



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

GA⁶⁸-PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEMESİNDE
RADYOFARMASÖTİK BİYODAĞILIMI VE
BİYODAĞILIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayça ARÇAY ÖZTÜRK

2021, Antalya



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

GA⁶⁸-PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEMESİNDE
RADYOFARMASÖTİK BİYODAĞILIMI VE
BİYODAĞILIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayça ARÇAY ÖZTÜRK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adil BOZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

2021, Antalya

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım boyunca benimle tüm bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman destek veren ve ilgi gösteren çok değerli hocalarım Prof. Dr. Adil Boz, Prof. Dr. Binnur Karayalçın, , Prof. Dr. Funda Aydın, Prof. Dr. Gonca Gül Bural ve Prof. Dr. Metin Erkılıç'a sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın seçilmesinde ve tüm aşamalarında bilgisini, emeğini, zamanını ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez hocam Prof. Dr. Adil Boz ve çok değerli hocam Prof. Dr. Metin Erkılıç'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezin istatistik aşamasında yardımlarını aldığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Levent Dönmez ve Arş. Gör. Dr. Fırat Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık hayatını beraber deneyimlediğimiz değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Zeynep Gül Kıprak, Arş. Gör. Dr. Müge Nur Engin, Arş. Gör. Dr. Ceyda Nur Dünder Çağlayan'a ve Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nın sekreterleri, teknikerleri, hemşireleri ve tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak tez döneminde bana tüm desteğini veren, her konuda yardımcı olan, sevgisini, güvenini ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Utku Öztürk'e ve hayatım boyunca sevgi, emek ve destekleriyle bugünlere gelmemde en çok emeği olan ve hep arkamda olduklarını bildiğim sevgili annem, babam ve kardeşim Nilüfer Arçay, Atilla Arçay ve Gökçe Arçay'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Bezi.....	3
2.1.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi	3
2.1.2. Prostat Bezinin Anatomisi	3
2.1.3. Prostat Bezinin Histolojisi	6
2.1.4. Prostat Bezinin Fizyolojisi	6
2.2. Prostat Kanseri	7
2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı	7
2.2.2. Prostat Kanseri Patolojisi	10
2.2.3. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	14
2.2.4. Prostat Kanserinde Klinik Bulgular	19
2.2.5. Prostat Kanserinde Tanı	19
2.2.6. Prostat Kanserinde Evreleme	24
2.2.7. Prostat Kanseri Tedavisi	27
2.2.8. Prostat Kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Hasta Grubu.....	44
3.2. Ga ⁶⁸ -PSMA PET/BT Protokolü	44
3.3. Ga ⁶⁸ -PSMA PET/BT Bulgularının Değerlendirilmesi	45
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	49

4. BULGULAR.....	51
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri.....	51
4.2. Fizyolojik Biyodağılım Bulguları	54
4.3. Çeşitli Faktörlerin Biyodağılıma Etkisi.....	62
4.4. Patolojik Lezyonların Analizi ve Eşik Değerler.....	80
4.5. PSA Değeri ve Gleason Skoru Analiz Bulguları.....	91
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇLAR.....	106
7. ÖZET	108
8. ABSTRACT.....	110
9. KAYNAKLAR	112

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADT	Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	American Joint Committee on Cancer /Amerikan Kanser Komitesi
ALP	Alkalen fosfataz
ALSYMPCA	Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer
ASAP	Atipik küçük asinar proliferasyon
ASR	Age standardized rate/Yaşa göre standardize edilmiş oran
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BPSA	BPH ilişkili PSA
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C ¹¹	Karbon-11
cm	santimetre
dk	dakika
dl	desilitre
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DRM	Dijital rektal muayene
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EAA	Eğri altındaki alan

EANM	European Association of Nuclear Medicine/Avrupa Nükleer Tıp Derneği
EBRT	External Beam Radiotherapy
ESMO	European Society of Medical Oncology/Avrupa Medikal Onkoloji Derneği
F ¹⁸	Flor-18
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Florodeoksiglukoz
FSH	Folikül Stimule Edici Hormon
Ga ⁶⁸	Galyum-68
Ge ⁶⁸	Germanyum-68
GG	Gleason Grade
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
g	gram
GS	Gleason Skor
Gy	Gray
HGPIN	Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
I&T	Imaging& Therapy
I ¹²³	İyot-123

I ¹³¹	İyot-131
IARC	International Agency for Research on Cancer/Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy/Yoğunluk Modülasyonlu Radyoterapi
In ¹¹¹	İndiyum-111
ISUP	The International Society of Urological Pathology/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
IU	International Unit/Uluslararası Ünite
kDa	kilodalton
KPDK	Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
KT	Kemoterapi
kV	Kilovolt
l	litre
LDH	Laktat dehidrogenaz
LH	Luteinizan Hormon
LHRH	Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon
Lu ¹⁷⁷	Lutesyum-177
mAs	miliamper saniye
mBq	megabecquerel
mCi	millicurie
MDP	Metilendifosfanat

MIP	Maximum intensity projection /Maksimum yoğunluk projeksiyonu
MKDPK	Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri
ml	Mililitre
mpMRG	Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAF	Sodyumflorür
NCCN	National Comprehensive Cancer Network/Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
ng	Nanogram
nmol	nanomol
PAF	Prostatik asit fosfataz
PCA3	Prostat Kanser Antijeni 3
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PHI	Prostate Health Index
PIN	Prostat İntraepitelyal Neoplazmı
PIRADS	Prostate Imaging Reporting and Data System /Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

PSA	Prostat Spesifik Antijen
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijeni
Ra ²²³	Radyum-223
radio-HPLC	Radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi
RARP	Robotik Radikal Prostatektomi
ROC	Receiver operating characteristic/Alıcı işletim karakteristiği
ROI	Region of interest/ ilgi alanı
RP	Radikal prostatektomi
RT	Radyoterapi
SNMMI	The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging/Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği
SPECT	Single Photon Emission Tomography /Tek Foton Emisyon Tomografisi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences / Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
SS	Standart Sapma
SUV	Standartlaştırılmış alım değeri
SUV _{max}	Maksimum standartlaştırılmış alım değeri
SUV _{mean}	Ortalama standartlaştırılmış alım değeri
TAB	Total Androjen Blokajı

Tc ^{99m}	Teknesyum-99m
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TRUS	Transrektal ultrasonografi
TUR	Transüretral rezeksiyon
U	Unite
US	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VOI	Volume of interest/ Volümetrik ilgi alanı
Zr ⁸⁹	Zirkonyum-89
µg	mikrogram

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Gleason Grade Gruplandırma Sistemi (ISUP).....	14
Çizelge 2.2. Prostat kanseri TNM kategorileri (2).....	25
Çizelge 2.3. Prostat kanseri evrelemesi, AJCC (59).....	26
Çizelge 2.4. Risk sınıflandırma sistemi (2) (60).....	26
Çizelge 2.5. ESMO 2020 prostat kanseri kılavuzuna göre tedavi stratejileri (3)..	34
Çizelge 4.1. Tüm hastaların, negatif ve pozitif grupların yaş, Gleason Grade Grup, PSA ve endikasyon verileri.....	53
Çizelge 4.2. Tüm hastalarda organların SUVmax ve SUVmean ortalama $\pm$ SS, ortanca ve aralık değerleri-I	55
Çizelge 4.3. Tüm hastalarda organların SUVmax ve SUVmean ortalama $\pm$ SS, ortanca ve aralık değerleri-II.....	56
Çizelge 4.4. Negatif grup hastalarında organların SUVmax ve SUVmean ortalama $\pm$ SS, ortanca ve aralık değerleri-I.....	59
Çizelge 4.5. Negatif grup hastalarında organların SUVmax ve SUVmean ortalama $\pm$ SS, ortanca ve aralık değerleri-II	60
Çizelge 4.6. Pozitif grup hastalarında organların SUVmax ve SUVmean ortalama $\pm$ SS, ortanca ve aralık değerleri-I.....	61
Çizelge 4.7. Pozitif grup hastalarında organların SUVmax ve SUVmean ortalama $\pm$ SS, ortanca ve aralık değerleri-II	62
Çizelge 4.8. Negatif ve pozitif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri.....	63
Çizelge 4.9. Pozitif grupta lenf nodu metastazı olan/olmayan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri	65
Çizelge 4.10. Pozitif grupta kemik metastazı olan/olmayan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri	66

Çizelge 4.11. Pozitif grupta ADT alan/almayan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri.....	67
Çizelge 4.12. Pozitif grupta KT alan/almayan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri	68
Çizelge 4.13. Pozitif grupta RT alan/almayan alt gruplar arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri.....	69
Çizelge 4.14. Pozitif grupta RT alan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri.....	69
Çizelge 4.15. Pozitif grupta serum kreatinin değeri yüksek/normal olan alt gruplar arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri.....	70
Çizelge 4.16. Pozitif grupta serum kreatinin değeri yüksek olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri	71
Çizelge 4.17. Pozitif grupta serum ALP değeri yüksek/normal olan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri	72
Çizelge 4.18. Pozitif grupta serum LDH değeri yüksek/normal olan alt gruplar arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri.....	73
Çizelge 4.19. Pozitif grupta serum LDH değeri yüksek olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri	74
Çizelge 4.20. Pozitif grupta serum LDH değeri yüksek ve normal olan alt gruplarda kemik metastazı yüzdeleri	75
Çizelge 4.21. Pozitif grupta Gleason skoru 8, 9 ve 10 olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri.....	76
Çizelge 4.22. Pozitif grupta serum PSA değerleri < 2 ng/ml, 2-20 ng/ml ve >20 ng/ml olan alt gruplarda anlamlı farklılık saptanan SUV değerleri ve p değerleri	77
Çizelge 4.23. Pozitif grupta serum PSA değerleri < 2 ng/ml olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı farklılık saptanan SUV değerleri ve p değerleri	78

Çizelge 4.24. Pozitif grupta serum PSA değerleri 2-20 ng/ml olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı farklılık saptanan SUV değerleri ve p değerleri	78
Çizelge 4.25. Pozitif grupta serum PSA değerleri > 20 ng/ml olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı farklılık saptanan SUV değerleri ve p değerleri	79
Çizelge 4.26. Pozitif grupta lenf nodu metastazı olan ve olmayan alt gruplarda anlamlı fark saptanan patolojik prostat lezyonu SUV değerleri ve p değerleri	80
Çizelge 4.27. Pozitif grupta ADT alan ve almayan alt gruplarda anlamlı fark saptanan patolojik kemik lezyonu SUV değerleri ve p değerleri.....	81
Çizelge 4.28. Pozitif grupta serum ALP değeri yüksek ve normal olan alt gruplarda anlamlı fark saptanan patolojik kemik lezyonu SUV değerleri ve p değerleri.....	82
Çizelge 4.29. Pozitif grupta Gleason skoru 6, 7 ve 8-9-10 olan alt gruplarda anlamlı fark saptanan patolojik prostat lezyonu SUV değerleri ve p değerleri	83
Çizelge 4.30. Patolojik lezyonların SUV _{max} ve SUV _{mean} ortalama±SS, ortanca ve aralık değerleri.....	88
Çizelge 4.31. Patolojik lezyonların SUV _{max} değerlerinin korelasyon analiz sonuçları	90
Çizelge 4.32. Patolojik lezyonların SUV _{mean} değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	90
Çizelge 4.33. Patolojik lezyonların SUV değerleri ile Gleason skor derecesi, Gleason Grade Grup ve PSA değerlerinin korelasyon analizi sonuçları	91
Çizelge 4.34. Negatif ve pozitif grupta ortanca PSA değerleri, Gleason skorları ile Gleason Grade Grup değerleri	92

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Prostat bezinin zonal anatomisi (13).....	4
Şekil 2.2. GLOBOCAN 2020 verilerine göre 2020 yılı içerisinde Dünyada erkek cinsiyet grubunda prostat kanseri insidansı ve mortalitesi (17).....	8
Şekil 2.3. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserın Yaş'a Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) (18).	9
Şekil 2.4. Modifiye Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyagramı (21). 13	
Şekil 2.5. PSMA-11, PSMA-617 ve PSMA-I&T kimyasal yapıları (81).....	40
Şekil 2.6. Ga ⁶⁸ -PSMA'nın vücutta normal fizyolojik dağılımı (83).....	41
Şekil 3.1. Organ ve dokularda çizilen ilgi alanlarının (ROI) MIP görüntüsü üzerinde işaretlenmesi.....	46
Şekil 3.2. Syngo.via iş istasyonu tarafından otomatize olarak alınan karaciğer ve kan havuzu (inen aorta) volümetrik ilgi alanları	47
Şekil 4.1. Tüm hastaların organ ve doku SUVmax değerlerinin kutu grafiği-I....	57
Şekil 4.2. Tüm hastaların organ ve doku SUVmax değerlerinin kutu grafiği-II...	58
Şekil 4.3. Negatif ve pozitif gruba ait birer örnek hastanın MIP görüntüleri	64
Şekil 4.4. Lenf nodu metastazı durumuna göre patolojik prostat lezyonu SUV değerleri ROC eğrisi.	81
Şekil 4.5. Gleason skor gruplarına göre patolojik prostat lezyonu SUV değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	83
Şekil 4.6. Patolojik ve patolojik olmayan prostat dokusu SUV değerlerinin ROC eğrisi.....	84
Şekil 4.7. Patolojik kemik lezyonu ve iliak kemik SUV değerlerinin ROC eğrisi	85

Şekil 4.8. Patolojik kemik lezyonu ve dejeneratif kemik lezyonu SUV değerlerinin ROC eğrisi	86
Şekil 4.9. Patolojik ve patolojik olmayan lenf nodu SUV değerlerinin ROC eğrisi	87
Şekil 4.10. Patolojik lezyonların SUVmax değerlerinin kutu grafiği	89
Şekil 4.11. Patolojik lezyonların ve normal doku karşılıklarının SUVmax değerlerinin kutu grafiği.....	89
Şekil 4.12. Patolojik aktivite izlenen ve izlenmeyen grupların PSA değerleri ROC eğrisi.....	93

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) “GLOBOCAN 2020” verilerine göre, prostat kanseri erkeklerde 4,9 milyon vaka ile 5 yıllık prevalansı en yüksek kanserdir ve erkeklerde görülen tüm kanserlerin %20’sini oluşturmaktadır (1).

Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi, dijital rektal muayene (DRM), prostat spesifik antijen (PSA) ve multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) prostat kanseri tanısında kullanılan tanı yöntemleridir; biyopsi günümüzde tanı için altın standarttır. Prostat kanseri tanısı konulduktan sonra hastalığın doğru evrelendirilmesi, etkin tedavi planı ve prognoz açısından oldukça önemlidir. Kılavuzlarda, düşük riskli hastalara metastaz görüntülemesi önerilmemektedir. Orta ve yüksek riskli hastalara ise torakoabdominal BT, kemik sintigrafisi ve pelvik MRG yapılması önerilmektedir (2) (3). Son yıllarda prostat kanserinde yeni spesifik PET (pozitron emisyon tomografisi) ajanları yaygın kullanıma girmiştir; PSMA (prostat spesifik membran antijeni) ligandları ile yapılan görüntülemeler bunlar arasında en önemlileridir. Ga^{68} -PSMA PET/BT (pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi) görüntülemesinin lenf nodu ve kemik metastazı deteksiyonu açısından kemik sintigrafisi ve BT gibi konvansiyonel görüntülemelerden daha sensitif olduğu gösterilmiştir (2). Ga^{68} -PSMA PET/BT, prostat kanseri evrelemesinde, tedavi planı belirlenmesinde, biyokimyasal nüks durumunda, tedavi yanıtı değerlendirmede kullanımı giderek yaygınlaşan bir tetkiktir.

Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesinde radyofarmasötüğün fizyolojik ve patofizyolojik dağılımının bilinmesi, hangi faktörlerden etkilenebileceğinin farkında olunması tutulum izlenen alanları yorumlamada ve görüntülemeyi değerlendirmede oldukça önemlidir. Ga^{68} -PSMA-11, Ga^{68} -PSMA-I&T radyofarmasötikleri ile yapılmış biyodağılım çalışmaları mevcuttur (4) (5) (6). Preklinik çalışmalarda PSMA-617 ligandının PSMA’ya bağlanma affinitesinin, prostat kanseri hücrelerine internalizasyon fraksiyonunun belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, enjeksiyondan 24 saat sonra tümör/zemin aktivitesi oranının 1.058’e kadar çıktığı gözlemlenmiştir (7). Ga^{68} -PSMA-617 ile 19 prostat

kanseri hastasında yapılan klinik çalışmada ise, enjeksiyon sonrası farklı sürelerde alınan görüntülerde dağılım ile tutulumlar karşılaştırılmış ve dozimetri çalışması yapılmıştır (8). Bildiğimiz kadarıyla literatürde Ga⁶⁸-PSMA-617 ile yapılmış geniş hasta grubuna sahip fizyolojik ve patofizyolojik dağılımı inceleyen çalışma yoktur.

Çalışmamızın amacı, prostat kanseri hastalarında Ga⁶⁸-PSMA-617-PET/BT’de tutulum gösteren organlar, primer prostat tümörü, lenf nodu ve kemik metastazlarındaki tutulum aralığını saptayarak radyofarmasötiğin (Ga⁶⁸-PSMA-617) fizyolojik ve patofizyolojik dağılımını belirlemek ve biyodağılımda alınan tedavilere (androjen deprivasyon tedavisi, kemoterapi, radyoterapi), serum PSA, kreatinin, ALP, LDH değerlerine, histopatolojik bulgulara (Gleason skoru), metastatik duruma (lenf nodu veya kemik metastazı olup olmaması) göre görüntü değerlendirmeyi etkileyecek farklılıklar olup olmadığını araştırmaktır. Ayrıca, primer tümörü normal prostat dokusundan, metastatik lenf nodu ve kemik lezyonlarını fizyolojik tutulumdan ayırt etmek için eşik değerler belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Bezi

2.1.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi

Prostat gelişimi ve büyümesi, gebeliğin sekizinci haftasından itibaren fetal testislerin ürettiği testosteron hormonunun etkisi ile ürogenital sinüsten gerçekleşmektedir (9). Ürogenital sinüsten köken alan üretranın prostatik bölümü, çevre mezenşimal doku içerisine endodermal çıkıntılar oluşturur, prostatın glandüler bez epiteli bu endodermal hücrelerden gelişir. Prostatın stroması ve düz kası ise epitel hücreleri ile ilişkili mezenşimden gelişir (10).

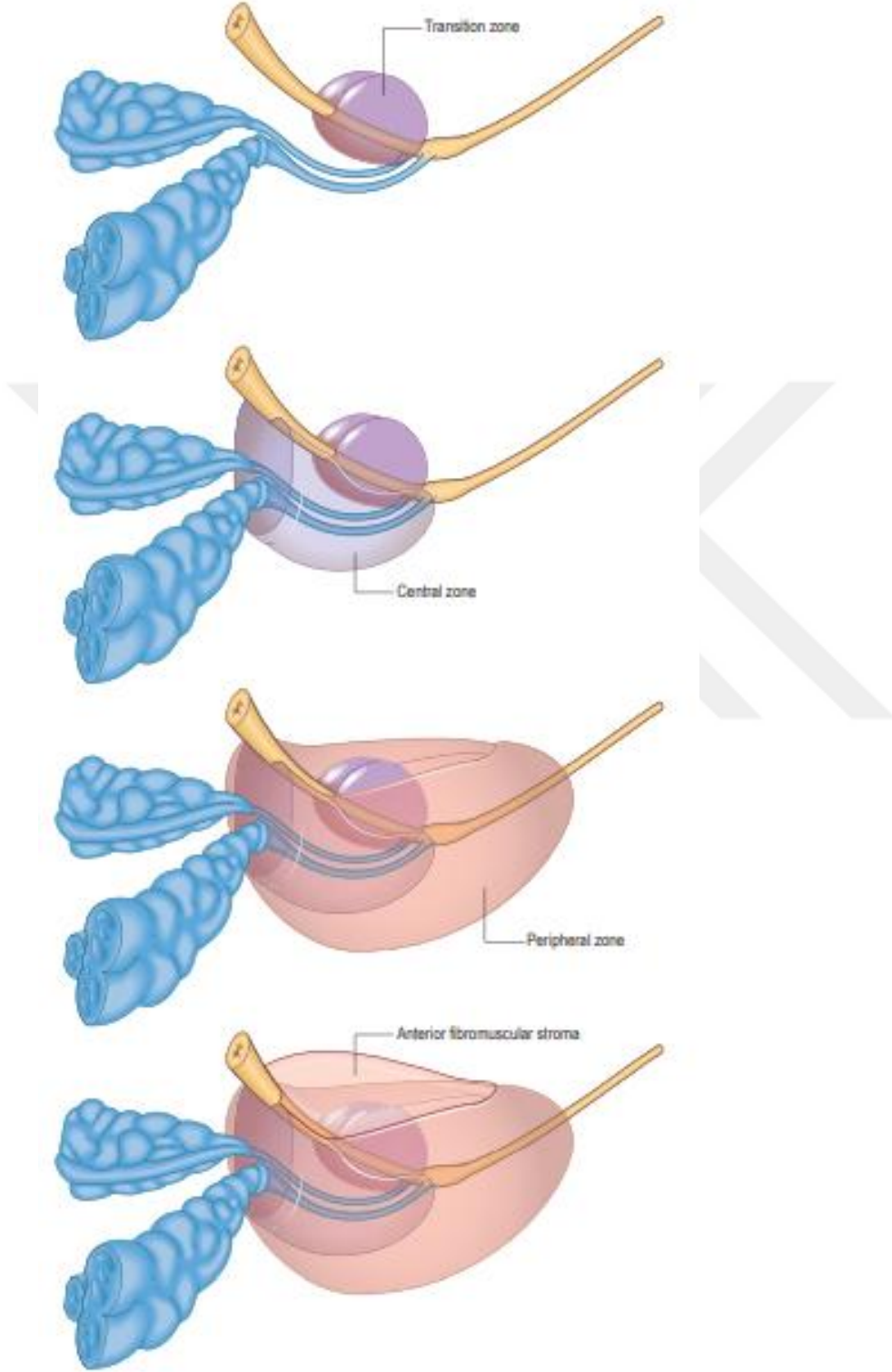
Prostat, doğum anında küçüktür ve puberteye kadar anlamlı büyüme göstermez. Puberte ile birlikte androjen hormonlarının artmasıyla büyüme ve matürasyon gerçekleşir (9) (11).

2.1.2. Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat bezi ürogenital diyafragmanın üstünde, mesanenin arka alt yüzünün altında, simfizis pubisin arkasında, rektumun önünde ve üretranın pars prostatika adındaki ilk kısmının çevresinde bulunan fibromuskuler ve glandüler yapıda bir organdır (12). Normal prostat yaklaşık 20 g ağırlığında ve 3 cm vertikal boyutundadır. Yuvarlak şekilli ters bir koniye benzeyen prostat bezinin inferior kısmı apikal, superior kısmı bazal olarak adlandırılır (12) (13).

Prostat, loblara göre veya zonlara göre olmak üzere iki şekilde anatomik olarak sınıflandırılabilir. 1912 yılında Lowsley tarafından önerilen sınıflandırmaya göre prostat bezi; posterior, ön, orta ve iki lateral lob olmak üzere beş lobdan oluşur (11). Ancak, günümüzde yaygın olarak kullanılan; 1981 yılında McNeal tarafından önerilen prostat bezinin prostatik üretra ile olan ilişkisine dayanarak yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre; glandüler yapılar transizyonel zon, santral zon ve periferik zon olmak üzere üç zona ayrılır. Nonglandüler yapılar ise anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinkter

olmak üzere ikiye ayrılır (14). Prostat bezinin zonal anatomisi Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Prostat bezinin zonal anatomisi (13).

Periferal zon, prostat bezi volümünün %70'lik en büyük hacmini oluşturur (9) (14). Prostat intraepitelyal neoplazmı (PIN) ve prostat kanserinin en sık görüldüğü zondur. Prostat kanserlerinin yaklaşık %70'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatitten de en çok etkilenen bölgedir. Periferal zon prostatın palpe edilebilen tek bölümüdür ve apekten tabana doğru posterolateral olarak uzanır (15).

Santral zon, prostat bezi volümünün yaklaşık %25'ini oluşturur. Prostat içinden geçen ejakulatuar kanalların etrafını sarar ve prostat bezinin bazalini oluşturur. Prostat kanserlerinin yaklaşık %5'i santral zondan kaynaklanır (9). Karsinoma ve inflamasyona dirençli zondur (15).

Transizyonel zon; prostatik üretra çevresindeki mukozal bezleri içerir, prostat bezi volümünün yaklaşık %5'ini oluşturur. Benign prostat hiperplazisinde (BPH) en çok tutulan zondur. Ayrıca prostat kanserlerinin yaklaşık %25'i bu zondan kaynaklanır (9).

Anterior fibromuskuler stroma, glandüler doku içermeyen, detrüör kasından köken alan prostatın anterior kısmını kaplayan bağ dokusudur (13). Preprostatik sfinkter, üretrayı saran, glandüler doku içermeyen, düz kastan oluşan sfinkterdir. Retrograd ejakülasyonu önlemede görev alır (9).

Prostat bezinin arteriyel beslenmesi; inferior vezikal, internal pudental ve orta rektal arterin dalları ile gerçekleşir.

Prostat bezinin venleri; penisin derin dorsal veni ve internal iliak (hipogastrik) ven ile bağlantısı bulunan periprostatik pleksusa drene olur.

Prostat bezinin lenfatik drenajı; internal iliak (hipogastrik), sakral, vezikal, eksternal iliak lenf nodlarına olur.

Prostat bezi, inferior hipogastrik pleksusun sempatik ve parasempatik sinirleri ile zengin bir innervasyona sahiptir (12).

2.1.3. Prostat Bezinin Histolojisi

Prostat, bağ ve kas dokusundan oluşan fibromuskuler stroma içerisinde prostatik üretraya boşalan, sayısı yaklaşık 30 - 50 kadar olan tübüloalveoler bezlerden oluşur. Fibromuskuler stroma, glandüler doku arasında septa oluşturur. Glandüler epitel, genellikle tek katlı kolumnar epiteldir; yer yer küboidal ve çok katlı epitel olabilir (15).

Prostat epitelyum dokusu 3 temel hücre grubu içerir:

1. Sekretuar luminal hücreler: Epitelin çoğunu oluşturan hücrelerdir. Prostatik asit fosfataz (PAF), PSA, androjen reseptörleri sentezler. Seminal sıvının kaynağını oluştururlar.
2. Bazal hücreler: Epitelin en yüksek proliferatif aktiviteye sahip hücreleridir. Sekretuar hücrelerinin kök hücresi olduğu düşünülmektedir.
3. Nöroendokrin hücreler: Epitelde en az bulunan hücrelerdir. Serotonin, kromogranin içerirler. Fonksiyonları net bilinmemekle birlikte, diğer organlardaki nöroendokrin hücreler gibi hücre büyüme ve gelişmesinde etkili endokrin-parakrin düzenleyici rolleri olduğu düşünülmektedir (9).

2.1.4. Prostat Bezinin Fizyolojisi

Prostat bezi, semenin %30'unu oluşturan alkali bir sıvı üretir ve bu sıvıyı ejakülasyona kadar depolar. Emisyon sırasında prostat kapsülü vaz deferens ile aynı anda kasılır ve prostat sıvısının semene katılmasını sağlar. Alkali prostat sıvısı, asidik olan vajinal salgıları ve diğer ejakülat sıvılarını nötralize eder, böylelikle spermin hareketlilik kazanmasını ve kadın genitalinde canlı kalmasını sağlar (16).

Ayrıca, prostat bezinin epitel hücreleri prostatik asit fosfataz, sitrik asit, fibrinolizin ve klinik önem arz eden PSA gibi enzimler salgılar (15).

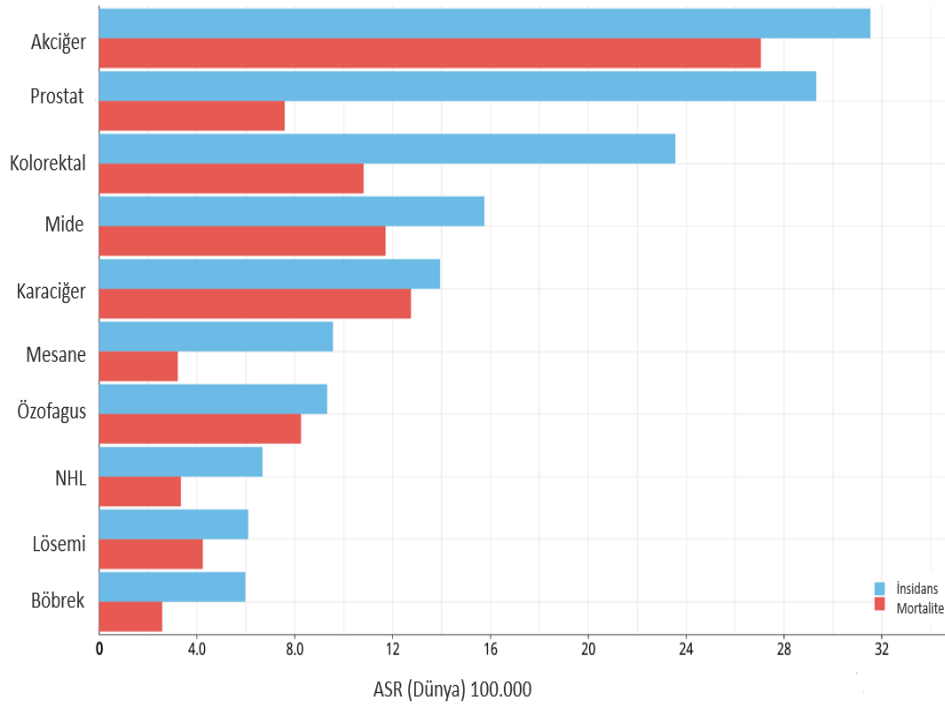
2.2.Prostat Kanseri

2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı

DSÖ'ye bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) "GLOBOCAN 2020" verilerine göre, 2020 yılı içerisinde tüm kanser tipleri içerisinde 1,4 milyondan fazla yeni vaka ile prostat kanseri insidansı erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. sırada, tüm cinsiyet gruplarında ise akciğer, meme ve kolorektal kanserden sonra 4. sırada yer almaktadır. 2020 yılı verilerinde, prostat kanserine bağlı bildirilen ölüm sayısı 375.304 olup, prostat kanseri mortalitesi tüm kanser tipleri içerisinde 8. sırada, erkeklerde ise akciğer, karaciğer, kolorektal ve mide kanserinden sonra 5. sırada yer almaktadır (Şekil 2.2.).

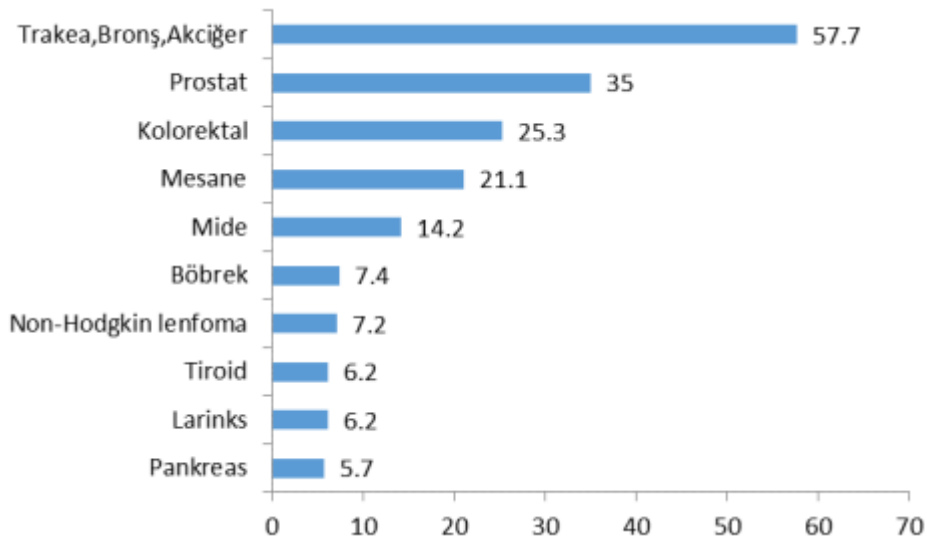
"GLOBOCAN 2020" verilerine göre, prostat kanseri erkeklerde 4,9 milyon vaka ile 5 yıllık prevalansı en yüksek kanserdir ve erkeklerde görülen tüm kanserlerin %20'sini oluşturmaktadır. Tüm cinsiyet gruplarında ise prostat kanserinin 5 yıllık prevalansı meme ve kolorektal kanserden sonra 3. sırada yer almaktadır.

"GLOBOCAN 2020" Türkiye verilerine göre, prostat kanseri insidansı ve 5 yıllık prevalansı global verilerle uyumlu olup, ülkemizde erkeklerde 5 yıllık prevalansı tüm kanser tipleri içerisinde ilk sırada, insidansı ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır. 2020 yılı Türkiye verilerine göre, ülkemizde erkek cinsiyet grubu içerisinde prostat kanserinin mortalitesi ise akciğer, mide ve kolorektal kanserden sonra 4. sıradadır (1).



Şekil 2.2. GLOBOCAN 2020 verilerine göre 2020 yılı içerisinde Dünyada erkek cinsiyet grubunda prostat kanseri insidansı ve mortalitesi (17)

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından bildirilen Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 verilerine göre; prostat kanserinin erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş hızı 100.000’de 35 olup, kanser tipleri içerisinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (Şekil 2.3.) (18).



Şekil 2.3. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) (18).

Prostat kanseri insidansı, bölgelere ve popülasyonlara göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Yaşa göre standardize edilmiş oran (ASR) en yüksek Okyanusya (100.000 kişi başına 79,1) ve Kuzey Amerika'da (73,7), ardından Avrupa (62,1)'da izlenmektedir. Afrika ve Asya, gelişmiş ülkelerdekinden daha düşük insidans oranlarına sahiptir (sırasıyla 26,6 ve 11,5). En yüksek insidansı olan popülasyonlar (Fransa, Guadeloupe, 189,1) ile en düşük insidansa sahip popülasyonlar (Butan, 1,0) arasında 190 kat fark bulunmaktadır. Ülkeler arasındaki prostat kanseri insidanslarında izlenen varyasyonun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte PSA testine bağlanabileceği düşünülmüştür. Örneğin, Avrupa'da prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konan kanserdir ve 2018 yılında izlenen yeni kanser vakalarının %24'ünü oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanseri %9,5 oranıyla 2018 yılında görülen en sık 2. kanserdir. Yakın zamanda yapılan araştırmalara göre, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki prostat kanseri vakalarının yaklaşık %20-40'ı, kapsamlı PSA testi nedeniyle aşırı tanıya bağlı olabilir.

