

2.3.1 Risk Faktörleri

Yaş: Yaş prostat kanseri için en önemli risk faktörüdür. İlerleyen yaş ile beraber görülme sıklığı ve riski artmaktadır (Hsing, 2006).

Aile Hikayesi: Yapılan genetik çalışmalar sonucunda prostat adenokarsinomlarının %5-10'unda genetik ailesel yatkınlık bulunmuştur (Society, 2017). Birinci derece yakınında prostat kanseri olanlarda prostat kanseri gelişme ihtimali, olmayanlara göre 2 kat fazla iken, birinci derece yakınında iki veya daha fazla kişide prostat kanseri bulunanlarda bu risk 5-11 kat artmaktadır (Leitzmann, 2012).

İrk: Değişik etnik gruplarda prostat adenokarsinom insidansı farklılıklar göstermektedir. Amerikada yaşayan siyah erkeklerde ve Afrika kökenli Karayipli erkeklerde insidans oldukça yüksek görülmektedir (Society, 2017).

Hormonal Faktörler: Androjen hormonu androjen reseptörleri üzerinden tümör hücresinde transkripsiyonu artırarak prostat karsinomunda progresyona yol açar. Aynı şekilde testosteron ve onun metaboliti dihidrotestosteron aynı yol üzerinden karsinom gelişme riskini artırır (Culig, 2014).

Diyet: Diyetin prostat kanseri riskine olan etkisini gösteren güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Avrupa Prospektif Kanser ve Nutrisyon Araştırması'ndan (EPIC) elde edilen sonuçlara göre insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-1) seviyeleri ve süt ürünlerinden elde edilen yüksek protein alımı ile prostat kanseri gelişme riski arasında zayıf korelasyon olduğu gösterilmiştir (Key, 2014). Yapılan SELECT çalışmasında selenyum ve Vitamin E nin kanseri önlemede rolü olmadığı saptanmış olması nedeniyle prostat kanseri riskini azaltmak amacıyla önerilmemektedirler (Lippman, 2009). Benzer şekilde, likopen ile plasebonun karşılaştırıldığı bir meta-analizde, likopenin prostat kanseri insidansını azaltmadığı saptanmıştır (Ilic, 2012).

Genetik Pleomorfizm: BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonunda ve Lynch sendromunda prostat kanseri riski artmaktadır (Society, 2017).

Diğerleri: Metabolik sendromun prostat kanseri riski ile zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişkisi olmakla birlikte, bu durum coğrafi bölge ile değişiklik göstermektedir. Metabolik sendromun komponentlerine teker teker bakıldığında, sadece hipertansiyon ve bel çevresi ölçümlerinin (>102cm) prostat kanseri riskinde artışa neden olduğu ve bu riski sırasıyla %15 ile %56 oranlarında arttırdığı saptanmıştır (Esposito, 2013). Ayrıca cinsel davranışların, alkol tüketiminin, ultraviyole radyasyona maruziyetin, kronik enflamasyonun ve mesleki maruziyetin etiyolojik olarak önemli olabileceği de güncel tartışılan konulardır (Leitzmann, 2012).

2.3.2 Prostat Kanserinde Tanı

2.3.2.1 Prostat Spesifik Antijen (PSA):

Wang tarafından 1979 da tanımlanan glikoproteindir (Wang, 1979). Prostat asinüs epitelinden salgılanır. Normal şartlarda PSA seminal sıvı içerisinde yüksek konsantrasyonda (mg/ml), serumda ise düşük konsantrasyonda (ng/ml) bulunur. PSA prostat kanseri için spesifik değildir. PSA yüksekliği prostatitlerde, prostatik infarktlarda, prostatın majör travmalarında (iğne biyopsisi veya TUR gibi), veya benign prostat hiperplazisinde (BPH) izlenebilir. Ancak bu yükseklik geçicidir ve tedavi sonrası normal değerlere iner (Gretzer, 2007).

Prostat bezi için spesifik bir marker olan PSA'nın normal referans aralığı 0-4 ng/ml dir. Prostat kanserlerinin %15 inde serum PSA değerleri normal olarak görülebilmektedir (Catalona, 1997; Thompson, 2004). PSA değeri 4-10 ng/ml olan vakaların %25 inde prostat biyopsisi ile tanı konabilmektedir. PSA dansitesi, PSA yükselme hızı ve serbest/total PSA oranı gibi diğer parametreler de tanı için kullanılabilir (Bazinet, 1994).

2.3.2.2 Dijital Rektal Muayene (DRM) :

Prostat kanseri çoğunlukla periferik zon yerleşimli olması nedeniyle, dijital rektal muayene ile saptanabilmektedir. Yaklaşık %18 lik bir hasta grubunda PSA değerinden bağımsız olarak DRM ile prostat kanseri tespit edilebilmektedir (33 Richie, 1993). Prostat kanserli hastaların %20-25'inde PSA değeri 4 ng/ml'nin altındadır (34 Gretzer, 2002). Anormal DRM yüksek Gleason skorları ile ilişkili olup, biyopsi endikasyonu oluşturmaktadır (Okotie,2007; Gosselaar, 2008).

2.3.2.3 Biyopsi:

Ultrason eşliğinde iğne biyopsisi tanı amaçlı standart olarak kullanılan yöntemdir. PSA yüksekliği ve/veya şüpheli DRM bulguları biyopsi endikasyonu oluşturmaktadır. Prostat biyopsilerinde çoğunlukla transrektal yöntem kullanılmaktadır. Örneklemeler, bilateral olarak apekten bazise kadar, periferal zonun en posterior ve en lateral ucuna kadar alınmalı, trans rektal ultrasonografi (TRUS) veya DRM de şüphelenilen alanlardan ise ek örneklemeler yapılmalıdır. İlk kez Hodge ve arkadaşlarının tanımladığı 'seksdant biyopsi' tekniği şu anda yetersiz olarak kabul edilmekte, 8 veya daha fazla, ideal olarak 10-12 kor biyopsisi önerilmektedir (Eichler, 2006; Shariat, 2008).

2.3.3 Prostat Adenokarsinomlarının Histopatolojik Derecelendirmesi

Prostat adenokarsinomunda derecelendirme sistemi ilk olarak Donald F.Gleason tarafından 1966 yılında oluşturulmuştur. İlerleyen yıllarda da ilk oluşturulan sınıflandırmaya yeni eklemeler yapılarak bu sistem zaman içinde geliştirilmiş ve halen geliştirilmeye devam edilmektedir. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2005 modifikasyonundan sonra en son güncellemesi ISUP 2014 toplantısında yapılmıştır . 2014 yılında 19 farklı ülkeden katılan, 65 prostat kanseri patolojisi uzmanı ile ürolog, radyasyon onkoloğu ve medikal onkologdan oluşan toplam 17 klinisyenin katıldığı toplantıda, ISUP 2005'de karar verilemeyen konular ve 2005 modifikasyonu sonrası yapılan prognostik çalışmaların sonuçları sunulmuştur. Güncel klinik verilere göre Gleason 2-5 skorları kullanımdan kalkmış, Gleason skor 2-10 aralığı yerine Gleason Grade grup 1-5 aralığı kullanılmaya başlanmıştır (Epstein, 2016).

Gleason derecelendirme sistemi hem önemli prognostik bilgi sağlar, hem de tedavi planlamasında önemli role sahiptir. Gleason paternleri 1'den 5'e kadar derecelendirilir. Gleason derecelendirme sisteminde primer (baskın) ve sekonder (2. en sık veya en yüksek) yapısal patern belirlenir. Toplam Gleason derecesi ise primer ve sekonder paternlerin toplamından oluşur. Eğer tek tip glandüler yapılar izleniyorsa aynı derece birbiri ile toplanarak skor oluşturulur (Epstein, 2010).

2.3.3.1 2010 Modifiye Gleason Sistemi – Gleason Paternleri:

Gleason Patern 1: Tek tek, ayrı duran uniform glandlar ve sırt sırta yerleşen glandlardan oluşan, sıkıca bir araya gelerek kitle yapmış, genelde iyi sınırlı nodül izlenir. İğne biyopsisinde tanıda Gleason skor 1 verilmemelidir. Adenozis, adenomatoid hiperplaziden ayırt edilmelidir.

Gleason Patern 2: Patern 1'e benzer ancak, daha kötü sınırlıdır. Çok az miktardaki stroma ile ayrılan glandlar daha gevşek yerleşimlidir, patern 1'deki kadar uniform değildir.

Gleason Patern 3: Patern 1 ve 2'de izlenen glandlardan daha küçük çaplarda, tek tek ve ayrı yerleşimli arada benign glandlar kalacak şekilde infiltratif görünüme sahip düzensiz sınırlı tümör izlenir

Gleason Patern 4: Birbirleriyle birleşen glandların oluşturduğu, dış kenarları zigzaglı gruplar ile geniş, dış kenarları düzensiz ve irregüler iç lümenlere sahip irregüler kribriform gland yapıları, glomerüloid yapılardan oluşan tümör izlenir

Gleason Patern 5: Solid adalar, tek tek hücreler, hücre kordonları halinde tümör hücreleri izlenir. Komedonekroz içeren kribriform yapılar da patern 5 olarak sınıflanır. Ancak luminal eozinofilik sekret nekroz ile karıştırılmamalıdır

Yeni sınıflama sistemine göre Uluslararası ürolojik patoloji derneğinin (ISUP) 2014 Grade grup sınıflaması Tablo 2.2'de verilmiştir (Humphrey, 2016)

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

Tablo 2: Gleason Grade Gruplama sistemi (ISUP, 2014).

Patoloji raporunda histopatolojik olarak tüm odaklar ayrı olarak ve lokalizasyonları belirtilerek raporlanmakta, her odak için Gleason skorlaması içeren histopatolojik değerlendirme ve tiplendirme yapılmaktadır (42 Epstein, 2005). Ayrıca tüm örnekleri kapsayan bir Gleason skoru ve ISUP 2014 Gleason grade grup belirtilmesi gerekmektedir (Epstein, 2016; Epstein, 2016).

Yeni sınıflama sisteminin daha doğru bir gruplama yapıldığına karar verilmiş ve bu terminolojiye dayanan yeni sınıflama sistemi WHO tarafından 2016 yılında kabul edilmiş olup, yeni sınıflama sistemi yaygınlaşana kadar Gleason skor ile Gleason grade grup skorlarının patoloji raporlarında birlikte belirtilmesi kararı alınmıştır.

Radikal prostatektomide tersiyer patern, primer ve sekonder paternlerden daha yüksek olan ve tümörün tamamının %5'inden daha azını oluşturan 3. komponenttir. İğne biyopsilerinde sırasıyla en yaygın ve en yüksek paternler yazıldığı için tersiyer paterne yer verilmez. Eğer tümörün tamamının %5'inden fazlasını oluşturan primer ve sekonder paternlerden daha yüksek komponent var ise o tersiyer patern değil sekonder patern yerini almaktadır (Gordetsky, 2016).

T. Primer tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemez

T0: Primer tümörün kanıtı yok

T1: Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülemeyen tümör

T1a: Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1b: Rezeke edilen dokunun %5'ından fazlasında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1c: İğne biyopsisinde tümör saptanması (örn, yükselmiş serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri nedeniyle)

T2: Prostatta sınırlı tümör¹

T2a: Bir lobun yarısını ya da daha azını kapsayan tümör

T2b: İki lobu birden kapsamayan yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör

T2c: Her iki lobu kapsayan tümör

T3: Prostat kapsülünü aşmış tümör²

T3a: Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı) ile mesane boynu tutulumu T3b: Tümör vezikal vezikülü(leri) tutmuş

T4: Tümör fikse veya seminal vezikülün dışındaki komşu yapılara yayılmış: Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar veya pelvik duvar.

N: Bölgesel lenf nodları³

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut⁴

M: Uzak metastaz⁵

MX: Uzak metastaz değerlendirilemez

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bölgesel olmayan lenf nodları

M1b: Kemik (lere)

M1c: Diğer alan (lar)

Tablo 3: Prostat Kanserinin Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Sınıflaması (Sobin, 2019)

¹: Tümör iğne biyopsisi ile tek veya her iki lobda saptanmış, ama palpasyon veya görüntüleme ile saptanamamış ise T1c olarak sınıflandırılır.

²: Prostatik apekse veya kapsüle invazyon (daha öteye değil) T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır.

³: Bölgesel lenf nodları, gerçek pelvisin lenf nodları olup, ana iliak arterlerin bifurkasyo noktasının alt seviyesinde bulunanlardır.

⁴: Lateralite N-sınıflamasını etkilememektedir.

⁵: Birden fazla metastaz bölgesi varlığında, en yüksek kategori kullanılmalıdır.

2.3.4 Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat kanseri tanısı almış hastalarda hastalığın yayılımını değerlendirip evresini belirlemek, tedavi planı açısından oldukça önemlidir. Metastaz açısından düşük riskli hastalarda genelde tedavi öncesinde ileri radyolojik görüntülemeye ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak yüksek riskli hastalarda evreleme tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (Mottet, 2017).

T-evreleme: Primer tümörün lokal evrelemesinde multiparametrik MRG (mpMRG) T2 ağırlıklı görüntülemeler kullanılmaktadır. Yapılan bir meta analizde ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu ve T3 tümörü değerlendirmede mpMRG'nin sensitivitesinin düşük (sırasıyla %57, %58 ve %61) ancak spesifitesinin oldukça yüksek (sırasıyla %91, %96 ve %88) olduğu saptanmıştır (De Rooij, 2016). Mikroskopik ekstrakapsüler yayılımı saptamada sensitivitesinin düşük olması nedeniyle, mpMRG düşük riskli hastalarda lokal evreleme için önerilmemekle birlikte, seçilmiş hasta grubunda radyoterapi planlama öncesi faydalı olabileceği düşünülmektedir (Engelbrecht 2001; Albert, 2013).

N-evreleme: Abdomen BT ve mpMRG ile nodal invazyona lenf nodu çapı ölçülerek karar verilmekte olup, mikroskopik invazyon saptanamamakta ve sensitivite düşük olmaktadır Nodal evrelendirmenin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalara

bakıldığında; 4,264 kişilik hasta grubunda lenfadenektomi sırasında 654 hastada (%15.3) lenf nodu metastazı saptanmış, ancak bunların sadece 105'i (%2.5) BT'de saptanabilmiş olup, BT nin sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değeri sırasıyla %7, %100, %85 ve %100 olarak bulunmuştur (Abuzallouf, 2004). Ayrıca yapılan bir meta analizde prostat kanserinin nodal evrelemesinde metastatik ve non metastatik hasta grubunu ayırımında BT ve MRG ın başarısız olduğu saptanmış olup, lenf nodu evrelemesinin BT veya MRG ile yapılmasının klinik açıdan yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (Hövels, 2008).

M- evrelemesi: Prostat kanserinin en sık uzak metastazı kemik yapılara olmaktadır. Kemik metastazlarını değerlendirmek amacıyla en yaygın kullanılan yöntem tüm vücut kemik sintigrafisi olmakla birlikte, spesifitesi düşük olması nedeniyle bulgu saptandığı takdirde ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (51 Langsteger, 2012). Kemik sintigrafisi incelemesinde 99m-Tc MDP (Teknesyum- Metilen Difosfonat), 99m-Tc HMDP (Teknesyum-Hidroksimetilen Difosfonat) ya da 99m-Tc HEDP (Teknesyum-Hidroksietilen Difosfonat) kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan 99m-Tc MDP'dir. Planar görüntüleme ek olarak yapılan SPECT görüntülemesinde ise üç ayrı düzlemden aktivite-foton toplanarak, üç boyutlu görüntüleme imkanı sağlanır ve şüpheli bölgenin yeri ve derinliği daha doğru tespit edilir. SPECT görüntülerine BT görüntülerinin de eklenmesiyle oluşturulan SPECT/BT hibrit görüntüleme sistemlerinde aktivite tutulum alanının anatomik lokalizasyonunun tam olarak belirlenmesi ve bu alanda mevcut bulunan lezyonun BT kesitlerinde ayırt edilebilmesi sonucunda tanısal doğruluğun artırılması sağlanabilmektedir (Demir, 2014).

Prostat kanserinde primer evrelemede PSA ≥ 20 T1 tümörlerde, PSA ≥ 10 T2 tümörlerde, T3-T4 tümörlerde ve Gleason skor ≥ 8 olduğu durumlarda kemik metastazı riski yüksek olması nedeniyle veya klinik evreden bağımsız olarak hastanın semptomatik olması durumunda evreleme amacıyla kemik sintigrafisi önerilir. Ayrıca prostatektomi veya radyoterapi sonrası PSA relapsi saptandığında kemik sintigrafisi önerilmektedir (Merdan, 2014) .

Risk sınıflaması: Avrupa Üroloji Birliği'nin güncel kılavuzuna göre prostat kanserlerinin biyokimyasal nüks açısından risk sınıflaması Tablo 4' de verilmiştir.

