



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

**PROSTAT KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT’NİN
ROLÜ**

DR. KADİR ALPER KÜÇÜKER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ZEYNEP YAPAR**

ADANA-2021



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

**PROSTAT KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'NİN
ROLÜ**

DR. KADİR ALPER KÜÇÜKER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ZEYNEP YAPAR**

ADANA-2021

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Nükleer Tıp ailesine katıldığım ilk günden beri bana iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan, bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen çok değerli hocalarım tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep Yapar, Prof. Dr. Mustafa Kibar ve Prof. Dr. Gülgün Büyükdereli'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca üstümde büyük emekleri bulunan, mesleki ve diğer bir çok alanda kendisinden çok şey öğrendiğim, hoca-öğrenci ilişkisinin yanında bana daima abi-kardeş ilişkisini hissettiren çok değerli hocam Doç. Dr. İsa Burak Güney'e,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, Uzm. Dr. Yasemin Aktar ve tüm Çukurova Nükleer Tıp çalışanlarına,

İlk defa geldiğim Adana'da bana bir an bile yabancılık hissettirmeyen ve sayısız güzel anılar yaşatan tüm Araştırma Görevlisi dostlarıma,

Doğduğum günden beri bana imkanları ölçüsünde her zaman en iyiyi vermeyen çalışan, hayatın her alanında maddi-manevi sürekli arkamda duran, beni büyütüp bugünlere getiren, bize karşı sevgi ve fedakarlıklarını her zaman hissettiren canım annem Esin Küçüker ve mesleki ve diğer konularda kendime örnek aldığım canım babam Dr. Mehmet Küçüker'e, varlığıyla bana güç veren, en iyi arkadaşım, canım kardeşim Hamdi Alpay Küçüker'e,

Eşimle birlikte hayatıma girerek bana her konuda desteklerini ve sevgilerini sonuna kadar veren annem, babam ve ablalarıma,

Hayatıma girdiği günden beri bana sevgisi ile güç veren, en zor koşullarda bile en büyük destekçim olan, eşim olduğu her gün için minnettar olduğum ve gurur duyduğum, varlığı ile bana ilham veren, yol arkadaşım, sırdaşım, canım eşim Dr. Merve Küçüker'e,

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ.....	V
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER.....	VIII
ABSTRACT AND KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Bezi ve Prostat Kanseri.....	3
2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi ve Histolojisi	3
2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi.....	6
2.1.3. Prostat Bezi Fizyolojisi	8
2.1.4. Prostat Bezi Hastalıkları ve Prostat Kanseri	8
2.1.4.1. Prostatit	8
2.1.4.2. Prostatın Nodüler Hiperplazisi.....	9
2.1.4.3. Prostat Bezi Adenokarsinomu	10
2.1.4.3.1 Epidemiyoloji ve Etiyoloji	10
2.1.4.3.2. Patoloji.....	12
2.1.4.3.3. Prostat Kanseri Sınıflaması ve Evreleme Sistemi.....	13
2.1.4.3.4. Prostat Kanseri Tarama ve Klinik Tanı.....	15
2.1.4.3.5. Prostat Kanseri Tedavi.....	20
2.2. PSMA	23
2.3. [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-HBED-CC ([⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11) Üretimi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Hasta Grubu.....	26
3.2. PET/BT Görüntülemesi ve Değerlendirmesi.....	27
3.3. Yanıt Değerlendirme	27
3.2.1. Serum PSA yanıtı.....	27
3.2.2. [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT yanıtı.....	28
3.2.3. Serum PSA düzeyleri ile [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT karşılaştırılması.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR.....	46

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Prostat Kanseri TNM Sınıflaması⁴⁰	13
Tablo 2. Prostat Kanseri'nde EAU risk grupları⁴¹	14
Tablo 3.2014 ISUP Evrelemesi⁴²	15
Tablo 4. Hasta grubunun klinik ve patolojik özellikleri	30
Tablo 5. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'ler öncesinde hasta özellikleri	31
Tablo 6. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT sonuçları ve serum PSA durumunun karşılaştırılması	32
Tablo 7. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT öncesi alınan tedavilerin uyumlu ve uyumsuz çalışmalarda dağılımı	36
Tablo 8. Uyumlu ve uyumsuz çalışmaların etki mekanizmasına göre tedavi gruplarında dağılımı	37
Tablo 9. Serum PSA değerleri ve lezyon bölgelerindeki SUV değerlerinin değişim düzeyleri arasındaki ilişki	37

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Prostat bezi zonal anatomisi	4
Şekil 2. Prostat bezi yerleşimi ve çevre anatomik yapılar	7
Şekil 3. Prostatın Noduler Hiperplazisi	10
Şekil 4. Prostat adenokarsinomunun makroskopik görüntüsü	12
Şekil 5. Prostat adenokarsinomu tanısı alan ve tanı anında serum PSA değeri 5476 ng/ml olan 78 yaşında hastanın loprolid + dosetaksel tedavisi sonrası serum PSA değeri 0,33 ng/ml'ye düşmüştür. Tedavi sonrası çekilen [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntülerinde, prostat bezinde, her iki akciğerde, tüm vücutta lenf nodlarında ve kemik lezyonlarında belirgin regresyon mevcuttur.	33
Şekil 6. Goserelin ve Dosetaksel tedavisine rağmen serum PSA değerinde progresyon saptanması üzerine Kabazitaksel uygulanan 63 yaşında olgunun tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüleri. Serum PSA değerlerinin tedavi sonrasında 382 ng/ml'den 236 ng/ml'ye düşmesine ve biyokimyasal stabil grupta değerlendirilmesine rağmen paraaortik bölge lenf nodları ve iskelet sistemi metastazlarında hem tümör hacmi hem de SUVmax yönünden progresyon (oklar) mevcuttur.	35

KISALTMA LİSTESİ

2-¹⁸F]FDG: 2-¹⁸F]floro-2-deoksi-D-glukoz

¹¹C: Karbon-11

¹⁷⁷Lu: Lutesyum-177

¹⁸F: Flor-18

²²³Ra: Radyum-223

²²⁵Ac: Aktinyum-225

⁶⁸Ga: Galyum-68

⁶⁸Ge: Germanyum-68

⁹⁰Y: İtrium-90

A.: Arteria

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADT: Androjen baskılama tedavisi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CHAARTED: chemohormonal therapy versus androgen ablation randomized trial for extensive disease in prostate cancer

dl: desilitre

DNA: deoksiribonükleid asit

DHT: dihidrotestosteron

EANM: Avrupa Nükleer Tıp Birliği

EAU: Avrupa Üroloji Birliği

EBRT: eksternal beam radyoterapi

EORTC: European organization for research and treatment of cancer

FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi

FOLH1: folat hidrolaz 1

GnRH: Gonadotropin salgılayıcı hormon

GE: General Electric

GS: Gleason skor
HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
IQR: Interquartile range
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
kBq: kilo Bequerel
mCi: mili Küri
ml: mililitre
mKDPK: metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri
mpMRG: multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme
M.: Musculus
MDA: MD Anderson Cancer Center
MRG: manyetik rezonans görüntüleme
ng: nanogram
NaF: florid
PAP: prostatik asit fosfataz
PCA3: prostat karsinojen geni 3
PCWG3: prostat kanseri çalışma grubu 3
PERCIST: PET response criteria in solid tumors
PET: pozitron emisyon tomografi
PET/BT: pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi
PHI; prostat health index
PNH: prostatın nodüler hiperplazisi
PSA: prostat spesifik antijen
PSMA: prostat spesifik membran antijeni
radio-HPLC: radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografi
radio-TLC: radyo-ince tabaka kromatografisi
RANKL: receptor activator of NF-KB ligand
RECIST: response evaluation criteria in solid tumors
SD: standart sapma
SPECT: tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SUVmax: maksimum standardize edilmiş tutulum değeri
SUVmean: ortalama standardize edilmiş tutulum değeri

TNM: tümör, nod, metastaz

TRUS: transrektal ultrasonografi

USG: ultrasonografi



ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER

ÖZET

Prostat Kanserinde Sistemik Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'nin Rolü

Amaç: EAU ve EANM tarafından 2020 yılında yayınlanan PSMA temelli PET/BT'de yanıt değerlendirme kriterlerinin serum PSA değerlerindeki değişimle karşılaştırılarak incelenmesi ve yanıt değerlendirmesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi.