Araştırmalar, Afrika kökenli Amerikalı erkeklerin dünya çapında en yüksek prostat kanseri insidansına sahip olduğunu ve diğer ırksal ve etnik gruplara kıyasla daha erken yaşta prostat kanserine yakalanma olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir. Chu ve arkadaşları, Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde

prostat kanseri insidans oranlarının Afrika'dakilerden 40 kat daha fazla olduğunu bildirdiler. Bu farklılıklar, prostat kanserinin etiyolojisinde çevresel faktörlerin de önemli bir rol oynadığını ve insidans varyasyonlarının yetersiz teşhis, tarama yöntemlerinde farklılıklar ve sağlık hizmetlerine erişimdeki farklılıklar nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaşın altındaki 350 erkekten sadece 1'ine prostat kanseri teşhisi konulurken, insidans 50-59 yaş arasında her 52 erkekte 1'e kadar yükselmektedir. 65 yaş üstü erkeklerde görülme oranı yaklaşık % 60'tır. Prostat kanseri mortalitesi de yaşla birlikte artmaktadır ve prostat kanserine bağlı ölümlerin %55'i 65 yaşından sonra olmaktadır (19).

2.2.2. Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat kanserlerinin %95'inden fazlası adenokarsinomdur. Adenokarsinom olmayan prostat kanseri tipleri, hücre orjinine göre epitelyal ve non-epitelyal olarak iki gruba ayrılabilir. Epitelyal kanser tipleri; musinöz, taşlı yüzük hücreli, adenoid kistik, adenoskuamöz, skuamöz hücreli, transizyonel hücreli, nöroendokrin karsinom ve komedokarsinomları içerir. Non-epitelyal kanser tipleri ise; rabdomiyosarkom, leiomyosarkom, osteosarkom, anjiyosarkom, karsinosarkom, malign lenfoma ve metastatik neoplazmlardır.

Prostat kanserlerinde nöroendokrin (küçük hücreli) diferansiyasyon, uzamış androjen deprivasyonuna bağlı gelişebilir. Nöroendokrin marker (kromogranin A, nöron spesifik enolaz) doku boyamasıyla ya da serum değerlerine bakılmasıyla tanınabilir.

Prostat kanserinin sitolojik özellikleri, hiperkromatik büyümüş nükleus ve belirgin nükleolustur. Bazal hücre tabakası; normal prostat glandında, BPH dokusunda ve kanser prekürsor lezyonlarında mevcutken, prostat kanser dokusunda izlenmez. Kanser tanısında şüphe halinde bazal hücre immunohistokimyasal boyamasıyla tanı konabilir.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve atipik küçük asinar proliferasyon (ASAP) olası prekürsör lezyon olarak düşünülmektedir ve bu histolojiye sahip hastaların prostat kanseri geliştirme riski daha fazladır.

Kanserin prostat kapsülüne penetrasyonu sık görülen bir olaydır ve genellikle perinöral boşluklara yayılma ile gerçekleşir. Seminal kapsül invazyonu, lokal ve uzak metastatik hastalığın yüksek olasılıkla varlığı ile ilişkilidir. Lokal ileri evre prostat kanseri, mesane trigonuna yayılabilir ve bu da üreteral obstruksiyon ile sonuçlanır. Denonvillier fasyası bariyer görevi gördüğünden rektal invazyon nadirdir.

Lenfatik metastazlar genellikle obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf nodu zincirlerine olur. Ana iliak, perirektal, presakral, periaortik lenf nodları ve daha az sıklıkla inguinal ve torakal lenf nodları da tutulabilir.

Uzak metastazlar en çok aksiyel iskelette görülür, lumbal vertebra en sık etkilenendir. Diğer en sık tutulan bölgeler azalan sırayla; proksimal femur, pelvis, torakal vertebra, kosta, sternum, kranyum ve humerustur. Prostat kanserinin metastatik kemik lezyonları tipik olarak osteoblastik ve sklerotiktir. Ağırılık taşıyan kemiklerin tutulumu patolojik fraktürlere yol açabilir. Vertebra gövdesinin tutulumu epidural boşluğa uzanırsa bir ürolojik acil olan kord kompresyonuna yol açabilir.

Visseral metastazlar en sık akciğer, karaciğer ve adrenal bezde olur. Santral sinir sistemi tutulumları genellikle kranyum ya da vertebra metastazının direkt uzanımı ile gerçekleşir (20).

Donald F. Gleason, 1966'da prostat karsinomu için sadece tümörün mimari paternine dayalı bir derecelendirme sistemi oluşturdu. Bu sistemin yeni olan bir yönü; karsinomun derecesinin, tümörde bulunan en kötü derece olarak değil, tümörde en yaygın bulunan iki derece paterninin toplanmasından oluşan Gleason skoru olarak raporlanmasıydı. 1974'de Gleason tarafından derecelendirme sistemi eklemelerle geliştirildi, ilerleyen yıllarda ve günümüzde de halen güncelleştirmeye ve geliştirmeye devam edilmektedir.

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2005 yılı konferansında kabul edilen modifiye edilmiş Gleason derecelendirilmesi paternlerine göre;

Patern 1, birbirine oldukça yakın ama ayrı duran, yuvarlak-oval şekilli, orta büyüklükte, uniform glandlardan oluşan düzgün sınırlı nodüllerdir.

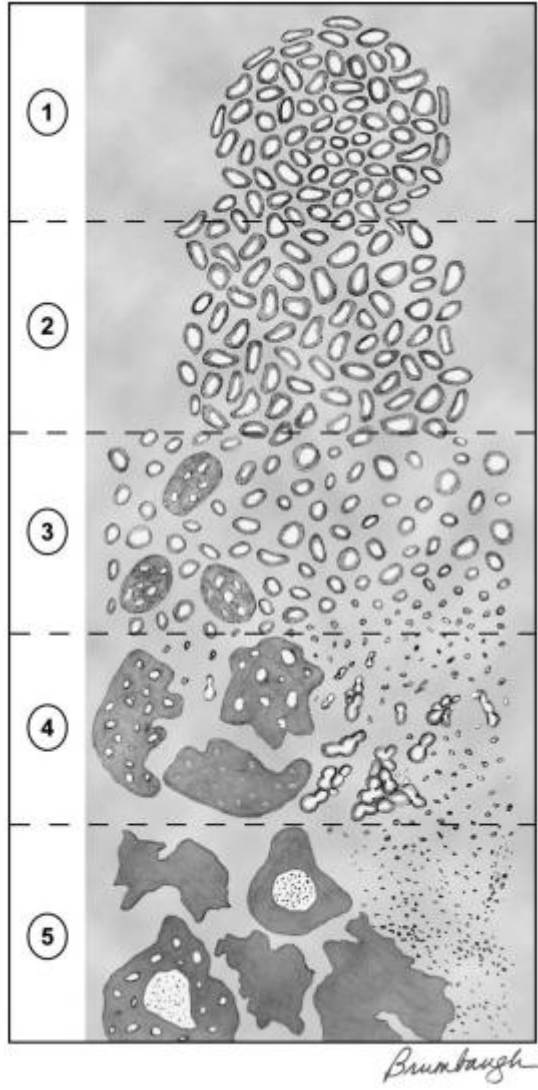
Patern 2, patern 1'e benzer ancak nodüller daha kötü sınırlıdır; kenarında minimal infiltrasyon olabilir; glandlar birbirine daha uzak yerleşimlidir ve patern 1'deki kadar uniform değildir.

Patern 3, patern 1 ve 2'ye göre daha küçük ve ayırık glandlardan oluşan normal prostat glandlarının içerisine yerleşmiş infiltratlardır; şekil ve büyüklük olarak değişken, düzgün sınırlı olmayan kribriform tümör nodüllerinden oluşur.

Patern 4, birbiriyle birleşen, irregüler lümene sahip düzensiz sınırlı büyük boyutlu kribriform glandlardan oluşur.

Patern 5, glandüler diferansiyasyon göstermeyen solid hücre adaları, hücre kordonları veya tek hücrelerden oluşur. Santral nekroz içerebilir. (21)

Modifiye Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyagramı Şekil 2.4.'te verilmiştir.



Şekil 2.4. Modifiye Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyagramı (21).

Tümör sınıflandırmasının daha doğru yapılmasını sağlamak amacıyla ISUP tarafından modifiye Gleason skorları baz alınarak geliştirilen yeni Gleason Grade Gruplama sistemi, 2014 yılı ISUP konferansında kabul edildi. Derecelendirme kategori sayıları basitleştirilerek, 2-10 arasında olan Gleason skorlarının yerini Grade Grupları 1-5 aldı, en düşük tümör derecesi grubu Gleason skor 6 değil Grade Grup 1 olarak belirlendi (22).

Yeni grade gruplandırma sistemi ve terminoloji 2016 yılında DSÖ tarafından da kabul edilmiştir (23). Grade gruplandırma sistemi Çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Gleason Grade Gruplandırma Sistemi (ISUP)

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

2.2.3. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin etiyolojisi diğer yaygın kanserlerin aksine büyük ölçüde bilinmemektedir. Bilinen prostat kanseri risk faktörleri; ileri yaş, etnik köken, aile öyküsü ve genetik faktörlerdir. Prostat kanseri ile ilişkili diğer faktörleri arasında; diyet (doymuş hayvansal yağ ve kırmızı etin fazla tüketimi, daha az meyve, sebze, vitamin ve kahve alımı), obezite ve fiziksel hareketsizlik, hiperglisemi, enfeksiyonlar, kimyasallara ve iyonlaştırıcı radyasyona çevresel maruziyet yer alır (19).

Yaş

Prostat kanseri, ileri yaş erkeklerde en sık izlenen kanserdir. Artan yaşam beklentisi ve kapsamlı PSA taraması nedeni ile giderek daha çok ileri yaş erkek hastaya prostat kanseri teşhisi konmaktadır. Ailede prostat kanseri öyküsü olmayan beyaz ırk erkeklerinde özellikle 50 yaşından sonra, siyah ırk erkeklerinde veya ailesinde prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde 40 yaşından sonra riskin arttığı görülmüştür (19). Scardino, prostat kanseri dışındaki nedenlerle ölen 50 yaşın üzerindeki erkeklerin neredeyse % 30'unun otopsisinde prostat kanseri histolojik kanıtı bulunduğunu bildirmiştir (24).

Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

Prostat kanseri olan hastaların yaklaşık %20'sinin, yalnızca genler nedeniyle değil, aynı zamanda belirli çevresel kanserojenlere ve ortak yaşam tarzı alışkanlıklarına benzer bir maruziyet paterni nedeniyle gelişebilen bir aile öyküsü bildirdiği tahmin edilmektedir (19).

Birkaç çalışma, genetik kalıtımın artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğunu ve kanser riskinin yaklaşık %5'ine katkıda bulunduğunu bildirmiştir (25) (26).

Diyet

Gelişmekte olan ülkelere (düşük riskli bölgeler) sanayileşmiş ülkelere (daha yüksek riskli) göç eden göçmenler üzerine yapılan, batılılaşmış bir yaşam tarzına geçişin prostat kanseri insidansının artışı tetiklediğini bildiren çeşitli araştırmaların da gösterdiği gibi diyet faktörleri prostat kanserinin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Bazı yiyeceklerin yüksek risk ile ilişkili olduğunu, bazılarının ise koruyucu olabileceğini gösteren birçok kanıt bulunmaktadır (19).

Birçok ekolojik çalışma; kişi başına tüketilen et, yağ ve süt ürünleri ile prostat mortalitesi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (27) (28).

Doymuş hayvansal yağların yüksek kalorili tüketiminin, dolaşımdaki androjen seviyelerini yükselterek prostat kanseri hücrelerinin büyümesini arttırdığı gösterilmiştir (29).

Et tüketimi, prostat kanseri insidansı ve mortalitesi ile kişi başı et tüketimi arasında bağlantı kurularak prostat karsinogeneziyle ilişkilendirilmiştir (30).

Süt ürünleri genellikle yüksek prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Hem takviyelerden hem de süt ürünlerinden gelen kalsiyum, prostat kanseri riskine arttırır. Günde 2.000 mg'dan fazla kalsiyum, daha yüksek prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir.

Lahana türü sebzelerin (brokoli, Brüksel lahanası, karnabahar gibi) alımı ile azalmış prostat kanseri riski arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (19).

Güneş ışığı maruziyeti ile prostat kanseri insidansı arasında ters orantı gözlemlendiğinden vitamin D eksikliğinin prostat kanserini riskini arttırabileceği düşünülmektedir (31).

Bazı çalışmalar, yüksek selenyum tüketimi ile düşük selenyum tüketimi karşılaştırıldığında yüksek selenyum tüketen insanlarda prostat kanseri gelişiminde %50-60 oranında bir azalma olduğunu göstermiştir (32).

Folat ve vitamin B12; DNA metilasyonunu, sentezi ve onarımında rol oynadığından eksiklikleri DNA metilasyonunda değişikliğe ve kanser gelişimine yol açabilir (19). Bununla birlikte, son yıllarda yapılan bir meta-analiz; yüksek folat ve vitamin B12 konsantrasyonlarının prostat kanseri riskini %12 arttırdığını bildirdi (33). Sonuç olarak, folat ve vitamin B12'nin prostat kanseri ile ilişkisi belirsizdir ve daha fazla araştırma gereklidir (19).

Ağır alkol tüketimi (günde >15 gr etanol veya şarap, likör veya bira gibi içeceklerden günde üçten fazla tüketmek), prostat kanseri ve diğer kanserler için olası bir risk faktörüdür (34).

Kahve tüketimi ile prostat kanseri riski arasında ters orantı vardır (19).

Obezite, İnsülin ve Fiziksel Aktivite

Obezite, ileri evre ve agresif prostat kanseri ile bağlantılıdır ve yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) daha agresif hastalık ve daha kötü prognozla ilişkilidir (35). Bu durum, obez erkeklerde çoğu zaman, prostat gelişimi ve aynı zamanda onkogeneizde rol oynadığı bilinen metabolik ve seks steroid hormonlarının dolaşımdaki seviyelerinin değişiklik göstermesiyle açıklanabilir (19).

Yapılan üç meta-analiz, VKİ artışından bağımsız olarak obezite ve prostat kanseri insidansı arasında tutarlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (36).

Egzersiz, prostat kanseri önlenmesi açısından en kolay değiştirilebilir risk faktörlerindendir (19). Egzersiz yapan prostat kanseri hastalarında daha az aktif akranlarına göre PSA seviyeleri daha düşüktür; androjen deprivasyon tedavisi 2

yıl geciktirilebilir; daha yüksek yaşam kalitesine sahip olmanın dışında yüksek dereceli prostat kanser riski de düşüktür (37).

Sigara

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, sigara ile prostat kanseri insidansı arasında bir ilişki bulamamışken; bazı kohort çalışmaları günde bir paketten fazla sigara içenlerde, içmeyenlere göre 2-3 kat daha fazla risk olduğunu bildirmiştir (38). Ayrıca, sigara ile prostat kanseri mortalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışma, sigara içen hastalarda mortalitenin içmeyenlere göre iki kat arttığını göstermiştir (38) (39).

Kronik İnflamasyon ve Prostatit

İnflamasyonun etiyolojisinden (enfektif patojenler, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, çevresel faktörler, fiziksel travma) bağımsız olarak artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (19).

İlaçlar

Günümüze kadar en iyi çalışılmış ve umut verici kemo-preventif (önleyici) ajanlar; testosteronu prostat dokusundaki en yaygın ve güçlü androjen olan, prostatın embriyolojik gelişimi ve büyümesinin yanı sıra prostat kanseri gelişiminin tetiklenmesinde de rol oynayan dihidrotestosterona dönüştüren 5- alfa redüktaz enziminin inhibitörleri olan finasterid ve dutasteriddir. Fakat finasterid ve dutasterid ile yapılan çalışmalar (PCPT, REDUCE); FDA (Food and Drug Administration) Onkoloji İlaçları Danışma Komitesi tarafından yeniden analiz edildiğinde, sonuçların yüksek dereceli prostat kanseri üzerinde herhangi bir önleyici etkisi olmadığı belirlenmiş ve bu ilaçların tedavide kemo-preventif ajanlar olarak kullanılması henüz tanınmamıştır (19).

Son yıllarda yapılan bir meta-analize göre, klinik veriler asetil salisik asit için %5, diğer nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar için %8 prostat kanseri riski azalmasıyla istatistiksel olarak anlamlı bir koruyucu etkinin olduğunu göstermiştir (40).

Statinler, lipid ve özellikle kolesterol sentezinin inhibitör ilaçlarıdır ve son zamanlarda PSA düzeyleri ile birlikte ileri evre ve agresif prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (41). Prostat kanserinin önlenmesinde statinlerin etkisini kanıtlamak için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çevresel Karsinojenler

Prostat karsinogenezin yavaş süreci, kanser geliştirme riskini arttıran belirli çevresel faktörlere maruziyetten de etkilenir. Bunlar arasında; böcek ilaçları (klordekon), bitki ilaçları (ajan oranj) ve diğer organik bileşikler (bisfenol A) sayılabilir (19).

Vazektomi

Prostat kanseri riski ile vazektomi arasındaki ilişki çeşitli kohort ve vaka-kontrol çalışmalarında araştırılmıştır; fakat sonuçlar tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda artmış risk, bazılarında azalmış risk bulunmuş; vazektominin en yaygın olduğu ülke Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada ise bir ilişki saptanamamıştır (42).

Ejakülasyon Sıklığı

Yaklaşık 32.000 erkek ile 18 yıllık takibe dayanarak 2016'da yapılan bir çalışma, ayda ≥ 21 kez ejakülasyon yapan erkeklerde, ayda $\leq 4-7$ yapanlara kıyasla düşük dereceli prostat kanseri riskinin %20 azaldığını göstermiştir (43).

Tanısal Radyasyon Maruziyeti

Tanısal X ışını prosedürlerinden kaynaklanan düşük doz iyonize radyasyon ile prostat kanseri riski arasındaki bağlantıyı araştıran ilk çalışma, kalça/pelvik grafilerinde X ışınına maruz kalmanın prostat kanseri riskini aile öyküsü gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak önemli ölçüde arttırdığını bildirmiştir (44). Fakat, genç yaşta tedavi nedeniyle yüksek doz radyasyona maruz kalmadıkça tıbbi radyasyona bağlı kanser riskindeki artış ancak minimal olacaktır (19).

2.2.4. Prostat Kanserinde Klinik Bulgular

Erken evre prostat kanseri hastalarının büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Semptom varlığı genellikle lokal ileri evre ve metastatik hastalıkta görülür. İdrar yapmada hematüri dahil obstrüktif ve iritatif şikayetler, tümörün üretraya veya mesaneye lokal büyümesinden ya da doğrudan mesane trigonuna uzanmasından kaynaklı ortaya çıkabilir ancak bu tür semptomlar daha yaygın görülen benign prostat hiperplazisine atfedilebilir. Metastatik kemik hastalığı kemik ağrısına neden olabilir; vertebral kolondaki metastazlar spinal korda bası ile parestezi, alt ekstremitelerde güçsüzlük, üriner ve fekal inkontinansa sebep olabilir.

Fizik muayenede DRM önemlidir. Muayenede sertlik veya nodularite tespit edilmesi, kanser olasılığı nedeniyle PSA, TRUS veya biyopsi ile ileri değerlendirmeye yönlendirir. Ancak çoğu prostat kanseri tanı anında palpabl değildir ve bu nedenle negatif DRM, yüksek PSA değeri olan hastalarda ileri inceleme gerekliliğini ortadan kaldırmaz (20).

2.2.5. Prostat Kanserinde Tanı

Prostat kanseri tanısında; DRM, PSA ve TRUS kullanılmaktadır.

Prostat kanserinde kesin tanı için tek yöntem biyopsidir. Ancak biyopsi yapılacak hastanın seçimi, gereksiz tanı ve tedaviyi önlemek için özel önem taşır. Birçok dezavantajı (düşük özgüllük, düşük pozitif prediktif değeri, kesin eşik değerinin belirlenmesinde zorluk ve benzeri) olmasına karşın, PSA prostat kanseri tanısında en sık kullanılan belirteçtir (45).

Prostat biyopsisi; yüksek serum PSA değeri olan, anormal DRM bulgusu olan ya da bu ikisinin kombinasyonu olan hastalara yapılmalıdır (20).

PSA

PSA, hem benign hem malign prostat dokusu tarafından üretilen bir serin proteazdır. Serumda serbest veya proteine bağlı formlarda bulunur. Teşhis ve tarama amaçlı, bilinen prostat kanseri hastalarında risk sınıflandırılması için ve tedaviden sonra takip için kullanılır. PSA, prostat spesifiktir; prostat kanserine

spesifik değildir. BPH, prostatit gibi hastalıklarda, üretral kateterizasyon, uzun süre bisiklet sürme gibi perineyi etkileyen durumlarda yükselerek yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.

Normal PSA, geleneksel olarak $\leq 4\text{ng/ml}$ olarak tanımlanmıştır. 4-10 ng/ml serum PSA'nın pozitif prediktif değeri yaklaşık %20-30'dur, 10 ng/ml üstündeki değerler için pozitif prediktif değer %42'den %71,4'e çıkmaktadır. Ancak, yıllar geçtikçe PSA için tek bir normal eşik değeri olmadığı netleşmiştir. PSA; yaş, prostat boyutu ve prostat kanseri riskini yansıtan sürekli bir değişkendir (20).

Yaş ve serum PSA konsantrasyonu arasında doğrudan korelasyon mevcuttur; sağlıklı 60 yaşındaki erkeklerde yıllık %3,2 artış gösterilmiştir. Bu nedenle, serum PSA değerlerini incelerken yaşa göre ayarlama yapmak önemlidir. Yaşa göre anormal referans aralığı: 40-49 yaş arası erkekler için $> 2,5\text{ ng/ml}$; 50-59 yaş arası erkekler için $> 3,5\text{ ng/ml}$; 60-69 yaş arası için $> 4,5\text{ ng/ml}$ ve 70-79 arası için $> 5,5\text{ ng/ml}$ şeklindedir.

PSA değerinin $> 4\text{ng/ml}$ olması, prostat kanseri için ileri incelemeyi gerektiren konsensus sağlanan standart değerdir. Ancak prostat kanseri deteksiyonunu garanti edebilecek bir PSA değeri yoktur. $1,1\text{ ng/ml}$ kadar düşük değerler bile prostat kanseri hastalarının %17'sini gözden kaçırmaya neden olur. PSA eşik değerinin 10 ng/ml 'ye yükseltilmesi, gereksiz tıbbi değerlendirmeyi azaltır fakat bu PSA değeriyle tespit edilen kanserlerin yarısının prostata sınırlı olmayacağı tahmin edildiğinden erken deteksiyon potansiyeli kaybolmuş olur. Ancak, PSA değerinin yüksekliği ile prostat kanseri tanı olasılığının doğrudan ilişkili olduğu unutulmamalıdır (46).

Metastatik prostat kanseri, yüksek PSA değerleriyle ilişkilidir. 20 ng/ml 'ye eşit ya da daha yüksek PSA değerleri, metastatik kemik tutulumu için %65 pozitif prediktif değere sahiptir (47).

Prostat Kanseri Önleme Çalışması (Prostate Cancer Prevention Trial-PCPT), PSA'dan bağımsız olarak yapılan biyopsi sonuçlarını içeren bir çalışma olarak; prostat kanseri riskinin sıfır olduğu herhangi bir PSA değeri

bulunmadığını gösterdi, PSA daha çok bir risk sürekliliğinin göstergesidir; PSA seviyesi arttıkça prostat kanseri riski artar (20).

Prostat kanseri taramasında PSA kullanılmasıdaki ana sorunlardan biri, özellikle değerler < 10 ng/ml olduğunda özgüllüğün olmamasıdır. Düşük özgüllüğün sonucu olarak çok sayıda hastaya maligniteyi doğrulamak veya dışlamak için gereksiz biyopsi yapılmaktadır. 4-10 ng/ml arasında PSA değerlerine sahip hastaların %65-75'inde biyopsi ile saptanabilir kanser yoktur (48).

Klinik olarak önemli prostat kanseri tespiti için, özgüllük ve pozitif prediktif değeri arttırarak yanlış pozitifliği azaltmak ve böylece, gereksiz biyopsileri, morbiditeyi ve maliyetleri azaltmak amacıyla PSA ile ilgili çok sayıda ek ya da yardımcı test araştırılmıştır. Bunlardan bazıları; PSA hızı (zaman içindeki PSA değişimi), PSA dansitesi (prostat boyutuna göre standardize edilmiş), PSA izoformlarıdır (serbest ve proteine bağlı olan formlar) (20). Tanısal doğruluğu arttırmak için PSA ile beraber kullanılabilen bazı serum ve idrar belirteçleri; serbest PSA oranı, PHI (Prostate Health Index) skor, 4K skor ve PCA3 (prostat kanser antijeni 3)'tür (48).

Total serum PSA, üç izoformda eşit konsantrasyonda bulunur; serbest PSA, pro-PSA ve BPH ilişkili PSA (BPSA). Bu izoformlar, yüksek PSA değeri bulunan hastalarda ayırıcı tanı için potansiyel bir biyobelirteç olarak araştırılmıştır. BPSA; transizyonel zon dokusuyla sınırlıdır ve dolayısıyla hiperplazik prostat dokusu tarafından eksprese edilir. Bu izoformun oranının artması doğrudan prostat hacmiyle ilgilidir ve BPH hastalığını düşündürür (49). Pro-PSA, artan Gleason skoru ile ilişkilidir ve agresif prostat kanseri için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (50). Ayrıca, pro-PSA, ılımlı yüksek PSA değerleri olan hastalarda prostat kanserini öngörmede umut vadeden PHI içine dahil edilmiştir (51). Serbest PSA/total PSA oranındaki azalma; PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda prostat kanseri deteksiyon sensitivitesini arttırmak için kullanılabilir (52).

TRUS ve Biyopsi

PSA yüksekliği ve/veya şüpheli DRM bulguları (nodülerite, endürasyon, asimetri) biyopsi endikasyonudur.

Prostat biyopsisi, TRUS rehberliğinde görüntüleme probuna bağlı biyopsi cihazı ile yapılır. Biyopsilerde önceki MRG görüntülerinin yönlendirmesi giderek artan oranda kullanılmaktadır. Biyopsi; periferal zon boyunca alınır, DRM ve/veya TRUS'da anormal görülen bölgelerden ek örneklemeler yapılır. Örneklenen alan sayısını arttırmak (≥ 10) ve periferal zonun daha lateral bölgelerinden örnekler almak, geleneksel seksant tekniğine göre deteksiyon oranını %14-21 arttırmaktadır (20).

Günümüzde en yaygın kullanılan biyopsi modeli; prostat bezi apeksi, tabanı ve orta kısmının sağ ve sol taraflarından medial ve lateral örneklemeleri içerir. Buna 12 odak biyopsi denir. Amaç, tümör yayılımını ve tam yerini daha iyi belirlemektir (53). Anterior tümörlerin kaçırılma olasılığı olduğu bilindiğinden, bazı biyopsi şablonları rutin olarak anterior apeksin örneklemesini de içerir. Özellikle zonların uzak lateral ve apikal bölgelerindeki tümörler kolayca gözden kaçırılabilindiğinden, biyopsi örneklemelerinin bu bölgelere yeterince yayılması önemlidir (20).

Prostat biyopsileri sırasında TRUS'da bazen şüpheli hipoekoik alanlar görülebilir ancak tek başına US, prostat malignitesi için güvenilir tanısal test değildir. TRUS en iyi şekilde, prostat biyopsileri için biyopsi iğnesini yönlendirmek için kullanılır (54).

MRG-TRUS füzyon biyopsi günümüzde mümkündür. MRG'de belirtilen şüpheli lezyonun TRUS görüntüsü ile elektronik olarak birleştirilmesine olanak vererek US kılavuzluğunda biyopsiler için vizüel bir hedef sağlar (55). Prostat biyopsileri için doğrudan MRG kılavuzluğu yapılabilir ancak genellikle tercih edilmez. Çünkü maliyetlidir; MRG cihazının uzun süre kullanımını, ürolog koordinasyonu ve MRG sırasında kullanılabilecek özel biyopsi ekipmanı gerektirir (54).

İlk biyopside atipik küçük asiner proliferasyon ya da çok odakta HGPN (yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi) saptanması veya ilk biyopsi sonucu benign olan hastaların izleminde total PSA'nın yükselmeye devam etmesi veya yeni muayene bulgusu ortaya çıkması tekrar biyopsi yapılmasını gerektirir. Tekrar biyopsi, satürasyon tekniği ya da genişletilmiş biyopsi (transizyonel zon da dahil ederek) şeklinde yapılmalıdır. Satürasyon biyopsisi, genel olarak 12 odak biyopside örnek alınan odaklardan daha medial ve lateralden birer fazla örnek alınması ve ek olarak transizyonel zondan da örnek alınması şeklinde uygulanır. Tekrar biyopsinin genel olarak ilk biyopsiden 3-6 ay sonra yapılması önerilir (45).

Multiparametrik MRG

T1 ve T2 ağırlıklı anatomik görüntüleme ve en az bir tane fonksiyonel görüntüleme (difüzyon ağırlıklı, dinamik kontrastlı, H1 spektroskopi) mpMRG çekim parametrelerini oluşturmaktadır (56). mpMRG günümüzde prostat patolojilerinin tanınmasında, evrelemede, tedavi takip ve yönlendirilmesinde giderek artan rol üstlenmektedir (57). mpMRG ile radikal prostatektomi patoloji sonuçlarının karşılaştırılması, mpMRG'nin Gleason skoru 7 ve üzerinde olan tümörleri ve yerlerini belirlemede yüksek duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Gleason 7 tümörlerde tümör volümü <0,5ml, 0,5-2 ml ve >2 ml ise, mpMRG'nin kanseri yakalama oranı sırasıyla %63, %82-88 ve %97 olarak izlenirken; Gleason 7 üzeri tümörlerde bu oranlar sırası ile %80, %93, ve %100 olarak izlenmiştir.

Prostat kanseri tanısında mpMRG'nin prostat biyopsisi öncesinde kullanımı artmaktadır. mpMR görüntüleri, Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PIRADS)'ne göre 1'den 5'e kadar derecelendirilmektedir. Bu sisteme göre 1 ve 2 negatif, 3 şüpheli, 4 ve 5 pozitif olarak değerlendirilmektedir. Teorik olarak iki farklı plan dahilinde kullanılabilir. Birincisi, klinik anlamlı prostat kanserini iyileştirmek amacıyla uygulanmaktadır. Pozitif mpMRG durumlarında MRG eşliğinde biyopsi sistematik biyopsiye ek olarak uygulanırken, negatif mpMRG durumunda sadece sistematik biyopsi uygulanır. İkincisi ise, mpMRG sonucuna göre biyopsi yapılmasına karar vermektir. Bu halde pozitif mpMRG bulgusu olan hastaya sadece MRG eşliğinde biyopsi

uygulanırken, negatif mpMRG bulguları olan hastaya herhangi bir biyopsi uygulanmamaktadır (56).

2.2.6. Prostat Kanserinde Evreleme

Evrelendirmenin amacı organa sınırlı hastalık, lokal yayılım ve metastaz varlığını belirleyerek hastanın en uygun tedaviyi almasını sağlamaktır. Prostat kanseri evrelemesinde Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)'nin tümör-nod-metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır.

Klinik evreleme, tedavi öncesi DRM bulguları, PSA değeri, biyopsi ve görüntüleme bulguları parametrelerine dayanarak hastalık yaygınlığını değerlendirir. Patolojik evreleme ise prostatektomiye takiben belirlenir ve tümör yükü, cerrahi sınır durumu, ekstrakapsüler hastalık, seminal vezikül ve pelvik lenf nodu tutulumuna bağlıdır. Patolojik evreleme, klinik evrelemeye göre hastalığın yaygınlığının daha doğru göstergesidir ve prognozu daha iyi öngörür (58).

Prostat kanserinde TNM sistemi; organ içerisine sınırlı olma durumu (T kategorisi), lenf nodu tutulumu (N kategorisi), uzak metastaz (M kategorisi), tanı anındaki PSA değeri ve Gleason Grade Grubu bilgilerine dayanır. Klinik ve patolojik olmak üzere iki tip T kategorisi bulunur. Klinik T kategorisi DRM bulgularına dayanırken, patolojik T kategorisi prostatektomi sonrası histopatolojik değerlendirmeye dayanır. N kategorisi de klinik ve patolojik olarak ayrılır; klinik değerlendirme, görüntüleme veya patoloji bulgularına dayanır. M kategorisi ise; klinik değerlendirme, kemik sintigrafisi, PET/BT, MRG gibi görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal testlere dayanır. T, N ve M kategorileri, PSA değeri ve Gleason Grade Grubu bilgileri birlikte değerlendirilerek hastanın evresine karar verilir (59).

Ocak 2018'de güncellenen AJCC TNM kategorileri Çizelge 2.2.'de, evreleme grupları Çizelge 2.3.'te verilmiştir.

Evrelemede T evresi, PSA ve Gleason skoru aracılığıyla risk grupları saptanır ve tedavi seçeneği belirlenir. Prostat kanseri risk sınıflandırması, 1998'de D'amico ve arkadaşları tarafından tanımlanan gruplara dayanmaktadır (60). Bu

sistem, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network- NCCN) tarafından benimsenmiştir ve tedavi ve/veya aktif takip ile ilgili kararlar alınırken klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (61). D'amico risk sınıflama sistemi Çizelge 2.4.'te verilmiştir.

Çizelge 2.2. Prostat kanseri TNM kategorileri (2).

Kategori	Kriter
T Kategorisi	
Klinik T	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Klinik olarak saptanamayan ve palpe edilemeyen tümör
T1a	TUR ile rezeke edilen dokunun %5'inde veya daha azında insidental saptanan tümör
T1b	TUR ile rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental saptanan tümör
T1c	İğne biyopside bir veya iki lobta saptanan ancak palpe edilemeyen tümör
T2	Prostata sınırlı palpe edilebilen tümör
T2a	Bir lobun yarısında ya da yarısından az yer kaplayan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazla ancak her iki lobda bulunmayan tümör
T2c	Her iki lobda bulunan tümör
T3	Prostat kapsülünü aşmış tümör
T3a	Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltrasyon
Patolojik T	
T2	Tümör prostat ile sınırlı
T3	Kapsül dışı yayılım var
T3a	Kapsül dışı yayılım var; tek veya çift taraf veya mesane boynunda mikroskopik invazyon
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T4	Tümör fiks, rektum, mesane eksternal sfinkter, levatör adele ve pelvik duvara infiltrasyon
N Kategorisi	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
M Kategorisi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var
M1b	Kemik metastazı var
M1c	Kemik dışı uzak organ metastazları var

Çizelge 2.3. Prostat kanseri evrelemesi, AJCC (59).

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

Çizelge 2.4. Risk sınıflandırma sistemi (2) (60).

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA <10 ng/mL ve GS ≤ 6 ve T1 – 2a	PSA 10 – 20 ng/mL veya GS=7 veya T2b	PSA >20 ng/mL veya GS ≥ 8 veya T2c	Herhangi PSA Herhangi GS T3 – 4 veya N+
Lokal			Lokal İleri

Orta ya da yüksek risk grubundaki kanserlerin klinik olarak önemli olduğu kabul edilir. Düşük risk taşıyan hastalarda radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılmayabilir. Orta risk grubunda birincil Gleason skoru 4 ise kemik sintigrafisi, BT, MRG yapılması önerilir. Yüksek risk grubundaki tüm hastalara kemik sintigrafisi, BT, MRG yapılmalıdır (45).

2.2.7. Prostat Kanseri Tedavisi

Lokalize Prostat Kanseri Tedavisi

Lokalize hastalığın ideal tedavisi hakkında fikir birliği yoktur. Hastalar farklı seçeneklerin yarar ve zararları hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalara, prostat kanseri tedavisinin cinsel işlev bozukluğu, infertilite, gastrointestinal ve üriner problemlere yol açabileceği aktarılmalıdır. Küratif tedavi seçenekleri; radikal prostatektomi (RP), radikal radyoterapi (RT) ve brakiterapidir.