	Düşük riskli	Orta riskli	Yüksek riskli	
Tanımlar	PSA <10 ng/ml Ve GS<7 Ve T1-2a	PSA 10-20 ng/ml Veya GS 7 Veya T2b	PSA >20 ng/ml Veya GS >7 Veya T2c	Herhangi PSA Herhangi GS T3-4 veya N+
	Lokalize			Lokal ileri

Tablo 4: Prostat Adenokanseri Risk Sınıflaması (D'Amico, 1998)

2.3.5 Prostat kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

PET, doğal substratlar ile benzerlik gösteren radyonüklidler kullanılarak doku metabolizmasındaki fizyolojik ve patolojik değişiklikleri yansıtmaya dayanan görüntüleme yöntemidir (Wahl, 2009). PET için pozitron yayarak bozulan radyoizotoplar kullanılmaktadır. Pozitron radyoaktif atomun çekirdeğinden atıldıktan sonra doku içerisinde birkaç milimetre ilerleyerek karşılaştığı bir elektronla çarpışarak (anihilasyon reaksiyonu) gama ışınlarına dönüşmektedir. Dokulardan yayılarak PET dedektörlerine çarpan bu gama ışınları PET cihazı ile kesitsel görüntülere dönüştürülmektedir. PET görüntülerinin değerlendirilmesinde görsel değerlendirme yanında tutulum bölgelerinin Standardize Uptake Değeri (Standardized Uptake Value: SUV) hesaplanarak kantitatif değerlendirme de yapılmaktadır (Wadsak, 2010). PET/BT, fonksiyonel ve morfolojik bilginin birlikte elde edilebildiği moleküler/anatomik görüntüleme yöntemidir. PET ile korelatif kesitsel anatomik bilgi sağlayan genellikle düşük doz ile yapılan BT bileşiminden elde edilmektedir (Kapoor, 2004).

SUV, radyobileşimin tüm vücutta homojen dağılım gösterdiği varsayılarak, vücudun belirli bir alanındaki radyobileşimin konsantrasyonu ile tüm vücuttaki konsantrasyonunun oranıdır. SUV, ilgi alanı çizilerek belirlenen hacim içerisinde (VOI) radyobileşimin konsantrasyonunun, enjekte edilen radyoaktivitenin kilogram başına düşen miktarına bölünmesi ile hesaplanır (Strauss, 2012).

$$SUV(\mu Ci/gr) = \frac{\text{Radyobileşik konsantrasyonu (mikroküri)/mililitre doku(mikroküri/gram)}}{\text{Enjekte edilen doz (mikroküri) / vücut ağırlığı (kilogram)}}$$

Bir dokunun SUV değeri, belirlenen ilgi alanının (ROI) minimum, maksimum veya ortalama (mean) değeri olarak da ölçülebilir. SUV_{mean}, ROI'de bulunan tüm piksellerin ortalaması; minimum SUV ile maksimum SUV ise sırayla en düşük ve en yüksek SUV olan piksel değerlerinin bir ifadesidir (Kapoor, 2004). Güncel klinik kullanımda, PET ile belirlenen semikantitatif parametre olan maksimum SUV (SUV_{max}), birçok tümörde tümör agresifliği ve prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır.

2.3.5.1 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG):

Yapılan çalışmalar sonucunda prostat tümörlerinde glikoz metabolizmasının diğer tümörlere nazaran daha az olduğu ve prostat kanseri hücrelerinde FDG yeterli düzeyde tutunmadığından benign prostat hiperplazisi ile kanser dokusunun FDG tutulum paterninde anlamlı fark gözlenemediği saptanmıştır. Bu nedenle F-18 FDG'nin prostat kanseri tanısında uygun bir ajan olmadığı düşünülmektedir (Powles, 2007). Ayrıca prostatektomi sonrası PSA yüksekliği saptanan hastalarda FDG-PET ile skar dokusu ile rekürrens ayırımını yapmada başarısız olmuştur (Haseman, 1996). Yapılan bir çalışmada prostatektomi sonrası PSA relapsı gözlenen 91 hastada FDG-PET in prostat lojundaki nüks hastalığı ve metastatik hastalığı gösterebilmede gerçek pozitiflik oranı %31 olarak bulunmuştur (Schöder, 2005).

2.3.5.2 Kolin PET/BT:

Kolin hücre içerisine enerji gerektirmeyen hücre zarı taşıyıcıları ile alınır. Malign tümörlerde artmış hücre sentezi ile birlikte hücre zarı lipid sentezi artmakta ve artan bir kolin ihtiyacı olmaktadır (Conti, 2014). Prostat kanseri hücrelerinde kolin tutulumunun FDG'den daha fazla olması nedeniyle C-11 ve F-18 Kolin PET/BT nin prostat kanserli lezyonların saptanmasında daha sensitif olduğu gösterilmiştir (Yu, C.Y, 2014). C-11 kolin'in normal prostat dokusundaki ortalama SUV 2.3 (1.3-3.2) iken prostat kanserinde 5.0 (2.4-9.5) olarak hesaplanmıştır (De Jong, 2002). Ortalama PSA değeri 33.00 ng/ml (2.4-266.0) ve klinik olarak prostat kanseri şüphesi olan 58 hastada C-11 PET'in primer

prostat lezyonunu göstermede saptanan duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla %86.5, %61.9, metastazı göstermede ise sırasıyla %81.8, %100 bulunmuştur (Scher, 2007). Primer evreleme esnasında N evresini göstermede ve biyokimyasal relaps olan hastalarda özellikle düşük PSA değerlerinde kolin PET'in düşük sensitivite ve spesifite gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (Husarik, 2008). Evangelista ve arkadaşları yaptığı çalışmada PSA değeri 1 ng/ml nin altındayken kolin tutulumu olan lezyon saptanma oranının %25, PSA değeri 1.5-2 ng/ml arasında olduğu vakalarda ise bu oranın %59 ile %100 arasında değişkenlik gösterdiğini saptamışlardır (Evangelista, 2015). Diğer araştırmacılar da düşük PSA değerlerinde, prostat kanserinin saptanmasında kolin PET'in sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğunu göstermişlerdir (Afshar-Oromieh, 2014).

2.3.5.3 Galyum-68 (Ga-68) PSMA:

2.3.5.3.1 PSMA (Prostat Spesifik Membran Antijeni):

PSMA primer olarak prostat dokusunda bulunan bir transmembran proteindir. PSMA proteininin kendine özgü 3 bölümlü bir yapısı vardır; 19 amino asitli intrasellüler kısmı, 24-amino asitli transmembran kısmı ve 707-amino asitli ekstrasellüler kısmı (Mease, 2013). En belirginini prostat kanseri olmak üzere birçok kanserde PSMA ekspresyonu artmaktadır (Silver, 1997). Prostat bezinin adenokarsinomlarının hemen tümünde primer ve metastatik lezyonlarda PSMA ekspresyonu mevcuttur (Bostwick, 1998). PSMA ekspresyonunun dediferansiye, metastatik veya hormon refrakter hastalıkta artış gösterdiği immünohistokimyasal çalışmalar ile gösterilmiştir (Ghosh, 2004). PSMA üre bazlı bir molekül olup, dolaşımdan hızlıca temizlenmekte ve bu özellikleri prostat kanserinin PET görüntülemesinde ideal biyolojik hedef olmasını sağlamaktadır (Eder, 2014).

Ga-68, Ge-68/Ga-68 jeneratöründen üretilen bir pozitron yayıcıdır. Yarı ömrü 67.63 dakikadır. Klinik olarak PET/BT görüntüleme için Ga-68 kompleksi oluşumuna yönelik şelatöre bağlı düşük molekül ağırlıklı çeşitli PSMA ligandları mevcuttur (Banerjee, 2010).

Şeffaf hücreli renal kanserinin PSMA reseptörünü eksprese ettiği de bildirilmiş olup, PSMA'nın renal hücreli kanserler için bir evreleme aracı olarak kullanıldığına dair vakalar bulunmaktadır. Ayrıca bazı diğer kanserler de Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinde görüntülenebilmekte ancak bunun sebebi tümör hücrelerinin PSMA ekspresyonu değil, tümör ile ilişkili mikrodamarların endotel hücrelerinde PSMA reseptörünün belirgin ekspresyonu olmasıdır. Bu, glioblastoma multiforme, kolorektal ve gastrik kanserler ve baş ve boyun skuamöz hücreli kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli tümörlerde gösterilmiştir (Emmett, 2017).

2.3.5.3.2 PSMA Radyoligandları :

Üre temelli PSMA inhibitörü olan Glu-NH-CO-NH-Lys (Ahx) peptidi HBED-CC bağlaç molekülü kullanılarak Ga-68 ile işaretlenip Ga-68 PSMA HBED-CC (Ga-68-PSMA- 11) oluşturulmuştur (Eder, 2014; Eder, 2012). EuK-Subkff-Ga-68-DOTAGA (Ga-68 PSMA Imaging&Therapy [PSMA I&T]) ve Ga-68 PSMA-617, PSMA ekspresyonunu gösteren diğer PET ajanlarıdır (Afshar-Oromieh, 2015; Herrmann, 2015).

PSMA radyoligandları eşit biyodağılıma sahip olup, benzerlikleri nedeniyle literatürlerde Ga-68 PSMA olarak adlandırılmaktadırlar. PET ile Ga-68 PSMA'nın üç boyutlu dağılımı ölçülmekte ve oluşan kantitatif görüntülerle PSMA ekspresyonu non-invazif bir şekilde görüntülenebilmektedir (Fendler, 2017).

2.3.5.4 Evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT:

Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu metastazlarının saptanmasında, BT veya MRG'ye göre çok daha iyi olduğu anlaşılmaktadır. Orta-yüksek riskli prostat kanseri tanılı 130 hastalık bir çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT'nin nodal evrelemeye olan katkısı araştırılmış olup, sonuçlar konvansiyonel radyolojik görüntülemeler ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluğu sırasıyla %65.9, %98.9 ve %88.5 iken morfolojik görüntülemeler ile bu oranlar sırasıyla %43.9, %85.4 ve %72.3 olarak bulunmuştur (Maurer, 2016). Bu sonuçlar, evreleme için Ga-68-PSMA PET/BT'nin önemli bir klinik katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.5.4 Rekürren Hastalık ve Ga-68 PSMA PET/BT:

Prostat kanserli hastaların yaklaşık %15 ile 40'ında küratif cerrahi veya RT sonrası rekürrens saptanabilmektedir (Amling, 2000; Chun, 2006). Metastatik olmayan hastalık için küratif tedavi, radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapi (RT) içerir. Kesin tedavi gören hastaların yaklaşık %35'i, 10 yıllık takipte serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinde (biyokimyasal nüks) artış ile başvurur. Bu hastaların üçte biri 8 yıl içinde metastatik hastalığa ilerlemektedir (Bruce, 2012).

Klinik olarak tedavi sonrası takipte standart olarak PSA kullanılmaktadır. Radikal prostatektomi sonrası post operatif PSA değerinin tercihen ölçülemez düzeyde olması beklenmekte ve PSA'nın 2 kez $>0.2\text{ng/ml}$ ölçülmesi biyokimyasal rekürrensi göstermektedir (Moul, 2000). Küratif RT alan hastalarda ise post-radyoterapi ölçülen en düşük PSA düzeyinden 2ng/ml artış olması rekürrens olarak kabul edilmektedir (Roach, 2004).

Prostat kanseri relapsları lokal rekürrens, bölgesel relaps veya metastatik hastalık şeklinde görülebilmektedir. Rekürrensi erken dönemde tespit etmek kadar, tedavi zamanlamasını ve seçeneklerini değiştireceğinden hastalığın yaygınlığını gösterebilmek de oldukça önemlidir (Chan, 2016). PSA değeri rekürrens anlamına gelse de hastalığın yeri ve yaygınlığı hakkında bilgi verememekte, bu nedenle yeniden evreleme amaçlı görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Dijital rektal muayene ve trans rektal ultrasonografinin primer tanıda önemli rolleri vardır ancak, rekürrens saptamada tanısal doğrulukları sınırlıdır (Evangelista, 2015). PSA değeri $<5\text{ ng/ml}$ iken BT ve Tc-99m MDP kemik sintigrafisinin lezyon saptamada yararının az olduğu belirtilmektedir. BT'de lenf nodlarının normal dışı olarak tanımlanabilme kriterleri boyutuna (genelde $>8\text{-}10\text{mm}$) ve şekline (düzensiz ve/veya yuvarlak) göre olduğundan küçük lenf nodları patolojik olarak tanımlanmamakta ve bu nedenle atlanabilmektedir.

Kemik sintigrafisinde litik kemik lezyonlarında belirgin trabeküler veya kortikal destrüksiyon oluşturmadığında düşük düzeyde tutulum gösterebilmekte, prostat kanserli hastaların genelde ileri yaş hasta grubu olması ve bu nedenle yoğun dejeneratif değişikliklere sekonder BT de izlenen skleroz alanlarının ve artmış tutulumların metastatik hastalık ile karışabilmesine neden olmaktadır (Rowe, 2015).

248 hasta ile yapılan bir çalışmada radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens saptanan hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT ile patolojik bulgu saptanabilme oranları PSA değerleri ≥ 2 , 1-2, 0.5- 1 ve 0.2-0.5 ng/ml iken sırasıyla %96.8, %93, %72.7 ve %57.9 olarak bulunmuştur (Eiber, 2015). Prostat kanseri nüksü olan hastalarda yapılan bir çalışmada 68- PSMA PET/BT sintigrafisini 3D volümetrik BT ile karşılaştırmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT ile 7 hastada 31 lenf nodu bulmuştur ve bulunan lenf nodlarının en küçüğünün boyutunun 2,4 mm olduğu gösterilmiştir. Saptanan lenf nodlarının sadece %36'sı, anatomik görüntüleme yöntemleri için sınır olan 8 mm'den büyük bulunmuştur (Giesel, 2015).

2.3.6 Prostat Kanseri Tedavisi

2.3.6.1 Düşük Riskli Prostat Kanseri:

Aktif İzlem: Yaşam beklentisi uzun olan düşük riskli hastalarda, aşırı tedaviyi önlemek ve küratif tedaviye zamanında başlamak amacıyla aktif izlem yapılabilir. Aktif izlem yapılabilmesi için hastanın T1-2 primer tümörü olması, Gleason skorunun ≤ 6 , biyopside 3 veya daha az odakta ≤ 50 den az kanser hücresi görülmesi ve serum PSA değerinin < 10 ng/ml olması gerekmektedir (Klotz, 2010). PSA yüksekliği, tekrarlanan biyopsilerde Gleason skorunda yükselme durumlarında aktif izlemden tedaviye geçilmektedir (Welty, 2014).

Radikal prostatektomi: Lokalize prostat kanserinde tek cerrahi seçenek radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomide tüm prostat bezi seminal veziküller ve temiz cerrahi sınırlar elde etmek amacıyla yeterli düzeyde çevre yumuşak dokunun da çıkarılması anlamına gelmektedir. Radikal prostatektomide hastalığı eradike edip, kontinansı ve mümkün ise potansı korumak amaçlanmaktadır (Bianco, 2005). Düşük riskli prostat kanserli hastalarda lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (Mottet, 2017).

Radyoterapi: Yapılan çalışmalara göre görüntü yönlendirmeli yoğunluk modülasyonlu radyasyon terapisi (Intensity Modulated Radiation Therapy-IMRT) nin standard tedavi yöntemi olması gerektiği anlaşılmış olup şu anda yaygın olarak kullanılan tedavi seçeneğidir. Düşük riskli prostat kanserinde uzun biyokimyasal hastalısız sağkalım oluşturması nedeniyle ≥ 74 Gy doz kullanılması önerilmektedir (Kupelian, 2005). Ayrıca

T1c-T2aN0M0 tümörlerde, Gleason skoru ≤ 7 , PSA değeri ≤ 10 ng/ml, biyopside ≤ 50 kanserli doku görülmesi durumlarında transperineal brakiterapi de güvenilir ve efektif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (Ash, 2000).

2.3.6.2 Orta-Yüksek Riskli Prostat Kanseri:

Radikal Prostatektomi: EAU kılavuzlarına göre prostat kanserli hastalarda lenf nodu invazyonu olasılığı, Briganti tarafından tanımlanan ve doğrulanmış preoperatif nomogramlar kullanılarak tahmin edilebilmektedir. Briganti nomogramına göre PSA, klinik evre, biyopsi Gleason grade ve biyopside pozitif kor yüzdesi gibi, rutin olarak mevcut klinik parametreler ile kolaylıkla lenf nodu pozitifliği olasılığı hesaplanmakta ve buna dayanarak lenf nodu diseksiyon kararı verilebilmektedir. Bu nomograma göre orta riskli prostat kanserlerinde lenf nodu pozitifliği riski % 3.7-20.1 arasında değişmekte olup, klinik olarak risk %5'in üstünde olduğunda genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (Extended Pelvic Lymph Node Dissection-ePLND) yapılması önerilmektedir. Yüksek riskli prostat kanserinde ise lenf nodu pozitifliği için tahmini risk %15-40 arasında olup, ePLND ile kombine edilen radikal prostatektomi, multimodal yaklaşımın ilk basamağını oluşturmaktadır (Briganti, 2012)

Yüksek riskli, klinik olarak lokalize prostat kanserlerinde, tek modalite ile tedavi başarısı düşük olduğundan multidisipliner yaklaşım önerilmektedir. Cerrahi uygulanan hastaların %56-78 inde adjuvan veya kurtarma radyoterapisine ve hormonoterapiye gereksinim duyulmaktadır (Ward, 2005). Radikal prostatektomi uygulanan hastaların 10 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım oranları %38 ile %51 arasında değişmekle birlikte, yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, cerrahi sonrası adjuvan ve kurtarma radyoterapisi verildiğinde, 5, 10 ve 15 yıllık kanser ile ilişkili sağkalım oranları sırasıyla %95, %90 ve %79 olarak saptanmıştır (Spahn, 2010).