Gereç ve Yöntem: Prostat adenokarsinomu tanısı ile sistemik antiandrojenik, kemoterapötik ya da radyonüklid tedavi alan, Ekim 2018-Mart 2021 arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'nde [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT çekilen ardışık 50 hastanın tedavi öncesi ve sonrası çekilen 100 görüntüsü yayınlanan yanıt kriterlerine göre retrospektif ve karşılaştırmalı olarak incelendi. Bulgular ile PET/BT görüntülemeleri sırasında ölçülen serum PSA değerleri karşılaştırıldı. Serum PSA değerinin % 25 ve üzeri artışı biyokimyasal progresyon, % 50 ve daha fazla azalışı ya da <2 ng/ml oluşu biyokimyasal regresyon, bunların dışındaki değerler için biyokimyasal stabil hastalık olarak kabul edildi. Serum PSA değerleri ve PET/BT sonuçları arasındaki uyum istatistiksel olarak Gamma katsayısı ile incelendi. Alınan tedaviler ve kastrasyon direnç durumu uyumlu ve uyumsuz grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca lezyon bölgelerinin SUV değerleri ve serum PSA değişim düzeyleri arasındaki korelasyon da istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Yanıt değerlendirmede serum PSA değerleri ile [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT bulguları arasında yüksek uyum saptanmış olup Gamma katsayısı 0,84 bulunmuştur. Alınan tedaviler ve kastrasyon direnci varlığı açısından uyumlu ve uyumsuz gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serum PSA değerleri ile prostat bezi SUV değerlerinde düşük düzeyde, serum PSA ile metastatik lenf nodu ve kemik SUVmax değerleri arasında orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: Yayınlanan kriterlere göre yapılan PSMA PET/BT değerlendirmesi, alınan tedaviler ve kastrasyon direnç durumundan etkilenmeden serum PSA düzeyleri ile yüksek düzeyde uyum göstermektedir. Literatürdeki mevcut verilere ve bulgularımıza göre bu kriterler prostat kanserinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde serum PSA düzeyleri ile desteklenerek kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, prostat spesifik antijen, PET tarama, 68Ga-PSMA

ABSTRACT AND KEYWORDS

ABSTRACT

The Role of [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Evaluating Therapy Response of Systemical Therapies in Prostate Cancer

Purpose: To investigate the therapy response criteria for PSMA based PET/CT that published by EAU and EANM in 2020 by comparing with alterations of serum PSA values and determine the factors affecting therapy response evaluation with PSMA based PET/CT.

Material and Method: A hundred [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT scan that were acquired before and after therapy of consecutive 50 patients who received systemical antiandrogenic, chemotherapeutic or radionuclide therapy for prostate adenocarcinoma and were referred to Cukurova University Balcali Hospital Nuclear Medicine Department were evaluated retrospectively according to the published response criteria. The results of scans were compared with alteration of serum PSA values. An increase of 25% and above of serum PSA level was accepted as biochemical progression, a decrease of 50% or more or below 2 ng/ml as biochemical regression and as biochemical stable disease for between this range. The concordance between PET/CT results and serum PSA values was evaluated statistically with Gamma coefficient. The datas such as received therapies and castration resistance status were compared statistically between concordant and discordant group. In addition, the correlation between alterations of SUV values of lesion sites and serum PSA values were compared statistically.

Results: A high concordance was found between [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT results and serum PSA values and 0,84 of Gamma coefficient was obtained. Between concordant and discordant group, statistically signifciant difference was not found in terms of recieved therapies and castration resistance status. Statistically significant low correlation was found between serum PSA changes and prostate SUV values, and statistically significant modarate correlation was found metastatic lymph node and bone SUVmax values.

Conclusion: The therapy response evaluation of PSMA PET/CT according to the published criteria shows high concordance with serum PSA values without being affected by received therapies or castration resistance. This criteria can be used with contribution of serum PSA values in therapy response of prostate cancer according to the our results and the literature datas.

Key words: prostate cancer, prostate spesific antigen, PET scan, 68Ga-PSMA

1. GİRİŞ

Prostat adenokarsinomu, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü olup erkeklerde en sık ölüme yol açan kanser türleri arasında beşinci sırada yer alır. 2018 yılında tüm dünyada yaklaşık 1.3 milyon kişi tanı alırken prostat kanserine bağlı ölüm sayısı yaklaşık 359.000 olarak hesaplanmıştır.¹ ABD verilerine göre 5 yıllık ortalama sağkalım yaklaşık % 97,8 düzeyindedir. Tanı anında sadece prostat bezine lokalize ya da bölgesel lenf nodlarına yayılmış hastalık durumunda ise bu oran % 100'e ulaşmaktadır.² Bu nedenle tanı anında hastanın serum PSA değeri, Gleason skoru ve görüntüleme yöntemleri ile hastalığın evresinin ve risk durumunun belirlenmesi prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. D'Amico Risk Sınıflamasına göre³ düşük ve orta riskli hastalarda ağırlıklı olarak aktif izlem veya prostatektomi, eksternal radyoterapi ya da brakiterapi gibi lokal tedaviler kullanılırken, yüksek riskli hastada lokal tedavilere ek olarak eğer metastaz varsa sistemik birinci basamak ADT verilebilmektedir.⁴ Kastrasyon duyarlı metastatik hastalıkta sistemik antiandrojenik ajanların yanında dosetaksel ya da abirateron kullanımı önerilmekte ve bu ajanlar sağkalımı önemli ölçüde arttırmaktadır.^{5,6} Kastrasyona direnç gelişmiş metastatik hastalıkta ise ülkemizde abirateron, dosetaksel, kabazitaksel, enzalutamid, kemik metastazlarına yönelik ²²³Ra gibi seçenekler yer almaktadır. Kastrasyon dirençli metastatik hastalık tedavisinde kullanılan bu seçenekler, önceki alınan tedaviler, hastanın performans durumu, komorbiditeleri ve hastalığın yaygınlığına göre aşamalı olarak belirlenmektedir.⁵ [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, geçtiğimiz 10 yıl içinde bir çok merkezde kullanılmaya başlanan ve prostatik hücrelerde artan PSMA ligand ekspresyonu sayesinde hedef hücreye bağlanıp beta ışıması ile sitotoksik etki oluşturan bir radyonüklid ajandır. 2021 yılının Şubat ayında yayınlanan randomize Faz 2 klinik çalışmaya göre kabazitaksel endikasyonu olan hastalarda kabazitaksel yerine [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 verildiğinde daha iyi biyokimyasal yanıt (PSA'da en az % 50 düşüş ¹⁷⁷Lu ve kabazitaksel için sırasıyla; % 66-% 37, p<0,0001) ve daha az yan etki (¹⁷⁷Lu ve kabazitaksel için sırasıyla; % 33-% 53) elde edilmiştir.⁷ Bu nedenle, kastrasyon dirençli hastalıkta [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 tedavisinin önemi artmakta ve aşamalı tedavi algoritmasında etkili bir seçenek olarak yerini sağlamlaştırmaktadır.

PSMA bir tip 2 transmembran proteini olup prostat kanseri hücrelerinde ekspresyonu hedef dışı hücrelere göre 100 ila 1000 kat artmıştır. Kanser hücrelerinin PSMA ekspresyonu kastrasyon direncinin oluşması ve evrenin ilerlemesiyle artış göstermektedir.⁸ Son yıllarda üre bazlı PSMA inhibitörüne bağlanmış pozitron emisyonu yapan ⁶⁸Ga ile PET/BT görüntüleme prostat kanserinin tanı ve takibinde oldukça geniş bir yer kazanmıştır. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11'in hem primer evrelemede hem de biyokimyasal rekürrens durumundaki yeri geniş hasta serileri ile araştırılmış ve düşük serum PSA değerlerinde bile yüksek tanısal oranlar saptanmıştır.⁹ Ancak literatürde PSMA PET/BT'nin sistemik tedavilerin yanıtındaki yerinin değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlı olup halen tedavi yanıtı için ortaya koyulmuş kesin kriterler bulunmamaktadır. Bu belirsizliği gidermek adına, EANM ve EAU işbirliğiyle 2020 yılında Hollanda'da bir panel düzenlenmiş ve tüm dünyadan Prostat Kanseri üzerine uzmanlaşmış katılımcılarla bir ortak metin yayınlanmıştır. Bu metinde hücrelerin PSMA ekspresyonlarının alınan tedavilere göre değişimleri hakkında yeterli kanıt olmamakla birlikte hastaların kabaca tedaviye yanıt verenler (tam yanıt, parsiyel yanıt ve stabil hastalık) ve vermeyenler (progresif hastalık) olarak ikiye ayrılması, tam yanıtın; hedef lezyonlarda hiç tutulum olmaması, parsiyel yanıtın; tutulum ve hacimde % 30'dan fazla azalma olması, stabil hastalığın; yeni lezyon olmaksızın tutulum ve hacmin $\pm \leq$ % 30 aralığında olması, progresif hastalığın; ≥ 2 yeni lezyon eklenmesi veya tutulumda % 30'dan fazla artış olması olarak kabul edilmesi yer almaktadır.¹⁰

Bu çalışmamızda antiandrojenik ve diğer sistemik tedavilerin uygulandığı hastalarda, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'nin tedavi yanıtındaki rolünü, önerilen kriterler ışığında tümör belirteci olan serum PSA değerlerindeki değişim ile karşılaştırarak değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