Düşük riskli lokalize prostat kanseri tedavi seçenekleri arasında; aktif izlem, bekle ve gör (*watchful waiting*), brakiterapi, RP veya RT bulunmaktadır (3).

Aktif izlem; klinik olarak lokalize ve acil tedavi gerekmeyen prostat kanseri hastalarında gereksiz tedaviden kaçınmayı ancak, aynı zamanda gerektiğinde küratif tedavi için doğru zamanlamayı elde etmeyi amaçlamaktadır. Aktif takip gerektirir ve küratif tedavi potansiyeli olan hastalara uygulanır. Aktif izlem; DRM, PSA, tekrar biyopsi ve mpMRG bulgularıyla yapılır. Bekle ve gör; küratif tedavi için uygun olmadığı düşünülen hastalar için konservatif tedavi anlamına gelir. Hastalar, lokal ve sistemik progresyon açısından yakın takip edilir ve hayat kalitesini korumak için semptomlarına göre palyatif olarak tedavi edilirler. Aktif izlem, küratif tedavi amaçlıdır; yaşam beklentisi >10 yıl olan, genellikle düşük riskli hastalara sağkalımı etkilemeden tedavi ilişkili toksisiteyi azaltmak amacıyla uygulanır. Bekle ve gör ise, palyatif tedavi amaçlıdır; yaşam beklentisi < 10 yıl olan tüm evrelerdeki hastalara tedavi ilişkili toksisiteyi azaltmak amacıyla uygulanır (2).

Aktif izlem için uygun hastanın belirlenmesindeki kriterler; biyopsi örneklerinde 2-3'ten az odakta tümör olması, herhangi bir biyopsi odağında %50'den fazla tutulum olmaması, PSA < 10ng/ml, Gleason skoru < 4 olmasıdır. Bu kriterlerin tümünü karşılayamayan hastalara düşük risk grubunda olsa bile klinik önemi olduğu için tedavi (RT veya RP) uygulanmalıdır. Aktif izlemde 3-6 ayda bir total PSA, yıllık DRM ve tekrar biyopsiler yapılır. Aktif izlemde klinik önem kazanma yani tedaviye geçiş kriterleri ise; PSA ikilenme zamanının

<1-3 yıl olması, biyopside Gleason skorunun yükselmesi ve hastanın izlemi tolere edememesi bulunmaktadır (45).

RP'nin amacı pelvik organ fonksiyonunu koruyarak kanserin eradike edilmesidir. Prosedürü, kapsülü intakt bir şekilde prostatın tamamını seminal veziküllerle birlikte çıkarılmasıdır. RP; açık, laparoskopik veya robot yardımıyla (RARP) yapılabilir. Hiçbir cerrahi yaklaşım diğerinin yerine önerilmemektedir (2). Laparoskopik, açık RP ve RARP karşılaştıran bir çalışmada; onkolojik sonuçlar, üriner ve cinsel fonksiyonlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, laparoskopik RP ve RARP için hastanede kalış süresi ve kan transfüzyon oranları için açık RP'ye göre istatistiksel anlamlı olumlu yönde fark bulunmuştur (62).

Yoğunluk modülasyonlu radyoterapi (intensity modulated radiotherapy- IMRT), eksternal radyoterapi (external beam radiotherapy- EBRT) için altın standarttır. Rutin uygulamada; EBRT için hormon tedavisi ile birlikte, risk grubu fark etmeksizin minimum 74 Gy doz önerilmektedir. Doz artışı için IMRT veya görüntü kılavuzluğunda RT kullanıyorsa geç dönem şiddetli (>3.derece) yan etki oranları rektum için %2-3, genitoüriner trakt için %2-5'tir (2).

Prospektif randomize faz 3 çalışması olan ProtecT çalışmasında; aktif tedavi (RP veya RT) ve aktif izlem (PSA bazal değerinin %50'sinden fazla artarsa biyopsi tekrarı) karşılaştırılmıştır. 1643 lokalize prostat kanseri hastasında ortalama 10 yıl takip sonrası kanser spesifik sağkalımda istatistiksel anlamlı fark bulunmamış olup üç grupta da %99 olarak izlenmiştir. Bununla birlikte, aktif izlem grubunda kemik metastazı sıklığında ve androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ihtiyacında istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir (63).

Orta riskli lokalize prostat kanseri tedavi seçenekleri; aktif izlem, 4-6 ay neoadjuvan veya eş zamanlı ADT sonrası RT, brakiterapi ve RP'den oluşur.

Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri hastalıkta tedavi seçenekleri iki gruptur; birinci grup neoadjuvan 4-6 ay ADT ± neoadjuvan dosetaksel sonrası RT ve 2 yıl adjuvan ADT içerirken, ikinci grupta RP ve pelvik lenfadenektomi yer almaktadır (3).

RP sonrası RT, adjuvan ve kurtarma RT olarak uygulanabilir. Adjuvan RT, ekstraprostatik tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu pozitifliği veya seminal vezikül tutulumu durumlarında önerilir. Kurtarma RT ise hedeflenen en düşük PSA değerine ulaşılamaması veya RP sonrası izlemde PSA artışı durumlarında önerilir (45).

Avrupa Tıbbi Onkologlar Birliği (ESMO) 2020 prostat kanseri kılavuzundaki tedavi önerilerinden bazıları aşağıda verilmiştir;

Düşük riskli lokalize hastalıkta aktif izlem, aktif izleme uygun olmayan hastalara RP veya RT uygulanmalıdır.

Orta riskli hastalara RP veya RT önerilmektedir. RT uygulanan orta riskli hastalar kısa dönem (4-6 ay) ADT almalıdır.

Yüksek riskli lokalize veya lokal ileri hastalarda RT ve uzun dönem (18-36 ay) ADT önerilmektedir. RP ve pelvik lenfadenektomi seçilmiş yüksek riskli hastalara uygulanabilir.

Çok yüksek risk lokalize hastalığa sahip genç ve zinde hastalar RT öncesi neoadjuvan dosetaksel alabilir.

RP sonrası PSA takibi yapılmalı ve başarısızlık durumunda kurtarma RT yapılmalıdır. Rutinde RP sonrası adjuvan RT önerilmemektedir.

RT sonrası biyokimyasal nüks durumunda, lokal kurtarma veya metastaza yönelik tedavi adayı olabilecek hastalara PET/BT görüntülemesi yapılmalıdır.

Biyokimyasal nüks durumunda yüksek PSA ikiye katlanma hızı, semptomatik lokal hastalık veya kanıtlanmış metastaz yoksa yalnızca erken dönem ADT önerilmemektedir. Biyokimyasal nüks nedeniyle ADT olan hastalara metastaz olmadığı sürece devamlı değil aralıklı tedavi önerilmektedir (3).

Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

Metastatik hastalık için sistemik tedaviler uygulanır. Metastatik prostat kanseri hastaları ikiye ayrılır: ADT duyarlı olanlar (hormon tedavisi almamış) ve

kastrasyona dirençli olanlar (birçok kez hormon tedavisi almış). ADT duyarlı metastatik prostat kanserinde tedavi seçenekleri; ADT ile eş zamanlı abirateron/enzalutamid/apalutamid/dosetaksel veya sadece ADT'den oluşmaktadır. Metastatik hormon duyarlı prostat kanserinde, ADT'ye abirateron, enzalutamid, apalutamid ya da dosetaksel eklenmesi sağkalımı olumlu yönde etkiler. Sistemik tedavi ile birlikte primer tümöre RT, düşük tümör volümü olan hastalarda önerilir. Abirateron, enzalutamid, apalutamid veya dosetakseli tolere edemeyen hormon duyarlı metastatik hastalara sadece ADT önerilir.

Kemik sağlığını korumak ve kanser tedavisi ilişkili kemik kaybını önlemek, hormon tedavisi altındaki hastalarda tedavinin önemli bir parçasıdır (3).

Androjen deprivasyonu, testiküler androjenlerin salgılanmasını baskılayarak veya dolaşımdaki androjenlerin etkisini reseptör seviyesinde inhibe ederek sağlanabilir. Bu iki yöntem, eski nesil anti-androjenleri kullanarak total androjen blokajı (TAB) olarak bilinen durumu sağlamak için birlikte kullanılabilir.

Bilateral orşiektomi, hala ADT için primer tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Basit, ucuz, lokal anestezi altında komplikasyonsuz uygulanabilen bir cerrahi işlemdir. 12 saatten daha kısa sürede kastrasyon seviyesine ulaştırır.

Östrojenle tedavi testosteron baskılanmasına neden olur ve kemik kaybına yol açmaz. Fakat özellikle tromboembolik komplikasyonlar gibi ciddi yan etkileri nedeniyle düşük dozlarda bile standart birinci sıra tedavisi olarak kabul edilmez.

Uzun etkili luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri, günümüzde ADT'nin ana formunu oluşturur. LHRH'un bu sentetik agonistleri; 1, 2, 3, 6 aylık ve yıllık depo enjeksiyonları olarak kullanılırlar. İlk enjeksiyon uygulaması; enjeksiyondan 2-3 gün sonra başlayan, yaklaşık 1 hafta devam eden luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde geçici yükselmenin yol açtığı alevlenme (*flare*) fenomeni olarak bilinen duruma yol açar. Bu durum; artmış kemik ağrısı, akut mesane çıkışı obstrüksiyonu, obstrüktif renal yetmezlik, spinal kord kompresyonu, hiperkoagülasyon durumuna bağlı kardiyovasküler ölüm gibi ciddi klinik durumlara (klinik alevlenme) yol

açabilir. Klinik alevlenme riski altındaki hastalar yüksek volümlü, semptomatik kemik metastazı olan hastalardır. Anti-androjen ile eş zamanlı tedavi alevlenme insidansını azaltır ama tamamen ortadan kaldırmaz. Farklı LHRH agonist bileşiklerinin eşit derecede etkili olduğu düşünülmektedir ve orşiektomi ile arasında sağkalım açısından fark bildirilmemiştir.

LHRH antagonistleri; LHRH reseptörlerine bağlanarak, alevlenme fenomenine yol açmadan hızlı bir şekilde LH, FSH ve testosteron seviyelerinin azalmasını sağlar. Bu bileşiklerin dezavantajı, şu ana kadar uzun etkili depo formülasyonlarının olmaması ve sadece aylık formülasyonlarının bulunmasıdır. Degareliks, bir LHRH antagonistidir ve şu ana kadar LHRH agonistlerine kesin kanıtlanmış bir üstünlüğü yoktur.

Anti-androjenler; kimyasal yapılarına göre steroid (siproteron asetat gibi) ve non-steroidal (flutamid, bikalutamid gibi) olarak ayrılırlar. Her iki sınıf bileşik de androjenlerle reseptör seviyesinde yarışır ve testosteron seviyesinin değişmemesine veya biraz yükselmesine yol açar. Non-steroidal anti-androjenlerin testosteron salgılanmasını baskılamadığı ve libidoyu, fiziksel performansı ve kemik mineral yoğunluğunu koruduğu iddia edilmektedir.

Kastrasyon seviyesi testosteronun <50 ng/dl (1,7 nmol/l) olması, 40 yıl önce testosteron testleri düşük sensitiviteye sahipken tanımlanmıştı. Günümüzde kullanılan yöntemler, cerrahi kastrasyondan sonraki ortalama değerin 15 ng/dl olduğunu gösterdi. Bu nedenle, daha uygun bir seviye 20 ng/dl olarak tanımlanmalıdır. Bu tanım, 50 ng/dl'ye kıyasla daha düşük testosteron seviyeleri ile daha iyi sonuçlar gözlemlendiğinden önemlidir. Bununla birlikte, otoriteler ve klinik çalışmalar tarafından prostat kanserinde kastrasyon seviyesi hala 50 ng/ml (1,7 nmol/l) olarak alınmaktadır.

ADT başladıktan sonra kastrasyon direnci gelişimi zamanla olur. Kastrasyon direncinin birbiriyle örtüşen androjen reseptörü bağımlı ve bağımsız iki ana mekanizması olduğu kabul edilir. KDPK hastalarında intrasellüler androjen seviyeleri yükselir ve adaptif mekanizma sonucu androjen reseptör ekspresyonu artar. Bu durum, androjen yolağını hedefleyen yeni bileşiklerin

geliştirilmesine yol açmıştır. Bu yeni bileşikler; abirateron asetat, enzalutamid, apalutamid, ve darolutamiddir. Abirateron asetat, bir CYP17 inhibitörüdür. CYP17'yi bloke eden abirateron asetat, adrenal seviyede ve kanser hücreleri içinde (intrakrin mekanizma ile) sentezi baskılayarak intrasellüler testosteron seviyelerini düşürür. Enzalutamid, darolutamid ve apalutamid; androjen reseptörüne bikalutamidden daha yüksek affiniteye sahip olan yeni non-steroidal anti-androjen ajanlardır. Eski non-steroidal anti-androjen ajanlar androjen reseptörlerinin nükleusa transferine izin verirken, yeni ajanlar bu transferi de bloke eder ve olası agonist benzeri etkiyi baskılar (2).

Kastrasyona dirençli prostat kanseri, ADT altında serum testosteron değeri kastrasyon seviyesindeyken biyokimyasal veya radyolojik progresyon olarak tanımlanır.

Kastrasyona dirençli metastatik olmayan prostat kanseri, ADT altında kastrasyon testosteron seviyeleri ile progresyon gösteren fakat kemik sintigrafisi ve BT görüntülerinde metastaz olmayan hastaları tanımlar. Bu hastalık, metastatik olmayan prostat kanseri hastalarında erken ve uzun dönem ADT kullanımı sonucu gelişir. Radikal tedavi sonrası biyokimyasal nüks olan hastalarda rekürrens yeri saptanana kadar ADT geciktirilirse, metastatik olmayan kastrasyona dirençli hastalık durumu oluşmaz çünkü hastalar ancak metastatik hastalık saptandıktan sonra kastrasyona direnç geliştirmiş olur. Metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında tedavi seçenekleri; ADT ile eş zamanlı apalutamid/enzalutamid/darolutamid şeklindedir.

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) hastalarında ilk sıra tedavi seçeneği; dosetaksel/abirateron/enzalutamid, bu tedavileri tolere edemeyen ve sadece kemik metastazı olan hastalarda ise Ra^{223} tedavisidir. İkinci sıra (dosetaksel sonrası) tedavi seçenekleri ise; kabazitaksel/abirateron/enzalutamid ve Ra^{223} tedavisi şeklindedir. Tüm bu tedavi seçeneklerinin optimal sırası ve kombinasyonu büyük ölçüde bilinmemektedir. Abirateron ve enzalutamid arasında çapraz direnç olduğu güçlü kanıtlara dayanmaktadır. İkinci androjen reseptör inhibitörü kullanımı (önceden enzalutamid kullananlar için abirateron ya da tam tersi) sadece hafif etkiye

sahiptir (3). MKDPK hastalarında dosetaksel tedavisi sonrası kabazitaksel ve ikinci androjen reseptör inhibitörünün etkisini karşılaştıran bir çalışmada, ortanca sağkalımın kabazitaksel grubu için 13.6 ay, ikinci androjen reseptör inhibitörü (abirateron veya enzalutamid) grubu için 11 ay olduğu belirtilmiştir. Kabazitaksel grubunda klinik sonuçların diğer gruba kıyasla önemli ölçüde daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (64).

ESMO 2020 prostat kanseri kılavuzundaki evreye göre tedavi stratejileri Çizelge 2.5.'te verilmiştir.



Çizelge 2.5. ESMO 2020 prostat kanseri kılavuzuna göre tedavi stratejileri (3).

Evreye göre tedavi stratejileri		
Lokalize hastalık	Düşük risk	Aktif izlem Brakiterapi RP Radikal RT
	Orta risk	RP Radikal RT ± neoadjuvan ADT Brakiterapi Aktif izlem
	Yüksek risk	Uzun dönem ADT + radikal RT ± neoadjuvan dosetaksel RP + pelvik lenfadenektomi
Lokal ileri hastalık		Neoadjuvan ADT + radikal RT + adjuvan ADT ± neoadjuvan dosetaksel RP + pelvik lenfadenektomi
Metastatik olmayan KDPK	Yüksek risk	ADT + apalutamid ADT + darolutamid ADT + enzalutamid
Metastatik hastalık	Hormon duyarlı hastalık	ADT + abiraterone ADT + docetaxel ADT + enzalutamide ADT + apalutamide RT (düşük volümlü hastalık için) sadece ADT (yukarıdaki tedavileri tolere edemeyen hastalar için) Kemik koruyucu ajanlar
	KDPK (ilk sıra tedavi)	Abirateron Dosetaksel Enzalutamid ²²³ Ra (sadece kemik metastazı olan ve yukarıdaki tedavileri tolere edemeyen hastalar için)
	KDPK ikinci sıra (dosetaksel sonrası) tedavi	Abirateron Kabazitaksel Enzalutamid ²²³ Ra

Prostat Kanserinde Radyonüklid Tedavi

90'lı yıllarda fosfor-32, stronsiyum-89, ytriyum-90, samaryum-153 ve renyum-186 dahil olmak üzere çeşitli radyofarmasötikler prostat kanseri kemik metastazı tedavisi için geliştirilmiştir. Bu radyofarmasötikler, özellikle diffüz

kemik metastazlarında ağrıyı azaltarak ve hayat kalitesini arttırarak palyasyonda etkililerdi. Ancak, hiçbir zaman yaygın bir şekilde benimsenemediler. Sağkalımda faydalı olduğu gösterilen tek radyoizotop radyum-223 oldu (2).

Geniş bir faz 3 çalışmada (ALSYMPCA), dosetaksel için uygun olmayan veya dosetaksel tedavisi başarısız olan semptomatik 921 mKDPK hastasına altı defa 50 kBq/kg Ra^{223} enjeksiyonu veya plasebo yapıp randomize edilmiştir. Ra^{223} tedavisinin ortanca sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak 3,6 ay arttırdığı gösterilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca, ilk iskelet sistemi olayına kadar geçen sürede artış, ağrı skorunda ve hayat kalitesinde gelişme izlenmiştir. Tedavi ilişkili toksisite minimaldir; hematolojik toksisite ve diyare en sık görülen yan etkiler olmakla birlikte plasebo grubundan önemli ölçüde farklı bulunmamıştır. Hastalar öncesinde dosetaksel ile tedavi edilmiş olsun veya olmasın, Ra^{223} güvenli ve etkili bulunmuştur (65). Yan etki endişeleri nedeniyle, Ra^{223} tedavisi kullanımı dosetaksel ve en az bir androjen reseptör ajanı kullanımından sonrasına kısıtlanmıştır (2).

Prostat spesifik membran antijen (PSMA) tedavisi

Tanısal PSMA PET'in artan yaygın kullanımı ve metastatik odakları daha fazla sayıda tanımlamaya izin verdiğinin farkına varılması, görüntüleme izotopunun tümörün gösterildiği yerlerde biriken terapötik izotop ile değiştirerek (teranostik) kanseri tedavi etme girişimlerine yol açtı. Bu nedenle, tanısal Ga^{68} işaretli PSMA ile hedef tanımlandıktan sonra, beta (lutesyum-177 ve ytriyum-90) veya alfa (aktinyum-225) yayan izotoplarla işaretli radyofarmasötikler, metastatik prostat kanserini tedavi etmek için kullanılabilir. Şu anda, bu ajanların tümü araştırma amaçlı olarak kabul edilmektedir (2).

En sağlam verilerle desteklenen PSMA terapötik radyofarmasötiği Lu-PSMA'dır. İlk hasta 2014'te tedavi edilmiştir ve Lu-PSMA'nın güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren erken klinik çalışmalar, hastaların önemli bir kısmını çoklu tedaviler altında progresyon gösteren hastalar oluşturmaya rağmen umut verici sonuçlar göstermiştir (66). Bununla birlikte, literatürdeki çoğu çalışma tek merkez deneyimine dayanmaktadır ve randomize kontrollü çalışmalar yoktur (67).

Son zamanlarda yayınlanan kontrolsüz prospektif faz 2 çalışmalarında yüksek yanıt oranları ve düşük yan etki oranları gösterilmiştir (68) (69).

2.2.8. Prostat Kanseriinde Pozitron Emisyon

Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

Prostat kanserinde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin evreleme, yeniden evreleme, tedavi yanıtı ve biyokimyasal nükste bazı kısıtlılıkları vardır. PET ile fonksiyonel görüntüleme tümör biyolojisinin çeşitli kısımlarını in vivo olarak hedefleyebilir. Multiparametrik MRG, intraprostatik hastalık değerlendirilmesinde üstün olmasına rağmen, PET ekstraprostatik hastalık saptanmasında üstündür. Prostat kanseri görüntülenmesi için uygun bir dizi PET radyofarmasötiği mevcuttur. Bunlar; florodeoksiglukoz (FDG), F^{18} -NAF (sodyumflorür), C^{11} -kolin, F^{18} -kolin, Ga^{68} -PSMA, F^{18} -PSMA ve F^{18} -flusiklovindir (70).

FDG

F^{18} -FDG, hücreler tarafından glukoz transporter proteini tarafından alınan, heksokinazla fosforile edildikten sonra hücre içerisine FDG-6-fosfataz olarak hapsolan bir glukoz analogudur (71). Çoğu prostat kanseri FDG-avid değildir ve geniş bir kohort çalışmasında primer tümörlerde sadece %37 sensitivite bildirilmiştir (72). FDG, prostat kanserinde nispeten düşük glukoz metabolizması olması nedeniyle sınırlıdır fakat kastrasyona dirençli prostat kanserinin FDG-avid olması nedeniyle mKDPK hastalarında hastalık yaygınlığının belirlenmesinde ve kemik metastazlarında tedavi yanıtı değerlendirilmesinde, ayrıca prognostik bir gösterge olarak kullanılabilir (70) (73). Diğer radyofarmasötiklerin kullanılmadığı durumlarda yüksek dereceli kanseri olan hastalarda, agresif primer tümörü olan (Gleason skoru >7) hastaların evrelemesinde, biyokimyasal nüks olan fakat konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde tümör saptanamayan küçük bir hasta grubunda tümörü saptamada kullanılabilir (73).

F¹⁸-NAF

F¹⁸-NAF, hidroksiapatit kemik kristallerindeki hidroksil grubunun analogudur ve yeni kemik formasyonunun osteoblastik bölgelerine bağlanan bir pozitron yayıcısıdır (74). F¹⁸-NAF PET/CT, prostat kanseri hastalarında kemik metastazı deteksiyonu için sensitif bir görüntüleme yöntemidir ve evrelemede kullanılabilir (70). Sensitivitesinin yüksek olması nedeniyle ilave metastatik odakları saptayabilir fakat ek bulguların hasta yönetimini anlamlı ölçüde değiştirmedeği bildirilmiştir (75). Yumuşak dokuyu değerlendiremediği için ve spesifitesi sınırlı olduğu için rutin kullanımda kılavuzlarda önerilmemektedir. F¹⁸-NAF PET/CT, Tc^{99m}-MDP (metilendifosfanat) kemik sintigrafisine göre kemik metastazı saptanmasında daha üstün tanısal performansa sahiptir fakat diğer PET radyofarmasötikleri ile karşılaştırıldığında spesifitesi sınırlıdır ve yumuşak dokuyu değerlendiremez (70).

C¹¹-kolin ve F¹⁸-kolin

Kolin, hücre membranının önemli bir komponenti olan fosfatidilkolinin prekursor (öncül) molekülüdür. Prolifere olan tümör hücrelerinin membranlarına giderek artan bir şekilde dahil edildiği için prostat kanserinde kolin birikimi izlenir. C¹¹ ve F¹⁸ radyonüklidleriyle işaretli kolin analogları benzer etkinlikte kullanılmaktadır. İkisi de F¹⁸-FDG'ye belirgin üstünlük göstermiştir. F¹⁸-kolin radyofarmasötici daha uzun yarı ömre (yarı ömrü: 109,8 dk, C¹¹ yarı ömrü: 20,4 dk) sahipken ve böylelikle tesis içi siklotronu olmayan PET merkezlerinde de kullanılabilirken, enjeksiyondan sonra birkaç dakika içinde idrarla atılması nedeniyle prostat yatağının değerlendirilmesi zorlaşmaktadır (76). C¹¹-kolin ve F¹⁸-kolin PET/BT, yüksek riskli hastaların evrelemesinde ve radikal tedaviden sonra biyokimyasal nüksü olan, yüksek PSA ve PSA hızı olan hastalarda sensitif ve spesifik bir görüntüleme yöntemi olarak tercih edilebilir (70). Kolin PET/BT doğruluğu ile artan PSA değeri arasında pozitif korelasyon vardır, PSA >2 ng/ml ve/veya PSA ikilenme hızı < 6 ay ise faydalı olması muhtemeldir. Düşük PSA değeri olan hastalarda ve primer evrelemede nodal metastaz saptanmasında sensitivitesi düşüktür (76).

F¹⁸-flusiklovin

F¹⁸-flusiklovin, karsinomlarda izlenen artmış enerji ihtiyacı ve aminoasit transportu avantajını kullanarak prostat kanserinde kullanılan sentetik lösin aminoasiti analogudur (76). Biyokimyasal nüks hastalarında C¹¹-koline üstünlüğü vardır ve idrar atılımı nispeten daha az olduğu için biyodağılımı daha uygundur (70). F¹⁸-flusiklovin PET/BT ile Ga⁶⁸-PSMA-11 PET/BT'nin karşılaştırıldığı prospektif tek merkezli bir çalışmada, prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks olan PSA değerleri 0,2 ile 2 ng/ml arasında olan 50 hasta dahil edilmiştir. Sonuç olarak, prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens olan düşük PSA düzeyi bulunan hastalarda PSMA PET/BT için deteksiyon oranları F¹⁸-flusiklovin PET/BT'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (77).

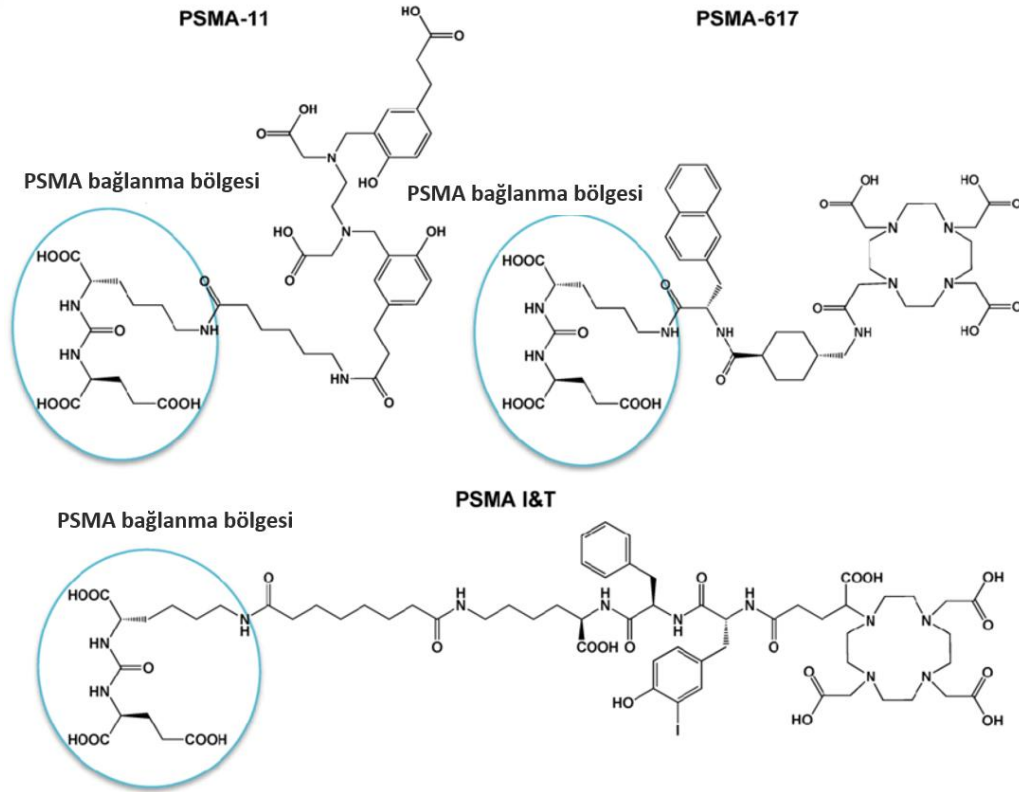
Ga⁶⁸-PSMA ve F¹⁸-PSMA

PSMA; çinko bağımlı, glikoprotein yapısında glutamatkarboksipeptidaz II enzimidir. Enzim üç kısımdan oluşmaktadır. Bu kısımlar; hücre içerisinde 1-18 aminoasitten oluşan kısa bir N terminali, membran içerisinde helikal tek zincir oluşturan ve 19-43 aminoasit içeren kısım ve oldukça uzun bir zincirden (44-750 aminoasit) oluşan ekstrasellüler kısımdır (78). Enzim; hücreye folat alınmasından, hücre migrasyonundan, proliferasyonundan ve sağ kalımından sorumludur. Aslen prostata spesifik olmayan beyin, tükürük bezi, gözyaşı bezi, ince barsak, böbrek ve karaciğerlerde de bulunan bir enzim olmasına rağmen prostat kanseri hücrelerinde yoğun ekspresyonu olması nedeniyle prostat spesifik membran antijeni adını almıştır (79). PSMA; normal prostat hücrelerinde sitozolde veya prostatik epitelin apikal kısmında yer alırken, neoplastik transformasyon sırasında epitelin lümen kısmına aktarılır ve hücre yüzeyinde 100-1000 kat daha fazla eksprese edilir (76). Enzim inhibitörleri de çinko bağımlıdır ve çeşitli enzim inhibitörleri fosfanat, tiyol ve üre tabanlı olarak geliştirilmiştir. Bu enzim inhibitörlerinden üre tabanlı olanı radyonüklidlerle işaretlenmiş ve PSMA hedefleyen bir radyofarmasötik haline getirilmiştir (78). Ligandın PSMA'ya bağlanmasının ardından PSMA, klatrin aracılı endositoz ile hücre içerisine internalize olur ve böylelikle görüntüleme sensitivitesi artar (76).

PSMA'nın, prostat kanserinde tümörün saldırganlığına bağlı olarak yoğunluğu artmaktadır (78). PSMA ekspresyonu aynı zamanda tümör evresi ve erken nüks ile pozitif ilişkilidir (79).

7E11-C5.3 geliştirilen ilk anti-PSMA monoklonal antikorudur. Ardından bu antikor In^{111} ile bağlanarak PSMA bazlı ilk radyonüklid prostat kanseri görüntülemesi ajanı olan In^{111} -capromab pendetide piyasaya çıkmıştır. Bu radyofarmasötiğin PSMA'nın internal kısmına bağlanıyor olması nedeniyle sadece zarar görmüş ve nekrotik hücrelerde akümüle olmuştur. Dolayısıyla istenen etkinlikte bir görüntüleme ajanı olamamıştır. PSMA'nın internal kısmında istenilen etkinlik oluşturulamayınca yeni ilgi odağı eksternal kısım olmuştur. Eksternal kısma karşı ilk geliştirilen monoklonal antikor J591'dir. J591 de In^{111} ile işaretlenmiştir. PSMA'nın eksternal kısmına bağlanması sayesinde yaşayan hücreye bağlanmaktadır. Ardından bu monoklonal antikor tedavi amaçlı Y^{90} ve Lu^{177} ile de işaretlenmiştir. Sonunda prostat kanseri hücrelerinin hedeflendiği radyonüklid görüntüleme ve tedavi, yani teranostik yaklaşım oluşturulmuştur. Teranostik yaklaşım ile tedavi edilen alanın izlenebilme fırsatına sahip olunmuştur. J591 monoklonal antikor Zr^{89} ile bağlanıp PET/BT görüntülemeye de kullanılmıştır. Tüm bu monoklonal antikor çalışmaları heyecan verici olsa da istenilen görüntüleme ve tedavi kapasitesine ulaşılamamıştır. Çünkü monoklonal antikorlar büyük yapılar olup, plazma yarı ömürleri uzun, tümör penetrasyonları düşük ve immünglobulin olmaları nedeniyle nonspesifik tutulumlar izlenebilmektedir. Plazma yarı ömürlerinin uzun olması hematolojik toksisiteyi de beraberinde getirmektedir. Monoklonal antikordardan beklenen karşılığın alınmaması ile araştırmacılar PSMA'ya karşı küçük molekül inhibitörlerine yöneldiler. Monoklonal antikorlar yaklaşık 150 kDa boyutundayken, küçük moleküllerin 1-2 kDa boyutunda olmaları dolaşımdan daha rahat temizlenmelerini, hücre içine daha hızlı alınmalarını sağladı. Böylece, hücre içinde yüksek terapötik doza ulaşmak daha mümkün hale geldi. 2008 yılında küçük molekül PSMA inhibitörleri olan I^{123} -MIP-1972 ve I^{123} -MIP-1095 ile ilk insan görüntülemesi yapılmıştır. 2011 yılında da Ga^{68} -PSMA-11 ile insan görüntülemesi yapılmış, I^{131} -MIP-1095 ile ilk küçük molekül PSMA inhibitörü radyoligand tedavisi uygulanmıştır. Sonrasında bu görüntüleme ve tedavilerin

hızla dünyaya yayılması ve geliştirilmesi süreci başlamıştır. I^{124} -MIP-1095 ile PET/BT görüntülemesi Tc^{99m} -MIP-1404 ve Tc^{99m} -MIP-1405 ile planar ve SPECT görüntülemeler yapılmıştır. Ga^{68} -PSMA-11 üretilmesi klinik çalışmalarda PSMA'nın eksternal kısmına bağlandığı, daha sonrasında ise internalize olduğu ve tümör dokusundan mükemmel birikim gösterdiği bildirilmiştir. 2013 itibariyle Lu^{177} 'ye bağlı PSMA tedavileri hayatımıza girmiştir. PSMA-617 ve PSMA-I&T şelatör aracılığıyla hem Ga^{68} hem Lu^{177} ile bağlanabiliyor olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan teranostik ajanlardır (79). Günümüzde kullanılan Ga^{68} işaretli PET/BT radyofarmasötikleri olan Ga^{68} -PSMA-11, Ga^{68} -PSMA-617 ve Ga^{68} -PSMA-I&T benzer biyodağılım ve görüntüleme özelliklerine sahiptir (80). Bu PSMA inhibitörlerinin kimyasal yapıları Şekil 2.5.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. PSMA-11, PSMA-617 ve PSMA-I&T kimyasal yapıları (81).

Ga^{68} , +3 değerlikli metalik bir radyonükliddir (82). Ga^{68} , %89 verimle pozitron emisyonu ile bozunur ve 67,63 dakika yarı ömre sahiptir. Ga^{68} , Ge^{68}/Ga^{68} jeneratöründen elde edilir. Jeneratörden süzildükten sonra sentez ünitesi yardımıyla işaretlenerek kalite kontrolleri yapılır. Hastaya enjekte edilecek doz 1,8-2,2 MBq/kg olmalı ve intravenöz bolus şeklinde uygulanmalıdır. Enjeksiyon ile çekim arası sürenin 60 dakika (50 ile 100 dakika arası kabul edilebilir aralık)

olması önerilir. Enjeksiyondan 3-4 saat sonrasına kadar alınan geç görüntülerde artmış lezyon deteksiyonu bildirilmiştir (80).