Adjuvan Radyoterapi: Radikal prostatektomi sonrası, cerrahi sınır pozitifliği ve/veya seminal vezikül invazyonu nedeniyle lokal rekürrens riski yüksek olan hasta grubunda operasyonun hemen sonrasında operasyon lojuna 66 Gy radyoterapi veya klinik ve biyokimyasal izlem sırasında PSA'nın yükseldiği ancak ideal olarak 0.5ng/ml yi geçmediği durumlarda 66 Gy'lik kurtarma radyoterapisi verilmesi önerilmektedir. Ayrıca PSA yükselme eğilimine geçtiği durumlarda 0.1-0.3 ng/ml düzeylerinde de kurtarma radyoterapisi verilebilmektedir (Stephenson, 2007; Siegmann, 2012).

Küratif Radyoterapi: Orta riskli hasta grubunda üç çeşit radyoterapi seçeneği mevcuttur. 76 den 81 Gy e doz artırımı ile yapılan eksternal radyoterapide 5 yıllık prograsyonsuz sağkalıma katkı sağlanabilmektedir (Kupelian, 2008). İkinci seçenek olarak eksternal radyoterapiye düşük veya yüksek doz brakiterapi eklenebilmekte ve üçüncü seçenek olarak konvansiyonel 70 Gy eksternal radyoterapi 4-6 aylık kısa dönem androjen deprivasyon tedavisi ile kombine şekilde verilebilmektedir. Yüksek riskli hastalarda pelvik lenf nodlarını da kapsayan doz artırımı IMRT ile birlikte 2-3 yıllık uzun dönem ADT verilmesi önerilmektedir (Mottet, 2017). Yüksek riskli prostat kanserinde faz 3 randomize çalışmalar, eksternal radyoterapi ile androjen deprivasyon tedavisinin birlikte kullanılmasının total sağkalıma anlamlı katkısı olduğunu göstermiştir (D'Amico, 2008; Jones, 2011).

2.3.6.3 Rekürren Prostat Kanserinin Tedavisi:

2.3.6.3.1 Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens:

Radikal prostatektomi sonrası ardarda $>0.2\text{ng/ml}$ PSA değeri saptanması ve yükseliş göstermesi rekürren kanser anlamına gelmektedir (Moul, 2000). RP sonrası lokal rekürrensler özellikle PSA düzeyleri $<0.5\text{ ng/ml}$ nin altındayken 64-66 Gy lik kurtarma radyoterapisi ile tedavi edilebilmektedir (Siegmann, 2012). Tam androjen blokajı, intermittan androjen blokajı tercih edilen diğer tedavi seçenekleridir. PSA ikilenme hızı uzun olan (>12 ay) hastalarda 3 ayda bir PSA düzeyi bakılarak ve 6 ayda bir görüntüleme tetkikleri yapılarak tedavisiz izlem seçeneği mevcuttur (Boorjian, 2011).

2.3.6.3.2 RT Sonrası Biyokimyasal Rekürrens:

Primer RT sonrası serum PSA düzeyinin bazal seviyeden $>2\text{ng/ml}$ lik yükselişin saptanması rekürrens anlamına gelmektedir (84 Roach, 2006). Kurtarma cerrahisi (radikal prostatektomi veya lenf nodu diseksiyonu), androjen deprivasyon tedavisi, brakiterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), kriyocerrahi ile ablasyon tedavileri uygulanabilmektedir. Ayrıca düşük riskli ve PSA yüksekliği geç ve yavaş olan hastalarda bazı durumlarda tedavisiz izlem de yapılabilmektedir (Cornford, 2017).

2.3.6.4 Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi:

Hormonoterapi: Cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi) veya Luteinize Edici Hormon Agonist ve antagonistleri, steroid ve non steroid antiandrojenler ile maksimum androjen blokajı, aralıklı veya devamlı androjen blokajı ile medikal kastrasyon sağlanabilmektedir (Rosenthal, 2001).

Hormon duyarlı metastatik prostat kanseri: Kemoterapi alabilecek performans durumunda olan hastalarda androjen deprivasyon tedavisi (LHRH analogu/antagonisti veya bilateral orşiektomi) ve kemoterapi eş zamanlı olarak kullanılabilir. Kemoterapi alamayacak olan hastalarda ise androjen deprivasyon tedavisi (LHRH analogu/antagonisti veya bilateral orşiektomi) verilebilmekte veya bazı durumlarda progresyon durumuna kadar hastalar tedavisiz izlenebilmektedir. CHAARTED çalışmasında metastatik hastalarda androjen baskılanması ile 6 kür dosetakselin birlikte kullanımının sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (Sweeney, 2015). STAMPEDE çalışmasında ise metastatik hastalarda docetakselin sağkalıma katkısı olduğu saptanmıştır (James, 2015). Metastatik hormona duyarlı prostat kanserlerinde güncel kılavuzlara göre kemoterapi alabilecek hasta grubunda androjen deprivasyon tedavisi ile birlikte dosetaksel verilmesi önerilmektedir (Parker, 2015).

Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri: Kastrasyon direnci tanımı: Serum testosteron <50 ng/dl ve biyokimyasal progresyon (en az birer hafta ara ile ardışık 3 PSA ölçümünün ikisinde >%50 PSA yükselmesi, PSA >2 ng/ml) ya da radyolojik progresyon (kemik sintigrafisinde iki veya daha fazla kemik lezyonunun görülmesi ya da varolan yumuşak doku lezyonunda RECIST kriterlerine göre büyüme olması) (Mottet, 2015).

Kastrasyona dirençli prostat kanserinin tedavisi (Cornford, 2017).

- Kastrasyona dirençli prostat kanserinde ilk basamak tedaviler
- Sipuleucel-T
- Abiretaron asetat ve prednisolon
- Dosetaxel

- Kastrasyona dirençli prostat kanserinde ikinci basamak tedaviler
- Dosetaxel rechallenge (yeniden denenmesi)
- Abiretaron asetat ve prednisolon
- Enzalutamid
- Cabazitaxel ve prednisolon

2.3.6.5 Radyonüklid Tedaviler:

2.3.6.5.1. Radyum-223 (Ra-223):

Kastrasyona dirençli prostat kanserli hastaların %90 ında kemik metastazları mevcuttur (Lipton, 2010). Kemik metastazlarında kemik destrüksiyonu ve tümör progresyonu nedeniyle spinal kord basısı, patolojik fraktür gelişebilmekte ve bu da cerrahi veya eksternal radyoterapi gerekliliği oluşturabilmektedir (Berruti, 2005). Zolendronik asit, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserlerinde hem ağrı kesici etkisi hem de oluşabilecek komplikasyonları azaltmada etkisi bulunan tek bifosfanattır (Saad, 2004).

Bir monoklonal antikor olan Denosumab da kemik kaybı veya fraktür riski yüksek olan hastalarda kullanılabilir. Ra-223 kemik metastazları üzerinde anti-tümör etkisi olan bir alfa parçacığı veren radyoaktif terapötik maddedir. Radyum-223 kalsiyumu taklit eder ve kemik metastazları gibi artmış kemik döngüsü alanlarında kemik mineral hidroksiapatiti ile kompleksler oluşturur. Alfa yayıcıların yüksek doğrusal enerji transferi kemik metastazlarına anti-tümör etki oluşturmakta ve kısa penetrasyon gücü ile çevre normal doku hasarını sınırlayabilmektedir (Parker, 2013). Kastrasyona dirençli prostat kanserli 921 hasta üzerine yapılan ALSYMPCA çalışmasında, Ra-223 tedavisi alan hastalarda ortalama total sağkalım 14.9 ay iken plasebo ile 11.3 ay olarak bulunmuştur (Bellmunt, 2013). Ra- 223 visceral metastazı olmayan hastalarda önerilmektedir.

2.3.6.5.2 Lutesyum-177 (Lu-177) PSMA tedavisi:

Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserleri ölümlerine sonuçlanabilen kötü prognozlu bir hastalık grubudur. Abiretarone ve enzalutamid bu hastalarda sağkalım süresinde sırasıyla 3.8 ve 4.9 ay gibi sınırlı katkı sağlamaktadır (Morris, 2015; Ramadan, 2015). Ra-223 ün total sağkalıma etkisi ortalama 3-6 ay olup, sadece kemik metastazlı hastalarda endikedir (Parker, 2013). PSMA prostat kanserli hücrelerde bulunan bir transmembran protein olup, Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi ile görüntüleme yapılabilmekte, PET/BT’de PSMA ekspresyonunun saptanması seçilmiş hasta grubunda Lu-177 PSMA tedavi şansını sağlamaktadır. Lu-177 ile işaretlenebilen PSMA peptidleri ile Lu-177 PSMA DKFZ-617, Lu-177 PSMA-I&T ve Lu-177 J591 gibi çeşitli bileşikler oluşturulmaktadır.

Çalışmalarda en çok bahsi geçen radyopeptid PSMA–DKFZ-617 olmakla birlikte, her üçü de kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında Lu-177 PSMA tedavisi ile PSA değerinde > %50 düşüş izlenen hastaların sayısı %30 ile %70 arasında değişmektedir (Emmett, 2017). 56 hastalık bir çalışmada, 6 haftalık periyodlar ile toplamda 5 doz Lu-177 tedavi alan hastaların %80 inde PSA yanıtı izlenmiş, 28 ay takip sonrasında total sağkalım %78.6 ve ortalama progresyonsuz sağkalım 13.7 ay olarak bulunmuştur (Baum, 2016).

Metastatik prostat kanserli 145 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastalar ortalama 16 hafta takip edilmiş, hastaların %40 ında ilk kür sonrasında olmak üzere, tedavi tamamlandıktan sonra totalde %45 hastada biyokimyasal yanıt elde edilmiştir. Sonuç olarak Lu-177 tedavisinin kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hasta grubunda güvenilir bir şekilde ve sağkalıma katkı açısından etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliği, ancak daha çok klinik çalışma ile bu sonuçların doğrulanması gerektiği belirtilmiştir (Rahbar, 2017).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu retrospektif çalışmaya, histopatolojik olarak prostat adenokarsinomu tanısı almış takiplerinde biyokimyasal nüks saptanmış hasta grubunda Eylül 2018 – Ekim 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yeniden evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi yapılan toplam 73 hasta dahil edilmiştir. Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 2020/2923 nolu etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

Hastaların bilgileri, PET/BT ünitesine başvuru sırasındaki sorgulama formu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastane bilgi sistemi (ENLİL) 'nde yer alan tetkikleri incelenerek elde edildi. Hastaların PET öncesi ve sonrası tedavi durumları, Gleason skorları, PET çekimi esnasındaki PSA değerleri ve dinamikleri (PSA ikilenme zamanı (PSA dt, ay), PSA hızı (PSAv, ng/ml/yıl)) incelendi.

Hastaların yaşları, histopatolojik özellikleri (Gleason skor/Grade grup), PET/BT ile eş zamanlı veya tercihen ortalama son 1 ay içerisinde bakılan serum PSA düzeyleri, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastane bilgi sistemi (ENLİL)'nde mevcut bulunan bilgilerine bakılarak kaydedilmiştir.

3.1.1 Dahil etme kriterleri

- 1-Daha önce küratif amaçla tedavi edilen, histopatolojik olarak doğrulanmış prostat adenokanser tanılı hastalar,
- 2-Bilinen uzak metastaz öyküsü olmayan hastalar,
- 3-Radikal prostatektomi sonrası ardışık olarak PSA'nın $\geq 0,2$ ng/mL olması, ya da küratif radyoterapi (RT) sonrası en alt seviyesinden 2 ng/mL üzerinde yükselmesi (Phoenix kriterleri) (Mottet, 2020).

3.1.2 Dışlama kriterleri

- 1-Uzak metastazı olduğu bilinen hastalar,
- 2-Prostat kanseri için küratif amaçla tedavi edilmemiş hastalar,
- 3-Prostat kanseri dışında ikinci bir aktif neoplazmın varlığı.

3.2 Ga-68 PSMA PET/BT Görüntüleme Protokolü

3.2.1 Hasta hazırlığı

Çalışmaya dahil edilen hastalar, aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilip, radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü anlatıldı. Görüntüleme için açlık veya herhangi bir hazırlık gerekmemektedir. Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme için Ga-68 PSMA-11 1.8 - 2.2 MBq/kg (ranj: 0.049-0.06 mCi/kg) olacak şekilde intravenöz olarak verildi. Hastalardan mesane aktivitesini azaltmak için çekim öncesi idrarlarını yapmaları istendi

3.2.2 Radyofarmasötik hazırlığı

Hastalarda kullanılan ^{68}Ga işaretli PSMA, sorumlu firma tarafından Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC (DKFZ-PSMA-11 veya PSMA-HBED) olarak sentezlendi. Radyosentez tam otomatik sentez sistemi tarafından tek kullanımlık kasetler kullanılarak yapıldı. (Modular Lab PharmTracer, Eckert & Ziegler Eurotope GmbH). Sentez için gerekli $^{68}\text{GaCl}_3$ Eckert & Ziegler firmasının FDA onaylı jeneratöründen 6 mL, 0.1 M HCl kullanılarak elde edildi. HPLC ile yapılan kalite kontrolde >%90 üzerinde başarılı bağlanma oranı sağlanan ürünler hastaya intravenöz olarak verildi.

3.2.3 Görüntüleme protokolü

Tüm hastaların incelemesi enjeksiyon sonrası ortalama 63 ± 23 . (ranj: 45-90) dakikada bölümümüzde bulunan üç boyutlu PET/BT cihazı (Siemens Biograph 6 True Point Siemens CT tarayıcı) ile kafa tabanından uyluk orta kesimine kadar sırtüstü pozisyonda 3D PET/BT görüntüleri elde edildi. PET görüntüleme, her yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde, toplam 6-7 yatak pozisyonunda ve 128 x 128 matrikste görüntüler elde edildi. BT verileri hem anatomik korelasyon amaçlı hem de atenüasyon düzeltmede kullanılmıştır. Görüntüler Siemens PET/BT iş istasyonunda işlenerek (rekonstrüksiyon), transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde kaydedilmiştir.

3.3 BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.3.1 Ga-68 PSMA PET/ BT'de Veri Analizi

Görsel Değerlendirme

Görüntüler bir öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi ile birlikte ortak karara ulaşılarak değerlendirildi. Atenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntülerden çevre ve fizyolojik dokudan ayırt edilen, rölatif veya belirgin artmış aktivite tutulumu olan alanlar, anatomik korelasyon amacı ile düşük doz yapılan BT görüntüleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Tümöral lezyon sınırları, SUV temelli otomatik konturlama programı ile çizilmiştir. Lezyon sınırları, normal komşu yapılar ilgi alanına girmeyecek şekilde aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerden kontrol edilerek ve manuel olarak volümetrik ilgi alanları (VOI) çizilerek belirlenmiştir. VOI içerisinde kalan bölgenin SUVmaks değerleri kaydedilmiştir. İnceleme sonrası varsa rekürrens odağının lokalizasyonu, sayısı, lenf nodu tutulumu, visseral metastaz varlığı, lokalizasyonları ve sayıları kaydedildi.

3.3.2 Semikantitatif Analiz

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. Pozitif kabul edilen tüm lezyonlara ilgi alanları çizildi. Çizilen ilgi alanlarının transaksiyel, koronal ve sagittal görüntülerde lezyonu tamamen kapsamasına dikkat edildi. Bu lezyonlar maksimum standardize uptake value (SUVmax) değerleri ölçülerek kaydedildi. Bulgular prostat, pelvik lenf nodu, ekstra pelvik lenf nodu, kemik ve visseral organ olarak kategorize edildi. Birden çok lenf nodu, kemik ve/veya visseral organ lezyonu var ise en yüksek SUVmax değerine sahip olan lezyonun SUVmax değeri değerlendirmeye alındı.

3.3.3 Histopatolojik Bulgular

Hastaların TRUS-Bx, var ise RP, var ise TURP operasyonlarına ait patoloji raporları değerlendirildi. Bu raporlarla hastalar Gleason skoru, perinöral invazyon, vezikula seminalis invazyonu açısından analiz edildi. Gleason skorları, 2014 yılında ISUP tarafından oluşturulan Gleason Grade gruplamasına göre değerlendirilerek Gleason Grade değerleri çıkarıldı.

3.3.4 Laboratuvar Bulguları

Hastane bilgi yönetim sistemi (ENLİL) üzerinden hastaların görüntüleme tarihine en yakın tarihte ölçülen PSA verileri elde edildi.

Görüntüleme tarihine en yakın üç PSA değeri tarihleri ile birlikte (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time) Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nin oluşturduğu nomograma girilerek PSA'de 'ay' olarak, PSA hızları 'yıl' olarak hesaplandı.

