



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİNDE RUTİN Ga-68 PSMA PET-BT
TARAMASINA ERKEN PELVİK GÖRÜNTÜLEMENİN
EKLENMESİNİN ETKİNLİĞİ**

**DR. ERDAL ÇETİNKAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2025



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİNDE RUTİN Ga-68 PSMA PET-BT
TARAMASINA ERKEN PELVİK GÖRÜNTÜLEMENİN
EKLENMESİNİN ETKİNLİĞİ**

**DR. ERDAL ÇETİNKAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. BEKİR TAŞDEMİR**

DİYARBAKIR-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana her zaman yol gösteren başta tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Bekir Taşdemir'e, sayın hocam Doç. Dr. Şadiye ALTUN TUZCU' ya ve sayın hocam Doç. Dr. Ayten GEZİCİ' ye,

Rotasyon eğitimlerimde desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalından sayın hocam Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU' ya, Radyoloji Anabilim Dalı sayın hocalarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı sayın hocalarıma ve tedavi rotasyonumda büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalı hocalarıma,

Eğitim hayatımda yol göstermesi, yardımları ve katkıları olan Uzm. Dr. Fatih GÜZEL'e,

Başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere; uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım mesai arkadaşlarıma ve tüm nükleer tıp personeline,

Tezimin istatistik hesaplamalarında emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi. İsmail YILDIZ'a,

Bugünlere gelmemde en büyük destekçilerim olan annem ve babama, özveri ve sabrı ile her zaman yanımda olan, yol arkadaşım, eşim Esranur Çetinkaya'ya ve neşe kaynağım olan çocuklarım Abdullah Asaf ve Elif Neva'ya sonsuz şükranlarımı ve sevgilerimi sunarım.

DİYARBAKIR-2025

DR. ERDAL ÇETİNKAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	5
TABLolar DİZİNİ	6
ŞEKİLLER DİZİNİ	7
1.GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1.Prostat Bezi	10
2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi.....	10
2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi	10
2.1.3. Prostat Bezi Histolojisi	13
2.1.4. Prostat Bezi Fizyolojisi.....	13
2.2. Prostat Kanseri	14
2.2.1. Prostat kanser Epidemiyolojisi	14
2.2.2. Prostat kanser Etyolojisi ve Risk Faktörleri	16
2.2.3. Prostat Kanser Histopatolojisi	21
2.2.4. Prostat kanser Klinik Bulgular	23
2.2.5. Prostat kanser Tanı ve Taraması.....	23
2.2.6. Prostat kanser Görüntülemesi.....	26
2.2.7. Prostat kanser Evrelemesi.....	30
2.2.8. Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri	33
3. MATERYAL VE METOD.....	40
3.1. Hasta Grubu	40
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	40
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	40
3.4. Veri Toplanması.....	40
3.5. Görüntüleme Yöntemi ve Cihaz Bilgisi.....	41
3.6. Görüntü Değerlendirme	42
3.7. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Hasta Verilerine Ait Bulgular	43
4.2. Ga-68 PSMA PET/BT Görüntüleme Bulguları	45

5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ.....	59
7. KAYNAKLAR	60



ÖZET

Amaç: Primer evreleme ve yeniden evreleme endikasyonları ile kliniğimize başvuran prostat kanser tanısı almış hastaların, erken pelvik ve rutin tüm vücut Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijeni Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografisi (Ga-68 PSMA PET/BT) görüntülemelerinin birlikte yapılmış olmasının etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2019 ile Mart 2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına başvurup, primer evreleme ve yeniden evreleme amacı ile erken pelvik ve rutin tüm vücut Ga-68 PSMA PET-BT çekimi olan 258 hastanın görüntüleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri, histopatolojik verileri (Gleason skoru (GS) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) grade grupları), Maksimum Standart Tutulum Değeri (SUVmax) ve Ortalama Standart Tutulum Değeri (SUVmean) kaydedildi. Erken pelvik ve standart görüntüler ile yalnızca standart görüntülerin karşılaştırıldığı bu çalışmada, prostat bezi, seminal veziküller, mesane ve pelvik lenf nodları detaylı bir şekilde incelenmiştir. Prostat bezindeki tümör tutulumlarına ilişkin ölçümler, %40 eşik değeri kullanılarak manuel çizimlerle elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 258 (178'i primer evreleme, 80'i yeniden evreleme) erkek hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların median yaş değeri 67 yıl olarak hesaplanmıştır. Tüm prostat kanser hastaları değerlendirildiğinde, Ga-68 PSMA PET/BT pozitif olan hastalar (229/258) ile tutulum göstermeyen hastalar (29/258) arasında PSA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.001$). PSA değerleri, GS ve ISUP grade gruplarının, SUVmax ve SUVmean değerleri ile orta düzeyde korelasyon gösterdiği gözlemlendi (Spearman korelasyon katsayısı: SUVmax değerleri için sırasıyla $r = 0.406, 0.444, 0.431$ ($p < 0.001$); SUVmean değerleri için sırasıyla $r = 0.400, 0.426, 0.429$ ($p < 0.001$)). Tüm prostat kanserli hastalarda, standart görüntülemeye erken görüntülemenin eklenmesi ile daha yüksek bir tespit oranı sağladığı Fisher's Exact testi ile doğrulanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). 14 hastada (%5.4) standart görüntülerde saptanamayan lezyonlar, yalnızca erken pelvik görüntülerde tespit edilmiştir. Bu hastaların 8'i primer evreleme, 6'sı ise yeniden evreleme grubundaki

hastalardı. Bununla birlikte, 29 hastada (%11.3) ne erken pelvik ne de standart görüntülerde herhangi bir lezyon tespit edilmemiştir.

Sonuç: Erken pelvik görüntülemenin standart görüntülemeyle birlikte yapılması, sadece standart görüntülemeye göre; prostat bezi lezyonlarını ve mesanedeki metastatik tutulumları daha iyi tespitini sağlamış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamız, standart tüm vücut Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesine erken pelvik görüntülemenin eklenmesini önermektedir. Ancak erken görüntülemenin rutin kullanımını değerlendirmek için daha geniş hasta gruplarında, prospektif ve histopatolojik doğrulama içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Ga-68 PSMA, Erken Pelvik Görüntüleme, Primer Evreleme, Yeniden Evreleme.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to retrospectively evaluate the efficacy of performing early pelvic imaging combined with routine whole-body Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Ga-68 PSMA PET/CT) in patients diagnosed with prostate cancer who presented to our clinic for primary staging and restaging purposes.

Materials and Methods: The images of 258 patients who underwent early pelvic and routine whole-body Ga-68 PSMA PET/CT for staging and restaging at the Department of Nuclear Medicine, Dicle University Medical Faculty, between January 2019 and March 2024, were retrospectively analyzed. Data on patients' age, prostate-specific antigen (PSA) levels, histopathological findings (Gleason score (GS) and International Society of Urological Pathology (ISUP) grade groups), Maximum Standardized Uptake Value (SUVmax), and Mean Standardized Uptake Value (SUVmean) were recorded. In this study, early pelvic images combined with standard imaging were compared to standard imaging alone, focusing on a detailed evaluation of the prostate gland, seminal vesicles, bladder, and pelvic lymph nodes. Measurements of tumor involvement in the prostate gland were obtained manually using a 40% threshold value.

Results: A total of 258 male patients (178 for primary staging, 80 for restaging) were included in the study, with a median age of 67 years. Among all prostate cancer patients, there was a statistically significant difference in PSA levels between Ga-68 PSMA PET/CT-positive (229/258) and negative (29/258) patients ($p < 0.001$). PSA levels, GS, and ISUP grade groups showed a moderate correlation with SUVmax and SUVmean values (Spearman correlation coefficients: for SUVmax, $r = 0.406, 0.444, 0.431$ ($p < 0.001$); for SUVmean, $r = 0.400, 0.426, 0.429$ ($p < 0.001$)). Adding early imaging to routine whole-body imaging provided a significantly higher detection rate, confirmed by Fisher's Exact test ($p < 0.001$). Lesions not detected on standard imaging alone were identified exclusively with early pelvic imaging in 14 patients (5.4%), of whom 8 were in the primary staging group and 6 in the restaging group. Nonetheless, neither early pelvic nor standard images detected any lesions in 29 patients (11.3%).

Conclusion: Early pelvic imaging combined with standard imaging provided better detection of prostate gland lesions and metastatic involvement of the bladder compared to standard imaging alone, and this difference was found to be statistically significant. This study recommends incorporating early pelvic imaging into routine whole-body Ga-68 PSMA PET/CT protocols. However, further prospective studies with larger patient cohorts and histopathological validation are necessary to assess the routine use of early imaging.

Keywords: Prostate cancer, Ga-68 PSMA, Early Pelvic Imaging, Primary Staging, Restaging.



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BRCA	: Breast Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRPC	: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
DRM	: Dijital Rektal Muayene
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EANM	: Avrupa Nükleer Tıp Derneği
EBRT	: Eksternal Beam Radyoterapi
F-18 FDG	: Flor- 18 Florodeoksiglukoz
Ga-68	: Galyum 68
GS	: Gleason skoru
HPV	: Human Papilloma Virüs
IGF-I	: İnsülin-Like Growth Factors 1
IMRT	: Yoğunluk Modülasyonlu Radyoterapi
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
LN	: Lenf Nodu
mCRPC	: Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
MIP	: Maximum intensity Projection
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NPV	: Negatif Prediktif Değer
NSAİİ	: Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
RT	: Radyoterapi
PI-RADS	: Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijeni
SBRT	: Stereotaktik Beden Radyoterapisi
SNMMI	: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SUVmax	: Maksimum Standart Tutulum Değeri
SUVmean	: Ortalama Standart Tutulum Değeri
UGS	: Ürogenital Sinüs
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Prostat kanser riskini etkileyen faktörler.	21
Tablo 2. ISUP grade gruplama sistemi.	23
Tablo 3. PSA değerinin prostat kanser riski ile ilişkisi.	25
Tablo 4. PI-RADS skoru ile malignite yüzdesi.	27
Tablo 5. Klinik T evrelemesi.	30
Tablo 6. Patolojik T evrelemesi.	31
Tablo 7. N evrelemesi.	31
Tablo 8. M evrelemesi.	31
Tablo 9. AJCC'ye göre prognostik gruplar.	32
Tablo 10. Prostat kanseri risk sınıflaması	32
Tablo 11. Prostat kanser tedavi özet tablosu.	39
Tablo 12. Hastaların yaşa göre dağılımları.	43
Tablo 13. Hastaların yaşa göre sıklık dağılımları.	43
Tablo 14. Hastaların GS dağılımları.	44
Tablo 15. Hastaların ISUP grade grup dağılımları.	44
Tablo 16. Hastaların PSA değerlerine göre dağılımları.	44
Tablo 17. Patolojik PSMA reseptör ekspresyonunun tespit edildiği bölgeler.	46
Tablo 18. PSMA tutulumu olan ile tutulumu olmayan hastaların demografik, histopatolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.	46
Tablo 19. Tutulum farkı olan hastalar ile aynı tutulumu sahip hastaların GS ve ISUP grade grup karşılaştırması.	47
Tablo 20. Tüm hastaların erken ve standart görüntüleme ile yalnızca standart görüntüleme gruplarına göre hasta dağılımları.	47
Tablo 21. Yeniden evreleme hastalarının erken ve standart görüntüleme ile yalnızca standart görüntüleme gruplarına göre hasta dağılımları.	48
Tablo 22. Primer evreleme hastalarının erken ve standart görüntüleme ile yalnızca standart görüntüleme gruplarına göre hasta dağılımları.	48
Tablo 23. Tüm hastalarının Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemelerinde yapılan ölçümler.	49
Tablo 24. Tüm hastalarda PSA, GS ve ISUP grade grup ile prostat bezinde ölçülen SUVmax ve SUVmean değerleri arasındaki korelasyon.	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostat bezi anatomisi .	11
Şekil 2. Prostat bezinin zonal anatomisi .	12
Şekil 3. GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünyada her iki cinsiyette görülen kanser türlerinin insidansı.....	15
Şekil 4. GLOBOCAN 2022 verilerine göre, Türkiye'de erkekler arasında en sık görülen kanserlerin insidansı.....	15
Şekil 5. Prostat kanserinin yaş grubuna göre yeni vakaların yüzdesi.	16
Şekil 6. Normal fizyolojik dağılım gösteren Ga-68 PSMA PET/BT maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntüsü.	29
Şekil 7. ADT ajanlarının etki mekanizmaları.	37
Şekil 8. Prostat bezindeki fokal ve diffüz tutulumların yüzdeleri.....	45
Şekil 9. Primer evreleme için başvuran prostat kanserli 63 yaşındaki erkek hasta....	50
Şekil 10. Prostat kanseri primer evrelemesi amacıyla başvuran 78 yaşındaki erkek hasta.....	51

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde kanser türleri arasında dünyada en sık görülen ikinci kanser türü olup, kanser ile ilişkili ölümlerde ise beşinci sıradadır (1) . Prostat kanserlerinin büyük bir kısmı (> %95) prostat bezi epitelinden gelişir (2). Prostat spesifik antijen tarama testi sayesinde prostat kanserinin saptanma oranı artmıştır (3). Transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan prostat bezi biyopsisi ile kesin tanı konur (4). Prostat kanserinin en önemli prognostik faktörü histolojik Gleason skorlamasıdır (5).

Prostat kanserinin evrelemesi tedavi yöntemini belirlediği için oldukça önemlidir (3). Primer evreleme ve yeniden evreleme amacıyla başvuran prostat kanserli hastalarda, primer tümör ve metastazlarının tespiti ile rekürrens saptanmasında Ga-68 PSMA PET/BT duyarlılığı yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Perera ve arkadaşlarının yapmış oldukları meta analizde; Ga-68 PSMA PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve %97 olarak bildirilmiştir (6).

Ga-68 PSMA PET/BT'nin en uygun çekim zamanı ve farklı zamanlarda alınan ek görüntülerin muhtemel klinik katkıları merak edilen bir konu olmuştur. 2023 yılında EANM ve SNMMI tarafından yayınlanan Ga-68 PSMA PET/BT uygulama kılavuzunda; görüntülemenin Ga-68 PSMA enjeksiyondan yaklaşık 60 dakika sonra yapılmasının ideal olduğu belirtilmiştir (7) . Ancak Ga-68 PSMA'nın hızlı kan klirensi ve düşük arka plan aktivitesi özelliğinin olması, enjeksiyon sonrası daha erken zamanlarda çekilecek görüntülerin de klinik açıdan yeterli olabileceğini düşündürmektedir (7,8).

Literatürde yapılmış olan çalışmalarda; erken statik görüntülerin özellikle üriner sistem aktivitesi tarafından maskelenmiş lezyonların tespitinde büyük önem taşıdığı vurgulanmıştır (8,9). Ayrıca bir başka çalışmada; prostat kanserli hastalardan alınan erken pelvik görüntülerin lokal nüks tespit oranını arttırabileceği belirtilmiştir (10).

Bu nedenlerden dolayı kliniğimizde hastalara yarar sağlayabileceği düşüncesiyle erken pelvik görüntüleme rutin olarak uygulanmaktadır. Ancak erken

görüntülemenin yararı konusunda literatürde ortak bir konsensüs bulunmamakta ve bu alanda yapılmış çalışmalar oldukça çok sınırlı sayıdadır (9–11).

Bu nedenle bizde bu çalışmamızda; primer evreleme ve yeniden evreleme amacı ile kliniğimize başvuran prostat kanser tanılı hastaların, erken pelvik ve rutin tüm vücut Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemelerinin birlikte yapılmış olmasının etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Bezi

2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi

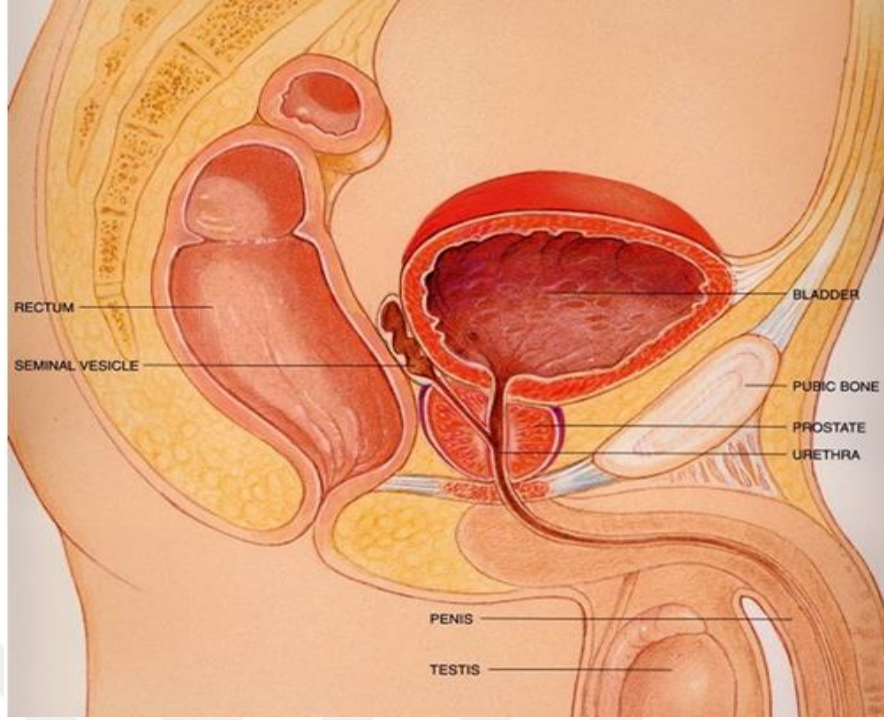
İnsan prostat bezinin gelişimi, yaklaşık 8. haftada fetal testis tarafından üretilen testosteronun etkisiyle gebeliğin 10. haftasında başlar. Fetal testosteron, 5α -redüktaz enzimi aracılığıyla dihidrotestosterona dönüştürülür (12). Dihidrotestosteronun çevresindeki mezenkimal dokudaki androjen reseptörlerine bağlanmasıyla birlikte, ürogenital sinüsten (UGS) prostat tomurcuklarının ilk çıkıntıları meydana gelir (13,14). UGS kloakanın ventral kısmından, mesane ve üretra arasındaki bağlantı noktasında oluşur (15). UGS'ten gelişen epitel tomurcukları, prostat bezinin oluşacağı bölgede büyür ve dallanarak glandüler yapılar oluşturur; bu dallanma, prostat bezinin loblarını ve duktal yapısını geliştirir.

Pre-pubertal dönem boyunca, prostat bezi nispeten aynı kalır ancak ergenliğin başlamasıyla birlikte yetişkin fenotipine doğru morfolojik değişikliklere uğrar. Sonuçta prostat bezi 25 yaşına kadar büyür ve yaklaşık 20 gr ağırlığında olur (16).

