

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PROSTAT CA TANILI HASTALARDA EVRELEME
AMAÇLI ÇEKİLEN GA-68 PSMA PET/BT’NİN
VOLÜMETRİK VE DOKU ANALİZİ
PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

AYŞEGÜL AKSU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PROSTAT CA TANILI HASTALARDA EVRELEME
AMAÇLI ÇEKİLEN GA-68 PSMA PET/BT’NİN
VOLÜMETRİK VE DOKU ANALİZİ
PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

AYŞEGÜL AKSU

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Gamze ÇAPA KAYA

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	iii
RESİM LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	viii
TEŞEKKÜR	ix
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1 Prostat Bezi	6
4.1.1 Prostat Bezi Embriyolojisi	6
4.1.2 Prostat Bezi Anatomisi	6
4.1.2.1 Zonal anatomisi	6
4.1.2.2 Lenfatikleri ve vaskülarizasyonu:	7
4.1.2.3 Sinirleri	7
4.1.3 Prostat Bezi Histolojisi	8
4.1.4 Prostat Bezi Fizyolojisi	8
4.2 Prostat Kanseri	8
4.2.1 Epidemiyoloji	8
4.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri	9
4.2.2.1 Aile Öyküsü/Genetik	9
4.2.2.2 Metabolik Sendrom	9
4.2.2.3 Diyabet	9
4.2.2.4 Kolesterol/Statinler	9
4.2.2.5 Obezite	9
4.2.2.6 Diyet	10
4.2.2.7 Diğer faktörler	10
4.3 Prostat Kanseri Histopatolojisi	10
4.4 Tanı	13
4.4.1 Parmakla rektal muayene	13
4.4.2 Prostat Spesifik Antijen	13
4.4.3 Yaşa göre PSA	14
4.4.4 PSA dansitesi	14
4.4.5 PSA hızı ve ikiye katlanma zamanı	14
4.4.6 Serbest PSA/Total PSA oranı	14
4.4.7 Prostat sağlık indeksi (Phi)	15
4.4.8 4K	15
4.4.9 PCA3 marker/SelectMDX	15
4.4.10 TRUS	16
4.5 Evreleme	17
4.6 Prostat Spesifik Membran Antijeni	19
4.7 Galyum-68 (Ga-68)	21
4.8 Radyomik	21
4.8.1 Radyomik iş akışı	22
5. MATERYAL-METOT	27

5.1 Hasta Grubu.....	27
5.2 Ga-68 PSMA	27
5.3 PET/BT.....	27
5.4 Doku Analizi	28
5.5 Volümetrik Analiz	30
5.6 İstatistik Analizi.....	30
6. BULGULAR	32
6.1 Tüm hasta grubuna ait bulgular	32
6.1.1 Tüm hasta grubunda volümetrik bulgular	32
6.1.2 Tüm hastalarda radyomik analiz bulguları	44
6.2 Eğitim ve test gruplarında radyomik analizi.....	61
6.2.1 Eğitim grubuna ait bulgular	61
6.2.2 Test grubuna ait bulgular	62
6.2.3 Radyomik analiz	62
7. TARTIŞMA.....	70
8. SONUÇ.....	78
KAYNAKLAR.....	79

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1 Gleason Grade Graplama Sistemi

Tablo 2 Prostat Kanseriinde TNM Evrelemesi

Tablo 3 Anatomik ve Prognostik Prostat Kanseri Evrelemesi

Tablo 4 D'Amico Risk Sınıflaması

Tablo 5 LIFEx Programından Elde Edilen Konvansiyonel, Histogram-Şekil ve Doku Analiz Parametreleri

Tablo 6 Hastalara Ait Genel Bilgiler

Tablo 7 Lokal ve Lokal İleri/Metastatik Gruplarda PSMA-TVprostat, TL-PSMAprostat İlişkisi

Tablo 8 Düşük-Orta ve Yüksek Riskli Gruplarda PSMA-TVprostat, TL-PSMAprostat İlişkisi

Tablo 9 Metastatik Olan ve Olmayan Gruplarda PSMA-TVprostat, TL-PSMAprostat İlişkisi

Tablo 10 Gleason Grade'ine Göre (≤ 2 , > 2) PSMA-TVprostat, TL-PSMAprostat, PSMA-TVtotal, TL-PSMAtotal İlişkisi

Tablo 11 Gleason Grade'ine Göre (≤ 3 , > 3) PSMA-TVtotal, TL-PSMAtotal İlişkisi

Tablo 12 Gleason Grade'ine göre (≤ 3 , > 3) PSMA-TVprostatdışı, TL-PSMAprostatdışı İlişkisi

Tablo 13 Gleason Grade'ine Göre (≤ 3 , > 3) PSMA-TVkemik, TL-PSMAkemik, PSMA-TVlenfnodu, TL-PSMAlenfnodu İlişkisi

Tablo 14 Farklı Gleason Grade Tümörlerinde TL-PSMA ve PSA İlişkisi

Tablo 15 Lokal ve Lokal İleri/Metastatik Gruplarda Anlamli Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 16 Lokal ve Lokal İleri/Metastatik Gruplarda Gleason Grade İlişkisi

Tablo 17 Düşük-Orta ve Yüksek Riskli Gruplarda Anlamli Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 18 Gleason Grade Gruplarında (≤ 2 , > 2) Anlamli Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 19 Gleason Grade Gruplarında (≤ 3 , > 3) Anlamli Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 20 Metastaz Saptanmayan Düşük-Orta ve Yüksek Riskli Gruplarda Anlamli Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 21 Metastaz Saptanmayan Hastalarda Gleason Grade Gruplarında (≤ 2 , > 2) Anlamli Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 22 Metastaz Saptanmayan Hastalarda Gleason Grade Gruplarında (≤ 3 , > 3) Anlamli Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 23 Gleason Grade 1 ve 2 Olan Hasta Gruplarında Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 24 Metastatik Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 25 Metastaz Saptanan ve Saptanmayan Gruplarda Gleason Grade İlişkisi

Tablo 26 Pelvik Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Tablo 27 N0 ve N1 Gruplarda Gleason Grade İlişkisi

Tablo 28 Eğitim Grubunda Gleason Grade Gruplarında (≤ 2 , >2) Anlamlı Özellikler

Tablo 29 Gleason Grade ≤ 2 Olan Hastalar ile Grade >2 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ile Elde Edilen Modellerin EAA ve Kesinlik Değerleri

Tablo 30 Gleason Grade ≤ 2 Olan Hastalar ile Grade >2 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ve PSA ile Elde Edilen Modellerin EAA ve Kesinlik Değerleri

Tablo 31 Eğitim Grubunda Gleason Grade Gruplarında (≤ 3 , >3) Anlamlı Özellikler

Tablo 32 Gleason Grade ≤ 3 Olan Hastalar ile Grade >3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ile Elde Edilen Modellerin EAA ve Kesinlik Değerleri

Tablo 33 Gleason Grade ≤ 3 Olan Hastalar ile Grade >3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ve PSA ile Elde Edilen Modellerin EAA ve Kesinlik Değerleri

RESİM LİSTESİ

Resim 1 Prostat Adenokarsinomunun Histolojik Paternleri

Resim 2 Prostat Kanserine Ait PSMA Tutulumunun Thresholdsuz ve %40 Threshold ile Çizilmesi.

Resim 3 Multipl Lenf Nodu ve Kemik Metastazları Olan Hasta PSMA-TV/TL-PSMA lenfnodu ve PSMA-TV/TL-PSMA kemik Verilerinin Elde Edilmesi.

Resim 4 Yüksek Riskli Bir Hastanın F-18 FDG ve Ga-68 PSMA PET Görüntüleri



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1 Tüm Hastalarda PSMA-TVtotal ile PSA Değerlerinin İlişkisi

Grafik 2 Tüm Hastalarda PSMA-TVtotal ile PSA Değerlerinin İlişkisi

Grafik 3 Metastaz İzlenen Hastalarda PSMA-TVtotal ile PSA Değerlerinin İlişkisi

Grafik 4 Metastaz İzlenen Hastalarda TL-PSMAtotal ile PSA Değerlerinin İlişkisi

Grafik 5 Metastaz İzlenmeyen Hastalarda PSMA-TVprostat ile PSA Değerlerinin İlişkisi

Grafik 6 Metastaz İzlenmeyen Hastalarda TL-PSMAprostat ile PSA Değerlerinin İlişkisi

Grafik 7 Tüm Hastalarda TL-PSMAprostat ile Gleason Grade Gruplarının İlişkisi

Grafik 8 Tüm Hastalarda PSMA-TVprostat ile Gleason Grade Gruplarının İlişkisi

Grafik 9 Tüm Hastalarda PSMA-TVtotal ile Gleason Grade Gruplarının İlişkisi

Grafik 10 Tüm Hastalarda TL-PSMAtotal ile Gleason Grade Gruplarının İlişkisi

Grafik 11 Lokal-Lokal İleri/Metastatik Grupları Ayırmada SUVmax'a Ait ROC Eğrisi

Grafik 12 Lokal-Lokal İleri/Metastatik Grupları Ayırmada GLZLM_HGZE'e Ait ROC eğrisi

Grafik 13 Gleason Grade Gruplarını Ayırmada (≤ 2 , > 2) SUVmax ve GLCMENTropy log2'ye Ait ROC Eğrileri

Grafik 14 Gleason Grade Gruplarını Ayırmada (≤ 3 , > 3) SUVpeak ve GLZLM ZLNU'a Ait ROC Eğrileri

Grafik 15 Metastaz Saptanmayan Hastalarda Lokal ve Lokal İleri Grupları Ayırmada GLZLM HGZE'e Ait ROC Eğrisi

Grafik 16 Metastaz Saptanmayan Hastalarda Düşük-Orta ve Yüksek Riskli Grupları Ayırmada SUVpeak ve GLZLM HGZE'ye Ait ROC Eğrileri

Grafik 17 Metastaz Saptanmayan Hastalarda Gleason Grade Gruplarını Ayırmada (≤ 2 , > 2) SUVpeak ve GLCMENTropy log2'ye Ait ROC Eğrileri

Grafik 18 Metastaz Saptanmayan Hastalarda Gleason Grade Gruplarını Ayırmada (≤ 3 , > 3) SUVpeak ve GLRLM_LRHGE'e Ait ROC Eğrileri

Grafik 19 Eğitim Grubunda Gleason Grade Gruplarında (≤ 2 , > 2) Anlamlı Özelliklere Ait Korelasyon Matrisi

Grafik 20 Gleason Grade ≤ 2 Olan Hastalar ile Grade > 3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri Kullanılarak Random Forest Algoritması ile Elde Edilen Modelin ROC Eğrisi

Grafik 21 Gleason Grade ≤ 2 Olan Hastalar ile Grade >3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ve Tüm Vücutta Metastaz Varlığı Kullanılarak Random Forest Algoritması ile Elde Edilen Modelin ROC Eğrisi

Grafik 22 Eğitim Grubunda Gleason Grade Gruplarında (≤ 3 , >3) Anlamlı Özelliklere Ait Korelasyon Matrisi

Grafik 23 Gleason Grade ≤ 3 Olan Hastalar ile Grade >3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri Kullanılarak Naive Bayes Algoritması ile Elde Edilen Modelin ROC Eğrisi

Grafik 24 Gleason Grade ≤ 3 Olan Hastalar ile Grade >3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ve Tüm Vücutta Metastaz Varlığı Kullanılarak Naive Bayes Algoritması ile Elde Edilen Modelin ROC Eğrisi

KISALTMALAR

BPH Benign Prostat Hiperplazisi

PSA Prostat Spesifik Antijen

GS Gleason Skoru

ISUP Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği

WHO Dünya Sağlık Örgütü

TRUS Transrektal Ultrason

PSAd PSA dansitesi

tPSA total PSA

Phi Prostat Sağlık İndeksi

PCA3 Prostat Kanseri Geni 3

HGPIN Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

mpMRI Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

AJCC American Joint Committee on Cancer

UICC The Union for International Cancer Control

BT Bilgisayarlı Tomografi

MR Manyetik Rezonans

PSMA Prostat Spesifik Membran Antijen

PET Pozitron Emisyon Tomografisi

ROI İlgi Alanı

GLCM Gray Level Co-occurrence Matrix

GLRLM Gray Level Run Length Matrix

NGLDM Neighbor Gray Level Difference Matrix

GLZLM Gray Level Zone Length Matrix

FDG Florodeoksiglukoz

HPLC Yüksek Performanslı Likit Kromatografi

PSMA-TV PSMA ekspresyonu izlenen tümör volümü

TL-PSMA Lezyondaki total PSMA ekspresyonu

SPSS Statistical Package for Social Sciences

EAA Eğri Altı Alan

SUV Standart Uptake Değeri

RECIST Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın başlangıcından sonlandırıldığı ana kadar karşılaştığım her türlü sorunun aşılmasında bana yardımcı olan hoşgörüsü, desteği ve bilgisiyle bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Gamze Çapa Kaya'ya, asistanlık sürecim boyunca benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım; Prof. Dr. Hatice Durak, Prof. Dr. Erkan Derebek, Prof. Dr. Berna Polack, Prof. Dr. Recep Bekiş, Doç. Dr. Özhan Özdoğan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Benimle her zaman bilgi ve dostluklarını paylaşan Uzm. Dr. Gülhan Arslan, Uzm. Dr. Nazlı Pınar Karahan Şen ve Uzm. Dr. Emine Acar Akkaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizin yoğun temposuna birlikte göğüs gerdiğimiz ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca benimle bilgi ve dostluklarını paylaşan Prof. Dr. Türkan Ertay, İsmail Evren, Bağnu Uysal, Özden Ülker, başteknisyenimiz Ebru Mendilcioğlu ve diğer tüm teknisyenlerimize, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer personellerimize teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sabırla desteğini esirgemeyen aileme ve sevgili eşim Alp Aksu'ya teşekkür ederim.

1. ÖZET

Prostat Ca Tanılı Hastalarda Evreleme Amaçlı Çekilen Ga-68 PSMA PET/BT'nin Volümetrik ve Doku Analizi Parametreleri ile Değerlendirilmesi

Ayşegül Aksu, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı- İzmir

Amaç: Evreleme Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinden elde edilen volümetrik ve radyomik verilerin, PSA, risk grubu, Gleason Grade (GG) grupları, metastaz varlığı ile ilişkisini incelemektir.

Materyal-Metot: Ocak 2015-Eylül 2018 tarihleri arasında prostat adenokanseri tanısıyla evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET-BT tetkiki uygulanan 88 hastanın görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Görüntüler LIFEx programında değerlendirildi. Prostat bezi, lenf nodu ve uzak organ metastazlarındaki zemin aktivitenin üzerindeki PSMA tutulumları %40 threshold ile çizildi, radyomik ve volümetrik veriler elde edildi.

Bulgular: Tüm hastalarda PSA ile PSMA-TVtotal arasında orta düzeyde ($p<0,001$, $r=0,580$), TL-PSMAtotal arasında yüksek düzeyde ($p<0,001$, $r=0,636$) korelasyon mevcuttu. PSMA-TVprostat ve TL-PSMAprostat değerleri, lokal ve lokal ileri/metastatik hastalarda farklıydı ($p=0,020$ ve $0,006$, sırasıyla). PSMA-TVprostat ve TL-PSMAprostat değerleri, düşük-orta ve yüksek riskli hastalarda ($p<0,001$ ve $<0,001$, sırasıyla), metastaz izlenen ve izlenmeyen hastalarda ($p=0,008$ ve $<0,001$, sırasıyla) anlamlı olarak farklıydı. PSMA-TVprostat-total, TL-PSMAprostat-total değerleri, $GG \leq 3$ ve >3 olan hastalarda anlamlı olarak farklı izlenmekteydi ($p=0,030$, $<0,001$, $0,002$ ve $<0,001$, sırasıyla). TL-PSMAprostat ile GG grupları arasında zayıf düzeyde korelasyon izlenirken ($p=0,001$, $r=0,358$), PSMA-TVprostat değerleri ve GG grupları arasında anlamlı korelasyon mevcut değildi ($p=0,137$). Tüm hastalarda PSMA-TVtotal ile GG grupları arasında zayıf düzeyde ve TL-PSMAtotal ile orta düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=0,305$ ve $0,470$, sırasıyla).

Lokal ve lokal ileri/metastatik grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLZLM_HGZE idi (EAA=0,678). D'Amico risk sınıflamasına göre düşük-orta ve yüksek risk grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi de GLZLM_HGZE olarak saptandı (EAA=0,771).

GG ≤ 3 ve >3 olan hastaları (EAA=0,748); tüm hasta grubunda ve metastaz izlenmeyen grupta yüksek riskli hastalarla düşük-orta riskli hastaları en iyi ayırt edebilen SUV parametresi SUV_{peak} idi.

GG gruplarını (>3 ve $3 \geq$) tahmin etmede metastaz varlığı ve radyomik veriler naive bayes (model:0,731, test:0,753) ve GG gruplarını (≥ 3 ve $3 >$) tahmin etmede random forest algoritması (model:0,788, test:0,727) ile EAA değerleri hesaplandı.

Sonuç: İnvaziv yöntemler kullanılmadan, tanı amaçlı elde edilen PSMA PET/BT görüntülerinde primer tümörün heterojenitesi ve agresifliği, GG gruplarının tahmini mümkün olabilir; bu durum bireyselleştirilmiş hastalık yönetiminde umut vaatetmektedir.

Anahtar kelimeler: PSMA, PET, volümetrik, radyomik, doku analizi, makine öğrenmesi

2. SUMMARY

Evaluation of 68Ga-PSMA PET/CT with Volumetric and Texture Analysis Parameters for Staging of Prostate Cancer Patients

Ayşegül Aksu, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine

Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, 35340, Inciraltı-İzmir

Aim: The aim of this study was to investigate the relationship between volumetric and radiomic data obtained from staging 68Ga-PSMA PET/CT images with PSA, risk groups, Gleason Grade (GG) groups and presence of metastasis.

Method: Between January 2015 and September 2018, 88 patients who underwent 68Ga-PSMA PET-CT for staging of prostate adenocarcinoma were retrospectively analyzed. Images were evaluated in LIFEx program. PSMA involvement above the background activity in prostate gland, lymph node and other distant metastases were plotted with 40% threshold; radiomics & volumetric data were obtained.

Results: In all patients, there was a moderate correlation between PSA and PSMA-TVtotal ($p<0.001$, $r=0.580$) and a high correlation between TL-PSMAtotal ($p<0.001$, $r=0.636$). PSMA-TVprostate and TL-PSMAprostate values were different in local and locally advanced/metastatic patients ($p = 0.020$ and 0.006 , respectively). PSMA-TVprostate and TL-PSMAprostate values were significantly different in low-moderate and high-risk patients ($p=0.003$ and <0.001 , respectively), and in patients with and without metastasis ($p=0.008$ and <0.001 , respectively). PSMA-TVprostat-total, TL-PSMAprostat-total values were significantly different in patients with $GG \leq 3$ and >3 ($p=0.030$, <0.001 , 0.002 and <0.001 , respectively). There was a low correlation between TL-PSMAprostate and GG groups ($p=0.001$, $r=0.358$), but there was no significant correlation between PSMA-TVprostate values and GG groups ($p=0.137$). There was low correlation between PSMA-TVtotal and moderate correlation between TL-PSMAtotal and GG groups in all patients ($r = 0.305$ and 0.470 , respectively).

The texture analysis feature with the highest discriminating power to distinguish local and local advanced/metastatic groups, was GLZLM_HGZE (EAA=0.678). And also, the

texture analysis parameter with the highest power to distinguish between medium and high risk groups according to D'Amico risk classification, was found to be GLZLM_HGZE (EAA=0.771).

SUV_{peak} was the best discriminative SUV parameter for patients with GG ≥ 3 and > 3 , and for high and low-moderate risk patients in the entire patient group and in the group without metastasis.

AUC values were calculated with presence of metastasis and radiomic data, using naive bayes algorithm for predicting GG (>3 and ≥ 3) groups (model: 0.731, test: 0.753) and random forest algorithm for predicting GG (≥ 3 ve > 3) groups (model: 0.788, test: 0.727).

Results: Without the use of invasive methods, the heterogeneity and aggressiveness of the primary tumor and the prediction of GG groups may be possible on PSMA PET/CT images obtained for diagnostic purposes; this holds promise for individualized disease management.

Keywords: PSMA, PET, volumetric, radiomic, texture analysis, machine learning

3. GİRİŞ VE AMAC

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) GLOBOCAN 2012 verilerine göre, global olarak prostat kanseri erkeklerde, beş yıllık prevalansı en yüksek kanser türüdür (1). Yeni tanı almış prostat kanserli hastalarda tümör evresi, prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve Gleason skorunun (GS) saptanması, prognostik gruplama ve yönetim kararı için önemli etkiye sahiptir.

Prostat spesifik membran antijeni son zamanlarda prostat kanserinin hem klinik görüntüleme hem de radyonüklid tedavisinde ilgi kazanan moleküler bir hedeftir. Ga-68 PSMA ligandlarını kullanarak PET/BT görüntülemesi, primer tümörün saptanmasının yanı sıra primer prostat kanseri tedavisinden sonra lokal rekürrensin ve/veya metastatik lezyonların tespitinde oldukça hassas bir yöntemdir (2).

Hassas görüntüleme türevli bir biyobelirteç yokluğunda, suboptimal yöntemleri kullanılarak sınıflandırma yapılmaktadır. Bu, tüm vücut tümör yükünün kesin olmayan tahminini sağlayabilir. Volümetrik parametreler ve tümör yükünün tam olarak değerlendirmesi, hastaların prostat kanserine yönelik tedavi almadan sınıflandırılmasında daha iyi bir rol oynayabilir.

Radyomik; medikal görüntülemelerden matematiksel yöntemler ile kantitatif data elde edilmesini ve analizini ifade eden, son zamanlarda hızla gelişen bir araştırma dalıdır (3). Doku analizinde görüntüdeki voksellerin gri seviye yoğunlukları ve bu yoğunlukların dağılımına göre veriler elde edilir. Bu verilerden uygun istatistiksel yöntemler ile (çok değişkenli analiz veya makine öğrenmesi) model oluşturulur ve bu modelin klinik olarak kullanımı araştırılır (4). Radyomik yaklaşıma son zamanlarda gösterilen ilgi artmıştır; hastalığın tespitinde, tanısında, prognozunun değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtının tahmininde yardımcı olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (5).

Bu çalışmanın amacı; evreleme amaçlı yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinden elde edilen volümetrik ve radyomik verilerin, serum PSA değeri, D'Amico risk grubu, Gleason Grade (GG) grupları, metastaz varlığı ile ilişkisini incelemektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Prostat Bezi

4.1.1 Prostat Bezi Embriyolojisi

Prostat bezinin büyümesi ve gelişmesi fetal ürogenital sinüsten prostat tomurcuklarının oluşması ile başlar, cinsel olgunlukta tamamlanır. Gebeliğin sekizinci haftasında 5α -redüktaz etkisi ile fetal testosterondan 5α -dihidrotestosteron sentezlenmesi ile prostat bezinin oluşumu başlar (6). Prostat bezi morfogenezindeki ilk olay, gebeliğin 10. haftasında ürogenital sinüs epitelinden katı epitel tomurcuklarının, çevredeki ürogenital sinüs mezenşimine doğru büyümesidir (7). Prostatın glandüler epiteli bu endodermal hücre tomurcuklarından gelişirken, bezin stroması ve düz kasları ise mezenkimden meydana gelir (8).

4.1.2 Prostat Bezi Anatomisi

Prostat bezi, derin pelviste yerleşik, yaklaşık olarak 3 cm yüksekliğinde, 4 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında, ortalama 20-30 gram ağırlığında, fibromusküler ve glandüler bir organdır (9). Bezin şekli cevize ya da ters bir koniye benzer. Genç erişkinde ortalama hacmi yaklaşık 20 ml'dir (10).

Prostat bezi ovoid şekilli olmasına rağmen anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir. Lateral yüzler konvektir, levator ani kaslarının medial kesimleri ve endopelvik fasya ile ilişkilidir. Posterior yüzü rektum ile komşudur, rektumdan Denonvillier fasyası (rektovezikal fasya) ile ayrılır. Posterosuperiorunda seminal veziküller ve vas deferensin ampullası yer alır. Anterior yüzü simfizis pubisin arkasındadır ve buraya puboprostatik ligamanlar ile bağlıdır. Pubik kemik ile prostat arasındaki alana Retzius boşluğu adı verilir, Santorini ven plexusu, yağlı doku ve yüzeyel dorsal ven bu boşlukta bulunur. Prostatın tabanı mesane ile yakından ilişkilidir, üretra ve detrusor kası ile süreklilik gösterir (11).

4.1.2.1 Zonal anatomisi

Lowsley, 1912 yılında prostat bezini posterior, iki lateral, bir ön ve bir orta lob olmak üzere beş lob ile tanımlamıştır (12). McNeal ise 1968 yılında, prostat lobları yerine, mevcut ve en çok kabul gören bölgesel anatomi konseptini oluşturmuştur (9).

Anterior fibromusküler stroma, bez dokusu içermez ve normal prostatik ağırlığın üçte birini oluşturabilir.

Periferik zon, bezin %70'ini, yani prostatın glandüler dokusunun büyük kısmını oluşturur. Prostatın elle hissedilen tek kısmıdır ve apekten posterolateral olarak bazale uzanır. Prostat kanserlerinin yaklaşık %70-80'i bu zondan kaynaklanır.

Santral zon, kama şeklindedir. Bezin yaklaşık %25'ini oluşturur. Mesane boynunda tabanı ve prostat utrikülünde tepe noktası vardır. Prostat kanserlerinin yaklaşık %10'u santral zondan kaynaklanır.

Transizyonel zon; bezin yaklaşık %5'i kadarını oluşturur. Benign prostat hiperplazisinin (BPH) en sık görüldüğü bölgedir. Ayrıca prostat kanserlerinin yaklaşık %10'u bu zondan kaynaklanır (9, 11, 13).

4.1.2.2 Lenfatikleri ve vaskülarizasyonu:

Prostat bezinin başlıca arteriyel kan akımı inferior vezikal arter tarafından sağlanır. Inferior vezikal arter, hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır ve periferik ile santral olmak üzere iki dalı mevcuttur. Santral dal üretral duvarı ve periüretral bezleri beslerken, periferik dal prostat bezinin büyük bir kısmını besler. Buna ek olarak internal pudental arter ve a. rektalis media arterial prostat kanlanmasında yardımcı diğer arterlerdir (10).

Prostatın çok sayıda veni bulunmaktadır, bu venler kapsül üzerinde zengin bir ağ oluştururlar. Prostattan venöz drenaj Santorini pleksusudur. Santorini ven pleksusu, penisi ve prostatı drene eden büyük venöz bir ağdır, vezikal ve pudental venlere ve son olarak internal iliak venlere drene olur (14, 15).

Prostatın primer lenfatik akımı venöz sisteme eşlik eder ve obturator, internal iliak, eksternal iliak, vezikal, kommon iliak, sakral lenf nodlarına doğru olur (13).

4.1.2.3 Sinirleri

Prostat, sempatik ve parasempatik sinir pleksuslarından gelen zengin bir sinir ağına sahiptir. Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Sempatikler tümüyle sekretuar olsa da bir kısmının preprostatik sfinkteri innerve ettiği gösterilmiştir. Parasempatikler ise prostatın müsküler tabakasına dağılırlar ve mesane kasları ile devamlılık gösterirler (11).

4.1.3 Prostat Bezi Histolojisi

Prostat, glandüler ve stromal doku içerir. Genç bir erkekte stromal/glandüler doku oranı 2:1'dir. Ancak yaş ve hiperplazi ile bu oran değişebilir. Fibromüsküler stroma yoğunlaşmaları, apikal üretra ve ejakülatör kanalların giriş noktaları dışındaki bütün bezi kaplayan 'kapsülü' oluşturur. Kapsül yaklaşık 0,5 cm kalınlığındadır ve en kalın yeri lateral kesimlerde (11). Kanal-asiner sisteminin tamamı salgı hücreleri ve psödostratifiye kolumnar epitel ile kaplıdır. Bu glandüler elementlerin büyüklüğü ve yapısı prostatın farklı bölgelerinde belirgin şekilde farklıdır.

4.1.4 Prostat Bezi Fizyolojisi

Prostat sıvısı ince ve alkalın pH'a sahip süt görünümünde bir sıvıdır ve bu alkali özellik ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için önemlidir. Prostat sıvısının içinde su, sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipidler, prostaglandinler, prostatik spesifik antijen (PSA), seminal plazmin, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, pıhtılaşma sağlayıcı enzim ve plazminojen maddeleri bulunur. Bu sıvı, semen sıvısının yaklaşık % 30'unu oluşturur (16).

4.2 Prostat Kanseri

4.2.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konulan ikinci kanserdir. 2012 yılında dünya genelinde tahmini 1,1 milyon kişi prostat kanseri tanısı almıştır ve bu da teşhis edilen tüm kanserlerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (17). Otopside saptanan prostat kanseri sıklığı dünya genelinde kabaca aynıdır (18). Bir otopsi çalışmasında, prostat kanser prevalansı 30 yaş altında %5 saptanmıştır ve her dekatta 1,7 kat artarak, 79 yaşın üzerinde bu oran %59'u bulmaktadır (19).

Prostat kanseri insidansı farklı coğrafik alanlarda değişiklik gösterebilmektedir. Avustralya/Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da Batı ve Kuzey Avrupa'da prostat spesifik antijen test kullanımının fazla olmasına ve yaşlanan nüfusa bağlı olarak insidansı yüksektir (20). Türkiye kanser istatistikleri 2017 raporuna göre prostat kanserinin ülkemizde görülme hızı 100000 kişide 32,9'dur (21).

Ülkemizde prostat kanser sıklığı, erkeklerde akciğerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (22).

4.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

4.2.2.1 Aile Öyküsü/Genetik

Aile öyküsü ve etnik kökenin prostat kanseri insidansının artması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (23, 24). Prostat kanseri vakalarının %9'unda gerçek bir herediter geçiş bulunmaktadır ve bu, etkilenen üç ya da daha fazla akraba olması veya erken başlangıçlı prostat kanseri (<55 yaş) gelişen en az iki akraba olması şeklinde tanımlanmaktadır (24).

Ailesel prostat kanserlerinin %5'i BRCA1, BRCA2, ATM, HOXB13, MMR, NBS1, CHEK2 ilişkilidir. %30'unda 20'den fazla gende 77 tek nükleotid polimorfizminin prostat kanseri ile ilişkili olduğu yayınlanmıştır. Ancak ailesel prostat kanseri vakalarının %65'i genetik olarak açıklanamamaktadır. BRCA2 mutasyonu olan prostat kanseri hastaları, olmayanlara göre daha yüksek Gleason skoruna ve daha kötü prognoza sahiptir (25).

4.2.2.2 Metabolik Sendrom

Metabolik sendromun komponentlerinden hipertansiyonun ve bel çevresinin 102 cm'den fazla olmasının artmış prostat kanseri riski ile ilgili olduğu saptanmıştır. Ancak metabolik sendromun üç komponentinin de pozitif olması ise ilginç bir şekilde azalmış prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (26, 27).