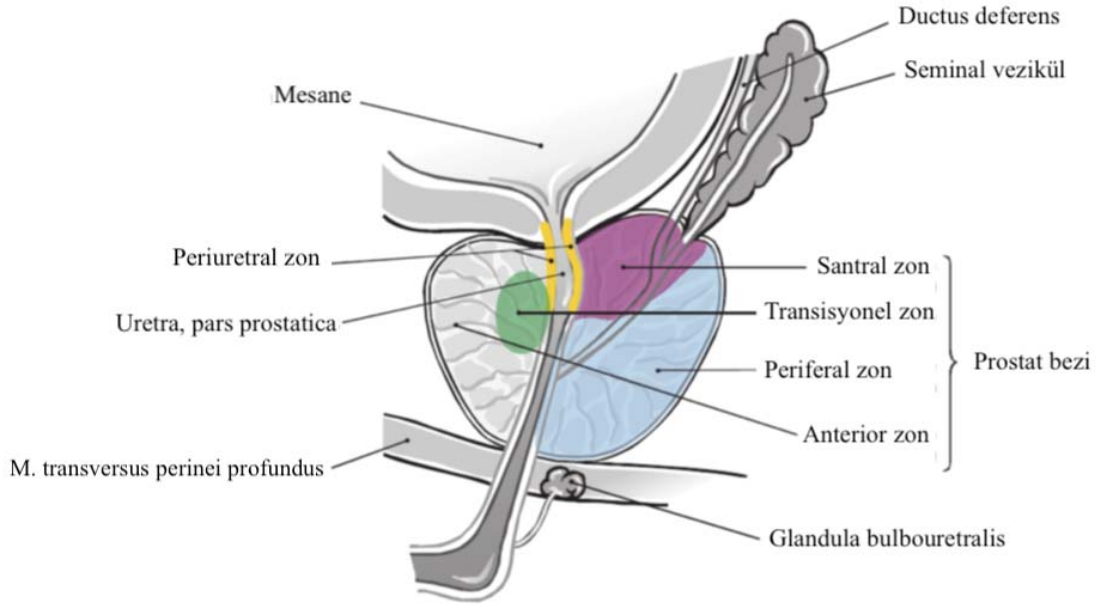
2.1. Prostat Bezi ve Prostat Kanseri

2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi ve Histolojisi

Fetüs gelişiminin 4 ile 7. haftaları arasında kloak, önde ürogenital sinüs, arkada anal kanal olmak üzere 2 bölüme ayrılır. Ürogenital sinüsün üst ve en büyük parçası mesaneyi oluşturur. Orta ve nispeten daha dar olan pelvik kesimi ise erkeklerde prostat bezini ve üretranın membranöz parçasını meydana getirir. Ürogenital sinüsün daha kaudal yerleşimli fallik parçası ise genital yapıları oluşturur. Her iki cinsiyette de üretra epiteli endodermden, bunu çevreleyen bağ doku ve düz kas yapıları viseral mezodermden gelişir. 3. ayın sonunda prostatik üretra bölünmeye ve çevre mezenşime doğru büyümeye başlar. Erkeklerde bu yapı prostat bezini meydana getirir¹¹.

Prostat bezinin temel fonksiyonu seminal sıvının oluşumuna katkıda bulunan şeffaf, hafif alkali bir sıvı salgılamaktır. Bez mesanenin altında prostatik üretra çevresinde yerleşimlidir. Prostat bezi içinde, içte bir mukozal tabaka, arada bir submukozal tabaka ve asıl prostatik bezleri içeren periferik tabaka olmak üzere 3 katmandan oluşan yaklaşık 30-50 adet tübüloalveolar bez bulunmaktadır. Mukozal tabaka bezleri direkt üretraya salgı yaparken, diğer iki tabaka üretranın posterior duvarındaki krista üretralis her iki yanında yerleşimli prostatik sinüslere açılır¹².

Yetişkin prostat parankimi anatomik ve klinik olarak dört bölgede incelenir: (Şekil 1)¹³.



Şekil 1. Prostat bezi zonal anatomisi

- **Merkezi zon:** Prostat bezinin içinden geçen ejakülatuar kanalı çevrelemekte olup bezin yaklaşık % 25'ini oluşturur. Bu kısım hem karsinoma hem de enflamasyona daha dirençlidir. Diğer zonlara göre bu zonun daha belirgin ve hafif bazofilik sitoplazma ve komşu hücrelerden farklı seviyede nükleus gibi ayırt edici özellikleri vardır.
- **Periferik zon:** Bezin yaklaşık % 70'ini oluşturur. Merkezi zonü çevreler ve bezin posterior ve lateralini kaplar. Prostat kanserlerinin çoğu bu bölgeden kaynaklanmaktadır. Ayrıca enflamasyona en yatkın yerdir. Bu bölge rektumdan dijital muayene ile palpe edilebilmektedir.
- **Transisyonel zon:** Prostatik üretrayı çevrelemekte olup bezin yaklaşık % 5'ini oluşturur. Mukozal bezleri içermektedir. Yaşlı bireylerde bu zonun parankimal hücreleri aşırı bölünmeyle nodüler kitleler meydana getirir ve üretraya bası yapabilir. Bu durum BNH olarak adlandırılır.
- **Periüretal zon:** Mukozal ve submukozal bezleri içerir. BNH'nın ileri evrelerinde bu zon da büyüme gösterip üretral bası artışına ve mesanede daha fazla idrar retansiyonuna neden olabilir.

Ek olarak fibromuskuler stroma prostat bezinin anteriorunda bulunmakta olup yüksek miktarda düz kas lifi içeren düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşur¹².

Her bir prostat zonu içerisinde bez epiteli genellikle tek katlı prizmatiktir. Ancak yer yer tek katlı kübik, yassı ya da bazen yalancı çok katlı epitel bulunabilmektedir. Özellikle yaşlı erkeklerde alveollerde çeşitli şekillerde ve yer yer 2 mm'ye ulaşan prostat taşları (corpora amylacea) içerir. Bu taşlar kısmen kalsifiye olabilmekle birlikte konsantrik lameller içeren cisimcikler şeklinde görünürler. Hücre fragmanlarının etrafında salgı materyallerinin çökmesi ile oluştukları inanılmaktadır.

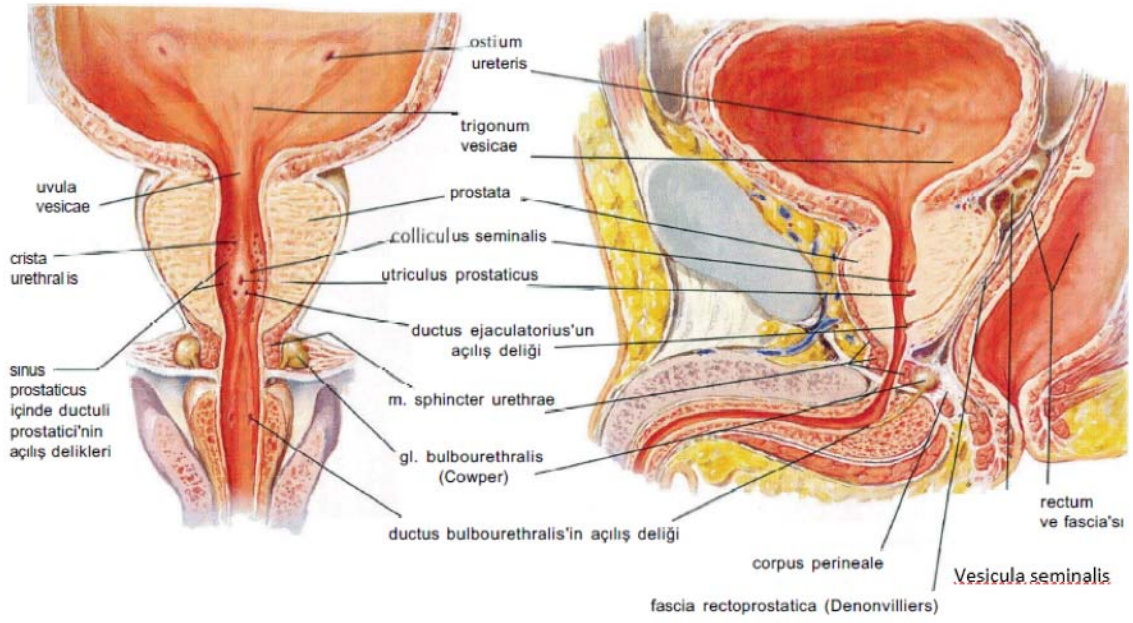
Bez epiteli, testosteron ve adrenal androjenler gibi seks hormonları tarafından etkilenebilir. Bu hormonlar sekretuar hücrelere giderek 5 α -redüktaz enzimi ile DHT'a dönüştürülürler. DHT, testosteronun yaklaşık 30 kat fazla potent formudur. DHT'un androjen reseptörüne bağlanması sonucu hedef hücrelerde spesifik gen transkripsiyonlarında artma ya da azalma gerçekleşir. DHT, prostat epitelinin büyümesini ve prostat kanserinde proliferasyonu ve büyümeyi stimüle eder¹².