2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi

-Genel Anatomi

Prostat bezinin boyutu yaşa göre değişmekle birlikte, yaklaşık $3 \times 3 \times 5$ cm boyutlarındadır (17,18) Prostat bezi üretrayı çevreleyen ters piramit şeklindeki bir yapıdır ve mesanenin tabanından üstte ürogenital diyaframa kadar uzanır (Şekil 1). Ayrıca prostat bezi, anteriorda Retzius'un retropubik boşluğuyla, postreiora ise rektumla ilişkilidir ve Denonvillier fasyası ile rektumdan ayrılır (19). İnferolateralde ise prostat bezi levator ani ve pelvik yan duvar kaslarıyla ilişkilidir.



Şekil 1. Prostat bezi anatomisi (20).

-Vasküler Anatomi

Prostat bezinin arteriyel dolaşımı büyük ölçüde inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter prostat bezine yaklaştığında iki ana dala ayrılır. Birinci dal olan üretral arterler, prostato-vezikal bileşkeyi posterolateralinden geçerek prostat bezi içine doğru dağılır. İkinci dal olan kapsüler arterler ise; prostat bezinin posterolateralinde bulunan nörovasküler demetin bir parçasını oluştururlar ve prostat bezinin içine dik açıyla girerek stromanın retiküler bantları boyunca paralel bir şekilde ilerlerler (21).

Prostat bezinin ön ve yan kenarları boyunca yer alan venöz pleksus, internal iliak venlere drene olur. Bu internal iliak venler, aynı zamanda vertebral venöz pleksus ile bağlantı halindedir (22).

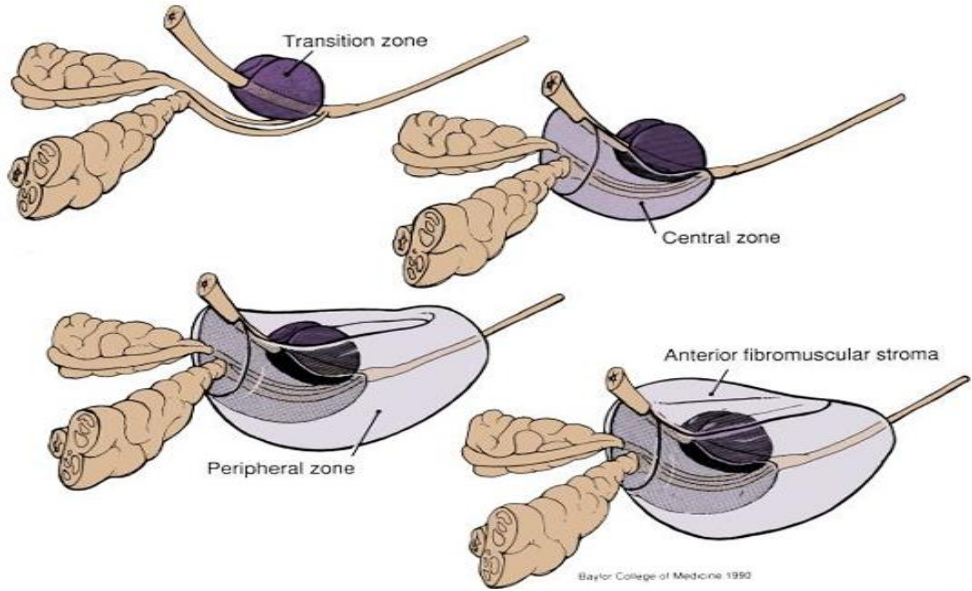
Prostat bezinin parasempatik sinir lifleri, sakral 2-4 segmentlerinden çıkarak inferior hipogastrik pleksus aracılığıyla prostatın glandüler yapılarında sekresyonu başlatır. Sempatik sinirler ise lumbal 1-2 segmentlerinden çıkarak, superior hipogastrik pleksus yoluyla kapsül ve stromadaki düz kasların kasılmasını sağlar (23).

Prostat bezinin bölgesel lenf düğümleri; obturator, internal iliak, eksternal iliak ve presakral düğümleri içerir. Buna karşın, common iliak, inguinal ve paraaortik lenf düğümleri ise bölgesel olmayan lenf düğümleri olarak kabul edilir (24).

-Zonal anatomi

Prostat, %70 oranında glandüler doku ve %30 oranında fibromusküler stromadan oluşur. Prostat bezi histolojik yapısına göre zonlara ayrılmıştır (Şekil 2). Bu zonlar:

- . **Transizyonel zon**, glandüler dokunun %10'unu ve adenokarsinomların %20'sini barındırır ve bu bölge, benign prostat hiperplazisinin geliştiği alandır.
- . **Santral zon**, ejakülasyon kanallarını çevreleyen bölgedir ve glandüler dokunun %25'ini oluşturur. Bu bölgede çok az sayıda adenokarsinom (%1-5) görülür.
- . **Periferik zon**, glandüler dokunun %70'ini kapsar ve prostatın arka ve yan bölümlerinde bulunur. Periferik zon, dijital rektal muayenede palpe edilebilen alandır ve adenokarsinomların %70'inin yer aldığı bölgedir (25).



Şekil 2. Prostat bezinin zonal anatomisi (26).

2.1.3. Prostat Bezi Histolojisi

Prostat bezinin epiteli; lüminal, bazal ve nöroendokrin hücre tipleriyle kaplı asinüslerden ve kanallardan oluşur. Asinüsler genellikle dalgalı ya da papiller bir yapı sergiler ve bu papiller konfigürasyon özellikle merkezi bölgede belirginleşir.

-Lüminal hücreler, hücrenin tabanına yakın yerleşmiş çekirdekleri ve soluk eozinofilik sitoplazmaları ile sütunlu bir yapıdadır. Bu hücreler, seminal sıvının bileşenlerinden olan çeşitli maddeleri lümene salgılayan özel hücrelerdir; bu ürünler arasında prostat spesifik antijen de bulunur.

-Bazal hücreler, bazal membrana bitişik olarak yer alır ve oval çekirdekleri ile dikkat çeken, az belirgin sitoplazmaya sahiptir. Bir prostatın farklı bezleri arasında bazal hücre sayısı değişiklik gösterebilir (27). Bazal hücreler diğer epitel hücre tiplerinden daha yüksek çoğalma oranı gösterir. Prostat bezinin bazal hücreleri androjenden bağımsızdır ve kastrasyon ve sonraki androjen uygulamasından sonra prostat bez epitelinin yeniden çoğalmasında önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir (28).

-Nöroendokrin hücreler hem nöral hem de epitelial özellikler taşıyan dendritik intraepitelial düzenleyici hücrelerdir. Bu hücreler, Prostat bezinin tüm bölgelerinde yer alır, ancak ana kanallarda daha yoğun bulunurken, asiner doku içerisinde daha düzensiz bir dağılım gösterir (29).

Prostat bezinin farklı hücre tipleri (lüminal, bazal ve nöroendokrin hücreler) birlikte çalışarak bezin salgı fonksiyonlarını etkin bir şekilde sürdürmesine ve epitelial yapıların korunmasına yardımcı olur. Prostat bezinin stroması, fibromusküler bir yapıdadır ve içinde bol miktarda düz kas hücreleri, fibroblastlar, kan damarları ve sinirler bulunur. Bu stromal yapı, prostat bezinin hem mekanik hem de salgısal fonksiyonlarının desteklenmesine katkıda bulunur. Prostat bezinde yağ dokusu bulunmamaktadır; bu özellik, stromanın yoğun bağ dokusu ve kas yapısıyla sağlam bir destek ve düzenleyici ortam oluşturmaya olanak tanır (27).

2.1.4. Prostat Bezi Fizyolojisi

Prostat bezi salgısının temel işlevleri; semen jelleşmesi, pıhtılaşması ve sıvılaşma süreçlerine katkıda bulunmaktır. Prostat bezinin salgıladığı proteinler, ayrıca

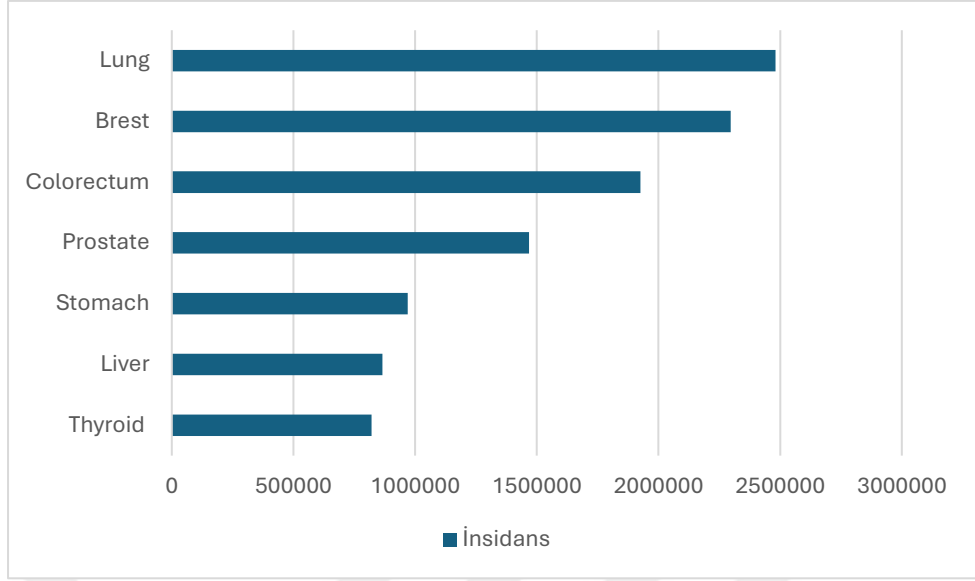
spermatozoanın kaplanması, aktivasyonu ve servikal mukusla etkileşimi gibi süreçlerde de önemli rol oynar (30). İnsan prostat bezinin en iyi bilinen salgı proteini olan prostat spesifik antijen (PSA), aynı zamanda prostat bezi patolojisinin bir göstergesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. PSA, normalde uzun sütunlu prostat bezi epitel hücreleri tarafından üretilir ve apikal olarak duktal lümenlere salgılanır; ejakülasyon sırasında lümeninden uzaklaştırılır (31).

Prostat bezinde salgılanan sütsü kıvamlı sıvı; profibrinolizin, kalsiyum, pıhtılaşma enzimleri, sitrat iyonu ve fosfat iyonu içermekte olup, hafif alkali bir yapıya sahiptir. Bu alkali sıvı, ejakülasyon sırasında seminal sıvıların asiditesini nötralize ederek spermin hareketliliğini ve doğurganlığını artırır (32).

2.2. Prostat Kanseri

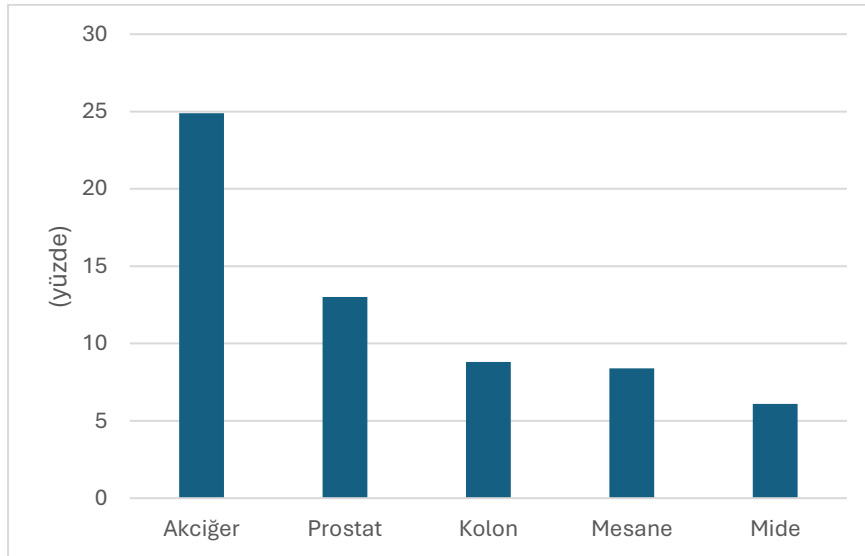
2.2.1. Prostat kanser Epidemiyolojisi

Prostat kanseri, 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 1,5 milyon yeni vaka ve 397.000 ölümle en yaygın ikinci kanser türü olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, bu hastalık, dünyada erkeklerde kanserden kaynaklanan ölümler arasında beşinci sırada yer almıştır (33). The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022 verilerine göre, dünya genelinde 20 milyon yeni kanser vakası ve 9.7 milyon kanser kaynaklı ölüm rapor edilmiştir. Prostat kanseri her iki cinsiyet için en sık görülen kanser türleri arasında akciğer, meme ve kolorektal kanserlerinden sonra dördüncü sıradadır (Şekil 3) (34). Prostat kanserinin görülme sıklığı bölgesel farklılıklar gösterir ve en sık Avrupa, Karayipler, Avustralya/Yeni Zelanda, Amerika ve Güney Afrika'da rastlanır (35). Prostat kanseri insidansı ve ölüm oranlarındaki küresel farklılıklar; tarama yöntemleri, görüntüleme teknikleri ve sağlık hizmetlerine erişim gibi etmenlere bağlı olarak değişir (36).



Şekil 3. GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünyada her iki cinsiyette görülen kanser türlerinin insidansı (34).

2022 GLOBOCAN Türkiye verilerine göre, prostat kanseri 17.274 yeni vaka ile erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser türü olup, erkek sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Ayrıca, Türkiye'deki erkekler arasında yaygın olarak görülen diğer kanser türleri arasında akciğer ve kolorektal kanserler de yer almaktadır. (Şekil 4) (37).



Şekil 4. GLOBOCAN 2022 verilerine göre, Türkiye'de erkekler arasında en sık görülen kanserlerin insidansı (37).

Ancak prostat kanseri Türkiye’de erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü olmasına rağmen, ölüm oranları bakımından 6. sırada yer almaktadır. Türkiye’de prostat kanserine bağlı ölüm oranlarının daha düşük olmasının, erken teşhis ve gelişmiş tedavi yöntemlerine erişimin yaygınlaşmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak, ileri evrelerde prostat kanseri mortalitesi, hala önemli bir sağlık sorunu olarak varlığını sürdürmektedir (37).

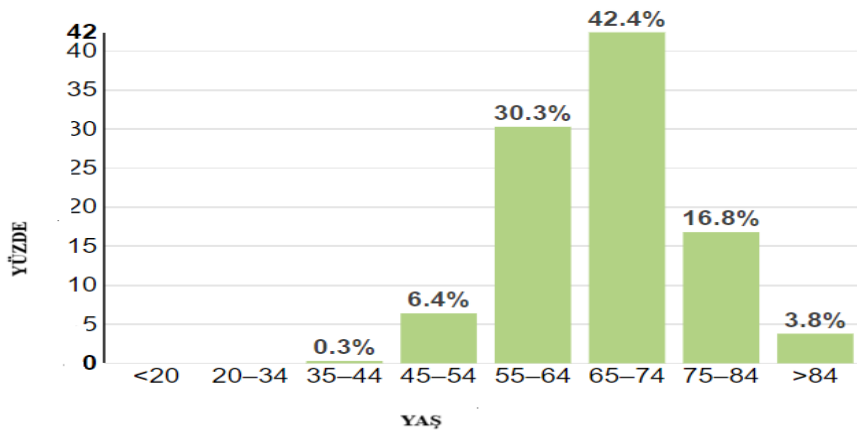
2.2.2. Prostat kanser Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

İlerleyen yaş, aile öyküsü ve belirli genetik mutasyonlar tanımlanmış başlıca risk faktörleridir (38). Prostat kanserinde risk faktörleri başlıca modifiye ve non-modifiye olarak iki gruba ayrılabilir:

2.2.2.1. Non-modifiye risk faktörleri

2.2.2.1.1. Yaş

Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte büyük ölçüde artar (39). Bu risk, ailesinde hastalık öyküsü olmayan beyaz erkeklerde 50 yaşından sonra, prostat kanser tanılı yakın bir akrabası olan siyah erkeklerde ise 40 yaşından sonra önemli ölçüde artar (40). Amerika’daki istatistiklerine göre, prostat kanseri insidans oranı 40-44 yaşlarındaki erkeklerde 100.000’de 9,2’dir. Bu oran 70-74 yaşlarındaki erkeklerde 100.000’de 984,8’e keskin bir şekilde yükselir, bundan sonra hafifçe azalır. Prostat kanseri en sık 65-74 yaş aralığındaki erkeklerde teşhis ediliyor (Şekil 5) (41).



Şekil 5. Prostat kanserinin yaş grubuna göre yeni vakaların yüzdesi (41).

Prostat kanseri genellikle yavaş gelişir ve kanserden önce yıllarca displazik lezyonlar halinde olabilir. Otopsi çalışmalarından elde edilen çıkarımlar, çoğu erkeğin 100 yaşından daha uzun yaşamaları halinde prostat kanseri olacağını öne sürmektedir (42).

2.2.2.1.2. Aile Hikayesi

Aile öyküsü, erkeklerde prostat kanser riski için iyi bilinen önemli bir risk faktörüdür (43,44). Prostat kanserinin ailesel riski nispeten yüksektir ve diğer kanser türlerine kıyasla ailesel vakaların oranı daha fazladır. Kanser ailesel riskleri, klinik genetik danışmanlık ve genetik testlerin yönlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır (45).

2.2.2.1.3. Genetik Yatkınlık

Prostat kanserinin, diğer birçok yaygın kanser türüne kıyasla daha yüksek bir kalıtsal bileşene sahip olduğu ve kalıtım oranının %58 olduğu belirtilmiştir. Bu bulgu, genetik yatkınlığın prostat kanseri gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermektedir (46). Yapılan ikiz çalışmaları, prostat kanserinin en kalıtsal kanserlerden biri olduğunu göstermiştir (47). Gen bağlantı çalışmaları ise, HPC1, HPC2/ELAC2, MSR1, BRCA1, BRCA2 ve PALB2 gibi genlerin prostat kanseri ile ilişkili majör duyarlılık lokusları olduğunu ortaya koymuştur (48). Özellikle, BRCA2 genindeki patojenik mutasyonlar, bu kanser türüne yakalanma riskini yaklaşık 3,5 kat artırmakta ve daha agresif, ölümcül formlar geliştirme olasılığını yükseltmektedir (49). İkiz çalışmaları ve geniş ölçekli genom çapında ilişki çalışmaları, prostat kanserinin etiyolojisinde genetik bir bileşen olduğunu göstermiştir; bu durum başka yerlerde de incelenmiştir (50,51).

Metastatik prostat kanseri üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise, DNA onarımıyla ilişkili genlerdeki germline mutasyonlarının insidansının %11,8 olduğu bulunmuş ve bu oranın lokalize prostat kanseri olan erkeklerdeki insidanstan anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52). Tüm bu bulgular, genetik faktörlerin yalnızca prostat kanseri riskini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda kanserin klinik seyrini de etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

2.2.2.1.4. Diğer Faktörler

Uzun boy, genel prostat kanseri riskinde ve özellikle yüksek dereceli prostat kanseri gelişiminde tutarlı bir şekilde artışla ilişkilendirilmiştir (53).

Afrika kökenli erkeklerde, prostat kanseri daha yüksek oranda görülmektedir. Araştırmalar, özellikle Siyah Afrikalı ve Afro-Amerikan erkeklerin, diğer etnik gruplara kıyasla prostat kanserine yakalanma ve bu hastalıktan ölüm riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir (54).