4.2.2.3 Diyabet

Metformin kullanıcılarında hiç kullanmayanlara göre prostat kanseri riskinin azaldığı tespit edilmiştir (28). REDUCE çalışmasında ise 540 diyabetik katılımcıda, metformin kullanımı prostat kanseri ile ilişkili saptanmamıştır (29).

4.2.2.4 Kolesterol/Statinler

On dört büyük prospektif çalışmanın metaanalizine göre, total kolesterol, HDL ve LDL değerleriyle prostat kanseri arasında bir ilişki saptanamamıştır (30).

4.2.2.5 Obezite

REDUCE çalışmasında obezite, çok değişkenli analizlerde düşük dereceli prostat kanseri riskinin azalmış olması ile , yüksek dereceli prostat kanseri riskinin ise artmış olması ile ilişkili bulunmuştur (31). Bu etki genetik faktörlerden ziyade çevresel belirleyiciler ile açıklanmaktadır (32).

4.2.2.6 Diyet

Çeşitli diyet faktörleri ve prostat kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Alkol; Yüksek alkol alımı, aynı zamanda alkolden tamamen uzak durma, prostat kanserine ve prostat kanserine özgü ölüm riskinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (33). Bir metaanalizde alkol kullanımı ile prostat kanserinde doz-cevap ilişkisi gösterilmiştir (34).

Süt ürünleri; Süt ürünlerinden yüksek miktarda protein alımı ile prostat kanseri riski arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (35).

Yağ; Uzun zincirli omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri alımı ile prostat kanseri alımı arasında ilişki bulunamamıştır (36).

Likopen; Yapılan bir metaanalizde likopenin prostat kanseri insidansı üzerindeki olumlu etkisine yönelik bir eğilim tanımlanmıştır (37). Likopen ile plaseboyu karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada ise prostat kanseri insidansında anlamlı bir azalma tespit edilememiştir (38).

Et tüketimi; yapılan bir metaanalizde kırmızı et veya işlenmiş et tüketimi ile prostat kanseri arasında ilişki gösterilememiştir (39).

Fitoöstrojen; Fitoöstrojen alımı, azalmış prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (40).

Vitamin D; Hem düşük hem de yüksek D vitamini konsantrasyonlarının artan prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu, bu riskin yüksek dereceli hastalık için daha fazla olduğu saptanmıştır (41, 42).

4.2.2.7 Diğer faktörler

Testosteron replasmanı alan hipogonadal erkeklerde prostat kanseri riskinin artmadığı bildirilmiştir (43). Gonore, artmış prostat kanseri insidansı ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır (44). Ayrıca mevcut sigara içiciliği prostat kanserine bağlı ölüm riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (45).

4.3 Prostat Kanseri Histopatolojisi

Gleason derecelendirmesi

Yaklaşık yarım yüzyıl önce, 1966'da patolog Donald Gleason, prostat adenokarsinomu derecelendirme ve raporlamanın temel bileşeni olarak benimsenmiş olan bir derecelendirme sistemi geliştirmiştir. Son kırk yılda yapılan değişikliklere rağmen, Gleason derecelendirme

sistemi, biyokimyasal rekürrens, lokal nüks, lenf nodu ve uzak metastazda prostat kanseri için temel bir prognostik faktör olarak onaylanmıştır.

Gleason sistemi, kanser yapısının mikroskopta küçük büyütmede değerlendirmesine (x4 veya x10) dayanmaktadır. Gleason derecelendirme sisteminin iki benzersiz yönü, yalnızca tümörün mimari desenine dayanması ve gradein, en kötü dereceyi vermek yerine, en yaygın iki grade'in (Gleason skoru) toplamı olarak tanımlanmasıdır. Birincil (baskın) ve ikincil (en yaygın ikinci) paternlere 1'den (en iyi differansiye) 5'e (en az differansiye) bir sayı atanır. Eğer bir tümörde sadece bir tane histolojik patern varsa, primer ve sekonder paternlere aynı numara verilir. Bazen birincil ve ikincil paternlere ek olarak, üçüncü bir patern mevcut olabilir; bu "tersiyer" Gleason paterni 4 veya 5 olduğunda, tümörün %5'inden azını işgal etse bile, Gleason skoruna (GS) ek olarak rapor edilmelidir.

Gleason'ın orijinal verilerinde, GS 2 ila 5, vakaların %27,9'unda görülmekteydi (46). Bir çalışmada, 1991'de patoloğların % 24'ünün GS 2 ila 4 olarak raporladığı ve bu oranın 2001'de % 2,4'e düştüğü gösterilmiştir (47). Helpap ve Egevad (48), 1996'dan 2005'e kadar, GS 2-4'ün %2,7'den %0'a, GS 5'in %12,2'den % 0,3'e düştüğünü bildirmiştir.

Zaman içinde Gleason sistemi ilk olarak 2005'te ve son olarak da 2014 yılında modifiye edilmiştir (49).

Gleason patern 1'de tümör uniform, tek ve sıkıca paketlenmiş glandlardan meydana gelmektedir.

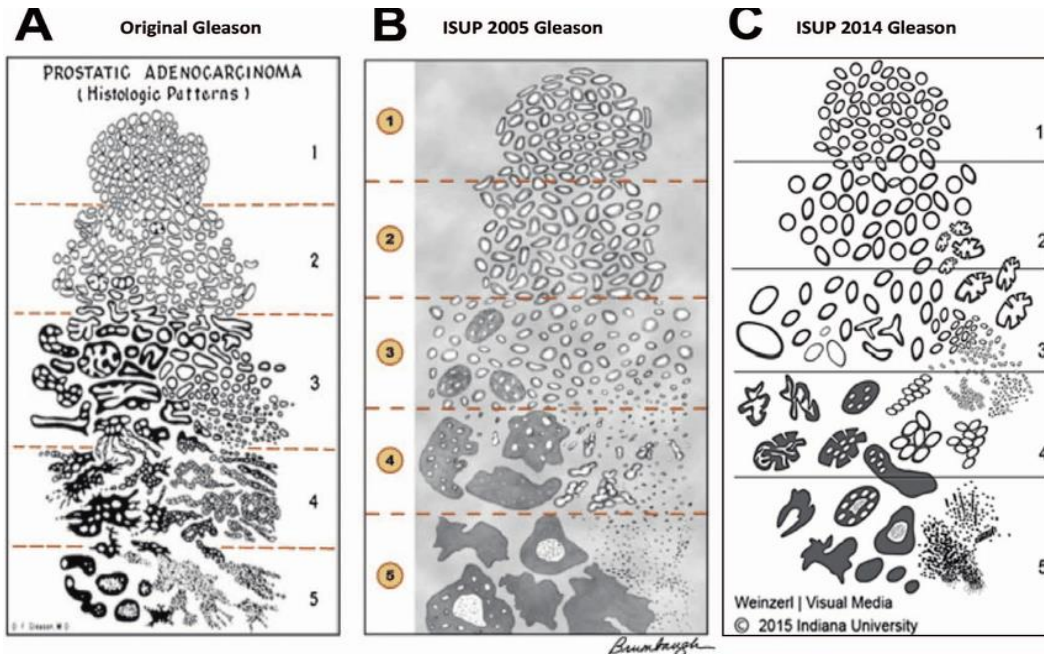
Gleason patern 2'de gland şekilleri patern 1'deki gibi uniform değildir ve glandlar arasında stromada artış izlenmektedir. Stromaya veya çevredeki benign glandlara invazyon gözlenmez. Gleason patern 1 ve 2 daha çok transizyonel bölgeye yerleşme eğilimindedir.

Gleason patern 3 en sık görülen paterndir, komşu glandlara invazyon mevcuttur. Glandlar tipik olarak küçüktür ancak büyük düzensiz glandlar da izlenebilir. Şekilleri değişkendir, genelde köşeli görünümündedir.

Grade patern 4'de glandlar infiltratif, iç içe geçmiş görünümündedir. Kötü sınırlı ve lümeni belirli olmayan küçük bezler mevcuttur. Kribriiform ve glomerüloid bezler, morfolojiden bağımsız olarak bir Gleason patern 4 olarak değerlendirilmektedir.

Grade patern 5, tümör tabakalarından, tek tek hücrelerden, kordonlardan, lineer dizilerden ve solid hücre yuvalarından oluşur. Glandüler diferansiasyon izlenmez. Komedonekroz, kribriiform glandlarda izlense bile patern 5 olarak tanımlanır.

Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP) 2014 yılında grade grubunu bildirmeyi önermiştir. Derecelendirme sistemi, modifiye (2005 ve 2014) Gleason skor gruplarına dayanmaktadır ve sonuçta prognostik olarak farklı 5 grade grubu ortaya çıkmaktadır. Grade 1 en düşük riskli kanseri belirtirken, grade 5 en agresif hastalığı gösterir. Yeni derecelendirme sistemi ve “Grade grup 1-5” terminolojisi de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2016’da kabul edilmiştir (49).



Resim1 Prostat Adenokarsinomunun Histolojik Paternleri

Orjinal (A)(50), ISUP tarafından 2005 yılında (B)(51) ve 2014 yılında modifiye edilen (C)(52) Gleason şematik diyagramları

Tablo 1: Gleason Grade Gruplama Sistemi

Gleason Skoru	Gleason Grade Grubu
6 ve altı	1
3+4	2
4+3	3
4+4, 3+5, 5+3	4
4+5, 5+4, 5+5	5

4.4 Tanı

4.4.1 Parmakla rektal muayene

Çoğu prostat kanseri, periferal zonda bulunur ve hacmi $\geq 0,2$ mL olduğunda parmakla rektal muayene ile tespit edilebilir. Vakaların yaklaşık %18'inde, yalnızca şüpheli rektal muayene ile PSA seviyesinden bağımsız olarak prostat kanseri tespit edilebilir (53). PSA düzeyi ≤ 2 ng/mL olan hastalarda şüpheli parmakla rektal muayenenin pozitif prediktif değeri % 5-30 arasında değişmektedir (54). Anormal rektal muayene, daha yüksek GS riski ile ilişkilidir ve biyopsi alanı için bir göstergedir (55, 56).

4.4.2 Prostat Spesifik Antijen

Gamma-seminoprotein, seminin, semenogelaz, p-seminoprotein, P-30 antijeni veya kallikrein-3 (KLK3) olarak da bilinen prostat spesifik antijen, insanlarda 19. kromozomda (19q13) bulunan KLK3 geni tarafından kodlanan, yapısında 237 aminoasit bulunan 34 kD'lik bir glikoproteindir. PSA, kallikrein ile ilişkili peptidaz ailesinden bir serin proteaz (EC 3.4.21.77) enzimidir ve 261 aminoasitten oluşan bir preproprotein olarak prostat bezinin epitel hücreleri tarafından sentezlenir (57). On yedi aminoasit içeren öncü dizinin ayrılması ile 244 aminoasitlik inaktif proPSA, proPSA'nın human kallikrein 2 tarafından bölünmesi ile aktif PSA oluşur (58-60). Sentezlenen pPSA egzozitoz yoluyla seminal lümene salınır, burada aktif PSA'ya dönüşür. Aktif PSA, enzimatik aktivitesi ile vezikula seminalis tarafından üretilen semenogelin 1&2 ve fibronektin'i parçalar, likefaksiyon sonucunda spermatazoa semen içerisinde daha rahat hareket eder (61).

Prostat kanserinde PSA değerinin normalden yüksek ölçülmesi, artmış üretiminin değil, dolaşıma prostat yapısındaki tahribat nedeniyle daha çok PSA salınmasının sonucudur (62).

PSA organ spesifiktir ancak kansere özgü değildir. Prostatit, irritasyon, BPH ve ejakulasyon ile de artabilir ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (63, 64). Ayrıca parmakla rektal muayenenin de PSA değerinde artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (65).

PSA'nın serum marker olarak kullanılması prostat kanseri tanısında devrim yaratmıştır (66). PSA takibi, erken prostat kanseri tanısı konulmasını ve mortalitenin azalmasını sağlamaktadır. Diğer taraftan PSA'nın kanser hücresine spesifik olmaması nedeniyle PSA yüksekliği durumunda, gereksiz prostat biyopsilerini de beraberinde getirebilmektedir. Prostat

kanseri için PSA eşik değeri 4 ng/ml olarak kullanılmaktadır. Bu değer; %75 hastada gereksiz biyopsiye neden olurken, %30-50 hastada ise aşırı tanı koymaya neden olur (67). 4-10 ng/ml değerindeki PSA değerlerinde her dört kişiden biri prostat kanseri tanısı alırken, PSA değeri >10 ng/ml olduğunda her iki kişiden birinde prostat kanseri tespit edilmektedir (68). Bağımsız bir değişken olarak PSA, prostat kanserini predikte etmede parmakla rektal muayene veya transrektal ultrason (TRUS) daha kullanışlıdır (69).

4.4.3 Yaşa göre PSA

Hastanın yaşı ilerledikçe PSA değerlerinde kansere bağlı olmayan artış saptanması üzerine yapılan çalışmalar sonucu yaş gruplarına göre normal PSA eşik değerleri belirlenmiştir (70).

4.4.4 PSA dansitesi

PSAd, gereksiz biyopsileri önlemek için, total PSA (tPSA) değerinin TRUS'ta ölçülen toplam prostat hacmine veya prostat transizyonel zon hacmine bölünmesi ile hesaplanır.

4.4.5 PSA hızı ve ikiye katlanma zamanı

PSA kinetiğini ölçmenin iki yöntemi vardır:

PSA hızı: serum PSA'da mutlak yıllık artış (ng/mL/yıl)(71);

PSA ikiye katlanma süresi: zamanla serum PSA'daki eksponansiyel artış ölçer (72).

Spesifik olarak, PSA hızının yılda 0,75 ng/mL'den fazla olması BPH yerine prostat kanseri ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur ve PSA hızı, tPSA düşük olduğunda, teşhisten yıllar önce risk değerlendirmesi için faydalı olabileceği düşünülmektedir (73).

PSA ikiye katlanma süresi ise zaman bağımlıdır ve genellikle tedavi sonrası takipte, özellikle tedavi sonrası nüksün öngörülmesinde kullanılmaktadır. PSA ikiye katlanma süresi 10 aydan kısa olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu ve bu hastaların metastazsız sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu bildirilen çalışmalar mevcuttur (74).

4.4.6 Serbest PSA/Total PSA oranı

Serbest PSA/Total PSA oranının normal parmakla rektal muayene ve PSA düzeyleri 4 ile 10 ng/mL arasında olan erkeklerde kullanılır. Bu oran dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Çünkü birçok preanalitik ve klinik faktörden olumsuz olarak

etkilenebilir (serbest PSA'nın 4°C ve oda sıcaklığında instabilitesi, değişken test özellikleri ve büyük prostatlarda eşlik eden BPH gibi)(75). Total PSA>10 ng/mL ise veya bilinen prostat kanserinin takibi sırasında serbest/total PSA oranının klinik kullanımı yoktur.

4.4.7 Prostat sağlık indeksi (Phi)

PSA'nın klinik performansını iyileştirmek için yeni bir yaklaşım, Phi olarak adlandırılan matematiksel bir formülü kullanarak üç otomatik kan testinin (tPSA, fPSA ve [-2] proPSA) sonuçlarını birleştirmektir. Phi testi $([-2] \text{ proPSA}/\text{fPSA} \times \text{tPSA})$ formülünü kullanarak prostat kanseri saptama oranını artırabilen bir Phi sonucunu hesaplamaktadır (76).

4.4.8 4K

4K skoru, kallikrein ile ilişkili peptidaz 2 (hK2), intakt PSA, fPSA ve tPSA'yı içeren dört-kallikrein panelidir. 3 ng/mL ile 15 ng/mL arasında PSA değeri olan 531 erkek üzerinde yapılan çalışmada 4K skoru ile Phi arasında karşılaştırma yapılmış, her iki test de gereksiz biyopsilerin sayısını azaltmış ve yüksek dereceli kanseri öngörebilmiştir. 4K skorunun ve Phi'nin, biyopsi sayısının azalması ve kansere yakalanma açısından benzer olduğu bildirilmiştir (77).

4.4.9 PCA3 marker/SelectMDX

Prostat kanseri geni 3 (PCA3), parmakla rektal muayene sırasında üç prostat masajı darbesinden sonra elde edilen idrar çökeltilerinde saptanabilen prostat spesifik, kodlayıcı olmayan bir mRNA biyobelirteçtir. Daha önce negatif biyopsisi olan ve PSA seviyeleri sürekli >4 ng/mL olan erkekleri biyopsiye yönlendirmek için kullanımı söz konusu olmuştur (78). PSA'nın aksine, PCA3, prostat büyüklüğünden, prostatitten veya 5-a-redüktaz inhibitör tedavisinden etkilenmez (79-81).

PCA3 skoru prostat kanseri hacmiyle birlikte artmaktadır, ancak GS'yi bağımsız olarak öngörmediğine dair çelişkili veriler bulunmaktadır ve aktif izlemede kullanımı henüz onaylanmamıştır (82).

SelectMDX testi de benzer şekilde idrardan mRNA biyomarker izolasyonuna dayanmaktadır. HOXC6 ve DLX1 mRNA seviyelerinin varlığı, hem biyopside prostat kanseri varlığını hem de yüksek riskli kanser riskini tahmin etmek için değerlendirilir (83).

4.4.10 TRUS

Anormal parmakla rektal muayeneye ve/veya yükselen serum PSA'sına dayanarak prostat kanserinin klinik şüphesinin değerlendirilmesinde primer tercih edilen tekniktir.

Bazal biyopsi

Prostat biyopsisine duyulan ihtiyaç PSA seviyesine ve/veya şüpheli parmakla rektal muayene ve/veya görüntülemeye dayanmaktadır. Yaş, potansiyel komorbidite ve tedavi sonuçları önceden düşünülmeli ve tartışılmalıdır.

Sadece PSA yükselmesi ile acil biyopsi yapılmamalı, PSA seviyesi, aynı laboratuvar da aynı yöntem ile birkaç hafta sonra tekrarlanmalıdır. Asemptomatik bir hastaya, PSA'yı düşürmek için ampirik antibiyotik verilmemelidir.

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, prostat kanseri teşhisinde kullanılan altın standart yöntemdir. Prostat biyopsisi, transrektal veya transperineal yaklaşımla gerçekleştirilir, kanser tespit oranları manyetik rezonans ile önceden görüntüleme yapılmaksızın gerçekleştirildiğinde benzerdir.

Yaklaşık 30 cc büyüklükteki prostatlarda en az sekiz sistematik biyopsi önerilmektedir. Daha büyük prostatlarda on ila on iki kor biyopsisi önerilir.

Hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş, epididimit, idrar retansiyonu görülebilen biyopsi komplikasyonlarıdır (84).

Tekrar biyopsi endikasyonları;

- Artan ve/veya persistan PSA değerleri
- Şüpheli parmakla rektal muayene (%5-30 kanser riski)
- Atipik küçük asiner proliferasyon (kanseri için şüpheli atipik bezler)(%31-40 risk)
- Yaygın (multipl biyopsi alanları, ≥ 3) yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN)(~%30 risk)
- Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziye bitişik birkaç atipik bez (~%50 risk)
- Solid bulguları olan intraduktal karsinom, (>%90 yüksek dereceli prostat kanseri riski)
- Pozitif multiparametrik MRG (mpMRI) bulguları

4.5 Evreleme

Prostat kanseri için ilk tek biçimli evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre Cancer (UICC) tarafından 1992 yılında yayınlanmıştır (85). AJCC, 2017'de Kanser Evreleme El Kitabı'nın 8. versiyonu yayımlamıştır (86). Bu versiyonda, PSA ve tümör gradeinin prognostik rolleri arttırılmıştır ve yeni önerilen gleason gruplandırma sistemi de kullanılmaktadır.

Evrelemede; PSA, GS ve klinik T evresi kullanılarak risk grupları saptanmakta ve tedavi seçenekleri belirlenmektedir. Uluslararası literatürde D'Amico risk sınıflaması sistemi önerilmektedir.

Düşük riskli hastalarda evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi incelemesine ihtiyaç yoktur. Orta risk grubunda, primer GS 4 ise kemik sintigrafisi, BT veya MR yapılması önerilmektedir. Yüksek risk grubundaki tüm hastalara ise kemik sintigrafisi, BT veya MR (mümkünse multiparametrik MR) yapılmalıdır.

Tablo 2: Prostat Kanserinde TNM Evrelemesi

T evrelemesi	
Tx	Primer tümör değerlendirilememiştir
T1	Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ve görüntüleme ile tespit edilemeyen tümör
T1a	Rastlantısal olarak histolojik incelemede bulunulup, doku örneğinin %5'inden azında saptanan tümör
T1b	Rastlantısal olarak histolojik incelemede bulunulup, doku örneğinin %5'inden fazlasında saptanan tümör
T1c	Yüksek PSA nedeniyle yapılan iğne biyopsisi ile tespit edilen tümör
T2	Prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir tümör ¹
T2a	Prostatın bir lobunun yarısında veya daha azında tümör
T2b	Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var, fakat her iki lobda tümör yok
T2c	Prostatın her iki lobunda da tümör var
T3	Prostat kapsülünü aşmış tümör ²
T3a	Tek veya bilateral ekstrakapsüler uzanım Mikroskopik mesane boynunu da içeren tümör
T3b	Seminal vezikül(leri) tutmuş tümör
T4	Seminal veziküller dışındaki komşu organları tutmuş tümör (eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar, pelvik duvar)
N evrelemesi³	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğümü metastazı var
M evrelemesi⁴	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilememiş
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümü/düğümleri metastazı
M1b	Kemik/kemiklere metastaz
M1c	Diğer alan/alanlara metastaz

¹ Prostat apeksine veya prostat kapsülüne invazyon T2 olarak sınıflandırılır.

² T2a-c sadece klinik sınıflamada vardır. Patolojik sınıflamada sadece pT2 vardır.

³ 2 mm'den büyük olmayan metastazlar pNmi olarak isimlendirilir.

⁴ Bir bölgeden fazla alanda metastaz varsa M1c terminolojisi kullanılmalıdır.

Tablo 3: Anatomik ve Prognostik Prostat Kanseri Evrelemesi

Evre	T	N	M	PSA	GG
I	cT1a-c, cT2a	0	0	<10	1
I	pT2	0	0	<10	1
IIA	cT1a-c, cT2a	0	0	10≤ <20	1
IIA	cT2b-c	0	0	<20	1
IIB	T1-2	0	0	<20	2
IIC	T1-2	0	0	<20	3
IIC	T1-2	0	0	<20	4
IIIA	T1-2	0	0	20≤	1-4
IIIB	T3-4	0	0	Herhangi	1-4
IIIC	Herhangi T	0	0	Herhangi	5
IVA	Herhangi T	1	0	Herhangi	Herhangi
IVB	Herhangi T	Herhangi	1	Herhangi	Herhangi

Tablo 4: D'Amico Risk Sınıflaması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
PSA<10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA >20 ng/ml
ve GS <7	veya GS 7	veya GS>7
ve cT1-2a	veya cT2b	veya cT2c
		cT3-4 veya cN+
Lokal		Lokal İleri

4.6 Prostat Spesifik Membran Antijeni

Folat hidrolaz I veya glutamat karboksipeptidaz II olarak da bilinen prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat epitel hücrelerinin hücre membranına bağlanan bir tip II, 750-amino asit transmembran proteinidir (100-120 kDa). PSMA geni FOLH1, 11. kromozomun kısa kolunda yer alır (87). PSMA, prostat içinde, duktusları çevreleyen epitel üzerinde eksprese edilir (88). Prostatın displastik değişiklikleri, prostat duktuslarının yüzeyinde PSMA'nın ekspresyonu ile sonuçlanır (89). PSMA ekspresyonu prostat kanserinde diğer dokulardakinden 100 ila 1000 kat daha yüksektir ve PSMA ekspresyon derecesi, tümörün progresyonuna kadar geçen süre ve kanserin rekürrens olasılığı ile ilişkilidir (90, 91).

Androjenler PSMA'nın ekspresyonunu azaltır ve kastrasyona dirençli tümörlerin yüzeyinde PSMA ekspresyonu daha fazladır (92).

PSMA uptake derecesi, dokuların PSMA ekspresyonunun derecesine bağlıdır. PSMA tutulumu pankreas başında, Waldeyer halkası ve Rosenmüller fossasında ılımlı artmıştır. İnce bağırsak proksimal kesiminde, karaciğerde ve dalakta orta derecede, böbreklerde, tükürük bezlerinde, lakrimal bezlerde ve vokal kordlarda belirgin derecede artmıştır. Renal pelvis, üreter ve mesanede yoğun uptake çoğunlukla ekskresyon ile ilişkilidir. PSMA immüno-ekspresyonu ayrıca beyinde, kalpte, mesanede, testiste ve endometrial bezlerde izlense de, ekspresyon derecesi minimaldir ve bu nedenle önemli bir uptake göstermez (93). Bazı sempatik zincir gangliyonlarının (çölyak ve stellat ganglionlar) PSMA uptakei gösterilmiştir (94).

Neovasküler endotel hücresinde eksprese edilebildiği için feokromasitomada (95), adrenokortikal karsinomda (96), hepatosellüler karsinomda (97), gastrointestinal stromal tümörde (98), medüller tiroit karsinomunda (99), malign melanomda (100), paragangliomada (101), gliomada (102), liposarkomda (103), meme karsinomunda (104), kolorektal karsinomda (105), schwannomda (106), akciğer kanserinde (107), folliküler lenfomada (108) PSMA uptakei izlenmiştir. Ekstrasitoplazmik alanın birkaç enzimatik işlevi vardır ve PSMA'nın hücrenin endozomal geri dönüşüm sistemine internalizasyonu, ligandın bilinmediği bir reseptör olarak da hizmet edebileceğini göstermektedir. Prostat kanseri hücrelerinde PSMA ekspresyonu, transmembran lokalizasyonu ve ligand bağlandığında hücre içerisine internalize olması PSMA'yı görüntüleme ve tedavi için çekici bir hedef haline getirir (109).

PSMA görüntüleme, monoklonal antikörlara veya enzimatik domainin küçük molekül inhibitörlerine dayanır. PSMA'ya karşı ticari olarak temin edilebilen ilk radyoaktif işaretli antikör (yani, In-111 7E11; capromabpendetide), molekülün intrasellüler kısmına karşı yönlendirilmiştir. Antikörlar hidrofilik molekülledir ve sağlam hücre zarlarını geçememektedirler. Bu nedenle, 7E11 sadece hasarlı veya nekrotik hücrelere maruz kaldıktan sonra PSMA'ya bağlanabilir ve In-111 7E11'in sağlam hücresel membrana sahip viabl prostat kanseri hücrelerini görüntüleme kapasitesi sınırlıdır (110).

Daha yeni nesil anti-PSMA antikörları (örneğin, J591, 3/A12, 3/E7, 3/F11 ve 3C6) hücre dışı reseptör alanını hedefler. J591, bunlar arasında en iyi çalışılanıdır. Terapötik

amaçlar için, J591 ayrıca α ve β -radyoaktif bozunma ile partiküllere de bağlanmıştır (111, 112).

Antikorlara ek olarak, PSMA'nın enzimatik bölgesinin küçük molekülü inhibitörlerinin yanı sıra PSMA'ya karşı antikor fragmanları geliştirilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklarından dolayı, bu maddeler kandan antikorlardan daha hızlı bir şekilde temizlenir, böylece enjeksiyondan görüntülemeye kadar geçen süre ve toplam radyasyon dozu azalır. Küçük molekülü PSMA ligandlarının çoğunun temel kimyasal yapısı, glutamat-üre-lizin dimerlerinden oluşur. Görüntüleme ve tedavi üzerinde önemli bir etkiye sahip olan küçük molekülü inhibitörlerin bir özelliği, bu ligandların PSMA'ya bağlandıktan sonra hücrelere internalize olabilmesidir. PSMA-11 PSMA-I&T, PSMA-657, 6THP-PSMADCFPyL, PSMA-1007, MIP-1095 bunlardan bazılarıdır. Bu ligandların biyodağılımları benzerdir ancak bağlanma afiniteleri ve nonspesifik uptakeleri bakımından farklılık gösterebilirler (109, 110).

4.7 Galyum-68 (Ga-68)

Germanyum (Ge)-68 jeneratöründen elde edilir. Yüksek pozitron emisyon fraksiyonu (%89, Emax: 1899 keV, Emean: 890 keV) ve 68 dakikalık yarı ömrü, hasta ve personele radyasyon dozunu en aza indirirken yüksek kaliteli görüntüler için yeterli radyoaktivite seviyeleri sağlar. Fizyolojik pH'da stabil olan tek oksidasyon durumu, Ga (III)'tür (113). Stabil çinko (Zn)-68 (II)'e dönüşür. Ana radyonüklidin (270,8 gün) uzun fiziksel yarı ömrü, jeneratörün bir yıla kadar kullanımına izin verir, yerinde siklotron ihtiyacını ortadan kaldırarak uygun maliyetin yanı sıra maliyet etkinliği de sağlar (114).

4.8 Radyomik

Bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi (PET) veya manyetik rezonans görüntüleme gibi tıbbi görüntüleme yöntemleri tanı, evreleme, tedavi planı, postoperatif sağkalım ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanımında oldukça önemlidir. Bu geleneksel yöntemler kanser fenotipleri hakkında önemli bilgiler sağlasa da, genetik ve prognostik bilgilerin büyük kısmı henüz açığa çıkamamıştır.

Radyomik, medikal görüntülerden analiz ve yorumlama için biyoinformatik yaklaşımlar kullanılarak çok sayıda özelliğin çıkarıldığı, göreceli olarak yeni ve gelişen bir alandır (115-118). Medikal görüntülerin, gözle görülebilenlerden daha fazla bilgi içerdiği varsayılmaktadır ve radyomikin dayandığı temel hipotez, çıkarılan görüntü parametreleri ile

tümör moleküler fenotipi ve/veya genotipi arasında bir ilişki olduğu yönündedir. Radyomik araştırmaları giderek artmakta ve büyük ilgi görmektedir. Genotipik heterojenite, tedaviye dirençli olan farklı biyolojik davranışlara sahip hücrelerin alt popülasyonlarının gelişimine katkıda bulunur (119). Biyolojik düzeyde, tümör mikroortamının heterojenliğinin, hücre yoğunluğu, proliferasyon, anjiyogenez, hipoksi, reseptör ekspresyonu, nekroz, fibroz ve enflamasyon açısından tıbbi görüntülere yansiyabileceği kabul edilmiştir.

Radyomik analizleri tümör bölgelerinde, metastatik lezyonlarda ve normal dokularda yapılabilir (120).

Radyomik analizden elde edilen özellikler, diğer klinik bilgilere birleştirildiğinde kanıta dayalı klinik karar destek sistemlerinin gelişmesini sağlayabilir (121-124).