Prostat bezi epitel hücreleri, PSA, PAP, fibrolizin ve sitrik asit olmak üzere birkaç enzim üretmektedir¹².

- **PSA:** 33-kilodaltonluk bir serin proteazdır. Normal koşullarda PSA, prostatik bez alveollerinin içine salgılanmakta ve sonuçta seminal sıvının yapısına katılmaktadır. PSA ağırlıklı olarak prostatik salgı verildiğinden, sağlıklı bir bireyin kanında düşük düzeyde PSA saptanır. Ancak prostat kanserlerinde yüksek miktarda PSA üretilir ve serum PSA konsantrasyonu artar. Bu nedenle yüksek serum PSA değerleri prostat kanser hücresi aktivitesi ile direkt olarak ilgilidir ve PSA prostat kanseri tanısı ve takibinde önemli bir tümör belirteçidir. Ancak prostatit ve BNH gibi benign durumlarda da serum PSA düzeyinin artabileceği bilinmelidir.
- **PAP:** Prostat bezi epitelinin büyümesini ve metabolizmasını düzenleyen bir enzimdir. Metastatik prostat kanserli hastalarda kan düzeyi yükseldiği için PSA'ya alternatif olarak kullanılmaktadır.
- **Fibrolizin:** Semeni akışkan hale getiren bir proteindir.

2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi

Prostat bezi erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Yaklaşık 3 cm yüksekliğinde, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında iri bir kestane büyüklüğünde olan bu organ yetişkinlerde yaklaşık 20 gr ağırlığındadır. Yaşlılarda 150 gr'a kadar çıkabilir. Pelvis boşluğunda, symphysis pubica'nın arka tarafında, rektumun önünde, diafragma ürogenitale'nin yukarısında ve mesanenin aşağısında bulunur. Prostat bezinin basis prostatae denilen tabanı, apex prostatae denilen bir tepesi ile facies anterior, facies posterior ve facies inferolateralis denilen üç yüzü bulunur. Basis prostatae, bezin taban kısmı olup büyük bölümü mesane duvarına yapışıktır. Buraya mesanenin boyun kısmı oturur. Apex prostatae aşağıda bulunan tepe kısmı olup diafragma ürogenitale'nin üst yüzüne oturur⁴. Prostat bezinin anatomik yerleşimi Şekil 2'de gösterilmiştir¹³. Prostat bezi esas olarak a. iliaca interna'nın dalları olan a. vesicalis inferior ve a. rectalis media'dan beslenir. Prostat'tan çıkan venler prostat bezinin alt ve yan kesimlerinde plexus venosus prostaticus denilen bir ağ oluşturur. Plexus prostaticus'un drenajı v. iliaca interna'ya olur. Ayrıca plexus vesicalis ve plexus vertebralis ile de bağları vardır. Prostat bezinin lenf drenajı başlıca nodi iliaca interni ve nodi sacrales'e olur. Arka bölümden ayrılan bir kısım lenf damarları, mesanenin lenf damarları ile birlikte nodi ilaca externi'ye açılır. Prostat bezinin parasempatik sinir lifleri n. splanchnici pelvici'den (S2-4), sempatik sinir lifleri ise plexus hypogastricus inferior'dan (L1-2) gelir¹⁴.



Şekil 2. Prostat bezi yerleşimi ve çevre anatomik yapılar

Prostat bezini dıştan capsula prostatica denilen fibröz bir kapsül sarar. Ancak bu yapı gerçek bir fibröz kapsül olmayıp nörovasküler yapı içeren viseral fascia yapısındadır. Capsula prostatica, bez içine uzanarak bez dokusunun 30-40 lopçuğa ayırır. Bu lopçukların kanalları bazılarında birleşerek, bazılarında direkt olarak yaklaşık 15-20 delikle bazıları colliculus seminalis üzerine bazıları da bu kabartının yanlarındaki sinus prostaticus'ya açılır. Capsula prostatica'nın dışında fascia pelvica'nın organlar üzerindeki devamı olan gevşek bir tabaka (fascia subserosa) bulunur. Fascia subserosa ve capsula prostatica arasında plexus venosus prostaticus denilen bir ven ağı bulunur. Capsula prostatica'nın ön tarafına lig. puboprostaticum tutunur. Alt tarafı m. sphincter urethrae, m. transversus perinei profundus ve centrum tendineum perinei'nin derin yüzlerine oturur. M. levator ani'nin en medialde bulunan lifleri prostatın altından geçer ve m. levator prostatae adını alır¹⁴.

Prostat kısmen tubuloalveolar bezlerden (substantia glandularis), kısmen de bu bezin arasını dolduran ara dokudan yapılmıştır. Prostat bezleri kanallarında bir miktar salgı depo ederler ve ejakulasyon sırasında ara dokuda bulunan kasların kasılmasıyla bu salgıları üretraya akıtırlar. Prostatın ara dokusu substantia muscularis, çok miktarda düz kas lifleri ve elastik lifler içerir. Bunun yanı sıra prostatik üretrada mukoza altında bulunan

düz kas lifleri boşaltıcı kanalların son kısımlarını sararlar ve salgının üretraya geçmesini engellerler. Ejakulasyon sırasında hem ara dokuda bulunan kas lifleri kasılır hem de uretra mukozası altındaki kas lifleri gevşer. Bu şekilde prostatik salgılar üretraya geçer ve semene katılır. Prostat salgısı semenin yaklaşık % 20'sini oluşturur (3-5 ml)¹⁴.

2.1.3. Prostat Bezi Fizyolojisi

Prostat bezi, kalsiyum, sitrat iyonu, fosfat iyonu, pıhtılaşma enzimleri ve fibrinolizin içeren, ince süte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vas deferens ile eşzamanlı olarak kasılır. Böylece prostat sıvısı semene eklenir. Prostat sıvısının hafif alkali özelliği ovumun başarılı bir şekilde döllenmesine yardımcı olur. Çünkü hem vas deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığı sebebiyle hem vajinal salgılar asidik özelliktedir. Sperm, ortam pH'ı 6-6.5 aralığına ulaşana dek aktivite göstermez. Bu nedenle prostat sıvısı ortamı nötralize ederek spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini artırır¹⁵.

2.1.4. Prostat Bezi Hastalıkları ve Prostat Kanseri

2.1.4.1. Prostatit

Prostatit, prostat bezinin iltihabıdır. Prostatit akut ya da kronik olabilir. Akut bakteriyel prostatitin sebebi Escherichia coli ve üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan diğer gram negatif basillerdir. Akut prostatit sırasında çoğunlukla üretra veya mesane enfeksiyonu vardır. Bu vakalarda mikroorganizmalar prostata doğrudan yayılım ya da kan damarları yoluyla ulaşabilir. Kronik prostatit, akut prostatit ataklarını takiben ya da öncesinde enfeksiyon atakları olmadan kendiliğinden gelişir. Kronik prostatitlerin bir kısmında akut olanları gibi bakteri izole edilebilmektedir ve buna kronik bakteriyel prostatit adı verilir. Kalanlarında ise prostat sıvısında lökosit artışı bulunmasına rağmen bir bakteriyel ajan ayırt edilemez ve kronik abakteriyel prostatit olarak değerlendirilir. Gonokoksik olmayan üretrit patogeneğinde kronik abakteriyel prostatit'e de yol açabilen Chlamydia trachomatis ve Ureaplasma urealyticum rol oynamaktadır.

Akut prostatit klinikte dizüri, sık idrar yapma, bel altında ağrı, tam lokalize edilemeyen suprapubik ya da pelvik ağrı ile karşımıza gelir. Ateş ve lökositoya ek olarak prostat bezi büyümüş ve ağrılı olabilir. Kronik prostatit çoğunlukla asemptomatik olsa bile, üriner kanal enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalara kaynaklık edebilir. Bu nedenle kronik prostatit erkeklerdeki tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının en önemli sebeplerinden biridir¹⁶.