2.2.2.2. Modifiye risk faktörleri

2.2.2.2.1. Fiziksel Aktivite ve Uyku

Fiziksel aktivite seviyesi yüksek olan bireylerde, düşük fiziksel aktivitesi olan bireylere göre prostat kanserine bağlı ölüm riski daha düşük bulunmuştur (55). Ayrıca, fiziksel aktivite seviyesi yüksek olan bireylerde kansersiz sağkalım süresi daha uzun gözlenmiştir (56). Bergengren ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, fiziksel aktivitenin hastaların yaşam kalitesini iyileştirici rolü de vurgulanmıştır (57). Bu bulgular, egzersizin prostat kanseri hastalarının sağ kalım sürecinin önemli bir parçası olması gerektiğini ve egzersiz danışmanlığının olağan bakımın düzenli bir bileşeni haline getirilmesini desteklemektedir (58). Ancak, yapılan araştırmalar, uyku süresinin prostat kanseri riski üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir (59).

2.2.2.2.2. Beslenme

- **Doymuş hayvansal yağ:** Birçok ekolojik çalışma prostat ölüm oranı ile kişi başına et, yağ ve süt ürünleri alımı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. 60 yaş ve üzeri hastalarda yapılan yakın tarihli bir vaka kontrol çalışması, yüksek toplam yağ alımının prostat kanseri riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (60). Ayrıca Venkatswaran ve ekibi, yüksek kalorili doymuş hayvansal yağ alımının, dolaşımdaki androjen seviyelerini artırarak prostat kanseri hücrelerinin büyümesini artırdığı göstermiştir (61).

-**Et:** Rohrmann ve arkadaşları 2007 yılında yaptığı bir çalışmada, haftada beş veya daha fazla porsiyon işlenmiş et tüketen erkekleri, haftada bir veya daha az porsiyon

tüketen erkeklerle karşılaştırmış ve prostat kanseri riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (62).

-Yeşil Çay: Yeşil çayın yaygın olarak tüketildiği Doğu Asya ülkelerinde prostat kanserinin görülme sıklığı oldukça düşüktür. Bu durum, kemopreventif etkileri olan epigallocatechin-3 gallate adı verilen kateşinlerden birini içeren yeşil çay polifenollerinin oral olarak tüketilmesiyle açıklanabilir (63).

-Domates ve likopen: Domateslerin prostat kanseri riskini azalttığı görülmektedir; bu etkileri, yüksek likopen içeriğine ve güçlü antioksidan özelliklerine bağlanmaktadır (64). Benzer şekilde, Giovannucci ve arkadaşları domates tüketimi ve likopen alımını azalmış prostat kanseri riski ile ilişkilendirmiştir (65).

2.2.2.2.3. Vitamin ve mineral takviyeleri

Hem düşük hem de yüksek D vitamini konsantrasyonları prostat kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirildi ve bu ilişki yüksek dereceli hastalık için daha güçlüydü (66). Yapılan çalışmalar, D vitamininin prostat büyümesinde önemli bir rol oynayabileceğini desteklemektedir (67). Ayrıca, yüksek selenyum tüketiminin, düşük selenyum tüketimiyle karşılaştırıldığında, prostat kanseri geliştirme riskini %50-60 oranında azalttığı bazı araştırmalarla gösterilmiştir (68). Öte yandan, folat ve B12 vitaminlerinin prostat kanseri ile olan ilişkisi belirsizdir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (48). Bu bulgular, çeşitli vitaminlerin prostat bezi üzerinde farklı etkileri olduğunu göstermektedir.

2.2.2.2.4. Alkol ve Sigara

Yapılan çalışmalarda alkol alımının, genel veya agresif prostat kanseri riskini artırmadığı bulunmuştur (69,70). Ancak, sigara içmenin ölümcül prostat kanseri riskini artırdığına dair gözlemsel çalışmalardan elde edilen bulgular, mütevazı fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermektedir (71). Bu durum, sigaranın prostat kanseri üzerindeki etkisinin alkol tüketiminden daha belirgin olduğunu ortaya koymaktadır.

2.2.2.2.5. Hastalıklar ve İlaçlar

-Sünnet: 2021 yılında yapılmış sistematik bir inceleme ve rastgele etkili meta-analiz, sünnetli erkeklerde prostat kanseri riskinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (72).

-İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH): İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan erkeklerde yaş ve ırka göre eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında, klinik olarak prostat kanseri oranları daha yüksek bulunmuştur (73).

-Prostatit: 1990 ile 2012 yılları arasındaki toplamda 20 vaka kontrol çalışmalarını inceleyen bir meta-analiz, prostatitin prostat kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu istatistiksel olarak ortaya koymuştur (74).

-Obezite: Obezitenin, metabolik ve cinsiyet steroid hormonlarının dolaşımdaki seviyelerini değiştirmesi nedeniyle prostat gelişimi ve kanser oluşumuna katkıda bulunarak, agresif prostat kanseri için bir risk faktörü olarak değerlendirildiği düşünülmektedir (75).

-Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar: HPV-16 ve gonore enfeksiyonlarının, prostat kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (76,77).

-Antidiyabetik ilaçlar: Metformin doza bağımlı bir şekilde prostat kanseri riskini azaltırken, sülfonilüre grubu ilaçlarını kullanan hastalarda metastatik prostat kanser riskinin arttığı gözlenmiştir. Sülfonilürelerin etkisini pankreastaki beta hücrelerini uyarak insülin salgısını artırması, bu bulguların hiperinsülineminin prostat kanseri için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (78).

-Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ): 2009 yılında yapılan ve 25.768 bireyi kapsayan 20 gözlemsel çalışma, NSAİİ'lerin prostat kanseri riskini %8 oranında azaltarak, istatistiksel olarak anlamlı bir koruyucu etki sağladığını göstermiştir (79).

2.2.2.2.6. İnsülin-Like Growth Factors 1

İnsülin-Like Growth Factors (IGF) ailesi üç liganddan (IGF-I, IGF-II ve insülin) ve üç reseptörden (IGF-I reseptörü , insülin reseptörü ve IGF-II reseptörü)

oluşur (80). IGF ailesi, proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz gibi çeşitli hücreyel süreçlerde kritik bir rol oynar. Bu aileden IGF-I'in yüksek dolaşım seviyeleri daha önce prostat kanseri için artmış bir riskle ilişkilendirilmiştir (81,82).

Tablo 1. Prostat kanser riskini etkileyen faktörler.

Prostat kanser riskini azaltan faktörler	Prostat kanser riskini arttıran faktörler
Sünnet	Uzun boy
Fiziksel aktivite	Siyah ırk
Selenyum	BRCA 2
Metformin	Prostatit
NSAİİ	İBH
Domates (Likopen)	Gonore
Yeşil çay	HPV-16
	Sülfonilüre grubu ilaçlar
	Obezite
	Sigara
	Doymuş yağ

2.2.3. Prostat Kanseri Histopatolojisi

Prostat kanserinin histopatolojik tanısının konulması, hematoxilen ve eozin ile boyanmış doku kesitlerinin ışık mikroskopik incelemesini gerektirir (83). Prostatik adenokarsinomun histolojik teşhisinde, öncelikle glandüler yapılar ile nükleer özellikler incelenir ve bazal hücrelerin kaybolduğu görülür. Prostat kanserinde bez-stroma ilişkisi bozulmuştur. Prostat malignitelerinin büyük çoğunluğu prostat epitelinden kaynaklanan prostatik adenokarsinomlardır (84). 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü prostat kanser türlerini; asiner adenokarsinom (atrofik, psödohiperplastik, mikrokistik, taşlı yüzük benzeri, pleomorfik dev hücre ve

sarkomatoid), intraduktal karsinom, duktal adenokarsinom, ürotelyal karsinom ve nöroendokrin tümörler şeklinde sınıflandırmıştır (85).

GS sistemi şu anda dünyada prostatik adenokarsinom için en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme şemasıdır.

Histolojik Gleason Skorlaması:

Patern 1: Hücre yapıları normal prostat bezine oldukça benzerdir. Tümör bezleri iyi organize olmuştur ve birbirlerinden ayrı, net sınırlıdır.

Patern 2: Hücre yapıları normal prostat bezine benzerdir. Tümör bezleri birbirlerinden ayrı, ancak kısmi heterojenite göstermektedir.

Patern 3: Hücreler hafif anormaldir, ancak hala bezler halinde organize olmuştur. Tümör hücreleri arasında bazal membran mevcuttur ve glandüler yapı korunmuştur.

Patern 4: Tümör bezleri birleşmiş, düzensiz hale gelmiştir. Net sınırlar yoktur ve hücreler tek, düzenli yapılar halinde değil, daha kaotik ve bir arada bulunur. Bu, daha agresif bir tümör tipidir.

Patern 5: En agresif ve en farklılaşmamış hücreleri temsil eder. Glandüler yapılar tamamen kaybolmuştur ve hücreler birikmiş şekilde veya solid tabakalar halinde bulunur. Tümör hücreleri arası boşluklar da kaybolmuş olabilir ve bu evrede tümör oldukça saldırgan davranış sergiler (86).

Gleason skorunda değerlendirilen dokudaki tümörü oluşturan en sık grade ve ikinci en yaygın grade matematiksel olarak toplanır ve 2-10 arasında değişen bir rakam bulunur (87). GS sistemi, 2014'te yapılan revizyonlar ile 6-10 arasında değişen bir ölçek haline getirilmiştir (Tablo 2) (88).

Tablo 2. ISUP grade gruplama sistemi (88).

GS	ISUP Grade Grup
2-6	Grade Grup 1
7 (3+4)	Grade Grup 2
7 (4+3)	Grade Grup 3
8 (4+4, 3+5, 5+3)	Grade Grup 4
9-10 (5+5, 5+4, 4+5)	Grade Grup 5

Gleason derecelendirme sisteminin tanıtımı, prognostik parametrelerde ve prostat adenokarsinomlarının hasta tedavi planlarının oluşturulmasında köklü bir değişiklik yarattı. Prostat kanseri ile neredeyse eşanlı hale gelen bu sistem, klinik ortamlarda radikal prostatektomi bulgularını, uzak metastaz olasılığını, biyokimyasal başarısızlık riskini veya lenf nodu tutulumunu öngörmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (89).

2.2.4. Prostat kanser Klinik Bulgular

Prostat kanserleri genellikle asemptomatik olmasına rağmen bazen tümörün lokal büyümesi bağlı olarak idrar tıkanıklığı belirtileri (azalmış idrar akışı, acil idrar hissi, noktüri, mesanenin tam olarak boşaltılamaması) gösterebilir. Ancak bu belirtiler spesifik değildir. Prostat kanseri kemik ağrısı, patolojik kırıklar veya kemik iliği tutulumunun neden olduğu belirtiler gibi metastaz belirtileriyle de ortaya çıkabilir (90).

2.2.5. Prostat kanser Tanı ve Taraması

Prostat kanseri tanısında öncelikli olarak dijital rektal muayene ve serum prostat spesifik antijen seviyesi ile değerlendirilmeleri yapılır. Kesin tanı ise, ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme eşliğinde gerçekleştirilen biyopsi ve bu biyopsinin histopatolojik incelemesi ile konulur.

2.2.5.1. Dijital rektal muayene (DRM):

Prostat kanserinin erken teşhisi ve değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan fiziksel muayene yöntemlerinden biridir. DRM esnasında hekim, parmağıyla rektumdan girerek prostat bezini fiziksel olarak değerlendirir. Bu yöntemle prostatta herhangi bir sertlik, büyüme veya anormal bir yapı olup olmadığı tespit edilmeye çalışılır. Bu muayene, özellikle serum prostat spesifik antijen düzeyi ile kullanıldığında tanısal değeri artar (91).

2.2.5.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA):

PSA, günümüzde prostat kanserinin tespiti için en sık kullanılan biyo-belirteçtir (92,93). Normal koşullarda PSA, prostat bezinde ilk olarak proPSA adı verilen öncü bir formda üretilir. Prostat bezinin lümene salgılandığında, proPSA'nın propeptid kısmı kesilerek aktif PSA oluşur. Bu aktif PSA, prostatın içindeki bazı süreçlerle proteolize uğrayarak inaktif forma dönüşebilir. Oluşan bu inaktif PSA'nın küçük bir kısmı kan dolaşımına geçer ve serbest formda dolaşır. Alternatif bir yol olarak, aktif PSA doğrudan kan dolaşımına da karışabilir, ancak burada hızla proteaz inhibitörleri tarafından bağlanarak inaktif hale getirilir (94). PSA, çoğunlukla prostat dokusunda ve seminal sıvıda yoğunlaşır, ancak bazı araştırmalar, tükürük bezleri, pankreas ve meme dokusundan da salgılandığını göstermektedir (95).

PSA'nın prostat kanserinin taranması, tespiti ve prognozu için kullanımı bu hastalığın teşhisini ve tedavisini büyük ölçüde etkilemiştir (96). Yapılan çalışmalar, PSA'nın semptomatik hastalarda prostat kanseri tanısı için yüksek duyarlılığa ve düşük özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir (97).

Yüksek PSA seviyeleri, prostat kanseri riskinin arttığına işaret etse de birçok erkekte serum PSA düzeyleri düşük olmasına rağmen prostat kanseri bulunabilir (Tablo 3). PSA seviyesi düşük olan hastalarda yapılan sistematik biyopsiler, GS 7'nin üzerinde olan prostat kanserinin gelişebileceğini ortaya koymuştur (98). Bu durum, prostat kanserinin teşhisinde net bir referans PSA seviyesinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır.

Tablo 3. PSA değerinin prostat kanser riski ile ilişkisi.

PSA (ng/mL)	Prostat Kanseri %
<0.5	6.6
0.6–1.0	10.1
1.1–2.0	17
2.1–3.0	23.9
3.1–4.0	26.9

PSA'nın hastalığa özgü olmaması nedeniyle, prostat kanseri ile prostat bezinin benign hastalıkların ayrımını yapmak için PSA dansitesi, PSA ikilenme zamanı ve serbest PSA gibi PSA türevleri kullanılmaktadır.

-PSA Dansitesi: Prostat hacmini ölçmek için transrektal ultrason (TRUS) yöntemi kullanılır. Ardından, serum PSA değeri prostat hacmine bölünerek PSA yoğunluğu hesaplanır. PSA yoğunluğunun 0,15 ng/mL'den yüksek olması, prostat kanseri olasılığını artırırken, daha düşük değerler benign prostat hastalıklarını düşündürmektedir (99).

- PSA İkilenme Zamanı: PSA ikilenme süresi, PSA'nın iki katına çıkmasının kaç ay süreceğini ifade eder (100). Tanıdan ziyade tedavi aşamalarında ve nükslerde daha önemli olduğu düşünülmektedir (101).

- Serbest PSA: Serbest PSA, prostat kanseri olan erkeklerde risk sınıflandırmasında faydalı olabilir. Serbest-toplam PSA oranının düşük olması, daha agresif bir prostat kanseri türüyle ilişkili olabilir (102).

2.2.5.3. Prostat kanser Biyopsisi

Prostat bezi biyopsisi, prostat spesifik antijen (PSA) seviyesinin ≥ 4 ng/mL olması veya dijital rektal muayenede elle hissedilen bir nodül tespit edilmesi durumunda yapılabilir (103). Temel prostat bezi biyopsilerinde, örnekleme bölgeleri periferik zonda, mümkün olduğunca apekten tabana doğru bilateral, posterior ve lateral olacak şekilde seçilmelidir. Her biyopsi alanı, konumu, GS ve kapsamı dahil olmak üzere ayrı ayrı raporlanmalıdır (104). Her şüpheli lezyondan en az dört biyopsi örneği alınmalıdır (105). Bazı literatür taramaları, 12'den fazla biyopsi çekirdeği

almanın veya geçiş bölgesini örneklemenin, ilk tanısal biyopsilerde ek bir fayda sağlamadığını göstermektedir (106). Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve ekstraprostatik yayılım tespit edilirse, her biri ayrı olarak raporlanmalıdır. Ayrıca, intraduktal karsinom ve kribriform patern de metastaz için bağımsız risk faktörleri olduklarından belirtilmelidir (107).

TRUS kılavuzluğunda gerçekleştirilen prostat biyopsisi, rektumdan doku alımı yoluyla yapıldığından, belirli potansiyel riskler barındırır. Bunlar arasında piyüri, bakteriüri ve ateş gibi enfeksiyöz komplikasyonlar; hematüri gibi kanamalı komplikasyonlar, biyopsi ağrısına bağlı vazovagal senkop gibi hafif komplikasyonlar ve çevre anatomik yapıların zarar görmesi ya da enfeksiyöz septisemi gibi ciddi komplikasyonlar yer alabilir (108). Ancak bazı komplikasyonların riskini azaltmak için, profilaktik antibiyotik tedavisi ve biyopsi öncesi lavman yapılması önerilmektedir (109).

2.2.6. Prostat kanser Görüntülemesi

2.2.6.1. Transrektal Ultrasonografi

Transrektal ultrason (TRUS), 1970'li yılların başında tanıtılmış ve iğne biyopsisi ile prostat kanseri tanısında altın standart olarak kabul edilen bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (110). Kolay erişilebilir ve maliyet açısından avantajlı bir görüntüleme yöntemi olan TRUS, prostat kanserinin tespiti için %40 ila %50 arasında değişen sınırlı duyarlılık ve özgüllük sunmaktadır (111). Ayrıca TRUS prostat bezinin yerini belirlemek, biyopsileri yönlendirmek ve bez hacmi ile anatomik varyasyonları değerlendirmek amacıyla da kullanılmaktadır (112).

2.2.6.2. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mp-MRI)

Prostat kanserinin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) 1980'li yılların başlarından itibaren araştırılmış, ancak başlangıçta esas olarak prostat dışı uzantının belirlenmesi için kullanılmıştır (113). T2 ağırlıklı görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı görüntüleme gibi fonksiyonel dizileri birleştiren multiparametrik MRI, prostat kanserinin tespitinde yüksek başarı sağlamıştır (114). Bu çoklu görüntüleme setleri, yalnızca prostat kanserinin lokalizasyonunda değil, aynı zamanda tümör derecesini belirlemede de yardımcıdır.

Mp-MRI'nin bu özellikleri, ulusal ve uluslararası alanda yaygın kullanımını desteklemiştir (115). Prostat kanserinin tespitinde mp-MRI, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ayrıca, prostat kanserlerinde tümör lokalizasyonu ve kanser evrelemesi için en yaygın kullanılan görüntüleme tekniği olarak öne çıkar (116).

MpMRI'da prostat bezinde şüpheli lezyonları tespit etmek, puanlamak ve raporlamak için Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS) küresel olarak kabul görmüş bir standart oluşturmak amacıyla 2015 yılında tanıtıldı (117). PI-RADS kategorisi, bir lezyonun prostat kanserine sahip olma olasılığını temsil eder. (Tablo 4) (118).

Tablo 4. PI-RADS skoru ile malignite yüzdesi (118).