Klinik görüntülerden farklı türlerde özellikler elde edilebilir. Kantitatif özellikler, matematiksel algoritmaları uygulayan yazılımlar yardımı ile görüntülerden elde edilen tanımlayıcılardır (125). Bu özellikler farklı karmaşıklık seviyeleri sergilerler ve öncelikle lezyon şekil ve voksel yoğunluk histogramını, sekonder olarak da voksel bazında yoğunluğun uzaysal düzenlemesini (texture analysis-doku analizi) gösterirler. Doğrudan görüntülerden veya farklı filtreler veya dönüşümler uygulandıktan sonra çıkarılabilirler (126).

4.8.1 Radyomik iş akışı

Radyomik analiz dört aşamaya sahiptir: ilk adım, görüntü elde etmeyi, ikinci adım ilgi alanının segmentasyonunu içerir. Daha sonra bu alandan görüntü özellikleri çıkarılır. Son olarak bir model oluşturulur ve bu modelin ilgili sonucun tahmini için değeri analiz edilir (118).

Çıkarılan özelliklerin değerleri görüntü rekonstrüksiyonu ve ön işleme yöntemlerine bağlı olduğundan, filtreleme teknikleri, yoğunluk ayırıklaştırma ve voksel yeniden örnekleme gibi yöntemlerin uygun şekilde raporlanması, radyomik özelliklerin birlikte çalışabilirliği için kritik öneme sahiptir (127).

Voksel boyutundaki farklılıklar, birçok görüntü özelliğini büyük ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle, farklı ölçümler ve cihazlar arasında tutarlı izotropik voksel mesafesinin korunması, tekrarlanabilirlik için önemlidir. Bu etkiyi azaltmanın iki yolu vardır; aynı voksel boyutlarına yeniden yapılanma veya görüntü interpolasyonu. Çoğu durumda, ham verilere erişilemediğinden yeniden yapılandırma mümkün değildir, ancak görüntü interpolasyonu mümkündür. İnterpolasyon algoritmaları, görüntü yoğunluklarını orjinal

görüntü ızgarasından (grid) bir interpolasyon ızgarasına dönüştürür. Bu tür ızgaralarda vokseller, uzaysal olarak merkezleriyle temsil edilir. İnterpolasyon için nearest neighbour, trilinear, tricubic convolution and tricubic spline interpolation gibi birçok algoritma yaygın olarak kullanılmaktadır. En uygun interpolasyon algoritması seçimi konusunda bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, trilinear interpolasyon genellikle konservatif bir seçenek olarak görülmektedir (128).

Torasik bölgede yer alan ilgi alanları solunum hareketine duyarlı olabilir. Gated (4D) PET, hareket bulanıklığının etkisini sınırlamak için kullanılır (129).

Ayrıklaştırma, yoğunluk histogramının ve dolayısıyla doku matrislerinin seyrekliğini azaltmak için kullanılır. İlgi alanı (ROI) içindeki görüntü yoğunluklarının ayrıklaştırılması, doku özelliklerinin hesaplanmasını hızlı hale getirmek için gereklidir ve aynı zamanda gürültü önleyici özelliklere de sahiptir. Sabit kutu numarası (fixed bin number) ve sabit kutu boyutu (fixed bin size) ayrıklaştırma en sık kullanılan yöntemlerdir. Max-Lloyd ayrıklaştırma ve histogram eşitleme gibi başka yöntemler de vardır, ancak bunlar PET radyomikinde nadiren kullanılır. Sabit kutu boyutu ayrıklaştırma işlemi düzenli aralıklı kutular oluşturur. Bu nedenle bölme genişliği görüntüler arasında tutarlıdır, ancak ilgilenilen hacimdeki kutu sayısı değişebilir. Sabit kutu boyutu yöntemi, PET gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri için orjinal yoğunluk ölçeğiyle doğrudan bir ilişki sürdürme avantajına sahiptir. Sabit kutu numarası yöntemi ise, görüntü yoğunluğu ile fizyolojik anlamı (varsa) arasındaki ilişkiyi keser. Bununla birlikte, yoğunluk birimleri isteğe bağlı olduğunda (örneğin, ham MRI verileri) ve kontrastın önemli olduğu durumlarda yararlı olabilecek normalleştirici bir etki sunar. Ayrıca, birçok özelliğin değerleri, belirli bir ROI içinde bulunan gri seviye sayısına bağlı olduğundan, sabit bir kutu numarası ayrıştırma algoritmasının kullanılması, özellik değerlerinin birden fazla ROI arasında karşılaştırılmasını sağlar (128).

Doğru segmentasyon, radyomik iş akışının önemli bir adımdır, çünkü radyomik özellikler segmente edilen alandan elde edilmektedir. Manuel segmentasyon basit bir çözümdür, ancak çok zaman alabilir ve gözlemciler arası değişkenliğe karşı hassastır. Otomatik veya semiotomatik segmentasyon yöntemleri, manuel girişi en aza indirmek ve ilgilenilen bölgeleri belirlemekte kişiler arası tutarlılığı artırmak için kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Bashir ve ark. (130) semiotomatik threshold tabanlı yöntemlerin, farklı gözlemciler tarafından kullanıldığında görüntü biyobelirteçlerinde en iyi tekrarlanabilirliği sağladıklarını tespit etmiştir.

Literatürde uzlaşma eksikliği nedeniyle radyomik özelliklerin tanımlanmasında farklılıklar vardır. Bazen, farklı tanımlara sahip iki doku özelliğine aynı ad kullanarak atıfta bulunulur. Aynı matematiksel formüle sahip özellikler farklı isimler ile tanımlanabilmektedir. Özelliklerin hesaplama yöntemleri de farklı olabilir. Bu durum özelliklerin harmonizasyonu ve tanımlaması için daha çok çabanın gerekli olduğunu göstermektedir (131).

Kantitatif özellikler genellikle aşağıdaki alt gruplara ayrılır:

Şekil özellikleri, ilgilenilen bölgenin şeklini ve bunun hacmi, farklı ortogonal yön boyunca maksimum çap, maksimum yüzey, tümör kompaktlığı ve küresellik gibi geometrik özelliklerini tanımlar.

Birinci dereceden istatistik özellikleri, uzaysal ilişkiler değerlendirilmeden bireysel voksellerin dağılımını tanımlar. Bunlar, görüntüdeki voksellerin yoğunluklarının ortalama, ortanca, maksimum, minimum değerlerini ve ayrıca çarpıklıklarını (asimetri), basıklık (düzlük), homojenliği ve rastlantısallığı (entropi) bildiren histogram tabanlı özelliklerdir.

İkinci dereceden istatistik özellikleri, komşu vokseller arasındaki istatistiksel ilişkilerin hesaplanmasıyla elde edilen ve doku özellikleri olarak da adlandırılan özellikler içerir (132-134). Voksellerin yoğunluğunun uzaysal düzenlemesinin ve dolayısıyla lezyon içi heterojenliğin bir ölçüsünü sağlarlar. Literatürde farklı matrisler tanımlanmıştır;

Gri seviye birlikte oluşma matrisi (Gray-level cooccurrence matrix-GLCM) komşu voksellerin ayrı gri seviyelerinin kombinasyonlarının, görüntü yönlerinden biri boyunca nasıl dağıldığını ifade eder (135). GLCM, komşu vokseller arasında δ -vokseller mesafesi ilişkisi olan 3 boyutta 13 farklı yönden hesaplanır.

Komşu gri seviyesi farklı matrisi (Neighborhood gray-level different matrix-NGLDM) 3 boyutta bir vokseller ile 26 komşusu arasındaki gri seviyelerinin farklılığına karşılık gelir (2 boyutta 8 komşu)(136).

Gri seviye koşu uzunluğu matrisi (Gray-Level Run Length Matrix-GLRLM), her gri seviye için homojen koşulların boyutunu verir. Bu matris, 3 boyuttaki 13 farklı yön (2 boyutta 4 yön) için hesaplanır. 3 boyut değeri, 13 yönde ortalama değerdir (2 boyutta 4 yön)(137).

Gri seviye zon uzunluğu matrisi (Gray-Level Zone Length Matrix-GLZLM), 3 boyuttaki (veya 2 boyut) her gri seviye için homojen bölgelerin büyüklüğü hakkında bilgi sağlar (138).

Yüksek dereceli istatistik özellikleri, görüntülere filtreler veya matematiksel dönüşümler uygulandıktan sonra istatistiksel yöntemlerle elde edilir.

Elde edilen görüntü biyobelirteçleri ilgili sonucu değerlendirmek için kullanılır. Bazı durumlarda bu değerlendirme basittir. Örneğin, lenf düğümlerinde anormal F-18 florodeoksiglukoz (FDG) alımı varlığı kanserin nodal yayılımını gösterebilir. Ancak, çoğu radyomik çalışmada değerlendirme daha karmaşıktır ve istatistiksel modeller oluşturmak için makine öğrenme yöntemlerinin uygulanmasını gerektirir. Makine öğrenmesi öncelikle eldeki sorun için önemli olan bilgileri seçmek (özellik seçimi) ve bu bilgiyi yeni verilerden tahmin edilmesine izin veren bir modelde (model eğitimi) yakalamak için kullanılır. Temel amaç, yeni veri kümelerinden hem alakalı hem de iyi öngörülmüş sonuçlar elde edebilen modeller oluşturmaktır. Sonuçların iyi öngörülebilmesi genellenebilirlik olarak adlandırılır ve genellenebilir modeller farklı merkezlerde güvenle kullanılabilir. Genellenebilirliğin değerlendirilmesi, geliştirme ve doğrulama (validasyon) veri setlerinin performansları karşılaştırılarak yapılır. Geliştirme veri kümesi, modeli oluşturmak için kullanılan verileri içerirken, doğrulama veri kümesi yeni ve geliştirme sırasında kullanılmayan verileri içerir.

Model doğrulama (validasyonu) internal veya eksternal olabilir (139). İnternal doğrulamada, veri seti çapraz doğrulama (cross-validation) teknikleri kullanılarak yeniden örneklenir. Bu yöntem mevcut verileri bir geliştirme setine ve bir doğrulama setine böler (140). Eksternal doğrulamada ise, tamamen ayrı veri setleri kullanılır. Eksternal doğrulama, internal doğrulamadan daha güçlü bir genellenebilirlik göstergesi vermektedir.

Radyomikte, özelliklerin sayısı genellikle örnek sayısını aşmaktadır. Veri azaltma, işlemi daha verimli hale getirmek, ilgisiz ve gereksiz özellikleri kaldırarak öğrenme performansını artırmak için kullanılır. Bunun için çeşitli teknikler kullanılabilir. Temel bileşen analizi (principal component analysis) veya doğrusal ayırt edici analiz (linear discriminant analysis) gibi projeksiyon yöntemlerinin dezavantajı, özelliklerin korunmaması ve tekrarlanabilirlik için tüm girdi özelliklerinin yeni verilerde bulunmasının gerekmesidir. Diğer yöntemler değişken önemini değerlendirir ve basitçe verilerdeki önemsiz özellikleri ortadan kaldırır (141). Birbirleri ile korele özelliklerin varlığı, yanlılığına (bias) neden olabilir (142).

Ek olarak, sağlam (robust) olmayan özellikler de analizden çıkarılabilir (120). PET görüntülemeindeki çoğu faktör, bir dereceye kadar sağlamlığı etkilemektedir. Sağlam olmayan özelliklerin kaldırılmasının avantajı, sonuçlarla istatistiki olarak bağlı olan fakat nedensel olarak bağlantılı olmayan özelliklerin kaldırılabilmesidir. Bu nedenle, özelliklerin kaldırılması, örnek sayısının özellik sayısından önemli ölçüde daha küçük olduğu veri

kümelerinde yararlı olabilir. Aynı zamanda potansiyel olarak bilgilendirici özelliklerin kaldırılmasına da neden olabilir, bu bir dezavantajdır (127).

Makine öğrenmesi, özellikleri ve karşılık gelen sonucu, ikisi arasındaki ilişkiyi öğrenmek için kullanır. Bu bilgi daha sonra yeni verilerden tahminler almak için kullanılacak bir modelde saklanır. Yapay sinir ağları, karar ağaçları, destek vektör makineleri ve çoklu regresyon teknikleri gibi çeşitli makine öğrenme modelleri mevcuttur. Modelleme prosedürünün, radyomik özelliklere dayalı tahmin modellerinin performansını etkilediği gösterilmiştir (143).



5. MATERYAL-METOT

5.1 Hasta Grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Ocak 2015-Eylül 2018 tarihleri arasında prostat kanseri tanısıyla evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET-BT tetkiki uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Hastaların görüntüleme anındaki yaşlarına, PET/BT görüntüleme endikasyonlarına, prostat kanseri patoloji raporlarına, prostat kanseri açısından geçirilmiş ise operasyon öykülerine, o zamana dek alınan tedavilere (hormonoterapi, kemoterapi, radyoterapi, Lu-177 PSMA), PSA değerlerine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı.

Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki yapılan 124 hasta tarandı. Prostat bezi adenokarsinom tanısı alan, daha önce prostat kanserine yönelik tedavi öyküsü olmayan, prostatektomi uygulanmamış olan toplam 88 erkek hasta dahil edildi.

Hastaların TRUS-Bx/TURP operasyonlarına ait patoloji raporları değerlendirildi. Prostatektomi geçiren hastaların patoloji raporlarından Gleason skorları elde edildi. GS, 2014 yılında ISUP tarafından oluşturulan Gleason Grade gruplamasına göre değerlendirilerek GG grupları belirlendi.

Hastalarda D'Amico risk sınıflaması yapıldı. Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeye saptanan lenf nodu, kemik ve uzak organ metastazları değerlendirildi.

5.2 Ga-68 PSMA

Ge-68/Ga-68 jeneratör iThemba Labs-Güney Afrika'dan, PSMA I&T yerel distribütör aracılığıyla Scintomics-Almanya'dan, Ga-68 peptidlerinin sentezi için Reaktif ve Donanım Kiti, ABX-Almanya'dan temin edildi. Ga-68 PSMA I&T sentezi, katyonik bir ön arıtma yöntemi ve reaksiyon için kullanılan 30 ug peptid kullanılarak gerçekleştirildi. İşaretleme etkinliği ve radyokimyasal saflık radyo-HPLC kullanılarak belirlendi. Ga-68 işaretli PSMA konjugatlarının radyokimyasal saflıkları $\geq 95\%$ olarak bulundu.

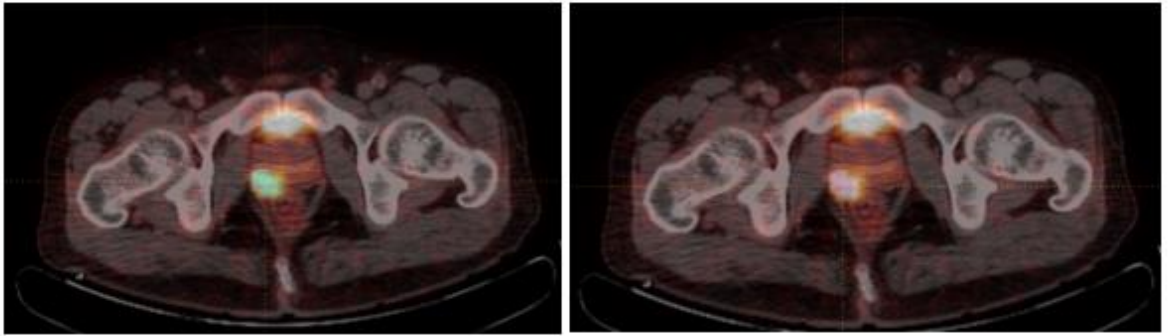
5.3 PET/BT

Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirildi, radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü anlatıldı. 23G branül ile damar yolu açılıp ortalama 3,1 millicurie (mCi) Ga-68 PSMA I&T intravenöz enjeksiyonu yapıldı.

Enjeksiyondan 1 saat sonrasında atenüasyon düzeltilmesi için düşük doz BT kullanıldı. BT özellikleri, 50 mAs ve 120 kVp değeri, kesit kalınlığı 5 mm, rotasyon süresi 0,5 sn, yatak hızı 39 mm/sn, matriksi 512x512'di. BT görüntülerini takiben verteksten ayak parmak ucuna dek supin pozisyonda, her yatak pozisyonu 1,5 dakika süreli PET görüntüleri elde edildi. PET-BT cihazı Philips Gemini TF olup, 3D mod, rezolüsyonu 4,7 mm, kristali maddesi LYSO, kristal boyutları 4x4x22 mm, kristal sayısı 28.336, dedektör pixelar, transvers FOV 576 mm, aksiyel FOV 180 mm'dir. Rekonstrüksiyon için row action maximum likelihood algorithm (RAMLA) kullanıldı.

5.4 Doku Analizi

Hastalara ait PET/BT görüntüleri Local Feature Extraction (LIFEx) programında değerlendirildi. Prostat bezinde izlenen, zemin aktiviteden ayırt edilebilen PSMA tutulumları %40 SUVmax thresholdu ile çizildi (Resim 2). Elde edilen ilgi alanından konvansiyonel parametreler histogram-şekil parametreleri ve doku analizi özellikleri LIFEx programı ile elde edildi (Tablo 5).



Resim 2: Prostat Kanserine Ait PSMA Tutulumunun Thresholdsuz (yeşil alan) ve %40 Threshold (kırmızı alan) ile Çizilmesi

Doku matrisleri 4x4x4 mm'lik yeniden örnekleme yapıldıktan sonra, 64 sabit kutu sayısı ve mutlak ölçek sınırları 0-100 arasında olacak şekilde hesaplandı.

Tablo 5: LIFEx Programından Elde Edilen Konvansiyonel, Histogram-Şekil ve Doku Analiz Parametreleri

Konvansiyonel	SUVmin, SUVmax, SUVmean, SUVstd, SUVpeak, TL-PSMA
Histogram bazlı	Skewness, Kurtosis, Entropy, Energy
Şekil bazlı	PSMA-TV, Sphericity, Compacity
GLCM	Homogeneity, Energy, Contrast, Correlation, Entropy, Dissimilarity
GLRLM	SRE, LRE, LGRE, HGRE, SRLGE, SRHGE, LRLGE, LRHGE, GLNU, RLNU, RP
NGLDM	Coarseness, Contrast, Busyness
GLZLM	SZE, LZE, LGZE, HGZE, SLZLGE, SZHGE, LZLGE, LZHGE, GLNU, ZLNU, ZP

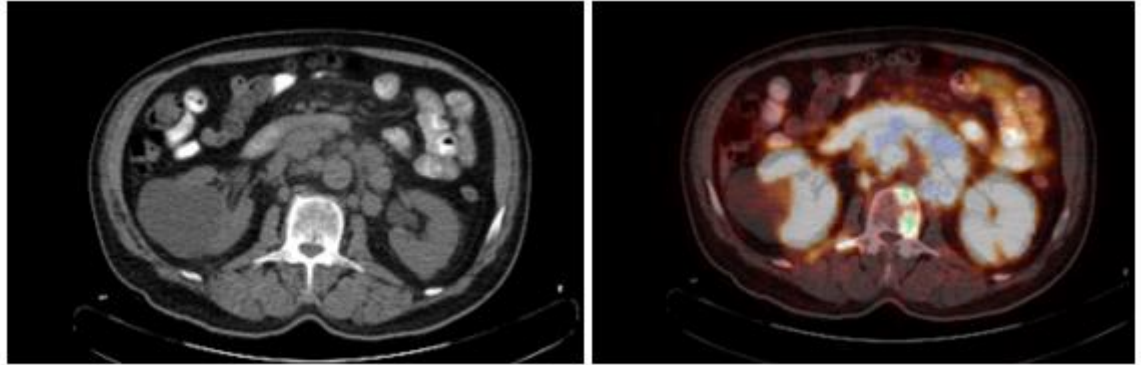
SUV, standart uptake değeri; TL-PSMA, total lezyon PSMA; PSMA-TV, PSMA tümör volümü; GLCM, gray-level co-occurrence matrix; GLRLM, grey level run length matrix; NGLDM, neighborhood gray-level different matrix; GLZLM, grey level zon length matrix; SRE, short-run emphasis, LRE, long-run emphasis; LGRE, low gray-level run emphasis; HGRE, high gray-level run emphasis, SRLGE, short-run low gray-level emphasis; SRGHE, short-run high gray-level emphasis; LRLGE, long-run low gray-level emphasis; LRHGE long-run high gray-level emphasis; GLNU, gray-level non-uniformity; RLNU, run length non-uniformity; RP, run percentage; SZE, short-zone emphasis; LZE, long-zone emphasis; LGZE, low gray-level zone emphasis; HGZE, high gray-level zone emphasis; SZLGE, short-zone low gray-level emphasis; SZHGE, short-zone high gray-level emphasis; LZLGE, long-zone low gray-level emphasis; LZHGE, long-zone high gray-level emphasis; ZLNU. Zone length non-uniformity, ZP, zone percentage.

5.5 Volümetrik Analiz

Ga-68 PSMA PET görüntülerinde fizyolojik tutulum alanları haricinde, zemin aktivitenin üzerindeki tutulumlar anlamlı kabul edildi. Tutulum saptanan alanlar tanısız olmayan BT görüntüleri ile anatomik olarak lokalize edildi.

Ga-68 PSMA tutulumu saptanan alanlar %40 SUVmax thresholdu ile lenf nodu, kemik ve diğer uzak organ metastazları için ayrı ayrı, manuel, üç boyutlu olarak çizildi. Bu alanlardan PSMA tümör volümü (PSMA-TV) ve SUVmean değerleri elde edildi. Total lezyon PSMA (TL-PSMA) değerleri, PSMA-TV ve SUVmean çarpımı ile elde edildi.

Tüm lenf nodu metastazları için PSMA-TVlenfnodu ve TL-PSMAlenfnodu, tüm kemik metastazları için PSMA-TVkemik ve TL-PSMAkemik, tüm diğer uzak organ metastazları için PSMA-TVmetastaz ve TL-PSMAmetastaz değerleri elde edildi. Tüm vücut PSMA-TV değeri (PSMA-TVtotal), PSMA-TVlenfnodu, PSMA-TVkemik, PSMA-TVmetastaz ve PSMA-TVprostat verileri toplanarak elde edildi. Tüm vücut TL-PSMA değeri (TL-PSMAtotal), TL-PSMAlenfnodu, TL-PSMAkemik, TL-PSMAmetastaz ve TL-PSMAprostat verileri toplanarak elde edildi.



Resim 3: Multipl Lenf Nodu ve Kemik Metastazları Olan Hasta PSMA-TV/TL-PSMAlenfnodu (mor alan) ve PSMA-TV/TL-PSMAkemik (yeşil alan) Verilerinin Elde Edilmesi.

5.6 İstatistik Analizi

İstatistik analizinde Statistical package for the Social Sciences (SPSS, Armonk, NY) v. 24.0 programı kullanıldı. Tüm hastalarda ve metastaz saptanmayan hastalarda PSMA-TVtotal, TL-PSMAtotal, ile PSA değerleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon

analizi ile değerlendirildi. PSMA-TVtotal, TL-PSMAtotal, ile GG grupları arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Spearman korelasyon analizinde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Rho (r) değeri 0,00-0,20 aralığı çok zayıf, 0,21-0,40 aralığı zayıf, 0,41-0,60 aralığı orta düzeyde, 0,61-0,80 aralığı yüksek, 0,81-1,00 aralığı ise çok yüksek düzeyde korelasyon olarak kabul edildi.

PSMA-TVprostat ve TL-PSMAprostat değerlerinde lokal ve lokal ileri/metastatik gruplar arasındaki fark Mann Whitney U testi ile analiz edildi. PSMA-TVprostat ve TL-PSMAprostat değerlerinde düşük-orta ve yüksek riskli gruplar arasındaki fark Mann Whitney U testi ile analiz edildi. PSMA-TVprostat ve TL-PSMAprostat değerlerinde üç ve altında metastaz saptanan ile üç üstünde metastaz saptanan gruplar arasındaki fark Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Yine PSMA-TVprostat ve TL-PSMAprostat değerlerinde GG grupları arasındaki fark Mann Whitney U testi ile analiz edildi.

Metastatik hastalarda PSMA-TVprostatdışı ve TL-PSMAprostatdışı değerlerinde GG grupları arasındaki fark Mann Whitney U testi ile analiz edildi.

Konvansiyonel (SUV) ve doku analizi parametrelerinde lokal ve lokal ileri/metastatik, düşük-orta ve yüksek riskli gruplar arasındaki fark Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Aynı şekilde SUV ve doku analizi parametrelerinde GG grupları arasındaki fark Mann Whitney U testi ile analiz edildi.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki kare testi ile değerlendirildi.

Radyomik analizi için tüm hasta grubu %80'i model oluşturmak, %20'si de test edebilmek için iki gruba ayrıldı. Test grubu randomize edilerek oluşturuldu. Eğitim amaçlı oluşturulan grupta anlamlı saptanan özellikler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0,7 ve üstünde olan özellikler ileri analize dahil edilmedi. Korelasyon katsayısı 0,7'nin altında olan özellikler model oluşturmak için Weka veri madenciliği programında altı farklı algoritma (naive bayes, lojistik regresyon, support vector machine, k nearest neighbor, decision tree ve random forest) ile analiz edildi. Internal validasyon yöntemi olarak 10 kat çapraz doğrulama kullanıldı. Model performansı ROC analizinden elde edilen eğri altı alan (EAA) ile değerlendirildi, en yüksek EAA saptanan model, eğitimde kullanılmamış olan %20'lik hasta grubunda test edildi. Modelin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, doğruluk değerleri ve test grubunda elde edilen doğruluk ve EAA değerleri hesaplandı.

6. BULGULAR

6.1 Tüm hasta grubuna ait bulgular

Prostat bezine yönelik operasyon öyküsü olmayan, evreleme amacı ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat adenokarsinom tanılı 88 hastanın yaş ortalaması 67 ± 1 (47-77) yıldır. Hastalara ortalama 3,1 mCi Ga-PSMA enjeksiyonu yapılmıştır.

Evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET-BT tetkiki uygulanan ancak prostat bezi opere edilen on hasta, önceden tedavi öyküsü olan 12 hasta (dokuz hastada hormonoterapi, iki hastada kemoterapi, bir hastada radyoterapi öyküsü mevcuttu), prostat bezinde Ga-68 PSMA PET'te izlenen PSMA ekspresyonu 64 vokselin altında olan (kullanılan program segmente edilen alan 64 voksel altında olduğunda doku analizi özelliklerinin değerlerini hesaplayamadığı için) 14 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca patoloji sonucu küçük hücreli nöroendokrin karsinom olan bir hasta da çalışmaya dahil edilmedi.

On dokuz hasta (%21,6) evreleme PET/BT tetkikinden sonra radikal prostatektomi operasyonu geçirmiştir.

Hastaların 11'i (%12,5) Gleason Grade 1, 21'i (%23,9) Grade 2, 16'sı (%18,2) Grade 3, 14'ü (%15,9) Grade 4, 26'sı (%29,5) Grade 5 idi.

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde 52 (%59,1) hastada tüm vücutta metastaza ait PSMA ekspresyonu izlenmezken, 36 (%40,9) hastada metastaz düşündürülen PSMA ekspresyonu mevcuttu.

Otuz bir hastada (%35,2) lenf nodu metastazı saptandı. Bu hastaların beşinde servikal/mediastinel lenf nodlarında, 16'sında abdominal lenf nodlarında, 31'inde ise pelvik lenf nodlarında PSMA ekspresyonu mevcuttu.

On sekiz (%20,5) hastada kemik metastazını düşündürülen PSMA ekspresyonu izlenirken, iki (%2,3) hastada akciğer metastazına ait PSMA ekspresyonu dikkati çekmekteydi.

Tüm hastaların ortalama PSA değeri 15,76 (0,02-527,00), metastaz izlenmeyen hastaların 11,25 (0,06-229,00), metastaz izlenen hastaların 37,67 (0,02-527,00) idi ($p=0,001$).

6.1.1 Tüm hasta grubunda volümetrik bulgular

Tüm vücut median PSMA-TV değeri 12,1 (4,0-1000,9), tüm vücut TL-PSMA değeri ise 67,0 (8,9-8792,2) olarak hesaplandı.

Metastaz izlenen hastalarda median PSMA-TVtotal değeri 25,5 (6,7-1000,9), TL-PSMAtotal değeri 210,5 (17,5-8792,2) idi.

Metastaz izlenen hastalarda median PSMA-TVlenfnodu 19,9 (1,0-106,4), TL-PSMAlenfnodu 212,0 (2,6-1592,8), PSMA-TVkemik 84,0 (1,7-919,2), TL-PSMAkemik 667,2 (3,2-8100,9) olarak saptandı.

Metastaz izlenmeyen hastalarda median PSMA-TVprostat değeri 8,5 (4,0-92,6), TL-PSMAprostat değeri 34,7 (8,9-940,0) olarak hesaplandı.