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 (IBM®, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde median ve minimum-maximum aralık, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılım sayısal değişkenler iki grup arasında "*Bağımsız Gruplarda t testi*" ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında "*Mann Whitney U testi*" ile analiz edildi. Nominal veriler iki grup arasında "*Pearson Ki-kare testi*" ya da "*Fisher's Exact test*" kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde "*Spearman korelasyon testi*" kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

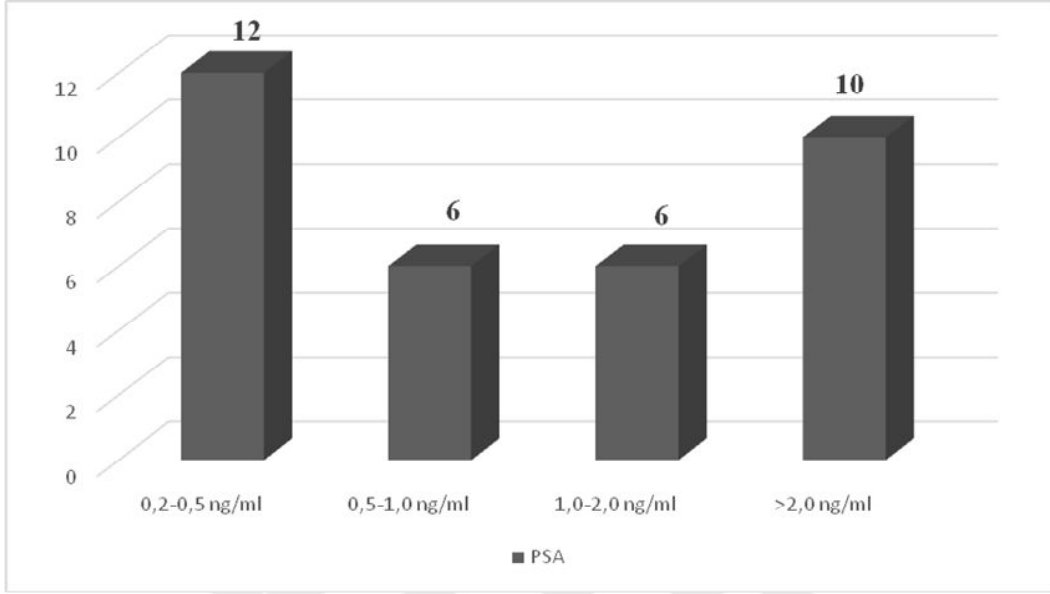
Çalışmaya dahil edilen 73 hastanın 34'ü RP sonrası, 39'u RT sonrası biyokimyasal rekürrens (BR) izlenen PK hastalarıydı. RP sonrası BR izlenen hastaların yaş ortalaması $67,8 \pm 7,3$ yıl, RT sonrası BR izlenen hastaların yaş ortalaması $75,0 \pm 7,0$ yıl idi. Hastaların PSA, PSAdt, PSAv, Gleason Skoru ve Gleason Grade'i, perinöral invazyon varlığı ve HT durumu tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Biyokimyasal rekürrens izlenen hastaların klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri

		Tüm hastalar (n=73)	RP sonrası BR (PSA>0,2ng/ml) (n=34)	RT sonrası BR (PSA>2,0 ng/ml) (n=39)
Yaş (yıl)	<i>Ort ± SS</i>	71,7 ± 8,0	67,8 ± 7,3	75,0 ± 7,0
PSA (ng/ml)	<i>Med (min-max)</i>	2,42 (0,20-24,14)	1,0 (0,20-8,06)	2,92 (2,04-24,14)
PSAdt (ay)	<i>Med (min-max)</i>	2,70 (0-25,90)	3,90 (0-25,90)	2,30 (0-16,10)
PSAvelosite (yıl)	<i>Med (min-max)</i>	1,30 (0-41,20)	0,70 (0-34,10)	3,90 (0-41,20)
Gleason skoru	<i>Ort ± SS</i>	7,5 ± 1,1	7,3 ± 1,1	7,7 ± 1,2
Gleason grade	<i>N (%)</i>			
	<i>I</i>	12 (21,1)	8 (25,8)	4 (15,4)
	<i>II</i>	11 (19,3)	5 (16,1)	6 (23,1)
	<i>III</i>	10 (17,5)	7 (22,6)	3 (11,5)
	<i>IV</i>	8 (14,0)	3 (9,7)	5 (19,2)
	<i>V</i>	16 (21,9)	8 (25,8)	8 (30,8)
Perinöral invazyon	<i>N (%)</i>			
	<i>Var</i>	40 (66,7)	25 (83,3)	15 (50)
	<i>Yok</i>	20 (33,3)	5 (16,7)	15 (50)
Çekim esnasında HT alıyor	<i>N (%)</i>	27(36,9)	16 (47,0)	11(28,2)

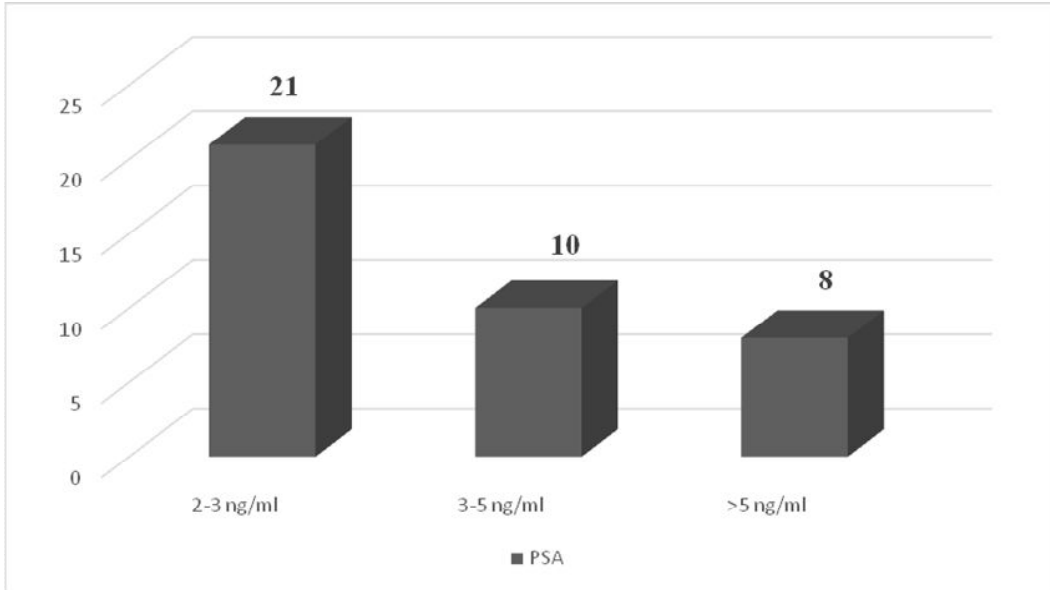
*RP; radikal prostatektomi, RT; radyoterapi, HT; hormonoterapi, BR; biyokimyasal relaps

RP sonrası BR grubunda 12 hastanın (%35,3) PSA seviyesi 0,2-0,5 ng/ml arasında, 6 hastanın (%17,6) 0,5-1,0 ng/ml arasında, 6 hastanın (%17,6) PSA değerleri 1,0-2,0 ng/ml arasında, 10 hastanın (%29,4) 2 ng/ml üzerinde idi (Şekil 2).



Şekil 2. RP sonrası BR grubunda PSA konsantrasyonlarının dağılımı

RT sonrası BR grubunda 21 hastanın (%53,8) PSA seviyesi 2,0-3,0 ng/ml arasında, 10 hastanın (%25,6) 3,0-5,0 ng/ml arasında, 8 hastanın (%20,5) PSA değerleri 5 ng/ml üzerinde idi (Şekil 3).



Şekil 3. RT sonrası BR grubunda PSA konsantrasyonlarının dağılımı

RP sonrası BR olan hastalarda PET/BT deteksiyon oranı %70,6 (n=24), RT sonrası BR olan hastalarda ise %94,9 (n=37) idi. PET/BT deteksiyon oranı RT sonrası BR olan hastalarda daha yüksekti (p=0,005). Grupların PET/BT inceleme ile elde edilen SUVmax değerleri Tablo 2’de verilmiştir. RP sonrası BR grubunda 11 hastada (%45,8) pelvik, 3 hastada (%12,5) ekstra pelvik lenf nodu, 4 hastada (%16,7) visseral organ (1 akciğer, 1 plevra, 1 rektum, 1 surrenal), 6 hastada (%25) kemik tutulumu izlenirken, RT sonrası BR grubunda 16 hastada (%43,2), 8 hastada (%21,6) ekstra pelvik lenf nodu, 13 hastada (%35,1) kemik tutulumu izlendi. PET/BT’de izlenen tutulum sayıları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Biyokimyasal rekürrens izlenen hastaların Ga-68 PSMA PET/BT sonuçları

Ga-68-PSMA PET/BT		Tüm hastalar (n=73)	RP sonrası BR (PSA>0,2ng/ml) (n=34)	RT sonrası BR (PSA>2,0 ng/ml) (n=39)	p değeri
Saptama oranı	<i>N (%)</i>				0,005[†]
	Pozitif	61 (83,6)	24 (70,6)	37 (94,9)	
	Negatif	12 (16,4)	10 (29,4)	2 (5,1)	
SUVmax	<i>Med (min-max)</i>	7,3 (3,2-66,6)	7,0 (3,2-66,6)	9,1 (3,2-45,8)	0,220 ^{††}
Prostat		7,2 (3,9-45,8)	6,6 (4,6-29,8)	7,9 (3,9-45,8)	0,512 ^{††}
Pelvik		7,6 (1,9-66,6)	8,6 (4,3-66,6)	5,8 (1,9-20,9)	0,038^{††}
Ekstrapelvik		5,4 (3,2-21,1)	5,1 (3,4-16,3)	6,0 (3,2-21,1)	0,540 ^{††}
Visseral		4,7 (3,7-13,1)	4,7 (3,7-13,0)	-	-
Kemik		6,5 (2,1-20,8)	4,3 (2,1-18,0)	9,1 (3,2-20,8)	0,273 ^{††}
Tutulum	<i>N (%)</i>				
	Pelvik	27 (44,3)	11 (45,8)	16 (43,2)	0,842 [†]
	Ekstrapelvik	11 (18,0)	3 (12,5)	8 (21,6)	0,502 [*]
	Visseral	4 (6,6)	4 (16,7)	0	0,020[*]
	Kemik	19 (31,1)	6 (25,0)	13 (35,1)	0,404 [†]
Tutulum sayısı	<i>Med (min-max)</i>				
	Pelvik	2 (1-6)	2,5 (1-5)	1,5 (1-6)	0,216 ^{††}
	Ekstrapelvik	2 (1-5)	1 (1-4)	2 (1-5)	0,386 ^{††}
	Visseral	1 (1-1)	1 (1-1)	-	-
	Kemik	2 (1-7)	1 (1-3)	3 (1-7)	0,049^{††}

[†]Ki-kare testi, ^{††}Mann-Whitney U testi, ^{*}Fisher’s exact test

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, PET/BT pozitif olanlarla negatif olan hastalar arasında PSA (p=0,049) ve Gleason skoru (p=0,048) istatistiksel açıdan anlamlı olarak izlenirken; yaş (p=0,087), PSAdt (p=0,887), PSA velosite (p=0,565), perinöral invazyon (p=0,171) ve uygulanan diğer tedavi sıklıkları (p=0,120) açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

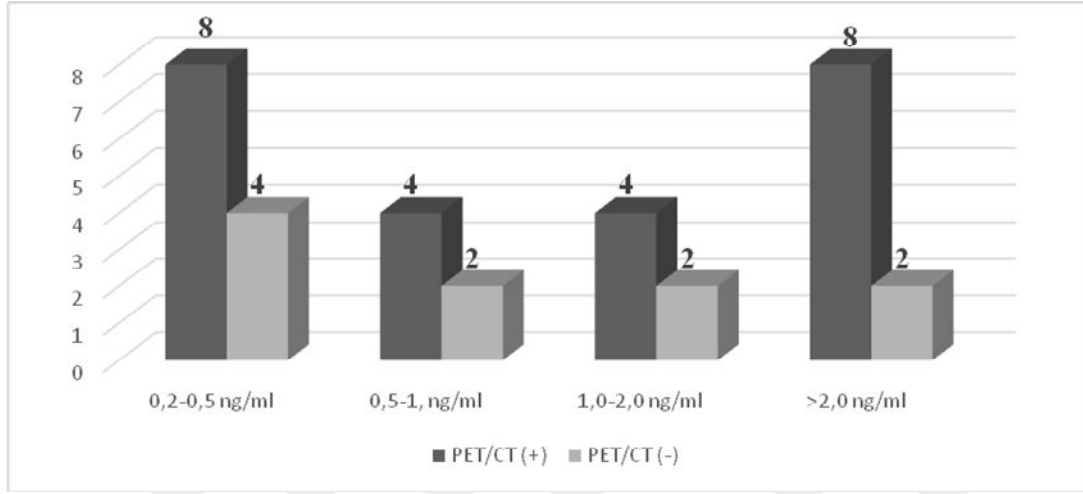
RP sonrası BR grubunda, PET/BT pozitif ve negatif olan hastalar arasında yaş (p=0,377), PSA (p=0,925), PSAdt (p=0,970), PSA velosite (p=0,820), Gleason skoru (p=0,276) ve perinöral invazyon (p=0,640) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Benzer şekilde, RT sonrası BR grubunda, PET/CT pozitif olanlarla negatif olan hastalar arasında yaş (p=0,551), PSA (p=0,949), PSAdt (p=0,237), PSA velosite (p=0,743), Gleason skoru (p=0,140), perinöral invazyon (p=1,000) ve uygulanan diğer tedavi sıklıkları (p=0,557) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Tablo 7’de PET/BT sonucuna göre hastaların analizleri ve sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 7. PET/BT sonuçlarına göre hastaların klinik, histopatolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

		Tüm hastalar (n=73)		RP sonrası BR (n=34)		RT sonrası BR (n=39)	
		PET/BT (+)	PET/BT (-)	PET/BT (+)	PET/BT (-)	PET/BT (+)	PET/BT (-)
		(n=61)	(n=12)	(n=24)	(n=10)	(n=37)	(n=2)
Yaş (yıl)	<i>Ort ± SS</i>	72,4 ± 7,9	68,0 ± 7,6	68,5 ± 7,6	66,1 ± 6,6	74,8 ± 7,1	78,0 ± 2,8
	<i>p değeri</i>	0,087 [†]		0,377 [†]		0,551 [†]	
PSA (ng/ml)	<i>Med (min-max)</i>	2,53(0,2-24,1)	1,15(0,27-4,8)	1,21(0,2-8,06)	0,77(0,27-3,3)	2,92(2,1-24,1)	3,57(2,31-4,8)
	<i>p değeri</i>	0,049		0,925		0,949	
PSAdt (ay)	<i>Med (min-max)</i>	2,70 (0-25,90)	2,60 (0-23,60)	3,90 (0-25,90)	4,20 (0-23,60)	2,60 (0-16,10)	1,2(0,70-1,70)
	<i>p değeri</i>	0,887		0,970		0,237	
PSAvelosite (ng/ml/yıl)	<i>Med (min-max)</i>	2,0 (0-41,20)	0,80 (0-34,10)	0,75 (0-18,80)	0,65 (0-34,10)	3,90 (0-41,20)	7,55(0,9-14,2)
	<i>p değeri</i>	0,565		0,820		0,743	
Gleason skoru	<i>Ort ± SS</i>	7,6 ± 1,1	6,9 ± 1,1	7,5 ± 1,1	7,0 ± 1,2	7,8 ± 1,2	6,5 ± 0,7
	<i>p değeri</i>	0,048[†]		0,276 [†]		0,140 [†]	
Gleason grade	<i>N (%)</i>						
	I	7 (15,2)	5 (45,5)	4 (18,2)	4 (44,4)	3 (12,5)	1 (50,0)
	II	8 (17,4)	3 (27,3)	3 (13,6)	2 (22,2)	5 (20,8)	1 (50,0)
	III	9 (19,6)	1 (9,1)	6 (27,3)	1 (11,1)	3 (12,5)	0
	IV	8 (17,4)	0	3 (13,6)	0	5 (20,8)	0
	V	14 (30,4)	2 (18,2)	6 (27,3)	2 (22,2)	8 (33,3)	0
	<i>p değeri</i>	-		-		-	
Perinöral invazyon	<i>N (%)</i>						
	Var	30 (62,5)	10 (83,3)	16 (80,0)	9 (90,0)	14 (50,0)	1 (50,0)
	Yok	18 (37,5)	2 (16,7)	4 (20,0)	1 (10,0)	14 (50,0)	1 (50,0)
	<i>p değeri</i>	0,171**		0,640**		1,000**	

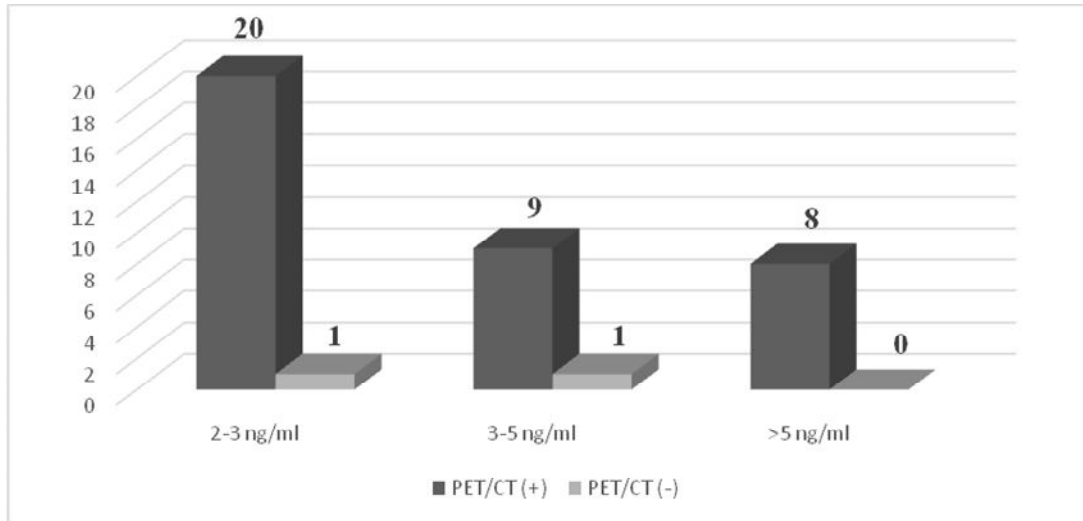
[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi, *Ki-kare testi, **Fisher’s Exact test

RP sonrası BR grubunda, PSA konsantrasyonu 0,2-0,5 ng/ml olan 12 hastanın 8'inde (%66,7) PET/BT pozitif, 4 hastada (%33,3) ise negatifti. PSA konsantrasyonu 0,5-1,0 ng/ml olan 6 hastanın 4'ünde (%66,7) PET/BT pozitif, 2'sinde (%33,3) negatifti. PSA konsantrasyonu 1,0-2,0 ng/ml olan 6 hastanın 4'ünde (%66,7) PET/BT pozitif, 2'sinde (%33,3) negatifti. PSA seviyesi 2 ng/ml'nin üzerinde olan 10 hastanın 8'inde (%80) PET/BT pozitif, 2'sinde (%20) negatifti (Şekil 4).