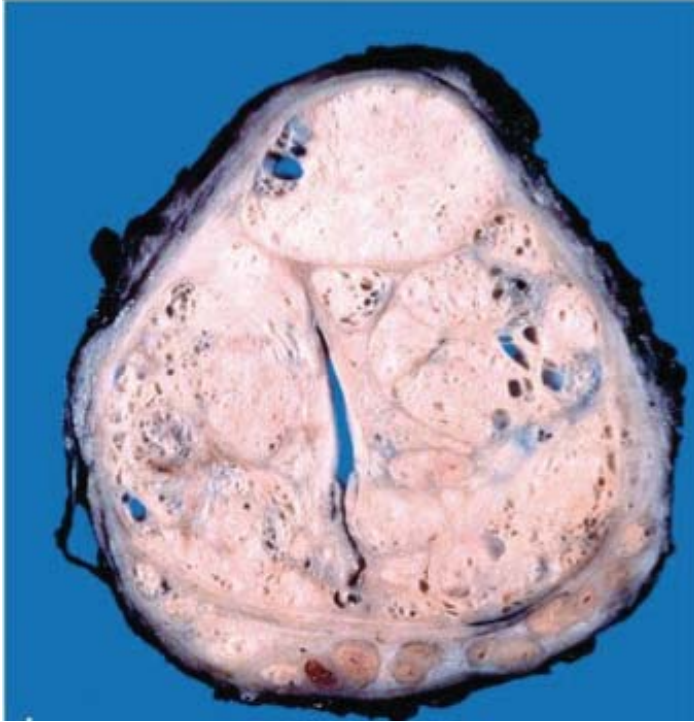
2.1.4.2. Prostatın Nodüler Hiperplazisi

Prostat bezinde farklı proliferatif özelliklere sahip bölgeler mevcuttur. Hiperplastik lezyonlar daha çok transisyonel ve santral bölgelerden meydana gelirken karsinomaların büyük bölümü periferik bölgeden çıkar. Glandüler ve stromal hiperplazi de denilen Nodüler Hiperplazi prostatın son derece yaygın bir patolojisidir. Kırklı yaşlarda erkeklerde yaygın olarak bulunur ve seksenli yaşlarda kadar görülme sıklığı %90'lara ulaşır. Prostat hiperplazisi hem glandüler hem de stromal yapıların proliferasyonu ile karakterize olup bezin büyümesi üriner sistem obstrüksiyonuna yol açmaktadır. Prostatın Nodüler Hiperplazisi ile eşanlamlı kullanılan "benign prostatik hipertrofi" lezyonun bir hipertrofiden ziyade hiperplazi olması nedeniyle yanlış bir isimlendirmedir¹⁶.

Nodüler hiperplazinin gelişiminde androjen reseptörünün rolü olduğu düşünülmektedir. Puberte öncesi kastre edilen veya genetik ya da iatrojenik olarak androjen yolakları baskılanmış erkeklerde nodüler hiperplazi oluşmaz. 5 α -redüktazın etkisiyle ortaya çıkan ve potent bir androjen olan DHT ve metaboliti 3 α -androstanediol dokuda büyüme faktörlerini arttırarak nodüler hiperplaziye yol açan en önemli hormonal uyarıcılardır. Bu nedenle bu hastalara tedavide 5 α -redüktaz inhibitörleri verilir. Nodüler hiperplazisi olan hastaların ancak % 10'unda klinik belirti görülür. Hastalar genelde alt üriner yol obstrüksiyonuna bağlı idrar başlangıcında ya da akşında zorluk, mesanenin ağrılı şişmesi, sık ve gece işemeleri, idrar sıkışıklığı hissi ve hidronefroz ile sonuçlanabilecek tam idrar yolu obstrüksiyonu ile gelebilirler. Mesanede rezidü idrar varlığı ve kronik obstrüksiyon enfeksiyon riskini artırır¹⁶.

Makroskopik kesitlerde ağırlıklı olarak santral veya transisyonel zonda yerleşmiş, solid/kistik (genişlemiş glanduler elemanlar) alanlar içeren, iyi sınırlı, kesit yüzeyinden

taşan nodüler elemanlar olarak saptanır. Üretra sıklıkla basıya baēlı ince bir yarık şeklinde görülür. Mikroskopik olarak hiperplazik nodüller proliferasyon gösteren deēişen oranlarda glandüler ve fibromusküler stroma elemanlarından oluşur. Glandüler lümen sıklıkla koyulaşmış corpora amylacea adı verilen proteinokazeöz salgı materyali içerir. Nodüler hiperplazinin ilerlemiş vakalarında infarktüs alanlarına sıkça rastlanır ve komşu bezlerde skuamöz metaplazi odaklarıyla birlikte¹⁶ (Şekil 3¹⁷).



Şekil 3. Prostatın Noduler Hiperplazisi

2.1.4.3. Prostat Bezi Adenokarsinomu

2.1.4.3.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji

2.1.4.3.1.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri insidansı dünyada deēişik coērafi bölgelerde farklılıklar göstermekte olup en sık Yeni Zelanda/Avusturalya bölgesi ile Kuzey Amerika’da

görülmektedir. Bu bölgelerdeki görülme sıklığının nedeninin uzamış yaşam süresi ve yaygın serum PSA testi olduğu düşünülmektedir^{18,19}. Prostat kanserinden ölüm oranları bölgelere göre nispeten daha az farklılık gösterse de Afrika kökenli erkeklerde yüksek, Amerika Birleşik Devletleri'nde orta düzeyde ve Asyalılarda düşük olduğu saptanmıştır¹⁸.

2.1.4.3.1.2 Etyoloji

Aile öyküsü veya etnik kökenin artmış prostat kanseri insidansı ile ilişkisi hastalığın genetik bir temelini olduğunu düşündürmektedir. Akrabalarda üç veya daha fazla prostat kanseri ya da en az iki erken başlangıçlı (55 yaş altı) prostat kanseri varlığı olarak tanımlanan kalıtsal prostat kanseri ancak hastaların % 9'unda görülmüştür. Kalıtsal prostat kanseri kalıtsal olmayanlara göre 6-7 yıl daha erken ortaya çıkmakla birlikte hastalık agresifliği ya da klinik gidiş yönünden farklı değildir²⁰⁻²².

Her geçen gün kalıtsal olmayan prostat kanseri olan hastalarda germ hücre mutasyonlarına yönelik çalışmalar artmaktadır. 692 metastatik prostat kanseri hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların % 11.8'inde DNA onarım geni mutasyonu saptanmıştır. Mutasyonlar sırasıyla en sık BRCA2 (% 5.3), CHEK2 (% 1.9), ATM (% 1.6), BRCA1 (%0.9), RAD51D (% 0.4) ve BALB2 (%0.4) genlerinde izlenmiştir. Ayrıca germ hücre mutasyonları metastatik hastalarda lokalize hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur²³. Öte yandan BRCA2 geni bazı çalışmalarda daha yüksek prostat kanser insidansı, daha erkek tanı yaşı ve daha agresif klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur. BRCA1 geninin ise prostat kanserindeki yeri halen açık değildir^{24,25}.

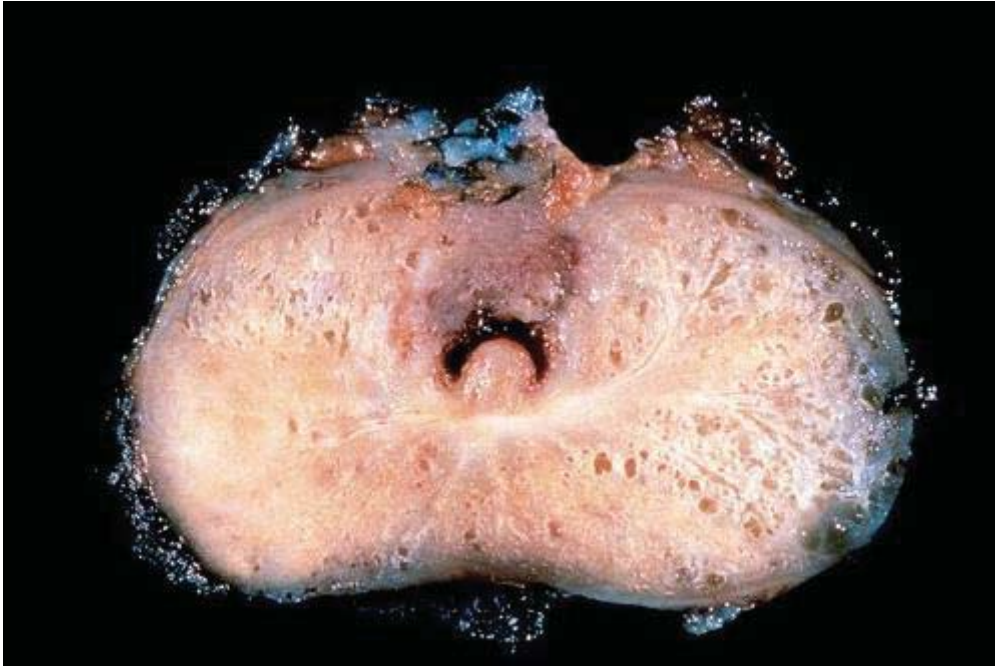
Literatürde hiperplazik prostat bezine sahip hastalarda kullanılan 5 α -redüktaz inhibitörlerinin prostat kanserini önleyici ya da geciktirici etkisi gösterilmiştir²⁶⁻²⁸. Ancak bu ajanlar hem yan etkileri hem de yüksek riskli prostat kanseri ile ilişkileri nedeniyle (Gleason skor $\geq$ 8) dikkatli kullanılmalıdır²⁷.