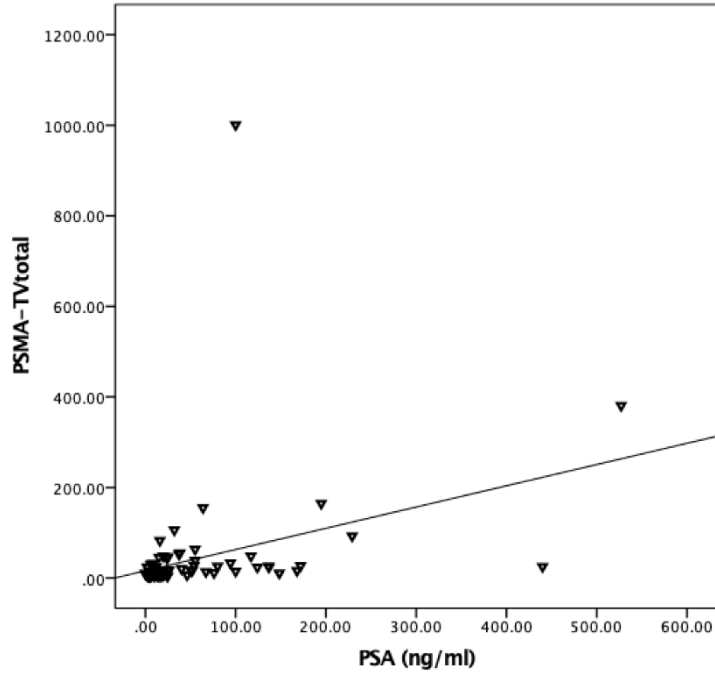
Tablo 6: Hastalara Ait Genel Bilgiler

N o	Yaş	GG	PSA (ng/dl)	L/ Lİ-M	N	M	Risk grubu	N o	Yaş	GG	PSA (ng/dl)	L/ Lİ-M	N	M	Risk grubu
1	66	2	4.93	L	0	0	Orta	45	69	3	0.06	Lİ	0	0	Yüksek
2	77	5	94.3	Lİ	1	0	Yüksek	46	74	1	7.40	L	0	0	Düşük
3	67	5	4.90	L	0	0	Yüksek	47	79	3	55.00	M	1	1a	Yüksek
4	73	5	23.00	L	0	0	Yüksek	48	47	2	16.00	L	0	0	Orta
5	68	2	8.00	M	1	1b	Yüksek	49	63	2	8.01	Lİ	0	0	Yüksek
6	62	5	0.02	Lİ	1	0	Yüksek	50	66	2	13.60	L	0	0	Orta
7	57	3	16.00	L	0	0	Orta	51	71	5	63.75	M	1	1c	Orta
8	67	4	24.00	Lİ	1	0	Yüksek	52	74	2	7.10	L	0	0	Orta
9	61	2	15.21	L	0	0	Orta	53	67	5	168.00	M	1	1a	Yüksek
10	61	5	3.69	L	0	0	Yüksek	54	75	1	18.00	Lİ	0	0	Yüksek
11	68	4	2.00	L	0	0	Yüksek	55	74	5	76.00	L	0	0	Yüksek
12	62	2	13.60	L	0	0	Orta	56	45	2	4.10	Lİ	0	0	Yüksek
13	72	5	2.03	M	1	1a	Yüksek	57	54	2	2.00	M	1	1a	Yüksek
14	70	2	17.69	L	0	0	Orta	58	66	4	17.00	Lİ	1	0	Yüksek
15	69	3	4.47	L	0	0	Orta	59	75	5	14.00	L	0	0	Yüksek
16	73	3	10.50	L	0	0	Orta	60	68	4	137.00	M	1	1b	Yüksek
17	64	4	194.80	M	1	1c	Yüksek	61	54	2	10.00	L	0	0	Orta
18	69	3	38.10	M	1	1b	Yüksek	62	70	3	52.00	M	1	1a	Yüksek
19	65	3	3.30	L	0	0	Orta	63	75	5	39.98	M	1	1b	Yüksek
20	77	1	7.10	L	0	0	Düşük	64	70	3	7.38	L	0	0	Orta
21	61	2	4.10	Lİ	1	0	Orta	65	77	5	229.00	L	0	0	Yüksek
22	71	2	54.00	L	0	0	Yüksek	66	74	2	3.78	L	0	0	Orta
23	70	5	50.70	M	1	1b	Yüksek	67	75	4	7.53	Lİ	0	0	Yüksek
24	68	1	26.00	M	0	1b	Yüksek	68	68	4	6.00	Lİ	1	0	Yüksek
25	48	5	124.00	Lİ	1	0	Yüksek	69	57	5	527.00	M	1	1b	Yüksek
26	74	3	23.00	Lİ	0	0	Yüksek	70	71	4	25.37	L	0	0	Yüksek
27	68	4	32.00	M	1	1b	Yüksek	71	73	1	24.64	Lİ	1	0	Yüksek
28	62	1	14.10	L	0	0	Orta	72	55	4	148.40	Lİ	0	0	Yüksek
29	71	2	117.00	M	1	1b	Yüksek	73	72	2	6.05	L	0	0	Orta
30	68	5	100.00	M	1	1c	Yüksek	74	64	2	14.00	L	0	0	Orta
31	59	5	80.00	Lİ	0	0	Yüksek	75	58	5	12.00	Lİ	0	0	Yüksek
32	73	3	9.60	L	0	0	Orta	76	73	3	136.36	Lİ	1	0	Yüksek
33	70	1	22.00	L	0	0	Yüksek	77	61	3	24.60	Lİ	0	0	Yüksek
34	62	2	6.60	Lİ	0	0	Yüksek	78	51	2	15.52	Lİ	0	0	Yüksek
35	62	2	5.50	L	0	0	Orta	79	65	1	5.05	L	0	0	Düşük
36	71	4	6.40	M	1	1b	Yüksek	80	61	1	5.89	L	0	0	Düşük
37	73	5	7.30	Lİ	0	0	Yüksek	81	75	5	67.00	Lİ	1	0	Yüksek
38	55	5	1.30	Lİ	0	0	Yüksek	82	69	1	8.69	M	0	1b	Yüksek
39	62	3	55.00	M	1	1a	Yüksek	83	76	3	172.00	L	0	0	Yüksek
40	68	4	100.00	Lİ	0	0	Yüksek	84	65	1	46.16	L	0	0	Yüksek
41	72	5	9.37	L	0	0	Yüksek	85	65	4	20.00	Lİ	1	0	Yüksek
42	67	5	12.00	Lİ	0	0	Yüksek	86	48	5	37.23	M	0	1b	Yüksek
43	76	3	15.00	M	1	1b	Yüksek	87	77	4	19.87	M	0	1b	Yüksek
44	66	5	440.00	Lİ	1	0	Yüksek	88	63	5	16.00	M	1	1b	Yüksek

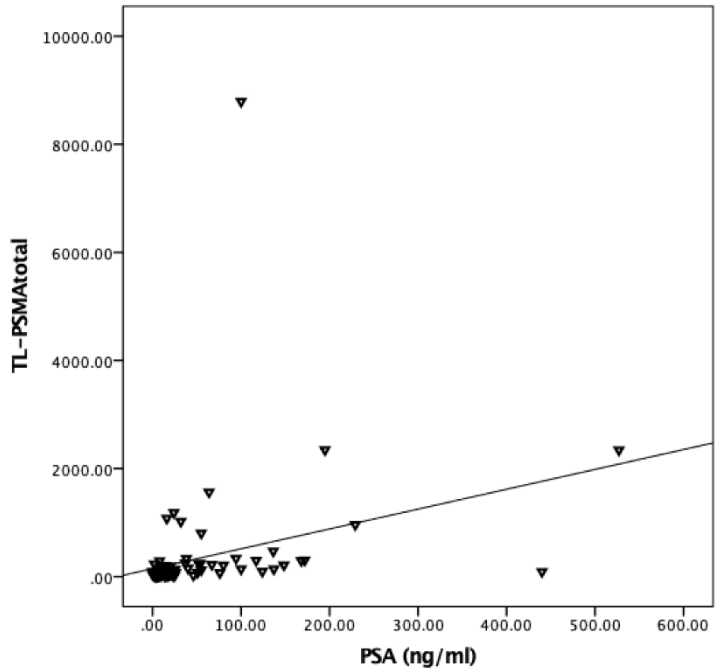
L: Lokal, Lİ: Lokal İleri, M: Metastatik

26, 31, 34, 42, 45, 49, 56, 77, 78 no'lu hastaların radikal prostatektomi sonucu tümör T evresi 3a; 38 ve 75 no'lu hastaların tümör evresi 3b olarak rapor edilmiştir.

Tüm hastalarda PSMA-TVtotal ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon mevcuttu ($p<0,001$, $r= 0,580$) Grafik 1). Ayrıca tüm vücut TL-PSMA ile PSA değerleri arasında da yüksek düzeyde korelasyon izlenmekteydi ($p<0,001$, $r= 0,636$)(Grafik 2).

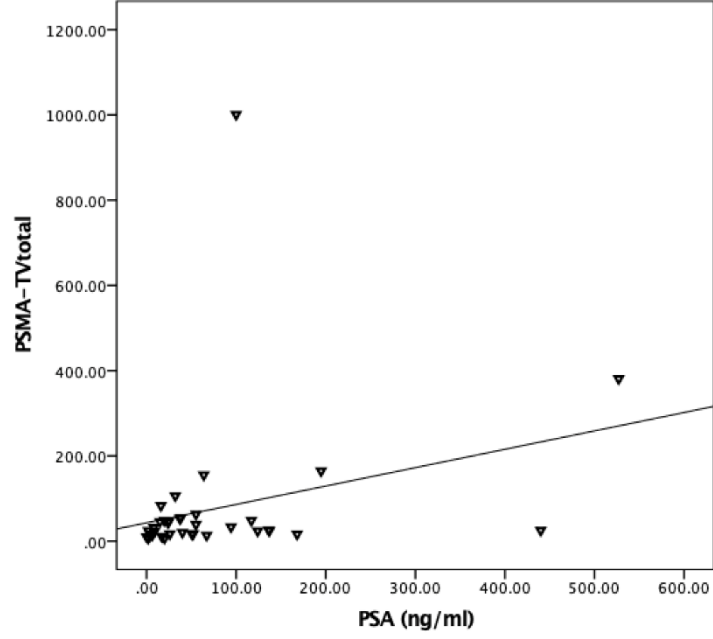


Grafik 1: Tüm Hastalarda PSMA-TVtotal ile PSA Değerlerinin İlişkisi

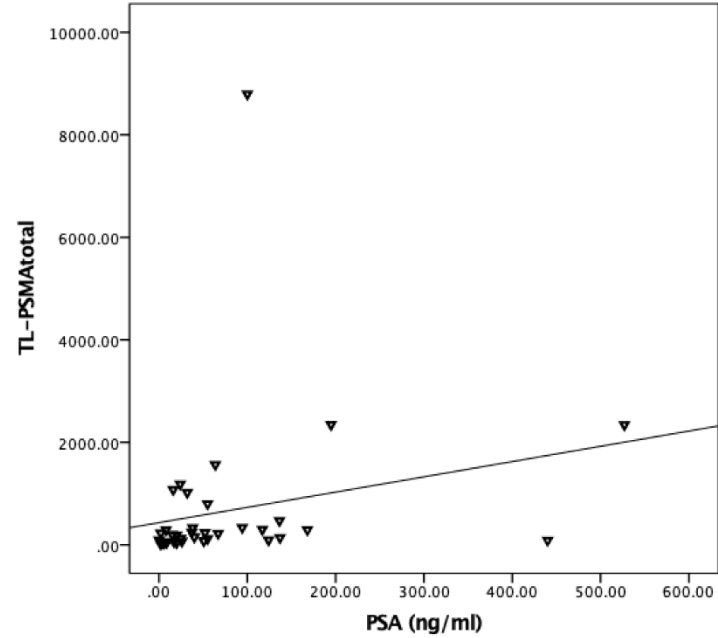


Grafik 2: Tüm Hastalarda TL-PSMAtotal ile PSA Değerlerinin İlişkisi

Metastaz izlenen hastalarda tüm vücut PSMA-TV ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon mevcuttu ($p= 0,010$, $r= 0,424$)(Grafik 3). Ayrıca tüm vücut TL-PSMA ile PSA değerleri arasında da orta düzeyde korelasyon izlenmekteydi ($p= 0,001$, $r= 0,513$)(Grafik 4).

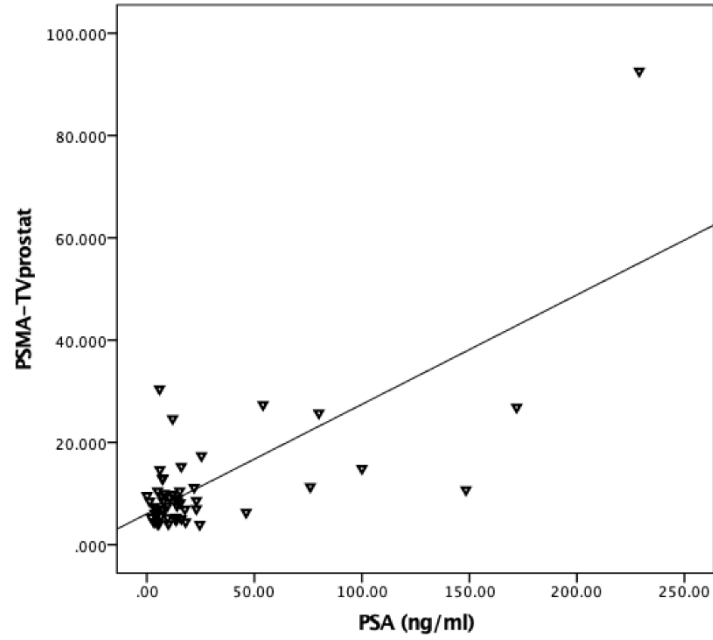


Grafik 3: Metastaz İzlenen Hastalarda PSMA-TVtotal ile PSA Değerlerinin İlişkisi

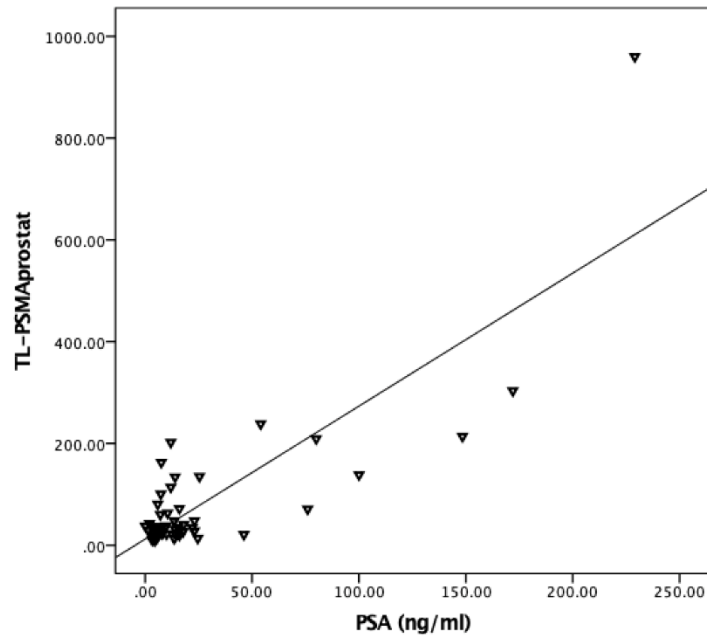


Grafik 4: Metastaz İzlenen Hastalarda TL-PSMAtotal ile PSA Değerlerinin İlişkisi

Metastaz izlenmeyen hastalarda prostat PSMA-TV ile PSA değerleri arasında zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu ($p= 0,006$, $r= 0,377$)(Grafik 5). Prostat TL-PSMA ile PSA değerleri arasında da orta düzeyde korelasyon izlenmekteydi ($p= 0,001$, $r= 0,454$)(Grafik 6).



Grafik 5: Metastaz İzlenmeyen Hastalarda PSMA-TVprostat ile PSA Değerlerinin İlişkisi



Grafik 6: Metastaz İzlenmeyen Hastalarda TL-PSMAprostat ile PSA Değerlerinin İlişkisi.

Prostat PSMA-TV değerlerinde lokal (n=36) ve lokal ileri/metastatik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Ayrıca prostat TL-PSMA değerleri de lokal ve lokal ileri/metastatik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklıydı. Prostat PSMA-TV ve TL-PSMA lokal ileri/metastatik grupta daha yüksek değerlerdeydi. Bu veriler tablo 7’de izlenmektedir.

Tablo 7: Lokal ve Lokal İleri/Metastatik Gruplarda PSMA-TVprostat, TL-PSMAprostat İlişkisi

	Lokal (n=36)	Lokal ileri/Metastatik (n=52)	p
Prostat	7,5	11,2	0,02*
PSMA-TV	(4,1-92,6)	(3,6-48,5)	
Prostat	34,3	70,4	0,006*
TL-PSMA	(8,9-960,0)	(12,2-548,4)	

Tablo 8’de D’Amico risk sınıflamasına göre düşük-orta riskli (n= 25) ve yüksek riskli (n= 63) hastaların prostat PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir. Prostat PSMA-TV ve TL-PSMA yüksek riskli grupta daha yüksek değerlerdeydi.

Tablo 8: Orta ve Yüksek Riskli Gruplarda PSMA-TVprostat, TL-PSMAprostat İlişkisi

	Düşük-Orta Riskli (n=25)	Yüksek Riskli (n=63)	p
PSMA-TV_{prostat}	7.0 (4.1-30.5)	11.1 (3.6-92.6)	0,003*
TL-PSMA_{prostat}	28.3 (8.9-71.7)	71.0 (12.2-960.0)	<0,001*

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde metastaz düşündürülen ≤ 3 odakta PSMA ekspresyonu izlenen (n=12) hastalar ile >3 odakta tutulum izlenen hastalar arasında prostat PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde anlamlı fark saptanamadı (p= 0,491 ve 0,383, sırasıyla).

Prostat PSMA-TV değerlerinde metastaz izlenmeyen (n=52) ve metastaz izlenen (n=36) hastalar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Ayrıca prostat TL-PSMA değerleri de metastatik olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (Tablo 9).

Tablo 9: Metastatik Olan ve Olmayan Gruplarda PSMA-TVprostat, TL-PSMAprostat İlişkisi

	Metastaz izlenmeyen (n=52)	Metastaz izlenen (n=36)	p
Prostat	8,5	12,3	0,008*
PSMA-TV	(4,0-92,6)	(3,58-48,5)	
Prostat	34,7	75,8	<0,001*
TL-PSMA	(8,9-960,0)	(12,2-548,4)	

GG ≤ 2 olan hastalar (n= 32) ile GG>2 olan hastalar arasında prostat TL-PSMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ancak bu gruplar arasında prostat PSMA-TV değerlerinde anlamlı bir fark mevcut değildi (Tablo 10).

Tablo 10: Gleason Grade'ine Göre (≤ 2 , >2) PSMA-TVprostat, TL-PSMAprostat, PSMA-TVtotal, TL-PSMAtotal İlişkisi

	GG ≤ 2 (n=32)	GG >2 (n=56)	p
Prostat	8,4	10,0	0,221
PSMA-TV	(4,1-34,5)	(3,6-92,6)	
Prostat	31,2	70,1	0,002*
TL-PSMA	(12,2-239,0)	(8,9-960,0)	
Tüm vücut	9,1	15,8	0,007*
PSMA-TV	(4,1-48,5)	(4,0-1000,9)	
Tüm vücut	32,80	134,4	<0,001*
TL-PSMA	(12,5-298,7)	(8,9-8792,2)	

GG ≤ 2 olan hastalar ile GG > 2 olan hastalar arasında tüm vücut PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (Tablo 11). GG ≥ 3 olan hastalarda tüm vücut PSMA-TV ve TL-PSMA daha yüksek değerlerdeydi.

GS ≤ 7 olan hastalar (n=48) ve > 7 olan hastalar arasında tüm vücut PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo 12). Ayrıca bu gruplarda prostat PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde de istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: Gleason Gradeine Göre (≤ 3 , > 3) PSMA-TVtotal, TL-PSMAtotal İlişkisi, PSMA-TVprostat, TL-PSMAprostat İlişkisi

	GS ≤ 7 (n=48)	GS > 7 (n=40)	p
Tüm vücut	9,4	16,2	0,002*
PSMA-TV	(4,0-63,4)	(5,4-1000,9)	
Tüm vücut	35,7	139,2	$< 0,001^*$
TL-PSMA	(8,9-800,3)	(18,5-8792,2)	
Prostat	8,42	11,2	0,030*
PSMA-TV	(3,6-34,5)	(5,1-92,6)	
Prostat	32,6	107,4	$< 0,001^*$
TL-PSMA	(8,9-468,0)	(13,3-960,0)	

Metastatik hastalarda, prostat dışı PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde GS ≤ 7 olan hastalar (n= 13) ile > 7 olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi (Tablo 12).

Tablo 12: Gleason Grade'ine Göre (≤ 3 , >3) PSMA-TVprostatdışı, TL-PSMAprostatdışı ilişkisi

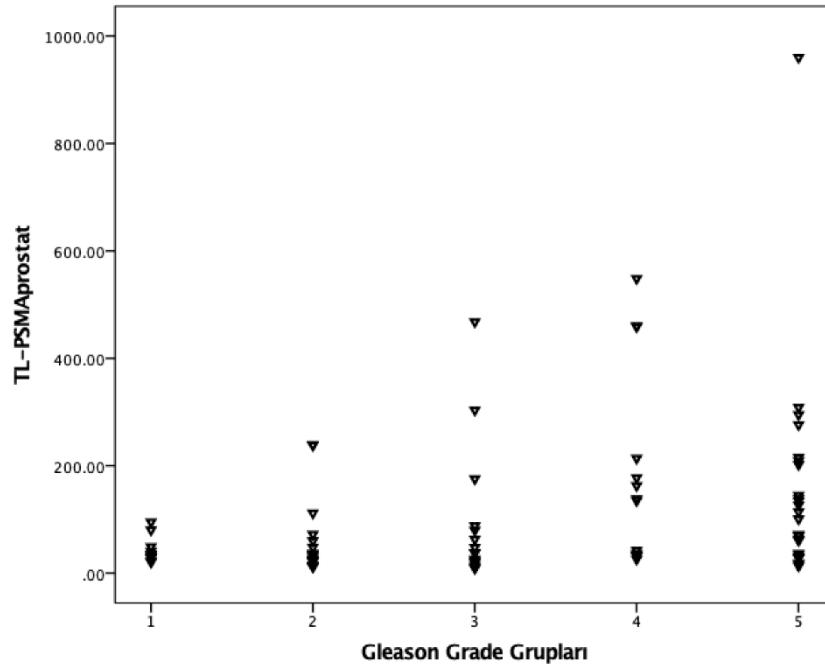
	GS ≤ 7 (n=13)	GS >7 (n=40)	p
Prostat dışı PSMA-TV	12,8 (1,0-59,8)	9,3 (1,8-988,4)	0,742
Prostat dışı TL-PSMA	40,2 (2,6-777,0)	41,7 (5,0-8653,3)	0,479

GS ≤ 7 olan hastalar (n=6) ile >7 (n= 12) olan hastalar arasında kemik vücut PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Ayrıca bu gruplarda lenf nodu PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (Tablo 13).

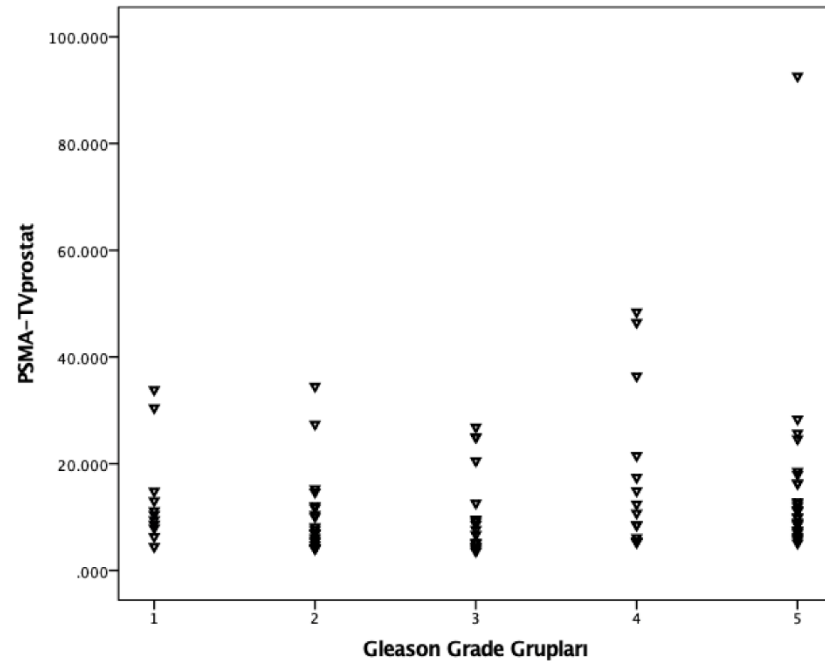
Tablo 13: Gleason Grade'ine Göre (≤ 3 , >3) PSMA-TVkemik, TL-PSMAkemik, PSMA-TVlenfnodu, TL-PSMAlenfnodu ilişkisi

	GS ≤ 7 (n=6)	GS >7 (n=12)	p
Kemik PSMA-TV	8,0 (2,5-13,2)	14,2 (1,7-919,2)	0,399
Kemik TL-PSMA	22,1 (7,2-52,9)	124,4 (13,7-8100,9)	0,610
Lenf nodu PSMA-TV	12,4 (1,0-59,8)	6,5 (1,1-106,4)	1,000
Lenf nodu TL-PSMA	36,0 (2,6-777,0)	30,7 (3,0-1592,8)	0,933

Prostat TL-PSMA ile GG grupları arasında zayıf düzeyde korelasyon izlenmekteydi (p= 0,001, r= 0,358)(Grafik 7). Ancak prostat PSMA-TV değerleri ve GG grupları arasında anlamlı bir korelasyon mevcut değildi (p= 0,137)(Grafik 8).

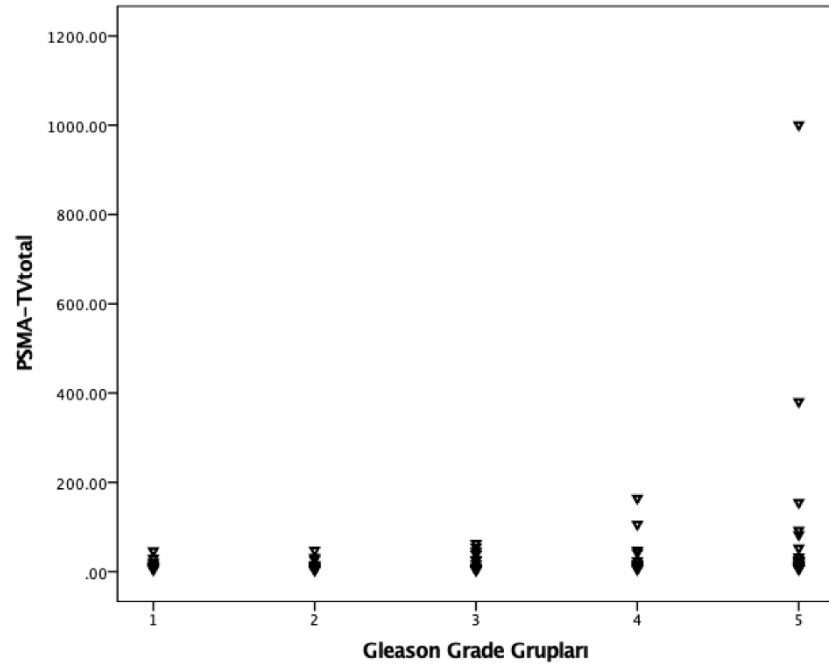


Grafik 7: Tüm Hastalarda TL-PSMAprostat ile Gleason Grade Gruplarının İlişkisi

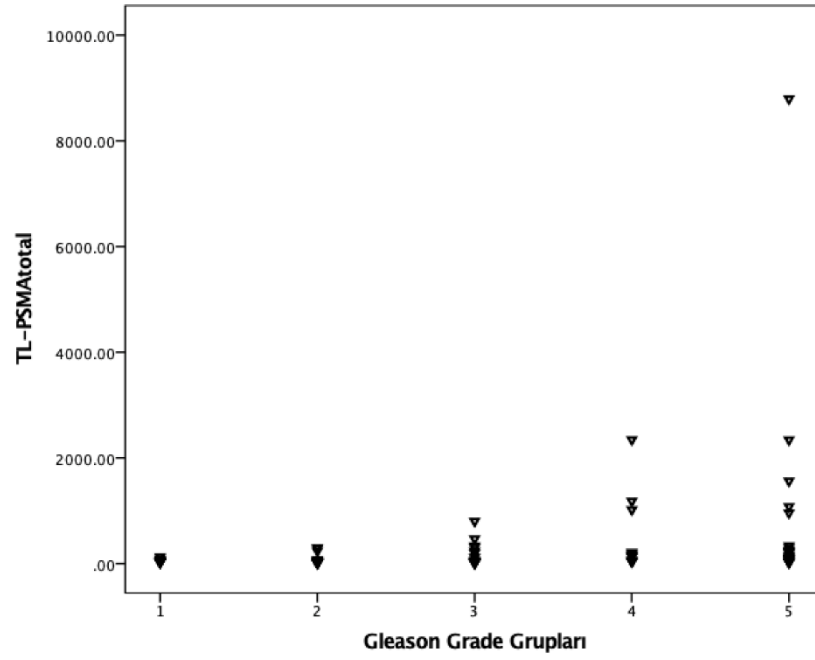


Grafik 8: Tüm Hastalarda PSMA-TVprostat ile Gleason Grade Gruplarının İlişkisi.

Tüm hastalarda PSMA-TVtotal ile GG grupları arasında zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu ($p= 0,004$, $r= 0,305$)(Grafik 9). Ayrıca TL-PSMAtotal ile GG grupları arasında da orta düzeyde korelasyon izlenmekteydi ($p<0,001$, $r= 0,470$)(Grafik 10).



Grafik 9: Tüm Hastalarda PSMA-TVtotal ile Gleason Grade Gruplarının İlişkisi



Grafik 10: Tüm Hastalarda TL-PSMAtotal ile Gleason Grade Gruplarının İlişkisi.

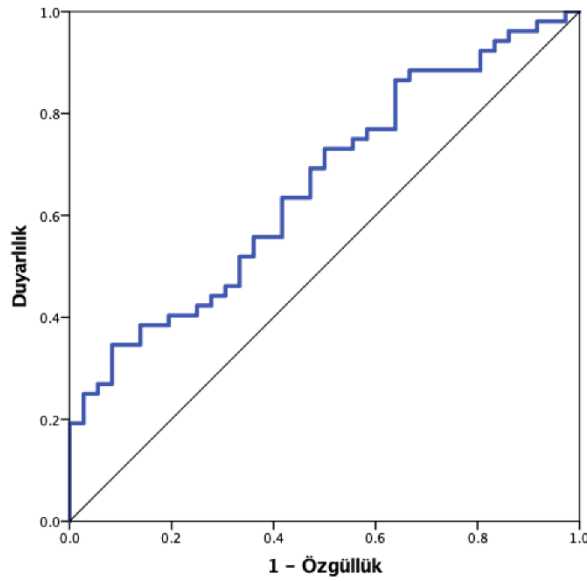
TL-PSMA ve PSA arasındaki korelasyon, GS 7 ve üstü olan tümörler için istatistiksel olarak anlamlı iken, GG 1 tümörler için anlamlı saptanamadı (Tablo 14).