PI-RADS Skoru	Malignite yüzdesi
1	%25
2	%20.2
3	%24.8
4	%39.1
5	%86.9

PI-RADS: Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi

PI-RADS v2 Değerlendirme Kategorileri (119) :

- **PI-RADS 1:** Kanser olasılığı çok düşük.
- **PI-RADS 2:** Kanser olasılığı düşük.
- **PI-RADS 3:** Belirsiz, orta düzeyde kanser olasılığı.
- **PI-RADS 4:** Yüksek kanser olasılığı.
- **PI-RADS 5:** Kanser olasılığı çok yüksek.

Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi en son sürümü 2019'da yayınlanmıştır (120).

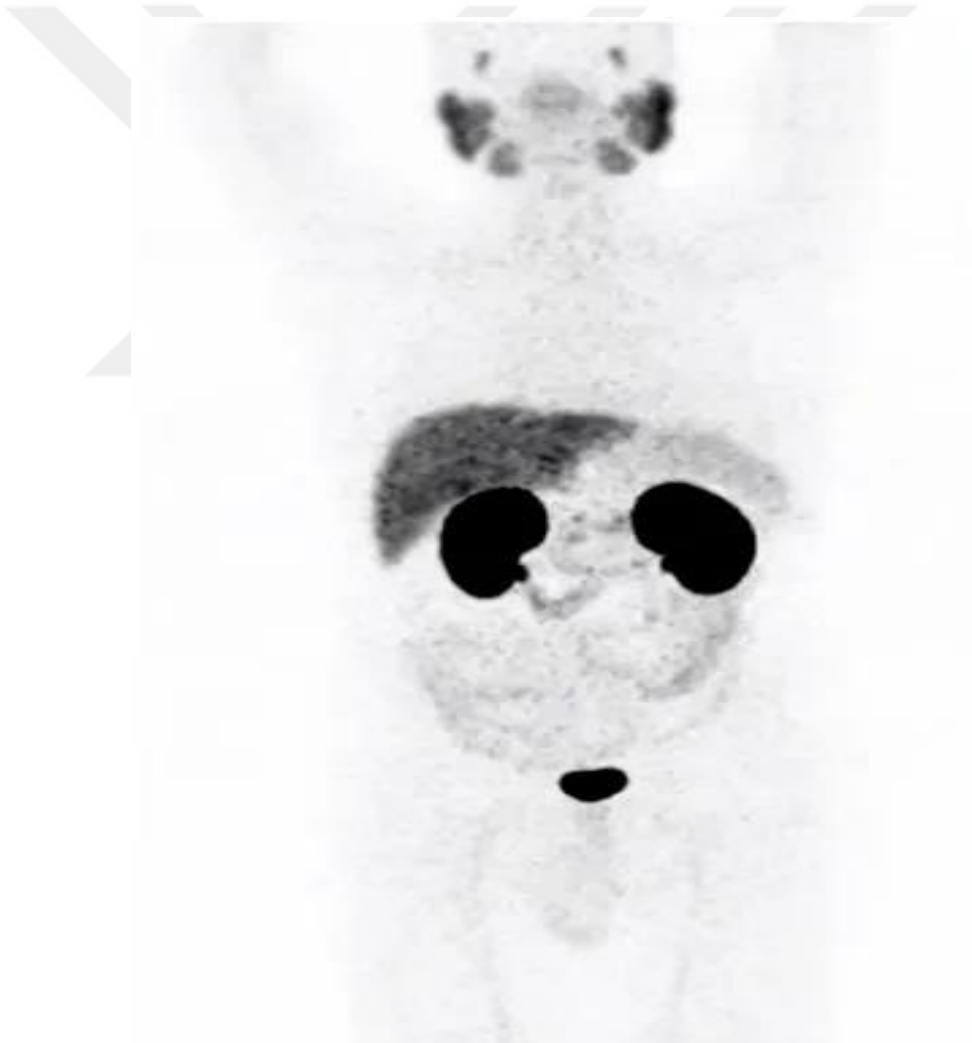
2.2.6.3. Ga-68 PSMA PET/BT:

Galyum 68, germanyum 68/ galyum 68 (Ge-68/Ga-68) jeneratörünün elüsyonuyla elde edilebilir. Bu jeneratörler yerinde elüe edilebilir ve bu da radyoaktif etiketli PSMA'nın endüstriyel üretim kısıtlamalarından bağımsız olarak günde birkaç kez ve 271 günlük Ge-68 periyodu nedeniyle bir yıla kadar kullanılabilir olmasını sağlar. Ancak, yüksek maliyetleri ve sınırlı aktiviteleri gibi sınırlamaları vardır (121). Ga-68'in 68 dakikalık yarı ömrü, hastaların nispeten daha düşük radyasyon dozuna maruz kalmasını sağlaması açısından cazip bir özelliktir (122).

PSMA, 11. kromozomdaki FOLH1 geni tarafından kodlanan bir glikoprotein, membrana bağlı bir metallo-peptidazdır. Protein, besin folat ve nöropeptit N-asetil-l-aspartil-l-glutamat dahil olmak üzere farklı alternatif substratlarda bir glutamat karboksipeptidaz gibi davranır ve prostat, böbrek ve tükürük bezleri gibi bir dizi dokuda ifade edilir (123).

Ga-68 PSMA kullanılarak gerçekleştirilen PET/BT yöntemi, prostat kanseri evrelemesinde ve nüks tespitinde giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bu yöntem, PSMA molekülünün prostat kanseri hücrelerinde yoğun olarak bulunmasını hedefleyerek çalışır. Ga-68 PSMA PET/BT, özellikle kanserin tekrarlama ve metastazların saptanmasında büyük başarı gösterdiği için klinik uygulamalarda hızla yaygınlaşmıştır (124). 37 makale ve 4.790 hastayı içeren sistematik bir inceleme ve meta-analiz çalışmasında, Ga-68 PSMA PET/BT'nin lezyon ve hasta başına birleştirilmiş duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75 ve %99 ve %77 ve %97 olmuştur (125). Ayrıca Ga-68 PSMA PET/BT, mpMRI ile karşılaştırıldığında primer prostat tümörünün tespitinde üstün duyarlılığa sahiptir. Her iki yöntem de seminal vezikül tutulumunun tespitinde iyi bir korelasyona sahiptir. Ga-68 PSMA PET/BT, lenf nodu ve iskelet metastazlarının tespitinde mpMRI'dan daha iyi performans göstermiştir. Bu nedenle, Ga-68 PSMA PET/BT, karsinoma prostat için birinci basamak tanı yöntemi olarak düşünülmelidir (126).

Ga-68 PSMA, lakrimal bezlerinde, tükürük bezlerinde, karaciğerde, dalakta, böbreklerde ve bağırsaklarda normal biyodağılım gösterir (Şekil 6). Bu fizyolojik dağılım, görüntüleme esnasında bu organlarda doğal olarak PSMA tutulumunun yüksek olduğunu yansıtır ve kanserli dokular ile sağlıklı dokuların ayırt edilmesinde kritik bir referans noktası oluşturur (127). Normal fizyolojik dağılım alanlarının bilinmesi, özellikle doğru tanı konulması ve yanlış pozitif sonuçların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Ayrıca Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen maksimum standardize edilmiş tutulum değeri (SUVmax), tümör değerlendirmeleri için yaygın olarak kullanılan yarı kantitatif bir parametredir (128).



Şekil 6. Normal fizyolojik dağılım gösteren Ga-68 PSMA PET/BT maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntüsü (129).

2.2.7. Prostat kanser Evrelemesi

Prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan TNM evreleme sistemi, tedavi kararları için temel bir rehber olarak kabul edilir. Bu sistem, tümör boyutu (T), lenf düğümlerine yayılımı (N) ve uzak metastazların varlığını (M) değerlendirmeye dayanır (Tablo 5-8). TNM evrelemesinde klinik ve patolojik evreleme olarak iki farklı yaklaşım mevcuttur (Tablo 5 ve 6).

Klinik evreleme: Dijital rektal muayene bulgularına, görüntüleme yöntemlerine ve prostat kanserinin biyopsi ile histolojik onayına dayalıdır.

Tablo 5. Klinik T evrelemesi.

Klinik T Evrelemesi	
T Evresi	Primer Tümör
Tx	Primer Tümör değerlendirilememekte.
T0	Primer tümör kanıtı yok.
T1	Klinik olarak belirsiz tümör, nonpalpabl.
T1a	Histopatolojik inceleme için rastgele alınan doku örneğinin %5'inden daha az bir bölümünde tümör hücrelerine rastlanmıştır.
T1b	Histopatolojik inceleme için rastgele alınan doku örneğinin %5'inden daha fazla tümör hücrelerine rastlanmıştır
T1c	İğne biyopsisi ile tespit edilen, bir veya iki lobda yer alan ancak elle muayenede hissedilemeyen tümör.
T2	Palpabl ve prostat bezinin sınırları içinde bulunan tümör.
T2a	Tümör, bir lobun yarısını ya da daha azını kapsamaktadır.
T2b	Tümör, bir loba sınırlı olup, lobun yarısından daha büyük bir alanı kaplamakta ve diğer lobda tümör hücreleri bulunmamaktadır.
T2c	Prostatın her iki lobunda da tümör hücreleri mevcuttur.
T3	Prostatın dışına yayılmış, ancak çevre dokulara invazyon göstermeyen ve fiksasyon yapmamış tümör.
T3a	Tümör, tek taraflı ya da iki taraflı olarak prostat dışına yayılma göstermektedir.
T3b	Seminal vezikül invazyonu gösteren tümör.
T4	Tümör, fikse olup eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları veya pelvik duvara yayılım göstermektedir.

Patolojik evrelemesi: Radikal prostatektomi uygulanması durumunda elde edilen örneklerden yapılır. Patolojik evrelemede Tx, T0 ve T1 evreleri yer almaz; evreleme doğrudan T2 aşamasından itibaren başlar (Tablo 6) (130).

Tablo 6. Patolojik T evrelemesi.

Patolojik T Evrelemesi	
T Evresi	Primer Tümör
T2	Prostat bezinin sınırları içinde bulunan tümör.
T3	Ekstraprostatik yayılım var
T3a	Prostat dışı yayılım (tek veya çift taraflı) veya mesane boynuna mikroskopik yayılım.
T3b	Seminal vezikül invazyonu gösteren tümör.
T4	Tümör, fikse olup eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları veya pelvik duvara yayılım göstermektedir.

Tablo 7. N evrelemesi.

N Evresi	Bölgesel Lenf Nodu
Nx	Lenf nodları değerlendirilememekte.
N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	Bölgesel lenf nodu var (pelvik, hipogastrik, obturator, iliak ve sakral)

Tablo 8. M evrelemesi.

M Evresi	Metastaz
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu (ana iliak arter bifurkasyonunun üstündeki lenf nodları)
M1b	Kemik metastazı.
M1c	Kemik dışı diğer odaklarda metastaz varlığı

Prostat kanserinin histolojik derecesi, hastalığın prognozu açısından büyük önem taşır. GS ile grade grubunun birlikte rapor edilmesi önerilmektedir. Serum PSA düzeyi ise klinik değerlendirmeyi destekleyici bir unsurdur ve TNM evrelemesi ile grade grubu bir arada kullanılarak AJCC prognostik evre grubu belirlenebilir (130).

Tablo 9. AJCC'ye göre prognostik gruplar (130).

Prognostik Grup	T	N	M	PSA	Grade Grup
Evre I	cT1a-c	N0	M0	PSA<10	1
	cT2a	N0	M0	PSA<10	1
	pT2	N0	M0	PSA<10	1
Evre IIA	cT1a-c	N0	M0	10<PSA<20	1
	cT2a	N0	M0	10<PSA<20	1
	pT2	N0	M0	10<PSA<20	1
	cT2b	N0	M0	PSA<20	1
	cT2c	N0	M0	PSA<20	1
Evre IIB	T1-2	N0	M0	PSA<20	2
Evre IIC	T1-2	N0	M0	PSA<20	3
	T1-2	N0	M0	PSA<20	4
Evre IIIA	T1-2	N0	M0	PSA>20	1-4
Evre IIIB	T3-4	N0	M0	Herhangi bir PSA düzeyi	1-4
Evre IIIC	Herhangi bir T Evresi	N0	M0	Herhangi bir PSA düzeyi	5
Evre IVA	Herhangi bir T Evresi	N1	M0	Herhangi bir PSA düzeyi	Herhangi biri
Evre IVB	Herhangi bir T Evresi	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir PSA düzeyi	Herhangi biri

Prostat kanserinde klinik ve histopatolojik özelliklere göre risk sınıflamaları oluşturulmuştur. D'Amico risk sınıflaması, hastalığın prognozu, biyokimyasal nüks ve ortalama yaşam süresiyle ilişkili bir değerlendirme yöntemidir. D'Amico sınıflandırması düşük riskli hastaları belirlemede iyi performans gösterir, ancak orta ve yüksek risk kategorilerine sınıflandırılan hastalar arasında önemli bir örtüşme vardır (Tablo 10) (131).

Tablo 10. Prostat kanseri risk sınıflaması (132).

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
PSA<10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA>20 ng/ml
GS<6	GS=7	GS>7
T1-2a	T2b	T2c
		T3-4 veya N+
Lokal Hastalık		Lokal İleri

2.2.8. Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri

2.2.8.1. Bekle ve Gör Yaklaşımı

Bekle ve gör yaklaşımı, genellikle ileri evredeki veya yaşam beklentisi düşük olan prostat kanseri hastalarında tercih edilen bir stratejidir. Bu yaklaşım, tedaviye bağlı yan etkilerden kaçınmak ve hastalığın belirtileri ortaya çıkana kadar aktif tedaviyi geciktirmek amacıyla uygulanır. Bu yaklaşımda, tedavi ancak semptomatik bir ilerleme gözlemlendiğinde başlatılır (133).

2.2.8.2. Aktif İzlem

Aktif izlem, düşük riskli lokalize prostat kanseri olan hastalarda tedaviye bağlı yan etkileri geciktirmek veya tamamen önlemek amacıyla kullanılan standart bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntemle hastalığın tedavi edilebilirliği kaybedilmez (104). Aktif gözetim sürecinde hastalığın ilerlemesini zamanında tespit etmek amacıyla, düzenli PSA ölçümleri ve dijital rektal muayene yapılması gereklidir. Ayrıca, hastanın durumuna göre multiparametrik MRI ile veya MRI olmadan biyopsi de uygulanabilir (134). Klotz ve ekibinin 2015 yılında yaptığı prospektif bir çalışma, düşük riskli hastalığı olan erkeklerde 15 yıllık kansere özgü mortalitesiz sağkalım oranlarının %94'ü aştığı aktif izlemin uzun vadeli onkolojik güvenliğini desteklemiştir (135).

2.2.8.3. Radikal Prostatektomi

Prostatektominin cerrahi tekniği, prostatın sadece bir kısmını çıkaran basit prostatektomiden, radikal prostatektomi kullanılarak tüm prostatın çıkarılmasına doğru zamanla önemli ölçüde değişti (136). Prostatektomiye radikal yaklaşım ilk olarak 1905'te Hugh Hampton Young tarafından bildirildi (137). Radikal prostatektomi, lokalize prostat kanseri tedavisinde kullanılan etkili bir cerrahi yaklaşımdır (138). Bu prosedürde, tüm prostat bezi, seminal veziküller ve bazen çevresindeki lenf düğümleri çıkarılarak kanserin yayılmasının önüne geçilmeye çalışılır.

Ameliyat; laparoskopik, robot yardımcı veya açık cerrahi yöntemlerle gerçekleştirilebilir ve genellikle kanserin evresi, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu gibi faktörler göz önünde bulundurularak karar verilir (139). Bir cerrahi yaklaşımın diğerinden daha iyi olduğuna dair hâlâ yeterli kanıt yoktur (104).

Radikal prostatektomi sonrasında bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar arasında en yaygın görülen yan etkiler: üriner inkontinans ve erektil disfonksiyondur (140). Cerrahi tedaviden sonra prostat kanseri nüks riski için en hassas biyobelirteç serum prostat spesifik antijeni olup, düzenli takip edilmelidir (141).

2.2.8.4. Radyoterapi

Prostat kanseri tedavisi için radyoterapinin (RT) başlıca kategorileri, eksternal beam radyoterapi (EBRT) ve brakiterapidir. Brakiterapi normalde prostat kanserinin düşük-orta evresinde uygulanırken, EBRT herhangi bir evresinde kullanılabilir (142).

2.2.8.4.1. Eksternal Beam Radyoterapi (EBRT)

EBRT tedavisinde radyasyon ışınları, kanserli hücreleri yok etmek için belirlenen dozun uygulanacağı tümör bölgesine odaklanır. Işınlar, hasta etrafında dikkatle yönlendirilerek tümörün, yani hedef alanın en yüksek radyasyon dozunu alması sağlanırken, çevresindeki normal dokular ve risk altındaki organlar en az düzeyde etkilenmesi için korunmaya çalışılır (142). Ayrıca EBRT, lokalize prostat kanseri olan erkekler için etkili bir küratif tedavi seçeneğidir ve geleneksel olarak 8 ila 9 hafta boyunca günlük küçük dozlarda radyasyon tedavisiyle birlikte verilir (143). Metastatik olmayan prostat kanseri olan erkeklerde yapılan beş randomize klinik çalışma, doz artırılmış harici ışın radyasyon tedavisinin daha düşük biyokimyasal başarısızlık oranları ve lokal ilerlemeyle sonuçlandığını ancak genel sağkalımı etkilemediğini göstermiştir (144).

EBRT ileri teknikleri:

-Yoğunluk modülasyonlu Radyoterapi (IMRT): Tümörün şekline göre ışınların dağılımını ayarlayarak hassas bir tedavi sağlayan radyoterapi, kanser tedavisinde kritik

bir yöntemdir. Son yıllarda geliştirilen yoğunluk modülasyonlu radyoterapi, bu alandaki en önemli yeniliklerden biri olarak kabul edilmektedir. IMRT, tümöre oldukça hassas bir doz aktarımı yaparken, çevresindeki sağlıklı dokuları daha iyi koruma yeteneği ile öne çıkar. Ancak, bu teknik daha uzun bir tedavi süresi gerektirmekte ve düşük dozların daha geniş bir alana yayılması nedeniyle hedef dışındaki sağlıklı dokulara maruz kalan iyonlaştırıcı doz artmaktadır (145).

-Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT): SBRT, lokalize prostat kanseri tedavisinde, özellikle orta riskli hastalığı olan erkekler için etkili bir tedavi seçeneği olarak desteklenen önemli kanıtlara sahiptir. SBRT, yüksek dozlarda radyasyonu hassas bir şekilde tümöre yönlendirerek kısa sürede tedavi sağlar ve çevredeki normal dokuların korunmasına yardımcı olur (146).