Bazı merkezlerde mesane periferindeki lezyonların, primer tümörün ve seminal vezikülün daha kolay değerlendirilmesi için radyofarmasötik mesaneye ulaşmadan enjeksiyon sonrası 5. dakikada pelvis bölgesinden görüntüler alınmaktadır (78).

Ga⁶⁸-PSMA'nın biyodağılımı, lakrimal bezler, tükürük bezleri, böbrekler, karaciğer, dalak ve barsakların fizyolojik tutulumunu içerir. Karaciğer metastazlarının ileri evrede PSMA ekspresyonunu kaybettiği gözlemlenmesine rağmen, karaciğerdeki yüksek aktivite karaciğer metastazlarını gizleyebilir. Fizyolojik Ga⁶⁸-PSMA tutulumu sinir sistemi ganglionlarında da görülür, örneğin paraaortik konumda bulunan çölyak gangliyonu metastatik lenf nodu olarak yanlış yorumlanmamalıdır. Bağlanmamış Ga⁶⁸-PSMA böbrekler tarafından mesaneye atılır. Fizyolojik fokal üreter aktivitesi, komşuluğunda izlenen küçük pelvik veya retroperitoneal lenf nodu değerlendirilmesini sınırlandırabilir. Fizyolojik yüksek mesane aktivitesi prostat yatağını maskeleyebilir (70). Ga⁶⁸-PSMA'nın normal fizyolojik biyodağılımı Şekil 2.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Ga⁶⁸-PSMA'nın vücutta normal fizyolojik dağılımı (83).

Ga^{68} -PSMA PET/BT ile evreleme için dikkate alınması gereken bazı durumlar bulunmaktadır. Öncelikle, prostat kanserlerinin %10 kadarında PSMA ekspresyonunda artış izlenmez. Primer tümör lezyonu PSMA-negatif olan hastalarda evrelemede PSMA PET/BT kullanılması önerilmez. Ayrıca, primer tümör ve lenf nodu metastazındaki PSMA ekspresyonunun kemik metastazlarından daha fazla olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen, iskelet lezyonlarının saptanmasında PSMA konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha üstün performans göstermektedir. Ayrıca Ga^{68} -PSMA PET/BT, standart evreleme protokolleri ile kolaylıkla kaçırılabilir olan beyin metastazı gibi nadir visseral organ metastazlarını saptayabilmektedir (76). 82 biyopsi ile kanıtlanmış hastadan oluşan bir çalışmada, Gleason skoru 6 veya 7 ve PSA değeri <10 ng/ml olan hastalarda, Gleason 7 ve üzeri ve PSA değeri ≥ 10 ng/ml olan hastalara göre tümörde belirgin daha düşük radyofarmasötik aktivitesi izlenmiştir ($p < 0,001$). Ayrıca bulgular, MRG'nin kontrendike olduğu durumlarda klinik olarak önemli hastalığı tespit etmek için Ga^{68} -PSMA PET/BT'nin potansiyel olarak kullanılabilirliğini göstermiştir (84). Nodal deteksiyon açısından Ga^{68} -PSMA PET/BT ile BT/MRG'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda, Ga^{68} -PSMA PET/BT üstün bulunmuştur. Yanlış negatif lenf nodu tutulumlarının küçük lenf nodu boyutu veya PSMA-negatif lenf nodlarından kaynaklı olabileceği belirtilmiştir. Ga^{68} -PSMA PET/BT tanısal performansı, planar kemik sintigrafisinden de üstün olduğu gösterilmiştir (70).

Ga^{68} -PSMA PET/BT ile yeniden evreleme değerlendirmek için rekürrens olan hastaların alındığı geniş kohort çalışmasında, ortalama PSA değeri 4,6 ng/ml olan 319 hastada duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %76,6 ve %100 olarak bulunmuştur (85). Biyokimyasal rekürrens hastalarında Ga^{68} -PSMA PET/BT ile F^{18} -kolin PET/BT'yi lezyon deteksiyon etkinliği açısından karşılaştıran çalışmalarda, genel olarak Ga^{68} -PSMA PET/BT, F^{18} -kolin PET/BT'den daha üstün performanslı bulunmuştur. Ga^{68} -PSMA PET/BT'nin gerçek avantajı PSA <2 ng/ml olan hastalarda metastazları detekte edebilmesinde yatmaktadır. PSA 0,5-2 ng/ml aralığında olan hastalarda Ga^{68} -PSMA PET/BT ve F^{18} -kolin PET/BT için deteksiyon oranları sırasıyla %69 ve %31; PSA < 0,5 ng/ml olan hastalarda sırasıyla %50 ve %12,5 olarak bulunmuştur. Mevcut bulgular genel anlamda

yeniden evrelemede Ga^{68} -PSMA PET/BT'nin kullanımını güçlü şekilde desteklemektedir (76).

EANM/SNMMI (Avrupa Nükleer Tıp Derneği/Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği) Ga^{68} -PSMA PET/BT kılavuzunda, Ga^{68} -PSMA PET/BT'nin yüksek riskli hastaların primer evrelemede cerrahi prosedürden önce veya EBRT planlanmasında ve rekürrens gösteren hastalarda özellikle düşük PSA (0,2-10 ng/ml) değerlerinde kullanılmasını önermektedir (80).

Ga^{68} -PSMA dışında radyonüklidle işaretlenmiş PSMA'yı hedefleyen üre tabanlı küçük başka moleküller de tanımlanmıştır. Bunlardan, F^{18} -işaretli PSMA inhibitörleri büyük umut vadetmektedir ve birçok avantaj sunabilir. Daha uzun yarı ömürlü olması nedeniyle merkezi bir yerde toplu olarak üretilip dağıtılabilir. F^{18} 'den yayılan pozitronlar daha düşük enerjilidir ve insan dokusunda daha kısa yavaşlama mesafesi gerektirir; bu da daha keskin PET görüntüleri oluşturur. F^{18} işaretli PSMA-1007'nin düşük üriner aktivitesi olması, rekürrens gösteren prostat kanseri hastalarında prostat kanseri lezyonlarını üriner aktiviteden ayırt etmeye yardımcı olabilecek bir diğer avantajdır (86). F^{18} -DCFBC, F^{18} -DCFPyL ve F^{18} -PSMA-1007, prostat kanseri saptanmasında etkinliği gösterilen üç moleküldür (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.05.2020 tarih ve KAEK-351 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Ocak 2018- Mayıs 2018 tarihlerinde Akdeniz Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanseri tanısı almış 229 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastaların yaşları, histopatolojik özellikleri (Gleason skor), aldıkları tedaviler, PET/BT görüntülemesi yapıldığı tarih ile son 1 ay içerisinde bakılan serum PSA, ALP (alkalen fosfataz), serum kreatinin, LDH (laktat dehidrogenaz) düzeyleri hastane bilgi yönetim sistemi (MIAMED) üzerinden mevcut bilgilere bakılarak kaydedildi.

3.2. Ga^{68} -PSMA PET/BT Protokolü

Ga^{68} radyonüklidi, 30 mCi Ge^{68} (Germanyum-68) içeren Ge^{68}/Ga^{68} jeneratöründen sağılarak elde edildi. 25 μ g PSMA-617 bileşiği, tam otomatik sentez modülünde Ga^{68} ile işaretlendi. İşaretlemenin etkinliği ve radyokimyasal saflık radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (radio-HPLC) kullanılarak belirlendi. Ga^{68} işaretli PSMA konjugatlarının radyokimyasal saflığı $\geq$ % 95 olarak bulundu. Radyofarmasötüğün hazırlanması ve kalite kontrolünün ardından hastalara ortalama $3,81 \pm 0,69$ (2,5-5,7) mCi Ga^{68} -PSMA intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra hastaların, içerisine oral yoldan kullanılabilen kontrast madde eklenmiş yaklaşık 1 lt suyu oral yoldan almaları sağlandı. İntravenöz Ga^{68} -PSMA enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika bekleme süresinden sonra hastalar supin pozisyonda yatırılarak verteksten uyluk ortasına kadar PET/BT görüntüleme yapıldı.

Tüm hastaların PET/BT görüntülemesi entegre PET/BT cihazı (Biograph 16, Siemens, Erlangen, Germany) ile yapılmış olup aynı seansta eş zamanlı PET ve BT görüntüleri alındı. Tanısal olmayan düşük doz BT (kesit kalınlığı 5 mm, 120

mAs, 130 kV) verileri, anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltmesi amacıyla kullanıldı. Verteksten uyluk ortasına kadar alınan BT görüntülerini takiben yine verteksten uyluk ortasına kadar yaklaşık 7-8 yatak pozisyonu, her yatak pozisyonu için 2 dakika emisyon süresi ile PET görüntüleri alındı. Görüntüler Siemens Syngo.via PET/BT iş istasyonunda rekonstrükte edilerek, transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde kaydedildi.

3.3. Ga⁶⁸-PSMA PET/BT Bulgularının Değerlendirilmesi

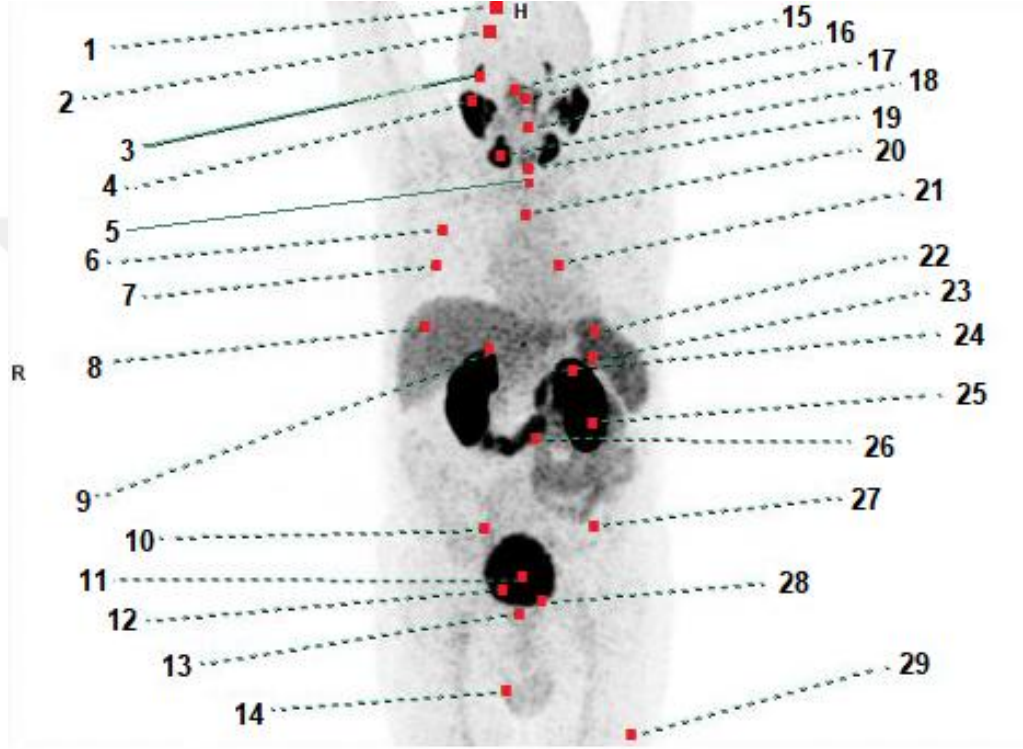
Atenüasyon düzeltmesi yapılmış PET, BT ve füzyon PET/BT görüntüleri aynı anda, hastayla ilgili prostat kanseri dışında klinik bilgiye sahip olmadan incelendi. Görsel değerlendirmede, her organda kendi fizyolojik zemin aktivitesi üzerinde Ga⁶⁸-PSMA tutulumu olması durumunda patolojik olarak kabul edildi. Bütün hastalarda, muhtemelen veya kesinlikle patolojik olduğu kanısına varılan prostat lojundaki primer tümör, lenf nodu ve kemik metastazları kaydedildi.

Görsel değerlendirme sonrasında semikantitatif değerlendirme SUV_{max} (maksimum standartlaştırılmış alım değeri) ve SUV_{mean} (ortalama standartlaştırılmış alım değeri) değerleri kullanılarak yapıldı. SUV (standartlaştırılmış alım değeri) aşağıdaki gibi formülize edilmektedir:

$$SUV = \frac{\text{ilgi alanı içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/mL) / enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (kBq) / gram cinsinden vücut ağırlığı.}}{1}$$

Fizyolojik tutulumları değerlendirmek amacıyla, korele ok ile anatomik BT korelasyonu yapılarak, atenüasyon düzeltmesi yapılmış transaksiyel PET görüntülerinden ilgi alanları (ROI) çizildi ve bu alan içerisindeki SUV_{max}, SUV_{mean} değerleri alındı. Bu değerler her bir hasta için; beyin korteksi (parietal lob gri cevher), serebellum korteksi (serebellar hemisfer), kranyum, lakrimal bez, tonsil, parotis bezi, submandibular bez, larinks (vokal kord), nazofarinks, tiroid bezi, akciğer (üst lob periferik bölgeler), mediastinal lenf nodu, mediastinal kan havuzu (inen aorta), periareolar meme dokusu, pankreas (gövde kesimi), karaciğer, dalak, böbrek korteksi, jejunum, adrenal bez, mide duvarı, kemik iliği (iliak kemik medüller bölge), mesane lümeni, seminal vezikül, rektum duvarı, gluteus maksimus kası, derialtı yağ dokusu (uyluk bölgesi), ve testisten alındı.

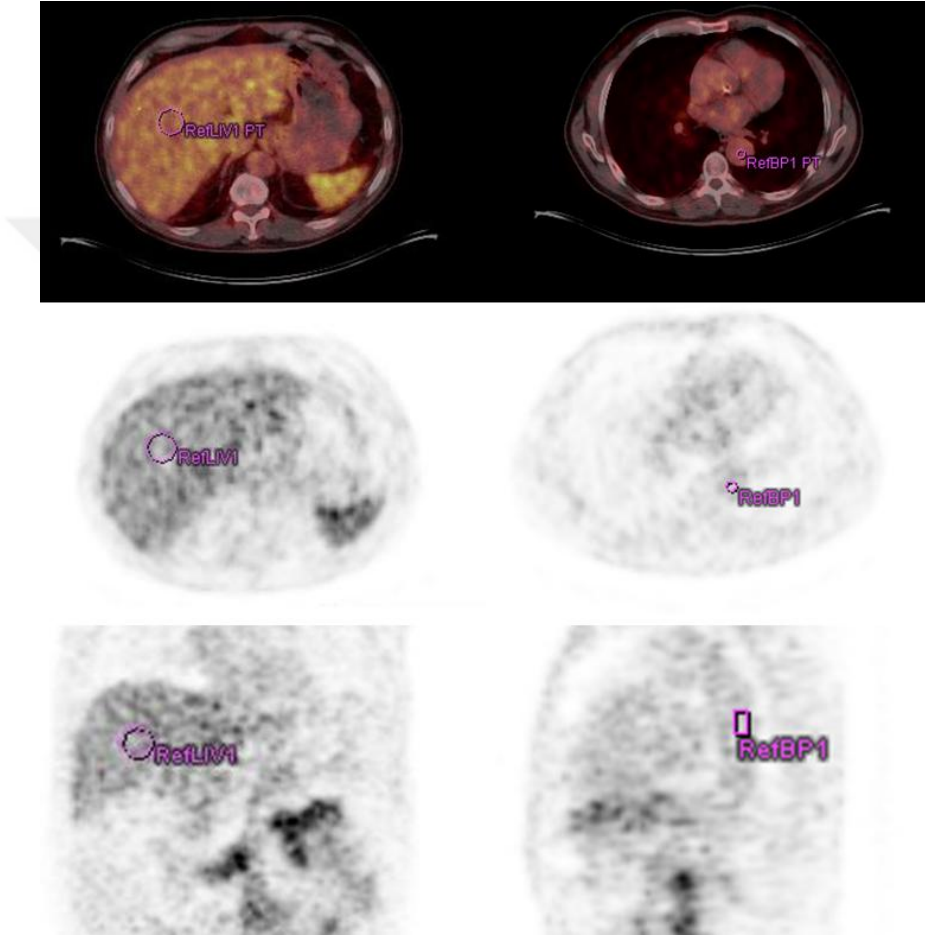
Bunlar dışında, patolojik prostat bezi tutulumu göstermeyen hastalardan ve prostat bezinde patolojik olduğu kanısına varılan tutulum dışında normal olarak düşünülen prostat dokusu var ise, bu alanlardan da ROI çizilerek fizyolojik prostat bezi değerleri olarak alındı. ROI çizilen alanlar maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP-maximum intensity projection) görüntüsü üzerinde işaretlenerek Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Organ ve dokularda çizilen ilgi alanlarının (ROI) MIP görüntüsü üzerinde işaretlenmesi

Şekil 3.1.'de sayı ile işaretlenen alanlar sırasıyla 1:kranyum, 2: beyin korteksi, 3: lakrimal bez, 4: parotis bezi, 5: tiroid bezi, 6: akciğer, 7: periareolar meme dokusu, 8: karaciğer, 9: adrenal bez, 10: iliak kemik, 11: mesane lümeni, 12: seminal vezikül, 13: prostat bezi, 14: testis, 15: serebellum, 16: nazofarinks, 17: tonsil, 18: submandibular bez, 19: larinks (vokal kord), 20: mediastinal lenf nodu, 21: inen aorta, 22: dalak, 23: mide duvarı, 24: pankreas, 25: böbrek korteksi, 26: jejunum, 27: gluteus maksimus kası, 28: rektum duvarı, 29: derialtı yağ dokusu alanlarını göstermektedir.

Siemens Syngo.via PET/BT iş istasyonunda otomatize olarak sistem tarafından belirlenen alanlarda karaciğer sağ lob için 2,75 cm çaplı küresel, torasik inen aortada çapı 0,75 cm, yüksekliği 2 cm olan silindir şeklinde çizilen volümetrik ilgi alanlarından (VOI) karaciğer ve kan havuzu SUVmean değerleri de ayrıca kaydedildi. Kaydedilen değerler SUVmean (otomatize) olarak adlandırılmıştır. Örnekleri Şekil 3.2.'de verilmiştir.



Şekil 3.2. Syngo.via iş istasyonu tarafından otomatize olarak alınan karaciğer ve kan havuzu (inen aorta) volümetrik ilgi alanları

Şekil 3.2.'nin sol tarafı karaciğer için otomatize ilgi alanlarını yukarıdan aşağıya sırasıyla füzyon aksiyel PET/BT kesiti, aksiyel PET kesiti, koronal PET kesiti üzerinde göstermektedir. Sağ tarafı inen aortadan alınan ilgi alanlarını yukarıdan aşağıya sırasıyla füzyon aksiyel PET/BT kesiti, aksiyel PET kesiti, sagittal PET kesiti üzerinde göstermektedir.

Bunlar dışında, dejeneratif kemik lezyonları olan hastalardan en yüksek SUVmax değerine sahip dejeneratif kemik lezyonlarından (osteofit) ROI çizilerek değerler alındı. Patolojik olduğu kanısına varılan lenf nodu ve kemik metastazı lezyon alanlarından, eğer aynı hastada birden çok kemik veya lenf nodu metastazı varsa en yüksek SUVmax değerine sahip olan lezyondan ROI çizilerek değerler alındı. Karaciğer ve kan havuzu için iş istasyonu sistemi tarafından belirlenen otomatize VOI dışındaki bütün diğer organlardan alınan ROI'ler 2 cm²'den daha küçük alanlar olarak belirlenmiştir.

38 hastada seminal veziküller radikal prostatektomi sırasında çıkarıldığı için değerler alınamadı. 31 hastada dejeneratif kemik lezyonları bulunmadığından, 11 hastada ölçülebilecek boyutta mediastinal lenf nodu bulunmadığından, 2 hastada mediastinal lenf nodu metastazı mevcut olduğundan ve 12 hastada iliak kemik metastaz ile infiltre olduğundan bu alanlardan değerler alınamadı. 1 hasta larinks kanseri nedeniyle opere olduğundan vokal kord, parotis bezi, submandibular bez, tiroid bezi değerleri alınamadı. Larinks kanseri hastası dışında tiroidektomili 4 hastadan tiroid bezi değerleri alınamadı. 1 hastada submandibular bezler belirlenemeyen bir nedenle atrofik olduğundan değerler alınamadı. 1 hasta mide kanseri nedeniyle gastrektomi ve pankreatektomili olduğundan mide ve pankreas değerleri alınamadı. 1 hastada adrenal bezler bilateral hiperplazik izlendiğinden değerleri alınmadı. 2 hastada kalça protezi artefaktı nedeniyle rektum duvarı değerleri alınamadı. 1 hastada teknik nedenlerden beyin korteksi değerleri ölçülemediğinden alınamadı.

Ga⁶⁸-PSMA PET/BT görüntülemesinde patolojik aktivite tutulumu göstermeyen hastalar “negatif grup” olarak kabul edildi. Primer prostat tümörü, lenf nodu veya kemik metastazı olduğu kanısına varılan yani Ga⁶⁸-PSMA PET/BT görüntülemesinde patolojik aktivite tutulumu gösteren hastalar “pozitif grup” olarak kabul edildi. Negatif grup ile pozitif gruptaki hastaların organ ve dokularının SUV değerleri karşılaştırıldı. Pozitif grup içerisinde Gleason skor gruplamasına göre (diferansiyasyon derecesine göre gruplama), PSA değerlerine göre (<2 ng/ml, 2-20 ng/ml ve >20 ng/ml), görüntüleme öncesi alınan tedavilere göre (ADT alan/almayan, KT alan/almayan, RT alan/almayan), metastatik

durumuna göre (kemik metastazı olan/olmayan, lenf nodu metastazı olan/olmayan), ALP değerlerine göre (normal/yüksek), LDH değerlerine göre (normal/yüksek), serum kreatinin değerlerine göre (normal/yüksek) alt gruplar oluşturuldu. Pozitif grup içerisindeki bu alt gruplardaki hastaların organ, doku ve patolojik lezyonlarının SUV değerleri alt gruplarda kendi arasında karşılaştırıldı. Ayrıca pozitif grup içerisindeki alt gruplar, negatif grup ile karşılaştırıldı. Alt gruplar ile yapılan karşılaştırmalarda, heterojenite etkisini azaltmak amacıyla aynı organ için SUV_{max} ve SUV_{mean} değerleri birlikte anlamlı farklılık gösterdiğinde dikkate alındı. Pozitif grup içerisinde lenf nodu ve kemik metastazları dışında diğer organların izole metastazı hiçbir hastada izlenmemiştir. Diğer organ metastazlarının izlendiği hasta sayıları (4 hastada akciğer metastazı, 3 hastada karaciğer metastazı, 2 hastada sürrenal bez metastazı, 1 hastada dalak metastazı ve 8 hastada seminal vezikül metastaz/invazyonu mevcuttu.) az olduğundan kategorize edilmemiş ve bu nedenle değerlendirmeye alınmamıştır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler, IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), ortalama±standard sapma (SS), ortanca değerleri, yüzde (%), en küçük ve en büyük değerler verildi. Sürekli değişkenlerin analizinde, dağılımın normal olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenlere ait verilerde iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız örneklem T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç veya daha fazla sayıdaki grupları karşılaştırmak için normal dağılım gösteren değişkenlerde tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Kruskal Wallis analizi kullanıldı. Çoklu grupların ikili gruplar halinde karşılaştırılmasında ise Tukey testi ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r veya rho) 0-0,29 ise zayıf

düzeyde ilişki, 0,3-0,69 ise orta düzeyde ilişki, 0,7 ve daha büyük ise güçlü düzeyde ilişki kabul edildi. İstatistiksel analiz sonuçları $p<0,05$ ise anlamlı kabul edildi. ROC (receiver operating characteristic) analizi kullanılarak patolojik prostat lezyonu tutulum değerleri ile fizyolojik prostat dokusu tutulum değerleri arasında eşik değer belirlendi. Eşik değer belirlenirken Youden indeksi kullanıldı ve elde edilen eşik değerlerin sensitivite ve spesifitesi hesaplandı. ROC analizi ile eşik değer belirlenmesi, normal lenf nodu tutulumu (mediastinal lenf nodu) ve patolojik lenf nodu tutulumu arasında, normal kemik tutulumu (iliak kemik tutulumu) ve patolojik kemik lezyon tutulumları arasında, patolojik aktivite izlenen ve izlenmeyen grupta PSA değerleri arasında da aynı yöntemle yapıldı.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Çalışmaya dahil edilen 229 hastanın yaş ortalaması $68,73 \pm 7,96$ (48-90) idi. Hastaların 81'ine (%35,3) evreleme, 97'sine (%42,3) yeniden evreleme, 51'ine (%22,2) ise tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesi yapıldı. Hastalara ortalama $3,81 \pm 0,69$ (2,5-5,7) mCi Ga^{68} -PSMA verilerek görüntüleme yapıldı. PSA verilerine ulaşılan 91 hastanın ortalama PSA değeri $6,28$ (0,01-699,79) ng/ml idi. Gleason skoru verilerine ulaşılan 131 hastanın 36'sı (%27,4) Gleason Grade Grup 5, 23'ü (%17,5) Gleason Grade Grup 4, 16'sı (%12,2) Gleason Grade Grup 3, 30'u (%22,9) Gleason Grade Grup 2, 26'sı (%19,8) Gleason Grade Grup 1 tanısı almıştı. Gleason skoru verilerine skor derecesi bazında bakacak olursak; Gleason skoru 6, 7, 8, 9 ve 10 olan hasta sayıları sırası ile 26, 46, 23, 28 ve 8'di. Tedavi bilgilerine ulaşılabilen 207 hastadan Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesi öncesi herhangi bir tedavi (ADT, kemoterapi veya prostat bezine radyoterapi) alan hasta sayısı 124 iken, 83 hasta görüntüleme öncesi tedavi almamıştı. Tedavi alan 124 hastanın 92'si ADT, 46'sı kemoterapi, 52'si radyoterapi almıştı. 58 hasta prostatektomili idi. Serum LDH değerine erişilebilen 68 hastanın ortalama değeri $264,5 \pm 134,84$ (138-945) U/L idi. Serum ALP değerine ulaşılan 59 hastanın ortalama değeri $159,97 \pm 192,48$ (36-995) IU/L idi. Serum kreatinin değerlerine ulaşılan 91 hastanın ortalama değeri $0,94 \pm 0,3$ (0,37-2,12) mg/dl idi.

229 hastanın 66'sının Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesinde, görüntüleme alanına giren bölgelerde patolojik aktivite izlenmemiş olup bu hastalar negatif grup olarak kabul edilmiştir. 163 hastada ise Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesinde görüntüleme alanına giren herhangi bir bölgede zemin aktivitesinden yüksek, patolojik aktivite tutulumu olduğu kanısına varılan alan/alanlar izlenmiştir. Bu hastalar ise pozitif grup olarak kabul edilmiştir.

Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesinde patolojik aktivite izlenmeyen (negatif grup) 66 hastanın yaş ortalaması $68,5 \pm 7,78$ idi. Bu hastaların 27'sine (%40,9)

evreleme, 27'sine (%40,9) yeniden evreleme, 12'sine (%18,2) ise tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesi yapıldı. Bu hastalardan PSA değerine ulaşılan 22 hastanın ortanca PSA değeri 0,27 (0,01-38) idi. Patolojik aktivite izlenmeyen hastalardan Gleason skoru verilerine ulaşılan 43 hastanın 8'i (%18,6) Gleason Grade Grup 5, 7'si (%16,2) Gleason Grade Grup 4, 5'i (%11,6) Gleason Grade Grup 3, 13'ü (%30,2) Gleason Grade Grup 2, 10'u (%23,3) Gleason Grade Grup 1 tanısı almıştı. Gleason skoru verilerine skor derecesi bazında bakacak olursak; Gleason skoru 6, 7, 8, 9 ve 10 olan hasta sayıları sırası ile 10, 18, 7, 7 ve 1'di. Negatif grupta serum LDH değerine ulaşılan 13 hastanın ortalama değeri $227,69 \pm 51,22$ (144-326) U/L idi. Serum ALP değerine erişilebilen 9 hastanın ortalama değeri $84,22 \pm 14,74$ (65-118) IU/L idi. Serum kreatinin değerine ulaşılan 21 hastanın ortalama değeri $0,96 \pm 0,24$ (0,56-1,62) mg/dl idi.

Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesinde patolojik aktivite izlenen (pozitif grup) 163 hastanın yaş ortalaması $68,82 \pm 8,05$ idi. Bu hastaların 54'üne (%33,1) evreleme, 70'ine (%42,9) yeniden evreleme, 39'una (%23,9) ise tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesi yapıldı. Bu hastalardan PSA değerine ulaşılan 69 hastanın ortanca PSA değeri 10 (0,05-669,79) idi. Gleason skoru verilerine ulaşılan 88 hastanın 28'i (%31,8) Gleason Grade Grup 5, 16'sı (%18,2) Gleason Grade Grup 4, 10'u (%11,4) Gleason Grade Grup 3, 17'si (%19,3) Gleason Grade Grup 2, 16'sı (%18,1) Gleason Grade Grup 1 tanısı almıştı. Gleason skoru verilerine skor derecesi bazında bakacak olursak; Gleason skoru 6, 7, 8, 9 ve 10 olan hasta sayıları sırası ile 16, 28, 16, 21 ve 7 idi. Pozitif grupta serum LDH değerine ulaşılan 55 hastanın ortalaması $273,26 \pm 146,82$ (138-945) U/L idi. Serum ALP değerine erişilen 50 hastanın ortalama değeri $173,6 \pm 206,34$ (36-995) IU/L idi. Serum kreatinin değerine ulaşılan 70 hastanın ortalama değeri $0,94 \pm 0,31$ (0,37-2,12) mg/dl idi.

Pozitif grupta bulunan 163 hastanın Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesinde 48 hastada (%29,4) sadece patolojik prostat lezyonu, 17'sinde (%10,4) prostat ve kemik lezyonu, 11'inde (%6,7) patolojik prostat lezyonu ve patolojik lenf nodu, 25'inde (%15,3) patolojik prostat, lenf nodu ve kemik lezyonları, 15'inde (%9,2)

patolojik lenf nodu ve kemik lezyonları, 23'ünde (%14,1) sadece kemik lezyonları, 12'sinde (%7,4) sadece patolojik lenf nodları mevcut idi.