Tablo 14: Farklı Gleason Grade Tümörlerinde TL-PSMA ve PSA İlişkisi

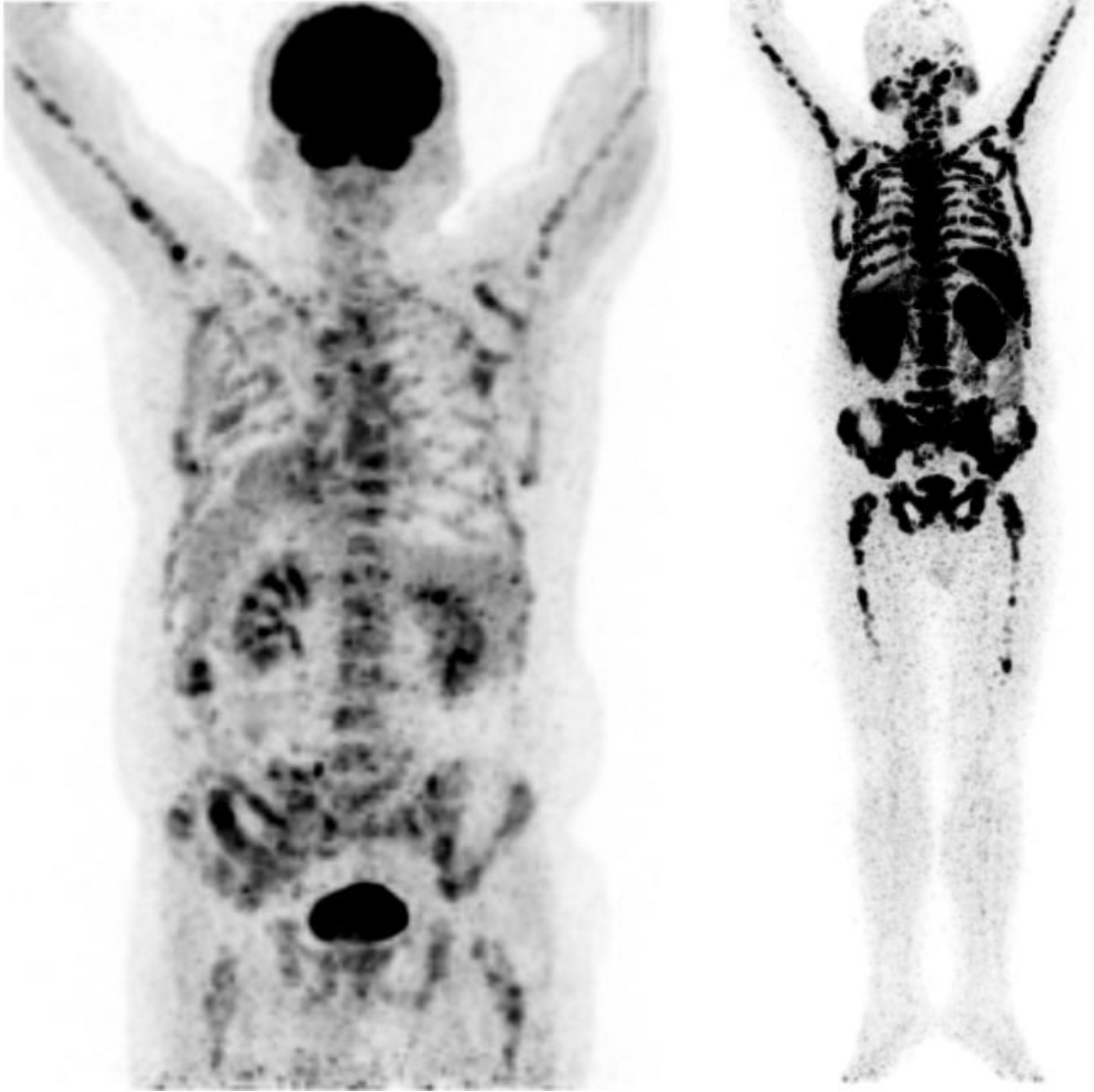
GG	Hasta sayısı (n)	rho	p
1	11	0,018	0,958
2	21	0,550	0,010*
3	16	0,762	0,001*
4	14	0,670	0,009*
5	26	0,511	0,008*

6.1.2 Tüm hastalarda radyomik analiz bulguları

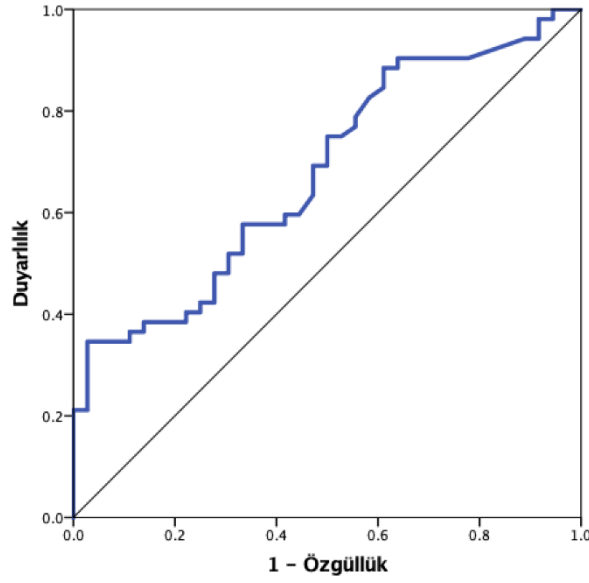
Lokal ve lokal ileri/metastatik gruplar arasında bütün SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Lokal ve lokal ileri/metastatik grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUVmax idi ($p= 0,012$, EAA= 0,658, 0,566-0,789, %95 CI)(Grafik 11).

**Grafik 11:** Lokal-Lokal İleri/Metastatik Grupları Ayırmada SUVmax'a Ait ROC Eğrisi

İlk sıra özelliklerinden 5/8, doku analizi özelliklerinden ise 16/32 tanesinde lokal ve lokal ileri/metastatik gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 15). Lokal ve lokal ileri/metastatik grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLZLM_HGZE idi ($p= 0,005$, EAA= 0,678, 0,545-0,717, %95 CI)(Grafik 12).



Resim 4: 68 yaşında erkek hasta. Dış merkezde PSA>100 ng/ml saptanması üzerine F-18 FDG PET/BT'de (solda) multipl kemik metastazları saptanan hasta TRUS bx sonucu prostat adenokarsinom (5+4) tanısı aldı. Merkezimizde çekilen Ga-68 PSMA PET/BT'de (sağda) yaygın lenf nodu, kemik ve akciğer metastazı saptandı. Hastada PSMA-TVtotal 1000,94 ml, TL-PSMAtotal ise 8792,2 olarak hesaplandı.



Grafik 12: Lokal-Lokal İleri/Metastatik Grupları Ayırmada GLZLM_HGZE'ye Ait ROC Eğrisi

Tablo 15: Lokal ve Lokal İleri/Metastatik Gruplarda Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	Lokal (n=36)	Lokal ileri/Metastatik (n=52)	p
SUVmin	2,4 (1,0-9,76)	3,8 (1,2-19,9)	0,024
SUVmean	3,8 (2,0-14,8)	5,8 (2,1-27,7)	0,026
SUVstd	0,9 (0,3-3,8)	1,4 (0,4-6,9)	0,018
SUVmax	6,0 (2,9-24,4)	9,7 (3,0-49,8)	0,012
SUVpeak	4,8 (2,5-19,3)	7,5 (2,2-37,6)	0,017
TL-PSMA	34,34 (8,92-960,04)	70,40 (12,20-548,36)	0,006
HistoEntropy log10	0,42 (0,03-0,92)	0,57 (0,15-1,12)	0,020
HistoEntropy log2	1,37 (0,11-3,04)	1,89 (0,51-3,72)	0,018
HistoEnergy	0,44 (0,14-0,97)	0,32 (0,10-0,81)	0,026
PSMA-TV	7,49 (4,10-92,61)	11,17 (3,58-48,45)	0,020
SHAPE compacity	1,08 (0,68-2,87)	1,21 (0,70-2,24)	0,022
GLCM homogeneity	0,74 (0,41-0,98)	0,64 (0,35-0,93)	0,031
GLCM energy	0,19 (0,02-0,91)	0,10 (0,01-2,59)	0,032
GLCM contrast	0,65 (0,05-8,80)	1,51 (0,14-25,01)	0,020
GLCM correlation	0,22 (0,02-0,53)	0,27 (-0,02-0,76)	0,035
GLCM Entropy log10	0,80 (0,10-1,74)	1,16 (0,27-2,46)	0,009
GLCM Entropy log2	2,67 (0,32-5,78)	3,77 (0,15-6,64)	0,022
GLCM dissimilarity	0,56 (0,05-2,38)	1,00 (0,14-8,61)	0,017
GLRLM HGRE	8,77 (3,46-105,43)	19,54 (3,44-356,97)	0,025
GLRLM SRHGE	6,36 (1,15-97,57)	15,87 (1,6-340,19)	0,017

GLRLM RLNU	18,36 (12,75-724,06)	99,09 (2,14-395,09)	0,006
NGLDM coarseness	0,053 (0,005-0,410)	0,030 (0,010-634,000)	0,007
GLZLM LGZE	0,140 (0,010-0,890)	0,070 (0,003-73,122)	0,039
GLZLM HGZE	9,27 (1,43-100,11)	20,25 (2,00-5815,40)	0,005
GLZLM SZHGE	1,690 (0,003-51,380)	4,765 (0,002-290,926)	0,015
GLZLM GLNU	2,33 (1,00-33,74)	3,90 (1,00-12,25)	0,026
GLZLM ZLNU	1,00 (1,00-36,50)	2,02 (1,00-25,49)	0,005

GS lokal gruptaki hastaların %25'inde 4+3 üzerinde iken, bu oran lokal ileri/metastatik grupta %59,6 olarak saptandı ($p= 0,001$, $\chi^2= 10,281$)(Tablo 16).

Tablo 16: Lokal ve Lokal İleri/Metastatik Gruplarda Gleason Grade İlişkisi

	Lokal	Lokal İleri/Metastatik	p
GG >3	27	21	0,001
GG ≤3	9	31	

D'Amico risk sınıflamasına göre düşük-orta riskli ve yüksek riskli hastalar arasında bütün SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Düşük-orta ve yüksek riskli grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUVpeak idi ($p<0,001$, EAA= 0,783, 0,682-0,884, %95 CI).

İlk sıra özelliklerinden 5/8, doku analizi özelliklerinden ise 25/32 tanesinde düşük-orta ve yüksek gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 17).

Düşük-orta ve yüksek risk grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLZLM_HGZE idi ($p<0,001$, EAA= 0,771, 0,669-0,873, %95 CI).

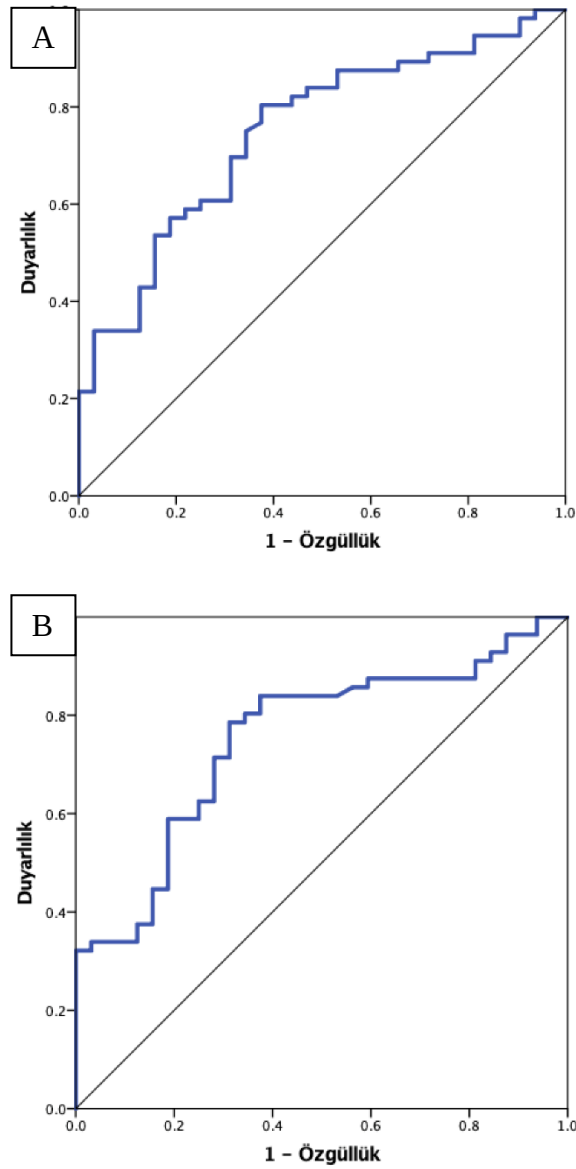
Tablo 17: Düşük-Orta ve Yüksek Riskli Gruplarda Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	Düşük-Orta Risk (n=25)	Yüksek Risk (n=63)	p
SUVmin	2,1 (1,0-6,2)	4,0 (1,2-19,9)	<0,001
SUVmean	3,1 (2,0-9,0)	6,2 (2,1-27,7)	<0,001
SUVstd	0,6 (0,3-2,2)	1,5 (0,4-6,9)	<0,001
SUVmax	5,0 (2,9-15,4)	10,2 (3,0-49,8)	<0,001
SUVpeak	3,6 (2,4-11,3)	7,7 (2,2-37,6)	<0,001
TL-PSMA	28,3 (8,9-80,6)	71,0 (12,2-960,0)	<0,001
HistoEntropy log10	0,30 (0,03-0,72)	0,58 (0,09-1,12)	<0,001
HistoEntropy log2	1,00 (0,11-2,40)	1,94 (0,29-3,72)	<0,001
HistoEnergy	0,50 (0,22-0,97)	0,31 (0,10-0,90)	<0,001
PSMA-TV	6,98 (4,10-30,46)	11,14 (3,58-92,61)	0,003
SHAPE compacity	1,07 (0,68-1,82)	1,19 (0,70-2,87)	0,010
GLCM homogeneity	0,79 (0,51-0,98)	0,62 (0,35-0,94)	0,001
GLCM energy	0,28 (0,05-0,91)	0,09 (0,01-2,59)	<0,001
GLCM contrast	0,42 (0,05-3,82)	1,61 (0,12-25,01)	<0,001
GLCM correlation	0,21 (-0,02-0,32)	0,27 (0,05-0,76)	0,003
GLCM Entropy log10	0,59 (0,10-1,38)	1,17 (0,22-2,46)	<0,001
GLCM Entropy log2	1,97 (0,32-4,58)	3,86 (0,154-6,64)	<0,001
GLCM dissimilarity	0,42 (0,05-1,54)	1,01 (0,12-8,61)	<0,001
GLRLM SRE	0,71 (0,34-0,90)	0,83 (0,12-0,95)	0,005
GLRLM LRE	2,95 (1,45-8,03)	2,03 (1,20-6,35)	0,007
GLRLM LGRE	0,189 (0,030-0,390)	0,009 (0,003-0,390)	<0,001
GLRLM HGRE	6,21 (3,46-41,50)	21,01 (3,44-356,97)	<0,001
GLRLM SRLGE	0,120 (0,030-0,300)	0,050 (0,003-26,198)	0,001
GLRLM SRHGE	4,08 (1,15-37,78)	16,97 (1,60-340,19)	<0,001
GLRLM LRLGE	0,511 (0,040-2,022)	0,110 (0,004-1,630)	0,001
GLRLM LRHGE	20,66 (11,82-59,34)	40,45 (0,09-427,85)	<0,001
GLRLM RLNU	41,59 (12,75-76,10)	98,85 (2,14-724,06)	<0,001
GLRLM RP	0,67 (0,42-0,88)	0,78 (0,02-0,94)	0,009
NGLDM coarseness	0,060 (0,020-0,410)	0,030 (0,005-634,000)	<0,001
GLZLM SZE	0,210 (0,001-0,560)	0,330 (0,001-0,658)	0,027
GLZLM LGZE	0,160 (0,030-0,890)	0,070 (0,003-73,122)	0,002
GLZLM HGZE	8,17 (1,43-47,00)	21,50 (2,00-5815,40)	<0,001
GLZLM SZHGE	1,230 (0,006-18,220)	6,020 (0,002-290,926)	<0,001
GLZLM LZLGE	267,00 (4,05-6060,06)	38,90 (0,06-4863,51)	0,025
GLZLM GLNU	2,12 (1,00-6,27)	3,44 (1,00-33,74)	0,022
GLZLM ZLNU	1,00 (1,00-3,91)	2,14 (1,00-36,50)	0,001

Tablo 18: Gleason Grade Gruplarında ($\leq 2, > 2$) Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

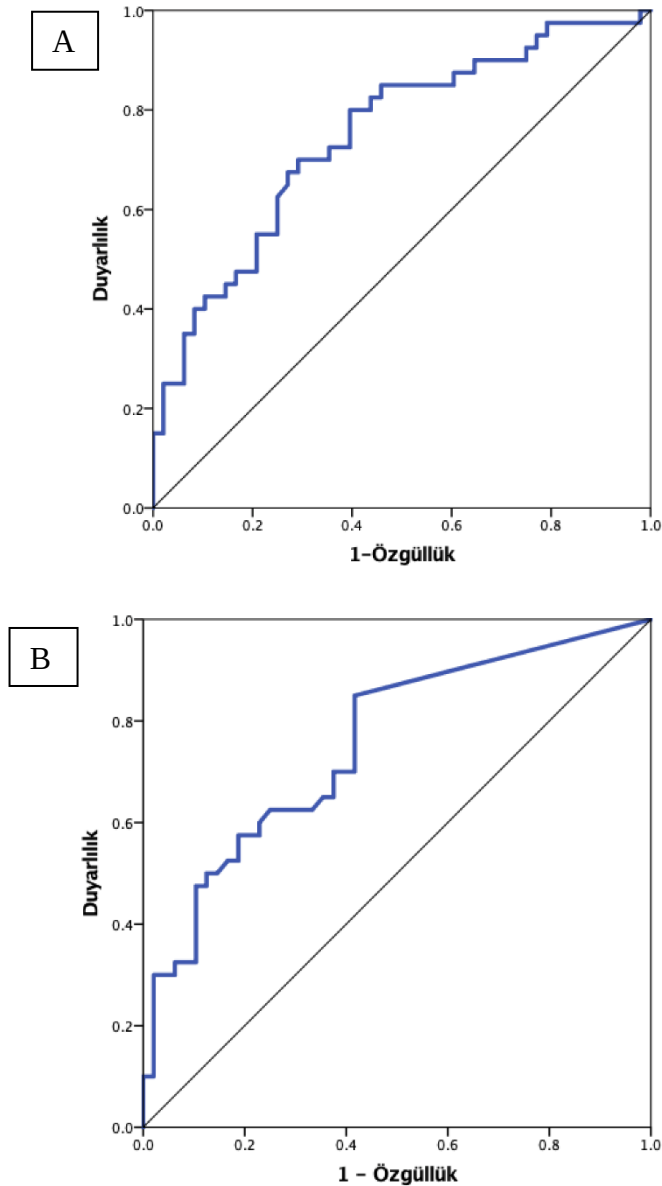
Özellik	GG ≤ 2 (n=32)	GG > 2 (n=56)	p
SUVmin	1,9 (1,2-6,3)	2,3 (1,0-6,2)	<0,001
SUVmean	2,8 (2,1-9,1)	3,4 (2,0-9,6)	<0,001
SUVstd	0,5 (0,3-2,4)	0,8 (0,4-2,7)	<0,001
SUVmax	6,1 (3,5-32,7)	13,1 (3,5-49,8)	<0,001
SUVpeak	3,5 (2,2-12,0)	4,3 (2,7-13,3)	<0,001
TL-PSMA	34,37 (21,05-94,93)	26,35 (12,2-238,95)	0,002
HistoSkewness	0,38 (-0,03-1,04)	0,70 (-0,28-1,23)	0,047
HistoEntropy log10	0,26 (0,03-0,67)	0,38 (0,13-0,85)	<0,001
HistoEntropy log2	0,87 (0,43-2,24)	1,26 (0,43-2,81)	<0,001
HistoEnergy	0,61 (0,26-0,97)	0,46 (0,17-0,84)	<0,001
GLCM homogeneity	0,86 (0,49-0,98)	0,75 (0,50-0,94)	<0,001
GLCM energy	0,35 (0,05-0,91)	0,22 (0,03-2,59)	<0,001
GLCM contrast	0,35 (0,05-4,56)	0,57 (0,12-4,38)	<0,001
GLCM Entropy log10	0,53 (0,10-1,36)	0,76 (0,21-2,46)	0,001
GLCM Entropy log2	1,75 (0,32-4,50)	2,44 (0,15-5,28)	<0,001
GLCM dissimilarity	0,35 (0,05-1,68)	0,55 (0,12-8,61)	0,001
GLRLM SRE	0,66 (0,40-0,91)	0,72 (0,12-0,90)	0,001
GLRLM LRE	3,58 (1,42-8,03)	2,68 (1,45-6,80)	0,002
GLRLM LGRE	0,210 (0,030-0,390)	0,170 (0,030-0,370)	<0,001
GLRLM HGRE	5,47 (3,44-42,96)	7,64 (3,54-46,32)	<0,001
GLRLM SRLGE	0,133 (0,030-0,250)	0,127 (0,020-26,198)	<0,001
GLRLM SRHGE	3,59 (1,60-39,27)	6,02 (1,97-41,51)	<0,001
GLRLM LRLGE	0,80 (0,04-2,00)	0,41(0,04-1,65)	<0,001
GLRLM LRHGE	21,33 (16,77-58,82)	22,56 (0,088-83,38)	<0,001
GLRLM RLNU	48,86 (14,66-137,16)	42,78 (2,14-247,97)	0,003
GLRLM RP	0,613 (0,420-0,890)	0,690 (0,020-0,880)	0,002
NGLDM coarseness	0,040 (0,010-0,410)	0,060 (0,010-634,000)	0,014
NGLDM contrast	0,040 (0,000-0,120)	0,050 (0,005-0,185)	0,031
NGLDM Busyness	7,70 (0,62-495,50)	3,15 (0,49-10,35)	0,002
GLZLM SZE	0,200 (0,001-0,420)	0,260 (0,001-0,550)	0,001
GLZLM LZE	5063 (113-24930)	1453 (0,091-14681)	0,015
GLZLM LGZE	0,140 (0,020-0,750)	0,141 (0,029-73,122)	0,009
GLZLM HGZE	8,17 (2,00-58,60)	9,67 (1,43-5815,40)	0,008
GLZLM SZHGE	1,170 (0,003-29,040)	1,411 (0,006-27,27)	0,001
GLZLM LZLGE	998,080(3,860-6060,060)	188,500 (0,057-3653,490)	0,003
GLZLM GLNU	2,60 (1,00-4,75)	2,43 (1,00-5,47)	0,002
GLZLM ZLNU	1,00 (1,00-2,20)	1,00 (1,00-8,87)	0,001
GLZLM ZP	0,02 (0,01-0,140)	0,04 (0,01-0,160)	0,002

GG ≤ 2 olan hastalar ile GG >2 olan hastalar arasında bütün SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Bu iki grubu ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUVmax idi ($p<0,001$, EAA= 0,752, 0,648-0,856, %95 CI)(Grafik 13). İlk sıra özelliklerinden 4/8, doku analizi özelliklerinden ise 28/32 tanesinde GG'yi ≤ 2 ile >2 olan hastalar arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 18). Bu grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLCM_Entropy log2 idi ($p<0,001$, EAA= 0,749, 0,646-0,853, %95 CI) (Grafik 13).



Grafik 13: Gleason Grade Gruplarını Ayırmada (≤ 2 , >2) SUVmax (A) ve GLCMEntropy log2'ye (B) Ait ROC Eğrileri

GG ≤ 3 ile GG > 3 üstü olan hastalar arasında bütün SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Bu grupları grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUVpeak idi ($p < 0,001$, EAA= 0,748, 0,645-0,851, %95 CI)(Grafik 14). İlk sıra özelliklerinden 4/8, doku analizi özelliklerinden ise 28/32 tanesinde GG ≤ 3 ile grade > 3 olan hastalar arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 19). Bu grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLZLM_ZLNU idi ($p < 0,001$, EAA= 0,754, 0,653-0,856, %95 CI)(Grafik 14).

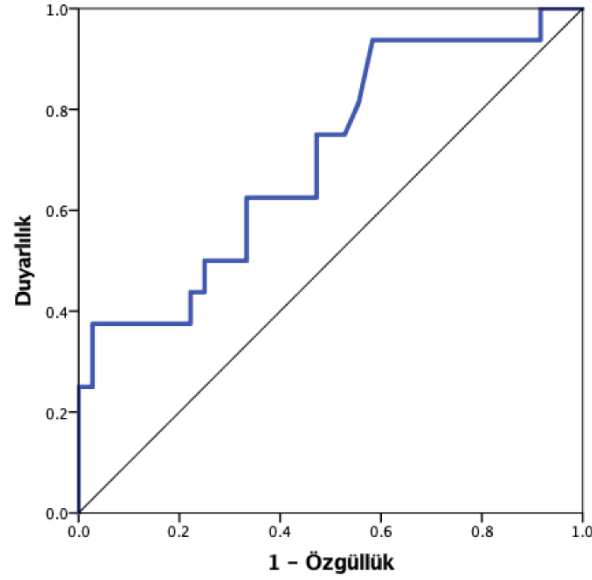


Grafik 14: Gleason Grade Gruplarını Ayırmada (≤ 3 , > 3) SUVpeak (A) ve GLZLM ZLNU'a (B) Ait ROC Eğrileri

Tablo 19: Gleason Grade Gruplarında (≤ 3 , >3) Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	GG ≤ 3 (n=48)	GG >3 (n=40)	p
SUVmin	2,4 (1,0-13,1)	5,0 (1,5-19,9)	<0,001
SUVmean	3,4 (2,0-18,7)	7,8 (2,1-27,7)	<0,001
SUVstd	0,8 (0,3-4,3)	1,8 (0,4-6,9)	<0,001
SUVmax	6,0 (2,9-32,7)	13,1 (3,5-49,8)	<0,001
SUVpeak	4,3 (2,2-25,9)	9,3 (2,4-37,6)	<0,001
TL-PSMA	32,56 (8,92-467,99)	107,35 (13,34-960,04)	<0,001
HistoEntropy log10	0,39 (0,03-0,99)	0,64 (0,09-1,12)	<0,001
HistoEntropy log2	1,30 (0,11-3,28)	2,12 (0,29-3,72)	<0,001
HistoEnergy	0,47 (0,11-0,97)	0,27 (0,10-0,90)	<0,001
PSMA-TV	8,42 (3,58-34,50)	11,17 (5,12-92,61)	0,030
GLCM homogeneity	0,75 (0,42-0,98)	0,59 (0,35-0,94)	0,001
GLCM energy	0,22 (0,02-2,59)	0,07 (0,01-0,76)	<0,001
GLCM contrast	0,56 (0,05-9,00)	2,17 (0,12-25,01)	<0,001
GLCM Entropy log10	0,79 (0,10-2,46)	1,27 (0,22-2,00)	0,001
GLCM Entropy log2	2,49 (0,15-6,39)	4,23 (0,74-6,64)	<0,001
GLCM dissimilarity	0,53 (0,05-8,61)	1,10 (0,12-3,76)	0,002
GLRLM SRE	0,73 (0,12-0,93)	0,85 (0,45-0,95)	0,001
GLRLM LRE	2,75 (1,35-8,03)	1,84 (1,20-6,35)	0,002
GLRLM LGRE	0,174 (0,007-0,390)	0,040 (0,003-0,390)	0,001
GLRLM HGRE	7,32 (3,44-162,48)	31,16 (3,73-356,97)	<0,001
GLRLM SRLGE	0,120 (0,007-26,198)	0,035 (0,003-0,300)	<0,001
GLRLM SRHGE	5,70 (1,15-149,42)	26,64 (2,19-340,19)	<0,001
GLRLM LRLGE	0,395 (0,010-2,022)	0,070 (0,004-1,565)	<0,001
GLRLM LRHGE	26,030 (0,088-225,570)	51,155 (15,170-427,851)	<0,001
GLRLM RLNU	47,72 (2,14-286,84)	108,04 (15,96-724,06)	0,001
GLRLM RP	0,690 (0,020-0,907)	0,815 (0,465-0,939)	0,002
NGLDM coarseness	0,050 (0,010-634,000)	0,030 (0,005-0,153)	0,003
NGLDM contrast	0,057 (0,000-0,197)	0,075 (0,005-0,248)	0,024
NGLDM Busyness	3,12 (0,49-495,50)	1,46 (0,12-52,07)	0,010
GLZLM SZE	0,215 (0,001-0,630)	0,380 (0,001-0,658)	0,001
GLZLM LZE	1585,0 (0,09-24930,33)	632,21 (10,86-18181,67)	0,045
GLZLM LGZE	0,141 (0,008-73,122)	0,045 (0,003-0,770)	0,001
GLZLM HGZE	9,27 (1,43-5815,40)	31,52 (2,73-423,66)	0,001
GLZLM SZHGE	1,401 (0,003-79,644)	9,280 (0,002-290,926)	<0,001
GLZLM LZLGE	258,585 (0,057-6060,060)	20,684 (0,081-2287,700)	0,006
GLZLM GLNU	2,20 (1,00-10,50)	4,94 (1,00-33,74)	<0,001
GLZLM ZLNU	1,00 (1,00-20,27)	3,14 (1,00-36,50)	<0,001
GLZLM ZP	0,040 (0,010-0,228)	0,080 (0,013-0,414)	0,003

Metastaz saptanmayan lokal ve lokal ileri gruplar arasında hiçbir SUV parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Sadece GLZLM_HGZE özelliği lokal ve lokal ileri gruplarda anlamlı olarak farklıydı ($p= 0,02$, EAA= 0,704, 0,548-0,860, %95 CI) (Grafik 15).

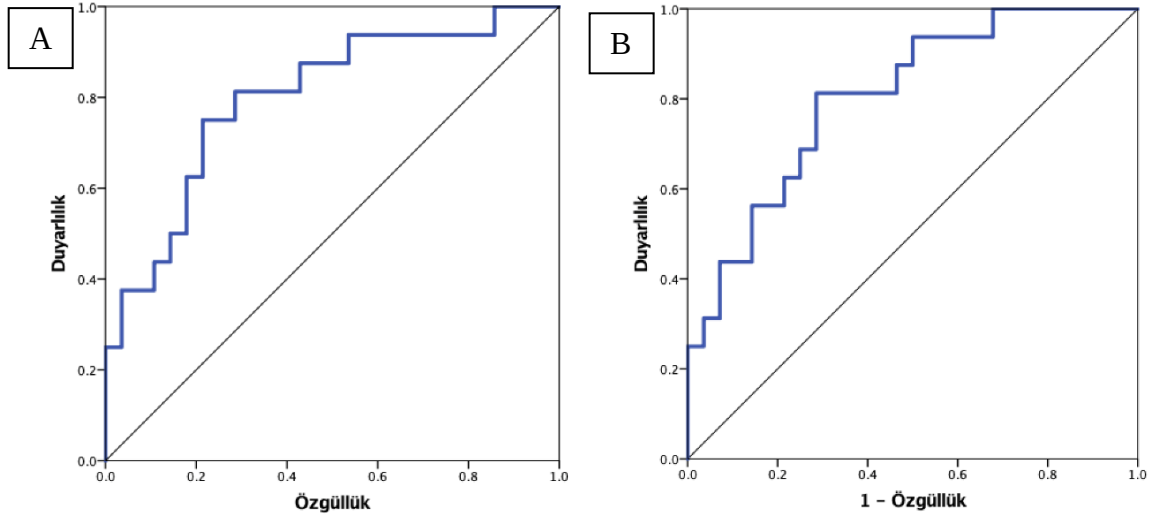


Grafik 15: Metastaz Saptanmayan Hastalarda Lokal ve Lokal İleri Grupları Ayırmada GLZLM HGZE’e Ait ROC Eğrisi

D’Amico risk sınıflamasına göre metastaz saptanmayan düşük-orta riskli ($n= 23$) ve yüksek riskli ($n=29$) hastalar arasında bütün SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Düşük-orta ve yüksek riskli grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUVpeak idi ($p=0,001$, EAA= 0,774, 0,648-0,900, %95 CI)(Grafik 16A). İlk sıra özelliklerinden 4/8, doku analizi özelliklerinden ise 23/32 tanesinde düşük-orta ve yüksek gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 20). Düşük-orta ve yüksek risk grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLZLM_HGZE idi ($p<0,001$, EAA= 0,762, 0,633-0,891, %95 CI)(Grafik 16B).