Testosteron takviyesi alan hipogonadal hastalarda ve daha düşük serum serbest testosteron düzeyleri saptanan olgularda prostat kanseri riski daha düşük bulunmuştur^{29,30}. Bunun yanında kellik, gonore öyküsü, gece vardiyasında çalışma, sigara içimi, yüksek kadmiyum maruziyeti, human papilloma virüs-16 pozitifliği yüksek prostat kanseri riski ile ilişkili bulunan diğer faktörlerdir³¹⁻³⁶. Ultraviyole ışın maruziyeti,

sünnet ve sık ejakülasyon (ayda ≥ 21) ise düşük prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur³⁷⁻³⁹.

2.1.4.3.2. Patoloji

Prostat kanserinin %70-80'i dıştaki periferik zonlardan köken alır. Bu nedenle parmakla rektal muayene ile sert nodüller olarak tespit edilebilirler. Prostatik üretraya olan mesafelerinin uzak olması sebebiyle üretral obstrüksiyona daha az neden olurlar. Makroskopik kesitlerde sert, beyaz-gri renkte, çevre yapıları infiltre eden lezyonlar olarak görülürler (Şekil 4¹⁷). Lokal olarak ilerleyen kanserler, seminal veziküller ile prostatik üretra üzerinden mesaneye invazyon yapabilirler. Mikroskopik olarak prostat kanserleri çoğunlukla farklı derecede farklılaşma gösteren "adenokarsinomlar" dır. Neoplazili bezler belirgin nükleoluslu tek sıralı kübik hücrelerle döşelidir. Hiperplazik ya da normal bezlerden farklı olarak bazal hücre tabakası bulunmaz. Artan derecelerde anaplazili düzensiz glandüler yapılar, papiller ya da kribriform şekilli epitelyal yapılar ve ileri vakalarda kötü differansiye hücre tabakaları mevcuttur.¹⁶



Şekil 4. Prostat adenokarsinomunun makroskopik görüntüsü

2.1.4.3.3. Prostat Kanseri Sınıflaması ve Evreleme Sistemi

Kanser sınıflama ve evreleme sistemleri, dünya çapında farklı merkezlerdeki olguları homojen olarak değerlendirmeyi sağlayarak benzer özelliklere sahip hastalara benzer tedavi yaklaşımları uygulanmasına olanak tanır. Prostat kanseri evrelemesi için en güncel haliyle 2017 yılında yayımlanan TNM Sınıflaması (Tablo 1) ve EAU risk grubu sınıflaması (D'Amico Risk Sınıflaması) (Tablo 2) kullanılmaktadır. Bunlardan EAU risk grubu sınıflaması radikal prostatektomi ya da EBRT sonrası biyokimyasal nüks riskini ortaya koymaktadır.

Tablo 1. Prostat Kanseri TNM Sınıflaması⁴⁰

T - Primer Tümör (dijital rektal muayeneye bağlı evreleme)		
TX		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümör kanıtı yok
T1		Palpe edilemeyen tümör
	T1a	Rezeke edilen dokunun % 5'i ve daha azında rastlantısal olarak tümör saptanması
	T1b	Rezeke edilen dokunun % 5'inden fazlasında rastlantısal olarak tümör saptanması
	T1c	İğne biyopsisi le saptanan tümör (artmış PSA yüksekliği nedeniyle)
T2		Prostata sınırlı palpe edilebilen tümör
	T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azında sınırlı
	T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını kaplıyor
	T2c	Tümör her iki lobu kaplıyor
T3		Tümör prostat kapsülüne yayılmış
	T3a	Kapsül dışına yayılım (tek ya da iki taraflı)

	T3b	Seminal veziküllere yayılım
T4	Tümör seminal vezikül dışındaki komşu yapılara fikse ya da invaze görünümde: eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, ve/veya pelvik duvar	
N - Bölgesel (pelvik) Lenf Nodları ¹		
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var	
M - Uzak Metastaz ²		
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	
	M1a Bölgesel olmayan lenf nodlarına	
	M1b Kemiklere	
	M1c Diğer alanlara	

¹0.2 cm'den büyük olmayan metastazlar pNmi olarak değerlendirilir.

²Birden fazla odak mevcutsa pM1c olarak isimlendirilir.

Tablo 2. Prostat Kanseri'nde EAU risk grupları⁴¹

Tanım			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	Herhangi bir PSA değeri
ve GS < 7 (ISUP grade 1)	veya GS 7 (ISUP grade 2-3)	veya GS > 7 (ISUP grade 4-5)	Herhangi bir GS (herhangi bir ISUP)
ve cT1-2a	veya cT2b	veya cT2c	cT3-4 veya cN+
Lokalize			Lokal ileri evre

2005 ISUP modifiye Gleason Skoru, biyopsi ile tanı koyulmuş prostat kanseri materyalinde en yaygın olan ve ikinci yaygın olan morfolojik görünümünün (aralarına + işareti koyularak yazılır) toplanması ile elde edilir. 2014 yılında ISUP, prostat kanseri evrelerini Gleason skorları baz alarak 1’den 5’e gidecek şekilde sınıflandırmıştır (Tablo 3).

Tablo 3.2014 ISUP Evrelemesi⁴²

Gleason skoru	ISUP evresi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

2.1.4.3.4. Prostat Kanseri Tarama ve Klinik Tanı

2.1.4.3.4.1. Prostat Kanseri Tarama

2019 yılında Avrupa Üroloji, Nükleer Tıp, Onkoloji, Radyoloji ve Radyasyon Onkolojisi derneklerinin ortak olarak oluşturduğu Prostat Kanseri Rehberine göre, tarama ve erken tanı sürecinde hastalara potansiyel yarar ve riskler anlatılmalı ve süreç bilgileri ve onamları dahilinde yürütülmelidir. Taramada temel olarak dijital rektal muayene ile kombine edilen serum PSA testi uygulanmaktadır. PSA testi için net bir sınır yaş değeri belirtilmemekle birlikte yüksek risk grubunda kabul edilebilecek,

- > 50 yaş,
- > 45 yaş ailede prostat kanseri öyküsü olan,
- > 45 yaş Afrika kökenli,
- > 40 yaş BRCA2 mutasyonu taşıyan

erkeklerde erken PSA testi önerilmektedir.

Ayrıca risk grubu içerisinde

- PSA değeri 40 yaşında > 1 ng/ml ve
- PSA değeri 60 yaşında > 2 ng/ml olanların risk durumu göz önüne alınarak 2 yıllık aralıklar ile takip edilebileceği, risk faktörü olmayanlarda takiplerin 8-10 yıl ertelenebileceği belirtilmiştir.⁴³

2.1.4.3.4.2. Prostat Kanseri Klinik Tanı ve Evreleme

1. **Dijital rektal muayene:** Prostat kanseri çoğunlukla periferik zondan gelişmekte olup hacmi 0.2 ml ve üstüne çıktığında dijital rektal muayene ile saptanabilmektedir. Vakaların yaklaşık %18'inde PSA değerinden bağımsız olarak sadece rektal muayene ile tanı koyulabilmektedir.⁴⁴ Bunun yanında anormal rektal muayene bulgusu daha yüksek ISUP evresi ve biyopsi gereksinimi ile ilişkili bulunmuştur.^{45,46}
2. **PSA:** PSA, prostat kanseri tanısında yaygın olarak kullanılır. Kanser spesifik olmamakla birlikte organ spesifik olan PSA, prostat hiperplazisi, prostatit ve diğer benign prostat hastalıklarında da artış gösterir. Kanserin tanısında hem rektal muayene hem de TRUS'tan üstün bulunmuştur.⁴⁷ Yüksek serum PSA değeri hem prostat kanseri ihtimali hem de yüksek ISUP evresi ile ilişkilidir.^{48,49}
 - **PSA dansitesi:** Serum PSA değerinin prostat bezi hacmine bölünmesi ile elde edilir. PSA dansitesi yükseldikçe prostat kanserinin klinik önemi artar.⁴³
 - **PSA hızı (PSAV):** PSA değerindeki yıllık yükseliştir.
 - **PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-DT):** Serum PSA değerinin ikiye katlanma zamanıdır. PSAV ve PSA-DT'in tanısal değerinden ziyade prognostik değeri vardır.⁴³
 - **Serbest/Total PSA:** Dış etkenlerden dolayı değerlendirmesi zordur. PSA değeri 4-10 ng/dL aralığındayken <0.10 s/t PSA değerinde hastaların %56'sında, >0.25 değerinde %8'inde prostat kanseri tanısı koyulmuştur.⁵⁰ PSA değeri > 10 ng/ml düzeyindeyken ve prostat kanseri takibinde kullanılmaz.
3. **Ek serum testleri:** PHI ve four kallikrein score test (4K) FDA onayı almıştır. Her iki test de gereksiz biyopsileri azaltma amacındadır. Her iki skorlama sistemi de bazı çok

merkezli çalışma gruplarında s/t PSA değerine karşı üstün bulunmuş ve PSA değeri 2-10 ng/ml aralığında iken klinik olarak önemli prostat kanserini öngörmeye etkili olduğu görülmüştür.⁴³