Hastalara ait yaş, Gleason Grade Grup, PSA ve endikasyon verileri gruplara göre ayrı ayrı olmak üzere Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Tüm hastaların, negatif ve pozitif grupların yaş, Gleason Grade Grup, PSA ve endikasyon verileri

	Toplam	Patolojik aktivite izlenmeyen grup (Negatif grup)	Patolojik aktivite izlenen grup (Pozitif grup)
Hasta sayısı	n=229	n=66	n=163
PET/BT görüntüleme endikasyonu	Evreleme: %35,3 (n=81) Yeniden evreleme: %42,3 (n=97) Tedavi yanıt değerlendirme: %22,2 (n=51)	Evreleme: %40,9 (n=27) Yeniden evreleme: %40,9 (n=27) Tedavi yanıt değerlendirme: %18,2 (n=12)	Evreleme: %33,1 (n=54) Yeniden evreleme: %42,9 (n=70) Tedavi yanıt değerlendirme: %23,9 (n=39)
Gleason Grade Grup (n=131)	Grup 1: %19,8 (n=26) Grup 2: %22,9 (n=30) Grup 3: %12,2 (n=16) Grup 4: %17,5 (n=23) Grup 5: %27,4 (n=36)	Grup 1: %23,3 (n=10) Grup 2: %30,2 (n=13) Grup 3: %11,6 (n=5) Grup 4: %16,2 (n=7) Grup 5: %18,6 (n=8)	Grup 1: %18,1 (n=16) Grup 2: %19,3 (n=17) Grup 3: %11,4 (n=11) Grup 4: %18,2 (n=16) Grup 5: %31,8 (n=28)
PSA değeri (n=91)	Ortanca= 6,28 (0,01-699,79) Ortalama±SS= 39,53±107,2	Ortanca= 0,27 (0,01-38) Ortalama±SS= 3,77±8,73	Ortanca= 10 (0,05-669,79) Ortalama±SS= 50,94±121
Yaş ortalaması	68,73±7,96	68,5±7,78	68,82±8,05

4.2.Fizyolojik Biyodağılım Bulguları

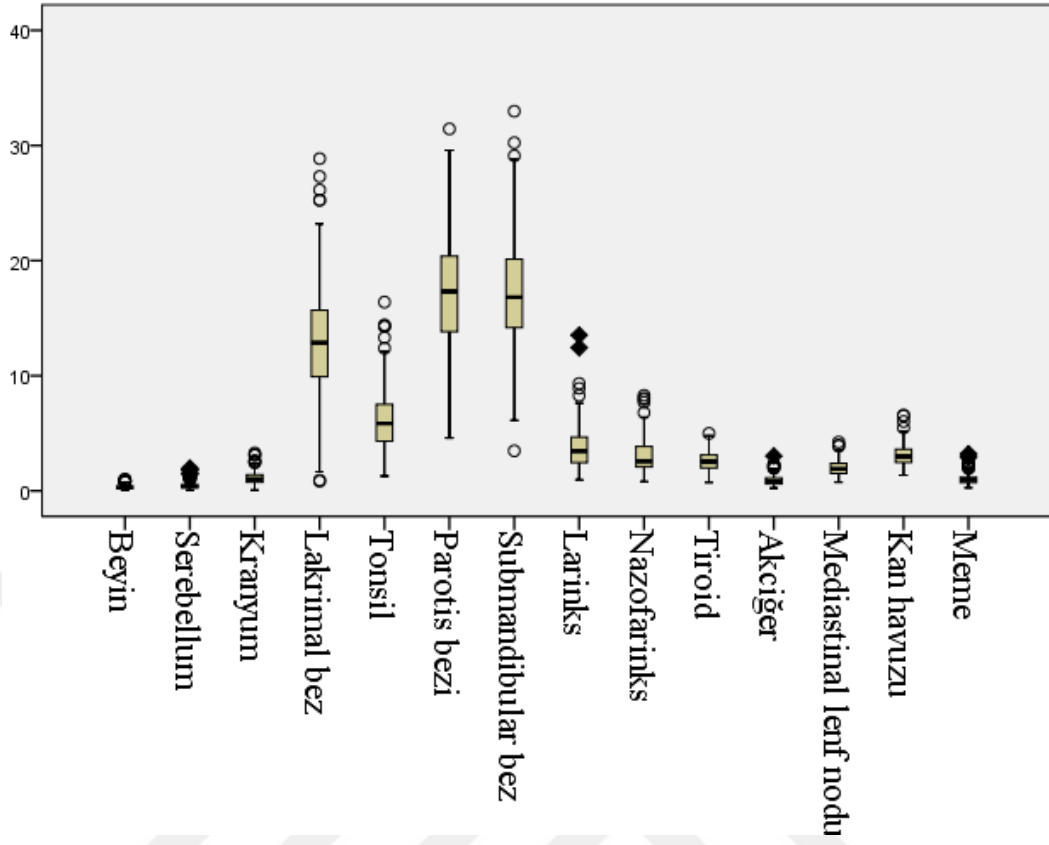
229 hastada fizyolojik biyodağılıma bakıldığında, en yüksek Ga⁶⁸-PSMA aktivitesi azalan sırayla renal korteks (ortalama SUV_{max} 46,59±14,77), mesane lümeni (ortalama SUV_{max} 29,38±25,09), submandibular bez (ortalama SUV_{max} 17,33±4,79), parotis bezi (ortalama SUV_{max} 17,14±4,91), lakrimal bez (ortalama SUV_{max} 12,94±4,86) ve jejunumda (ortalama SUV_{max} 12,56±4,95) izlendi. Dalak (ortalama SUV_{max} 9,37±3,23), karaciğer (ortalama SUV_{max} 7,96±2,58) ve tonsilde (ortalama SUV_{max} 6,09±2,72) orta düzeyde Ga⁶⁸-PSMA tutulumu izlenirken diğer organlarda düşük düzeyde tutulum mevcut idi. Organların ortalama±SS, ortanca, en düşük ve en yüksek değerleri Çizelge 4.2. ile 4.3.'te ve Şekil 4.1. ile 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Tüm hastalarda organların SUVmax ve SUVmean ortalama±SS, ortanca ve aralık değerleri-I

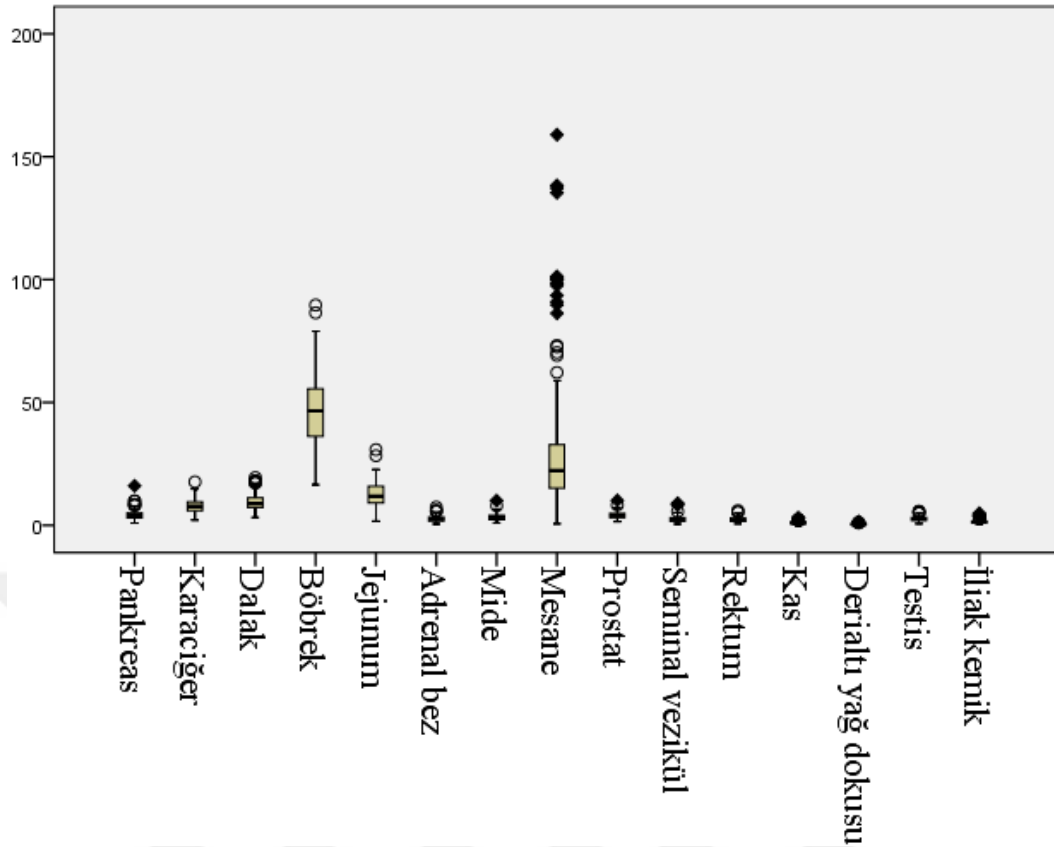
	SUVmax ortalama±SS	Ortanca SUVmax	SUVmean ortalama±SS	Ortanca SUVmean
Beyin	0,32±0,18	0,28 (0,06-1,02)	0,13±0,07	0,12 (0,01-0,49)
Serebellum	0,46±0,29	0,38 (0,06-1,97)	0,22±0,11	0,19 (0,01-0,72)
Kranyum	1,13±0,54	1,02 (0,06-3,29)	0,63±0,27	0,58 (0,02-1,51)
Lakrimal bez	12,94±4,86	12,87 (0,83-28,86)	5,82±2,26	5,71 (0,5-13,4)
Tonsil	6,09±2,72	5,85 (1,28-16,4)	3,68±1,49	3,56 (0,7-9,43)
Parotis bezi	17,14±4,91	17,33 (4,6-31,44)	12,91±3,88	12,96 (3,09-24,22)
Submandibular bez	17,33±4,79	16,83 (3,48-32,98)	12,32±3,74	11,86 (2,7-23,71)
Larinks	3,78±1,86	3,45 (0,95-13,53)	2,46±1,08	2,23 (0,77-7,05)
Nazofarinks	3,09±1,53	2,57 (0,81-8,3)	1,65±0,72	1,5 (0,56-5,67)
Tiroid	2,6±0,81	2,55 (0,74-4,99)	1,73±0,51	1,68 (0,43-3,99)
Akciğer	0,9±0,42	0,82 (0,24-3,03)	0,55±0,23	0,52 (0,15-1,56)
Mediastinal lenf nodu	1,97±0,67	1,91 (0,75-4,24)	1,41±0,47	1,39 (0,34-3,02)
Kan havuzu	3,08±0,92	2,99 (1,36-6,57)	2,14±0,6	2,13 (1-4,98)
Meme	0,98±0,43	0,93 (0,28-3,21)	0,6±0,29	0,57 (0,08-2,41)

Çizelge 4.3. Tüm hastalarda organların SUVmax ve SUVmean ortalama±SS, ortanca ve aralık değerleri-II

	SUVmax ortalama±SS	Ortanca SUVmax	SUVmean ortalama±SS	Ortanca SUVmean
Pankreas	4,19±1,72	3,95 (0,94-16,1)	2,84±1,12	2,63 (0,87-12,49)
Karaciğer	7,96±2,58	7,74 (2,14-17,69)	5,43±1,73	5,23 (1,68-11,07)
Dalak	9,37±3,23	8,82 (3,2-19,39)	6,95±2,56	6,51 (0,36-14,91)
Böbrek	46,59±14,77	46,62 (16,55-89,63)	32,27±10,28	32,24 (11,81-73,91)
Jejunum	12,56±4,95	11,77 (1,67-30,81)	8,38±3,12	8,21 (1,3-19,96)
Adrenal bez	2,65±1,06	2,57 (0,6-7,4)	1,91±0,69	1,84 (0,4-4,22)
Mide	3,26±1,38	3,07 (0,99-10,04)	2,18±0,83	2,14 (0,65-5,82)
Mesane	29,38±25,09	22,23 (0,64-158,96)	22,97±18,67	18,03 (0,44-116,15)
Prostat	4,09±1,37	3,89 (1,54-10,12)	2,79±0,87	2,66 (0,84-6,22)
Seminal vezikül	2,61±1,25	2,4 (0,53-8,98)	1,76±0,85	1,62 (0,36-6,95)
Rektum	2,29±0,96	2,05 (0,65-6,01)	1,6±0,66	1,52 (0,17-4,2)
Kas	1,04±0,44	0,98 (0,3-3,11)	0,6±0,22	0,57 (0,2-1,78)
Derialtı yağ dokusu	0,49±0,2	0,43 (0,18-1,55)	0,3±0,11	0,29 (0,1-0,82)
Testis	2,63±0,93	2,56 (0,63-5,7)	1,7±0,56	1,68 (0,42-4,29)
İliak kemik	1,47±0,68	1,35 (0,48-4,89)	0,96±0,47	0,9 (0,3-3,42)



Şekil 4.1. Tüm hastaların organ ve doku SUVmax değerlerinin kutu grafiği-I



Şekil 4.2. Tüm hastaların organ ve doku SUVmax değerlerinin kutu grafiği-II

198 hastada ölçülen dejeneratif kemik lezyonu SUV değerleri ortalama $\pm$ SS ve aralık değerleri $2,2\pm 1,15$ (0,5-9,22) olarak izlenmiştir.

Karaciğer SUVmean (otomatize) ortalama $\pm$ SS ve aralık değerleri $4,46\pm 1,33$ (1,74-9,7) olarak kaydedilmiştir. Torasik inen aortadan alınan kan havuzu SUVmean (otomatize) ortalama $\pm$ SS ve aralık değerleri ise $2,11\pm 0,58$ (0,81-4,76) olarak kaydedilmiştir.

Negatif grupta organ ve dokuların ortalama $\pm$ SS, ortanca, en düşük ve en yüksek değerleri Çizelge 4.4. ve Çizelge 4.5'te, pozitif grup değerleri ise Çizelge 4.6. ve Çizelge 4.7.'de verilmiştir. Negatif grupta en yüksek tutulum izlenen organ sıralaması tüm hasta grubuyla birebir aynıdır. Pozitif grupta en yüksek tutulum ve aktivite izlenen organ sıralaması ise yüksekten düşüğe sırasıyla böbrek korteksi, mesane lümeni, parotis bezi, submandibular bez, lakrimal bez, jejunum, dalak ve karaciğer olarak izlenmiş olup tüm hasta grubundan farkı değerleri birbirinden oldukça az fark gösteren submandibular bez (SUVmax ortalama $\pm$ SS: $16,96\pm 4,98$) ile parotis bezin (SUVmax ortalama $\pm$ SS: $16,97\pm 5,09$) yer değiştirmesi olmuştur.

Çizelge 4.4. Negatif grup hastalarında organların SUVmax ve SUVmean ortalama±SS, ortanca ve aralık değerleri-I

	SUVmax ortalama±SS	Ortanca SUVmax	SUVmean ortalama±SS	Ortanca SUVmean
Beyin	0,34±0,18	0,3 (0,07-0,85)	0,13±0,08	0,11 (0,03-0,49)
Serebellum	0,52±0,3	0,42 (0,06-1,45)	0,25±0,13	0,215 (0,01-0,66)
Kranyum	1,23±0,67	1,04 (0,06-3,29)	0,66±0,32	0,58 (0,02-1,51)
Lakrimal bez	13,63±4,46	12,9 (2,8-26,14)	5,92±2,31	5,46 (1,42-13,4)
Tonsil	6,17±2,67	6,205 (1,77-14,26)	3,64±1,43	3,705 (1,13-8,46)
Parotis bezi	17,57±4,48	17,36 (7,69-28,33)	13,15±3,33	12,885 (5,31-19,71)
Submandibular bez	18,25±4,22	18,2 (8,33-27,08)	12,75±3,39	12,68 (5,76-21,11)
Larinks	3,93±1,99	3,545 (1,12-12,44)	2,49±1,11	2,24 (0,77-6,29)
Nazofarinks	3,52±1,76	2,835 (0,86-8,3)	1,82±0,9	1,575 (0,56-5,67)
Tiroid	2,54±0,84	2,485 (1,19-4,79)	1,64±0,45	1,595 (0,58-2,87)
Akciğer	0,92±0,45	0,9 (0,29-3,03)	0,57±0,26	0,535 (0,16-1,56)
Mediastinal lenf nodu	1,97±0,64	1,975 (0,75-3,97)	1,42±0,46	1,405 (0,52-3,02)
Kan havuzu	3,16±0,99	3,085 (1,5-6,03)	2,15±0,59	2,13 (1,05-4,18)
Meme	1±0,37	0,93 (0,28-2,48)	0,61±0,21	0,605 (0,21-1,34)

Çizelge 4.5. Negatif grup hastalarında organların SUVmax ve SUVmean ortalama±SS, ortanca ve aralık değerleri-II

	SUVmax ortalama±SS	Ortanca SUVmax	SUVmean ortalama±SS	Ortanca SUVmean
Pankreas	4,29±1,48	4,17 (1,76-9,95)	2,86±0,83	2,72 (1,38-5,98)
Karaciğer	8±2,37	7,975 (2,14-14,03)	5,52±1,7	5,305 (1,68-11,07)
Dalak	9,35±3,27	8,64 (4,22-17,93)	7,07±2,64	6,38 (2,98-14,57)
Böbrek	50,68±12,47	50,485 (19,8-79,04)	33,94±8,43	34,14 (13,17-52,09)
Jejunum	13,57±5,63	14,19 (1,67-30,81)	8,76±3,11	8,83 (1,3-14,41)
Adrenal bez	2,71±1,16	2,545 (1,1-7,4)	1,92±0,66	1,855 (0,67-3,88)
Mide	3,4±1,5	3,265 (1,01-10,04)	2,2±0,81	2,215 (0,68-4,31)
Mesane	25,55±17,6	20,46 (2,51-100,6)	20,81±13,79	17,18 (1,19-79,57)
Prostat	4,26±1,46	4 (1,77-10,12)	2,81±0,89	2,68 (1,24-6,22)
Seminal vezikül	2,37±0,74	2,155 (1,14-4,65)	1,62±0,44	1,68 (0,69-2,46)
Rektum	2,3±0,89	2,02 (0,67-5,3)	1,62±0,63	1,48 (0,59-3,47)
Kas	0,96±0,41	0,83 (0,38-2,07)	0,53±0,18	0,5 (0,2-0,99)
Derialtı yağ dokusu	0,48±0,17	0,455 (0,18-0,95)	0,31±0,11	0,29 (0,1-0,62)
Testis	2,94±0,84	2,82 (1,35-5,37)	1,91±0,49	1,83 (1,03-3,05)
İliak kemik	1,45±0,55	1,32 (0,51-3,14)	0,91±0,31	0,885 (0,41-1,67)

Çizelge 4.6. Pozitif grup hastalarında organların SUVmax ve SUVmean ortalama±SS, ortanca ve aralık değerleri-I

	SUVmax ortalama±SS	Ortanca SUVmax	SUVmean ortalama±SS	Ortanca SUVmean
Beyin	0,32±0,19	0,27 (0,06-1,02)	0,13 ± 0,07	0,13 (0,01-0,45)
Serebellum	0,45±0,3	0,36 (0,06-1,97)	0,22±0,11	0,18 (0,02-0,72)
Kranyum	1,1±0,49	0,99 (0,3-2,49)	0,62±0,26	0,58 (0,16-1,46)
Lakrimal bez	12,67±5	12,73 (0,83-28,86)	5,79±2,25	5,84 (0,5-11,69)
Tonsil	6,07±2,76	5,77 (1,28-16,4)	3,71±1,53	3,43 (0,7-9,43)
Parotis bezi	16,97±5,09	17,33 (4,6-31,44)	12,82±4,09	12,99 (3,09-24,22)
Submandibular bez	16,96±4,98	16,5 (3,48-32,98)	12,15±3,88	11,63 (2,7-23,71)
Larinks	3,72±1,81	3,42 (0,95-13,53)	2,46±1,07	2,22 (0,79-7,05)
Nazofarinks	2,92±1,39	2,49 (0,81-7,93)	1,58±0,64	1,47 (0,57-3,85)
Tiroid	2,63±0,81	2,6 (0,74-4,99)	1,77±0,53	1,71 (0,43-3,99)
Akciğer	0,9±0,41	0,81 (0,24-2,32)	0,55±0,22	0,52 (0,15-1,19)
Mediastinal lenf nodu	1,98±0,69	1,87 (0,83-4,24)	1,42±0,48	1,39 (0,34-2,86)
Kan havuzu	3,06±0,9	2,97 (1,36-6,57)	2,14±0,62	2,14 (1-4,98)
Meme	0,98±0,46	0,92 (0,3-3,21)	0,6±0,32	0,56 (0,08-2,41)

Çizelge 4.7. Pozitif grup hastalarında organların SUVmax ve SUVmean ortalama±SS, ortanca ve aralık değerleri-II

	SUVmax ortalama±SS	Ortanca SUVmax	SUVmean ortalama±SS	Ortanca SUVmean
Pankreas	4,16±1,81	3,77 (0,94-16,1)	2,84±1,23	2,59 (0,87-12,49)
Karaciğer	7,95±2,68	7,46 (2,63-17,69)	5,4±1,76	5,23 (2,08-10,93)
Dalak	9,38±3,23	8,89 (3,2-19,39)	6,91±2,54	6,6 (0,36-14,91)
Böbrek	44,94±15,34	43,85 (16,55-89,63)	31,6±10,9	31,8 (11,81-73,91)
Jejunum	12,16±4,61	11,49 (2,87-28,32)	8,23±3,13	7,83 (1,86-19,96)
Adrenal bez	2,64±1,02	2,58 (0,6-5,7)	1,92±0,71	1,83 (0,4-4,22)
Mide	3,21±1,33	2,97 (0,99-7,94)	2,18±0,85	2,12 (0,65-5,82)
Mesane	30,93±27,45	22,81 (0,64-158,96)	23,86±20,29	18,33 (0,44-116,15)
Prostat	4,04±1,34	3,77 (1,54-8,26)	2,79±0,88	2,66 (0,84-5,64)
Seminal vezikül	2,7±1,38	2,44 (0,53-8,98)	1,81±0,95	1,6 (0,36-6,95)
Rektum	2,3±0,99	2,11 (0,65-6,01)	1,6±0,68	1,54 (0,17-4,2)
Kas	1,08±0,46	1 (0,3-3,11)	0,63±0,23	0,59 (0,24-1,78)
Derialtı yağ dokusu	0,5±0,22	0,43 (0,2-1,55)	0,31±0,11	0,29 (0,12-0,82)
Testis	2,51±0,94	2,39 (0,63-5,7)	1,61±0,58	1,56 (0,42-4,29)
İliak kemik	1,49±0,74	1,35 (0,48-4,89)	1±0,53	0,9 (0,3-3,42)

4.3.Çeşitli Faktörlerin Biyodağılıma Etkisi

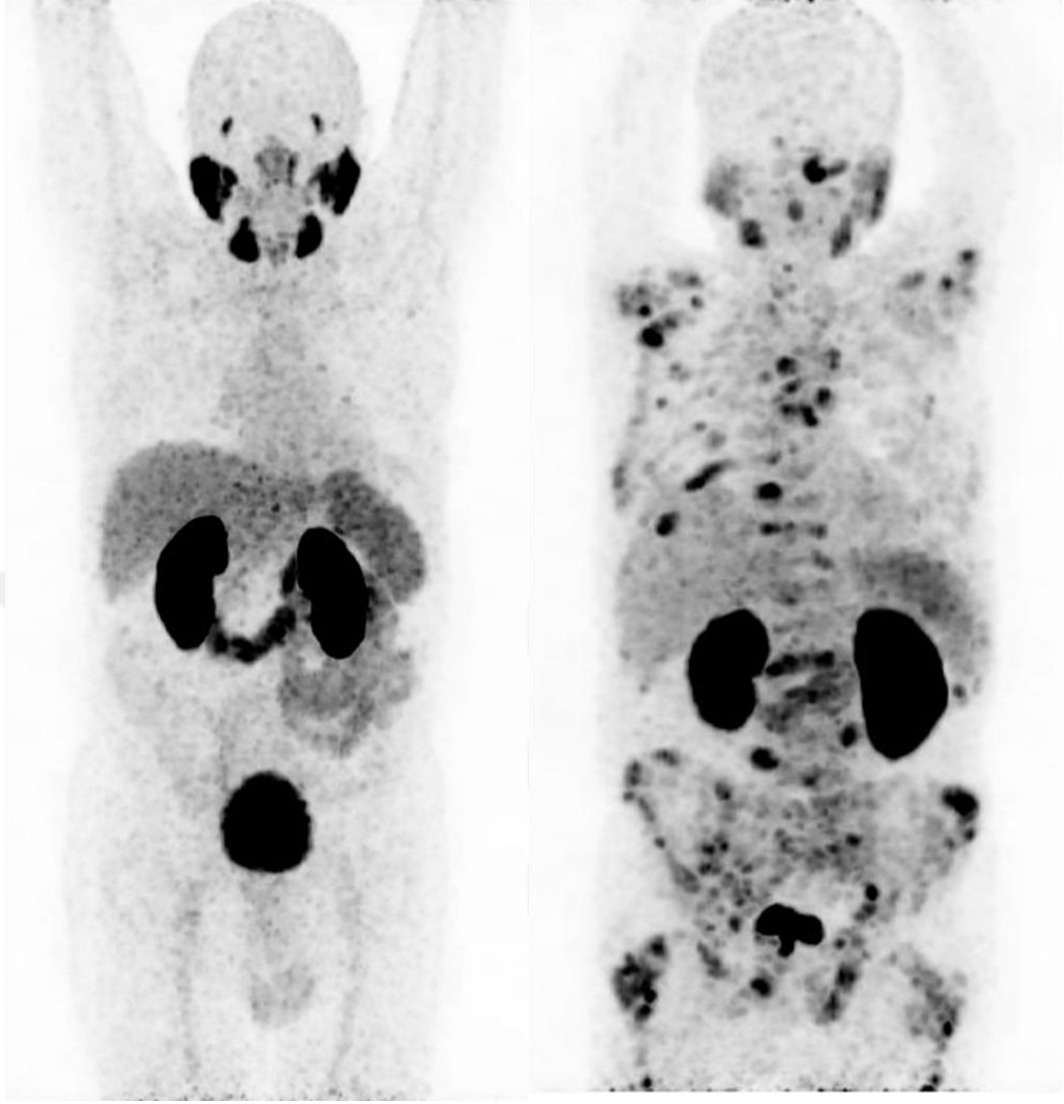
Negatif ve pozitif hasta gruplarında organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında; serebellum SUVmax, submandibular bez SUVmax, nazofarinks SUVmax, böbrek korteksi SUVmax, testis SUVmax ve SUVmean, kas SUVmax ve SUVmean değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Serebellum, nazofarinks, submandibular bez, böbrek korteksi SUVmax, testis SUVmax ve SUVmean değerleri negatif grupta daha yüksek izlenirken, kas SUVmax ve SUVmean değerleri pozitif grupta daha yüksek izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.8.'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Negatif ve pozitif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Negatif grup Ortalama±SS	Pozitif grup Ortalama±SS	P değeri
Serebellum SUVmax	0,52±0,3	0,45±0,3	p=0,031
Nazofarinks SUVmax	3,52±1,76	2,92±1,39	p=0,017
Submandibular bez SUVmax	18,25±4,22	16,96±4,98	p=0,035
Böbrek korteksi SUVmax	50,68±12,47	44,94±15,34	p=0,004
Testis SUVmax	2,94±0,84	2,51±0,94	p=0,001
Testis SUVmean	1,91±0,49	1,61±0,58	p<0,001
Kas SUVmax	0,96±0,41	1,08±0,46	p=0,047
Kas SUVmean	0,53±0,18	0,63±0,23	p=0,003

Negatif ve pozitif gruba ait birer örnek hastanın MIP görüntüleri Şekil 4.3.'te verilmiştir. Şekil 4.3.'ün sol kısmındaki görüntü negatif grup dahilindeki bir hastaya ait, sağ kısımdaki görüntü ise pozitif grupta multipl lenf nodu ve kemik metastazı olan bir hastaya aittir.



Şekil 4.3. Negatif ve pozitif gruba ait birer örnek hastanın MIP görüntüleri

Pozitif grupta, lenf nodu metastazı olan 72 hasta ve lenf nodu metastazı olmayan 91 hasta kendi arasında ve sonrasında bu alt gruplar da negatif grup organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında, lenf nodu metastazı olan grupta diğer gruplara göre ortak anlamlı fark bulunanlar; submandibular bez, seminal vezikül ve testis SUVmax ve SUVmean değerleri olmuştur. Lenf nodu metastazı olan grupta diğer gruplara göre submandibular ve testis SUV değerleri daha düşük izlenirken, seminal vezikül SUV değerleri daha yüksek izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.9.'da verilmiştir.

Çizelge 4.9. Pozitif grupta lenf nodu metastazı olan/olmayan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup lenf nodu metastazı olan hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup lenf nodu metastazı olmayan hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri (sırasıyla ilk 2 grup arasında ve 1. ile 3. grup arasında)
Submandibular bez SUVmax	16±5	17,74±4,85	18,25±4,22	p=0,017 p=0,002
Submandibular bez SUVmean	11,35±3,65	12,8±3,95	12,75±3,39	p=0,019 p=0,015
Seminal vezikül SUVmax	3±1,5	2,48±1,24	2,37±0,74	p=0,028 p=0,04
Seminal vezikül SUVmean	2,04±1,02	1,64±0,86	1,62±0,44	p=0,009 p=0,049
Testis SUVmax	2,38±1	2,62±0,87	2,94±0,84	p=0,041 p<0,001
Testis SUVmean	1,5±0,56	1,71±0,57	1,91±0,49	p=0,011 p<0,001

Pozitif grupta, kemik metastazı olan 89 hasta ve olmayan 74 hasta kendi arasında ve bu alt gruplar da negatif grup organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında, kemik metastazı olan grupta diğer gruplara göre ortak anlamlı fark bulunanlar; meme, böbrek korteksi, testis SUVmax ve SUVmean değerleri olmuştur. Kemik metastazı olan grupta meme, böbrek korteksi ve testis SUV değerleri diğer gruplara göre daha düşük izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.10.'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.10. Pozitif grupta kemik metastazı olan/olmayan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup kemik metastazı olan hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup kemik metastazı olmayan hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri (sırasıyla ilk 2 grup arasında ve 1. ile 3. grup arasında)
Meme SUVmax	0,92±0,45	1,06±0,46	1 ± 0,37	p=0,011 p=0,048
Meme SUVmean	0,56±0,32	0,66±0,31	0,61±0,21	p=0,006 p=0,029
Böbrek korteksi SUVmax	41,94±14,87	48,54±15,22	50,68±12,47	p=0,009 p<0,001
Böbrek korteksi SUVmean	29,08±10,04	34,64±11,17	33,94±8,43	p=0,002 p=0,002
Testis SUVmax	2,26±0,86	2,82±0,95	2,94±0,84	p<0,001 p<0,001
Testis SUVmean	1,43±0,48	1,84±0,61	1,91±0,49	p<0,001 p<0,001

Pozitif grupta, ADT alan 77 hasta ve ADT almayan 69 hasta kendi arasında ve sonrasında bu alt gruplar da negatif grup organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında, ADT alan grupta diğer gruplara göre ortak anlamlı fark bulunanlar; submandibular bez SUVmax ve SUVmean, karaciğer SUVmean (otomatize), böbrek korteksi SUVmax ve SUVmean ile testis SUVmax ve SUVmean değerleri olmuştur. Bu değerlerin hepsi ADT alan grupta anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.11.'de verilmiştir.

Çizelge 4.11. Pozitif grupta ADT alan/almayan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup ADT alanlar Ortalama±SS	Pozitif grup ADT almayanlar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri (sırasıyla ilk 2 grup arasında ve 1. ile 3. grup arasında)
Submandibular bez SUVmax	16,10±4,65	17,68±5,16	18,25±4,22	p=0,037 p=0,003
Submandibular bez SUVmean	11,25±3,52	12,92±3,99	12,75±3,39	p=0,004 p=0,004
Böbrek korteksi SUVmax	42,22±13,81	48,79±15,82	50,68±12,47	p=0,01 p<0,001
Böbrek korteksi SUVmean	29,72±10,01	34,31±11,06	33,94±8,43	p=0,011 p=0,007
Karaciğer SUVmean (otomatize)	4,10±1,24	4,73±1,36	4,64±1,33	p=0,019 p=0,021
Testis SUVmax	2,21±0,82	2,84±0,92	2,94±0,84	p<0,001 p<0,001
Testis SUVmean	1,40±0,47	1,81±0,56	1,91±0,49	p<0,001 p<0,001

Pozitif grupta, kemoterapi alan 43 hasta ve kemoterapi almayan 103 hasta kendi arasında ve sonrasında bu alt gruplar da negatif grup organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında, kemoterapi alan grupta diğer gruplara göre ortak anlamlı fark bulunanlar; submandibular SUVmax ve SUVmean, mesane lümeni SUVmax ve SUVmean değerleri olmuştur. Kemoterapi alan grupta, submandibular SUVmax ve SUVmean değerleri diğer gruplara göre daha düşük izlenirken, mesane SUVmax ve SUVmean değerleri daha yüksek izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.12.'de verilmiştir.

Çizelge 4.12. Pozitif grupta KT alan/almayan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup KT alanlar Ortalama±SS	Pozitif grup KT almayanlar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri (sırasıyla ilk 2 grup arasında ve 1. ile 3. grup arasında)
Submandibular bez SUVmax	15,21±4	17,53±5,15	18,25±4,22	p= 0,011 p < 0,001
Submandibular bez SUVmean	10,52±3,14	12,67±3,92	12,75±3,39	p=0,001 p < 0,001
Mesane lümeni SUVmax	41,91±37,45	27,69±23,14	25,55±17,6	p = 0,03 p= 0,029
Mesane lümeni SUVmean	31,04±27,04	21,94±17,77	20,81±13,79	p= 0,047 p= 0,026

Pozitif grupta radyoterapi alan 30 hasta ve radyoterapi almayan 116 hastada radyoterapinin lokal tedavi olması nedeniyle etkilenebilecek olan iliak kemik, seminal vezikül, prostat dokusu, rektum SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında, normal prostat dokusu SUVmax ve SUVmean değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Radyoterapi alan grupta, almayan gruba göre, normal prostat dokusu SUVmax ve SUVmean değerleri daha yüksek izlenmiştir. SUV ve p derğerleri Çizelge 4.13.'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.13. Pozitif grupta RT alan/almayan alt gruplar arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup RT alan hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup RT almayan hastalar Ortalama±SS	P değeri
Prostat SUVmax	4,68±1,31	3,9±1,32	p=0,009
Prostat SUVmean	3,08±0,79	2,71±0,89	p=0,037

Pozitif grupta radyoterapi alan 30 hasta ve negatif gruptaki hastalar, radyoterapinin lokal tedavi olması nedeniyle etkilenebilecek olan iliak kemik, seminal vezikül, prostat dokusu, rektum SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında, mesane SUVmax ve SUVmean değerlerinde anlamlı fark izlenmiştir. Pozitif grupta RT alan hastalarda mesane SUV değerleri negatif gruba göre daha yüksek izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.14.'te verilmiştir.

Çizelge 4.14. Pozitif grupta RT alan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup RT alan hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri
Mesane lümeni SUVmax	38,48±28,32	25,55±17,6	p=0,005
Mesane lümeni SUVmean	31,02±22,2	20,81±13,79	p=0,01

Pozitif grupta serum kreatinin değeri yüksek (1,3 mg/dl ve üstü) olan 7 hasta ve serum kreatinin değeri normal (<1,3 mg/dl) olan 63 hastanın organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında, submandibular bez SUVmax ve SUVmean, mediastinal kan havuzu SUVmean (otomatize), karaciğer SUVmean (otomatize) ve mesane lümeni SUVmax ve SUVmean değerleri

arasında anlamlı fark izlenmiştir. Serum kreatinin değeri yüksek olan hastalarda kan havuzu, karaciğer SUVmean ve submandibular bez SUVmax ve SUVmean değerlerinin daha yüksek izlenirken, mesane SUVmax ve SUVmean değerleri daha düşük izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.15.'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.15. Pozitif grupta serum kreatinin değeri yüksek/normal olan alt gruplar arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup kreatinin değeri yüksek hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup kreatinin değeri normal hastalar Ortalama±SS	P değeri
Submandibular bez SUVmax	21,99±6,76	15,43±4,15	p=0,008
Submandibular bez SUVmean	15,94±5,44	10,72±2,99	p=0,009
Mesane lümeni SUVmax	14,92±8,13	32,57±23,02	p=0,01
Mesane lümeni SUVmean	11,72±7,15	25,55±17,6	p=0,011
Karaciğer SUVmean (otomatize)	5,23±0,95	4,08±1,15	p=0,011
Kan havuzu SUVmean (otomatize)	2,49±0,53	2,01±0,56	p=0,038

Pozitif grupta, serum kreatinin değerleri yüksek olan grup (7 hasta) ile negatif grup (66 hasta) organ SUVmax ve SUVmean değerleri ile karşılaştırıldığında, serum kreatinin değeri yüksek olan grupta negatif gruba göre anlamlı fark bulunanlar; submandibular bez SUVmax ve SUVmean, böbrek korteksi ve mesane lümeni SUVmax ve SUVmean değerleri değerleri olmuştur. Serum kreatinin değerleri yüksek olan grupta negatif gruba göre, submandibular

bez SUVmax ve SUVmean değerleri daha yüksek izlenirken, mesane lümeni ve böbrek korteksi SUVmax ve SUVmean değerleri daha düşük izlenmiştir. SUV ve p değerleri izelge 4.16.’da verilmiştir.

Çizelge 4.16. Pozitif grupta serum kreatinin değeri yüksek olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup kreatinin değeri yüksek hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri
Submandibular bez SUVmax	21,99±6,76	18,25±4,22	p=0,043
Submandibular bez SUVmean	15,94±5,44	12,75±3,39	p=0,029
Böbrek korteksi SUVmax	36,11±20,07	50,68±12,47	p=0,022
Böbrek korteksi SUVmean	24,52±12,51	33,94±8,43	p=0,03
Mesane lümeni SUVmax	14,92±8,13	25,55±17,6	p=0,038
Mesane lümeni SUVmean	11,72±7,15	20,81±13,79	p=0,038

Pozitif grupta serum ALP değeri yüksek (116 IU/L ve şt) olan 18 hasta ve ALP değeri normal (<116 IU/L) olan 32 hastanın organ SUVmax ve SUVmean değerleri kendi arasında ve bu alt gruplar da negatif grup organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında, serum ALP değeri yüksek olan grupta diğer gruplara göre ortak anlamlı fark bulunanlar; tonsil ve meme dokusu SUVmax ve SUVmean, mediastinal kan havuzu SUVmean (otomatize) değerleri olarak izlenmiştir. Pozitif grup içerisinde serum ALP değeri yüksek olan grupta anlamlı fark saptanan tüm değerler diğer gruplardan daha düşük olarak izlenmiştir. SUV ve p değerleri izelge 4.17.’de verilmiştir.

Çizelge 4.17. Pozitif grupta serum ALP değeri yüksek/normal olan alt gruplar ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup ALP değeri yüksek hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup ALP değeri normal hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SD	P değeri (sırasıyla ilk 2 grup arasında ve 1. ile 3. grup arasında)
Tonsil SUVmax	4,74±2,32	6,89±3,02	6,17±2,67	p=0,004 p=0,029
Tonsil SUVmean	2,8±1	4,14±1,59	3,64±1,43	p=0,001 p=0,012
Meme SUVmax	0,72±0,37	0,99±0,56	1±0,37	p=0,043 p=0,002
Meme SUVmean	0,46±0,22	0,67±0,43	0,61±0,21	p=0,035 p=0,007
Kan havuzu SUVmean (otomatize)	1,74±0,6	2,3±0,55	2,1±0,52	p=0,002 p=0,013

Pozitif grupta LDH değeri yüksek (246 U/L ve üstü) olan 24 hasta ve LDH değeri normal (<246 U/L) olan 31 hastanın organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunanlar; kan havuzu SUVmean (otomatize), kas SUVmax ve SUVmean değerleri olmuştur. Bu SUV değerleri, LDH değeri yüksek olan hastalarda LDH değeri normal olan hastalara göre daha düşük izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.18.'de gösterilmiştir. Pozitif grupta LDH değeri yüksek olan 24 hasta ile negatif grup organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunanlar; karaciğer SUVmean (otomatize), submandibular SUVmax ve SUVmean, serebellum SUVmax ve SUVmean, meme dokusu SUVmax ve SUVmean, testis SUVmax ve SUVmean değerleri olmuştur. Tanımlanan değerlerin hepsi LDH değeri yüksek olan hastalarda diğer gruba göre daha düşük izlenmiştir. SUV ve p değerleri

Çizelge 4.19.'da verilmiştir. Pozitif grup içerisinde LDH yüksek olan hasta grubunda diğer gruplara göre karşılaştırmada ortak anlamlı fark saptanan organ SUV değeri izlenmemiştir.