Tablo 20: Metastaz Saptanmayan Düşük-Orta ve Yüksek Riskli Gruplarda Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	Düşük-Orta Risk (n=23)	Yüksek Risk (n=29)	p
SUVmin	2,2 (1,0-6,2)	4,1 (1,4-13,8)	0,002
SUVmean	3,3 (2,0-9,0)	6,1 (2,3-20,5)	0,002
SUVstd	0,7 (0,3-2,2)	1,4 (0,4-5,2)	0,003
SUVmax	5,4 (2,9-15,4)	10,2 (3,4-34,3)	0,001
SUVpeak	3,7 (2,5-11,3)	7,5 (2,7-26,9)	0,001
TL-PSMA	28,3 (8,9-80,6)	42,6 (13,5-960,0)	0,004
HistoEntropy log10	0,36 (0,03-0,72)	0,55 (0,09-1,04)	0,005
HistoEntropy log2	1,21 (0,11-2,40)	1,84 (0,29-3,45)	0,005
HistoEnergy	0,49 (0,22-0,97)	0,34 (0,10-0,90)	0,008
PSMA-TV	6,98 (4,10-30,46)	9,02 (3,97-92,61)	0,041
GLCM homogeneity	0,75 (0,51-0,98)	0,63 (0,35-0,94)	0,013
GLCM energy	0,22 (0,05-0,91)	0,11 (0,02-2,59)	0,009
GLCM contrast	0,66 (0,07-3,82)	2,17 (0,12-15,87)	0,006
GLCM correlation	0,54 (0,05-3,82)	1,61 (0,12-15,87)	0,044
GLCM Entropy log10	0,73 (0,10-1,38)	1,17 (0,22-2,46)	0,002
GLCM Entropy log2	2,44 (0,32-4,58)	3,69 (0,15-6,46)	0,007
GLCM dissimilarity	0,51 (0,05-1,54)	0,95 (0,12-8,61)	0,005
GLRLM SRE	0,71 (0,39-0,90)	0,82 (0,12-0,95)	0,033
GLRLM LRE	2,84 (1,45-8,03)	2,09 (1,20-6,35)	0,040
GLRLM LGRE	0,170 (0,030-0,390)	0,060 (0,006-0,343)	0,005
GLRLM HGRE	7,00 (3,46-41,50)	21,01 (3,88-192,94)	0,002
GLRLM SRLGE	0,120 (0,030-0,290)	0,050 (0,006-26,198)	0,014
GLRLM SRHGE	5,14 (1,15-37,78)	16,97 (2,00-178,52)	0,002
GLRLM LRLGE	0,410 (0,040-2,022)	0,110 (0,008-1,565)	0,009
GLRLM LRHGE	25,090 (11,820-59,340)	42,490 (0,088-256,731)	0,010
GLRLM RLNU	41,59 (12,75-76,10)	64,62 (2,14-724,06)	0,011
GLRLM RP	0,690 (0,417-0,880)	0,776 (0,020-0,939)	0,046
NGLDM coarseness	0,060 (0,020-0,410)	0,040 (0,005-634,000)	0,018
GLZLM LGZE	0,160 (0,030-0,890)	0,060 (0,007-73,122)	0,017
GLZLM HGZE	8,17 (1,43-47,00)	21,50 (3,38-5815,40)	0,001
GLZLM SZHGE	1,230 (0,006-18,220)	7,640 (0,003-90,532)	0,009
GLZLM LZLGE	267,00 (4,05-6060,06)	48,25 (0,06-1514,50)	0,035
GLZLM ZLNU	1,00 (1,00-3,71)	1,75 (1,00-36,50)	0,005

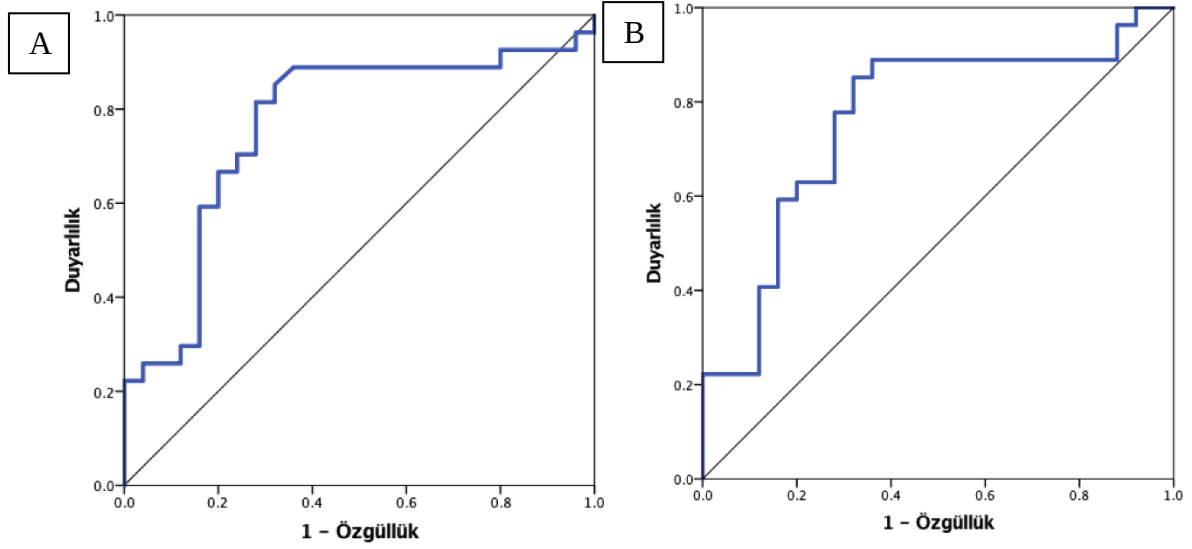


Grafik 16: Metastaz Saptanmayan Hastalarda Orta ve Yüksek Riskli Grupları Ayırmada SUVpeak (A) ve GLZLM_HGZE'ye (B) Ait ROC Eğrileri

Metastaz saptanmayan $GG \leq 2$ olan hastalar ($n=25$) ile $GG > 2$ olan hastalar ($n=27$) arasında bütün SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Bu iki grubu ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUVpeak idi ($p < 0,001$, EAA = 0,765, 0,628-0,902, %95 CI)(Grafik 17A). İlk sıra özelliklerinden 4/8, doku analizi özelliklerinden ise 26/32 tanesinde GG 'i ≤ 2 ile > 2 olan hastalar arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 21). Bu grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLCM_Entropy log2 idi ($p < 0,001$, EAA = 0,763, 0,627-0,899, %95 CI)(Grafik 17B).

Tablo 21: Metastaz Saptanmayan Hastalarda Gleason Grade Gruplarında (≤ 2 , >2) Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	GG ≤ 2 (n=25)	GG > 2 (n=27)	p
SUVmin	2,2 (1,0-6,3)	4,3 (1,3-13,8)	0,001
SUVmean	3,3 (2,0-9,1)	6,3 (2,0-20,5)	0,002
SUVstd	0,7 (0,3-2,4)	1,4 (0,4-5,2)	0,002
SUVmax	5,2 (2,9-15,8)	10,7 (3,0-34,3)	0,001
SUVpeak	3,9 (2,5-12,0)	7,7 (2,5-26,9)	0,001
TL-PSMA	28,33 (12,54-238,28)	47,89 (8,92-960,04)	0,016
HistoSkewness	0,59 (-0,28-1,51)	0,81 (-0,41-2,22)	0,044
HistoEntropy log10	0,34 (0,03-0,72)	0,55 (0,06-1,04)	0,002
HistoEntropy log2	1,13 (0,11-2,40)	1,84 (0,19-3,45)	0,002
HistoEnergy	0,50 (0,22-0,97)	0,33 (0,10-0,94)	0,003
GLCM homogeneity	0,78 (0,49-0,98)	0,62 (0,35-0,96)	0,002
GLCM energy	0,24 (0,05-2,59)	0,11 (0,02-0,86)	0,002
GLCM contrast	0,49 (0,05-4,56)	1,61 (0,07-15,87)	0,001
GLCM Entropy log10	0,70 (0,10-2,46)	1,11 (0,14-1,95)	0,006
GLCM Entropy log2	2,15 (0,15-4,59)	3,69 (0,46-6,46)	0,001
GLCM dissimilarity	0,47 (0,05-8,61)	0,95 (0,07-3,17)	0,008
GLRLM SRE	0,71 (0,12-0,91)	0,83 (0,39-0,95)	0,005
GLRLM LRE	2,98 (1,42-8,03)	2,01 (1,20-7,62)	0,006
GLRLM LGRE	0,189 (0,030-0,370)	0,060 (0,006-0,390)	0,002
GLRLM HGRE	6,35 (3,54-42,96)	21,01 (3,46-192,935)	0,003
GLRLM SRLGE	0,130 (0,020-26,198)	0,050 (0,006-0,260)	0,002
GLRLM SRHGE	4,45 (1,60-39,27)	6,02 (1,97-41,51)	0,006
GLRLM LRLGE	0,513 (0,040-2,000)	0,11(0,008-2,022)	0,002
GLRLM LRHGE	21,566 (0,088-83,380)	43,590 (14,670-256,731)	0,002
GLRLM RLNU	42,78 (2,14-200,85)	70,65 (12,75-724,06)	0,015
GLRLM RP	0,660 (0,020-0,890)	0,780 (0,4170-0,939)	0,006
NGLDM Busyness	3,70 (0,57-495,50)	1,74 (0,25-5,57)	0,003
GLZLM SZE	0,200 (0,001-0,520)	0,330 (0,010-0,640)	0,016
GLZLM LZE	1851,00 (0,09-24930,33)	794,20 (10,86-11879,50)	0,036
GLZLM LGZE	0,150 (0,020-73,122)	0,060 (0,007-0,813)	0,027
GLZLM HGZE	9,13 (1,43-5815,40)	21,50 (1,75-188,19)	0,034
GLZLM SZHGE	1,230 (0,003-29,040)	7,640 (0,010-90,53)	0,008
GLZLM LZLGE	363,210 (0,057-6060,060)	48,250 (0,082-1514,500)	0,009
GLZLM GLNU	1,80 (1,00-5,47)	3,00 (1,00-33,74)	0,016
GLZLM ZLNU	1,00 (1,00-3,71)	1,55 (1,00-36,50)	0,025
GLZLM ZP	0,030 (0,010-0,160)	0,070 (0,017-0,414)	0,007

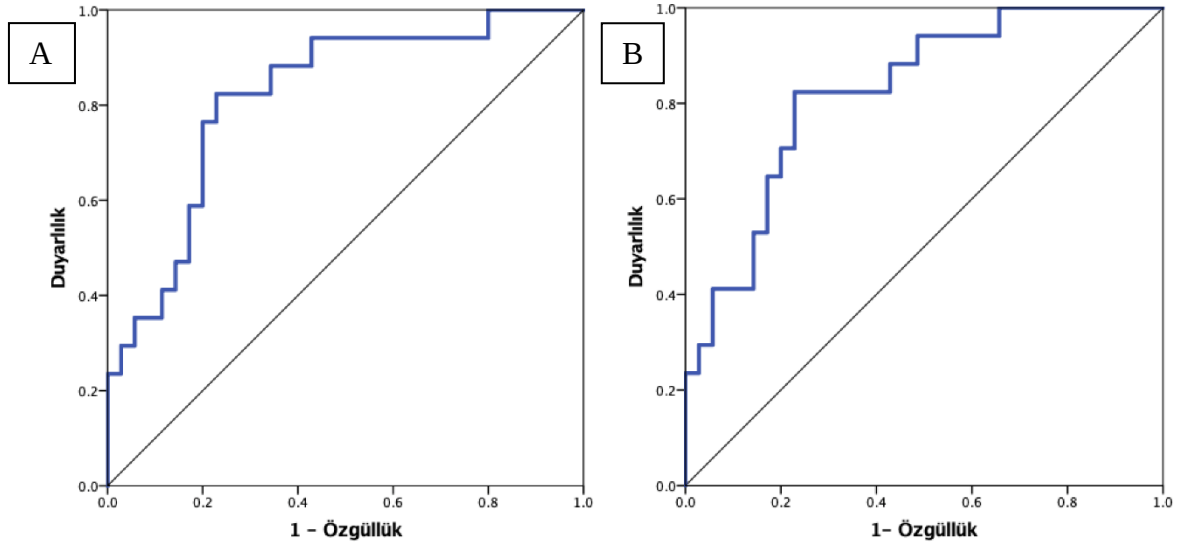


Grafik 17: Metastaz Saptanmayan Hastalarda Gleason Grade Gruplarını Ayırmada (≤ 2 , > 2) SUVpeak (A) ve GLCMEntropy log2'ye (B) Ait ROC Eğrileri

Metastaz saptanmayan GG ≤ 3 (n=35) ile GG > 3 olan hastalar (n=17) arasında bütün SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Bu grupları grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUVpeak idi ($p < 0,001$, EAA= 0,818, 0,697-0,940, %95 CI)(Grafik 18A). İlk sıra özelliklerinden 4/8, doku analizi özelliklerinden ise 26/32 tanesinde GG ≤ 3 ile grade > 3 olan hastalar arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 22). Bu grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLRLM_LRHGE idi ($p < 0,001$, EAA= 0,824, 0,708-0,939, %95 CI)(Grafik 18B).

Tablo 22: Metastaz Saptanmayan Hastalarda Gleason Grade Gruplarında (≤ 3 , >3) Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	GG ≤ 3 (n=35)	GG >3 (n=17)	p
SUVmin	2,3 (1,0-7,5)	5,4 (1,7-13,8)	<0,001
SUVmean	3,4 (2,0-11,3)	7,8 (2,5-20,5)	<0,001
SUVstd	0,8 (0,3-2,4)	1,8 (0,4-5,2)	0,001
SUVmax	5,8 (2,9-18,7)	13,4 (3,5-34,3)	<0,001
SUVpeak	4,3 (2,5-16,0)	9,3 (3,0-26,9)	<0,001
TL-PSMA	28,33 (8,92-303,45)	114,04 (18,47-960,04)	<0,001
HistoEntropy log10	0,38 (0,03-0,79)	0,65 (0,09-1,04)	0,002
HistoEntropy log2	1,26 (0,11-2,62)	2,15 (0,29-3,45)	0,002
HistoEnergy	0,46 (0,18-0,97)	0,27 (0,10-0,90)	0,003
PSMA-TV	6,98 (3,97-30,46)	9,86 (5,38-92,61)	0,026
GLCM homogeneity	0,75 (0,49-0,98)	0,60 (0,35-0,94)	0,002
GLCM energy	0,22 (0,04-2,59)	0,07 (0,02-0,76)	0,002
GLCM contrast	0,57 (0,05-4,56)	2,18 (0,12-15,88)	0,001
GLCM Entropy log10	0,76 (0,10-2,46)	1,31 (0,22-1,95)	0,002
GLCM Entropy log2	2,44 (0,15-4,99)	4,36 (0,74-6,46)	0,001
GLCM dissimilarity	0,55 (0,05-8,61)	1,08 (0,12-3,17)	0,005
GLRLM SRE	0,73 (0,12-0,91)	0,85 (0,45-0,95)	0,003
GLRLM LRE	2,78 (1,42-8,03)	1,86 (1,20-6,35)	0,004
GLRLM LGRE	0,178 (0,020-0,390)	0,040 (0,006-0,237)	<0,001
GLRLM HGRE	7,00 (3,46-61,03)	31,32 (4,46-192,94)	<0,001
GLRLM SRLGE	0,120 (0,020-26,198)	0,030 (0,006-0,130)	<0,001
GLRLM SRHGE	5,51 (1,15-50,94)	27,16 (2,19-178,52)	0,001
GLRLM LRLGE	0,410 (0,030-2,022)	0,070 (0,008-1,565)	0,001
GLRLM LRHGE	25,090 (0,088-121,240)	53,290 (19,820-256,731)	<0,001
GLRLM RLNU	42,78 (2,14-229,95)	110,11 (15,96-724,06)	0,001
GLRLM RP	0,690 (0,020-0,890)	0,810 (0,465-0,939)	0,004
NGLDM coarseness	0,057 (0,020-634,000)	0,030 (0,005-0,153)	0,005
NGLDM Busyness	3,10 (0,57-495,50)	1,79 (0,25-5,57)	0,025
GLZLM SZE	0,210 (0,001-0,530)	0,380 (0,014-0,640)	0,001
GLZLM LGZE	0,157 (0,020-73,122)	0,040 (0,007-0,200)	0,001
GLZLM HGZE	8,83 (1,43-5815,40)	33,86 (6,50-188,19)	0,003
GLZLM SZHGE	1,230 (0,003-29,040)	9,130 (0,125-90,532)	<0,001
GLZLM LZLGE	267,000 (0,057-6060,060)	35,020 (0,082-1514,500)	0,014
GLZLM GLNU	2,20 (1,00-8,33)	5,46 (1,00-33,74)	0,001
GLZLM ZLNU	1,00 (1,00-7,30)	2,41 (1,00-36,50)	0,001
GLZLM ZP	0,035 (0,010-0,160)	0,080 (0,017-0,414)	0,007



Grafik 18: Metastaz Saptanmayan Hastalarda Gleason Grade Gruplarını Ayırmada (≤ 3 , >3) SUVpeak (A) ve GLRLM_LRHGE'ye (B) Ait ROC Eğrileri

GG 1 ve 2 olan hastalar arasında SUV parametrelerinden sadece SUVstd istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ($p=0,043$, EAA= 0,721, 0,515-0,927, %95 CI). Ayrıca doku analizi özelliklerinden sekiz tanesi de anlamlı olarak farklı saptandı (Tablo 23).

Tablo 23: Gleason Grade 1 ve 2 Olan Hasta Gruplarında Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	GG 1 (n=11)	GG 2 (n=22)	p
SUVstd	0,5 (0,3-2,4)	0,8 (0,4-2,7)	0,043
GLCM homogeneity	0,83 (0,49-0,98)	0,75 (0,50-0,94)	0,047
GLCM contrast	0,35 (0,05-4,56)	0,57 (0,12-4,38)	0,043
GLCM Entropy log10	0,53 (0,10-1,36)	0,76 (0,21-2,46)	0,034
GLCM Dissimilarity	0,35 (0,05-1,68)	0,55 (0,12-8,61)	0,039
GLRLM_SRHGE	3,59 (1,60-39,27)	6,02 (1,97-41,51)	0,034
GLZLM_LZE	5063,0 (113,0-24930,3)	1452,5 (0,09-14681,0)	0,031
GLZLM_LZLGE	998,09 (3,86-6060,06)	188,50 (0,06-3653,49)	0,016
GLZLM_ZP	0,02 (0,01-0,14)	0,04 (0,01-0,16)	0,025

GG 2 ve 3 olan hastalar arasında hiçbir SUV parametresinde, birinci sıra ve doku analizi özelliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi.

Tüm vücutta metastaz saptanan ve saptanmayan hastalar arasında hiçbir SUV parametresinde anlamlı fark mevcut değildi. TL-PSMA’da, iki şekil (ilk sıra) ve beş doku analizi özelliğinde metastaz saptanan ve saptanmayan gruplar arasında anlamlı fark izlenmekteydi (Tablo 24).

Tablo 24: Metastaz Saptanan ve Saptanmayan Gruplar Arasında Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	Metastaz olan (n=36)	Metastaz olmayan (n=52)	p
TL-PSMA	75,75 (12,20-548,36)	34,68 (8,92-960,04)	0,011
PSMA-TV	12,26 (3,58-48,45)	8,51 (3,97-92,61)	0,008
SHAPEcompactity	1,27 (0,70-2,24)	1,10 (0,68-2,87)	0,017
GLCMcorrelation	0,282 (-0,20-0,500)	0,220 (0,020-0,760)	0,045
GLRLM_RLNU	100,91 (23,74-395,09)	53,37 (2,14-724,06)	0,006
NGLDMcoarseness	0,030 (0,010-0,150)	0,050 (0,005-634,000)	0,005
GLZLM_GLNU	4,20 (1,00-10,50)	2,33 (1,00-33,74)	0,024
GLZLM_ZLNU	2,41 (1,00-25,49)	1,17 (1,00-36,50)	0,012

GS metastaz saptanmayan gruptaki hastaların %32,7’sinde (n= 19) 4+3 üzerinde iken, bu oran metastatik grupta %63,9 (n= 23) olarak saptandı ($p= 0,004$, $\chi^2= 8,35$)(Tablo 25).

Tablo 25: Metastaz Saptanan ve Saptanmayan Gruplarda Gleason Grade İlişkisi

	Metastaz -	Metastaz +	p
GG >3	35	13	0,004
GG ≤3	17	23	

Pelvik lenf nodu metastazı olan (n= 32) ve olmayan (n= 56) hastalar arasında SUV parametrelerinden SUVstd ve SUVmax’ta istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. İlk sıra özelliklerinden dört, doku analizi özelliklerinden ise 12 tanesinde anlamlı fark izlenmekteydi (Tablo 26).

Tablo 26: Pelvik Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Anlamlı Özelliklerin Median Değerleri

Özellik	N0 (n=32)	N1 (n=56)	p
SUVstd	0,9 (0,3-5,2)	1,6 (0,4-6,9)	0,041
SUVmax	6,2 (2,9-34,3)	10,8 (3,6-49,8)	0,040
TL-PSMA	35,61 (8,92-960,04)	83,98 (12,20-548,36)	0,017
HistoEntropy log10	0,42 (0,03-1,04)	0,61 (0,21-1,12)	0,041
HistoEntropy log2	1,38 (0,11-3,45)	2,02 (0,71-3,72)	0,042
PSMA-TV	8,58 (3,97-92,61)	12,07 (3,58-48,45)	0,043
GLCMenergy	0,18 (0,02-2,59)	0,08 (0,01-0,53)	0,029
GLCMEntropylog2	2,73 (0,15-6,46)	4,00 (1,48-6,64)	0,028
GLRLM_SRLGE	0,100 (0,006-26,198)	0,050 (0,003-0,300)	0,047
GLRLM_SRHGE	6,56 (1,15-178,52)	19,65 (2,41-340,19)	0,046
GLRLM_LRLGE	0,322 (0,008-2,022)	0,099 (0,004-1,110)	0,049
GLRLM_RLNU	54,24 (2,14-724,06)	104,63 (23,74-395,09)	0,010
NGLDMcoarseness	0,050 (0,005-634,000)	0,030 (0,010-0,150)	0,007
GLZLM_LGZE	0,140 (0,007-73,122)	0,065 (0,003-0,770)	0,022
GLZLM_HGZE	9,74 (1,43-5815,40)	23,99 (2,73-423,66)	0,035
GLZLM_SZHGE	2,065 (0,003-90,532)	7,385 (0,002-290,926)	0,020
GLZLM_GLNU	2,39 (1,00-33,74)	4,52 (1,00-10,50)	0,029
GLZLM_ZLNU	1,31 (1,00-36,50)	3,43 (1,00-25,49)	0,004

GS N0 olan gruptaki hastaların %33,9'unda 4+3 üzerinde iken, bu oran N1 olan grupta %63,6 olarak saptandı ($p= 0,004$, $\chi^2= 8,252$) (Tablo 27).

Tablo 27: N0 ve N1 Gruplarda Gleason Grade İlişkisi

	N0	N1	p
GG >3	37	11	0,004
GG ≤3	19	21	

6.2 Eğitim ve test gruplarında radyomik analizi

6.2.1 Eğitim grubuna ait bulgular

Prostat bezine yönelik operasyon öyküsü olmayan, evreleme amacı ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat adenokarsinom tanılı 70 hastanın yaş ortalaması 67 ± 1 yıl idi. Hastalara ortalama 3,1 mCi Ga-PSMA enjeksiyonu yapılmıştı.

Hastaların sekizi (%11,4) Gleason Grade 1, 17'si (%24,3) Grade 2, 14'ü (%14) Grade 3, dokuzu (%12,9) Grade 4, 22'si (%31,4) Grade 5 idi.

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde 43 (%61,4) hastada tüm vücutta metastaza ait PSMA ekspresyonu izlenmezken, 27 (%38,6) hastada metastaz düşündüren PSMA ekspresyonu mevcuttu.

Tüm hastaların ortalanca PSA değeri 14,55 ng/dl (0,02-527,00), metastaz izlenmeyen hastaların 10,00 ng/dl (0,06-229,00), metastaz izlenen hastaların 50,70 ng/dl (0,02-527,00) idi.

6.2.2 Test grubuna ait bulgular

Prostat bezine yönelik operasyon öyküsü olmayan, evreleme amacı ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat adenokarsinom tanılı 18 hastanın yaş ortalaması 68±2 yıldır. Hastalara ortalama 3,0 mCi Ga-PSMA enjeksiyonu yapılmıştır.

Hastaların üçü (%16,7) Gleason Grade 1, dördü (%22,2) Grade 2, ikisi (%11,1) Grade 3, beşi (%27,8) Grade 4, dördü (%22,2) Grade 5 idi.

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde dokuz (%50) hastada tüm vücutta metastaza ait PSMA ekspresyonu izlenmezken, diğer dokuz (%50) hastada metastaz düşündüren PSMA ekspresyonu mevcuttu.

Tüm hastaların ortalanca PSA değeri 18,78 ng/dl (3,30-137,00), metastaz izlenmeyen hastaların 16,00 ng/dl (3,30-25,40), metastaz izlenen hastaların 24,00 ng/dl (6,4-137,00) idi.

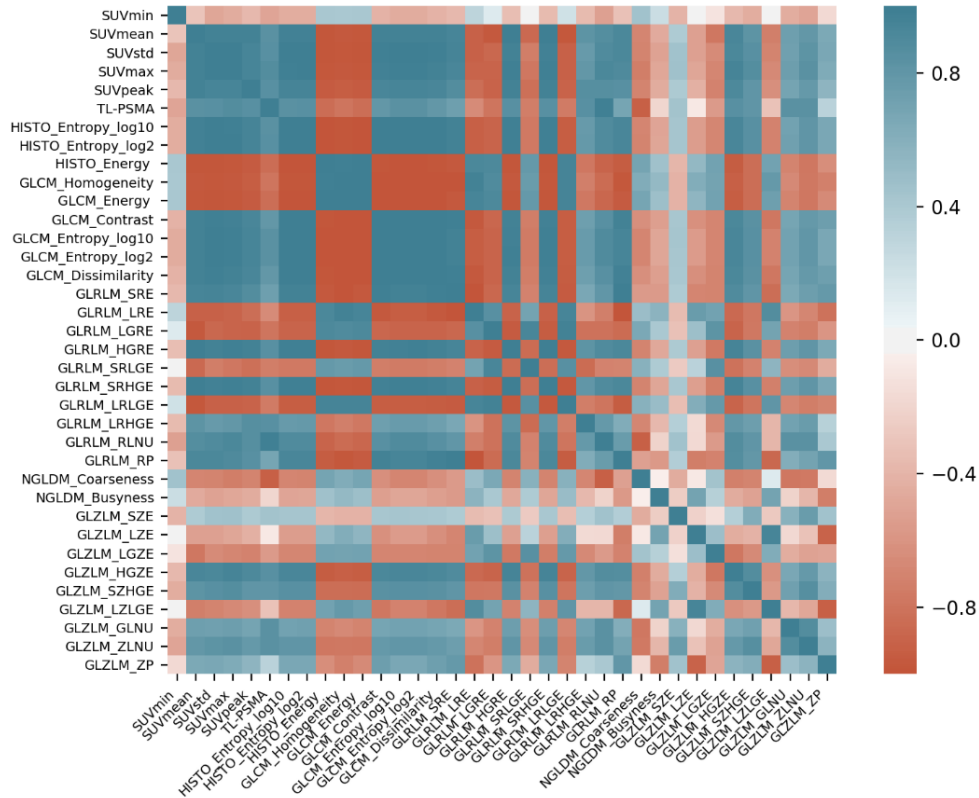
6.2.3 Radyomik analiz

GG $\leq$ 2 olan hastalar ile GG >2 olan hastalar arasında bütün SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Bu iki grubu ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUV_{max} idi (p<0,001, EAA= 0,784, 0,672-0,896, %95 CI). İlk sıra özelliklerinden 3/8, doku analizi özelliklerinden ise 27/32 tanesinde GG'i $\leq$ 2 olan hastalar ile GG >2 olan hastalar arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 28). Bu grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLCM_Entropy log2 idi (p<0,001, EAA= 0,777, 0,665-0,889, %95 CI).

Tablo 28: Eğitim Grubunda Gleason Grade Gruplarında (≤ 2 , >2) Anlamlı Özellikler

SUVmin	GLCM homogeneity	GLRLM HGRE	GLZLM SZE
SUVmean	GLCM energy	GLRLM SRLGE	GLZLM LZE
SUVstd	GLCM contrast	GLRLM SRHGE	GLZLM LGZE
SUVmax	GLCM Entropy log10	GLRLM LRLGE	GLZLM HGZE
SUVpeak	GLCM Entropy log2	GLRLM LRHGE	GLZLM SZHGE
TL-PSMA	GLCM dissimilarity	GLRLM RLNU	GLZLM LZLGE
HistoEntropy log10	GLRLM SRE	GLRLM RP	GLZLM GLNU
HistoEntropy log2	GLRLM LRE	NGLDM coarseness	GLZLM ZLNU
HistoEnergy	GLRLM LGRE	NGLDM Busyness	GLZLM ZP

Spearman korelasyon analizinde (Grafik 19) korelasyon katsayısı 0,7'nin altında olan SUVmax, GLZLM_LZE, NGLDMcoarseness ve GLZLM_GLNU parametreleri model oluşturmak amacıyla Weka veri madenciği programında analiz edildi. Model performansı en yüksek random forest algoritmasında saptandı (Tablo 29).