4. İdrar testleri: PCA3, SelectMDX, Mi Prostate Score ve EcoDX gibi testler kanser hücrelerinin artmış genetik materyal üretimine bağlı olarak idrarda bazı özel belirteçlerin saptanması esasına dayanır.⁴³

5. Biyopsi: Hastalarda biyopsi kararı serum PSA değerleri, rektal muayene ve görüntüleme yöntemleri ışığında verilir. Ayrıca işlem öncesi hastanın yaşı, eşlik eden klinik durumları ve fayda-zarar dengesi göz önüne alınarak risk değerlendirmesi yapılır.⁵¹ Sınırlı PSA yükselişi hızlı bir biyopsi kararı verdirmemelidir. Biyopsi kararından önce PSA değerleri aynı laboratuvar şartları altında doğrulanmalıdır.⁵² Transrektal ya da transperineal USG rehberli biyopsi şu anda standart olarak kullanılan yaklaşımdır. Bu iki yöntemin kanser saptama oranları eğer hastanın öncesinde mpMRG görüntülemesi bulunmuyorsa benzerdir.⁵³

6. Görüntüleme Yöntemleri

- **TRUS:** Tanıda organ sınırlı hastalıkta dijital rektal muayeneye üstünlüğü bulunmamıştır.⁵⁴ 3 boyutlu TRUS veya renkli Doppler görüntüleme ile bazı çalışmalarda iyi sonuçlar bildirilmesine^{55,56} ve yüksek rezolüsyonlu ya da kontrastlı USG gibi umut verici teknolojik gelişmeler olmasına^{57,58} rağmen halen lokal evrelemedeki yerinin geniş hasta serileri ile gösterilmesine ve uygulama ve yorumlama açısından standardize edilmesine ihtiyaç vardır.

- **mpMRG ve BT:** Prostat kanseri tanısı ve evrelemesinde önemli bir yeri vardır. Biyopsi yönetimine etkisinin ve tanısal gücünün incelendiği bir meta-analize göre prostat kanserinin saptanmasında duyarlılığı ve özgüllüğü ISUP 1 evresinde %70 ve %27, ISUP ≥ 2 hastalıkta %91 ve %37, ISUP ≥ 3 hastalıkta %95 ve %35 bulunmuştur. Bunun yanında özellikle ISUP ≥ 2 hasta grubunda mpMRG temelli biyopsilerin prostat kanseri saptama oranının sistemik biyopsilere göre %50'ye varan oranlarda daha fazla olduğu

görülmüştür.⁵⁹ Ayrıca ISUP Evre 1 hastalıkta MRG temelli biyopsi, sistemik biyopsiye göre “aşırı tanı koyma” riskini önlemektedir.⁶⁰ Avrupa Prostat Kanseri kılavuzu⁴³ özellikle yüksek riskli ve hiç biyopsi yapılmamış hastalarda MRG temelli ve sistemik biyopsinin kombine edilmesini önermektedir. Bir meta-analize göre prostat kanserinin lokal evrelemesinde (T evreleme) mpMRG’nin duyarlılığı ve özgüllüğü seminal vezikül invazyonu, prostat dışına yayılım ve T3 evresi için sırasıyla %58 ve %96, %57 ve %91, %61 ve %88 olarak bulunmuştur.⁶¹ Mikroskopik prostat dışına yayılımın saptanmasında mpMRG’nin yeri sınırlı olmakla birlikte lezyonun periprostatik yağlı doku içinde uzanımı arttıkça tanısal gücü %100’e ulaşmaktadır.⁶² Mikroskopik prostat dışı yayılımındaki sınırlı yeri nedeniyle düşük riskli prostat kanseri evrelemesinde mpMRG önerilmemektedir.⁶³ Nodal değerlendirmede (N evreleme) morfolojik değerlendirme kabiliyetleri sebebiyle hem T1-T2 sekanslı MRG’nin hem de BT’nin yeri sınırlıdır. Çünkü yalnızca morfolojik değerlendirme ile mikroskopik metastazlar ve büyük boyutlu reaktif lenf nodları tanısal hataya sebep olabilmektedir. Bunun yanında difüzyon ağırlıklı MRG normal boyutlu lenf nodlarında metastaz saptayabilmekle birlikte negatif sonuçlar metastaz varlığını ekarte ettirememektedir.⁶⁴

- **Kemik sintigrafisi:** Kemik sintigrafisi prostat kanserinin kemik metastazlarını değerlendirmede en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bir meta-analize göre kemik sintigrafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü hasta bazında %79 ve %82, lezyon bazında %59 ve %75 olarak bulunmuştur. Tanısal gücü SPECT ile desteklendiğinde bir miktar yükselmekle birlikte hem kolin PET/PT hem de MRG’ye göre hasta ve lezyon bazında düşüktür.⁶⁵ Kemik sintigrafisinin pozitif sonuç verme oranı PSA değeri ve Gleason skor yükseldikçe artmaktadır.⁶⁶ Ayrıca lokal ileri evre hastalıkta organ sınırlı hastalığa göre pozitif sonuç verme oranı yaklaşık 8 kat yüksektir.⁶⁷ Erken evre ve organ sınırlı hastalıktaki yerinin zayıf olması nedeniyle kemik sintigrafisinin genellikle yüksek riskli ve semptomatik hasta grubunda kullanılması önerilmektedir.^{66,67}
- **Kolin temelli PET/BT:** Kolin temelli ajanlar ile PET görüntüleme, bir hücre membran proteini olan kolinin artmış proliferasyon gösteren hücrelerde yüksek oranda tutulması esasına dayanır. [¹⁸F] ve [¹¹C]kolin PET/BT’nin prostat kanserindeki tanısal değerinin araştırıldığı bir meta-analizde 609 hastanın pelvik lenf nodlarında kolin temelli

PET/BT'nin duyarlılığı %62, özgüllüğü %92 bulunmuştur. Ayrıca kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında kolin temelli PET/BT yaklaşık 3 kat daha fazla pozitif odak saptamış ve hastaların yaklaşık %41'inde tedavi yönetimini değiştirmiştir.⁶⁸ Bir başka meta-analizde kolin ve PSMA temelli PET/BT'lerin prostat kanserinin evreleme ve nüks hastalıktaki değerlendirilmesinde her iki yöntem ile de yüksek tanı oranları elde edilmiş ve [¹⁸F]kolin PET/BT'nin [⁶⁸Ga]-PSMA PET/BT ile belirgin farkı bulunmamıştır.⁶⁹

- **[¹⁸F]NaF PET/BT:** [¹⁸F]NaF PET/BT, aynı kemik sintigrafisi gibi iskelet sisteminde osteoblastik alanlarda daha yüksek oranda tutulur. Prostat kanserinin kemik metastazlarının saptanmasında yeri vardır. Kemik sintigrafisine göre bir PET ajanı olması dolayısıyla daha yüksek rezolüsyon sunar. Kemik sintigrafisine göre duyarlılığı yüksek olmakla birlikte maliyet etkinlik ve maruz kalınan doz açısından bakıldığında hasta yönetimine anlamlı katkısı bulunmamaktadır.⁷⁰
- **PSMA PET/BT:** Prostatik hücrelerde yüksek miktarda eksprese edilen ve bir membran proteini olan PSMA ligandına spesifik PET ajanları, prostat kanseri tanı ve takibinde yüksek tanısal güçleri ile her geçen gün yerini sağlamlaştırmaktadır. Bu amaçla geçtiğimiz on yıllık süreçte ⁶⁸Ga bağlı, son birkaç yılda da ¹⁸F bağlı anti-PSMA radyofarmasötikleri kullanıma sunulmuştur. PSMA temelli PET ajanları ile maruz kalınan dozun düşük olması, yüksek görüntü kalitesi ve dokuya spesifik olması nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde bulunan geniş hasta serili meta-analizlere göre, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/BT'nin prostat kanserinde duyarlılığı %60-%90 ve özgüllüğü %80-%97 aralığında değişmektedir.^{71,72} Ayrıca PSA değerinin 10 ng/ml'nin üstünde ve Gleason skorun 7'den büyük olduğu durumlarda PSMA PET'in tanısal gücü belirgin artmakla birlikte^{73,74} serum PSA değerinin 1 ng/ml'nin altında olduğu durumlarda bile prostat kanserli hastaların yaklaşık yarısında PSMA PET/BT pozitif sonuç vermektedir.^{71,72} Kemik lezyonlarının saptanmasında PSMA PET/BT yüksek tanısal oranları ile kolin PET/BT, NaF PET/BT, MRG ve kemik sintigrafisine göre üstün bulunmuş⁷⁵ ve hastaların yaklaşık %54'ünde tedavi yönetimini değiştirdiği ortaya konulmuştur.⁷⁶