Çizelge 4.18. Pozitif grupta serum LDH değeri yüksek/normal olan alt gruplar arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup LDH değeri yüksek hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup LDH değeri normal hastalar Ortalama±SS	P değeri
Kan havuzu SUVmean (otomatize)	1,87±0,62	2,31±0,54	p=0,006
Kas SUVmax	0,91±0,44	1,12±0,39	p=0,025
Kas SUVmean	0,54±0,21	0,65±0,2	p=0,031

Çizelge 4.19. Pozitif grupta serum LDH değeri yüksek olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup LDH değeri yüksek hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri
Serebellum SUVmax	0,38±0,24	0,52±0,3	p=0,023
Serebellum SUVmean	0,18±0,08	0,25±0,13	p=0,026
Submandibular bez SUVmax	15,4±4,9	18,25±4,22	p=0,003
Submandibular bez SUVmean	11±3,91	12,75±3,39	p=0,012
Meme SUVmax	0,76±0,34	1±0,37	p=0,005
Meme SUVmean	0,46±0,2	0,61±0,21	p=0,003
Karaciğer SUVmean (otomatize)	3,76±1,03	4,65±1,34	p=0,008
Testis SUVmax	2,49±0,6	2,94±0,84	p=0,03
Testis SUVmean	1,64±0,4	1,91±0,49	p=0,036

Tümör yükü açısından pozitif grupta serum LDH değerleri normal (31 hasta) ve yüksek olan (24 hasta) hastalar kemik metastazı durumuna göre incelendiğinde, serum LDH değeri normal olan hastaların %45,2'sinde kemik metastazı izlenmezken, %9,7'si oligometastatik (<4 kemik metastazı lezyonu) olup, %45,2'sinde multipl kemik metastazı mevcuttur. Serum LDH değeri yüksek olan hastaların ise %20,8'inde kemik metastazı izlenmezken, %12,5'i oligometastatik olup, %66,7'sinde multipl kemik metastazı mevcuttur. Kemik metastazı yüzdeleri arasında fark izlenmesine rağmen istatistiksel anlamlı olarak saptanmamıştır (p=0,06). Alt gruplardaki kemik metastaz yüzdeleri Çizelge 4.20.'de verilmiştir.

Çizelge 4.20. Pozitif grupta serum LDH değeri yüksek ve normal olan alt gruplarda kemik metastazı yüzdeleri

	Kemik metastazı yok	Oligometastatik (<4 kemik metastazı mevcut)	Multipl kemik metastazı mevcut
Serum LDH değeri normal olan hastalar	%45,2	%9,7	%45,2
Serum LDH değeri yüksek olan hastalar	%20,8	%12,5	%66,7

Gleason skoru gruplandırmasında diferansiyasyon derecelerine göre iyi diferansiye (Gleason skoru 6), orta diferansiye (Gleason skoru 7) ve kötü diferansiye (Gleason skoru 8, 9 ve 10) olarak 3 grup oluşturuldu. Pozitif grup içerisinde iyi diferansiye grup 16 hasta, orta diferansiye grup 28 hasta, kötü diferansiye grup 44 hastadan oluşmaktadır. Pozitif grupta bu üç alt grup arasında organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanan değer izlenmemiştir.

Pozitif grupta Gleason skoruna göre iyi diferansiye grup ile negatif grup ve orta diferansiye grup ile negatif grup organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanan değer izlenmemiştir.

Pozitif grupta Gleason skoruna göre kötü diferansiye grup ile negatif grup organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında ise; testis SUVmax ve SUVmean değerleri arasında anlamlı fark izlenmiştir. Kötü diferansiye Gleason skoru alt grubunda negatif gruba göre testis SUV değerleri daha düşük izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.21.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.21. Pozitif grupta Gleason skoru 8, 9 ve 10 olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup Gleason skoru 8-9-10 olan hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri
Testis SUVmax	2,52±0,87	2,94±0,84	p=0,007
Testis SUVmean	1,64±0,42	1,91±0,49	p=0,012

Pozitif grup içerisinde serum PSA değerlerine göre; PSA değeri < 2 ng/ml (17 hasta), PSA 2-20 ng/ml (31 hasta) ve PSA > 20 ng/ml (21 hasta) olarak üç grup oluşturulmuştur. Pozitif grupta PSA değerlerine göre bu üç alt grup arasında organ SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunanlar; tonsil, larinks, tiroid bezi, mediastinal kan havuzu, böbrek korteksi, kas ve normal prostat dokusu SUVmax ve SUVmean değerleri olmuştur. Kan havuzu ve kas SUV değerleri, PSA değeri < 2 ng/ml olan hastalarda PSA değeri 2-20 ng/ml olan hasta grubuna göre daha yüksek izlenmiştir. Tiroid ve normal prostat dokusu SUV değerleri, PSA değerleri 2-20 ng/ml hastalarda PSA değerleri > 20 ng/ml olan hastalara göre daha yüksek izlenmiştir. Tonsil ve böbrek korteksi SUV değerleri ise PSA değeri < 2 ng/ml ve 2-20 ng/ml olan hastalarda PSA > 20 ng/ml olan hastalara göre daha yüksek izlenmiştir. Larinks SUV değerleri ise PSA değeri < 2 ng/ml olan hastalarda PSA > 20 ng/ml olan hastalara göre daha yüksek izlenmiştir. Anlamlı fark saptanan SUV değerlerinin her alt grup için ortalamaları ve p değerleri Çizelge 4.22.'de verilmiştir.

Çizelge 4.22. Pozitif grupta serum PSA değerleri < 2 ng/ml, 2-20 ng/ml ve >20 ng/ml olan alt gruplarda anlamlı farklılık saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup PSA < 2 ng/ml olan hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup PSA 2-20 ng/ml olan hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup PSA > 20 ng/ml olan hastalar Ortalama±SS	P değeri
Tonsil SUV _{max}	7,97±4,1	6,56±2,31	5,29±2,18	p=0,042
Tonsil SUV _{mean}	4,65±1,97	3,93±1,17	3,3±1,2	p=0,024
Larinks SUV _{max}	4,7±1,67	3,9±1,52	3,16±1,16	p=0,008
Larinks SUV _{mean}	2,86±0,9	2,55±0,97	2,14±0,67	p=0,03
Tiroid bezi SUV _{max}	2,38±0,77	2,76±0,72	2,27±0,73	p=0,03
Tiroid bezi SUV _{mean}	1,73±0,53	1,87±0,5	1,51±0,46	p=0,023
Kan havuzu SUV _{max}	3,54±0,49	3±0,91	3±0,76	p=0,027
Kan havuzu SUV _{mean}	2,49±0,4	2±0,49	2,1±0,58	p=0,006
Böbrek korteksi SUV _{max}	51,14±12,33	44,35±14,31	35,43±14	p=0,003
Böbrek korteksi SUV _{mean}	35,69±7,25	32,01±9,52	25,13±10,59	p=0,002
Prostat SUV _{max}	4,8±1,58	3,99±0,93	3,31±1,4	p=0,021
Prostat SUV _{mean}	3,16±0,95	2,85±0,58	2,39±1,04	p=0,038
Kas SUV _{max}	1,25±0,33	0,91±0,47	1,21±0,53	p=0,003
Kas SUV _{mean}	0,71±0,13	0,55±0,21	0,65±0,27	p=0,008

Pozitif grupta PSA değeri < 2 ng/ml olan alt grup ile negatif grup organ SUV değerleri karşılaştırıldığında; kan havuzu, mesane lümeni ve kas SUV_{max} ve SUV_{mean} değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. SUV değerleri PSA

değeri < 2 ng/ml olan alt grupta daha yüksek izlenmiş olup p değerleri ile birlikte Çizelge 4.23.'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.23. Pozitif grupta serum PSA değerleri < 2 ng/ml olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı farklılık saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup PSA < 2 ng/ml olan hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri
Kan havuzu SUV _{max}	3,54±0,49	3,16±0,99	p=0,042
Kan havuzu SUV _{mean}	2,49±0,4	2,15±0,59	p=0,006
Mesane lümeni SUV _{max}	35,94±20,34	25,55±17,6	p=0,006
Mesane lümeni SUV _{mean}	28,99±17,2	20,81±13,79	p=0,012
Kas SUV _{max}	1,25±0,33	0,96±0,41	p=0,002
Kas SUV _{mean}	0,71±0,13	0,53±0,18	p<0,001

Pozitif grupta PSA değeri 2-20 ng/ml olan alt grup ile negatif grup organ SUV değerleri karşılaştırıldığında; karaciğer SUV_{mean} (otomatize) ve testis SUV_{max} ve SUV_{mean} değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. SUV değerleri negatif grupta daha yüksek izlenmiştir. Çizelge 4.24.'te verilmiştir.

Çizelge 4.24. Pozitif grupta serum PSA değerleri 2-20 ng/ml olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı farklılık saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup PSA 2-20 ng/ml olan hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri
Karaciğer SUV _{mean} (otomatize)	4,14±1,14	4,65±1,34	p=0,044
Testis SUV _{max}	2,45±0,77	2,94±0,84	p=0,016
Testis SUV _{mean}	1,58±0,45	1,91±0,49	p=0,004

Pozitif grupta PSA değeri > 20 ng/ml olan alt grup ile negatif grup organ SUV değerleri karşılaştırıldığında; submandibular bez, meme, böbrek korteksi, normal prostat dokusu ve testis SUVmax ve SUVmean, karaciğer SUVmean (otomatize) değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Tüm SUV değerleri negatif grupta daha yüksek izlenmiştir, p değerleri ile birlikte Çizelge 4.25.'te verilmiştir.

Çizelge 4.25. Pozitif grupta serum PSA değerleri > 20 ng/ml olan alt grup ve negatif grup arasında anlamlı farklılık saptanan SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup PSA > 20 ng/ml olan hastalar Ortalama±SS	Negatif grup Ortalama±SS	P değeri
Submandibular bez SUVmax	15,81±6,02	18,25±4,22	p=0,022
Submandibular bez SUVmean	11,23±3,98	12,75±3,39	p=0,049
Meme SUVmax	0,81±0,41	1±0,37	p=0,039
Meme SUVmean	0,47±0,2	0,61±0,21	p=0,012
Karaciğer SUVmean (otomatize)	3,94±1,34	4,65±1,34	p=0,046
Böbrek korteksi SUVmax	35,43±14	50,68±12,47	p<0,001
Böbrek korteksi SUVmean	25,13±10,59	33,94±8,43	p<0,001
Prostat SUVmax	3,31±1,4	4,26±1,46	p=0,009
Prostat SUVmean	2,39±1,04	2,81±0,89	p=0,035
Testis SUVmax	2,47±0,9	2,94±0,84	p=0,042
Testis SUVmean	1,54±0,53	1,91±0,49	p=0,001

Grup ve alt gruplar arasında organ ve doku SUV değerleri karşılaştırmalarında, anlamlı fark saptanan değerler gösterilmiştir.

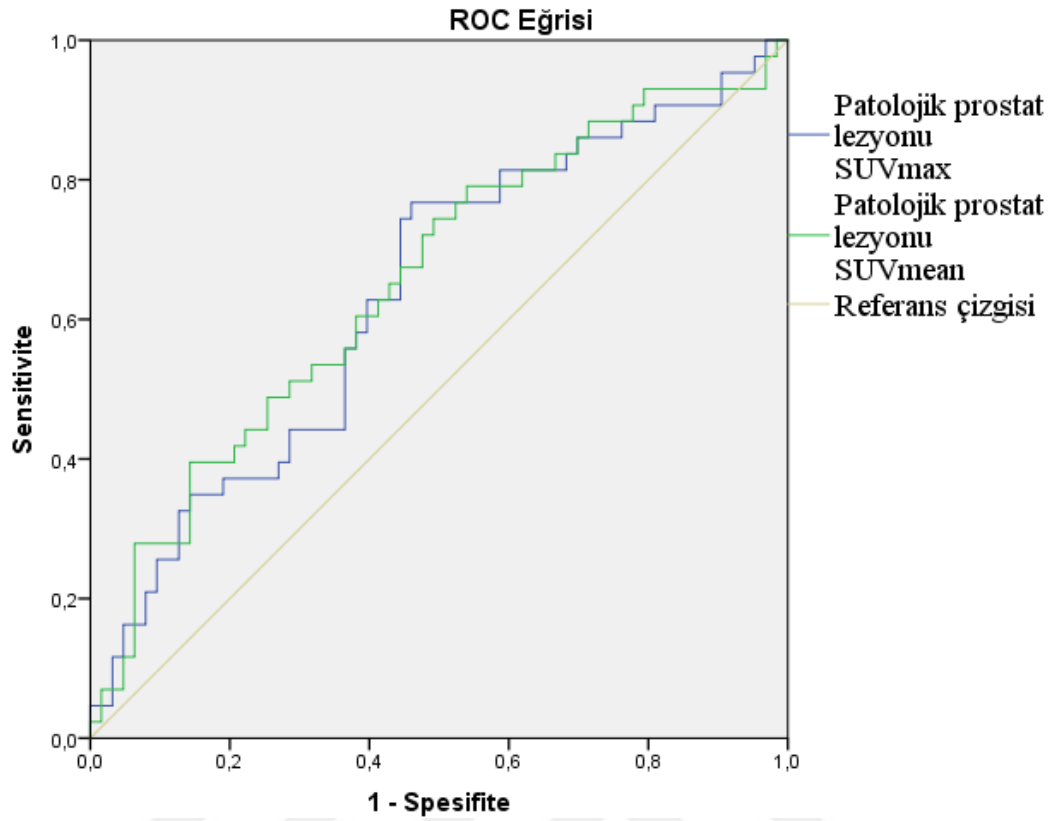
4.4. Patolojik Lezyonların Analizi ve Eşik Değerler

Pozitif grupta lenf nodu metastazı olan (43 hasta) ve olmayan (63 hasta) alt gruplar arasında patolojik lezyon SUV değerleri karşılaştırıldığında, patolojik prostat lezyonu SUV_{max} ve SUV_{mean} değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Lenf nodu metastazı olanlarda patolojik prostat lezyonu SUV değerleri olmayanlara göre daha yüksek izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.26.'da verilmiştir.

Çizelge 4.26. Pozitif grupta lenf nodu metastazı olan ve olmayan alt gruplarda anlamlı fark saptanan patolojik prostat lezyonu SUV değerleri ve p değerleri

	Lenf nodu metastazı olmayanlar ortalama±SS	Lenf nodu metastazı olanlar ortalama±SS	P değeri
Patolojik prostat lezyonu SUV _{max}	16,82±13,75	23,82±19,03	p=0,017
Patolojik prostat lezyonu SUV _{mean}	9,32±7,77	13,92±11,52	p=0,008

Lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastaları ayırt etmek için 123 hastada patolojik prostat lezyonu SUV değerleri analiz edildiğinde, patolojik prostat lezyonu SUV_{max} için %76,7 sensitivite ve %54 spesifite ile 12,385 eşik değeri olarak saptanmıştır. EAA (eğri altındaki alan) 0,636 olarak izlenmiştir (%95 Güven Aralığı: 0,528-0,745). Patolojik prostat lezyonu SUV_{mean} değerleri için ise %74,4 sensitivite ve %50,8 spesifite ile 6,495 eşik değeri olarak saptanmıştır. EAA 0,653 olarak izlenmiştir (%95 Güven Aralığı: 0,545-0,760). ROC eğrisi Şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Lenf nodu metastazı durumuna göre patolojik prostat lezyonu SUV değerleri ROC eğrisi.

Pozitif grupta ADT alan (36 hasta) ve almayan (56 hasta) hastaların patolojik lezyon SUV değerleri karşılaştırıldığında, patolojik kemik lezyonu SUVmax ve SUVmean değerleri ADT alan grupta anlamlı daha yüksek izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.27.'de verilmiştir.

Çizelge 4.27. Pozitif grupta ADT alan ve almayan alt gruplarda anlamlı fark saptanan patolojik kemik lezyonu SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup ADT alan hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup ADT almayan hastalar Ortalama±SS	P değeri
Patolojik kemik lezyonu SUVmax	27,96±19,59	18,36±8,98	p=0,043
Patolojik kemik lezyonu SUVmean	14,94±11,84	8,7±4,06	p=0,002

Pozitif grupta serum ALP değeri yüksek (18 hasta) ve normal olan (32 hasta) hastaların patolojik lezyon SUV değerleri karşılaştırıldığında, patolojik kemik lezyonu SUVmax ve SUVmean değerleri serum ALP değeri yüksek olan grupta anlamlı daha yüksek izlenmiştir. SUV ve p değerleri Çizelge 4.28.'de verilmiştir.

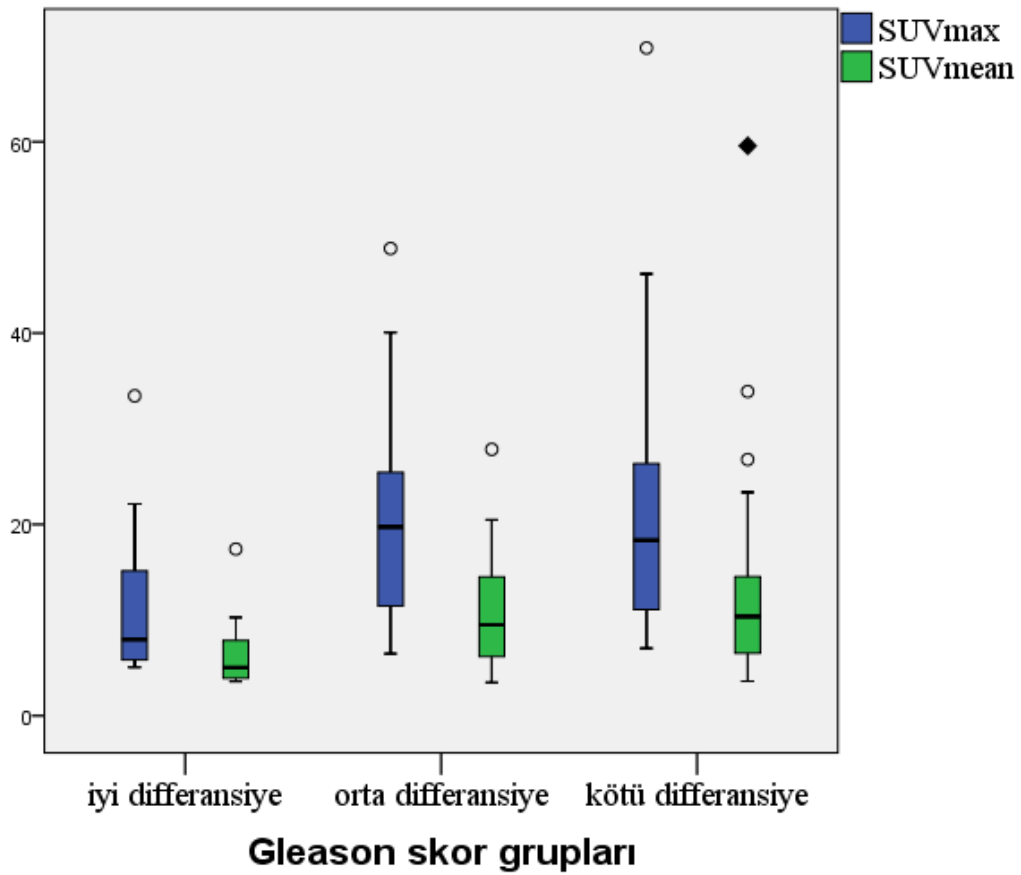
Çizelge 4.28. Pozitif grupta serum ALP değeri yüksek ve normal olan alt gruplarda anlamlı fark saptanan patolojik kemik lezyonu SUV değerleri ve p değerleri

	Pozitif grup ALP değeri yüksek hastalar Ortalama±SS	Pozitif grup ALP değeri normal hastalar Ortalama±SS	P değeri
Patolojik kemik lezyonu SUVmax	32,19±24,51	17,47±10,91	p=0,022
Patolojik kemik lezyonu SUVmean	18,56±16,63	8,77±5,85	p=0,003

Diferansiyasyon derecesine göre gruplandırılan Gleason skor grupları arasında patolojik lezyon SUV değerleri farkına bakıldığında, patolojik prostat lezyonu SUVmax ve SUVmean değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. İyi diferansiye grupta, kötü diferansiye gruba göre anlamlı daha düşük SUVmax ve SUVmean değerleri izlenmiştir. İyi ve orta ile orta ve kötü diferansiye gruplar arasında ise patolojik prostat lezyonu SUV değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. SUV ve p değerleri Çizelge 4.29.'da verilmiştir. Patolojik prostat lezyon SUV değerlerinin gruplar arasında dağılımını gösteren kutu grafiği Şekil 4.5.'te verilmiştir.

Çizelge 4.29. Pozitif grupta Gleason skoru 6, 7 ve 8-9-10 olan alt gruplarda anlamlı fark saptanan patolojik prostat lezyonu SUV değerleri ve p değerleri

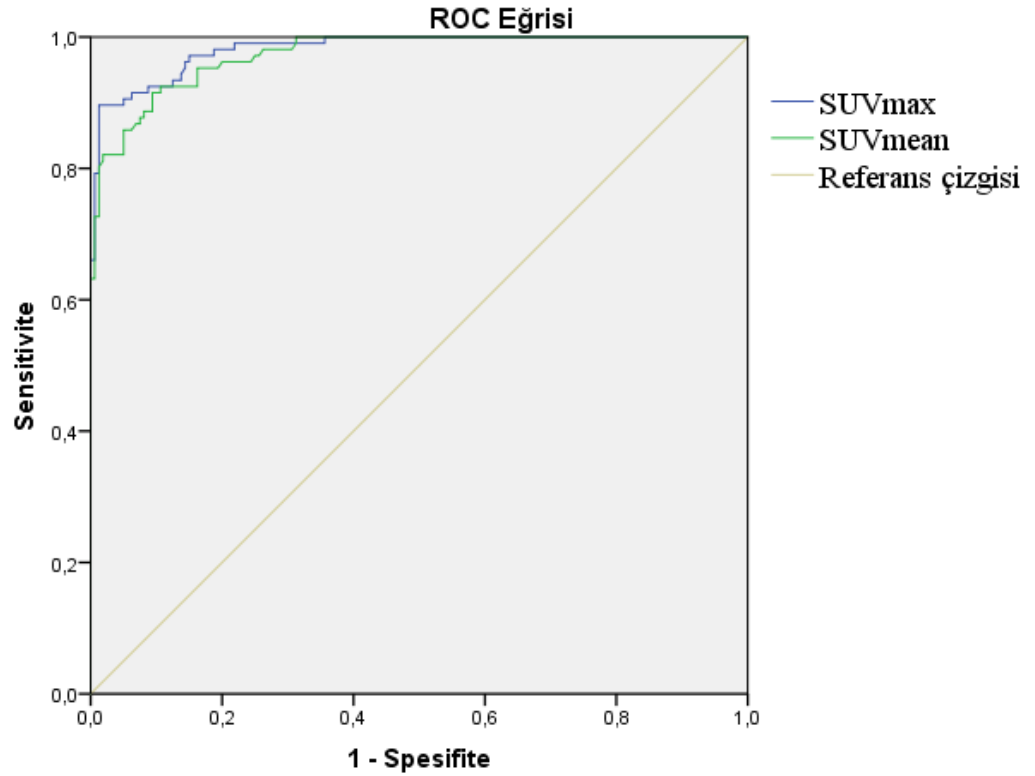
	Gleason skoru 6 olan hastalar Ortalama±SS	Gleason skoru 7 olan hastalar Ortalama±SS	Gleason skoru 8- 9-10 olan hastalar Ortalama±SS	P değeri
Patolojik prostat lezyonu SUVmax	12,3±8,7	20,68±11,72	21,22±13,97	p=0,021
Patolojik prostat lezyonu SUVmean	6,71±3,92	11,16±6,5	13,39±11,58	p=0,015



Şekil 4.5. Gleason skor gruplarına göre patolojik prostat lezyonu SUV değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği

Diğer tüm gruplar ve alt gruplar arasında patolojik prostat, lenf nodu ve kemik lezyonları SUV değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

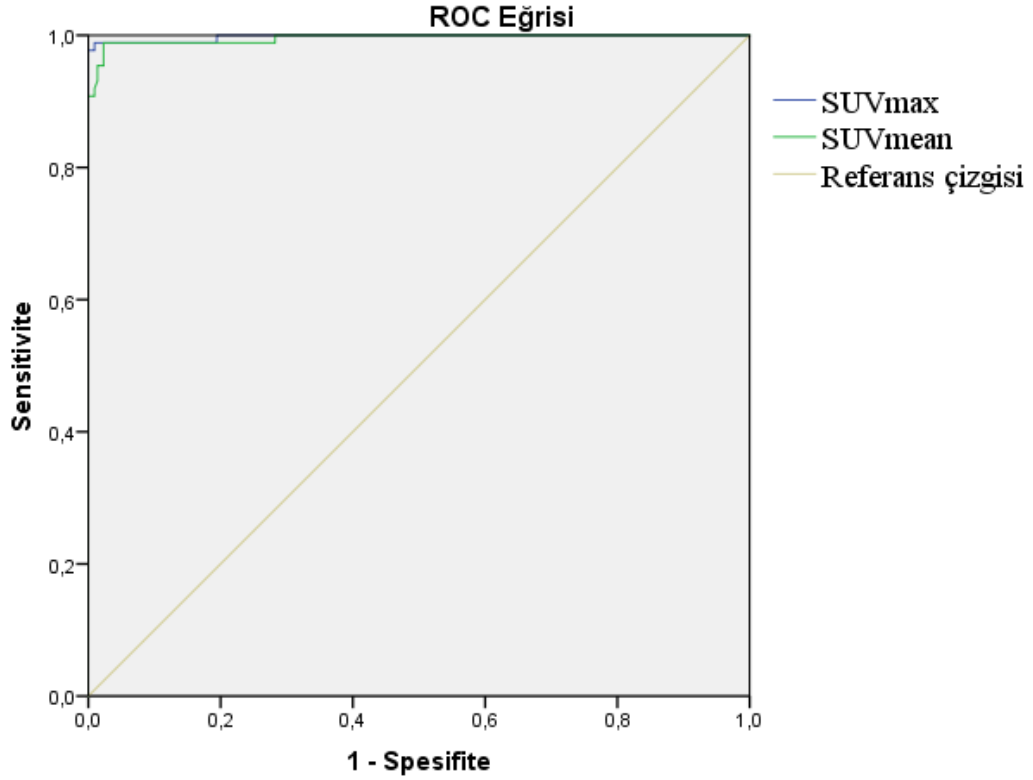
Prostat tümörünü normal prostat dokusundan ayırt etmek için 106 patolojik prostat lezyonu ve 160 normal prostat dokusu SUV değerleri analiz edilerek SUVmax için 6,945 eşik değeri %89,6 sensitivite ve %98,1 spesifite ile elde edilmiştir. EAA 0,982 olarak izlenmiştir (%95 Güven Aralığı: 0,970-0,994). Aynı lezyonların SUVmean değerlerinden ise %91,5 sensitivite ve %90,6 spesifite ile 3,89 eşik değeri elde edilmiştir. EAA, 0,973 olarak izlenmiştir (%95 Güven Aralığı: 0,958-0,988). ROC eğrisi Şekil 4.6.'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Patolojik ve patolojik olmayan prostat dokusu SUV değerlerinin ROC eğrisi

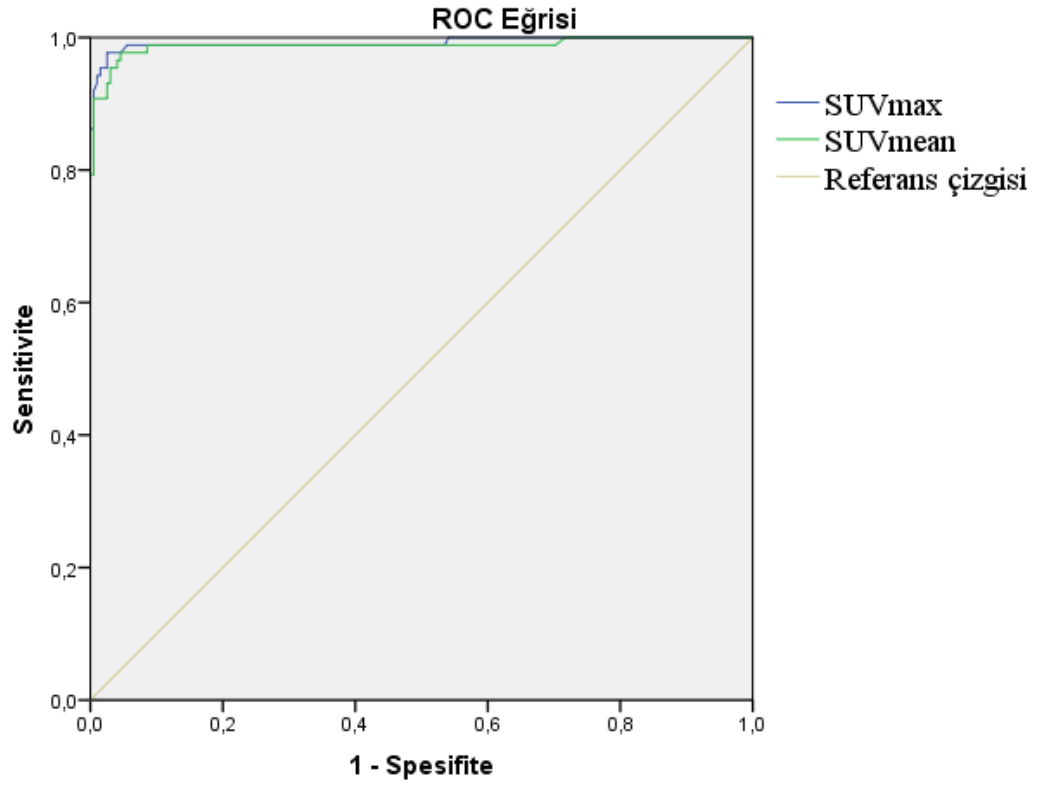
Kemik metastazlarını ayırt etmek için, 87 patolojik kemik lezyonu ve 216 patolojik olmayan iliak kemik SUVmax değerleri analiz edildiğinde, SUVmax için 4,25 eşik değeri %98,9 sensitivite ve %99,1 spesifite ile elde edilmiştir. EAA, 0,998 olarak izlenmiştir (%95 Güven Aralığı: 0,993-1). Aynı lezyonların SUVmean değerlerinden ise %98,9 sensitivite ve %97,7 spesifite ile 2,32 eşik

değer elde edilmiş olup EAA 0,995 olarak izlenmiştir (%95 Güven Aralığı: 0,989-1). ROC eğrisi Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



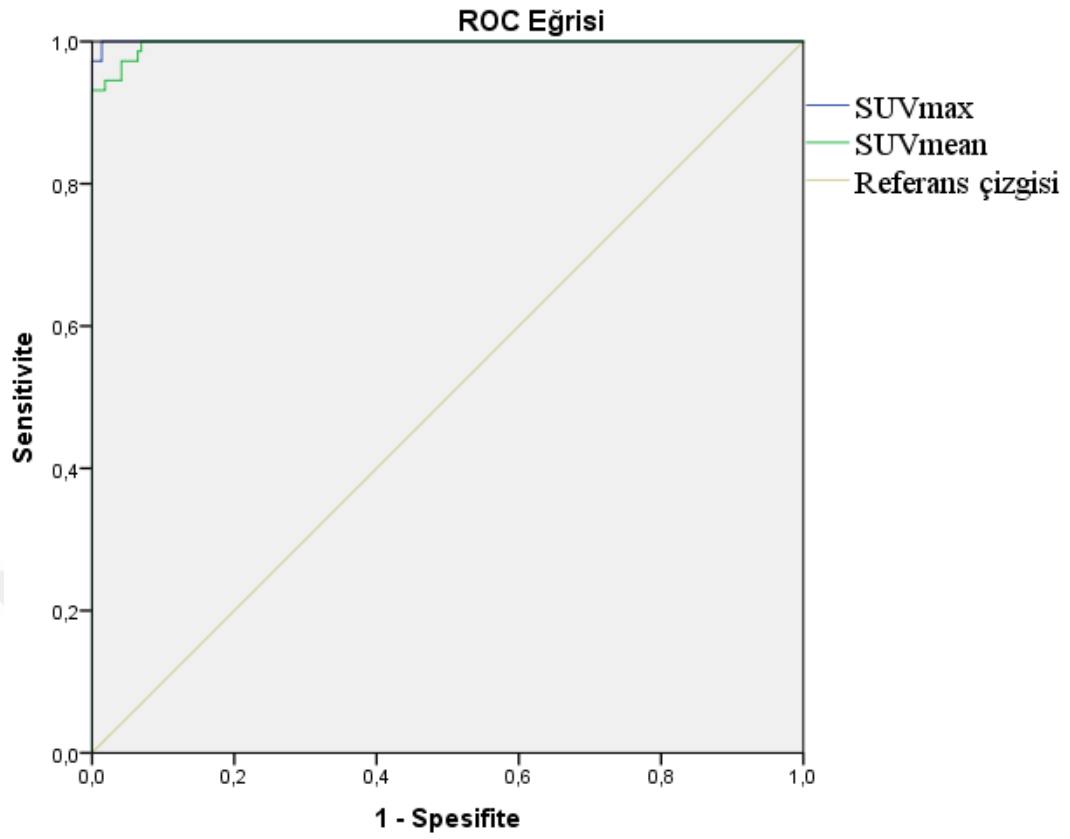
Şekil 4.7. Patolojik kemik lezyonu ve iliak kemik SUV değerlerinin ROC eğrisi

Patolojik olmayan kemik dokusu olarak 198 dejeneratif kemik lezyonları SUV değerleri alındığında ise; %97,7 sensitivite ve %97,5 spesifite ile SUVmax eşik değeri 4,95; %97,7 sensitivite ve %95,5 spesifite ile SUVmean eşik değeri 2,75 olarak elde edilmiştir. EAA, SUVmax için 0,992 (%95 Güven Aralığı: 0,980-1); SUVmean için 0,988 (%95 Güven Aralığı: 0,972-1) olarak izlenmiştir. ROC eğrisi Şekil 4.8.’de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Patolojik kemik lezyonu ve dejeneratif kemik lezyonu SUV değerlerinin ROC eğrisi

Lenf nodu metastazlarını ayırt etmek için, 73 patolojik lenf nodu SUV değerleri ile 217 patolojik olmayan mediastinal lenf nodu SUV değerleri analiz edildiğinde, SUVmax için 4,72 eşik değeri %97,3 sensitivite ve %100 spesifite ile elde edilmiştir. EAA 1 olarak izlenmiştir (%95 Güven Aralığı: 0,999-1). Aynı lezyonların SUVmean değerleri alındığında ise %93,2 sensitivite ve %100 spesifite ile 3,11 eşik değeri elde edilmiş olup EAA 0,997 olarak izlenmiştir (%95 Güven Aralığı: 0,993-1). ROC eğrisi Şekil 4.9.'da verilmiştir.