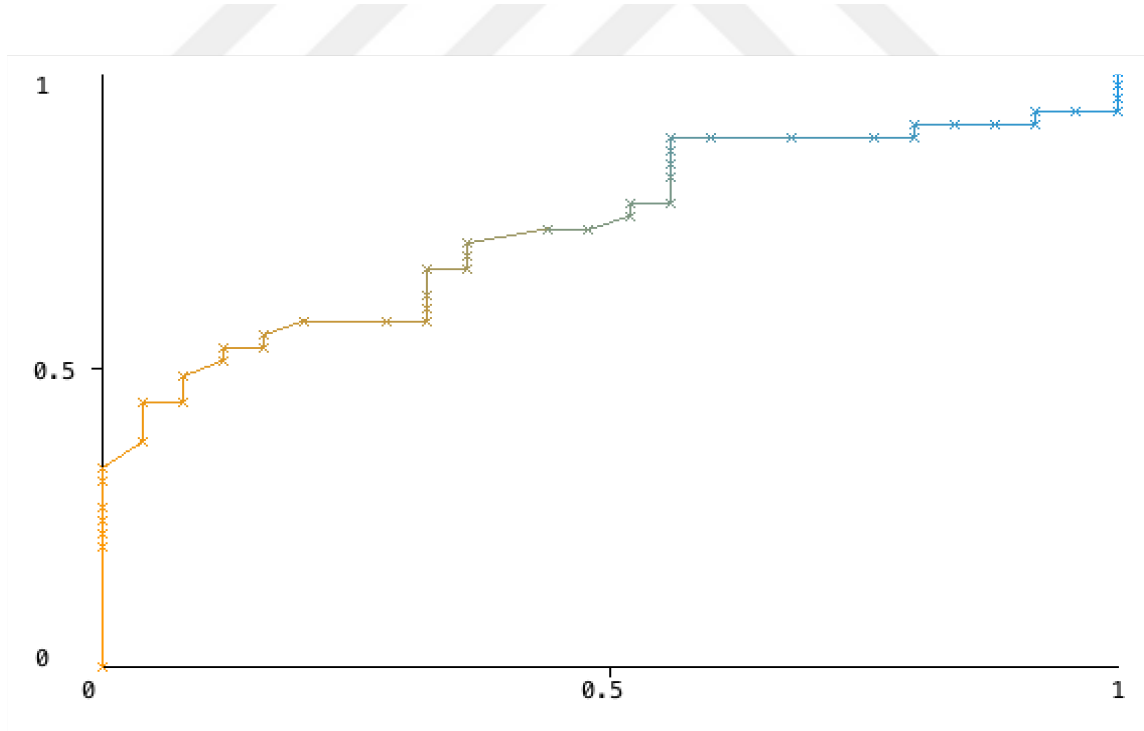


Grafik 19: Eğitim Grubunda Gleason Grade Gruplarında (≤ 2 , >2) Anlamlı Özelliklere Ait Korelasyon Matrisi

Tablo 29: Gleason Grade ≤ 2 Olan Hastalar ile Grade >2 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ile Elde Edilen Modellerin EAA ve Kesinlik Değerleri

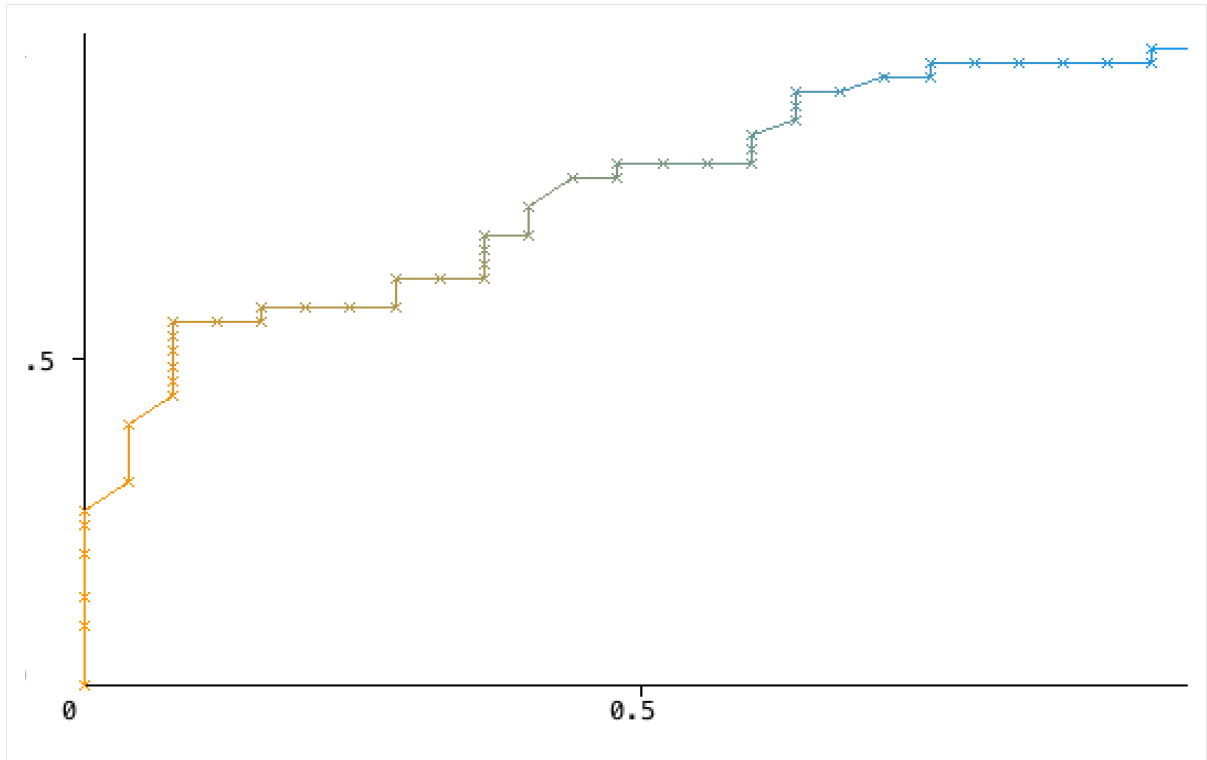
Algoritma adı	EAA	Doğruluk (Accuracy)
Naive Bayes	0,698	%62,9
Logistic Regression	0,712	%74,3
Support Vector Machine	0,476	%60
K Nearest Neighbor	0,533	%57,1
Decision Tree	0,616	%70
Random Forest	0,776	%74,3

Elde edilen modelin GG >2 hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %86,7, spesifitesi %52, pozitif prediktif değeri %76,5, doğruluğu %74,3 olarak hesaplandı (EAA= 0,776)(Grafik 20). Bu modelin test grubundaki doğruluğu %61,1 idi (EAA= 0,604).



Grafik 20: Gleason Grade ≤ 2 Olan Hastalar ile Grade >2 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri Kullanılarak Random Forest Algoritması ile Elde Edilen Modelin ROC Eğrisi

SUVmax, GLZLM_LZE, NGLDMcoarseness ve GLZLM_GLNU ile elde edilen modele tüm vücutta metastaz varlığı dahil edildiğinde (Tablo 30) random forest algoritması ile elde edilen yeni modelin grade >2 hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %86,7, spesifitesi %60, pozitif prediktif değeri %79,6, doğruluğu %77,1 olarak hesaplandı (EAA= 0,788)(Grafik 21). Yeni modelin test grubundaki doğruluğu %61,1 olarak saptandı (EAA= 0,727).



Grafik 21: Gleason Grade ≤ 2 Olan Hastalar ile Grade >2 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ve Tüm Vücutta Metastaz Varlığı Kullanılarak Random Forest Algoritması ile Elde Edilen Modelin ROC Eğrisi

Tablo 30: Gleason Grade ≤ 2 Olan Hastalar ile Grade >2 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ve Tüm Vücut Metastaz Varlığı ile Elde Edilen Modellerin EAA ve Doğruluk Değerleri

Algoritma adı	EAA	Doğruluk
Naive Bayes	0,714	%67,1
Logistic Regression	0,731	%72,9
Support Vector Machine	0,640	%68,6
K Nearest Neighbor	0,562	%58,6
Decision Tree	0,660	%72,9
Random Forest	0,788	%77,1

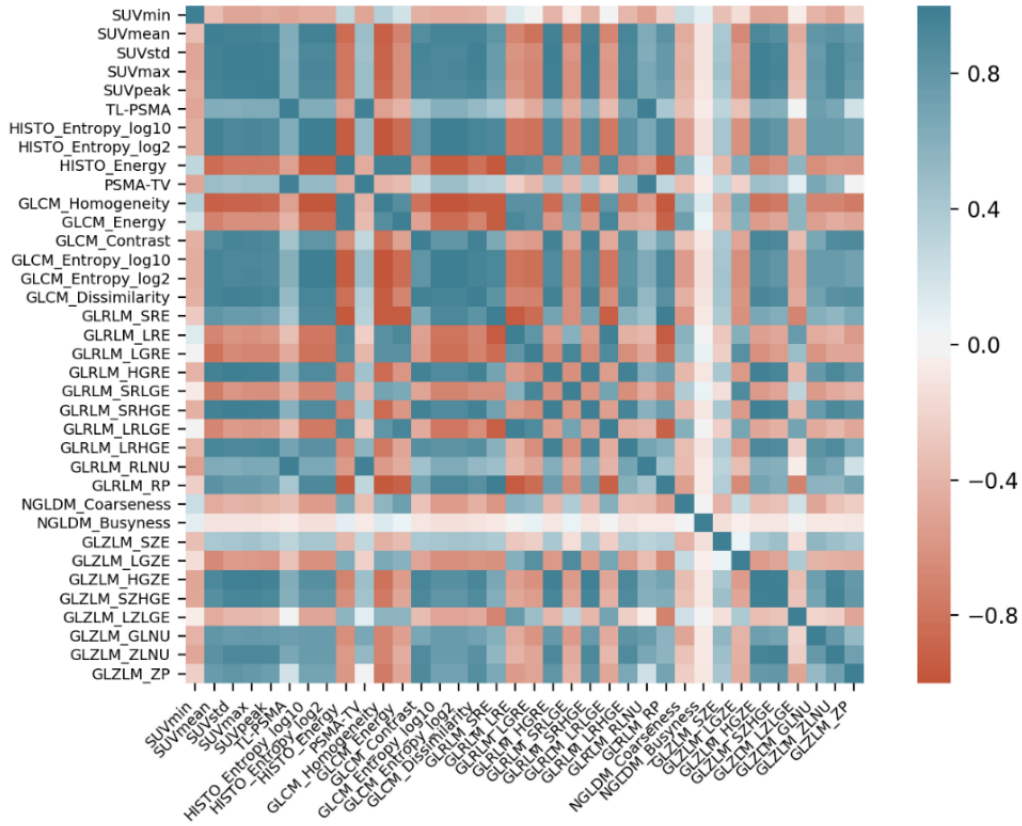
GG ≤ 3 ile grade >3 olan hastalar arasında bütün SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Bu grupları grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUVpeak idi ($p<0,001$, EAA= 0,757, 0,644-0,870, %95 CI). İlk sıra özelliklerinden 4/8, doku analizi özelliklerinden ise 26/32 tanesinde GG ≤ 3 ile grade >3 olan hastalar arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 31). Bu grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan doku analizi parametresi GLRLM_LRHGE idi ($p<0,001$, EAA= 0,767, 0,656-0,877, %95 CI).

Tablo 31: Eğitim Grubunda Gleason Grade Gruplarında (≤ 3 , >3) Anlamlı Özellikler

SUVmin	PSMA-TV	GLRLM LGRE	NGLDM busyness
SUVmean	GLCM homogeneity	GLRLM HGRE	GLZLM SZE
SUVstd	GLCM energy	GLRLM SRLGE	GLZLM LGZE
SUVmax	GLCM contrast	GLRLM SRHGE	GLZLM HGZE
SUVpeak	GLCM Entropy log10	GLRLM LRLGE	GLZLM SZHGE
TL-PSMA	GLCM Entropy log2	GLRLM LRHGE	GLZLM LZLGE
HistoEntropy log10	GLCM dissimilarity	GLRLM RLNU	GLZLM GLNU
HistoEntropy log2	GLRLM SRE	GLRLM RP	GLZLM ZLNU
HistoEnergy	GLRLM LRE	NGLDM coarseness	GLZLM ZP

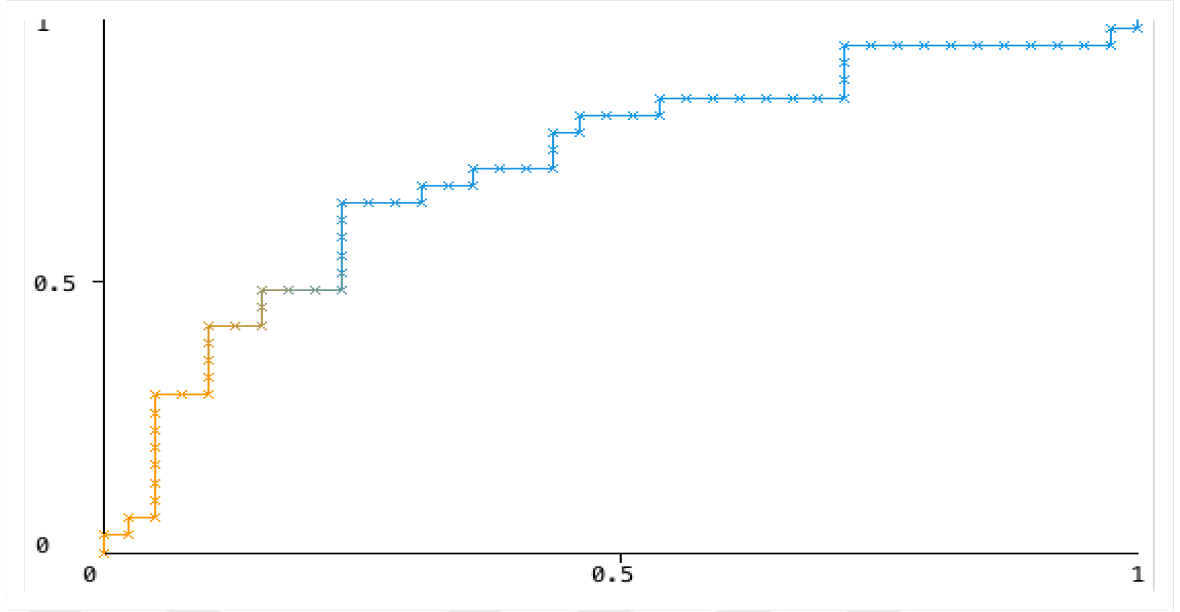
Spearman korelasyon analizinde korelasyon katsayısı 0,7'nin altında olan (Grafik 22) GLRLM_LRHGE, PSMA-TV, GLZLM_GLNU ve GLZLM_ZP parametreleri model

oluşturmak amacıyla Weka veri madenciği programında analiz edildi. Model performansı en yüksek naive bayes algoritmasında saptandı (Tablo 32).



Grafik 22: Eğitim Grubunda Gleason Grade Gruplarında (≤ 3 , >3) Anlamlı Özelliklere Ait Korelasyon Matrisi

Elde edilen modelin grade >3 olan hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %45,2, spesifitesi %82,1, pozitif prediktif değeri %66,7, doğruluğu %65,7 olarak hesaplandı (EAA= 0,702)(Grafik 23). Bu modelin test grubundaki doğruluğu %61,1 idi (EAA= 0,704).

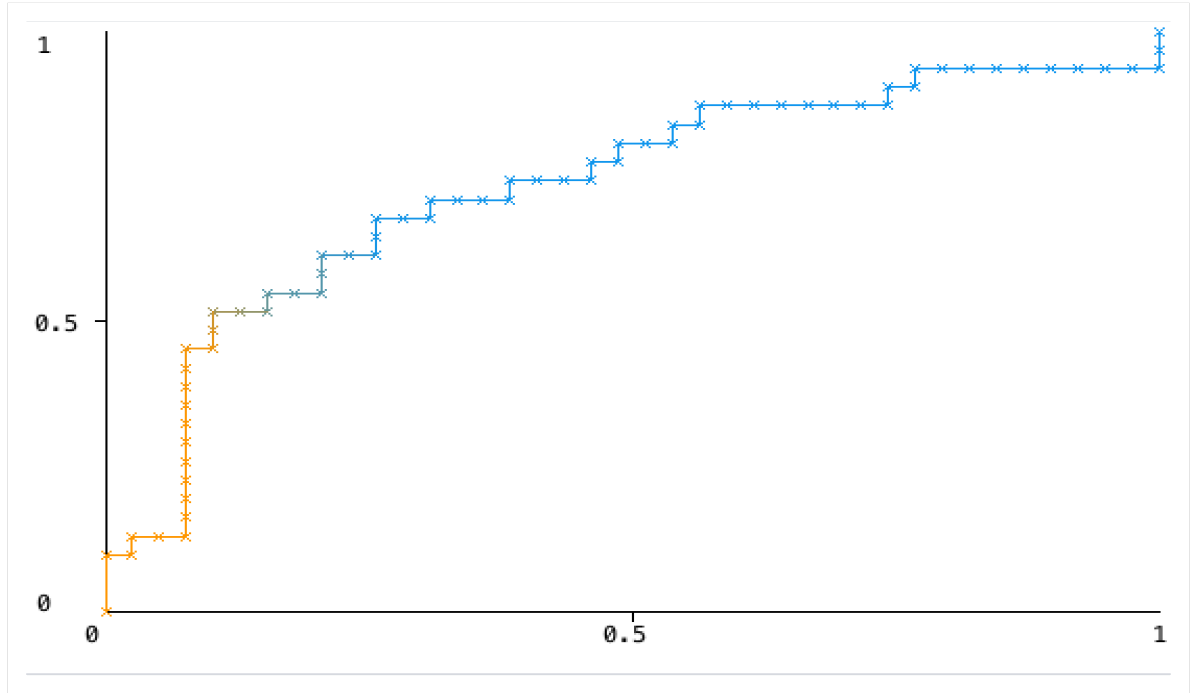


Grafik 23: Gleason Grade ≤ 3 Olan Hastalar ile Grade >3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Veriler Kullanılarak Naive Bayes Algoritması ile Elde Edilen Modelin ROC Eğrisi

Tablo 32: Gleason Grade ≤ 3 Olan Hastalar ile Grade >3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ile Elde Edilen Modellerin EAA ve Doğruluk Değerleri

Algoritma adı	EAA	Doğruluk
Naive Bayes	0,702	%65,7
Logistic Regression	0,701	%65,7
Support Vector Machine	0,594	%594
K Nearest Neighbor	0,447	%45,7
Decision Tree	0,599	%62,9
Random Forest	0,590	%58,6

GLRLM_LRHGE, PSMA-TV, GLZLM_GLNU ve GLZLM_ZP ile elde edilen modele tüm vücutta metastaz varlığı dahil edildiğinde (Tablo 33) naive bayes algoritması ile elde edilen yeni modelin GG 3 üzerindeki hastaları ayırt etmedeki sensitivitesi %67,1, spesifitesi %79,5, pozitif prediktif değeri %66,7, doğruluğu %67,1 olarak hesaplandı (EAA= 0,731)(Grafik 24). Yeni modelin test grubundaki doğruluğu %61,1 olarak saptandı (EAA= 0,753).



Grafik 24: Gleason Grade ≤ 3 Olan Hastalar ile Grade >3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Veriler ve Tüm Vücutta Metastaz Varlığı Kullanılarak Naive Bayes Algoritması ile Elde Edilen Modelin ROC Eğrisi

Tablo 33: Gleason Grade ≤ 3 Olan Hastalar ile Grade >3 Olan Hastaları Ayırt Etmede Radyomik Verileri ve Tüm Vücutta Metastaz Varlığı ile Elde Edilen Modellerin EAA ve Doğruluk Değerleri

Algoritma adı	EAA	Doğruluk
Naive Bayes	0,731	%67,1
Logistic Regression	0,702	%64,3
Support Vector Machine	0,649	%65,7
K Nearest Neighbor	0,537	%54,3
Decision Tree	0,555	%58,6
Random Forest	0,593	%57,1

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda tüm hastalarda tüm vücut PSMA-TV ve TL-PSMA, PSA ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermekteydi. TL-PSMA_{total} ve PSA arasındaki korelasyon, GS 7 ve üstü olan tümörler için istatistiksel olarak anlamlı iken, GG1 tümörler için anlamlı saptanamadı. Ayrıca metastatik hastalarda tüm vücut PSMA-TV ve TL-PSMA PSA ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenirken, metastaz izlenmeyen hastalarda da prostat PSMA-TV ve TL-PSMA değerleri PSA ile anlamlı korelasyon göstermekteydi. Bu sonuçlar volümetrik parametrelerin, tümör yükünün belirlenmiş biyobelirteçleri ile tutarlı olduğunu göstermektedir.

PSMA-TV_{prostat}, TL-PSMA_{prostat}, PSMA-TV_{total} ve TL-PSMA_{total} değerlerinde gleason grade grupları arasında (GG $\leq$ 3, >3) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. PSMA-TV_{prostat}, TL-PSMA_{prostat}, PSMA-TV_{total} ve TL-PSMA_{total} değerleri GS 8 ve üzerindeki hastalarda daha yüksek düzeylerde izlenmekteydi.

Çalışmamızda, evreleme amacı ile elde edilen Ga-68 PSMA PET görüntülerinde, prostat bezindeki tümöre ait PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinin lokal ve lokal ileri/metastatik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p= 0,02 ve 0,006, sırasıyla). Lokal ileri/metastatik grupta prostat bezindeki tümör hacmi ve tümör yükü, lokal hastalığa göre daha fazla bulundu. Bu beklenen bir durumdur, volümetrik ölçümler sayesinde kantitatif olarak da gösterilebilmiştir. Literatürde Ga-68 PSMA PET/BT’de prostat bezindeki tümör yükünün lokal ve lokal ileri/metastatik grupta değerlendirildiği başka bir çalışma mevcut değildir.

Hasta grubumuzda D’Amico risk sınıflamasına göre düşük-orta ve yüksek riskli gruplar arasında da prostat PSMA-TV ve TL-PSMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi. Yüksek riskli grupta prostat bezindeki tümör hacmi ve tümör yükü düşük-orta riskli gruba göre daha yüksek saptandı. Ayrıca metastaz saptanan ve saptanmayan hastalar arasında da prostat PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde çalışmamızda anlamlı fark mevcuttu. Bu sonuçlar tümör yükünün tümör metastazı için bir risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir. Ayrıca volümetrik parametrelerin hastaların risk sınırlandırmasında yeri olabileceği de düşünülmektedir.

Liu ve ark. (144) 50 prostat kanseri tanılı hastada evreleme Ga-68 PSMA PET/BT’inde intraprostatik PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerini elde etmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde, prostat PSMA-TV ve TL-PSMA’nın PSA ile istatistiksel

olarak anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ($r = 0,60$, $p < 0,001$ ve $r = 0,65$ $p < 0,001$, sırasıyla). Bunun dışında GS 8 ve üstünde olan hastalar ile 8 altında olan hastalar arasında prostat PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p < 0,001$ ve $< 0,001$, sırasıyla). Bu çalışmada prostat PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde yüksek ve düşük-orta riskli gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,004$ ve $< 0,001$, sırasıyla). Ayrıca metastaz izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında prostat PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde istatistiksel anlamlı fark gösterilmiştir ($p < 0,001$ ve $< 0,001$, sırasıyla). Bu bulgular, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla korelasyon göstermektedir. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak evreleme amacı ile Ga-68 PSMA PET/BT çekilmiş hastalardan tüm vücut tümör yükleri değerlendirilmiştir, elde edilen volümetrik verilerin GG gruplarında farklı oldukları saptanmıştır.

Çalışmamızda TL-PSMA'nın PSA ile korelasyonu PSMA-TV'ye göre daha yüksek saptandı. Hem GG grupları arasında hem de düşük-orta ile yüksek riskli gruplar arasında TL-PSMA'daki fark PSMA-TV'ye göre daha fazlaydı. Bu da tümör yükünün göstergesi olan TL-PSMA'nın PSMA-TV'ye göre daha iyi bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Schmuck ve ark.'nın (145) 101 radikal prostatektomi geçirmiş, biyokimyasal rekürrens veya persistan PSA yüksekliği olan, PET görüntülemesinde 10 veya daha az lezyonu olan prostat kanseri tanılı hastada yaptıkları çalışmalarında tüm vücut TL-PSMA ve PSMA-TV değerleri elde edilmiş; bu değerler PSA düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,48$, $p < 0,001$ ve $r = 0,52$, $p < 0,001$, sırasıyla). Korelasyon, hem iyi diferansiye (Gleason 6, $r = 0,98$, $p < 0,001$ ve $r = 0,98$, $p < 0,001$) hem de kötü diferansiye tümörler (Gleason 9, $r = 0,53$, $p = 0,006$ ve $r = 0,59$, $p < 0,001$) için istatistiksel olarak anlamlı iken, Gleason 7 ve 8 tümörler için anlamlı saptanmamıştır. Tüm vücut PSMA-TV primer Gleason skorları kullanılarak analiz edildiğinde, PSMA-TV ortalama değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Multipl regresyon analizinde başlangıç PSA değeri PSMA-TV ile ilişkili bulunurken ($r = 0,48$, $p < 0,001$), başlangıç GS PSMA-TV ile ilişkili saptanmamıştır. Tüm vücut TL-PSMA değerleri primer Gleason skorları kullanılarak analiz edildiğinde ise, TL-PSMA ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TL-PSMA, GS 9 veya daha fazla olan hastalarda GS 7 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksektir ($56,2 \pm 14,5$ vs. $18,9 \pm 4,0$, $p = 0,002$). Diğer Gleason skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çoklu regresyon analizinde, PSA ($r = 0,57$,

$p<0,001$) ve başlangıç GS ($r=0,33$, $p<0,001$) bağımsız olarak TL-PSMA ile ilişkilendirilmiştir.

Schmuck ve ark.'nın (145) yaptığı çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda tüm vücut PSMA-TV de TL-PSMA gibi, primer Gleason grupları ile anlamlı bir şekilde ilişkiliydi ($r= 0,305$ ve $r= 0,470$). Liu ve ark. (144) evreleme prostat PSMA-TV ve TL-PSMA ile gleason skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardı ($r= 0,63$, $p<0,001$ ve $r= 0,63$, $p<0,001$, sırasıyla). Ancak bizim çalışmamızda, prostat PSMA-TV değerleri ile GG grupları arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($p= 0,137$). Bunun nedeni tüm hastalarımıza prostatektomi yapılmamış olması ve gleason skorlarının biyopsi ile elde edilmiş olması olabilir.

Brito ve ark.'nın (146) 100 biyokimyasal rekürrens izlenen prostat kanseri tanılı hastada yaptıkları çalışmalarında, tüm vücut TL-PSMA tüm lezyonlardan semiotomatik olarak analiz edilmiş, TL-PSMA ve PSA değerleri arasında kuvvetli korelasyon gösterilmiştir ($r=0,71$, $p<0,001$). Bu sonuç, bizim çalışmamız ile korelasyon göstermektedir.

Schmidkonz ve ark.'nın (147) 142 biyokimyasal rekürrens saptanan prostat kanseri tanılı hastada yaptıkları çalışmalarında, Ga-68 PSMA-11 PET/BT'de saptanan tüm vücut PSMA-TV ve TL-PSMA değerleri, PSA değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı korele bulunmuştur ($r=0,48$ ve $r=0,54$, sırasıyla). Ayrıca Gleason grupları ($GS\leq 7$, 8 , ≥ 9) arasındaki ortalama değer farklılıkları analiz edilirken, sadece tüm vücut TL-PSMA parametresi önemli ölçüde farklı saptanmıştır. Çalışmamızda, benzer şekilde PSMA-TV_{total} ve TL-PSMA_{total} değerleri PSA ile anlamlı korelasyon göstermekteydi. Yine gleason grade grupları arasında da tümör volümü ve yükünde anlamlı fark mevcuttu. Bizim çalışmamızın bu çalışmalardan farkı, evreleme amacı ile çekilen Ga-68 PSMA PET/BT'deki total tümör volümünün ve yükünün değerlendirilmesidir, literatürde bu analizin yapıldığı başka çalışma bulunmamaktadır.

PSMA-TV veya TL-PSMA kullanan bir yaklaşım, gerçek volümetrik parametreler ile tümör yükünün daha doğru değerlendirmesini sağlayarak, hastaların prostat kanserine yönelik tedavi almadan sınıflandırılmasında daha iyi bir rol oynayabilir. Bunun da bireyselleştirilmiş tıpta klinik karar verme aşamasında noninvaziv bir şekilde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Schmidkonz ve ark.'nın (148) 177 biyokimyasal rekürrens izlenen prostat kanserli hastada yaptıkları çalışmada, kemik metastazlarına ait PSMA-TV ve TL-PSMA değerleri, $GS>7$ olan hastalarda, $GS\leq 7$ ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$).

Bizim çalışmamızda ise kemik metastazlarında $GS \leq 7$ ($n=6$) ile 7 üstü ($n=12$) olan gruplarda PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,399$ ve $0,61$, sırasıyla). Bunun nedeni çalışmamızda kemik metastazı saptanan hasta sayısının az olması olabilir.

Çalışmamızda lenf nodu metastazlarına ait PSMA-TV ve TL-PSMA değerleri de GG grupları arasında anlamlı olarak farklı saptanamamıştır.

Bir tümör içinde veya tümörler arasında farklı morfolojik ve fenotipik özellikler gösteren farklı tümör hücrelerinin bir arada bulunması tümör heterojenitesini tanımlar. Tümör heterojenitesinin tanımlanması, karakterizasyonu, anlaşılması ve tedavisi muhtemelen onkolojideki en önemli zorluklardır (149). Biyopsiler tümörlerin sadece bazı kısımlarını değerlendirdiğinden, tümör heterojenitesini tam olarak yansıtmaz. Görüntüleme, tümör morfolojisi ve fonksiyonundaki lokal varyasyonları kapsamlı bir şekilde tespit, tasvir etmek ve ölçmek için çekici bir yaklaşımdır.

Moleküler görüntüleme, kanser ve diğer malign olmayan hastalıkların değerlendirilmesinde, hastalık fenotipini araştırmak ve bireyselleştirilmiş klinik karar vermeyi desteklemek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. F-18 FDG PET/BT'de en sık kullanılan semikantitatif parametre tek bir vokselde elde edilen SUV_{max} 'tır. Ancak SUV_{max} , F-18 FDG tutulum heterojenitesini ve tümör metabolizmasını göstermekte yeterli değildir.

Radiomik; medikal görüntülemelerden matematiksel yöntemler ile kantitatif özelliklerin çıkarılması olarak tanımlanmaktadır. Görsel değerlendirme kalitatif ve özeldir, görüntülerin kantitatif değerlendirilmesi objektiflik ve tekrarlanabilirlik için önemlidir. Modellemede radyomik özelliklerin kullanılması, PET görüntülemenin özgüllüğünü iyileştirerek, hastaların sınıflandırılmasını ve kişiselleştirilmiş tedavi yönetimini geliştirebilecektir.