2.2.8.4.2. Brakiterapi (İnternal Radyoterapi)

Prostat brakiterapisi, radyoaktif maddelerin doğrudan prostat dokusuna yerleştirilmesiyle uygulanan bir radyoterapi yöntemidir. Bu prosedürde, radyoaktif kaynaklar düşük doz oranlı kalıcı olarak yerleştirilen radyoaktif tohumlar veya yüksek doz oranlı geçici interstisyel kateterler aracılığıyla prostata ulaştırılır. Radyoaktif maddenin doğrudan prostat içerisine yerleştirilmesi, yüksek radyasyon dozunun hedefe ulaştırılmasını sağlar ve çevredeki sağlıklı dokuların maruz kalacağı radyasyon miktarını, EBRT'ye kıyasla daha etkili bir şekilde sınırlar. Bazı hastalar brakiterapiyi tek başına tedavi olarak alabilirken, diğer hastalar seminal veziküller veya lenf düğümlerinin mikroskopik tutulum ihtimali göz önünde bulundurularak EBRT sonrasında brakiterapi takviyesi ile tedavi edilebilirler (147). Sonuç olarak brakiterapi ve brakiterapi desteği, prostat kanseri olan erkeklerin yönetiminde mükemmel birinci basamak tedavilerdir (148).

2.2.8.5. Hormon Tedavisi

Prostat bezinin, büyüme ve gelişmesi için androjenlere bağımlı olup, gonadal androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) prostat kanseri tedavisinin temel taşlarından biridir. ADT tedavisi sırasında hastalarda dolaşımdaki testosteron seviyeleri kastrasyon düzeylerine düşer (genellikle <50 ng/dL), tümör yükünde azalma görülür

ve bu durum yaşam süresini uzatarak semptomların hafifletilmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, hastaların çoğunda ADT'ye devam edilmesine rağmen, serum PSA seviyelerinde artış, yeni metastazların (çoğunlukla kemik ve lenf düğümlerine) ortaya çıkmasına ve klinik progresyon gibi durumlar gelişebilir. Bu, genellikle ADT'ye rağmen hastalığın ilerlemesi olarak kabul edilir. Lokalize prostat kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve aktif izlem en yaygın kullanılan standart yaklaşımlardır. Metastatik prostat kanseri olan hastalarda ise tedavi, genellikle tıbbi kastrasyon amacıyla birinci basamak ADT ajanları kullanılarak gerçekleştirilir (149). Bu ajanlar;

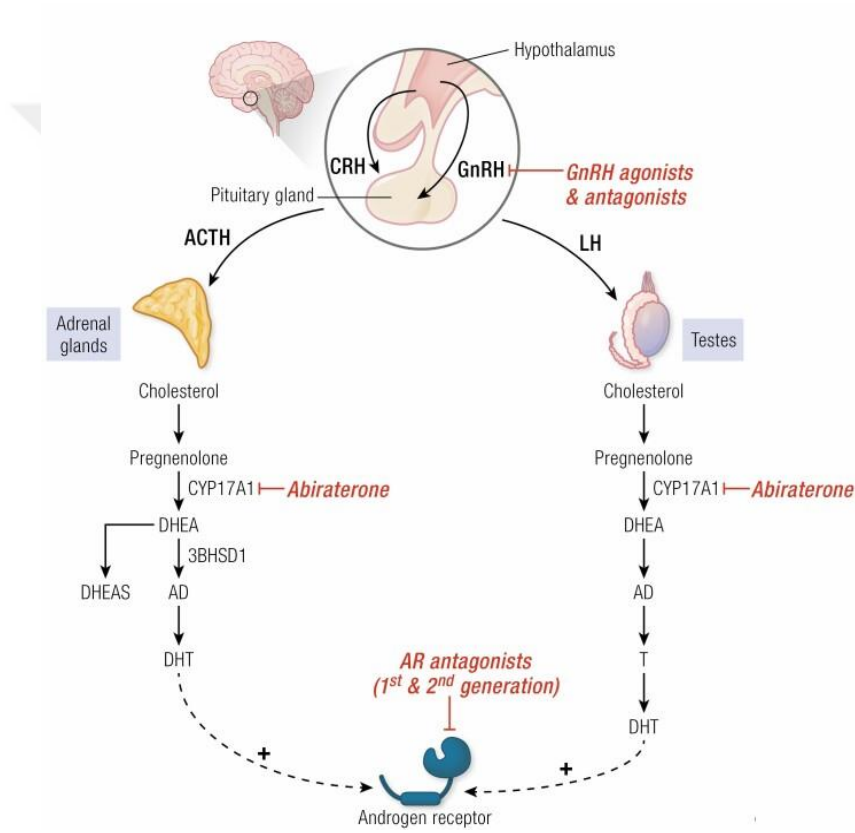
. GnRH (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon) Agonistleri ve Antagonistleri: GnRH agonistleri (leuprolid, goserelin), hipofiz bezi üzerinde etki ederek testosteron seviyelerinde geçici bir artışa neden olur. Bu artış, tümör alevlenmesine yol açarak prostat kanserinin hızla yayılmasına ve özellikle omurga metastazı olan hastalarda ağrıya veya potansiyel felce neden olabilir. Bu sorunu aşmak amacıyla, hipofiz bezinde ilk uyarımı engelleyerek testosteron seviyelerinde ani bir artışa neden olmayan GnRH antagonistleri geliştirilmiştir (150). GnRH antagonisti degarelix şu anda ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından ileri prostat kanseri hastalarının tedavisi için onaylanmıştır (151). Degarelix ve abarelix enjekte edilebilen ve relugolix ise oral yoldan alınan GnRH antagonistleridir. Hepsi ön hipofizdeki GnRH reseptörüne bağlanır (152).

. Antiandrojenler: Bu ilaçlar (bikalutamid, flutamid, siproteron asetat) prostat hücrelerindeki androjen reseptörlerini bloke ederek testosteronun etkisini engeller.

. Yeni Nesil Hormonoterapiler:

-Enzalutamid: Güçlü bir androjen reseptör inhibitörü olan enzalutamid hem metastatik hem de metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisinde önemli faydalar sağlamıştır (153,154). Enzalutamid, agonistik aktivitesi bulunmayan güçlü bir androjen reseptör sinyal inhibitörüdür. Bu ilaç, aktif hale gelen androjen reseptörlerinin nükleusa taşınmasını engelleyerek, reseptörün androjen yanıt elemanlarına bağlanmasını ve ko-aktivatör alımını durdurur. Bu mekanizma, kastrasyona dirençli prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasını önlerken, apoptozu indükleyerek tümör hücrelerinin ölümünü tetikler (155).

- **Abirateron:** Abirateronun ön ilacı olan abirateron asetat, androjen biyosentezinde rol oynayan kritik bir enzim olan sitokrom P-450c17'yi inhibe ederek androjen üretimini engeller (156). Abirateron, prostat kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve özellikle CRPC tedavisinde daha yüksek etkinlikle öne çıkan bir ilaçtır. Yapılan çok sayıda klinik çalışma ve denemeler sonucunda, abirateronun birçok CRPC hastasında önemli terapötik etkiye sahip olduğu ve hastaların sağkalım süresini etkili bir şekilde uzatabildiği kanıtlanmıştır. Bu nedenle, abirateron, prostat kanseri tedavisinde kritik bir seçenek olarak kabul edilmektedir (157).



Şekil 7. ADT ajanlarının etki mekanizmaları (158).

Uzun süreli hormon tedavisi; sıcak basmaları, kemik erimesi, seksüel disfonksiyon, metabolik sendrom riskinde ve kardiyovasküler risklerde artış gibi yan etkilere neden olabilir (159).

2.2.8.6. Kemoterapi

Prostat kanseri tedavisinde sık kullanılan dosetaksel ve kabazitaksel, mikrotübüllere yüksek afiniteyle bağlanarak mikrotübülleri stabilize eder ve kanser hücrelerinin mitozunu engelleyip apoptozu tetikler. Bu mekanizma, kanser hücresi çoğalmasını etkili bir şekilde önler ve kansere karşı güçlü bir etki sağlar (160). Bu ilaçlar, metastatik CRPC tedavisinde kullanılabilir. Ancak, tedaviye iyi bir ilk yanıt ve sağkalım avantajı sağlansa da hastaların çoğu zamanla direnç geliştirir, bu da uzun vadeli sağ kalımı sınırlayan önemli bir engel olarak kabul edilir (161).

2.2.8.7. Radyoligand tedaviler

Peptit ligandlarına bağlanmış radyoaktif izotopların kullanıldığı radyoligand tedavileri, mCRPC gibi agresif tümörler için yenilikçi ve hedefe yönelik bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır. Bu hibrit tedavi yöntemi, radyoaktif bileşikler spesifik hücre yüzey proteinlerine veya reseptörlere bağlayarak, hastalıklı dokulara yerel olarak radyasyon iletir. Böylece, sağlıklı dokulara zarar vermeden kanser hücrelerini hedef alır. Radyoligand tedavisi hem güvenli hem de etkili olmasıyla, kanserin ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak amacıyla ileri evre hastalarda kullanılmaktadır (162).

PSMA prostat kanseri hücrelerinde yüksek seviyede bulunan bir transmembran glutamat karboksipeptidaz enzimidir. PSMA'nın bu yüksek ifadesi, prostat kanserinin ilerleyen evrelerinde sıkça gözlemlenmekte olup, tümörün agresif yapısı ve kötü prognoz ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, PSMA yüksekliği, hastalığın seyrini öngören önemli bir bağımsız biyo-belirteç olarak kabul edilir (163–165).

Lutesyum-177 (Lu-177) PSMA tedavisi, PSMA'yı hedef alarak kanser hücrelerine radyoaktif Lu-177'yi taşır. Bu terapi, PSMA pozitif hücrelere seçici bir şekilde beta parçacık radyasyonu iletir. Böylece, kanserli hücreler ve çevresindeki mikro çevreyi yok ederken sağlıklı dokulara minimal zarar verme amacını taşır. Bu tedavi yöntemi, özellikle kemoterapi ve hormonal tedavilere dirençli prostat kanseri hastalarında umut verici sonuçlar göstermiştir (166). Hormon tedavisi ve taksan temelli kemoterapilere yanıt vermeyen mCRPC hastaları üzerinde yapılan araştırmalar, Lu-177 PSMA tedavisinin mevcut standart tedavilere eklenmesiyle

hastalarda önemli ölçüde iyileşmeler olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, bu kombinasyon tedavisi, hastalığın ilerlemediği süre olan medyan progresyonsuz sağ kalım süresinde belirgin bir artış sağlamıştır. Aynı zamanda, bu tedavi yaklaşımı genel sağ kalım üzerinde de olumlu etkiler göstermiş olup, hastaların genel yaşam sürelerini uzatmıştır (167). Ancak, bu tedavi sürecinde bazı olumsuz etkiler gözlemlenebilir. Örneğin, hematotoksisite, böbrek yetmezliği ve tükürük bezi hasarı yaygın yan etkiler arasında yer alır (168).

2.2.8.8. Diğer tedaviler:

- **Sipuleucel-T:** Otolog aktif hücreli bir immünoterapi olan Sipuleucel-T, mCRPC 'li olan erkeklerde ölüm riskini azaltmada etkili olduğuna dair kanıt göstermiştir (169,170).

Tablo 11. Prostat kanser tedavi özet tablosu.

Lokalize prostat kanseri tedavisi	Metastatik prostat kanser tedavisi
Aktif izlem	ADT (Enzalutamid, Abirateron vs.)
Radikal prostatektomi	Kemoterapi (Doksitaksel)
Radyoterapi	Radyoligand tedavi
	Sipuleucel-T

3. MATERYAL VE METOD

“Prostat Kanserinde Rutin Ga-68 PSMA PET-BT Taramasına Erken Pelvik Görüntülemenin Eklenmesinin Etkinliği” isimli araştırma, Dicle Üniversitesi Etik Kurulunun 17.04.2024 tarihli ve 131 sayılı onayı ile retrospektif olarak yapılmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Dicle Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı’na 01.01.2019-01.03.2024 tarihleri arasında primer evreleme ve yeniden evreleme amacı ile başvuran prostat adenokarsinomu tanıılı hastaların, erken ve rutin Ga-68 PSMA PET-BT görüntülerini retrospektif olarak inceledik.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Nükleer tıp departmanımıza primer evreleme ile yeniden evreleme amacıyla başvuran ve erken pelvik ve tüm vücut Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemesi yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.
2. Hastaların görüntüleme öncesinde PSA ölçümü yapılmış ve en az 2 ay sonra takip amaçlı bir PSA ölçümü daha yapılmış olması şartı arandı.
3. Hastaların Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemesinin yapıldığı tarihten itibaren en az 6 ay sonra kontrol amaçlı bir görüntüleme işleminin (mp-MRI, Ga-68 PSMA PET-BT) yapılmış olması şartı arandı.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Elde edilecek olan Ga-68 PSMA PET-BT sonuçlarının doğruluğunu teyit etme konusunda yeterli klinik, laboratuvar ve/veya görüntüleme ve takibi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.
2. Senkron/metakron kanserli hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Veri Toplanması

Bu çalışmada, primer evreleme ve yeniden evreleme amacıyla kliniğimize başvuran prostat kanseri hastalarının çeşitli klinik ve görüntüleme parametreleri

retrospektif olarak incelenmiştir. Toplanan veriler arasında hastaların yaş, PSA düzeyleri, GS, ISUP grade ve prostat bezine ait SUVmax ile SUVmean değerleri yer almaktadır.

Ayrıca, erken pelvik ve standart görüntüleme yöntemleri yeterli klinik deneyime sahip iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Önce yalnızca standart görüntüler değerlendirilerek pelvik bölgede izlenen pozitif lezyonlar kaydedildi, sonra da erken pelvik ve standart görüntüler birlikte analiz edilerek pozitif lezyonlar yeniden kaydedildi. Böylece bu iki yöntemde elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı.

3.5. Görüntüleme Yöntemi ve Cihaz Bilgisi

Dicle Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda, görüntülemeler için Ge-68/Ga-68 jeneratöründen elde edilen Ga-68 radyonüklidi kullanılmıştır. Sağım işleminin ardından bu radyonüklid, PSMA-11 bileşiği ile işaretlenerek 0,05 mCi/kg dozunda intravenöz olarak hastalara enjekte edilmiştir.

Enjeksiyondan sonra:

- Erken görüntüleme için, 5. dakikada pelvik bölgeden,
- Standart görüntüleme için ise 60. dakikada verteksten uyluk bölgesine kadar görüntüleme işlemi gerçekleştirildi.

Hastaların görüntüleme işlemi; önce BT, sonra PET olacak şekilde ve supin pozisyonunda yapıldı. Bazı hastalara idrar aktivitesini azaltmak amacıyla 20 mg/ml dozunda intravenöz furosemid yapıldı.

Görüntüler, 3 mm kesit kalınlığına sahip 2016 model Siemens Horizon marka PET/BT cihazıyla gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz, 3D-TOF (Time-of-Flight) özelliğiyle donatılmış olup, görüntüler PET iterative rekonstrüksiyon yöntemiyle işlendi. BT çekimleri; 80 mA ve 120 kV olacak şekilde, kontrast kullanmadan yapıldı.

3.6. Görüntü Değerlendirme

Ga-68 PSMA PET-BT görüntülerinde, fizyolojik tutulum alanları dışında kalan ve zemin aktivitenin üzerinde PSMA ekspresyonu gösteren tutulumlar, metastaz açısından anlamlı kabul edildi. Yine aynı şekilde prostat bezi ölçümleri için de prostat bezinin fizyolojik tutulumunun üstünde tutulum gösteren alanlar anlamlı kabul edildi. Ga-68 PSMA pozitif prostat lezyonlarının SUVmax değerleri ve %40 SUVmax eşik değeri ile SUVmean ölçümleri yapıldı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 21.0 yazılımı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile sunulacaktır. Erken ve standart görüntüleme ile yalnızca standart görüntüler arasındaki tespit oranları Fisher's Exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal korelasyon, Spearman Korelasyon Katsayısı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli veya sıralı değişkenlerinin dağılımlarını karşılaştırmak için Mann Whitney U Testi kullanıldı. Yapılan analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

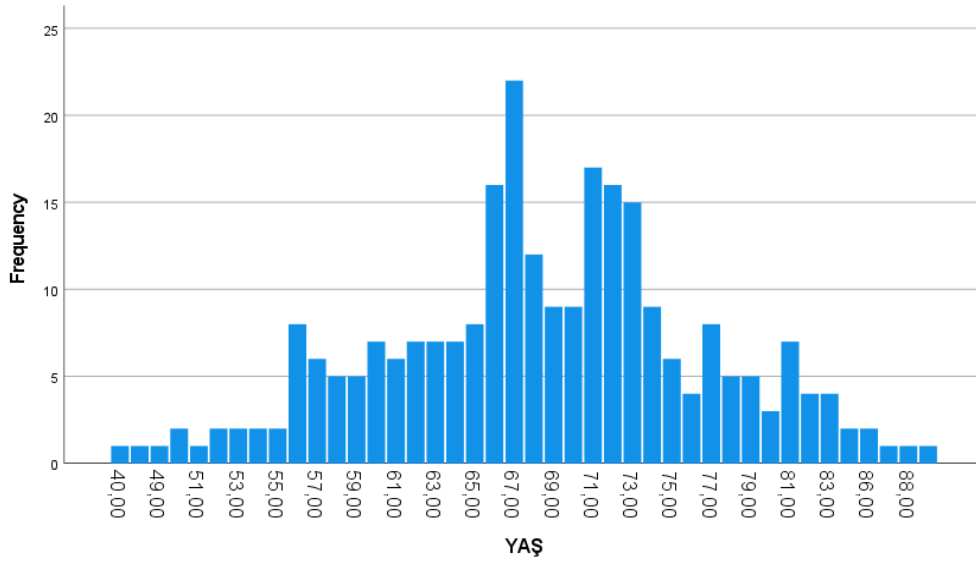
4.1. Hasta Verilerine Ait Bulgular

Çalışmaya toplam 258 erkek hasta dahil edildi. Bunların 178'i primer evreleme, 80'i ise yeniden evreleme hastasıdır. Bu hastaların median yaş değeri 68 yıl olarak hesaplandı (Tablo 12). Ayrıca çalışmada, hastaların tanı aldığı en genç yaş 40 olarak belirlenirken, en sık tanı yaş aralığı 67 yıl olarak tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 12. Hastaların yaşa göre dağılımları.

	Kişi sayısı	Mean	Median	SD	Minimum	Maksimum
Primer evreleme	178	67.01	67	7.72	40	89
Yeniden evreleme	80	71.67	72	8.51	53	88
Tüm hastalar	258	68.45	68	8.25	40	89

Tablo 13. Hastaların yaşa göre sıklık dağılımları.



Prostat bezinin biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde, hastaların yaklaşık %30'unun (77/258) GS 9 ve %45'inin (116/258) ise ISUP Grade grup 5 olduğu tespit edildi (Tablo 14 ve 15).

Tablo 14. Hastaların GS dağılımları.

GS	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
6	35	13
7	64	25
8	46	18
9	77	30
10	36	14

GS: Gleason skoru

Tablo 15. Hastaların ISUP grade grup dağılımları.