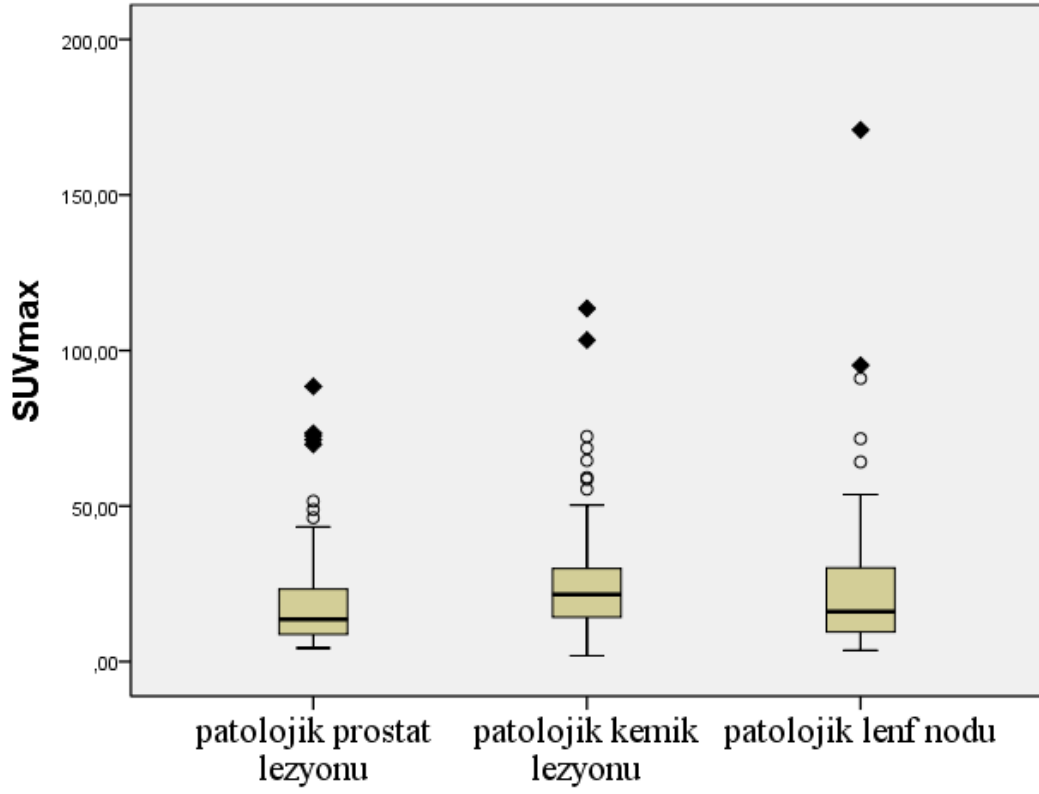
Şekil 4.9. Patolojik ve patolojik olmayan lenf nodu SUV değerlerinin ROC eğrisi

Prostat bezinde patolojik değerlendirilen tutulum saptanan 106 hastada prostat lezyonu ortanca SUVmax değeri 13,61 (4,34-88,45), patolojik lenf nodu saptanan 73 hastanın patolojik lenf nodu ortanca SUVmax değeri 16,06 (3,58-170,92), patolojik kemik lezyonu saptanan 87 hastanın kemik lezyonu ortanca SUVmax değeri 21,6 (1,89-113,52) idi. Bu SUVmax değerlerinin ortanca, ilk ve üçüncü çeyrek, en düşük ve en yüksek değerleri kutu grafiğinde ve ortalamaları ile birlikte Çizelge 4.30.'da verilmiştir.

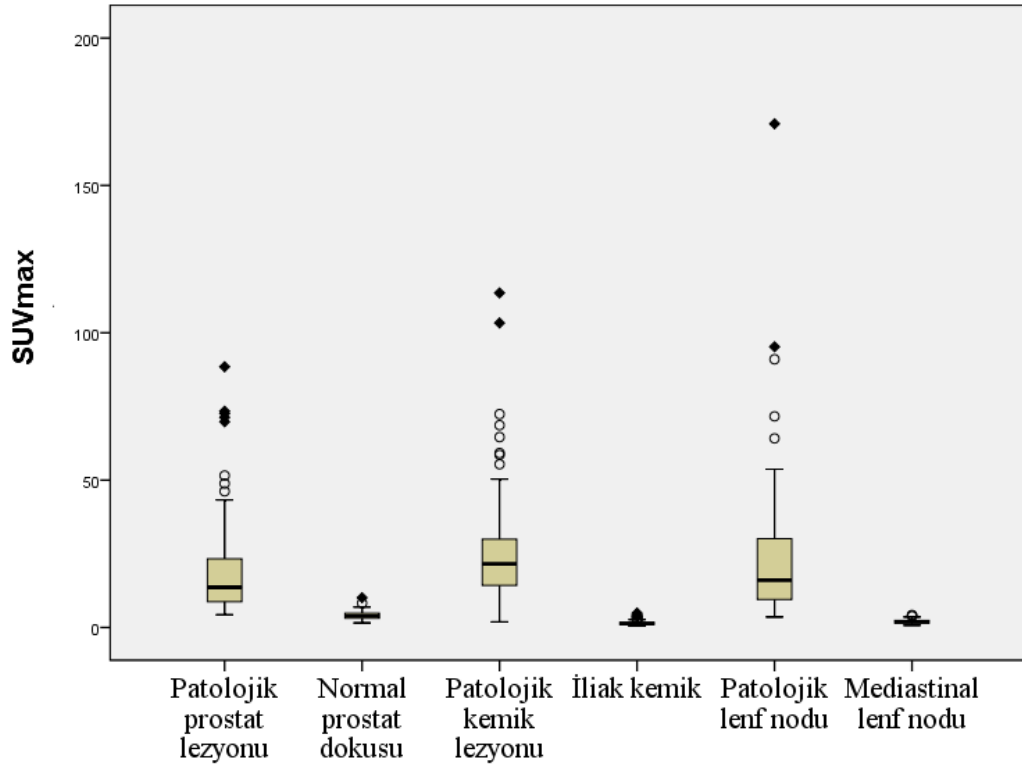
Çizelge 4.30. Patolojik lezyonların SUVmax ve SUVmean ortalama±SS, ortanca ve aralık değerleri

	SUVmax ortalama±SS	Ortanca SUVmax	SUVmean ortalama±SS	Ortanca SUVmean
Patolojik prostat lezyonu (n=106)	19,65±16,38	13,61 (4,34- 88,45)	11,18±9,68	7,74 (3,09-59,58)
Patolojik lenf nodu (n=73)	24,18±25,66	16,06 (3,58- 170,92)	11,54±9,5	8,22 (2,16-47,94)
Patolojik kemik lezyonu (n=87)	26,09±19,9	21,6 (1,89- 113,52)	13,53±11,49	10,65 (1,07-80,98)

Patolojik prostat, kemik lezyonu ve patolojik lenf nodu SUVmax değerleri arasında fark olup olmadığına bakıldığında, patolojik kemik lezyonu SUVmax değerleri patolojik prostat lezyonu SUVmax değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek izlenirken ($p=0,015$), diğerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Patolojik lenf nodu ve prostat lezyonu grubu arasında p değeri 0,15 izlenirken; patolojik lenf nodu ve kemik lezyonu grubu arasında p değeri 0,59 olarak saptanmıştır. Patolojik lezyonların SUVmax değerlerinin kutu grafiği Şekil 4.10.'da verilmiştir. Patolojik lezyonlar ve normal doku karşılıklarının SUVmax değerlerinin kutu grafiği ise Şekil 4.11.'de verilmiştir.



Şekil 4.10. Patolojik lezyonların SUVmax değerlerinin kutu grafiği



Şekil 4.11. Patolojik lezyonların ve normal doku karşılıklarının SUVmax değerlerinin kutu grafiği

Patolojik prostat lezyonu, patolojik lenf nodu ve patolojik kemik lezyonu SUVmax ve SUVmean değerleri arasında yapılan korelasyon analizi izelge 4.31. ve 4.32.'de verilmiştir. Patolojik prostat lezyonu, patolojik kemik lezyonu ve patolojik lenf nodları SUVmax değerleri arasında pozitif, orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Patolojik prostat lezyonu ile patolojik lenf nodu ve patolojik kemik lezyonu ile patolojik lenf nodu SUVmean değerleri arasında da pozitif, orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Patolojik prostat ve kemik lezyonları SUVmean değerleri arasında ise anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çizelge 4.31. Patolojik lezyonların SUVmax değerlerinin korelasyon analiz sonuçları

	Patolojik prostat SUVmax	Patolojik lenf nodu SUVmax	Patolojik kemik lezyonu SUVmax
Patolojik prostat SUVmax		r=0,508(orta) p<0,001	r=0,448 (orta) p=0,002
Patolojik lenf nodu SUVmax	r=0,508 (orta) p<0,001		r=0,434 (orta) p=0,003
Patolojik kemik lezyonu SUVmax	r=0,448 (orta) p=0,002	r=0,434 (orta) p=0,003	

Çizelge 4.32. Patolojik lezyonların SUVmean değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

	Patolojik prostat SUVmean	Patolojik lenf nodu SUVmean	Patolojik kemik lezyonu SUVmean
Patolojik prostat SUVmean		r=0,461 (orta) p=0,002	Korelasyon saptanmadı
Patolojik lenf nodu SUVmean	r=0,461 (orta) p=0,002		r=0,395 (orta) p=0,007
Patolojik kemik lezyonu SUVmean	Korelasyon saptanmadı	r=0,395 (orta) p=0,007	

Patolojik prostat, lenf nodu ve kemik lezyonu SUVmax ve SUVmean değerleri ile Gleason skorları ve PSA değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Çizelge 4.33.'te verilmiştir. Patolojik prostat lezyonu SUVmax ile Gleason skor derecesi ve Gleason Grade Grup arasında pozitif, zayıf (Gleason skor için $p=0,035$ ve $r=0,275$; Gleason Grade Grup için $p=0,026$ ve $r=0,290$), patolojik prostat lezyonu SUVmean ile Gleason skor ve Gleason Grade Grup arasında pozitif, orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır (Gleason skor için $p=0,014$ ve $r=0,319$; Gleason Grade Grup için $p=0,009$ ve $r=0,337$). Diğer parametrelerde anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çizelge 4.33. Patolojik lezyonların SUV değerleri ile Gleason skor derecesi, Gleason Grade Grup ve PSA değerlerinin korelasyon analizi sonuçları

	Gleason skor derecesi	Gleason Grade Grup	PSA
Patolojik prostat lezyonu SUVmax	$p=0,035$ $r=0,275$ (zayıf)	$p=0,026$ $r=0,290$ (zayıf)	Korelasyon saptanmadı
Patolojik prostat lezyonu SUVmean	$p=0,014$ $r=0,319$ (orta)	$p=0,009$ $r=0,337$ (orta)	Korelasyon saptanmadı
Patolojik lenf nodu SUVmax	Korelasyon saptanmadı	Korelasyon saptanmadı	Korelasyon saptanmadı
Patolojik lenf nodu SUVmean	Korelasyon saptanmadı	Korelasyon saptanmadı	Korelasyon saptanmadı
Patolojik kemik lezyonu SUVmax	Korelasyon saptanmadı	Korelasyon saptanmadı	Korelasyon saptanmadı
Patolojik kemik lezyonu SUVmean	Korelasyon saptanmadı	Korelasyon saptanmadı	Korelasyon saptanmadı

4.5.PSA Değeri ve Gleason Skoru Analiz Bulguları

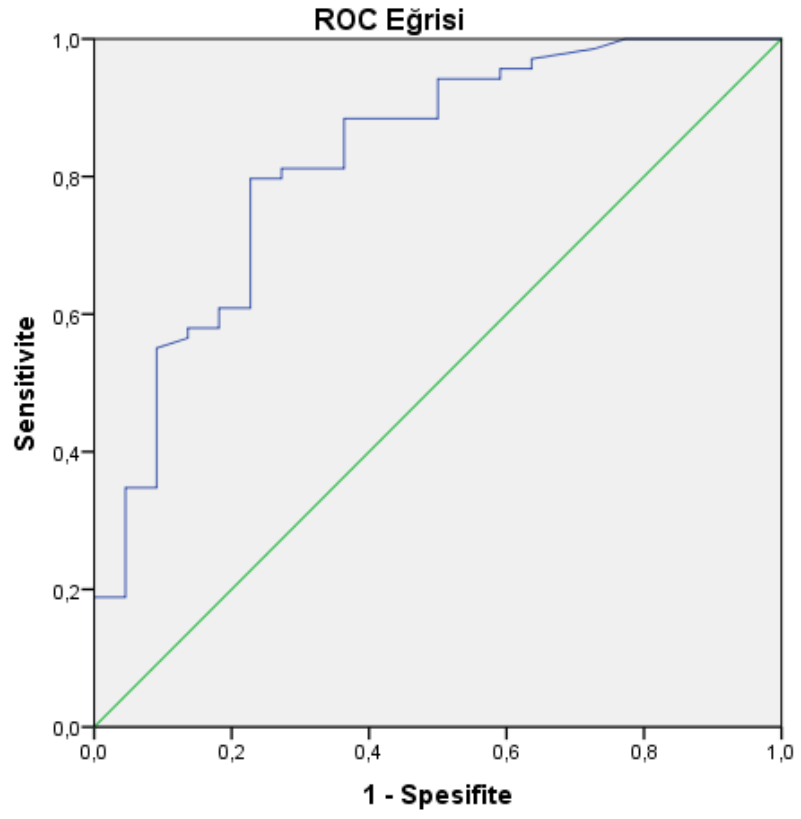
Negatif ve pozitif hasta gruplarında PSA değerleri karşılaştırıldığında, PSA değerleri pozitif grupta anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Aynı iki grupta Gleason skorları ve Gleason Grade Grup karşılaştırıldığında ise anlamlı

fark izlenmemiştir (Gleason skoru için $p=0,094$, Gleason Grade Grup için $p=0,518$). Ortanca değerler ve p değerleri Çizelge 4.34.'te verilmiştir.

Çizelge 4.34. Negatif ve pozitif grupta ortalanca PSA değerleri, Gleason skorları ile Gleason Grade Grup değerleri

	Ortanca PSA değerleri	Ortanca Gleason skorları	Ortanca Gleason Grade Grup
Negatif grup	0,27 (0,01-38)	7 (6-10)	2 (1-5)
Pozitif grup	10 (0,05-669,79)	7,5 (6-10)	4 (1-5)
p değeri	$p<0,001$	$p= 0,094$	$p= 0,518$

Negatif grupta PSA değeri bulunan 22 hasta ve pozitif grupta PSA değeri bulunan 69 hastanın PSA değerleri analiz edildiğinde negatif ve pozitif grup arasında PSA eşik değeri %79,7 duyarlılık ve %77,3 özgüllük ile 1,505 olarak izlenmiştir (EAA: 0,825, %95 Güven Aralığı: 0,721-0,928). ROC eğrisi Şekil 4.12.'de verilmiştir.



Şekil 4.12. Patolojik aktivite izlenen ve izlenmeyen grupların PSA değerleri ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

PSMA PET/BT görüntülemesinde normal organlardaki ve tümöral lezyonlardaki fizyolojik ve patofizyolojik radyofarmasötik dağılımı ve dağılımı etkileyebilecek faktörlerin farkında olmak, görüntülemeyi değerlendirirken olabilecek yanlış negatif ve yanlış pozitiflikleri azaltmak ve görüntülemenin doğruluğunu arttırmak için önemlidir. Ayrıca, çeşitli faktörlerin PSMA PET/BT’de dağılıma etkisine benzer etkiler, PSMA radyonüklid tedavisi uygulanırken de ortaya çıkabileceğinden, bu etkenlerin farkına varmak ve tedaviyi buna göre yönlendirmek tedavi etkinliğine katkı sağlayabilir.

Son yıllarda, Ga^{68} -PSMA-11 ve Ga^{68} -PSMA-I&T’nin dağılım paternini araştıran, normal organ ve dokulardaki ortalama SUV değerlerini bildiren çalışmalar mevcuttur. Prasad ve arkadaşlarının yaptığı 101 prostat kanseri hastasının Ga^{68} -PSMA-11 PET/BT görüntülerinin fizyolojik ve patofizyolojik biyodağılım açısından retrospektif olarak incelendiği çalışmada, en yüksek tutulum gösteren organlar azalan sıra ile böbrek (ortanca SUVmax: 49,6, en küçük ve en büyük değerler: 2,7–97,0), submandibular bez (ortanca SUVmax: 17,3, en küçük ve en büyük değerler: 7,5–30,4), parotis bezi (ortanca SUVmax: 16,1, en küçük ve en büyük değerler: 5,5–30,9), duodenum (ortanca SUVmax: 13,8, en küçük ve en büyük değerler: 5,8–26,9), dalak (ortanca SUVmax: 9,1, en küçük ve en büyük değerler: 3,8–36,7) ve lakrimal bez (ortanca: 7,5, en küçük ve en büyük değerler: 3,0–25,9) olarak bildirilmiştir (4). Çalışmamızda fizyolojik biyodağılım ve ortalama SUV değerleri belirtilen çalışmaya benzer şekilde izlenmiş olup, en yüksek tutulum ve aktivite gösteren organlar azalan sıra ile böbrek korteksi (ortanca SUVmax: 46,62, en küçük ve en büyük değerler: 16,55–89,63), mesane lümeni (ortanca SUVmax: 22,23, en küçük ve en büyük değerler: 0,64–158,96), submandibular bez (ortanca SUVmax: 16,83, en küçük ve en büyük değerler: 3,48–32,98), parotis bezi (ortanca SUVmax: 17,33, en küçük ve en büyük değerler: 4,6–31,44), lakrimal bez (ortanca SUVmax: 12,87, en küçük ve en büyük değerler: 0,83–28,86), jejunum (ortanca SUVmax: 11,77, en küçük ve en büyük değerler: 1,67–30,81) ve dalakta (ortanca SUVmax: 8,82, en küçük ve en büyük değerler: 3,2–19,39) izlenmiştir.

Demirci ve arkadaşlarının yaptığı rezidü veya metastatik hastalık izlenmeyen 40 prostat kanseri hastanın dahil edildiği çalışmada, en yüksek Ga⁶⁸-PSMA-11 tutulumu izlenen organlar azalan sıra ile renal korteks (ortalama±SS SUVmax: 55,6±23,0), duodenum (ortalama±SS SUVmax: 18,3±6,6), jejunum (ortalama±SS SUVmax: 14,7±7,4), parotis bezi (ortalama±SS SUVmax: 19,6±6,5), submandibular bez (ortalama±SS SUVmax: 19,6 ortalama±SS SUVmax: 5,3), dalak (ortalama±SS SUVmax: 13,5±5,9) ve lakrimal bezde (ortalama±SS SUVmax: 11,4±4,1) izlenmiştir (5). Sıralamada birtakım küçük farklılıklar olsa da en yüksek tutulum görülen organlar ve SUVmax değerleri çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda böbrek korteksi ortalama±SS SUVmax değerleri 46,59±14,77, submandibular bez ortalama±SS SUVmax değerleri 17,33±4,79, parotis bezi ortalama±SS SUVmax değerleri 17,14±4,91, lakrimal bez ortalama±SS SUVmax değerleri 12,94±4,86, jejunum ortalama±SS SUVmax değerleri 12,56±4,95 ve dalak ortalama±SS SUVmax değerleri 9,37±3,23 şeklinde izlenmiştir.

PSMA-I&T ile yapılmış biyodağılım çalışmalarına bakınca, PSMA PET/BT'de patolojik aktivite izlenmeyen 34 prostat kanseri hastasında yapılmış bir çalışmada, en yüksek SUVmax değerleri azalan sıra ile böbreklerde (sağ 59.86±15.53, sol 59.61±16.2), submandibular bez (sağ 21.21±6.25, sol 21.2±6.3) ve parotis bezinde (sağ 22.23±7.34, sol 20.6±7.9), mesanede (18.51±11.1), jejunum-ileumda (13.03±4.35), lakrimal bezde (sağ 11.81±5.17, sol 10.31±5), duodenumda (10.98±4.13), dalak (9,59±4,35), karaciğer (8,39±1,34) ve transvers kolonda (7.46±3.12) izlenmiştir. PSMA-11 PET/BT biyodağılımı ile karşılaştırmada, kan havuzunda daha yüksek, karaciğerde ise daha düşük aktivite izlenmiştir (6). Çalışmamız PSMA-617 PET/BT ile yapılmıştır, patolojik aktivite olan ve olmayan PET/BT dağılım SUV değerleri birlikte değerlendirildiğinde de sadece patolojik aktivite izlenmeyen PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde de çalışmamızda benzer dağılım izlenmiştir. PSMA I&T ile yapılan çalışmayla karşılaştırmada sıralamada minimal farklılıklar olsa da en çok tutulum gösteren organlar ve SUV değerleri oldukça benzerlik göstermektedir. Karaciğer (ortalama SUVmax 7,96±2,58) ve kan havuzu (ortalama SUVmax 3,08±0,92) değerleri de PSMA I&T PET/BT'de izlenen değerlere (karaciğer ortalama SUVmax

8,39±1,34, kan havuzu ortalama SUVmax 3,37±0,92) oldukça yakın olup, PSMA-11 PET/BT dağılımı ile karşılaştırıldığında benzer şekilde karaciğerde daha düşük tutulum, kan havuzunda ise daha yüksek tutulum izlenmiştir.

Ga⁶⁸-PSMA-617 ile 19 prostat kanseri hastasında yapılan çalışmada, enjeksiyon sonrası farklı sürelerde alınan görüntülerde dağılım ile tutulumlar karşılaştırılmış ve dozimetri çalışması yapılmıştır (8). Çalışmada enjeksiyondan sonra 1. ve 3. saatte alınan görüntülerde, en çok tutulum azalan sıra ile böbreklerde, tükürük bezlerinde, lakrimal bezde, ince bağırsakta, dalak ve karaciğerde izlenmiş olup bu bulgular çalışmamızla benzerdir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, Ga⁶⁸-PSMA-617 ile yapılmış geniş hasta grubuna sahip fizyolojik ve patofizyolojik dağılımı inceleyen ilk çalışmadır.

Patolojik aktivite tutulumu göstermesi klinik olarak önemli olan lenf nodu ve kemik dokusunda normal fizyolojik tutulumlar incelendiğinde, mediastinal lenf nodu ve iliak kemik SUV değerleri pozitif ve negatif grup arasında ve pozitif grupta alt gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Fizyolojik tutulum SUV değerleri aralığını ve farklı laboratuvar ile klinik faktörlerin fizyolojik lenf nodu ve kemik tutulumunda anlamlı farka neden olmadığını göstermemiz patolojik lenf nodu ve kemik lezyonlarını tanımada faydalı olabilir.

İn vitro çalışmalara dayanarak, ADT'nin PSMA ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (87) (88). ADT'nin klinik uygulama üzerinde etkisi olduğu bilinmesine rağmen, görüntüleme uzmanları arasında fikir birliği yoktur. Yayınlanan makalelerin çoğunda ADT'nin PSMA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmesine rağmen kısa veya uzun dönem ADT, kastrasyona dirençli veya duyarlı hastalık faktörlerine bağlı olarak farklı sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur (89). Ettala ve arkadaşları tarafından 9 tedavi görmemiş prostat kanseri hastasının Ga⁶⁸-PSMA-11 PET/MR görüntüleri üzerinde yapılan prospektif çalışmada, ADT sonrası 3-4. haftada kemik metastazlarında daha belirgin olan (SUVmax değerlerinde ortalama %77 artış) heterojen PSMA tutulumu artışı izlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca ilk kez tümör dokusu dışında fizyolojik PSMA tutulumu gösteren organ ve dokulardaki tutulumu ADT'nin etkisi incelenmiştir. Bunlardan en çok PSMA tutulumu artışı gösterenler submandibular bez ve parotis

bezi olmuşken; böbrek, karaciğer ve sublingual bezlerde de daha az da olsa artış izlenmiştir (90). Çalışmamızda, Ga⁶⁸-PSMA PET/BT'de patolojik aktivite izlenen (pozitif) grupta ADT alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, patolojik kemik lezyonu SUVmax ve SUVmean değerleri literatürle benzer olarak anlamlı daha yüksek izlenmiştir. Ancak submandibular bez ve böbrek korteksi SUVmax ve SUVmean değerleri, hem ADT almayan grup hem de patolojik aktivite izlenmeyen (negatif) grup ile karşılaştırmada ADT alan grupta anlamlı daha düşük olarak izlenmiştir. Patolojik prostat lezyonu ve patolojik lenf nodları için anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda, bahsedilen prospektif çalışmadan farklı olarak aynı hastalar üzerinden değil ADT alan ve almayan farklı hastalar üzerinden ve tedavi ile PET/BT arası süre farkı dikkate alınmadan değerlendirme yapılmıştır. Farklı sonuçların nedeni bunlar olabilir.

Pozitif grupta ADT alan ve almayan hasta grupları ile ADT alan grup ve negatif grup karşılaştırıldığında her iki karşılaştırmada da; ADT alan hasta grubunda diğer gruplara göre testis SUVmax ve SUVmean değerleri daha düşük olarak izlenmiştir. Medikal kastrasyon, testiküler atrofiye neden olmaktadır; testis boyutları ve ağırlığı azalmaktadır. ADT almış hastaların testis histolojisine bakıldığında, fibrosklerotik ve atrofik değişiklikler izlenmiştir (91). SUV değerlerinde izlenen değişikliğin bu duruma bağlı olabileceği düşünülmüştür. ADT sonrası testis PSMA ekspresyonu durumu in vitro veya benzer in vivo çalışmalarla konfirme edilebilir.

Patolojik aktivite izlenen hasta grubunda, prostat bezine radyoterapi alan ve almayan hasta grupları karşılaştırıldığında, normal prostat dokusunda SUVmax ve SUVmean değerlerinin radyoterapi alan grupta anlamlı daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu sonucun, radyoterapinin inflamatuvar etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, radyoterapi ile PET/BT arasındaki süre dikkate alınmamıştır. Bu nedenle, bu sonucun doğruluğu ve nedeni daha geniş hasta gruplarında incelenebilir. Ancak, radyoterapi sonrası normal prostat dokusu SUV değerlerinin yüksek izlenmesi, radyoterapi sonrası lokal nüks değerlendirilmesini etkileyebileceğinden bu bulgu dikkate alınmalıdır. Ayrıca, hedef doku dışında

periferinde bulunan diğer dokularda fizyolojik tutulum değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamış olması da akılda bulundurulmalıdır.

Pozitif grupta serum kreatinin değerleri yüksek ve normal olan hastaları karşılaştırdığımızda, mesane lümeni SUVmax ve SUVmean değerlerinin serum kreatinin değerleri yüksek grupta normal gruba göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Aynı sonuç, pozitif grup içerisinde serum kreatinin değeri yüksek olan alt grup ile negatif grup SUV değerlerini karşılaştırdığımızda da saptanmıştır. Bu durumun, serum kreatinin değeri yüksek olan hastalarda mevcut böbrek fonksiyonu azalmasına bağlı aynı süre içerisinde filtrasyondan geçen plazma miktarı azaldığından, radyofarmasötik idrarda atılımının azalmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, serum kreatinin değeri yüksek hastalar ile negatif grup karşılaştırıldığında böbrek korteksi SUVmax ve SUVmean değerlerinin serum kreatinin değeri yüksek olan hasta grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, bu sonucun serum kreatinin değeri yüksek hastalarda mevcut böbrek fonksiyonu azalmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bunların dışında, pozitif grupta serum kreatinin değeri yüksek ve normal alt gruplar karşılaştırıldığında, submandibular bez SUVmax ve SUVmean değerlerinin, karaciğer ve kan havuzu SUVmean (otomatize) değerlerinin serum kreatinin değeri yüksek olan grupta anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçların sebebinin, serum kreatinin değeri yüksek olan hastalarda böbrek fonksiyonu azalmasına sekonder radyofarmasötik atılımı azalacağından, aynı sürede vücutta kalan radyofarmasötik miktarı artmasına bağlı aktivite tutulumu artışı olabileceği düşünülmüştür. Ancak, çalışmamızda serum kreatinin değeri yüksek hasta sayısının az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Serum LDH seviyesi, tümör yükü ile koreledir; tümörün büyümesini ve invaziv potansiyelini yansıttığı düşünülmektedir. Artmış LDH, prostat kanseri dahil birçok solid tümörde prognostik bir tümör belirteci olabilir (92). Çalışmamızda pozitif grupta serum LDH değerleri normal ve yüksek olan hastalar kemik metastazı açısından incelendiğinde, serum LDH değeri normal olan grupta hastaların %45,2'sinde kemik metastazı izlenmezken, %45,2'sinde multipl kemik metastazı izlenmiştir. Serum LDH değeri yüksek olan grupta ise hastaların

%20,8'inde kemik metastazı izlenmezken, %66,7'sinde multipl kemik metastazı izlenmiştir. Multipl kemik metastazı yüzdesinin serum LDH değeri yüksek olan hastalarda daha yüksek olması, serum LDH değeri ile tümör yükü korelasyonunu desteklemektedir.

Tümör yükü, tümör çalma etkisi nedeniyle normal organlardaki radyofarmasötik biyodağılımını etkileyebilir. 135 hastada evreleme amacıyla yapılan Ga⁶⁸-PSMA-11 PET/BT görüntüleri üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek tümör yükü olan hastalarda normal doku ve organlardaki radyoaktif madde tutulumunun %58-64 oranında azaldığı bildirilmiştir. Tümör yüküne bağlı radyofarmasötik tutulumu değişimi özellikle böbrekler, tükürük bezleri ve lakrimal bezlerde izlenmiştir (93). Çalışmamızda, pozitif grupta serum LDH değeri yüksek olan hasta grubu ile negatif grup organ SUV değerleri karşılaştırıldığında; submandibular bez SUVmax ve SUVmean, karaciğer SUVmean (otomatize), serebellum, meme ve testis SUVmax ve SUVmean değerleri negatif grupta anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, pozitif grupta serum LDH değeri yüksek ve normal olan alt grupların organ SUV değerleri karşılaştırıldığında; kan havuzu SUVmean (otomatize) ve kas SUVmax ve SUVmean değerleri LDH değeri yüksek olan alt grupta daha düşük olarak izlenmiştir. Her iki analizde de LDH değeri yüksek olan alt grupta belirtilen SUV değerlerinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuçların, serum LDH değeri yüksek olan hastalarda mevcut yüksek tümör yüküne bağlı tümör çalma etkisi ile normal organlardaki radyofarmasötik tutulumunun etkilenmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu sonuçlar, yüksek tümör yükü olan hastalarda Lu¹⁷⁷-PSMA tedavisinin böbrek ve tükürük bezleri gibi doz kısıtlayıcı organlardaki yan etkiler belirgin hale gelmeden tolere edilebilir daha yüksek aktivitelerde uygulanma ihtimali olduğunu düşündürülebilir.

Uprimny ve arkadaşlarının yaptığı 90 evreleme prostat kanseri hastasından oluşan çalışmada, lenf nodu metastazı olan hastalarda, olmayan hastalara göre primer tümör SUVmax değerlerinin anlamlı daha yüksek izlendiği bildirilmiştir (84). Çalışmamızda da benzer şekilde, patolojik aktivite izlenen hastalar içerisinde patolojik lenf nodu olan (43 hasta) ve olmayan (63 hasta) gruplar arasında yapılan

analizde, prostat lezyonu SUVmax ve SUVmean değerleri lenf nodu metastazı olanlarda olmayanlara göre anlamlı daha yüksek izlenmiştir (SUVmax ortalama±SS: 23,82±19,03; 16,82±13,75, p=0,017, SUVmean ortalama±SS: 13,92±11,52; 9,32±7,77, p=0,008). Evreleme hasta grubunda bahsedilen çalışmada izlenen benzer sonuç; evreleme, tedavi yanıtı ve yeniden evreleme hastalarının bulunduğu çalışmamızda da benzer olarak gösterilmiştir. Aynı sonuçlar kemik metastazı olan ve olmayan gruplar arasında bahsedilen çalışmada ve bizim çalışmamızda izlenmemiştir. Bu sonuçlar, hematogen ve lenfojen metastaz yapan primer tümörler arasındaki farklılıktan kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmamızda, lenf nodu metastazı durumuna göre patolojik prostat lezyonu için SUVmax ve SUVmean eşik değerler 12,385 ve 6,945 olarak saptanmıştır (SUVmax eşik değeri için %76,7 sensitivite, %54 spesifite, EAA: 0,636; SUVmean eşik değeri için %74,4 sensitivite, %50,8 spesifite, EAA: 0,653).

Çağlar ve arkadaşlarının yaptığı 90 yeni tanı almış veya rekürren prostat kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada, Ga⁶⁸ –PSMA PET/BT’de izlenen kemik metastazı bölge sayısı ile serum ALP değerleri arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,697, p<0,001) (94). Çalışmamızda ise, Ga⁶⁸ –PSMA PET/BT görüntülemesinde patolojik kemik lezyonu olan hastalarda, serum ALP değeri normal olan 16 hasta ve yüksek olan 18 hastanın patolojik kemik lezyonu SUVmax ve SUVmean değerleri incelendiğinde, serum ALP değeri yüksek olan grupta SUVmax ve SUVmean değerlerinin anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır (SUVmax ortalama±SS: 32,18±24,5; 17,44±10,9, p=0,023, SUVmean ortalama±SS: 18,56±16,63; 8,77±5,84, p=0,003). Serum ALP değeri ile kemik metastazlarındaki PSMA ekspresyonu arasındaki korelasyon daha büyük hasta sayılarına sahip çalışmalarla araştırılabilir. Bahsedilen çalışmadaki gibi kemik metastazı bölge sayısı ile serum ALP değeri korelasyonu değerlendirilmemiştir. Ancak çalışmamızda, pozitif grupta kemik metastazı olan ve olmayan hastalar arasında serum ALP değerleri incelendiğinde, kemik metastazı olan grupta anlamlı daha yüksek izlenmiştir (serum ALP değerleri ortalama±SS: 213,69±231,47; 70,5±17,99, p=0,001). Bu sonuçlar da göstermiştir ki, serum ALP prostat kanseri hastalarında kemik tutulumunu tahmin etmede klinisyene güvenilir ek bilgi sağlayan etkili belirteç olabilir. Ayrıca, pozitif grupta

serum ALP değeri yüksek ve normal olan alt gruplar ve serum ALP değeri yüksek olan alt grup negatif grup ile karşılaştırıldığında, fizyolojik iliak kemik SUV değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Dolayısıyla, serum ALP değeri yüksekliği fizyolojik kemik tutulumunda anlamlı farka neden olmaksızın metastatik kemik tutulumu ihtimalini göstermektedir.