PET'ten elde edilen radyomik özelliklerin SUV ile entegrasyonu klinik uygulamada sadece SUV'a göre daha iyi bir yorumlama sağlamak için kullanılmıştır ve klinik sonuçları öngörmek için PET görüntülerinde radyomik uygulanması konusunda birçok çalışma bildirilmiştir. Wu ve ark. (149) radyomik özelliklerin, erken evre akciğer kanserli hastaların uzak metastaz için yüksek ve düşük riskli gruplara ayırmadaki yeteneğini araştırmıştır. Yazarlar, iki PET radyomik özellikten elde ettikleri model için C-endeksini 0,71 olarak bildirmiştir. Radyomik özelliklere histolojik alt tipler eklendiğinde, elde edilen modelin C-endeksi 0,8'e yükselmiştir. Oh ve ark. (150), orofarengeal karsinomlu hastalarda F-18 FDG

PET radyomik özellikleri ile kemoterapiye cevap arasındaki ilişkinin yanı sıra sağkalım arasındaki ilişkiyi de bildirmişlerdir. Yazarlar dokusal F-18 FDG PET özelliklerinin hem tedaviye yanıtın hem de kemoterapiden sonra sağkalımın öngörülmesinde faydalı olduğu sonucuna varmıştır. Chen ve ark. (151) F-18 FDG PET radyomik özelliklerinin gen ekspresyonu ve radyoterapiye yanıt ile ilişkisini incelemiştir. Yazarlar, radyomik özellikler ile hastaların sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Literatürde Ga-68 PSMA PET radyomikinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ga-68 PSMA PET radyomiki ile yapılan en güncel çalışma Zamboglou ve ark.'nın (152) 2019'da yaptıkları çalışmadır. Evreleme amacı ile çekilen Ga-68 PSMA-11 PET/BT'yi takiben radikal prostatektomi geçiren 20 hasta prospektif olarak analiz edilmiş; gross tümör hacmi (GTV-Exp) 0-5 SUV pencere seviyeleri kullanılarak, GTV-%40 ise intraprostatik SUVmax'ın %40 thresholdu uygulayarak yarı otomatik olarak elde edilmiştir. GTV-Exp'dan elde edilen radyomik özellikler ve GS arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ve sadece 4 doku özelliğinde güçlü bir korelasyon izlenmiştir ($r \geq 0,7$ ve $p < 0,05$). Ek olarak, GS 7 ve ≥ 8 olanlarda bu dört özellikte anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu özellikler birbiri ile yüksek korelasyon göstermekle birlikte QSZHGE özelliği diğerlerine göre daha iyi performans göstermiştir. Bu özellik 40 hastada oluşan retrospektif bir validasyon grubunda değerlendirildiğinde; QSZHGE özelliğinin GS 7 ve ≥ 8 olan hastalar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p < 0,001$). Bununla birlikte, GTV-%40 için hiçbir özelliğin GS ile güçlü bir ilişkisi saptanmamıştır.

Kullandığımız threshold değeri literatürle uyumludur. Buna ek olarak yarı otomatik program kullanmamız sayesinde kişiler arası ve kişi içi uyumun en yüksek düzeye ulaştığını düşünmekteyiz. Bu durum çalışmanın tekrar edilebilirliğini arttırmaktadır.

Biz çalışmamızda farklı GG grupları arasında SUV, şekil, histogram ve ikinci sıra özellikleri analiz ettik. Çalışmamızda Zamboglou ve ark.'dan (152) farklı olarak, literatürdeki bilgiler eşliğinde, radyomik özelliklerin analizinde makine öğrenmesi algoritmalarını kullandık. Bunun için hasta grubunun %80'i radiomik model oluşturmak için eğitilmede kullanıldı. GG gruplarını (≤ 3 ve > 3) ayırmak için, GLRLM_LRHGE, PSMA-TV, GLZLM_GLNU ve GLZLM_ZP özellikleri naive bayes algoritması ile eğitildikten sonra elde edilen model geri kalan %20 hastada test edildi. Eğitim grubundan elde edilen modelin EAA değeri 0,702, test grubundaki EAA değeri 0,704 olarak hesaplandı. Bu modele Ga-68 PSMA PET/BT'de tüm vücutta metastaz varlığı (var/yok) dahil edildiğinde, elde edilen modelin

EAA değeri 0,731, test grubundaki EAA değeri ise 0,753 olarak hesaplandı. GG grupları <3 ve ≥ 3 olarak ikiye ayrıldığında; SUVmax, GLZLM_LZE, NGLDMcoarseness ve GLZLM_GLNU özellikleri kullanılarak random forest algoritması ile elde edilen modelin EAA değeri 0,776 iken, test grubundaki EAA değeri 0,604 idi. Ga-68 PSMA PET/BT’de tüm vücutta metastaz varlığı (var/yok) dahil edildiğinde, elde edilen modelin EAA değeri 0,788, test grubundaki EAA değeri 0,727 olarak hesaplandı. Bu sonuç tanı amacıyla elde edilen Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde prostat bezinde izlenen PSMA ekspresyonunun radyomik analizinin, hastanın GG gruplarını tahmin etmede ve risk gruplarının belirlemede noninvaziv bir şekilde klinisyenlere yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Tüm hastalara ait radyomik verileri tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, GG $3\geq$ ve >3 olan hastalarda bütün SUV parametrelerinde anlamlı fark elde edebildik. SUVpeak, GG $3\geq$ ve >3 olan hastaları en iyi ayırt edebilen SUV parametresi olarak izlendi (EAA= 0,748). Ayrıca metastaz izlenmeyen GG $3\geq$ ve >3 olan hastaları ayırt edebilme gücü en yüksek olan SUV parametresi SUVpeak olarak saptandı (EAA= 0,818). Düşük-orta ve yüksek riskli hastalarda, hem tüm hasta grubunda, hem de metastaz izlenmeyen yüksek riskli hastalar ve düşük-orta riskli hastalar arasında en anlamlı SUV parametresi SUVpeak idi. F-18 FDG PET’te SUVpeak SUVmax’a bir alternatif olarak önerilmiştir (153). SUVpeak, genellikle en sıcak piksel değerini içeren, sabit boyutlu bir ilgi volümü (VOI) içinde hesaplanan ortalama bir SUV’dur. Bu VOI birkaç piksel içerdiğinden, SUVpeak’in görüntü gürültüsünden SUVmax’e göre daha az etkilendiği, operatör bağımlılığı olmadan ve kolay kullanım ile tümör yanıtını izlemek için daha güvenilir ve uygun olduğu varsayılmaktadır. Biz de çalışmamızda GG gruplarını (GG $3\geq$ ve >3) ve düşük-orta/yüksek riskli hastaları ayırt etmede SUVpeak’in SUVmax’a göre daha yararlı olabileceği düşünmekteyiz.

Çalışmamızda radyomik özelliklerin lokal ve lokal ileri/metastatik grupları ayırt edebilme gücü de değerlendirildi. Ayırt edebilme gücü en yüksek olan özellik GLZLM_HGZE olarak saptandı (EAA= 0,678, 0,545-0,717, %95 CI). Ayrıca metastaz izlenmeyen lokal ve lokal ileri prostat tümörlerinde GLZLM_HGZE özelliği anlamlı olarak farklı saptandı. Bu özellik, yüksek gri seviyeli bölgelerin dağılımını göstermektedir; lokal ileri/metastatik tümörde lokal tümöre göre yüksek saptanmasının agresiflik ve heterojenite ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Lokal ileri/metastatik grupta GS %59,6 hastada 4+3 üzerinde çıkması ve bu oranın lokal gruba göre anlamlı olarak yüksek olması da bu düşüncemizi histopatolojik olarak desteklemektedir. Bununla birlikte SUVmax başta olmak üzere, bütün

SUV parametreleri de lokal ileri/metastatik grupta yüksek değerlerdeydi. Lokal ileri/metastatik tümörde heterojenite göstergesi olan belirteçlerin yüksek saptanması beklenen bir durumdur.

Von Klot ve ark.'nın (154) 21 hastada yaptıkları çalışmada, intraprostatik tümöre ait SUVpeak değerinin ekstrakapsüler yayılım olan hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir ($p= 0,001$). Ayrıca SUVmax ve SUVmean değerlerinde de ekstrakapsüler yayılım olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark izlenmekteydi ($p= 0,039$ ve $0,029$, sırasıyla). Bu çalışmaya görüntüleme sonrasında radikal prostatektomi uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda lokal ve lokal ileri gruplar arasında en anlamlı SUV parametresi SUVmax olarak saptandı. Bunun dışında bazı doku analizi özellikleri de iki grup arasında anlamlı bir şekilde farklı bulundu. Literatürde lokal-lokal ileri/metastatik gruplarda tümör heterojenitesinin doku analizi özellikleri ile değerlendirildiği başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Zamboglou ve ark. (152) intraprostatik tümör kitlesinden (GTV-Exp) elde edilen QSHGE özelliğinin, N0-N1 ayrımında kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ancak GTV-%40 için hiçbir radyomik özelliğinde N0 ve N1 gruplarında anlamlı bir fark elde edilememiştir. Cytawa ve ark. (155) 82 prostat kanseri hastada yaptıkları çalışmalarında pelvik lenf nodu olan ve olmayan hastalarda SUVmax değerlerinde anlamlı fark saptamışlardır ($p= 0,006$). Biz de çalışmamızda pelvik lenf nodu pozitif olanlar ve olmayanlar arasında SUVmax'ta anlamlı fark saptadık ($p= 0,040$). Pelvik lenf nodu metastazı olan hastalarda SUVmax, olmayanlara göre daha yüksek değerlerdeydi. Bunun dışında pelvik lenf nodu metastazı olan hastalarda prostat TL-PSMA ve PSMA-TV değerleri de olmayanlara göre daha yüksek değerlerde saptandı ($p= 0,017$ ve $0,043$, sırasıyla). Zamboglou ve ark.'nın (152) çalışmasına benzer şekilde SHGE özelliğinde pelvik lenf nodu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı izlendi ($p= 0,020$). Ancak bizim çalışmamızda bu iki grupta birçok şekil, histogram ve doku analizi özelliğinde anlamlı fark saptanabildi. Pelvik lenf nodu olan ve olmayan grupları ayırmada en iyi özellik GLZLM_ZLNU idi ($p= 0,004$). GLZLM_ZLNU homojen bölgelerin uzunluğunun düzensizliğini gösteren bir özelliktir. Bu da N1 olan tümörlerdeki PSMA ekspresyonunun daha heterojen olduğunu düşündürmektedir.

Ergül ve ark.'nın (156) Ga-68 PSMA-11 PET/BT'de 78 hastada yaptıkları çalışmalarında metastaz izlenen ve izlenmeyen prostat tümörlerinin SUVmax değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır. Ancak Liu ve ark.'nın (144) çalışmalarında metastatik olan ve

olmayan hastalarda SUVmax değeriinde anlamlı fark elde edilememiştir. Bizim çalışmamızda da Liu ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde hiçbir SUV parametresinde anlamlı fark saptanamamıştır. Ancak bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda şekil ve ikinci sıra özelliklerden bazılarında metastatik olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Düzensizliği ifade eden özellikler (GLRLM_RLNU, GLZLM_GLNU ve GLZLM_ZLNU) metastaz saptanan hastalarda daha yüksek değerler izlenmiştir. Metastatik olan ve olmayan grupları ayırt edebilme gücü en yüksek olan özellik NGLDMcoarseness olarak saptanmıştır. NGLDMcoarseness, gri seviye yoğunluğundaki uzaysal değişim oranının seviyesini göstermektedir. Literatürde metastatik olan ve olmayan hastalarda Ga-68 PSMA PET radyomiklerinin değerlendirildiği başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Uprimny ve ark. (156) Ga-68 PSMA-11 PET/BT'de 90 hastada yaptıkları çalışmalarında GG 2 ve 3 tümörler arasında SUVmax değerlerinde anlamlı bir fark elde edilememiştir (157). Yine Ergül ve ark.'nın çalışmalarında grade 2 ve 3 tümörler arasında SUVmax değerlerinde anlamlı bir farka ulaşılammıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SUVmax değerleri GG 2 ve 3 olan tümörlerde farklı saptanamamıştır. Buna ek olarak SUVmax dışındaki SUV ve doku analizi özelliklerinde de anlamlı fark elde edilememiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif natürü, hasta sayısının makine öğrenmesi algoritmaları için az olması, bütün prostatektomi olmaması nedeniyle bazı Gleason skorlarının sadece biyopsi ile elde edilmesi, metastaz düşünülen tüm odaklardan histopatolojik korelasyonun teknik ve etik olarak mümkün olmamasıdır.

8. SONUÇ

Ga-68 PSMA PET/BT prostat kanserinde tümör tespitinde, lokal rekürrenste ve metastaz saptanmasında kullanılmaktadır. Evreleme amaçlı çekilen Ga-68 PSMA PET/BT’de tüm vücuttan elde edilen PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinin literatür ile uyumlu olarak PSA ile anlamlı korelasyon gösterdiğini saptadık. PSMA bazlı volümetrik değerlendirmeler, klinik çalışmalarda hastaların düşük ve yüksek hacimli hastalığa daha iyi sınıflandırılmasını sağlayabilir, prostat kanserli hastalarda tedavi izlemini kolaylaştıran kantitatif görüntü belirleyicileri olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda literatürdeki yayınlardan farklı olarak Ga-68 PSMA PET/BT’de prostat bezinden elde edilen radyomik verileri çeşitli makine öğrenmesi algoritmaları ile birlikte değerlendirerek Gleason Grade gruplarını tahmin etmede başarılı olduğunu gösterdik. Bunun yanı sıra Ga-68 PSMA PET/BT’de prostat kanserine ait PSMA ekspresyonundan elde edilen kantitatif parametrelerin lokal-lokal ileri/metastatik gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğunu saptadık. Metastatik tümörlerde, gleason gradeinin yüksek olduğu durumlarda, yüksek riskli hastalarda prostat bezindeki tümörün daha heterojen olduğunu çalışmamızda gösterdik. İnvaziv yöntemler kullanılmadan, tanı amaçlı elde edilen Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde primer tümör ve metastaz saptanmasının yanı sıra, primer tümörün heterojenitesi ile agresifliğinin değerlendirilmesi ve Gleason Grade gruplarının tahmini mümkün olabilecek; böylece bireye özgü klinik karar vermede hekimler tarafından yardımcı olarak kullanılabilecektir

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of (68)Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;74(2):179-90.
3. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
4. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1):36.
5. Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*. 2017;38:122-39.
6. Hammerich KH, Ayala GE, Wheeler TM. Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer. 2009.
7. Kellokumpu - Lehtinen P, Santti R, Pelliniemi L. Correlation of early cytodifferentiation of the human fetal prostate and Leydig cells. *The Anatomical Record*. 1980;196(3):263-73.
8. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics*. 2016;43(3):279-88.
9. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The prostate*. 1981;2(1):35-49.
10. RS K. An Atlas of Prostatic Diseases. 3rd ed: Parthenon; 2013.
11. Kirby R, Montorsi F, Gontero P, Smith J. Radical prostatectomy: From open to robotic Informa; 2007. 1-11 p.
12. Dauge MC, Delmas V, Potier M. [The anatomic lobulation of the prostate, a controversial description]. *Morphologie : bulletin de l'Association des anatomistes*. 1999;83(260):5-14.
13. Coakley FV, Hricak H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. *Radiologic clinics of North America*. 2000;38(1):15-30.
14. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitapevi; 2011. 15-6 p.
15. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Annals of surgery*. 1940;112(1):138.
16. Coffey D. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. *Campbell's urology*. 1992;1:221-66.
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
18. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian journal of urology*. 2008;15(1):3866.
19. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer*. 2015;137(7):1749-57.
20. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866-71.
21. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR.uzuuun.pdf>].

22. TC Sağlık Bakanlığı. Prostat Kanseri Klinik Protokolü 2017 [Available from: http://hta.gov.tr/pdf/prostat_ca_20_09_1.pdf].
23. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *European urology*. 2012;62(4):656-61.
24. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World journal of urology*. 2012;30(2):143-8.
25. 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. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(5):479-505.
26. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino M, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(2):132-9.
27. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M-É. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC public health*. 2015;15(1):913.
28. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *European urology*. 2014;66(6):1012-20.
29. Freedland S, Hamilton R, Gerber L, Banez L, Moreira D, Andriole G, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013;16(3):254.
30. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, et al. Cholesterol levels in blood and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 14 prospective studies. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2015;24(7):1086-93.
31. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014;23(12):2936-42.
32. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes & Control*. 2015;26(11):1603-16.
33. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes & Control*. 2016;27(9):1049-58.
34. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2016;16(1):845.
35. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Prostate Cancer Prevention*: Springer; 2014. p. 39-46.
36. Alexander DD, Bassett JK, Weed DL, Barrett EC, Watson H, Harris W. Meta-analysis of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (LCω-3PUFA) and prostate cancer. *Nutrition and cancer*. 2015;67(4):543-54.
37. Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, et al. Lycopene and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(33).
38. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2012;72(4):269-76.
39. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutrition journal*. 2015;14(1):125.

40. Zhang M, Wang K, Chen L, Yin B, Song Y. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*. 2016;4(4):745-56.
41. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014;23(8):1494-504.
42. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, Jordan G, Batai K, Dixon M, et al. Associations between serum vitamin D and adverse pathology in men undergoing radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1345.
43. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *The Journal of urology*. 2015;193(1):80-6.
44. Lian W-Q, Luo F, Song X-L, Lu Y-J, Zhao S-C. Gonorrhea and prostate cancer incidence: an updated meta-analysis of 21 epidemiologic studies. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:1895.
45. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *European urology*. 2014;66(6):1054-64.
46. Mellinger G. Prognosis of prostatic carcinoma. *Tumors of the Male Genital System: Springer*; 1977. p. 61-72.
47. Ghani KR, Grigor K, Tulloch DN, Bollina PR, McNeill SA. Trends in reporting Gleason score 1991 to 2001: changes in the pathologist's practice. *European urology*. 2005;47(2):196-201.
48. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Archiv*. 2006;449(6):622-7.
49. Moch H. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed ed. France: Iarc; 2016. 135-55 p.
50. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human pathology*. 1992;23(3):273-9.
51. Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
52. 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. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
53. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, M'Liss AH, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-74.
54. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of urology*. 1999;161(3):835-9.
55. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-20.
56. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology*. 2008;54(3):581-8.
57. Balk SP, Ko Y-J, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(2):383-91.

58. Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, Millar LS, Saedi MS. Expression of pro form of prostate-specific antigen by mammalian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer research*. 1997;57(15):3111-4.
59. Darson MF, Pacelli A, Roche P, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Young CY, et al. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology*. 1997;49(6):857-62.
60. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Research*. 2001;61(18):6958-63.
61. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer research*. 1980;40(7):2428-32.
62. Çetinkaya M, Erdoğan Ö, Deliktaş H, Şahin H. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA) [Available from: <https://dergipark.org.tr/download/article-file/409748>].
63. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology*. 1997;50(2):239-43.
64. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *The Journal of urology*. 1995;154(2):407-13.
65. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *Jama*. 1992;267(16):2227-8.
66. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(15):909-16.
67. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schroder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10013):70-82.
68. Pillai MRA, Nanabala R, Joy A, Sasikumar A, Russ Knapp FF. Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting PSMA: Effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer. *Nuclear medicine and biology*. 2016;43(11):692-720.
69. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151(5):1283-90.
70. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*. 1993;270(7):860-4.
71. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215-20.
72. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate - specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031-40.
73. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(21):1521-7.
74. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*. 1999;281(17):1591-7.
75. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate

carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;79(1):104-9.

76. 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. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1650-5.

77. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison between the four-kallikrein panel and prostate health index for predicting prostate cancer. *European urology*. 2015;68(1):139-46.

78. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(36):4066.

79. Aubin SM, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, et al. Prostate cancer gene 3 score predicts prostate biopsy outcome in men receiving dutasteride for prevention of prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Urology*. 2011;78(2):380-5.

80. Haese A, de la Taille A, Van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *European urology*. 2008;54(5):1081-8.

81. Vlaeminck - Guillem V, Bandel M, Cottancin M, Rodriguez - Lafrasse C, Bohbot JM, Sednaoui P. Chronic prostatitis does not influence urinary PCA3 score. *The Prostate*. 2012;72(5):549-54.

82. Auprich M, Bjartell A, Chun FK-H, de la Taille A, Freedland SJ, Haese A, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *European urology*. 2011;60(5):1045-54.

83. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *European urology*. 2016;70(5):740-8.

84. Kam SC, Choi SM, Yoon S, Choi JH, Lee SH, Hwa JS, et al. Complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: impact of prebiopsy enema. *Korean journal of urology*. 2014;55(11):732-6.

85. Bostwick DG. Staging prostate cancer-1997: current methods and limitations. *European urology*. 1997;32:2-14.

86. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*: Springer; 2017.

87. Leek J, Lench N, Maraj B, Bailey A, Carr I, Andersen S, et al. Prostate-specific membrane antigen: evidence for the existence of a second related human gene. *British journal of cancer*. 1995;72(3):583.

88. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *The Lancet*. 2003;361(9361):955-64.

89. Wright Jr GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF, editors. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 1995: Elsevier.

90. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston W, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research*. 1997;3(1):81-5.

91. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1998;82(11):2256-61.

92. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer research*. 1994;54(7):1807-11.

93. Shetty D, Patel D, Le K, Bui C, Mansberg R. Pitfalls in gallium-68 PSMA PET/CT interpretation—a pictorial review. *Tomography*. 2018;4(4):182.
94. Kanthan GL, Hsiao E, Vu D, Schembri GP. Uptake in sympathetic ganglia on 68Ga - PSMA - HBED PET/CT: A potential pitfall in scan interpretation. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2017;61(6):732-8.
95. Singh D, Kumar R, Mittal BR, Singh H, Bhattacharya A. 68Ga-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake in Pheochromocytoma: An Incidental Finding in PET/CT Scan. *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(9):688-90.
96. Arora S, Damle NA, Aggarwal S, Passah A, Behera A, Arora G, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Adrenocortical Carcinoma on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(6):449-51.
97. Huang HL, Loh TJZ, Chow PKH. A case of well-differentiated hepatocellular carcinoma identified on gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography. *World journal of nuclear medicine*. 2018;17(2):102.
98. Vaz S, Oliveira C, Castanheira JC, Silva ÂF, Costa DC. Gastric GIST Incidentally Detected on 68Ga-PSMA-PET/CT: Correlation Between Functional Imaging and Histology. *Clinical Nuclear Medicine*. 2018;43(12):e488-e91.
99. Arora S, Damle NA, Parida GK, Singhal A, Nalli H, Dattagupta S, et al. Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Exploring New Theranostic Avenues. *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(5):359-60.
100. Snow HA, Hofman MS, Mitchell CA, Gyorki DE, Smith MJ. Incidental Metastatic Melanoma Identified on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Metastatic Prostate Cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(7):509-11.
101. Parihar AS, Vadi SK, Mittal BR, Kumar R, Bal A, Singh SK. 68Ga-PSMA-HBED-CC-Avid Synchronous Urinary Bladder Paraganglioma in a Patient With Metastatic Prostate Carcinoma. *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(9):e329-e30.
102. Fragomeni RAS, Menke JR, Holdhoff M, Ferrigno C, Laterra JJ, Solnes LB, et al. Prostate-specific membrane antigen–targeted imaging with [18F] DCFPyL in high-grade gliomas. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(10):e433.
103. Malik D, Mittal BR, Kumar R, Singh H, Bhattacharya A, Singh SK. Incidental Detection of Tracer Avidity in Liposarcoma on 68Ga-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(9):e334-e5.
104. Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA, Christos PJ, Chao KC, Liu H, et al. Prostate - specific membrane antigen expression in tumor - associated vasculature of breast cancers. *Apmis*. 2014;122(6):482-9.
105. Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, Sheehan CE, Zitt M, Mühlmann G, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Human pathology*. 2009;40(12):1754-61.
106. Wang W, Tavora F, Sharma R, Eisenberger M, Netto GJ, editors. PSMA expression in Schwannoma: a potential clinical mimicker of metastatic prostate carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2009: Elsevier.
107. Shetty D, Loh H, Bui C, Mansberg R, Stevanovic A. Elevated 68Ga Prostate-Specific Membrane Antigen Activity in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(5):414-6.
108. Kanthan GL, Coyle L, Kneebone A, Schembri GP, Hsiao E. Follicular Lymphoma Showing Avid Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(6):500-1.
109. Wibmer AG, Burger IA, Sala E, Hricak H, Weber WA, Vargas HA. Molecular imaging of prostate cancer. *Radiographics*. 2015;36(1):142-59.

110. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA theranostics: current status and future directions. *Molecular imaging*. 2018;17:1536012118776068.
111. Osborne JR, Green DA, Spratt DE, Lyashchenko S, Fareedy SB, Robinson BD, et al. A prospective pilot study of 89Zr-J591/prostate specific membrane antigen positron emission tomography in men with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2014;191(5):1439-45.
112. Bandekar A, Zhu C, Jindal R, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Sofou S. Anti-prostate-specific membrane antigen liposomes loaded with 225Ac for potential targeted antivascular α -particle therapy of cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55(1):107-14.
113. Velikyan I. 68Ga-based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules*. 2015;20(7):12913-43.
114. Banerjee SR, Pomper MG. Clinical applications of Gallium-68. *Applied Radiation and Isotopes*. 2013;76:2-13.
115. Cook GJ, Siddique M, Taylor BP, Yip C, Chicklore S, Goh V. Radiomics in PET: principles and applications. *Clinical and Translational Imaging*. 2014;2(3):269-76.
116. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature communications*. 2014;5:4006.
117. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer*. 2012;48(4):441-6.
118. Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Physica Medica*. 2017;38:122-39.
119. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *New England journal of medicine*. 2012;366(10):883-92.
120. Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, Peerlings J, De Jong EE, Van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;14(12):749.
121. Lambin P, Van Stiphout RG, Starmans MH, Rios-Velazquez E, Nalbantov G, Aerts HJ, et al. Predicting outcomes in radiation oncology—multifactorial decision support systems. *Nature reviews Clinical oncology*. 2013;10(1):27.
122. Lambin P, Roelofs E, Reymen B, Velazquez ER, Buijsen J, Zegers CM, et al. Rapid Learning health care in oncology—an approach towards decision support systems enabling customised radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;109(1):159-64.
123. Lambin P, Zindler J, Vanneste B, Van De Voorde L, Jacobs M, Eekers D, et al. Modern clinical research: How rapid learning health care and cohort multiple randomised clinical trials complement traditional evidence based medicine. *Acta Oncologica*. 2015;54(9):1289-300.
124. Lambin P, Zindler J, Vanneste BG, Van De Voorde L, Eekers D, Compter I, et al. Decision support systems for personalized and participative radiation oncology. *Advanced drug delivery reviews*. 2017;109:131-53.
125. Larue RT, van Timmeren JE, de Jong EE, Feliciani G, Leijenaar RT, Schreurs WM, et al. Influence of gray level discretization on radiomic feature stability for different CT scanners, tube currents and slice thicknesses: a comprehensive phantom study. *Acta oncologica*. 2017;56(11):1544-53.
126. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European radiology experimental*. 2018;2(1):36.

127. Zwanenburg A. Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019.
128. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S, the Image Biomarker Standardisation Initiative f. Image biomarker standardisation initiative - feature definitions. 2016.
129. Lovinfosse P, Visvikis D, Hustinx R, Hatt M. FDG PET radiomics: a review of the methodological aspects. *Clinical and Translational Imaging*. 2018;6(5):379-91.
130. Bashir U, Azad G, Siddique MM, Dhillon S, Patel N, Bassett P, et al. The effects of segmentation algorithms on the measurement of 18 F-FDG PET texture parameters in non-small cell lung cancer. *EJNMMI research*. 2017;7(1):60.
131. Gardin I, Grégoire V, Gibon D, Kirisli H, Pasquier D, Thariat J, et al. Radiomics: Principles and radiotherapy applications. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2019.
132. Ergen B, Baykara M. Texture based feature extraction methods for content based medical image retrieval systems. *Bio-medical materials and engineering*. 2014;24(6):3055-62.
133. Haralick RM, Shanmugam K. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*. 1973(6):610-21.
134. Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, Liu Y, et al. Test-retest reproducibility analysis of lung CT image features. *Journal of digital imaging*. 2014;27(6):805-23.
135. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*. 1973(6):610-21.
136. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Transactions on systems, man, and Cybernetics*. 1989;19(5):1264-74.
137. Xu D-H, Kurani AS, Furst JD, Raicu DS. Run-length encoding for volumetric texture. *Heart*. 2004;27(25):452-8.
138. Thibault G, Fertil B, Navarro C, Pereira S, Cau P, Levy N, et al. Shape and texture indexes application to cell nuclei classification. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*. 2013;27(01):1357002.
139. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*. 2015;162(1):W1-W73.
140. Gareth J. An introduction to statistical learning: with applications in R: Springer Verlag; 2010.
141. John GH, Kohavi R, Pfleger K. Irrelevant features and the subset selection problem. *Machine Learning Proceedings 1994: Elsevier*; 1994. p. 121-9.
142. Toloşi L, Lengauer T. Classification with correlated features: unreliability of feature ranking and solutions. *Bioinformatics*. 2011;27(14):1986-94.
143. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJ. Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Scientific reports*. 2015;5:13087.
144. Liu C, Liu T, Zhang N, Liu Y, Li N, Du P, et al. (68)Ga-PSMA-617 PET/CT: a promising new technique for predicting risk stratification and metastatic risk of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1852-61.
145. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester HJ, et al. Initial Experience with Volumetric (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for Assessment of Whole-Body Tumor Burden as a Quantitative Imaging Biomarker in Patients with Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(12):1962-8.

146. Brito AET, Mourato FA, de Oliveira RPM, Leal ALG, Filho PJA, de Filho JLL. Evaluation of whole-body tumor burden with (68)Ga-PSMA PET/CT in the biochemical recurrence of prostate cancer. *Annals of nuclear medicine*. 2019;33(5):344-50.
147. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bauerle T, Goetz TI, Beck M, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1862-72.
148. Schmidkonz C, Cordes M, Goetz TI, Prante O, Kuwert T, Ritt P, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT derived quantitative volumetric tumor parameters for classification and evaluation of therapeutic response of bone metastases in prostate cancer patients. *Annals of nuclear medicine*. 2019;33(10):766-75.
149. Wu J, Aguilera T, Shultz D, Gudur M, Rubin DL, Loo BW, Jr., et al. Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Quantitative Imaging Characteristics of (18)F Fluorodeoxyglucose PET/CT Allow Prediction of Distant Metastasis. *Radiology*. 2016;281(1):270-8.
150. Oh JS, Kang BC, Roh JL, Kim JS, Cho KJ, Lee SW, et al. Intratumor Textural Heterogeneity on Pretreatment (18)F-FDG PET Images Predicts Response and Survival After Chemoradiotherapy for Hypopharyngeal Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(8):2746-54.
151. Chen SW, Shen WC, Lin YC, Chen RY, Hsieh TC, Yen KY, et al. Correlation of pretreatment (18)F-FDG PET tumor textural features with gene expression in pharyngeal cancer and implications for radiotherapy-based treatment outcomes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(4):567-80.
152. Zamboglou C, Carles M, Fechter T, Kiefer S, Reichel K, Fassbender TF, et al. Radiomic features from PSMA PET for non-invasive intraprostatic tumor discrimination and characterization in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer - a comparison study with histology reference. *Theranostics*. 2019;9(9):2595-605.
153. Sher A, Lacoeyille F, Fosse P, Vervueren L, Cahouet-Vannier A, Dabli D, et al. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [(18)F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time. *EJNMMI Res*. 2016;6(1):21.
154. von Klot CJ, Merseburger AS, Boker A, Schmuck S, Ross TL, Bengel FM, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging Predicting Intraprostatic Tumor Extent, Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion Prior to Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;51(4):314-22.
155. Cytawa W, Seitz AK, Kircher S, Fukushima K, Tran-Gia J, Schirbel A, et al. (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019.
156. Ergul N, Yilmaz Gunes B, Yucetas U, Toktas MG, Cermik TF. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Prostate Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2018;43(12):e422-e7.
157. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. (68)Ga-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.