Şekil 4. RP sonrası BR grubunda PSA seviyelerine göre PET/BT pozitiflik oranları

RT sonrası BR grubunda PSA konsantrasyonu 2,0-3,0 ng/ml arasında olan 21 hastanın 20'sinde (%95,2) PET/BT pozitif, 1'inde (%4,8) negatif, PSA konsantrasyonu 3,0-5,0 ng/ml arasında olan 10 hastanın 9'unda (%90) PET/BT pozitif, 1'inde (%10) negatif, PSA seviyesi 5,0 ng/ml'nin üzerinde olan 8 hastanın 8'inde (%100) PET/BT pozitifliği (Şekil 5).



Şekil 5. RT sonrası BR grubunda PSA seviyelerine göre PET/BT pozitiflik oranları

Tüm hastalar dahil edildiğinde PET/BT ile elde edilen maxSUVmax değerleri ile SUVprostat ($p<0,001$) ve SUVkemik ($p<0,001$) arasında pozitif yönde korelasyon izlendi. SUVprostat değerleri ile kemiklerdeki tutulum sayısı arasında negatif yönde korelasyon izlendi ($p=0,027$). RP sonrası BR grubunda SUVmax değerleri ile SUVprostat ($p<0,001$) ve SUVpelvik lenf nodu ($p=0,010$) arasında pozitif yönde korelasyon izlendi. RT sonrası BR grubunda ise SUVmax değerleri ile SUVprostat ($p<0,001$) ve SUVkemik ($p=0,005$) arasında pozitif yönde korelasyon görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. maxSUVmax ve SUVprostat değerleri ile klinik, histopatolojik ve diğer PET/BT bulgularının korelasyonu

		Tüm hastalar		RP sonrası BR		RT sonrası BR	
		SUVmax	SUVprostat	SUVmax	SUVprostat	SUVmax	SUVprostat
Yaş	rho	0,308	0,121	0,342	0,261	0,222	-0,004
	p değeri	0,016	0,458	0,102	0,467	0,186	0,981
PSA (ng/ml)	rho	0,312	0,297	0,200	0,576	0,240	0,220
	p değeri	0,014	0,063	0,349	0,082	0,153	0,242
PSAdt (ay)	rho	-0,159	0,015	-0,094	0,115	-0,078	0,017
	p değeri	0,220	0,926	0,661	0,751	0,646	0,927
PSAvelosite (ng/ml/yıl)	rho	0,184	0,031	0,303	0,564	0,092	-0,090
	p değeri	0,158	0,851	0,151	0,090	0,594	0,635
Gleason skoru	rho	0,111	0,273	0,055	0,000	0,080	0,355
	p değeri	0,464	0,178	0,809	1,000	0,709	0,162
Gleason grade	rho	0,173	0,317	0,076	-0,051	0,180	0,400
	p değeri	0,250	0,114	0,737	0,896	0,399	0,112
Tutulum sayısı							
Pelvik	rho	0,049	-0,097	0,411	-	-0,117	-0,169
	p değeri	0,813	0,722	0,238	-	0,666	0,564
Ekstrapelvik	rho	0,478	0,205	0,866	-	0,189	-0,211
	p değeri	0,137	0,741	0,333	-	0,654	0,789
Visseral	rho	-	-	-	-	-	-
	p değeri	-	-	-	-	-	-
Kemik	rho	0,322	-0,692	0,655	-	0,008	-0,661
	p değeri	0,179	0,027	0,158	-	0,978	0,052

*Tüm analizlerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı

Tüm hastalar birlikte analiz edildiğinde pelvik, ekstrapelvik lenf nodu tutulum sayısı ile hastaların yaşı, PSA, PSAdt, PSA velosite, Gleason skoru ve Gleason grade arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Kemik tutulum sayısı ile PSA ($p=0,026$) ve PSA velosite ($p=0,001$) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon izlendi (Tablo 9).

Tablo 9. PET/BT tutulum sayısı ile klinik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerin korelasyonu

		PET/BT tutulum sayısı			
		Pelvik	Ekstrapel	Visseral	Kemik
Yaş	<i>rho</i>	0,007	0,450	-	0,177
	<i>p değeri</i>	0,972	0,165	-	0,469
PSA (ng/ml)	<i>rho</i>	-0,021	0,275	-	0,509
	<i>p değeri</i>	0,919	0,413	-	0,026
PSAdt (ay)	<i>rho</i>	-0,188	0,208	-	-0,249
	<i>p değeri</i>	0,357	0,540	-	0,304
PSAvelosite (ng/ml/yıl)	<i>rho</i>	-0,038	0,237	-	0,715
	<i>p değeri</i>	0,853	0,484	-	0,001
Gleason skoru	<i>rho</i>	-0,158	-0,399	-	0,129
	<i>p değeri</i>	0,543	0,253	-	0,661
Gleason grade	<i>rho</i>	-0,142	-0,359	-	0,131
	<i>p değeri</i>	0,586	0,308	-	0,655

*Tüm analizlerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı

RP sonrası BR grubunda ve RT sonrası BR grubunda PET/BT tutulum sayılarının hastaların yaşı, PSA, PSAdt, PSAvelosite, Gleason skoru ve Gleason grade ile korelasyon göstermediği izlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplarda PET/BT tutulum sayısı ile klinik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerin korelasyonu

		RP sonrası BR				RT sonrası BR			
		PET/BT tutulum sayısı				PET/BT tutulum sayısı			
		Pelvik	Ekstrapel	Visseral	Kemik	Pelvik	Ekstrapel	Visseral	Kemik
Yaş	<i>rho</i>	0,216	0,866	-	-0,131	0,135	0,190	-	0,079
	<i>p değeri</i>	0,550	0,333	-	0,805	0,618	0,652	-	0,797
PSA (ng/ml)	<i>rho</i>	-0,044	0,866	-	0,655	0,229	-0,189	-	0,235
	<i>p değeri</i>	0,905	0,333	-	0,158	0,393	0,654	-	0,440
PSAdt (ay)	<i>rho</i>	-0,380	0,866	-	-0,131	-0,281	0,441	-	-0,260
	<i>p değeri</i>	0,278	0,333	-	0,805	0,291	0,274	-	0,392
PSAvelosite (ng/ml/yıl)	<i>rho</i>	0,247	0,866	-	0,664	-0,122	0,063	-	0,693
	<i>p değeri</i>	0,492	0,333	-	0,150	0,653	0,882	-	0,012
Gleason skoru	<i>rho</i>	0,195	-0,500	-	-	-0,210	-0,476	-	0,190
	<i>p değeri</i>	0,590	0,667	-	-	0,651	0,280	-	0,598
Gleason grade	<i>rho</i>	0,280	0,000	-	-	-0,210	-0,545	-	0,194
	<i>p değeri</i>	0,433	1,000	-	-	0,651	0,206	-	0,592

*Tüm analizlerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı

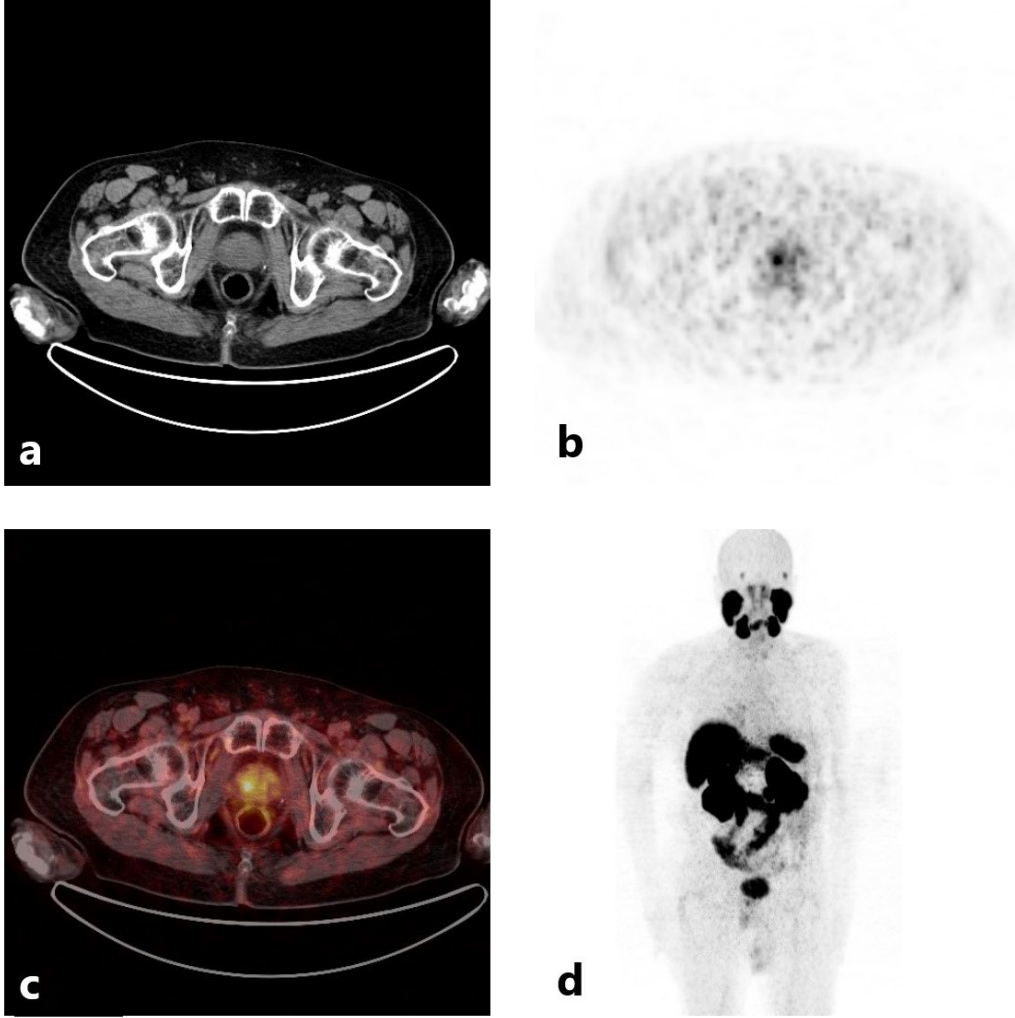
Perinöral invazyon varlığına göre SUVmax değerleri tüm hastalarda (p=0,523), RP sonrası BR grubunda (p=0,850) ve RT sonrası BR grubunda (p=0,550) anlamlı farklılık

göstermiyordu. Pelvik lenf nodu tutulumu olanlarda SUV max değerleri tüm hastalarda ($p<0,001$), RP sonrası BR grubunda ($p<0,001$) ve RT sonrası BR grubunda ($p<0,001$) anlamlı derecede daha yüksekti. Bununla birlikte ekstrapelvik lenf nodu tutulumu olanlarda SUV max değerleri tüm hastalarda ($p=0,476$), RP sonrası BR grubunda ($p=0,570$) ve RT sonrası BR grubunda ($p=0,396$) anlamlı farklılık göstermiyordu (Tablo 11).

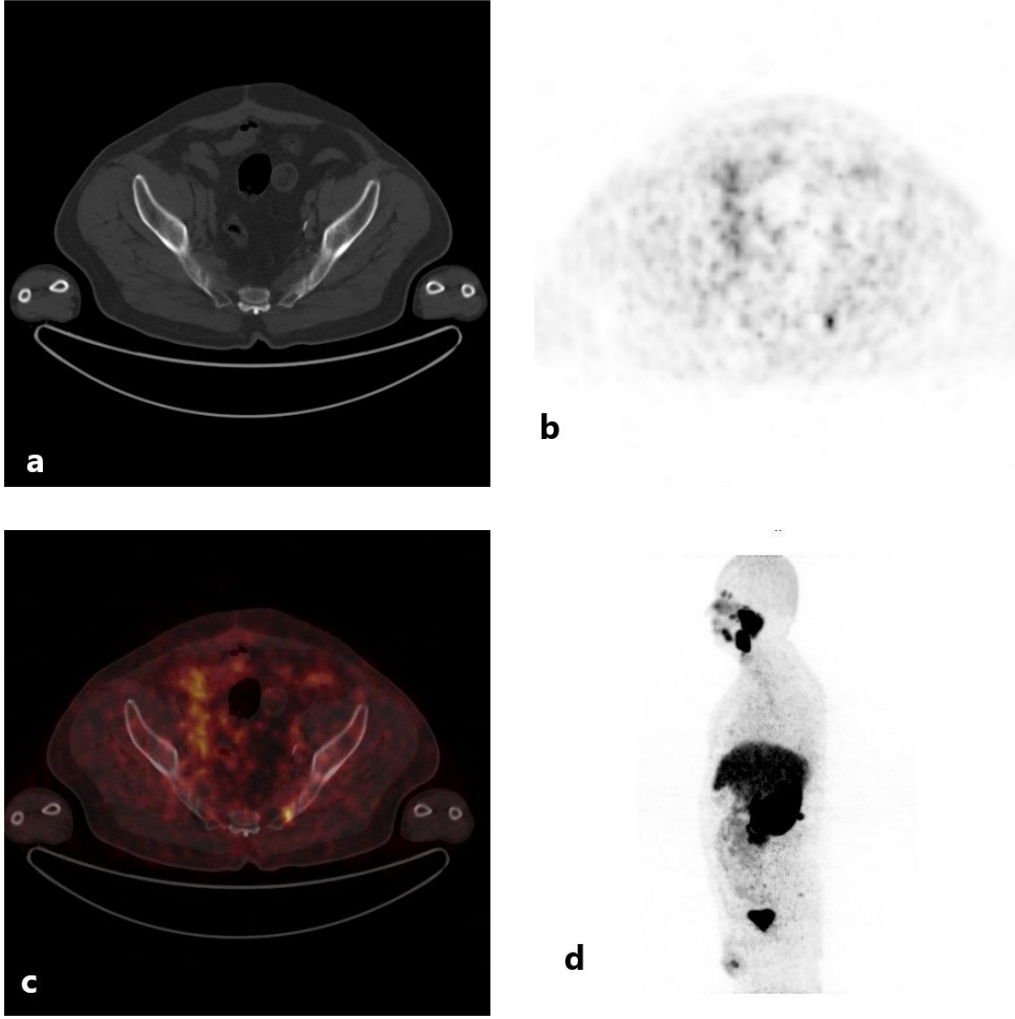
Tablo 11. Perinöral invazyon, pelvik ve ekstrapelvik lenf nodu tutulum durumuna göre SUVmax değerlerinin dağılımı

		Tüm hastalar SUVmax	RP sonrası BR SUVmax	RT sonrası BR SUVmax
Perinöral invazyon	<i>Med(min-max)</i>			
	Var	7,02 (3,21-36,80)	7,02 (4,62-29,81)	7,05 (3,21-36,80)
	Yok	10,74 (3,63-42,5)	7,58 (3,63-19,60)	12,29 (3,91-42,5)
	p değeri	0,523	0,850	0,550
Tutulum Pelvik	<i>Med(min-max)</i>			
	Var	17,47(5,56-66,61)	10,18 (5,56-66,61)	20,21 (5,74-45,81)
	Yok	5,77 (3,21-20,83)	5,14 (3,21-7,38)	6,22 (3,21-20,83)
	p değeri	<0,001	<0,001	<0,001
Ekstrapelvik	<i>Med(min-max)</i>			
	Var	9,15 (3,46-29,81)	5,10 (3,46-29,81)	13,26 (5,46-21,18)
	Yok	7,23 (3,21-66,61)	7,30 (3,21-66,61)	7,16 (3,21-45,81)
	p değeri	0,476	0,570	0,396