Bunlar dışında, pozitif grup içerisinde alt gruplar arasında ve alt gruplar ile negatif grup arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanan diğer organ ve doku SUV değerleri ile ilgili mevcut koşullarda ilişki kurulamamıştır. Daha ileri analiz ve daha geniş çalışmalarla aydınlatılabilir.

Biyopsi ile prostat kanseri tanısı almış 21 hastada RP öncesi yapılan Ga⁶⁸-PSMA PET/BT bulguları ile RP sonrası histopatolojik bulguların 6 segment modeli bazında incelendiği çalışmada, histopatolojik sonucu kanser dokusu ile uyumlu olan segmentlerin SUVmax değerlerinin, histopatolojik sonucu tümör açısından negatif olan segmentlerin SUVmax değerlerinden anlamlı daha yüksek olduğu izlenirken, histopatolojik pozitif ve negatif segmentleri ayırt etmek için ROC analizi sonucunda en uygun SUVmax eşik değerinin 6,5 (%67 duyarlılık, %92 özgüllük, EAA: 0,84) olduğu bildirilmiştir (95). Çalışmamızda, histopatolojik konfirmasyon sağlanamamış olsa da, patolojik olarak değerlendirilen 106 prostat lezyonu SUVmax değerleri ile normal olarak değerlendirilen 160 prostat dokusu SUVmax değerleri analiz edildiğinde, en uygun SUVmax eşik değeri 6,945 (%89,6 duyarlılık, %98,1 özgüllük, EAA:0,982) olarak izlenmiş olup histopatolojik konfirmasyonu mevcut bahsedilen çalışma ile benzerdir.

Patolojik lezyonların SUV değerleri incelendiğinde; primer tümör lezyonu, lenf nodu metastazı ve kemik metastazı SUV değerleri arasında anlamlı fark izlenen ve izlenmeyen çalışmalar mevcuttur. Ceci ve arkadaşlarının 70 rekürren prostat kanseri hastası ile yaptıkları bir çalışmada; 8 prostat tümörü lezyonu (ortalama SUVmax: 13,36), 111 metastatik lenf nodu (ortalama SUVmax: 15,88) ve 10 metastatik kemik lezyonu (ortalama SUVmax: 16,1) SUV değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (96). Yine benzer şekilde Afshar-Oromieh ve arkadaşlarının yaptığı 319 rekürren prostat kanseri hastanın dahil edildiği

çalışmada; 72 prostat kanseri lezyonunun (ortalama SUVmax: 11), 328 metastatik lenf nodunun (ortalama SUVmax: 14,2) ve 359 metastatik kemik lezyonunun (ortalama SUVmax: 14,3) SUV değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (85). Yine aynı departmandan yapılan daha küçük hasta gruplu çalışmada ise; 3 prostat kanseri lezyonu (ortalama SUVmax: 8,6), 39 metastatik lenf nodu (ortalama SUVmax:12,3) ve 8 metastatik kemik lezyonu (ortalama SUVmax: 17,8) arasında anlamlı fark izlenmiş olup, kemik metastazlarında anlamlı daha yüksek SUVmax değeri bildirilmiştir (8). Çalışmamızda ise; 106 patolojik prostat lezyonu (ortalama±SS SUVmax: 19,65±16,38), 73 patolojik lenf nodu (ortalama±SS SUVmax: 24,18±25,66), 87 patolojik kemik lezyonu (ortalama±SS SUVmax: 26,09±19,9) arasında yapılan analizde; patolojik kemik lezyonunun, prostat lezyonundan anlamlı daha yüksek SUVmax değerine sahip olduğu saptanmıştır. Prostat lezyonu sayısı literatüre göre kabul edilebilir düzeyde olmasına rağmen, lenf nodu ve kemik lezyonu sayıları, patolojik izlenen hastalarda sadece en yüksek SUVmax değerine sahip metastatik lezyonun değerlendirmeye alınması nedeniyle düşük izlenmektedir. Daha geniş hasta ve lezyon sayıları ile yapılacak çalışmalar hangi lezyon türünün daha çok PSMA eksprese ettiğini göstermek için gereklidir.

Koerber ve arkadaşlarının yaptığı 104 yeni tanı almış, tedavi almamış prostat kanseri hastasının dahil edildiği bir çalışmada; intraprostatik tümör ilişkili tutulumların klinik parametrelerle korelasyonu incelendiğinde, PSA değerleri <10 ng/ml, 10-20 ng/ml ve >20 ng/ml olan hastaların prostat tümörü SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0.001$). Benzer şekilde, Gleason skorları 6 ve 7 olan grup ile 8, 9 ve 10 olan grup arasında ve Gleason skorları ile Gleason Grade Grupları gruplanmadan ayrı ayrı değerlendirildiğinde SUVmax değerlerinde anlamlı farklılık bildirilmiştir (Her grupta için $p<0.001$) (97). Uprimny ve arkadaşlarının yaptığı, TRUS biyopsi ile tanı almış ve tedavi almamış 90 prostat kanseri hastasında primer tümör PSMA tutulumu ve Gleason skor ile PSA değerleri ilişkisini incelendiği çalışmada; Gleason skoru 6 ve 7 olan grupta primer tümör SUVmax değerleri Gleason skoru >7 olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olarak izlenmiştir ($p<0,001$). Aynı çalışmada, primer tümör SUVmax değerleri, PSA < 10 ng/ml olan grupta, PSA $\geq$ 10 ng/ml olan gruptan anlamlı daha

düşük izlenmiştir ($p<0,001$) (84). Çalışmamızda ise benzer ilişkilere bakıldığında Gleason skor değerleri, diferansiyasyon derecelerine göre Gleason 6 (iyi diferansiye), Gleason 7 (orta diferansiye) ve Gleason 8, 9 ve 10 (kötü diferansiye) olarak gruplandırıldığında; iyi diferansiye grupta, kötü diferansiye gruba göre anlamlı daha düşük SUVmax ve SUVmean değerleri izlenmiştir (SUVmax değerleri ortalama $\pm$ SS: 12,3 $\pm$ 8,7; 21,22 $\pm$ 13,97, $p=0,021$, SUVmean değerleri ortalama $\pm$ SS: 6,71 $\pm$ 3,92; 13,39 $\pm$ 11,58, $p=0,015$). Böylelikle, literatürde de bildirilen daha yüksek dereceli malignitelerdeki daha yüksek PSMA tutulumu eğilimi çalışmamızda da gösterilmiştir. PSA değerleri alt grupları arasında patolojik prostat lezyonu SUV değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Son yıllarda, Ga⁶⁸-PSMA PET/BT'nin rekürren prostat kanseri hastalarındaki rolünü inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Eiber ve arkadaşlarının 248 RP sonrası biyokimyasal nüks izlenen prostat kanseri hastasını dahil ettiği retrospektif bir çalışmada, Ga⁶⁸ işaretli PSMA PET/BT görüntülemesinde pozitif bulgu izlenen ve izlenmeyen hasta grupları arasında PSA değerlerinde anlamlı fark izlenmiştir. Pozitif bulgu izlenen hasta grubunda PSA değerleri anlamlı daha yüksek olarak bildirilmiştir (98). Benzer sonuçlar, rekürrens gösteren prostat kanseri hastalarında yapılan farklı hasta sayıları içeren diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (8) (96) (99) (85). Çalışmamız, sadece rekürrens gösteren prostat kanseri hastalarından değil, evreleme ve tedavi yanıtı nedeniyle PSMA PET/BT yapılan hastalardan da oluşan grupta, bahsedilen çalışmalarla benzer şekilde PET/BT'de patolojik aktivite izlenen ve izlenmeyen hasta gruplarında PSA değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak patolojik aktivite izlenen grupta daha yüksek olduğunu göstermiştir (sırasıyla pozitif ve negatif grup ortalama $\pm$ SS, ortanca, en küçük ve en büyük değerler; 3,76 $\pm$ 8,73, 0,27(0,01-38); 50,93 $\pm$ 120,99, 10(0,05-669,79), $p<0,001$). Çalışmamıza benzer şekilde; evreleme, yeniden evreleme/takip ve biyokimyasal rekürrens gösteren 415 hastadan oluşan heterojen grupta yapılan bir çalışmada, pozitif ve negatif Ga⁶⁸-PSMA PET/BT görüntülemesi olan gruplarda PSA değerleri istatistiksel anlamlı olarak pozitif grupta daha yüksek izlenmiştir (100). PSA artışı genellikle progresif hastalığı gösterdiğinden bu sonuçlar, beklenen bir neticedir. Belirtilen çalışmalarda pozitif

ve negatif Ga⁶⁸- PSMA PET/BT bulguları olan hasta grupları arasındaki PSA eşik değeri için ROC analizi yapıldığında; 70 rekürrens gösteren prostat kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada PSA eşik değeri 0,83 (EAA: 0,868) (96); 109 rekürrens gösteren hastanın katıldığı çalışmada ise 0,67 (%95,6 duyarlılık ve %83,3 özgüllük, EAA: 0,952) (99); 415 hastanın dahil edildiği evreleme, takip ve biyokimyasal rekürrens nedeniyle yapılan PET/BT görüntülemelerini içeren çalışmada ise 1,16 (%77 duyarlılık ve %75 özgüllük, EAA: 0,805) olarak bildirilmiştir (100). Çalışmamızda, 22 patolojik aktivite izlenmeyen, 69 patolojik aktivite izlenen Ga⁶⁸- PSMA PET/BT görüntülemesinin ait olduğu hastaların PSA değerleri ile yapılan ROC analizi sonucunda; PSA eşik değeri %79,7 duyarlılık ve %77,3 özgüllük ile 1,505 olarak izlenmiştir (EAA: 0,825). Çalışmamızda izlenen PSA eşik değeri; diğer çalışmalardaki değerlerden yüksek izlense de, hasta sayısının kabul edilebilir düzeyde olduğu ve hasta grubunun çalışmamızla benzer şekilde heterojen izlendiği Dadgar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Afshar-Oromieh ve arkadaşlarının yaptığı prostat kanseri rekürrensi nedeniyle Ga⁶⁸- PSMA-11 PET/BT yapılan 1007 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada, PET/BT’de pozitif bulgu saptanan ve saptanmayan hasta grubu Gleason skorları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (101). Yapılan çoğu çalışmada benzer sonuçlar bulunsa da (85) (99) (83), PET/BT’de pozitif bulgu saptanan ve saptanmayan hasta grubu Gleason skorları arasında anlamlı fark bildirilen çalışmalar da mevcuttur (98) (100). Bizim çalışmamızda ise, literatürdeki geniş hasta gruplarının dahil edildiği çok sayıda çalışmada bildirilene benzer şekilde patolojik aktivite izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında Gleason skorları ve Gleason Grade Grupları açısından anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla negatif ve pozitif grup ortanca Gleason skoru: 7 (6-10) ve 7,5 (6-10); p=0,094, Gleason Grade Grup ortanca değerleri sırasıyla: 2 (1-5) ve 4 (1-5); p=0,518).

Çalışmamız retrospektif çalışma olduğundan birtakım sınırlılıkları mevcuttur. Patolojik olduğu kanısına varılan lezyonların histopatolojik doğrulaması olmaması, dış merkezde takipli hastaların sadece görüntüleme için merkezimize gelmesi nedeniyle her hastanın laboratuvar ve klinik verilerine ulaşılamaması bu

sınırlılıklar arasındadır. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı fazla olmasına rağmen gruplamalar nedeniyle bazı alt gruplarda hasta sayısı az olabilir.



6. SONUÇLAR

Ga⁶⁸-PSMA-617-PET/BT görüntülemesi yapılan geniş hasta grubunda PSMA-617'nin fizyolojik ve patofizyolojik biyodağılımını ve bazı klinik, laboratuvar ve histopatolojik parametrelerin biyodağılıma etkisi olup olmadığını incelediğimiz çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre; PSMA-617, PSMA-11 ve PSMA-I&T ile görüntü değerlendirmesini belirgin etkilemeyen küçük farklılıklar dışında benzer biyodağılım göstermektedir.

Mediastinal lenf nodu ve iliak kemik fizyolojik tutulumları incelendiğinde, negatif ve pozitif gruplar arasında ve farklı histopatolojik, laboratuvar ve klinik faktörlere göre ayrılan gruplar arasında SUV değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Lenf nodu ve kemik lezyonlarında fizyolojik/patolojik ayrımı yapmada, fizyolojik tutulumlarının farklı faktörlerden etkilenmediğini bilmemiz faydalı olabilir.

ADT'nin PSMA ekspresyonu üzerinde etkileri olduğu bilindiğinden PSMA PET/BT'de radyofarmasötik dağılımı üzerinde de etkili olması beklenmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlara göre, ADT alan grupta kemik metastazı SUV değerleri daha yüksek izlenmiştir. Submandibular bez ve böbrek korteksi SUV değerleri ise daha düşük izlenmiştir. Fizyolojik tutulum gösteren organlar ve patolojik lezyonlar üzerindeki ADT'nin olası etkisi görüntüleme öncesi tedavi planlamasını etkileyeceğinden önemli olabilir ve sonuçların geniş prospektif çalışmalarla konfirme edilmesi faydalı olacaktır.

Radyoterapi alan hasta grubunda ise normal prostat dokusu SUV değerleri daha yüksek izlenmiştir. Bu sonuç, inflamatuvar bulgulara bağlı olabilir ve radyoterapi sonrası lokal nüks değerlendirmesi açısından önemlidir. Bunun dışında, hedef doku periferindeki dokularda fizyolojik tutulum değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Serum LDH değeri yüksekliği tümör yükü ile ilişkili olduğundan ve tümör yükü, tümör çalma etkisine bağlı biyodağılımda değişiklikler oluşturabileceğinden, serum LDH değerlerine bağlı biyodağılımda farklılıklar

olabileceği düşünülmüştür. Submandibular bez, serebellum, meme, testis, kas SUVmax ve SUVmean değerleri ile karaciğer ve kan havuzu SUVmean (otomatize) değerleri serum LDH değeri yüksek olan hasta grubunda düşük olarak izlenmiştir. Bu sonuçlar, yüksek tümör yükü olan hastalarda özellikle tedavi yanıtını değerlendirmede önemli olabilir. Ayrıca, radyonüklid tedavi verilecek hastalarda da dağılım üzerine benzer şekilde etki edebileceğinden tedavi dozu-yan etki ilişkisinde farklara yol açabilir.

Böbrek fonksiyonlarının azalması radyofarmasötik atılımını etkileyeceğinden biyodağılımda değişikliklere yol açabilir. Bu değişiklikler çalışmamızda, serum kreatinin değerleri yüksek olan hasta grubunda submandibular SUVmax ve SUVmean değerleri ile karaciğer ve kan havuzu SUVmean (otomatize) değerlerinin daha yüksek olması, mesane ve böbrek korteksi SUV değerlerinin ise daha düşük olması olarak ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda prostat, lenf nodu ve kemik lezyonları için fizyolojik/patolojik ayırım değerlendirmesine katkı sağlayacak SUV eşik değerleri belirlenmiştir. Primer prostat lezyonu için SUVmax eşik değeri 6,945, lenf nodu metastazı için 4,72, kemik metastazı için 4,25 olarak saptanmıştır. Bu SUV değerlerinin üzerinde olan lezyonlarda fizyolojik tutulumla sekonder olma ihtimali azalmaktadır. Ayrıca, patolojik prostat lezyonu SUV değerleri Gleason skoru 8, 9 ve 10 olan kötü diferansiye grupta Gleason skoru 6 olan iyi diferansiye gruba göre daha yüksek olarak izlenmiştir. PSA değerlerine göre oluşturulan alt gruplar arasında ise patolojik prostat lezyonu SUV değerlerinde farklılık saptanmamıştır.

Pozitif grupta, negatif gruba göre PSA değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Pozitif ve negatif grup arasında PSA eşik değeri 1,505 olarak saptanmıştır. PSA değeri bu değerin üzerinde olan hastalarda PET/BT görüntülemesi değerlendirilirken nüks/metastaz açısından daha dikkatli olunmalıdır.

7. ÖZET

Çalışmamızın amacı, prostat kanseri hastalarında Ga^{68} -PSMA-617-PET/BT’de tutulum gösteren organ ve dokular, primer prostat tümörü, lenf nodu ve kemik metastazlarındaki tutulum aralığını saptayarak radyofarmasötüğün (Ga^{68} -PSMA-617) fizyolojik ve patofizyolojik dağılımını belirlemek ve biyodağılımda klinik ve laboratuvar bulgulara göre görüntü değerlendirmeyi etkileyecek farklılıklar olup olmadığını araştırmaktır. Ayrıca, primer tümörü normal prostat dokusundan, metastatik lenf nodu ve kemik lezyonlarını fizyolojik tutulumdan ayırt etmek için eşik değerler belirlemek amaçlanmıştır.

Ocak 2018- Mayıs 2018 tarihlerinde bölümümüzde Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanseri tanısı almış 229 hasta retrospektif olarak incelendi. Ga^{68} -PSMA PET/BT görüntülemesinde patolojik aktivite tutulumu izlenmeyen (negatif grup) ve patolojik aktivite tutulumu izlenen (pozitif grup) hastaların organ ve dokularının SUV değerleri karşılaştırıldı. Pozitif grup içerisinde Gleason skor gruplamasına, PSA değerlerine, görüntüleme öncesi alınan tedavilere, metastatik duruma, ALP değerlerine, LDH değerlerine ve serum kreatinin değerlerine göre alt gruplar oluşturuldu. Pozitif grup içerisindeki bu alt gruplardaki hastaların organ, doku ve patolojik lezyonlarının SUV değerleri alt gruplarda kendi arasında karşılaştırıldı. Ayrıca pozitif grup içerisindeki alt gruplar, negatif grup ile karşılaştırıldı.

PSMA-617, PSMA-11 ve PSMA-I&T ile görüntü değerlendirmesini belirgin etkilemeyen küçük farklılıklar dışında benzer biyodağılım göstermektedir. Lenf nodu ve kemikte fizyolojik tutulumları değerlendirmek amacıyla mediastinal lenf nodu ve iliak kemik SUV değerleri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. ADT alan grupta, kemik metastazı SUV değerleri daha yüksek izlenmiş olup submandibular bez ve böbrek korteksi SUV değerleri ise daha düşük izlenmiştir. RT alan hasta grubunda ise normal prostat dokusu SUV değerleri daha yüksek izlenmiştir. Submandibular bez, serebellum, meme, testis, kas SUVmax ve SUVmean değerleri ile karaciğer ve kan havuzu SUVmean (otomatize) değerleri serum LDH değeri yüksek olan hasta grubunda düşük olarak

izlenmiştir. Serum kreatinin değerleri yüksek olan hasta grubunda, submandibular SUVmax ve SUVmean değerleri ile karaciğer ve kan havuzu SUVmean (otomatize) değerleri daha yüksek izlenmekle birlikte mesane ve böbrek korteksi SUV değerleri ise daha düşük olarak saptanmıştır.

Primer prostat lezyonu için SUVmax eşik değeri 6,945, lenf nodu metastazı için 4,72, kemik metastazı için 4,25 olarak saptanmıştır. Pozitif grupta, negatif gruba göre PSA değerleri daha yüksek izlenmiş olup iki grup arasında PSA eşik değeri 1,505 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, PSMA-617 görüntülemeye kullanılan diğer PSMA ligandları ile benzer biyodağılım göstermektedir. Prostat kanserinde en çok metastaz izlenen lenf nodu ve kemik dokusu fizyolojik tutulum değerleri, incelediğimiz faktörlerden etkilenmemektedir. RT alan hastalarda normal prostat dokusu SUV değerlerinin artabileceği, ADT alan hastalarda patolojik ve fizyolojik tutulum gösteren organların PSMA ekspresyonu değişimine bağlı tutulumlarının farklılık gösterebileceği ve tümör yükünün biyodağılımı etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Ga⁶⁸-PSMA PET/BT, biyodağılım, prostat kanseri, fizyolojik dağılım, patofizyolojik dağılım

8. ABSTRACT

The aim of our study is to determine the physiological and pathophysiological distribution of the pharmaceutical (Ga^{68} -PSMA-617) by determining the range of uptake in the organs and tissues, primary prostate tumor, lymph node, and bone metastasis and investigate whether there are differences in distribution according to the laboratory, histopathological and clinical findings that can affect image evaluation of Ga^{68} -PSMA-617 PET/CT in prostate cancer patients. Also, we aimed to determine cut-off values to distinguish primary prostate tumor from normal prostate tissue, bone and lymph node metastasis from physiological bone and lymph node uptake.

229 prostate cancer patients who underwent Ga^{68} -PSMA PET/CT at our department between January 2018 and May 2018 were retrospectively analyzed. The patients were grouped as negative/positive groups according to the absence/presence of pathological activity on PET/CT. The SUV values of organs and tissues of patients in the negative and positive groups were compared. In the positive group, subgroups were formed according to Gleason score grouping, PSA values, treatments received before imaging, metastatic status, serum ALP, LDH, and creatinine values. The SUV values of the organs, tissues, and pathological lesions of the patients in these subgroups were compared among themselves and also with the negative group.

PSMA-617 demonstrates similar biodistribution with PSMA-11 and PSMA-I&T except for minor differences that don't significantly affect the image evaluation. When the mediastinal lymph node and iliac bone SUV values were examined to evaluate physiological uptake in lymph nodes and bone, no significant difference was found between the groups. In the group with patients that received androgen deprivation therapy, the bone metastasis SUV values were found to be higher and the SUV values of the submandibular gland and renal cortex were found to be lower. In the group with patients that received radiotherapy, the normal prostate tissue SUV values were determined to be higher. The SUVmax and SUVmean values of the submandibular gland,

cerebellum, breast, testis, muscle, and SUVmean (automated) values of liver and blood pool were determined to be lower in the group of patients with high serum LDH values. In the group of patients with high serum creatinine values, submandibular gland SUVmax and SUVmean and liver, blood pool SUVmean (automated) values were found to be higher but the bladder lumen and renal cortex SUV values were found to be lower.

The cut-off SUVmax value was determined to be 6,945 for primary prostate lesion, 4,72 for lymph node metastasis, 4,25 for bone metastasis. The serum PSA values were higher in the positive group than in the negative group and the PSA cut-off value to distinguish these two groups were found to be 1,505.

In conclusion, PSMA-617 demonstrates similar biodistribution with other PSMA ligands. The physiological uptake of lymph node and bone which were mostly metastasized in prostate cancer, are not affected by the factors we examined. It should be kept in mind that the normal prostate tissue SUV values may increase in patients receiving radiotherapy, the uptake of the organs that have physiological or pathological uptake may differ due to the changes in PSMA expression in patients receiving androgen deprivation therapy and tumor burden may affect the biodistribution.

Key words: Ga⁶⁸-PSMA PET/CT, biodistribution, prostate cancer, physiological distribution, pathophysiological distribution

9. KAYNAKLAR

1. Global Cancer Observatory International Agency for Research on Cancer2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>.]
2. Mottet NC, P; van den Bergh, R.C.N; Briers, E; De Santis, M; Fanti, S; et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. European Association of Urology Web Sitesi. 2020 [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020v4.pdf>.]
3. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119-34.
4. Prasad V, Steffen IG, Diederichs G, Makowski MR, Wust P, Brenner W. Biodistribution of [68Ga]PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions. Mol Imaging Biol. 2016;18(3):428-36.
5. Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. Nucl Med Commun. 2016;37(11):1169-79.
6. Department of Nuclear Medicine HSUSoM, Okmeydani Health Application and Research Center, Istanbul, Turkey, Ozulker F. Assessment of Physiological Distribution and Normal Variants of 68Ga PSMA-I&T PET/CT. European Archives of Medical Research. 2018;34(4):235-42.
7. Benesova M, Schafer M, Bauder-Wust U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. J Nucl Med. 2015;56(6):914-20.
8. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. J Nucl Med. 2015;56(11):1697-705.

9. Bostwick DG. Nonneoplastic Diseases of the Prostate. In: Cheng L MG, Bostwick DG., editors. Urologic Surgical Pathology. 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2020.p.358-63.
10. Moore KL PT, Torchia MG. Urogenital System. In: The Developing Human : Clinically Oriented Embryology. 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2016.p.264.
11. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. 2016;43(3):279-88.
12. Tanagho EA, Lue TF. Anatomy of the Genitourinary Tract. In: McAninch JW, Lue TF, editors. Smith & Tanagho's General Urology. 19th ed. San Francisco: Mc Graw Hill/Lange; 2020.p.8-12.
13. Standring S. Urogenital System. In: Standring S, editor. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. Londra: Elsevier; 2016.p.1266-70.
14. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The Prostate. 1981;2(1):35-49.
15. Ross MH, Pawlina W. Male Reproductive System. In: Ross MH, Pawlina W, editor. Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.p.813-7.
16. Hall JE GA. Reproductive and Hormonal Functions of the Male. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.p.973.
17. International Agency of Research on Cancer. Global Cancer Observatory. 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/>].
18. 2016 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanseri Dairesi Başkanlığı Web Sitesi 2019 [Available from: <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2016-yili-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>].
19. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019;10(2):63-89.

20. Cooperberg MR, Washington SL, Carroll PL. Cancer of the Prostate Gland. In: McAninch JW, Lue TF, editors. *Smith and Tanagho's General Urology*. 19th ed. San Francisco: Mc Graw Hill/Lange; 2020.p.351-376.
21. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-42.
22. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
23. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-19.
24. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol*. 1992;23(3):211-22.
25. Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García JA. Constitutional risk factors in prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2011;35(5):282-8.
26. Sridhar G, Masho SW, Adera T, Ramakrishnan V, Roberts JD. Association between family history of cancers and risk of prostate cancer. *Journal of Men's Health*. 2010;7(1):45-54.
27. Howell MA. Factor Analysis of International Cancer Mortality Data and per capita Food Consumption. *Br J Cancer*. 1974;29(4):328-36.
28. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975;15(4):617-31.
29. Venkateswaran V, Klotz LH. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nat Rev Urol*. 2010;7(8):442-53.
30. Gibson TM, Ferrucci LM, Tangrea JA, Schatzkin A. Epidemiological and Clinical Studies of Nutrition. *Semin Oncol*. 2010;37(3):282-96.

31. Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2012;30(2):216-9.
32. Helzlsouer KJ. Association Between alpha-Tocopherol, gamma-Tocopherol, Selenium, and Subsequent Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(24):2018-23.
33. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccolo L, Smith GD, et al. Circulating Folate, Vitamin B₁₂, Homocysteine, Vitamin B₁₂ Transport Proteins, and Risk of Prostate Cancer: a Case-Control Study, Systematic Review, and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(6):1632-42.
34. Rizos C, Papassava M, Golias C, Charalabopoulos K. Alcohol consumption and prostate cancer: a mini review. *Exp Oncol*. 2010;32(2):66-70.
35. Freedland SJ, Aronson WJ. Obesity and prostate cancer. *Urology*. 2005;65(3):433-9.
36. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. *Eur Urol*. 2013;63(5):800-9.
37. Keogh JW, MacLeod RD. Body Composition, Physical Fitness, Functional Performance, Quality of Life, and Fatigue Benefits of Exercise for Prostate Cancer Patients: A Systematic Review. *J Pain and Symptom Manage*. 2012;43(1):96-110.
38. Cerhan JR, Torner JC, Lynch CF, Rubenstein LM, Lemke JH, Cohen MB, et al. Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+ Rural Health Study (United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8(2):229-38.
39. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ, et al. Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(4 Pt 1):277-82.
40. Jafari S, Etminan M, Afshar K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2009;3(4):323-30.

41. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statin use and the risk of prostate cancer: A metaanalysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies: Statin Use and Prostate Cancer Risk. *Int J Cancer*. 2008;123(4):899-904.
42. Holt SK, Salinas CA, Stanford JL. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol*. 2008;180(6):2565-7; discussion 7-8.
43. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*. 2016;70(6):974-82.
44. Myles P, Evans S, Lophatananon A, Dimitropoulou P, Easton D, Key T, et al. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *Br J Cancer*. 2008;98(11):1852-6.
45. Mert Başaran SB, Çağ Çal, Şefik İğdem, Haluk Özen, Mustafa Özgüroğlu, Serdar Özkök, Gökhan Özyiğit, Levent Türkeri. Uluslararası Kılavuzlar ve Klinik Deneyimler Işığında Prostat Kanserine Yaklaşım Önerileri | Türk Üroonkoloji Derneği Türk Üroonkoloji Derneği Web Sitesi. 2015 [Available from: <http://uroonkoloji.org/uluslararasi-kilavuzlar-ve-klinik-deneyimler-isiginda-prostat-kanserine-yaklasim-onerileri/>].
46. David MKL, Stephen W. StatPearls StatPearls. 2020 [Available from: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/27852>].
47. Lojanapiwat B, Anutrakulchai W, Chongruksut W, Udomphot C. Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate International*. 2014;2(3):133-9.
48. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(3):326-39.
49. Naya Y, Okihara K. Role of Complexed PSA in the Early Detection of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004;2(3):209-12.
50. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, et al. A Prospective, Multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network Study of [-2]proPSA: Improving Prostate Cancer Detection and

Correlating with Cancer Aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(5):1193-200.

51. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *J Urol.* 2011;185(5):1650-5.

52. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, et al. A Four-Kallikrein Panel Predicts Prostate Cancer in Men with Recent Screening: Data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clinical Cancer Research.* 2010;16(12):3232-9.

53. Verma S, Choyke PL, Eberhardt SC, Oto A, Tempany CM, Turkbey B, et al. The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology.* 2017;285(2):343-56.

54. Leslie SWS-S, Taylor L.; Sajjad, Hussain; Siref., Larry E. StatPearls StatPearls. 2020 [Available from: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/27833>].

55. Boesen L. Magnetic resonance imaging—transrectal ultrasound image fusion guidance of prostate biopsies: current status, challenges and future perspectives. *Scandinavian J Urol.* 2019;53(2-3):89-96.

56. Yencilek F, Koca O, Kuru M. Prostat Kanserinde Tanı. *Nucl Med Semin.* 2018;4(3):163-73.

57. Türkay R. Prostat Kanseri Görüntülemesinde Evreleme. *Nucl Med Semin.* 2018;4(3):174-81.

58. Loeb S, Eastham JA. Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. In: Alan W. Partin RRD, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters, editor. *Campbell-Walsh-Wein Urology.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.p.16006-32.

59. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Prostate Cancer-Major 8th Edition Changes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2017;67(3):245-53.

60. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
61. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479-505.
62. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD009625.
63. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.
64. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2506-18.
65. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1397-406.
66. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium ¹⁷⁷ PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*. 2017;64(1):52-60.
67. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Dis*. 2017;20(3):352-60.
68. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [¹⁷⁷ Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic

castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):825-33.

69. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):15-22.

70. Wallitt KL, Khan SR, Dubash S, Tam HH, Khan S, Barwick TD. Clinical PET Imaging in Prostate Cancer. *RadioGraphics.* 2017;37(5):1512-36.

71. Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol.* 2005;202(3):654-62.

72. Minamimoto R, Senda M, Jinnouchi S, Terauchi T, Yoshida T, Murano T, et al. The current status of an FDG-PET cancer screening program in Japan, based on a 4-year (2006–2009) nationwide survey. *Ann Nucl Med.* 2013;27(1):46-57.

73. Jadvar H. Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer? *Semin Nucl Med.* 2016;46(6):502-6.

74. Langsteger W, Rezaee A, Pirich C, Beheshti M. ¹⁸F-NaF-PET/CT and ^{99m}Tc-MDP Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46(6):491-501.

75. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-^{99m}-MDP whole-body bone scintigraphy, [¹⁸F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [¹⁸F]NaF PET/CT: Ability of imaging techniques to detect bone metastases in prostate cancer. *BJU International.* 2014;114(6):818-23.

76. Li R, Ravizzini GC, Gorin MA, Maurer T, Eiber M, Cooperberg MR, et al. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2018;21(1):4-21.

77. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. ¹⁸F-fluciclovine PET-CT and ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early

- biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1286-94.
78. Kabasakal L, Demirci E. Prostat Kanserinde PET/BT. In: Polack B, editor. *Onkolojide PET/BT*. Izmir: O'tıp Kitabevi; 2016.
79. Acar E, Bekiş R, Polack B. Prostat Kanseri. In: Polack B, editor. *Radyonüklit Tedavi*. Izmir: O'tıp Kitabevi; 2019.
80. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):1014-24.
81. Chatalic KLS, Heskamp S, Konijnenberg M, Molkenboer-Kuenen JDM, Franssen GM, Groningen MCC-v, et al. Towards Personalized Treatment of Prostate Cancer: PSMA I&T, a Promising Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Theranostic Agent. *Theranostics.* 2016;6(6):849-61.
82. Ocak M. PET Radyofarmasötikleri. In: Polack B, editor. *Onkolojide PET/BT*. Izmir: O'tıp Kitabevi; 2016.
83. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(4):486-95.
84. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):941-9.
85. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):197-209.
86. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Essler M, Biersack HJ. PSMA-Based Theranostics: A Step-by-Step Practical Approach to Diagnosis and Therapy for mCRPC Patients. *Semin Nucl Med.* 2020;50(1):98-109.

87. Wright GL, Mayer Grob B, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*. 1996;48(2):326-34.
88. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med*. 2017;58(1):81-4.
89. Vaz S, Hadaschik B, Gabriel M, Herrmann K, Eiber M, Costa D. Influence of androgen deprivation therapy on PSMA expression and PSMA-ligand PET imaging of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(1):9-15.
90. Ettala O, Malaspina S, Tuokkola T, Luoto P, Löyttyniemi E, Boström PJ, et al. Prospective study on the effect of short-term androgen deprivation therapy on PSMA uptake evaluated with ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI in men with treatment-naïve prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):665-73.
91. Hwang TI-S, Lin Y-C, Lee MC-C, Juang G-D, Yeh C-H, Cheng Y-H, et al. The Effects of Medical Castration on Testes in Patients With Advanced Prostate Cancer. *Urological Science*. 2010;21(4):169-74.
92. Liu R, Cao J, Gao X, Zhang J, Wang L, Wang B, et al. Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. *Tumour Biol*. 2016;37(10):14083-8.
93. Gaertner FC, Halabi K, Ahmadzadehfard H, Kürpig S, Eppard E, Kotsikopoulos C, et al. Uptake of PSMA-ligands in normal tissues is dependent on tumor load in patients with prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(33):55094-103.
94. Caglar M, Tuncel M, Yildiz E, Karabulut E. Bone scintigraphy as a gatekeeper for the detection of bone metastases in patients with prostate cancer: comparison with Ga-68 PSMA PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2020;34(12):932-41.
95. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(11):1720-5.
96. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are

associated with PET/CT detection rate? Eur J Nucl Med Mol Imaging.

2015;42(8):1284-94.

97. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner MF, Katayama S, et al. ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters. J Nucl Med. 2017;58(12):1943-8.

98. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. J Nucl Med. 2015;56(5):668-74.

99. Sanli Y, Kuyumcu S, Sanli O, Buyukkaya F, İribaş A, Alcin G, et al. Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of 68Ga-PSMAPET/CT in patients with recurrent prostate cancer. Ann Nucl Med. 2017;31(9):709-17.

100. Dadgar H, Emami F, Norouzbeigi N, Vafae MS, Jafari E, Gholamrezanezhad A, et al. Application of [68Ga]PSMA PET/CT in Diagnosis and Management of Prostate Cancer Patients. Mol Imaging Biol. 2020;22(4):1062-9.

101. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W, Haufe S, et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(8):1258-68.