ISUP Grade Grup	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
1	35	13.5
2	34	13.5
3	29	11
4	44	17
5	116	45

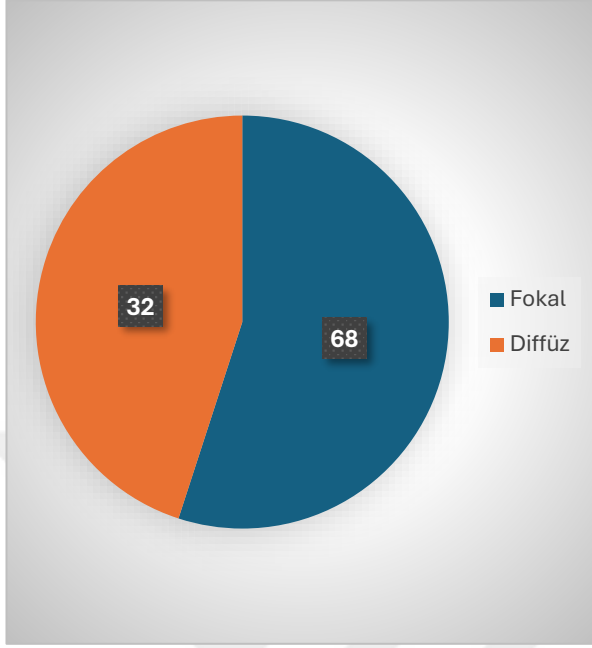
Prostat kanseri hastalarının Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi öncesinde kanda ölçülen median PSA değeri 21.27 olarak hesaplandı (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların PSA değerlerine göre dağılımları.

	Kişi sayısı	Mean (ng/ml)	Median (ng/ml)	SD	Minimum	Maksimum
Primer evreleme	178	151.80	28.43	468.60	1.09	4950
Yeniden evreleme	80	140.06	13.28	362.86	0.04	1820.9
Tüm hastalar	258	148.16	21.27	437.87	0.04	4950

Opere olduğu bilinen 14 hastanın da dahil olduğu, toplam 258 prostat kanseri hastasına yapılan görüntülemelerde 20 hastada prostat bezinde tutulum saptanmadı.

Geriye kalan 224 hastanın prostat bezindeki fokal (152/224) ve diffüz (72/224) tutulum dağılım oranları ise Şekil 8’de sunuldu.



Şekil 8. Prostat bezindeki fokal ve diffüz tutulumların yüzdeleri.

4.2. Ga-68 PSMA PET/BT Görüntüleme Bulguları

Prostat kanseri hastalarına uygulanan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde, prostat bezi, seminal veziküller, mesane ve pelvik lenf nodları değerlendirildi. Bu bölgelerden PSMA tutulumu gösterenler (230/258) kaydedildi. Bu hastalar incelendiğinde, primer evreleme grubunda PSMA tutulumu olan hastaların tanı anında yaklaşık %65’inde prostat bezi dışına yayılım saptanmıştır. İzole lenf nodu tutulumu (7/60) sadece yeniden evreleme grubunda izlendi. Ayrıca Prostat kanseri hastalarının yaklaşık %17’sinde mesane duvarında PSMA tutulumu tespit edildi. Tabloya 17’ye göre prostat bezi dışındaki en sık tutulum bölgesinin bölgesel lenf nodları olduğu görülmektedir.

Tablo 17. Patolojik PSMA reseptör ekspresyonunun tespit edildiği bölgeler.

Lokalizasyonlar	Yeniden Evreleme	Yüzde (%)	Primer Evreleme	Yüzde (%)	Total	Yüzde (%)
Prostat bezi	21	35	63	37	84	36.5
Prostat bezi+ Lenf nodu	2	3.4	28	16.5	30	13
Prostat bezi + SV	3	5	15	9	18	8
Prostat bezi+ Lenf nodu+ SV	15	25	36	21	51	22
Prostat bezi+ Lenf nodu+ SV+ Mesane	6	10	20	11.8	26	11.5
Lenf Nodu	7	11.6	-	-	7	3
Diğer (P+M, P+M+L, P+SV+M)	6	10	8	4.7	14	6
Toplam	60	100	170	100	230	100

P (Prostat bezi), M (Mesane), SV (Seminal Veziküller), L (pelvik Lenf nodu)

Tüm prostat kanser hastaları değerlendirildiğinde PSMA PET/BT pozitif olanlar (229/258) ile tutulum göstermeyen (29/258) hastalarda arasında PSA ve yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.001$). PSMA pozitif olan hastaların median PSA değeri PSMA negatif olan hastalardan anlamlı derecede yüksekti (26.7-2.84) (Tablo 18).

Tablo 18. PSMA tutulumu olan ile tutulumu olmayan hastaların demografik, histopatolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

	PSMA						
	Tutulum Var (229/258)			Tutulum Yok (29/258)			P
	Mean	SS	Median(min-max)	Mean	SS	Median(min-max)	
Yaş	68.84	8.11	69 (40-89)	65.37	8.81	77 (50-86)	0.042
PSA	165.24	461.9	26.7(0.1-4950)	13.28	28.42	2.84(0.04-138.25)	<0.001
GS	8.10	1.27	8 (6-10)	7.62	1.26	7 (6-10)	0.072
ISUP Grade grup	3.71	1.47	4 (1-5)	3.27	1.50	3 (1-5)	0.104

Standart görüntülemeye erken pelvik görüntülemenin eklendiği değerlendirilmedi; tutulum farkı olan hastalar (14/258) ile tutulum farkı olmayan hastalarda (244/258), ISUP grade grubu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.020) (Tablo 19).

Tablo 19. Tutulum farkı olan hastalar ile aynı tutulumu sahip hastaların GS ve ISUP grade grup karşılaştırması.

Ga-68 PSMA PET/BT							
	Tutulum Farklı (14 Hasta)			Tutulum Aynı (215 Hasta)			P
	Ortalama	SS	Median (Min-Max)	Ortalama	SS	Median (Min-Max)	
GS	8.64	0.84	9 (7-10)	7.98	1.32	8 (6-10)	0.076
ISUP Grade grup	4.57	0.75	5 (3-5)	3.61	1.50	4 (1-5)	0.020

Standart görüntüleme sırasında 14 hastada (%5.4) saptanamayan lezyonlar, yalnızca erken görüntülemeye tespit edildi. Tüm prostat kanserli hastaları kapsayan analizde, erken görüntülemenin daha yüksek tespit oranına sahip olduğu Fisher's exact testi ile doğrulanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Ayrıca, 29 hastada (%11.3) hem erken hem de standart görüntülemelerde hiçbir lezyon saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Tüm hastaların erken ve standart görüntüleme ile yalnızca standart görüntüleme gruplarına göre hasta dağılımları.

Tüm Hastalar		Standart Görüntü			P
		+	-	Total	
Erken + Standart Görüntü	+	215 (%83.3)	14 (%5.4)	229	<0.001
	-	-	29 (%11.3)	29	
Total		215	43	258	

Yeniden evreleme hastalarının 52'sinde, erken ve standart görüntülemelerde PSMA tutulumu sayıları aynıydı. Ancak 6 hasta (%7.5) yalnızca erken görüntülemelerde PSMA tutulumu gösterdi (Tablo 21). Primer evreleme yapılan 178 hastanın 8'inde (%4.5) de yalnızca erken görüntülemelerde pozitif PSMA tutulumu saptandı (Tablo 22). Hem yeniden evreleme hem de primer evreleme hastalarında yapılan analizlerde, erken görüntülemenin etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Tablo 21. Yeniden evreleme hastalarının erken ve standart görüntüleme ile yalnızca standart görüntüleme gruplarına göre hasta dağılımları.

Yeniden Evreleme Hastaları		Standart Görüntü		Total	P
		+	-		
Erken + standart Görüntü	+	52 (%65)	6 (%7.5)	58	<0.001
	-	-	22 (%27.5)	22	
	Total	52	28	80	

Tablo 22. Primer evreleme hastalarının erken ve standart görüntüleme ile yalnızca standart görüntüleme gruplarına göre hasta dağılımları.

Primer Evreleme Hastaları		Standart Görüntü		Total	P
		+	-		
Erken + Standart Görüntü	+	163 (%91.5)	8 (%4.5)	171	<0.001
	-	-	7 (%4)	7	
	Total	163	15	178	

Prostat kanseri hastalarında yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde, erken ve standart görüntülerde ölçülen ortalama SUV_{max} değerleri sırasıyla 8.64 ± 5.59

ve 17.11 ± 14.25 olarak bulunmuştur. Ayrıca, standart görüntülemelerde ölçülen en yüksek SUVmax değeri 90,80 olarak tespit edildi (Tablo 23).

Tablo 23. Tüm hastalarının Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemelerinde yapılan ölçümler.

		Mean	SS	Median	Minimum	Maksimum
Erken	SUVmax	8.64	5.59	6.79	2.35	41.72
	SUVmean	3.58	1.48	3.19	1.33	10.03
Standart	SUVmax	17.11	14.25	12.81	2.72	90.80
	SUVmean	6.01	6.42	4.1	0.95	26.24

SS: standart sapma

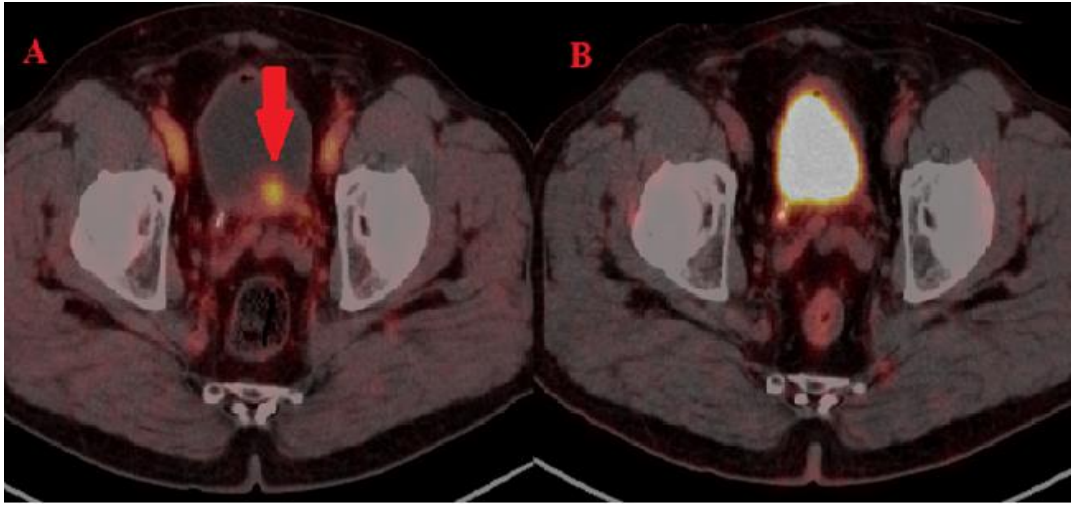
Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde prostat bezinde yapılan ölçümler, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde; daha yüksek GS, ISUP grade ve PSA düzeylerinin, SUVmax ve SUVmean değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlendi (Tablo 24) (Spearman korelasyon katsayısı: SUVmax değerleri için sırasıyla $r = 0.406, 0.444, 0.431$ ($p < 0.001$); SUVmean değerleri için sırasıyla $r = 0.400, 0.426, 0.429$ ($p < 0.001$)).

Tablo 24. Tüm hastalarda PSA, GS ve ISUP grade grup ile prostat bezinde ölçülen SUVmax ve SUVmean değerleri arasındaki korelasyon.

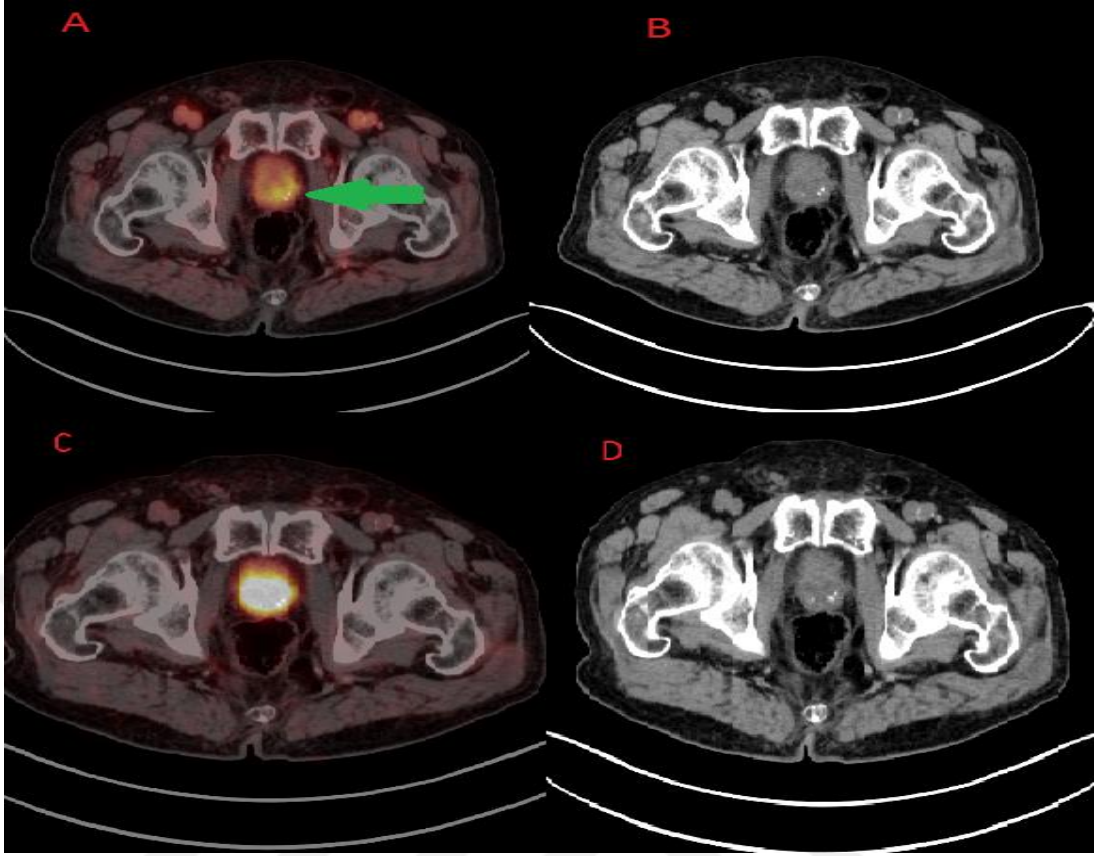
Tüm Hastalar	Standart Görüntüleme			
	Prostat Bezi SUVmax		Prostat Bezi SUVmean	
	r	p	r	p
PSA	0.406	<0.001	0.400	<0.001
GS	0.444	<0.001	0.426	<0.001
ISUP Grade Grup	0.431	<0.001	0.429	<0.001

Primer evreleme endikasyonu ile Ga-68 PSMA PET/BT çekimi yapılan hastalarda, erken ve standart görüntülemeleri birlikte değerlendirildiğinde hasta bazlı duyarlılığı %97.1 olarak bulunmuştur. Çekilen standart görüntüler sadece

değerlendirildiğinde ise duyarlılık %93.1 olarak ölçülmüştür. Yeniden evreleme endikasyonu ile çekim yapılan biyokimyasal nüks hastalarında ise, hasta bazlı duyarlılık oranları erken + standart görüntüleme grubunda %98.3, sadece standart görüntüleme grubunda ise %88.1 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda prostat kanseri olmayan bir kontrol grubumuz olmadığından, hasta bazında özgüllük, pozitif öngörü değeri (PPV) ve negatif öngörü değeri (NPV) hesaplanamamıştır.



Şekil 9. Primer evreleme için başvuran prostat kanserli 63 yaşındaki erkek hasta. (A) Enjeksiyondan 5 dakika sonra alınan erken pelvik görüntülemelerde, mesane posterior duvarının sol yarısında SUVmax 7,04 olarak ölçülen artmış aktivite tutulum odağı izlenmektedir (kırmızı ok). (B) Enjeksiyondan 60 dakika sonra alınan standart görüntülemelerde, mesanede izlenen yoğun üriner aktivite erken pelvik görüntülemelerde tespit edilen metastatik odağı maskeleymektedir.



Şekil 10. Prostat kanseri primer evrelemesi amacıyla başvuran 78 yaşındaki erkek hasta. (A) Erken dinamik görüntülemelerde füzyon Ga-68 PSMA PET-BT aksiyel kesitinde prostat bezinin sol posterolateral bölgesinde izlenen PSMA tutulumunu gösteriyor (yeşil ok). (B) Erken dinamik görüntülemenin aksiyel BT kesiti. (C) Standart görüntülemelerde dilate prostatik üretrada izlenen yoğun üriner aktivite nedeniyle prostat bezindeki pozitif lezyon maskelenmiş durumda. (D) Standart görüntülemelerde izlenen aksiyel BT görüntüsü.

5. TARTIŞMA

Prostat kanserli hastaların primer evreleme ve yeniden evreleme sürecine katkı sağlayacağı düşüncesiyle kliniğimizde erken pelvik görüntüleme rutin olarak uygulanmaktadır. Ancak erken dinamik görüntülemenin yararı konusunda literatürde ortak bir konsensüs bulunmamakta ve bu alanda yapılmış çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır (9–11). Bizde bu çalışmamızda; primer evreleme ve yeniden evreleme amacıyla kliniğimize başvuran toplam 258 hastanın, enjeksiyondan 5 dakika sonra erken pelvik ve 60 dakika sonra standart tüm vücut Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemelerinin birlikte yapılmış olmasının etkinliğini retrospektif olarak değerlendirdik.

Yaş, prostat kanserinde en önemli risk faktörlerinden biridir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü veri tabanından elde edilen bilgilere göre, prostat kanseri tanısı konulan hastaların median yaşı 66 yıl olarak bildirilmiştir (171). Pernar ve arkadaşları, prostat kanserinin 40 yaşından küçük erkeklerde nadir görüldüğü, ancak 55 yaşından itibaren sıklığının anlamlı ölçüde arttığını saptamıştır (172). Bizim çalışmamızda, hastaların median yaş değeri 67 olarak belirlenmiş, tanı konulan en genç hasta ise 40 yaşında tespit edilmiştir. Vakaların sıklığında ise 56 yaşından itibaren belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Bu bulgular, hastaların yaş dağılımının literatürdeki verilerle uyumlu olduğunu göstermekte ve yaşı prostat kanserinin en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu bir kez daha doğrulamaktadır. Median yaş değerinin 67 olarak saptanması, tanı ve evreleme süreçlerinde yaş faktörünün dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, bu veriler ışığında, tarama programlarının yaşa bağlı olarak optimize edilmesinin, erken tanı oranlarını artırabileceği öngörülmektedir.