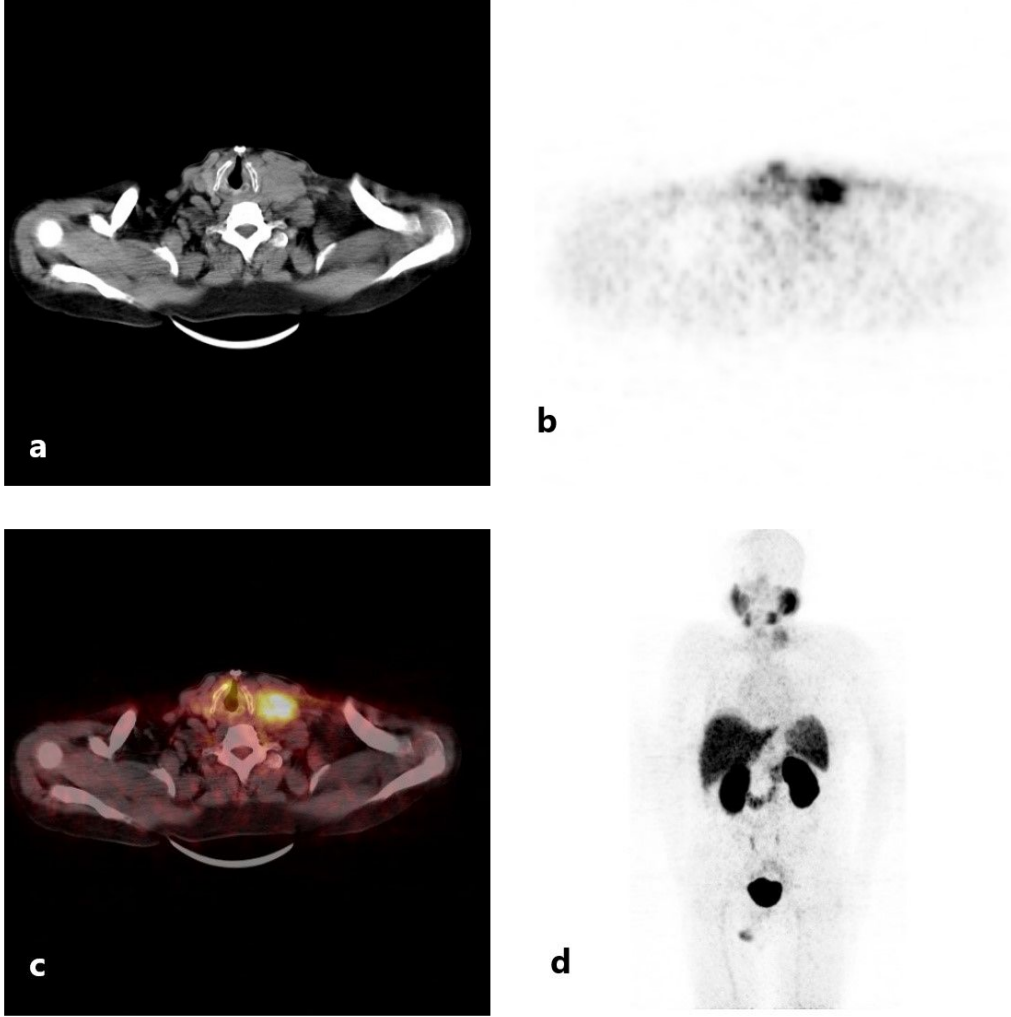
*Tüm analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı



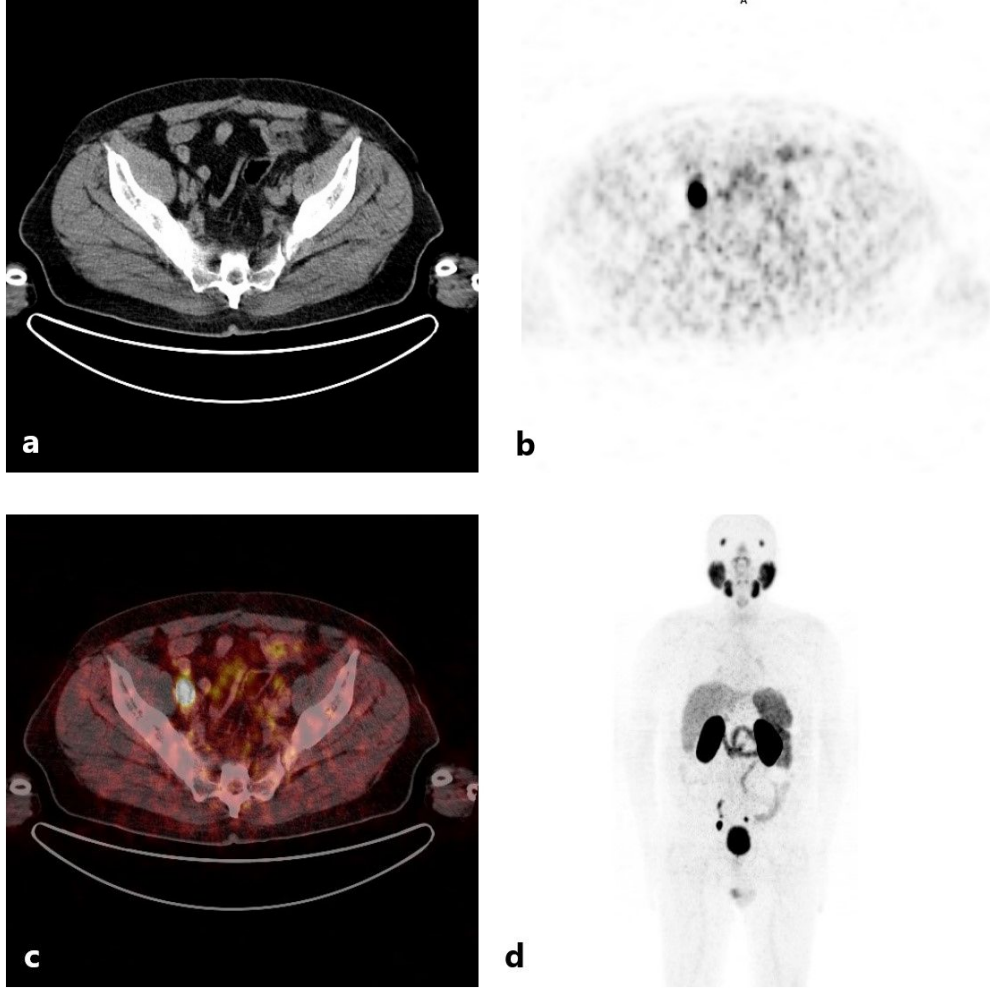
Şekil 6. 76 yaşında prostat kanserli (GS:7) hastaya ait PET/BT görüntüleri. Hastaya küratif tedavi olarak RT uygulanmış. Takiplerde PSA yüksekliği (PSA: 2,275 mg/dl, PSAv: 0,5 ng/ml/yıl, PSAdt: 2,7 ay) nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT çekiliyor. PET/BT'de prostat bezi sağ kesiminde fokal artmış RF tutulumu (SUVmax: 6,22) saptanıyor.



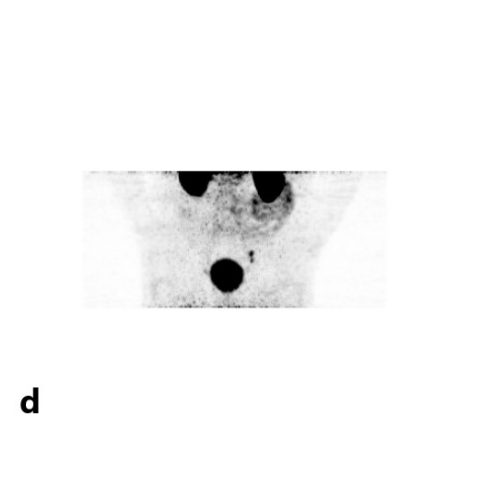
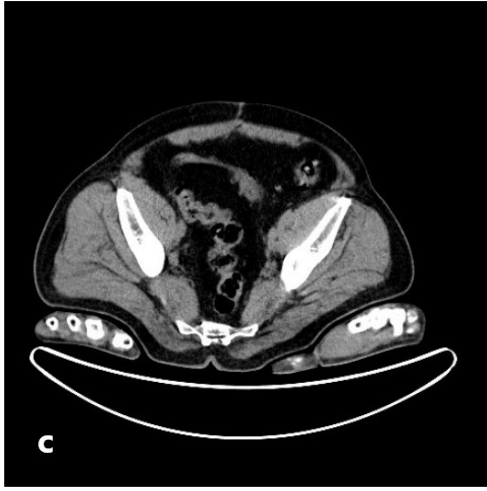
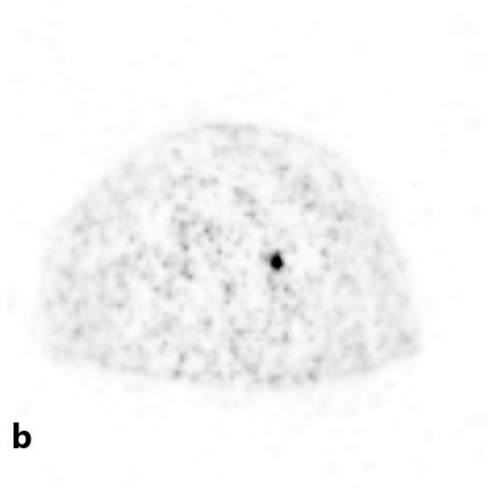
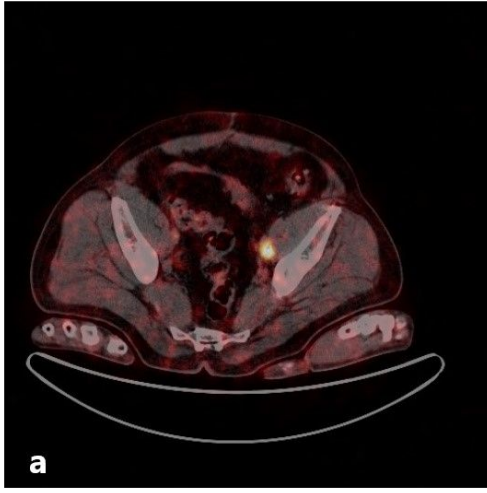
Şekil 7. 61 yaşında prostat kanserli (GS:9) hastaya ait PET/BT görüntüleri. Primer tedavi olarak RP yapılan hastanın takiplerde PSA larında yükselme saptanıyor (PSA: 1,99 mg/dl, PSAv: 9,9 ng/ml/yıl, PSAdt: 0,8 ay). Yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT çekiliyor. Sakrum sol inferolateral kesiminde fokal artmış radyofarmasötik tutulumu gösteren milimetrik sklerotik odak saptanıyor.



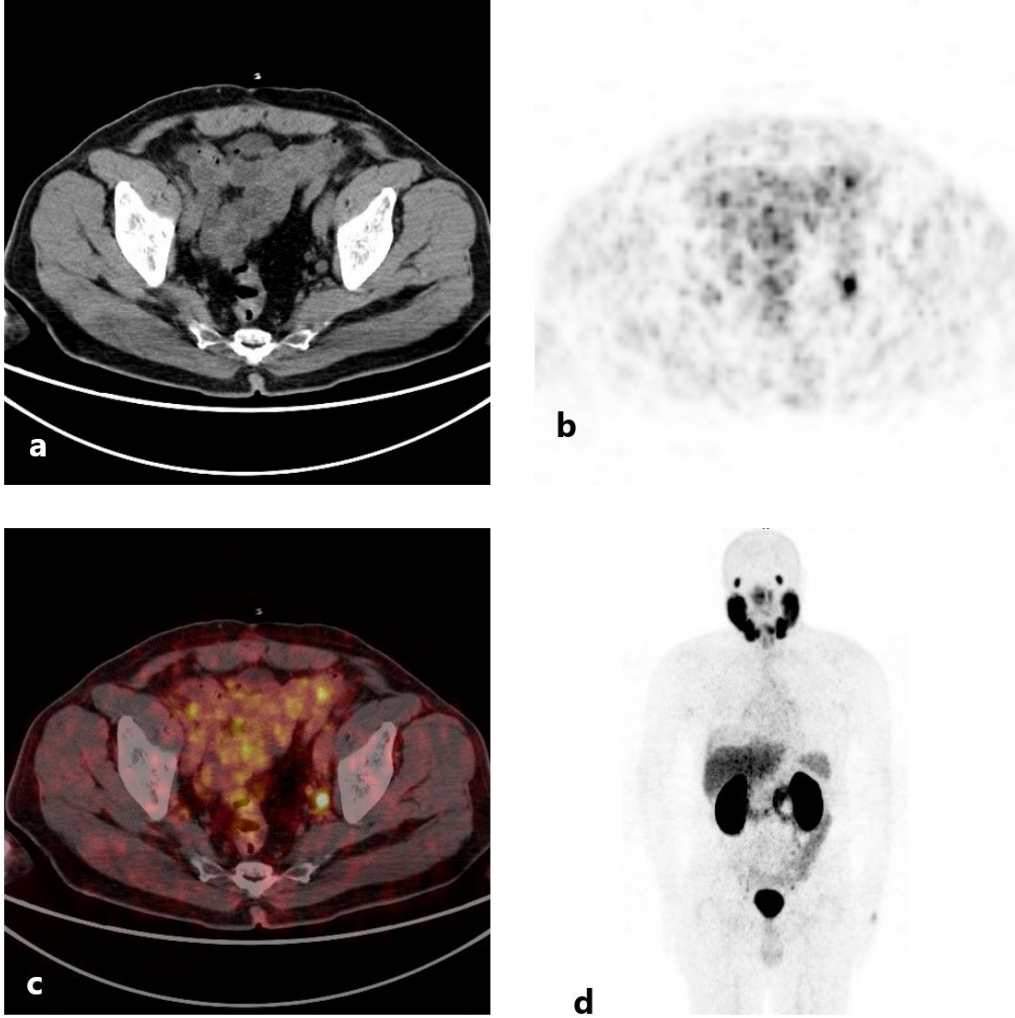
Şekil 8. 67 yaşında prostat kanseri tanılı (GS:8) hastaya ait PET/BT görüntüleri. Primer tedavi olarak RP yapılan hastanın takiplerde PSA larında yükselme saptanıyor (PSA: 4,58 mg/dl, PSAv: 7,8 ng/ml/yıl, PSAdt: 3,5 ay). Yeniden evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT çekiliyor. Sol alt servikal-supravlavikular bölgede artmış radyofarmasötik tutulumu gösteren 38x36 mm boyutlarında metastatik olduğu düşünülen lenf nodu saptandı. Bu lenf nodundan yapılan histopatolojik inceleme sonucu prostat kaynaklı karsinom infiltrasyonu olarak raporlandı.



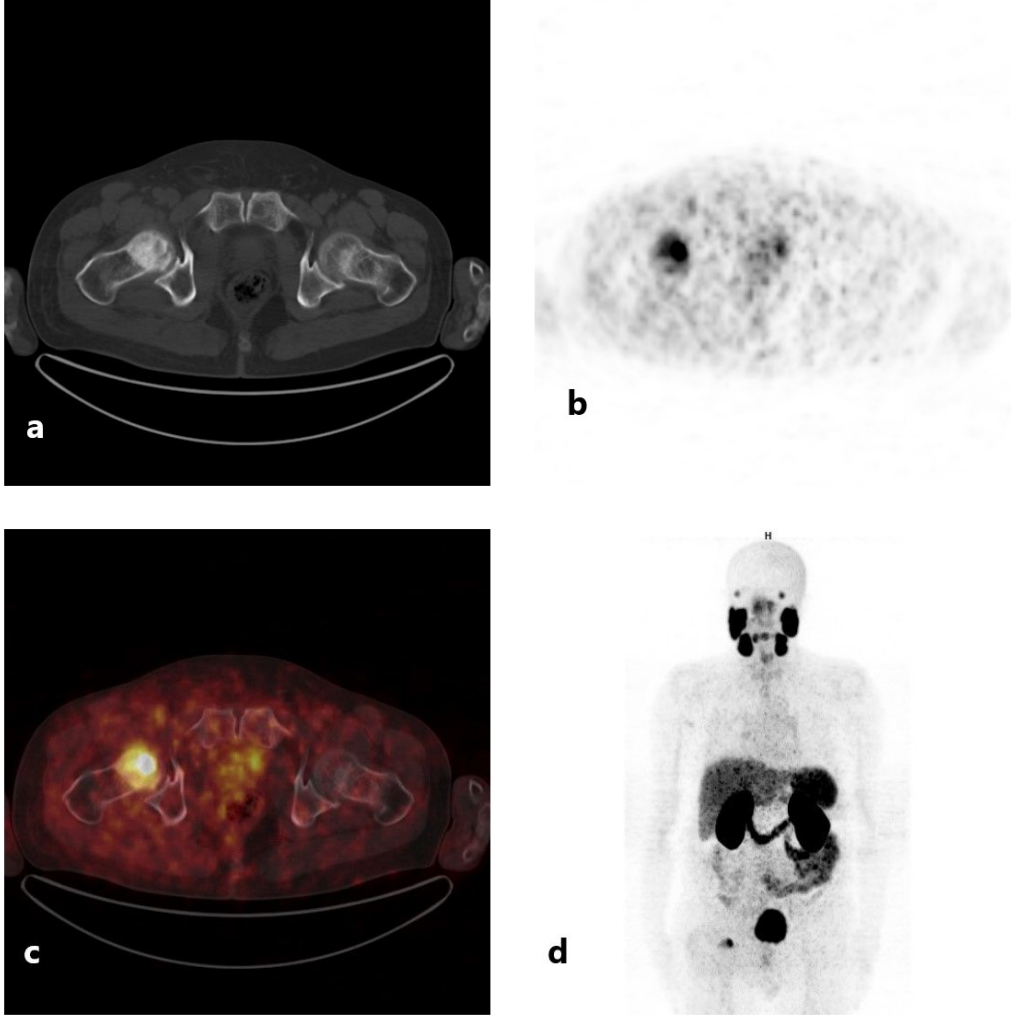
Şekil 9. 70 yaşında prostat kanserli (GS:9) hastaya ait PET/BT görüntüleri. Primer tedavi olarak RP yapılan hastanın takiplerde PSA larında yükselme saptanması (PSA: 0,64 mg/dl, PSAv: 3,3 ng/ml/yıl, PSAdt: 1,1 ay) nedeniyle çekilen Ga-68 PSMA PET/BT’de bilateral parailiak mesafelerde artmış radyofarmasötik tutulumu gösteren (SUVmax:13,10-66,61), en büyüğü 8x15 mm boyutlarında olan metastatik lenf nodları izlendi.



Şekil 10. 75 yaşında prostat kanserli (GS:7) hastaya ait PET/BT görüntüleri. Primer tedavi olarak RP yapılan hastanın takiplerde PSA larında yükselme saptandı (PSA: 0,255 mg/dl, PSAv: 0,8 ng/ml/yıl, PSAdt: 2,1 ay). Bu nedenle Ga-68 PSMA PET/BT çekildi. Sol parailiak ve sol internal iliak artmış radyofarmasötik tutulumu gösteren milimetrik lenf nodları saptandı.



Şekil 11. 61 yaşında prostat kanserli (GS:7) hastaya ait PET/BT görüntüleri. Primer tedavi olarak RP yapılan hastanın takiplerde PSA larında yükselme saptanması (PSA: 0,21 mg/dl, PSAv: 0,3 ng/ml/yıl, PSAdt: 4,8 ay) nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT çekiliyor. Sol parailiak alanda artmış radyofarmasötik tutulumu gösteren 9x7 mm boyutlarında metastatik lenf nodu saptandı.



Şekil 12. 58 yaşında prostat kanserli (GS:7) hastaya ait PET/BT görüntüleri. Primer tedavi olarak RP yapılan hastanın takiplerde PSA larında yükselme saptanması (PSA: 9,39 mg/dl) üzerine Ga-68 PSMA PET/BT çekildi. Sağ femur başında artmış radyofarmasötik tutulumu gösteren sklerotik kemik metastazı izlendi.

5.TARTIŞMA

Ga-68 PSMA PET/BT; prostat kanserinin evrenmesinde, tedavi planının belirlenmesinde, biyokimyasal nüks gelişen hastalarda düşük PSA düzeylerinde bile nüks lezyonun lokalizasyonunun tespitinde, giderek daha sık kullanılmaya başlanan bir tetkiktir. Ga-68 PSMA PET/BT'nin diğer görüntüleme modaliteleri ile karşılaştırıldığı, PET/BT'de saptanan bulguların patoloji ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da günden güne artmaktadır.

Radikal prostatektomi ve radyoterapi sonrası PSA nüksü yaygın bir klinik senaryodur. Biyokimyasal rekürrens, RP sonrası serum PSA değerinin 0,2 ng/ml'nin üzerine çıkması ve radyoterapi sonrası PSA'nın indiği en düşük değerden 2 ng/ml den fazla artması olarak tanımlanır ve rekürren hastalığın klinik veya geleneksel görüntüleme yöntemleri ile lokalize edilmesinden çok daha önce ortaya çıkar. Bu hastalarda amaç, kurtarma tedavisini etkileyeceğinden, prostat yatağı nüksünü metastatik hastalıktan ayırt etmektir. Biyokimyasal nüksü olan hastalarda, özellikle düşük PSA değerlerinde, nüks bölgesinin lokalizasyonu, tüm konvansiyonel görüntüleme modaliteleri için büyük bir zorluktur.

Bu çalışmada, biyokimyasal nüksü olan hastalarda nükseden hastalığın lokalizasyonu ve tespiti için Ga-68 PSMA PET/BT'nin etkinliğini değerlendirdik. Çalışma grubumuz, RP sonrası 34 hastayı ve RT sonrası 39 biyokimyasal rekürrenli hastayı içeriyordu.

Çalışmamızda, Ga-68 PSMA PET/BT, biyokimyasal rekürrens görülen prostat kanser tanılı hasta popülasyonunda (ortalama PSA 2,42 ng/mL, range 0,2- 24,14 ng/mL) nüks bölgesinin tespitinde % 83,5'lik pozitiflik oranıyla yüksek performans göstermiştir. Bu sonuçlar, PK hastalarında umut verici bir teşhis aracı olarak Ga-68 PSMA PET/BT ile ilgili Afshar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile tutarlıdır (Afshar- Oromieh, 2013; Afshar-Oromieh, 2014).

Yapılan çalışmaların büyük bölümünde PSMA ekspresyonu (tutulumu) ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanırken (Marchal,2004; Uprimny 2017) bir grup çalışmada bu tür bir ilişki saptanmamıştır (Mannweiler, 2009). Bizim çalışmamızda; PET tutulumuyla, hastaların Gleason skorları, PSA seviyeleri ve PSA dinamikleri

incelendiğinde, tüm hasta grubunda, PET görüntüleme tutulum görülen hastalarda, tutulum olmayanlara göre, Gleason skorlarının, PSA seviyelerinin, PSA yükselme hızının daha yüksek olduğu görüldü. Bahsi geçen klinik parametrelerin, PET tutulumuyla ilişkisinin incelendiği diğer çalışmalara baktığımızda, bu çalışmalarda da bizimki ile uyumlu olarak PET tutulumuyla PSA seviyelerinin ilişkili olduğu görüldü. Afshar ve arkadaşlarının 319 hastalık serisinde, tümör deteksiyonuyla, PSA seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunurken, Gleason skoru ve PSA ikilenme zamanı arasında ilişki bulunmamıştı (Afshar-Oromieh, 2015). Eiber ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tümör deteksiyonuyla PSA ve PSA yükselme hızı ile ilişki bulunurken, PSA ikilenme zamanı ile ilişki izlemedi (Eiber, 2015). Ceci ve arkadaşları, Ga-68 PSMA PET/BT'si negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların, PSA değerleri ve PSAdt değerleri arasında anlamlı farklılık saptamışlardır. PSA hızı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Ceci, 2015). Çalışma sonuçları arasındaki bu çeşitliliğin, hasta sayısına ve kullanılan istatistiksel yöntemlerin farklılığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Perera ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen meta-analizde 0,2-0,99, 1,00-1,99 ve >2,0 serum PSA seviyeleri için sırasıyla %58, %76 ve %95 oranında Ga-68 PSMA PET/CT pozitifliği gösterilmiştir. (Perera, 2016). Çalışmamızda tüm grupta serum PSA 0,2-0,99, 1-1,99 ve >2,0 seviyeleri için sırasıyla % 68,7, % 57,1 ve % 91,8 Ga-68 PSMA PET/BT pozitiflik oranıyla Perera ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz ile uyumluydu.

Ga-68 PSMA PET/BT taramasının, özellikle düşük serum PSA seviyelerinde, nüks bölgesinin saptanma şansını arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda serum PSA değerleri 0,2 ila 0,5 ng/ml arasında olan hastaların % 66,6'sında (8/12) nüks bölgesini saptadık. BCR gelişen ve PSA düzeyleri 0.5 ng/ml'nin altında olan hastalarda lokal ve uzak nüks arasında ayırım yapmak önemli klinik etkiye sahiptir. Çünkü bu hastalar, pelvik kurtarma radyoterapisi için PSA üst düzey sınırını 0,5 ng/ml olarak tanımlayan Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzlarına göre pelvik kurtarma radyoterapisi için ideal adaylardır. Bu nedenle, nüks bölgesinin belirlenmesi klinik yönetimini değiştirebilir. Ayrıca düşük PSA düzeylerinde uzak metastaz olabileceğini ve bu hastalarda pelvik kurtarma radyoterapisinin uygun bir tedavi seçeneği olmayabileceğini saptadık.

Seniaray ve arkadaşlarının yaptığı 170 hastanın dahil edildiği çalışmada RP sonrası biyokimyasal rekürrens gelişen hastalarda en sık tutulum bölgesi % 89,2 oranında lenf

nodlarıydı. Lenf nodu bölgeleri arasında en sık tutulan ise pelvik lenf nodlarıydı (Seniaray, 2020). Çalışmamızda da, Seniaray ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak RP grubunda, tüm serum PSA seviyelerinde en sık rekürrens bölgesi lenf nodu metastazlarıydı ve en sık tutulan yer pelvik lenf nodlarıydı (% 68.3). Bu hastalar, lenf nodu diseksiyonu veya hedefe yönelik radyoterapi ile kurtarma tedavisine uygun olabilir. Bu nedenle, Ga-68 PSMA PET/BT ile erken görüntüleme kurtarma tedavisinden fayda görebilecek hastaları belirlemede faydalı olabilir. Galyum 68-PSMA, diğer çoğu PSMA bazlı ajana benzer şekilde, idrarla atıldığı için mesanede yüksek aktiviteye sahiptir. Bu, prostatektomi sonrası prostat yatağı ve seminal vezikül bölgelerinin yanı sıra alt pelvik lenf nodlarının değerlendirilmesinde karışıklığa neden olabilir.

Hastaların çoğunda PSMA PET/BT ile eşzamanlı standart konvansiyonel görüntüleme bulunmadığı için konvansiyonel görüntüleme ile karşılaştırma yapılmadı. Ancak mevcut literatür, bu konuda geleneksel görüntülemeye göre PSMA PET/BT üstünlüğünü desteklemektedir (Aboagye, 2017).

Seniaray ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RP grubunda 87 hastadan 6 sında (%6,9) visseral metastaz saptanmış. Bu 6 hastanın 5'inde visseral metastaz bölgesi akciğerlerdi (Seniaray, 2020). Çalışmamızda Seniaray ve arkadaşlarından farklı olarak, RP grubunda 4 hastada (% 11,7) visseral organ metastazı saptandı (1 akciğer, 1 plevra, 1 rektum, 1 surrenal). Bu nadir bölgeler, yüksek lezyon / background (zemin aktivite) oranı sayesinde Ga-68 PSMA PET/BT ile kolayca tespit edilebilir. Metastatik hastalığın erken tespiti, son zamanlarda hormon duyarlı metastatik prostat kanserinde sağkalımı iyileştirdiği gösterilen kemoterapi için daha erken sevk ile sonuçlanabilir.

Seniaray ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RT grubunda genel tespit oranı %95,6 (44/46) olarak bildiriyordu. Hastaların %79.5'inde (35/44) lokal nüks (prostat bezi içinde) saptanmış, bunu sırasıyla %63.6'sında (28/44) lenf nodu ve %59.09'unda (26/44) kemik metastazları takip etmiştir. Lenf nodu gruplarından en sık tutulanı (%92,7) pelvik lenf nodları olarak bildirilmişti (Seniaray, 2020). Çalışmamızda, bu çalışma ile paralel olarak RT grubunda genel pozitiflik saptama oranı %94,9 (37/39) idi. Hastaların % 76.9'unda (30/39) lokal nüks (prostatta) saptanmış, bunu sırasıyla % 51.2'sinde (20/39) lenf nodu ve % 33.3'ünde kemik metastazları (13/39) takip etmiştir. Lenf nodu gruplarından en sık

tutulmuş pelvik lenf nodlarıydı (%66,6). Çalışmamızda radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks tanımına bağlı kaldık ve bu nedenle sadece PSA nadir'in en az 2 ng/ml üzerinde PSA'sı olan hastaları dahil ettik, ancak Meredith ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT'nin serum PSA'sı 2 ng/ml'nin altında olan hastalarda da lezyonları saptayabildiğini gösterdi ve kurtarma tedavisi düşünülüyorsa serum PSA>2 ng/ml yükselmeden önce Ga-68 PSMA PET/BT yapılması gerektiğini önerdi (Meredith, 2016).

C-11 kolin için %34 ile %88, F-18 kolin için % 43-79 ve C-11 asetat için %59-80 arasında bildirilen pozitiflik saptama oranlarıyla karşılaştırıldığında, (Giovacchini, 2010; Cimitan, 2006; Oyama, 2003); Ga-68 PSMA PET/BT önemli ölçüde daha yüksek bir saptama etkinliği sunar. Diğer PET ajanlarına benzer şekilde, Ga-68 PSMA PET/BT'nin tespit oranı da yükselen PSA değerleri ile orantılı olarak artmaktadır (Van Poppel, 2006). Çalışmamızda, tüm grupta pozitiflik saptama oranını %77,05 (61/73) ve serum PSA ≥ 2 ng/ml olan hastalarda saptama oranını % 92 (46/50) olarak bulduk.

Ceci ve arkadaşları, daha önce RP operasyonu geçiren veya primer maligniteye yönelik radikal RT alan ve biyokimyasal rekürrens olan veya persisten PSA yüksekliği devam eden ve bu nedenle Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanseri tanılı 70 hastayı retrospektif olarak analiz etmişlerdir (Ceci, 2015). Herhangi bir patolojik bulgu saptadıkları görüntülemeyi pozitif Ga-68 PSMA PET/BT kabul etmişlerdir. Buna göre hastaların % 74'ünde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Bizim çalışmamızda tüm hastaların % 83,5'inde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifliği.

Bizim çalışmamızda; RT sonrası grupta pozitiflik saptama oranı %94,9 (39 hastanın 37'si) ve bu popülasyonun medyan PSA seviyesi 2.92 ng/ml idi. Definitif tedavi olarak uygulanan RT sonrası Phoenix kriterlerine göre BCR gelişen hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT'nin pozitiflik saptama etkinliğini yalnızca birkaç çalışmada araştırılmıştır. Einspieler ve ark. tarafından primer tedavi olarak RT uygulanan ve Phoenix kriterlerine göre BCR olarak tanımlanan 118 hastada %90,7'lik benzer saptama oranı bildirmiştir. (Einspieler, 2017)

PSA seviyeleri, diğer parametrelerle birlikte kemik metastazı gelişme riskini belirleyebilir. Halen kullanılmakta olan bir sınıflandırma raporu, hastaları kemik

metastazına sahip olma riskine göre üç kategoriye ayırır: düşük risk (PSA<10ng/mL, klinik evre T1-T2a, Gleason Skoru ≤6), orta risk (PSA 10.1- 20ng/mL, klinik evre T2b-T2c, Gleason Skoru=7) ve yüksek risk (PSA> 20ng/mL, klinik evre T3a veya üstü veya Gleason Skoru ≥8). PSA prostat kanserinin klinik pratiğinde kullanımı kabul gören tek biyobelirteç olsa da, her zaman hastalığın şiddeti ile korele değildir ve klinik ve tanısal görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.

Literatürde birkaç çalışmada, PSA'nın kemik sintigrafi bulgularını önceden belirleyebilme yeteneği değerlendirilmiştir. Lee ve arkadaşları, Chybowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda PSA'nın kemik sintigrafi bulgularını tahmin etmede diğer faktörlerin arasında en başarılı belirteç olduğu bulundu (Lee 1997, Chybowski 1991).

Kelsey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PSA düzeyleri ile Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu saptama etkinliği arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ga-68-PSMA-11 PET/BT görüntüleme ile serum PSA düzeyleri 5.0 ng/mL'nin altında olan 216 hastanın 38'inde (%17.6) kemik metastazını düşündüren PSMA pozitif lezyonlar tespit ettiler.

Serum PSA seviyeleri 5,0 ng/mL'den düşük olan hastaların %18'i, 5-10 ng %34'ü ve 10-20 ng/mL olan hastalarda %41'inde kemik metastazı tespit ettiler. Çalışmamızda Kelsey ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kemik tutulumu ile PSA değerleri ve PSA yükselme hızı arasında anlamlı korelasyon izlendi. Bu bulgu bize PK'de yeniden evrelemede psa kinetikleri göz önünde bulundurulduğunda Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumunu öngörebileceğimizi düşündürdü. Bu nedenle, Ga-68-PSMA-11 PET/BT düşük serum PSA seviyelerinde doğru kemik evrelemesi için ek bilgi sağlayabileceğinden, prostat kanseri hastalarında kemik değerlendirmeleri için oluşturulmuş mevcut kılavuzların yeniden gözden geçirilmesi yararlı olabilir.

Sönmezer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada evreleme ve yeniden evreleme grupları incelendiğinde tüm grupta ve yeniden evreleme grubunda, SUVmax değerleri ile GS ve GG arasında korelasyon saptanmazken SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, daha çok alt grupta (prostat, lenf nodu, visseral organ, en yüksek SUVmax) ve daha yüksek ölçüde korelasyon saptanmıştır. Ve bunun sebebini PSA'nın dinamik ve farklı zamanlarda değişebilen bir değer iken GS ve GG'nin daha stabil bir değer olması

olabileceği şeklinde açıklamışlardır (Sönmezer, 2020). Bizim alışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak tüm grupta, en yüksek SUVmax değerleri ile GS arasında korelasyon saptanmazken en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında anlamlı derecede korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda saptadığımız PSA ve SUVmax arasındaki bu korelasyon, yüksek PSA değerinin, PK'nin yeniden evrelemesinde kemik ve lenf nodu metastazlarının tespit oranını arttırdığını göstermektedir.



6. SONUÇLAR

Ga-68-PSMA PET/BT görüntüleme, prostat kanseri nüksü ve metastazının saptanması için düşük serum PSA düzeylerinde bile çok yüksek bir etkinliğe sahiptir. Bu tetkik şu anda prostat kanserinin yeniden evrenmesi için mevcut diğer tüm görüntüleme modalitelerinden yüksek etkinliğe sahiptir.

Biyokimyasal rekürrens nedeniyle yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hasta grubunda ise % 83,5'lik saptama oranıyla nüks bölgesini saptamada yüksek performans göstermiştir.

PSMA PET kullanılarak nüksün daha erken saptanmasının, küratif amaçlı daha fazla hedefe yönelik tedavi seçeneği sunabileceğine inanıyoruz. PSMA PET'te tanımlanan metastazlar, özellikle geleneksel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, PSMA işaretli radyonüklid tedavi gibi yeni ligandlarla tedavi edilebilir.

Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan bulgular ve SUVmax değerleri, hastaların Gleason skoru, PSA ve PSA hızı ile ilişkili olup, SUVmax değerlerinin de bu belirleyiciler gibi prognostik faktör olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

7.ÖNERİLER

Bu çalışmanın birkaç sınırlaması vardır. Bunlardan birisi metastatik hastalığı araştıran çoğu görüntüleme çalışmasıyla ortak olan primer sorun, esas olarak takip verilerine dayalı olarak karakterize edilen şüpheli metastazların çoğu için yeterli histolojik kanıtın olmamasıdır.

Bu çalışmanın ikinci önemli kısıtlılığı retrospektif bir araştırma olmasıydı.

Bu sınırlamalar nedeniyle, Ga-68 PSMA PET/BT'nin hastalık yönetimi üzerindeki umut verici performansının ve etki oranının daha geniş bir prospektif çalışmada doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz.

8.KAYNAKLAR

- Abuzallouf, S., I. Dayes, and H. Lukka, Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology*, 2004. 171(6): p. 2122-2127.
- Afshar-Oromieh, A., et al., [68 Ga] Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18 F-FECH. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2012. 39(6): p. 1085-1086.
- Afshar-Oromieh, A., et al., The diagnostic value of PET/CT imaging with the Ga-68-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2015. 42(2): p. 197-209.
- Afshar-Oromieh, A., 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. *Journal of Nuclear Medicine*, 2015. 56(11): p. 1697-1705.
- Afshar-Oromieh, A., et al., Comparison of PET imaging with a Ga-68-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2014. 41(1): p. 11-20.
- Albert, J.M., et al., Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2013. 12(1): p. 30-37.
- Amling, C.L., et al., Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *The Journal of urology*, 2000. 164(1): p. 101-105.
- Anafarta K, A.N., Bedük Y: Temel Üroloji. Dördüncü Baskı. Güneş Kitapevi, Ankara 2011, s 15-16 (2011).
- Ash, D., et al., ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2000. 57(3): p. 315-321.

- Balbay, M.D., *Prostat*. Güneş Kitapevi, Ankara, 2008: p. 1-4.
- Banerjee, S.R., et al., Ga-68-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *Journal of medicinal chemistry*, 2010. 53(14): p. 5333-5341.
- Baum, R.P., et al., ¹⁷⁷Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. *Journal of Nuclear Medicine*, 2016. 57(7): p. 1006-1013.
- Bazinet, M., et al., Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology*, 1994. 43(1): p. 44-51.
- Bellmunt, J., Tackling the bone with alpha emitters in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *European urology*, 2013. 63(2): p. 198-200.
- Berruti, A., et al., Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *British journal of cancer*, 2005. 93(6): p. 633-638.
- Bianco, F.J., P.T. Scardino, and J.A. Eastham, Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology*, 2005. 66(5): p. 83-94.
- Boorjian, S.A., et al., Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *European urology*, 2011. 59(6): p. 893-899.
- Bostwick, D.G., et al., Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Cancer*, 1998. 82(11): p. 2256-2261.
- Briganti, A., et al., Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology*, 2012. 61(3): p. 480-487.
- Brooks, J.D., *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia*. Campbell-Walsh *Urology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007.
- Bruce JY, Lang JM, McNeel DG, Liu G. Current controversies in the management of biochemical failure in prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:716-

22.

- Calais J, Fendler WP, Eiber M, et al. Impact of Ga-68-PSMA11PET/CT on the management of prostate cancer patients with biochemical recurrence. *J Nucl Med* 2018;59:434-441.
- Catalona, W.J., D.S. Smith, and D.K. Ornstein, Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*, 1997. 277(18): p. 1452-1455.
- Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(8):1284-94.
- Chan, K. and V. Khoo, The Current Status of PSMA PET-CT for Evaluating Biochemical PSA Relapse in Prostate Cancer. *Current Radiology Reports*, 2016. 4(6): p. 36.
- Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, et al. Five different antiprostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer research*. 1999;59(13):3192-8.
- Chun, F.K.-H., et al., Anatomic radical retropubic prostatectomy—long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World journal of urology*, 2006. 24(3): p. 273-280.
- Chybowski F, Larson-Keller J, Bergstralh E, et al Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: Prostate-specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 145313-318, 1991
- Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garboglio A, Baresic T, et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: Experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:1387–98.
- Conti, M., New prospects for PET in prostate cancer imaging: a physicist's viewpoint. *EJNMMI physics*, 2014. 1(1): p. 11.
- Cornford, P., et al., EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*, 2017. 71(4): p. 630-642.
- Culig, Z. and F.R. Santer, Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer and*

- Metastasis Reviews, 2014. 33(2-3): p. 413-427.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
- De Angelis, R., et al., Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. The lancet oncology, 2014. 15(1): p. 23-34.
- Demir, M., Kemik Sintigrafisi, in Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. 2014: İstanbul. p. 321-323.
- De Jong, I., et al., Visualization of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography. European urology, 2002. 42(1): p. 18-23.
- De Rooij, M., et al., Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. European urology, 2016. 70(2): p. 233-245.
- D'Amico, A.V., et al., Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. Jama, 2008. 299(3): p. 289-295.
- Eder, M., et al., Preclinical evaluation of a bispecific low molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. The Prostate, 2014. 74(6): p. 659-668.
- Eder, M., et al., Ga-68-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. Bioconjugate chemistry, 2012. 23(4): p. 688-697.
- Eiber, M., et al., Evaluation of hybrid Ga-68-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Journal of Nuclear Medicine, 2015. 56(5): p. 668-674.
- Eichler, K., et al., Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. The Journal of urology, 2006. 175(5): p. 1605-1612.
- Emmett, L., et al., Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. Journal of medical radiation sciences, 2017. 64(1): p. 52-60.

- Engelbrecht, M.R., G.J. Jager, and J. Severens, Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *European urology*, 2001. 40(3): p. 300-307.
- 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.
- Epstein, J.I., An update of the Gleason grading system. *The Journal of urology*, 2010. 183(2):p. 433-440.
- Epstein, J.I., et al., The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American journal of surgical pathology*, 2016. 40(2): p. 244-252.
- 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.
- Esposito, K., et al., Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2013. 36(2): p. 132-139.
- Evangelista, L., et al., Early detection of prostate cancer relapse by biochemistry and diagnostic imaging. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of..* 2015. 59(4): p. 359-373.
- Fendler, W.P., et al., Ga-68-PSMA PET/CT detects the location and extent of primary prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 2016. 57(11): p. 1720-1725.
- Fendler, W.P., et al., Ga-68-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2017. 44(6): p. 1014-1024.
- Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of Ga-68PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:856-863.
- Ghosh, A. and W.D. Heston, Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *Journal of cellular biochemistry*, 2004. 91(3): p. 528-539.

- Giesel, F.L., et al., PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[Ga-68 (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2015. 42(12): p. 1794-1800.
- Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, Cozzarini C, Scattoni V, Salonia A, et al. [11C]choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. *J Urol*. 2010;184:938–43
- Gretzer, M.B. and A.W. Partin, PSA levels and the probability of prostate cancer on biopsy. *European Urology Supplements*, 2002. 1(6): p. 21-27.
- Gretzer, M.B. and A.W. Partin, Prostate cancer tumor markers. *Campbell-Walsh Urology*, 2007. 27: p. 2896-2911.
- Gordetsky, J. and J. Epstein, Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic pathology*, 2016. 11(1): p. 25.
- Gosselaar, C., et al., The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*, 2008. 54(3): p. 581-588.
- Han, M., et al., Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience. *Urologic Clinics of North America*, 2001. 28(3): p. 555-565.
- Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer*. 2007;109(1):13-24.
- Haseman, M.K., N.L. Reed, and S.A. Rosenthal, Monoclonal antibody imaging of occult prostate cancer in patients with elevated prostate-specific antigen: positron emission tomography and biopsy correlation. *Clinical nuclear medicine*, 1996. 21(9): p. 704-713.
- Herrmann, K., et al., Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 2015. 56(6): p. 855-861.
- Hövels, A., et al., The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical radiology*, 2008.

- 63(4): p. 387-395.
- Hsing, A.W. and A.P. Chokkalingam, Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*, 2006. 11(5): p. 1388-413.
- Humphrey, P.A., et al., The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours. *European urology*, 2016. 70(1): p. 106- 119.
- Husarik, D.B., et al., Evaluation of [18F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2008. 35(2): p. 253-263.
- Ilic, D. and M. Misso, Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*, 2012. 72(4): p. 269-276.
- James, N. and M. Mason, Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: first survival results from STAMPEDE. *J Clin Oncol*, 2015. 33: p. 5001.
- Jochumsen MR, Vendelbo MH, Hoyer S, Bouchelouche K. Subcutaneous Lobular Capillary Hemangioma on Ga-68-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(4):e214-5.
- Jones, C.U., et al., Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(2): p. 107-118.
- Kapoor, V., B.M. McCook, and F.S. Torok, An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics*, 2004. 24(2): p. 523-543.
- Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, Armstrong WR, Williams J, Calais J. Total-Body ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. *J Nucl Med*. 2020 Mar;61(3):405-411. doi: 10.2967/jnumed.119.230318. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31541035; PMCID: PMC7067527.
- Key, T.J., Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition, in *Prostate Cancer Prevention*. 2014, Springer. p. 39- 46.
- Klotz, L., Active surveillance for prostate cancer: a review. *Current urology reports*, 2010. 11(3): p. 165-171.

- Koerber, S.A., et al., Ga-68-PSMA11-PET/CT in newly diagnosed carcinoma of the prostate: correlation of intraprostatic PSMA uptake with several clinical parameters. *Journal of Nuclear Medicine*, 2017; p. jnumed. 117.190314.
- Kuran, O., *Sistematik anatomi*. 1983: Filiz Kitabevi.
- Kupelian, P., et al., Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2005. 61(2): p. 415-419.
- Kupelian, P.A., et al., Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2008. 71(1): p. 16-22.
- Langsteger, W., et al., Imaging of bone metastases in prostate cancer: an update. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of..* 2012. 56(5): p. 447-458.
- Lee CT, Oesterling JE. Using prostate-specific antigen to eliminate the staging radionuclide bone scan. *Urol Clin North Am* 1997; 24:389-94
- Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology*, 2012. 4: p. 1.
- Lippman, S.M., et al., Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*, 2009. 301(1): p. 39-51.
- Lipton, A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *In Seminars in oncology*. 2010.
- Lütje, S., et al., PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: clinical status. *Theranostics*, 2015. 5(12): p. 1388.
- Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, et al. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathology oncology research : POR*. 2009;15(2):167-72.
- Maurer, T., et al., Diagnostic efficacy of 68 gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive

- patients with intermediate to high risk prostate cancer. *The Journal of urology*, 2016. 195(5): p. 1436-1443.
- Marchal C, Redondo M, Padilla M, Caballero J, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histology and histopathology*. 2004;19(3):715-8.
- McNeal, J.E., The zonal anatomy of the prostate. *The prostate*, 1981. 2(1): p. 35-49.
- Merdan, S., et al., Toward better use of bone scans among men with early-stage prostate cancer. *Urology*, 2014. 84(4): p. 793-798.
- Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, et al. The use of Ga-68-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int*. 2016;118:49–55.
- Morris, M.J., et al., Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(12): p. 1356-1363.
- Moul, J.W., Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *The Journal of urology*, 2000. 163(6): p. 1632-1642.
- Mottet, N., et al., EAU—ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2016. 2017.
- Mottet, N., et al., EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*, 2017. 71(4): p. 618-629.
- Mottet, N., et al., EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2015. Uroweb, http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf (2015, accessed 19 April 2016), 2015.
- Mottet N, Bellmunt J, Briers E. et al. Members of the EAUESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAUESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 978-94-92671-07-3. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2020.
- Mease, R.C., C.A. Foss, and M.G. Pomper, PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Current topics in medicinal chemistry*, 2013. 13(8): p. 951-962.
- Morigi JJ, Stricker PD, vanLeeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18F-Fluoromethylcholine versus Ga-68-PSMA PET/CT in prostate cancer patients Who have rising PSA after

curative treatment and Are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-1190.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2020. 2020; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf),

Seniaray N, Verma R, Khanna S, Belho E, Pruthi A, Mahajan H. Localization and restaging of carcinoma prostate by Ga-68llium prostate-specific membrane antigen positron emission tomography computed tomography in patients with biochemical recurrence. *Indian J Urol*. 2020 Jul-Sep;36(3):191-199. doi: 10.4103/iju.IJU_275_19. Epub 2020 Jul 1.

Okotie, O.T., et al., Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70(6): p. 1117-1120.

Obek C, Doganca T, Demirci E, Ocak M, et al. The accuracy of (68)Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(11):1806-12.

Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Fischer KC, Michalski JM, et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: Detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med*. 2003;44:549–55.

Parker, C., et al., Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2015. 26(suppl_5): p. v69-v77.

Parker, C., et al., Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(3): p. 213-223.

Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, Bolton D, Lawrentschuk N. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive Ga-68-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):926-937. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.021. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27363387.

Powles, T., et al., Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *European urology*, 2007. 51(6): p. 1511-1521.

Pyka, T., et al., Comparison of bone scintigraphy and Ga-68-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular*

- imaging, 2016. 43(12): p. 2114-2121.
- Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003;97(8):1884-93.
- Rahbar, K., et al., German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 2017. 58(1): p. 85- 90.
- Ramadan, W.H., W.K. Kabbara, and H.S.A.B. Al Masri, Enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *OncoTargets and therapy*, 2015. 8: p. 871.
- Richie, J.P., et al., Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate- specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42(4): p. 365-374.
- Roach, M., et al., Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2006. 65(4): p. 965-974.
- Rosenthal, S.A., M.K. Haseman, and T.J. Polascik, Utility of capromab pendetide (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer. *Tech Urol*, 2001. 7(1): p. 27-37.
- Roy, C., et al., Comparative sensitivities of functional MRI sequences in detection of local recurrence of prostate carcinoma after radical prostatectomy or external-beam radiotherapy. *American Journal of Roentgenology*, 2013. 200(4): p. W361-W368.
- Rowe, S.P., et al., ¹⁸F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 2015. 56(7): p. 1003-1010.
- Saad, F., et al., Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004. 96(11): p. 879-882.

- Sahlmann, C.-O., et al., Biphasic Ga-68-PSMA-HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk prostate carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2016. 43(5): p. 898-905.
- Scher, B., et al., Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2007. 34(1): p. 45-53.
- Schöder, H., et al., 2-[18F] fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clinical cancer research*, 2005. 11(13): p. 4761-4769.
- Shariat, S.F. and C.G. Roehrborn, Using biopsy to detect prostate cancer. *Reviews in urology*, 2008. 10(4): p. 262.
- Siegmann, A., et al., Salvage radiotherapy after prostatectomy—What is the best time to treat? *Radiotherapy and Oncology*, 2012. 103(2): p. 239-243.
- Silver, D.A., et al., Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research*, 1997. 3(1): p. 81-85.
- Sobin, L. and M. Gospodarowicz, Wittekind Ch. Eds. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 2009, wiley-blackwell, Oxford.
- Society, A.C. , *Cancer Facts & Figures 2017*. 2017, American Cancer Society Atlanta, GA.
- Sonni I, Eiber M, Fendler WP, et al. Impact of Ga-68PSMA-11 PET/CT on staging and management of prostate cancer patients in various clinical settings: a prospective single center study. *J Nucl Med* 2020;61:1153-1160.
- Sönmezer Burak, Acar E, Keskinoglu P, Derebek E. The relationship between laboratory/pathology results and Ga-68 PSMA PET/CT findings in patients with prostate cancer. 2020; 34(3): 231-242
- Spahn, M., et al., Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *European urology*, 2010. 58(1): p. 1-7.
- Stephenson, A.J., et al., Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(15): p. 2035-2041.
- Strauss, H.W., et al., *Nuclear Oncology: Pathophysiology and Clinical Applications*. 2012: Springer Science & Business Media.

- Sweeney, C.J., et al., Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(8): p. 737-746.
- Thompson, I.M., et al., Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(22): p. 2239- 2246.
- Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015. 65(2): p. 87-108.
- Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:1963-1996.
- Tulsyan, S., et al., Comparison of Ga-68-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer. *Nuclear medicine communications*, 2017. 38(12): p. 1094-1102.
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, Ankara, 2017. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR_uzun.pdf (Erişim tarihi: 13.09.2017)
- Uprimny, C., et al., Ga-68-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2017. 44(6): p. 941-949.
- Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: Results of a feasibility study (EORTC 30001) *Eur J Cancer*. 2006;42:1062-7.
- Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMAHBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:397-403.
- Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *The Journal of urology*. 1989;142(3):763-8.
- Walsh, C., et al., Campbell Üroloji. Sekizinci Baskı, 2005.
- Wahl, R., H. Wagner, and R. Beanlands, Principles and Practice of PET and PET. CT:

- Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA, 2009.
- Wadsak, W. and M. Mitterhauser, Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *European journal of radiology*, 2010. 73(3): p. 461-469.
- Wang, M., et al., Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative urology*, 1979. 17(2): p. 159-163.
- Wright Jr, G.L., et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 1995. Elsevier.
- Welty, C.J., M.R. Cooperberg, and P.R. Carroll, Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Current opinion in urology*, 2014. 24(3): p. 288-292.
- Ward, J.F., et al., Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU international*, 2005. 95(6): p. 751-756.
- Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2018;56(2):197-209. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.10.003>
- Yu, C.Y., et al., Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis of literature. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2014. 4(6): p. 580.