Özülker, PSMA tutulumu olan hastaların median PSA seviyelerini (52.5 ng/ml), PSMA tutulumu olmayan hastaların PSA seviyelerine göre (3.5 ng/ml) anlamlı derecede daha yüksek bulmuştur (9). Benzer şekilde, Uprimny ve arkadaşları da prostat kanseri hastalarında PSA seviyeleri ile PSMA tutulumu arasında güçlü bir ilişki tespit etmişlerdir (173). Bizim çalışmamızda ise PSMA tutan hastaların median PSA değeri 26.7 ng/ml iken, PSMA tutmayan hastalarda 2.84 ng/ml olarak tespit edilmiştir. PSA değerleri ile PSMA tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$). Elde ettiğimiz bu sonuçlar, literatürde bildirilen PSMA

tutulumu ile yüksek PSA seviyeleri arasındaki uyumu doğrulamakta ve benzer bir ilişkiyi ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar, PSA seviyelerinin yalnızca biyokimyasal takipte değil, aynı zamanda görüntüleme sonuçlarının yorumlanmasında da önemli bir parametre olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

GS, prostat kanserinin biyolojik davranışını ve prognozunu belirlemede önemli bir parametredir. Şanlı ve arkadaşları, pozitif ve negatif Ga-68 PSMA PET/BT bulgularına sahip hastaların median Gleason skorlarını sırasıyla 8 ve 7 olarak saptamışlardır. Ancak, GS açısından pozitif ve negatif PSMA PET/BT bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (174). Bizim çalışmamızda da benzer bir eğilim gözlenmiştir; pozitif PSMA tutulumu olan hastaların median GS 8, PSMA tutulumu olmayan hastaların median GS ise 7 olarak hesaplanmıştır. Ancak, bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, PSMA PET/BT bulgularının her zaman GS ile birebir örtüşmeyebileceğini göstermektedir. GS yüksek olan bazı hastalarda PSMA tutulumu izlenmemesi, tümör heterojenliği ile ilgili faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca PSMA tutulumu ile GS arasında anlamlı bir korelasyonun olmaması, görüntüleme bulgularının her zaman tek başına prognostik değer taşıyamayabileceğine işaret etmektedir. Dolayısıyla, klinik kararların verilmesinde PSMA PET/BT bulguları ile PSA seviyeleri, GS ve diğer klinik faktörlerin de dikkate alınması gerektiği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda, standart görüntülemede prostat bezinin SUVmax median değeri 11,95 ölçülmüş olup, kanda bakılan PSA değerleri arttıkça görüntülemede ölçülen SUVmax değerlerinin arttığı saptanmıştır. PSA seviyeleri ile SUVmax değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş olup (PSA için Spearman korelasyon katsayısı: $r = 0,406$, $p < 0,001$), bu bulgular literatürde bildirilen verilerle uyumluluk göstermektedir. Örneğin, Uprimny ve arkadaşlarının 90 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, primer tümördeki SUVmax değeri ile PSA seviyeleri arasında benzer bir korelasyon rapor edilmiştir (173). Benzer şekilde Sachpekidis ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir çalışmada, PSA seviyesi ile SUVmax arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamıştır (8). Fendler ve ekibinin 21 prostat kanser hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada da prostat bezinin SUVmax değeri ile PSA seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki ($P = 0,028$) tespit edilmiştir (175). Literatürde

prostat kanserli hastalarda yapılan diğ er benzer ç alışmalarda da PSA seviyeleri ile SUVmax değerleri arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir (176,177). Bu ç alışmalar PSA ve SUVmax arasındaki korelasyonun klinik uygulamada tümör agresifliğini belirlemede ve tedavi planlamasında yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat kanseri tanı ve tedavi sürecinde güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Prostat kanseri teşhisi konmuş 258 hastadan oluşan ç alışma grubumuzda, yapılan görüntülerde prostat bezinde tutulum gösteren 229 hastada (%88), prostat bezinden ölçülen SUVmax ve SUVmean değerleri ile GS ve ISUP Grade grupları arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Yılmaz ve ç alışma arkadaşlarının araştırmasında, PSA ile SUVmax arasındaki korelasyonun yanı sıra, SUVmax değerlerinin GS ile olan ilişkisi, prostat kanserinin agresif özelliklerinin görüntüleme yöntemleriyle tahmin edilebileceğini vurgulamaktadır (178). Ç alışmamızda da gözlemlenen bu korelasyon, literatürde benzer sonuçlar sunan araştırmalarla uyum göstermektedir. Ayrıca Demirci ve arkadaşları, 114 hastayı kapsayan retrospektif ç alışmalarında her ISUP Grade grubunun SUVmax değerlerini ayrı ayrı ölçmüş ve grup sayısı arttıkça SUVmax değerlerinin de arttığını tespit etmişlerdir (179). Öte yandan, Kabasakal ve arkadaşlarının 2015 yılında 28 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif ç alışmada, kantitatif PET parametreleri ile GS arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu durumun, hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünölmektedir (180). GS ve ISUP Grade grupları ile SUVmax arasındaki pozitif korelasyon, literatürde farklı hasta gruplarında benzer şekilde rapor edilmiştir. Örneğin, Ferda ve arkadaşları, yüksek SUVmax değerlerinin daha yüksek GS ile uyum gösterdiğini ve bu bulgunun klinik prognozda önemli bir role sahip olabileceğini bildirmiştir (181). SUVmax değerlerinin yüksekliği ile daha agresif kanser özellikleri arasındaki ilişki, prostat kanserinin biyolojik davranışını anlamada ve hastalık progresyonunu öngörmeye önemli bilgiler sunmaktadır. GS ve ISUP Grade grubu ile SUVmax arasında gözlemlenen pozitif korelasyon, bu değerin tanısal bir ölçüm olmanın ötesinde, prognozu değerlendirme açısından da güçlü bir gösterge olabileceğini düşöndürmektedir. Yüksek SUVmax değerine sahip hastaların daha sıkı bir izlem ve agresif tedavi stratejilerinden fayda görebileceği öne sürölebilir. Bu nedenle SUVmax, tedavi planlamasında klinik bir rehber olarak değerlendirilebilir.

Ayrıca, yüksek SUVmax değerlerinin, tümör agresifliğini yansıtmasıyla birlikte metastaz potansiyeli, rekürrens riski ve sağkalım süresi gibi önemli klinik sonuçlarla bağlantılı olabileceği göstermektedir.

Ga-68 PSMA PET/BT, özellikle biyokimyasal nüks gösteren prostat kanserli hastalarda yüksek duyarlılığı nedeniyle diğer görüntüleme ajanlarına (Karbon-11 kolin, F-18 Flusiklovin) kıyasla üstün kabul edilmektedir. Literatürde, Ga-68 PSMA'nın duyarlılığı genellikle %76-86 arasında bildirilmiştir (182). Fendler ve arkadaşları tarafından yapılmış prospektif çok merkezli bir çalışmada, 635 biyokimyasal nüksü olan hastaların Ga-68 PSMA PET/BT'nin duyarlılığı %79 olarak belirlenmiş, histopatolojik doğrulama yapılan 87 hastada pozitif öngörü değeri %84 olarak hesaplanmıştır (183). Kallur ve çalışma arkadaşları ise, Ga-68 PSMA'nın prostat bezi dışındaki metastatik lezyonları belirlemede yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu tespit etmiştir (184). Ayrıca Perera ve ekibi toplam 1309 hastayı içeren on altı çalışma üzerinde yapılan bir meta-analizde, lezyon bazında Ga-68 PSMA PET/BT'nin duyarlılığı %80, özgüllüğü %97; hasta bazında ise her ikisi de %86 olarak hesaplanmıştır (185). Basha ve ekibi ise yaptıkları hasta bazlı analizlerinde %96 duyarlılık rapor etmişlerdir (186). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da primer evreleme endikasyonu ile Ga-68 PSMA PET/BT çekimi yapılan hastalarda, erken ve standart görüntüler birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık %97.1 olarak bulunmuştur. Sadece standart görüntüler değerlendirildiğinde ise duyarlılık %93.1 olup, yine oldukça yüksektir. Yeniden evreleme endikasyonu ile çekim yapılan biyokimyasal nüks hastalarında ise, duyarlılık oranları erken + standart görüntüleme grubunda %98.3, sadece standart görüntüleme grubunda ise %88.1 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız prostat kanser hastalarında standart görüntülemeye erken pelvik Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinin eklenmesinin sadece standart görüntüleme yöntemlerine göre belirgin şekilde daha yüksek duyarlılık sağladığını göstermektedir. Bu bulgu, erken pelvik görüntüleme protokolünün, özellikle primer tümör ve lokal metastatik lezyonların tespiti açısından klinik olarak önemli bir katkı sunduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda prostat kanseri olmayan bir kontrol grubumuz olmadığından, lezyon bazında özgüllük, PPV ve NPV hesaplanamamıştır. Literatürdeki çalışmalar, biyokimyasal nüks olan prostat kanseri hastalarında Ga-68 PSMA PET/BT'nin yeniden evreleme sürecindeki etkinliğini ve prostat kanserinde

klirik açıdan sağladığı faydaları açıkça ortaya koymaktadır. Ancak Ga-68 PSMA PET/BT grntlmesinin hem prostat hem de prostat dışı tutulumların duyarlılığının ve özgüllüğünün biyopsi ile doğrulandığı, geniş serilerde yapılmış prospektif çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyaı vardır.

Çalışmamızda, prostat kanseri tanısı konmuş 258 hastaya primer evreleme (178/258) ve yeniden evreleme (80/258) amaçlarıyla erken pelvik ve standart tüm vücut Ga-68 PSMA PET-BT çekimleri yapılmıştır. Erken pelvik görüntüleme ile standart görüntüleme birlikte ve sadece standart görüntüleme bulguları karşılaştırıldığında, 14 (%5.4) hastada yalnızca erken pelvik görüntülemede tespit edilen ek lezyonlar gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 20). Bu 14 hastanın 8'i (%4.5) primer evreleme, 6'sı (%7.5) ise yeniden evreleme hastasıdır ve her iki grup için de erken görüntüleme istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir (Tablo 21ve 22). Sadece erken pelvik görüntülemede tespit edilen 13 lezyon mesane duvarında bulunmuş olup, standart görüntülemede mesanedeki yoğun üriner aktivite nedeniyle maskelenmiştir (şekil 9). Kalan 1 lezyon ise prostat bezinde yer almakta olup, dilate prostatik üretrada biriken idrar aktivitesinden dolayı standart görüntülemede fark edilememiştir (şekil 10). Ayrıca standart görüntülemede pelvik bölgede tespit edilen tüm pozitif lezyonlar, erken pelvik görüntülemede de gözlenmiştir.

Literatürde erken pelvik görüntüleme ile standart görüntülemeyi karşılaştıran ilk çalışmalardan biri olan Özülker'in çalışmasında, standart görüntüleme protokolüne erken bir görüntülemenin eklenmesinin, pelvisteki malign lezyonların tespitini önemli ölçüde artırabileceği vurgulanmıştır. Bu alışma, erken pelvik görüntülemenin tanısai değeri üzerine yapılan ilk ve nc araştırmalardan biri olarak, literatüre önemli bir katkı sağlamıştır (9). Barakat ve arkadaşları prostat kanser tanılı 167 hasta üzerinde erken pelvik görüntüleme ile standart görüntülemeyi karşılaştırdığı çalışmalarında, hastaların 8'inde (%4,8) erken görüntülemede görülen ancak standart görüntülemede mesane aktivitesi tarafından maskelenen lezyonlar tespit edilmiştir. Ayrıca standart görüntülemede gözden kaçan lezyonların prostatın n tarafında veya prostatektomi vakalarında cerrahi yatağın n tarafında yer aldığı belirlenmiştir (177). Benzer bir şekilde Sachpekidis ve ekibi 2018 yılında yürüttüğü 24 hastayı içeren bir çalışmada,

standart görüntülemeye erken pelvik taramasını eklenmesinin 1 hastada (%4,1) lokal rekürrensi tespit edilmesine yol açtığını gösterdi (11). Uprimny ve ekibinin 2017’de yeniden evreleme hastalarında yürüttüğü bir çalışmada ise, tüm vücut görüntülerinde lokal rekürrens tespit oranı standart görüntülemeye tek başına ve erken görüntüleme PET/BT ile birlikte sırasıyla %20,3 ve %29,7 bulmuşlardır (173).

Standart görüntülemeye erken pelvik görüntülemenin eklenmesi ile mesanede radyoaktivitenin azalması nedeniyle malign lezyonlarının hedef-arka plan oranını artırarak erken görüntülemenin önemini göstermektedir. Böylece standart görüntülemeye gözden kaçabilecek lezyonların tespiti erken pelvik görüntüleme ile kolaylaştırılmış olur. Can ve Kömek yaptıkları çalışmada, 5. dakikada çekilen ek pelvik görüntülemenin düşük mesane aktivitesi sayesinde prostat bezinin değerlendirilmesini kolaylaştırdığını saptamışlardır (187). Mesanede izlenen radyoaktivitenin azaltılması ve sonrasında PET taramalarında patolojik bulguların daha iyi belirlenmesi için çeşitli yöntemler önerilmiştir. 2023 yılında SNMMI ve EANM tarafından ortaklaşa önerilen son Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme kılavuzları, gerekirse aktivite enjeksiyonundan kısa bir süre önce veya sonra diürez uygulanmasını önermiştir (188). Ancak bu yöntem genellikle mesane aktivitesini yeterince azaltmakta yetersiz kalmakta, zaman alıcı olmakta ve hasta uyumunu zorlaştırmaktadır. Ayrıca, diüretik kullanımı böbrek yetmezliği veya sıvı alımını kısıtlayan diğer patolojilere sahip hastalar için uygun değildir. Perveen ve çalışma arkadaşları, erken dinamik görüntüleme ile (3. dakika) düşük mesane aktivitesi ve patolojik lezyonlarda belirgin radyoaktif tutulumu gösteren 15 prostat kanseri hastasını prospektif olarak incelemiştir. Bu hastalara, zorunlu diürez ile 60 dakikalık standart görüntüleme yapılmış, ancak buna rağmen yüksek mesane aktivitesi gözlenmiştir (189). Derlin ve çalışma ekibi ise, taramadan hemen önce mesanenin boşaltılması ve intravenöz furosemid uygulanması ile yapılan görüntüleme yöntemini öneren erken dinamik görüntüleme ile karşılaştırdıkları bir çalışmada, diüretik ve radyoaktif maddenin birlikte uygulanmasının görüntü kalitesini olumsuz etkilediğini rapor etmiştir (190). Bu sonuçlar, erken dinamik görüntülemenin mesane aktivitesini azaltmada daha uygun bir yaklaşım sunduğunu ve hasta uyumunu artırarak görüntüleme sürecini kolaylaştırabileceğini ortaya koymaktadır.

Literatürde erken pelvik görüntülemenin standart protokole eklenmesiyle ilgili çalışmalarda hasta sayısı sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızdaki 258 hasta ile elde edilen bulgular daha geniş bir hasta popülasyonuna dayanmaktadır. Çalışmamızdaki sonuçlara dayanarak, prostat lezyonlarının yanı sıra mesane duvarındaki metastatik tutulumların da daha iyi belirlenmesini sağladığı için tüm vücut PET/BT'nin rutin protokolüne erken dinamik görüntülemenin eklenmesini öneriyoruz. Bu tür bir yaklaşım, tanısal doğruluğu artırarak klinik karar sürecine önemli katkı sağlayabilir ve tedavi yönetiminde hedefe yönelik stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamız bazı sınırlamalara sahiptir. Bunlar arasında tek merkezli ve retrospektif yapıda olması yer almakta, bu durum da elde edilen bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, tüm lezyonlara biyopsi yapılamadığı için, çevre dokulara göre artmış PSMA ekspresyonu gösteren lezyonların tümü metastatik olarak kabul edilmiştir. Bu da, yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Daha geniş hasta gruplarıyla, çok merkezli ve prospektif tasarımlı çalışmalar ile seçilmiş lezyonların histopatolojik doğrulaması, gelecekteki çalışmalarda elde edilen sonuçların geçerliliğini ve güvenilirliğini artırabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, prostat kanseri hastalarında erken pelvik Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinin, standart tüm vücut görüntüleme ile kullanıldığında ek tanısal fayda sağladığı gösterilmiştir. Çalışmamızda erken pelvik görüntüleme, prostat lezyonlarının yanı sıra mesane duvarındaki metastatik tutulumların daha iyi belirlenmesini sağlamış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, erken dinamik görüntülemenin standart tüm vücut PET/BT protokolüne eklenmesinin, tanısal doğruluğu artırarak klinik karar sürecine önemli katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Böylece, bu yaklaşım tedavi yönetiminde hedefe yönelik stratejiler geliştirilmesine destek olabilir. Bununla birlikte, erken pelvik görüntülemenin rutin olarak kullanılması konusunda daha geniş hasta gruplarında prospektif ve histopatolojik doğrulama içeren çalışmalarla yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 Jun;74(3):229–63.
2. Bostwick DG. The pathology of early prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 1989 Dec;39(6):376–93.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–62.
4. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol*. 2019 Apr;6(2):129–36.
5. Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol*. 2006 Apr 3;1:4.
6. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):926–37.
7. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun;44(6):1014–24.
8. Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, Hadaschik BA, Freitag MT, Pan L, et al. 68Ga-PSMA-11 Dynamic PET/CT Imaging in Primary Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016 Nov;41(11):e473–9.
9. Özülker F. Efficacy of early imaging with (68)Ga-PSMA-I&T in the discrimination of pelvic lesions in prostate cancer patients. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol*. 2019 Apr;38(2):100–5.
10. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Akyel R, Nematyazar J, Aygun A, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun*. 2015 Jun;36(6):582–7.
11. Sachpekidis C, Pan L, Hadaschik BA, Kopka K, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer local recurrence: impact of early images and parametric analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(5):351–9.

12. Wilson JD, Griffin JE, Leshin M, George FW. Role of gonadal hormones in development of the sexual phenotypes. *Hum Genet.* 1981;58(1):78–84.
13. Takeda H, Mizuno T, Lasnitzki I. Autoradiographic studies of androgen-binding sites in the rat urogenital sinus and postnatal prostate. *J Endocrinol.* 1985 Jan;104(1):87–92.
14. Takeda H, Chang C. Immunohistochemical and in-situ hybridization analysis of androgen receptor expression during the development of the mouse prostate gland. *J Endocrinol.* 1991 Apr;129(1):83–9.
15. Francis JC, Swain A. Prostate Organogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Jul 2;8(7).
16. P. T. Scardino HH. Prostate Cancer. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2009. (Contemporary Issues in Cancer Imaging).
17. Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, Pinggera GM, Steppan I, Rehder P, et al. Ultrasound of the prostate. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 2010 Mar 3;10(1):40–8.
18. Tirkes T. Prostate MRI Essentials: A Practical Guide for Radiologists. Prostate. 2015;
19. Tzelves L, Protogerou V, Varkarakis I. Denonvilliers' fascia: the prostate border to the outside world. *Cancers.* 2022;14(3):688.
20. Özkan Polat. Prostat Anatomisi, Prostat Fizyolojisi, Ameliyat Türleri. In Sarıkamış/Kars: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı; 2009.
21. Kadioğlu a, Seçkiner i, Demirel hc, Şenel ods, Sandıkçı odf. Güncel Üroloji. 2022;
22. Singh O, Bolla SR. Anatomy, abdomen and pelvis, prostate. 2019;
23. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Sep;40(3):565–75, viii–ix.
24. Pedersen CK, Babu AS. Understanding the Lymphatics: An Updated Review of the N Category of the AJCC 8th Edition for Urogenital Cancers. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Aug;217(2):368–77.
25. Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. *Histopathology.* 2012 Jan;60(1):142–52.
26. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology E-Book: 4-Volume Set. Elsevier Health Sciences; 2015.

27. Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 May 1;8(5).
28. Signoretti S, Loda M. Defining cell lineages in the prostate epithelium. Cell Cycle. 2006;5(2):138–41.
29. ABRAHAMSSON P, di Sant’Agnese PA. Neuroendocrine cells in the human prostate gland. J Androl. 1993;14(5):307–9.
30. Aumüller G, Seitz J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. Int Rev Cytol. 1990;121:127–231.
31. Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. Radiol Clin North Am. 2000;38(1):1–14.
32. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2020.
33. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–63.
34. International Agency for Research on Cancer (IARC). Prostate Cancer Fact Sheet. [cited 2024 Sep 14]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/27-prostate-fact-sheet.pdf>
35. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. Eur Urol. 2023 Aug;84(2):191–206.
36. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan;72(1):7–33.
37. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer observatory. 2024 [cited 2024 Sep 13]. 792-turkiye-factsheet. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/792-turkiye-factsheet.pdf>
38. World Cancer Research Fund International. Prostate cancer [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 14]. Available from: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/prostate-cancer/>
39. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol. 2012;1–11.
40. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARA. The risk factors of prostate cancer and its prevention: a literature review. Acta Medica Indones. 2017;48(3):228–38.

41. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) of the National Cancer Institute. SEER, National Cancer Institute. nd [cited 2024 Oct 11]. Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Available from: www.seer.cancer.gov/faststats
42. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jul 3;94(13):981–90.
43. Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology.* 2000 Nov 1;56(5):803–6.
44. Kwabi-Addo B, Wang S, Chung W, Jelinek J, Patierno SR, Wang BD, et al. Identification of differentially methylated genes in normal prostate tissues from African American and Caucasian men. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2010 Jul 15;16(14):3539–47.
45. Hemminki K, Sundquist J, Lorenzo Bermejo J. Familial risks for cancer as the basis for evidence-based clinical referral and counseling. *The oncologist.* 2008 Mar;13(3):239–47.
46. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016 Jan 5;315(1):68–76.
47. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000 Jul 13;343(2):78–85.
48. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019 Apr;10(2):63–89.
49. Willems AJ, Dawson SJ, Samaratunga H, De Luca A, Antill YC, Hopper JL, et al. Loss of heterozygosity at the BRCA2 locus detected by multiplex ligation-dependent probe amplification is common in prostate cancers from men with a germline BRCA2 mutation. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2008 May 15;14(10):2953–61.
50. Benafif S, Kote-Jarai Z, Eeles RA. A Review of Prostate Cancer Genome-Wide Association Studies (GWAS). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2018 Aug;27(8):845–57.
51. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2014 Jan;11(1):18–31.

52. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):443–53.
53. Lophatananon A, Stewart-Brown S, Kote-Jarai Z, Olama AAA, Garcia SB, Neal DE, et al. Height, selected genetic markers and prostate cancer risk: results from the PRACTICAL consortium. *Br J Cancer*. 2017 Aug 22;117(5):734–43.
54. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, et al. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostate Cancer*. 2013;2013:560857.
55. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1252–61.
56. Cuthbertson CC, Nichols HB, Tan X, Kucharska-Newton A, Heiss G, Joshi CE, et al. Associations of Leisure-Time Physical Activity and Television Viewing with Life Expectancy Cancer-Free at Age 50: The ARIC Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2020 Dec;29(12):2617–25.
57. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *Eur Urol*. 2023 Aug;84(2):191–206.
58. Keogh JWL, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Jan;43(1):96–110.
59. Liu R, Wu S, Zhang B, Guo M, Zhang Y. The association between sleep duration and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 10;99(28):e21180.
60. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, Henning S, Elashoff D, Jardack PM, et al. Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *J Urol*. 2010 Jan;183(1):345–50.
61. Venkateswaran V, Klotz LH. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nat Rev Urol*. 2010 Aug;7(8):442–53.
62. Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, Thuita L, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control CCC*. 2007 Feb;18(1):41–50.
63. Siddiqui IA, Asim M, Hafeez BB, Adhami VM, Tarapore RS, Mukhtar H. Green tea polyphenol EGCG blunts androgen receptor function in prostate cancer. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2011 Apr;25(4):1198–207.

64. Guns ES, Cowell SP. Drug Insight: lycopene in the prevention and treatment of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Jan;2(1):38–43.
65. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 2007 Oct 1;121(7):1571–8.
66. 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 Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 Aug;23(8):1494–504.
67. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2003 Nov;14(9):423–30.
68. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Dec 20;92(24):2018–23.
69. Vartolomei MD, Kimura S, Ferro M, Foerster B, Abufaraj M, Briganti A, et al. The impact of moderate wine consumption on the risk of developing prostate cancer. *Clin Epidemiol*. 2018;10:431–44.
70. Hong S, Khil H, Lee DH, Keum N, Giovannucci EL. Alcohol Consumption and the Risk of Prostate Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Jul 23;12(8).
71. 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. *Eur Urol*. 2014 Dec;66(6):1054–64.
72. Morris BJ, Matthews JG, Pabalan N, Moreton S, Krieger JN. Male circumcision and prostate cancer: a meta-analysis revisited. *Can J Urol*. 2021 Aug;28(4):10768–76.
73. Burns JA, Weiner AB, Catalona WJ, Li EV, Schaeffer EM, Hanauer SB, et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019 May;75(5):846–52.
74. Jiang J, Li J, Yunxia Z, Zhu H, Liu J, Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(12):e85179.
75. McBride RB. Obesity and aggressive prostate cancer bias and biomarkers. Columbia University; 2012.
76. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2015 Jul 1;21:1902–10.

77. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 23. England; 2020.
78. Haring A, Murtola TJ, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Antidiabetic drug use and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Scand J Urol*. 2017 Feb;51(1):5–12.
79. Jafari S, Etminan M, Afshar K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 2009 Aug;3(4):323–30.
80. Simpson A, Petnga W, Macaulay VM, Weyer-Czernilofsky U, Bogenrieder T. Insulin-Like Growth Factor (IGF) Pathway Targeting in Cancer: Role of the IGF Axis and Opportunities for Future Combination Studies. *Target Oncol*. 2017 Oct;12(5):571–97.
81. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, Travis RC, Tipper SJ, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012 Sep;21(9):1531–41.
82. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*. 1998 Jan 23;279(5350):563–6.
83. Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 Oct 3;7(10).
84. Baydar DE. Prostat kanser patolojisi. *Türk Radyoloji Derneği*. 2017;5:370–82.
85. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106–19.
86. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2004 Mar;17(3):292–306.
87. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does $3 + 4 = 4 + 3$? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3459–64.
88. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.
89. Barakzai MA. Prostatic Adenocarcinoma: A Grading from Gleason to the New Grade-Group System: A Historical and Critical Review. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2019 Mar 26;20(3):661–6.

90. National Cancer Institute. National Cancer Institute. nd [cited 2024 Sep 19]. Prostate cancer symptoms. Available from: https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq#_1
91. American Cancer Society. American Cancer Society. n.d [cited 2024 Sep 19]. Signs and symptoms of prostate cancer. Available from: <https://www.cancer.org>
92. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Feb 25;58(3):326–39.
93. Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS. Prostate Cancer Screening - A Perspective on the Current State of the Evidence. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1285–9.
94. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology*. 2002 Jun;59(6):797–802.
95. Acar Ö, Şanlı Ö. PSA: Tarihçe, biyokimyasal ve klinik özellikler ve izoformları. *Türk Urol Sem*. 2012;3:49–54.
96. Salam M. Early Detection of Prostate Cancer. *Bangladesh J Urol*. 2022;25(1):1–6.
97. Merriel SWD, Pocock L, Gilbert E, Creavin S, Walter FM, Spencer A, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med*. 2022 Feb 7;20(1):54.
98. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239–46.
99. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol*. 2012 Jun;3(2):120–9.
100. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol*. 2012 Jul 1;5(4):162–8.
101. Günay L, Yazıcı S, Özen H. PSA Nereden Geldi Nereye Gidiyor. 2011;5–10.
102. Carter HB, Partin AW, Luderer AA, Metter EJ, Landis P, Chan DW, et al. Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology*. 1997;49(3):379–84.
103. 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 J Urol*. 2014;55(11):732–6.

104. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–62.
105. Lu AJ, Syed JS, Ghabili K, Hsiang WR, Nguyen KA, Leapman MS, et al. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2019 Jul;76(1):14–7.
106. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol*. 2013 Jun;189(6):2039–46.
107. Kweldam CF, Kümmerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, Steyerberg EW, van der Kwast TH, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2016 Jun;29(6):630–6.
108. Webb NR, Woo HH. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. *BJU Int*. 2002 May;89(8):824–8.
109. Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2115–20.
110. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):61–71.
111. Chen FK, de Castro Abreu AL, Palmer SL. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2016 Oct;57(Suppl 3):13S-18S.
112. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):942–8.
113. Wallis CJD, Haider MA, Nam RK. Role of mpMRI of the prostate in screening for prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2017 Jun;6(3):464–71.
114. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019–29.
115. Gupta RT, Mehta KA, Turkbey B, Verma S. PI-RADS: Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2020 Jul;52(1):33–53.

116. Haider MA, Brown J, Yao X, Chin J, Perlis N, Schieda N, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer: an Updated Systematic Review. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2021 Dec;33(12):e599–612.
117. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16–40.
118. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective Evaluation of PI-RADSTM Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol*. 2017 Sep;198(3):583–90.
119. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16–40.
120. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340–51.
121. Durieux F, Dekyndt B, Legrand JF, Rogeau A, Malek E, Semah F, et al. Optimization of automated radiosynthesis of gallium-68-labeled PSMA11 with two 68Ge/68Ga generators: fractional elution or prepurification? 2023;
122. Üstün F, Günay BÖ, Ustabaşioğlu FE, Korkmaz S. The Role of (68) Ga PSMA Imaging in Evaluating Adrenal Lesions in Prostate Cancer Patients. *World J Nucl Med*. 2024 Jun;23(2):103–9.
123. O’Keefe DS, Bacich DJ, Huang SS, Heston WDW. A Perspective on the Evolving Story of PSMA Biology, PSMA-Based Imaging, and Endoradiotherapeutic Strategies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018 Jul;59(7):1007–13.
124. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1626–38.
125. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Apr;77(4):403–17.
126. Gauthaman DK, Luthra K, Lele V. Comparison of Ga-68 PSMA PET/CT and Multiparametric MRI for Initial Detection and Staging of Prostate Cancer. *World J Nucl Med*. 2024 Jun;23(2):79–87.

127. Uçmak G, Sivriköz İA, Selçuk NA, Demirci E, Elboğa U, Türkmen C, et al. Procedur Guideline for Prostate Cancer Imaging: Ga68 PSMA PET/CT. Nukl Tıp Semin. 2020;6(3):370.
128. Vural Topuz Ö, Aksu A. Baseline Ga-68 PSMA PET-Derived Primary Tumor Parameters in Patients with Prostate Cancer and Their Association with Clinical Risk Stratification and Clinicopathologic Features. World J Nucl Med. 2024 Dec;23(4):227–33.
129. Malan N, Vangu MDT. Normal Variants, Pitfalls and Artifacts in Ga-68 DOTATATE PET/CT Imaging. Front Nucl Med Lausanne Switz. 2022;2:825486.
130. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 May 6;67(3):245–53.
131. Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Mehta SS, Kane CJ, et al. Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. J Urol. 2005 Apr;173(4):1126–31.
132. Uçmak G, Sivriköz İA, Selçuk NA, Demirci E, Elboğa U, Türkmen C, et al. Procedur Guideline for Prostate Cancer Imaging: Ga68 PSMA PET/CT. Nukl Tıp Semin. 2020;6(3):370.
133. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. BJU Int. 2008 Jul;102(1):10–4.
134. Gandaglia G, Leni R, Plagakis S, Stabile A, Montorsi F, Briganti A. Active surveillance should not be routinely considered in ISUP grade group 2 prostate cancer. BMC Urol. 2023 Sep 30;23(1):153.
135. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015 Jan 20;33(3):272–7.
136. Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. Nat Rev Urol. 2020 Mar;17(3):177–88.
137. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. J Urol. 2002 Feb;167(2 Pt 2):939–46; discussion 947.
138. Mungovan SF, Carlsson SV, Gass GC, Graham PL, Sandhu JS, Akin O, et al. Preoperative exercise interventions to optimize continence outcomes following radical prostatectomy. Nat Rev Urol. 2021 May;18(5):259–81.

139. Qin Y, Han H, Xue Y, Wu C, Wei X, Liu Y, et al. Comparison and trend of perioperative outcomes between robot-assisted radical prostatectomy and open radical prostatectomy: nationwide inpatient sample 2009-2014. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2020 Oct;46(5):754–71.
140. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):790–6.
141. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct 8;317(15):909–16.
142. Podder TK, Fredman ET, Ellis RJ. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1096:31–47.
143. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 15;104(4):778–89.
144. Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015 Oct;1(7):897–906.
145. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 May 1;56(1):83–8.
146. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 15;104(4):778–89.
147. Patel M, Turchan WT, Morris CG, Augustine D, Wu T, Oto A, et al. A Contemporary Report of Low-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer Using MRI for Risk Stratification: Disease Outcomes and Patient-Reported Quality of Life. *Cancers*. 2023 Feb 20;15(4).
148. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2017 Jun 30;14(7):415–39.
149. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev*. 2021 May 25;42(3):354–73.
150. Kittai AS, Blank J, Graff JN. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists in Prostate Cancer. *Oncol Williston Park N*. 2018 Dec 17;32(12):599–602, 604–6.

151. Ferring Pharmaceuticals. Ferring Pharmaceuticals. 2016 [cited 2024 Sep 18]. Firmagon (package insert). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022201s009lbl.pdf
152. Tan O, Bukulmez O. Biochemistry, molecular biology and cell biology of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Aug;23(4):238–44.
153. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2197–206.
154. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Nov 10;37(32):2974–86.
155. Erdogan B, Kostek O, Bekirhacioglu M. Enzalutamide in prostate cancer, a review on enzalutamide and cancer. *Eurasian J Med Oncol*. 2018;2(3):121–9.
156. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004 Jun 14;90(12):2317–25.
157. Ma L. Clinical Exploration of Immunosuppressants Combined with Abiraterone in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Nurs Res*. 2024 Jun 24;8(5):124–8.
158. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev*. 2021 May 25;42(3):354–73.
159. Magee DE, Singal RK. Androgen deprivation therapy: indications, methods of utilization, side effects and their management. *Can J Urol*. 2020 Feb;27(27 Suppl 1):11–6.
160. Mosca L, Ilari A, Fazi F, Assaraf YG, Colotti G. Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. 2021 Jan;54:100742.
161. Ruiz de Porras V, Font A, Aytes A. Chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: Current scenario and future perspectives. *Cancer Lett*. 2021 Dec 28;523:162–9.
162. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091–103.

163. Vlachostergios PJ, Niaz MJ, Sun M, Mosallaie SA, Thomas C, Christos PJ, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake and Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:630589.
164. Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, Rodrigues DN, Gurel B, Bertan C, et al. Prostate-specific membrane antigen heterogeneity and DNA repair defects in prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;76(4):469–78.
165. Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kumpers C, Ribbat-Idel J, Becker F, et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol.* 2018;8:623.
166. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, Sandhu S, Akhurst T, Iravani A, et al. Dosimetry of (177)Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2019 Apr;60(4):517–23.
167. Wang JH, Kiess AP. PSMA-targeted therapy for non-prostate cancers. *Front Oncol.* 2023;13:1220586.
168. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. (177)Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2017 Aug;58(8):1196–200.
169. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 2009;115(16):3670–9.
170. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):411–22.
171. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. National Cancer Institute. 2024 [cited 2024 Oct 28]. An interactive website for SEER cancer statistics. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>
172. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Dec 3;8(12).
173. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, Warwitz B, Scarpa L, et al. Early dynamic imaging in (68)Ga- PSMA-11 PET/CT allows discrimination of urinary bladder activity and prostate cancer lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 May;44(5):765–75.

174. Sanli Y, Kuyumcu S, Sanli O, Buyukkaya F, İribaş A, Alcin G, et al. Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of 68Ga-PSMAPET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Ann Nucl Med*. 2017 Nov;31(9):709–17.
175. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2016 Nov;57(11):1720–5.
176. Schmuck S, Mamach M, Wilke F, von Klot CA, Henkenberens C, Thackeray JT, et al. Multiple time-point 68Ga-PSMA I&T PET/CT for characterization of primary prostate cancer: value of early dynamic and delayed imaging. *Clin Nucl Med*. 2017;42(6):e286–93.
177. Barakat A, Yacoub B, Homsı ME, Saad Aldine A, El Hajj A, Haidar MB. Role of Early PET/CT Imaging with 68Ga-PSMA in Staging and Restaging of Prostate Cancer. *Sci Rep*. 2020 Feb 17;10(1):2705.
178. Yilmaz U, Komek H, Can C, Altındag S. The role of ((68)Ga)PSMA I&T in biochemical recurrence after radical prostatectomy: detection rate and the correlation between the level of PSA, Gleason score, and the SUV(max). *Ann Nucl Med*. 2019 Aug;33(8):545–53.
179. Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, Akgün E, Gültekin MH, Doğanca T, et al. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun*. 2019 Jan;40(1):86–91.
180. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Akyel R, Nematyazar J, Aygun A, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun*. 2015 Jun;36(6):582–7.
181. Ferda J, Hes O, Hora M, Ferdová E, Pernický J, Rudnev V, et al. Assessment of Prostate Carcinoma Aggressiveness: Relation to (68)Ga-PSMA-11-PET/MRI and Gleason Score. *Anticancer Res*. 2023 Jan;43(1):449–53.
182. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Prostate Cancer [Internet]. 2020 [cited 2024 Oct 25]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
183. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Jun 1;5(6):856–63.
184. Kallur KG, Ramachandra PG, Rajkumar K, Swamy SS, Desai I, Rao RM, et al. Clinical Utility of Gallium-68 PSMA PET/CT Scan for Prostate Cancer. *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India*. 2017 Jun;32(2):110–7.

185. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):926–37.
186. Basha MAA, Hamed MAG, Hussein O, El-Diasty T, Abdelkhalek YI, Hussein YO, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in newly diagnosed prostate cancer: diagnostic sensitivity and interobserver agreement. *Abdom Radiol N Y*. 2019 Jul;44(7):2545–56.
187. Can C, Komek H. Contribution of 5th minute and 2nd hour images to standard imaging in ((68)Ga)PSMA 11 PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2020 Mar;34(3):163–73.
188. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Apr;50(5):1466–86.
189. Perveen G, Arora G, Damle NA, Prabhu M, Arora S, Tripathi M, et al. Can Early Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography Obviate the Need for Postdiuresis Image in (68)Ga-PSMA-HBED-CC Scan for Evaluation of Prostate Adenocarcinoma? *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India*. 2018 Sep;33(3):202–8.
190. Derlin T, Weiberg D, von Klot C, Wester HJ, Henkenberens C, Ross TL, et al. (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *Eur Radiol*. 2016 Dec;26(12):4345–53.