2.1.4.3.5. Prostat Kanserinde Tedavi

2.1.4.3.5.1 Düşük Riskli Hastalık

EAU risk sınıflamasına göre tanı anında ISUP Evre 1, PSA değeri <10 ng/ml ve klinik olarak T1c ve T2a hastalık düşük riskli grupta değerlendirilmektedir. Avrupa Prostat Kanseri Rehberi'ne göre beklenen yaşam süresi 10 yıldan fazla ise düşük riskli hastalık grubuna dahil olgular aktif sürveyansa alınarak 6 ayda bir PSA kontrolü ve yıllık rektal muayene ile takip edilirler. PSA değerinde yükselme, klinik ya da mpMRG ile radyolojik progresyon bulguları varlığında biyopsi tekrarlanmalıdır. Bu grupta cerrahi önerilmemektedir; ancak prostat bezine yönelik radyoterapi seçeneklerinin değerlendirilebileceği belirtilmiştir.⁴³

2.1.4.3.5.2 Orta Riskli Hastalık

Orta riskli hastalıkta (PSA 10-20 ng/ml, ISUP Evre 2-3 veya cT2b) 10 yıldan yüksek yaşam beklentisi olan hastalara radikal prostatektomi önerilmektedir. Eğer pozitif lenf nodu ihtimali %5'in üzerindeyse buna pelvik lenf nodu diseksiyonu da eklenmelidir. Bu grupta da birinci basamak hormon tedavisi ile kombine edilmiş EBRT ya da brakiterapi gibi seçenekler hastanın klinik durumuna göre kullanılmalıdır.⁴³

2.1.4.3.5.3 Yüksek Riskli Hastalık

Yüksek riskli hastalık grubu, dirençli PSA yüksekliği, ikincil tedavi basamağı kullanımı, metastatik progresyon ve prostat kanserine bağlı ölümle daha çok ilişkilidir. PSA değerinin 20 ng/ml'den yüksek olduğu, ISUP Evre 4-5 veya cT2b< hastalık yüksek riskli grupta değerlendirilir. Bu grupta, yaşam beklentisi 10 yıldan yüksek olan olgularda radikal prostatektomiye ek olarak tahmini lenf nodu tutulum oranı %5'in üzerinde ise genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Ayrıca uzun dönem birinci basamak hormon tedavisi ile kombine EBRT tedavisi önerilir.⁴³

2.1.4.3.5.4 Lokal İleri Evre Hastalık

Lokal ileri hastalık grubuna ISUP Evresi ya da PSA değerine bakılmaksızın klinik olarak T3-T4 veya lenf nodu metastazı olan olgular dahil edilir. Bu hastalarda radikal prostatektomi ve genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonuna Ek olarak uzun dönem ADT ile kombine radyoterapi uygulanır. Lokal tedavilerin hasta tarafından kabul edilmediği ya da uygulanamadığı durumlarda özellikle kötü differansiye hastalık ya da lokal hastalığa bağlı semptomlar varlığında, PSA değeri >50 ng/ml ve PSA ikiye katlanma zamanının 12 aydan az olduğu durumlarda hastalara yalnızca birinci basamak hormon tedavisi verilmelidir. Bunun yanında lenf nodu metastazının bulunmadığı olgularda prostatektomiye takiben birinci basamak hormon tedavisi verilmemelidir.⁴³

2.1.4.3.5.5 Metastatik Prostat Kanseri

- **Kastrasyona Duyarlı Metastatik Prostat Kanseri:** Tanı anında uzak metastaz saptanan olgularda semptomları azaltmak ve spinal kord sıkışması, patolojik kemik kırığı ve renal obstrüksiyon gibi ciddi yan etkileri önlemek için zaman kaybetmeden birinci basamak hormon tedavisi başlanmalıdır. Hastanın klinik durumu uygunsa, birinci basamak hormon tedavisine ortalama sağkalımı arttırdığı gösterilen dosetaksel (birinci basamak hormon tedavisini takiben 3 ay içinde, 3 haftalık 75 mg/m² doz), abirateron asetat (günlük 1000 mg) + prednizon (5 mg), enzalutamid eklenmesi önerilmektedir. Sistemik tedavinin yanısıra primer odakta tümör yükünü azaltmak için, spinal kord sıkışması veya patolojik kırık riski bulunduğu ya da CHAARTED kriterlerine göre düşük riskli hasta grubunda (≥ 1 vertebral kolon dışında olmak üzere ≥ 4 kemik metastazı ya da viseral metastaz olmayan hastalar) radyoterapi ya da cerrahi gibi lokal tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. CHAARTED yüksek riskli hasta grubunda (≥ 1 vertebral kolon dışında olmak üzere ≥ 4 kemik metastazı ya da viseral metastaz mevcut) lokal tedaviler önerilmemektedir. Çünkü lokal tedaviden ancak düşük riskli hastaların ortalama sağkalım açısından yarar gördüğü gösterilmiştir.⁴³
- **Kastrasyona Dirençli Metastatik Prostat Kanseri:** Kastrasyon dirençli prostat kanseri tanım olarak serum testosteron düzeyinin kastrasyon seviyelerinde (<50 ng/dL veya 1.7 nmol/L) olmasına rağmen;

- o **Biyokimyasal progresyon:** 1 hafta içinde bakılan ardışık 3 serum PSA değerinde 2 defa %50'den fazla yükselme ve PSA değerinin > 2ng/ml olması veya
- o **Radyolojik progresyon:** Kemik sintigrafisinde 2 yeni lezyonun oluşması ya da RECIST kriterlerine göre 1 yeni yumuşak doku lezyonunun oluşmasıdır.

mCRPC tedavisinde tedavi seçimleri, hastanın hem kastrasyon duyarlı hem de dirençli dönemde aldığı tedaviler ve o tedavilere yanıt verme ve direnç durumu, ilaç etkileşimleri, genetik değişimler ve histolojik varyantlar ile hastanın ilaçlara erişim durumuna göre belirlenir. mCRPC hastalarında ilk basamak tedavide hastanın toleransı ya da ilaç erişim durumuna göre dosetaksel, abirateron asetat + prednizon, enzalutamid veya Sipuleucel T tedavileri uygulanabilir. Sipuleucel T Avrupa'da mevcut değildir. Bu tedavilerin tümü ilk basamakta plaseboya göre ortalama sağkalım süresini arttırmaktadır.⁴³

İlk basamak tedavi alan mCRPC'li tüm hastalarda er ya da geç progresyon izlenmektedir. Ancak özellikle ilk basamakta dosetaksel tedavisi alan olgularda ikinci ve üçüncü basamakta fayda sağlayan tedavi rejimleri mevcuttur. İkinci basamak tedavide kabazitaksel (25 mg/m²), abirateron asetat + prednizon, enzalutamid veya kemik metastazları için Radyum-223 tedavileri (50 kBq/m²) uygulanabilir. Özellikle ilk basamakta tedavide dosetaksele karşı direnç gelişmiş olgularda tüm bu seçeneklerin sağkalıma etkisi gösterilmiştir.⁴³

Üçüncü basamakta özellikle daha önce dosetaksel + androjen hedefli tedavi (enzalutamid veya abirateron asetat) kullanan ve 12 aydan az sürede progresyon izlenen olgularda kabazitaksel kullanımının diğer androjen hedefli tedavilere göre progresyonsuz sağkalım açısından üstünlüğü gösterilmiştir. Eğer aynı durumda progresyon zamanı 12 aydan fazla ise hem kabazitaksel hem de ²²³Ra uygun bir seçenek olabilir.⁴³

Prostat kanserinde yüksek tanısal gücü bulunan PSMA bağlı PET ajanlarına ek olarak son yıllarda hem görüntülemeye olanak sağlayıp hem de hedef dokuda tedavi edici etkisi bulunan teranostik radyonüklid ajanların kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu amaçla PSMA, beta ışını (¹⁷⁷Lu ve ⁹⁰Y) ya da alfa ışını (²²⁵Ac) yayan izotoplarla birleştirilerek hedef dokuda sitotoksik etki sağlanmaktadır. ⁹⁰Y, yüksek beta enerjisi ile yüksek sitotoksik etkiye sahip olmakla birlikte sistemik kullanımda özellikle böbrek üzerine toksik etkileri nedeniyle artık yaygın kullanılmamaktadır. ¹⁷⁷Lu-PSMA ise güvenli

kullanımı ve yüksek biyokimyasal yanıt oranlarıyla en sık kullanılan radyonükliddir. Von Eyben ve arkadaşlarının yaptığı sistemik derlemeye göre, üçüncü basamakta kullanılan ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ya da ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T, biyokimyasal yanıt, objektif remisyon ve yan etki profili açısından sistemik antiandrojenik ya da kemoterapötik ajanlara göre üstün bulunmuştur.⁷⁷

Prostat kanserinde kemik metastazlarının yaygın görülmesi sebebiyle sistemik tedavilerin yanında kemik koruyucu tedavileri reçete edilmesi önemlidir. Avrupa Prostat Kanseri Rehberi, sistemik tedaviye ek olarak bifosfonatların ya da bir RANKL inhibitörü olan Denosumab'ın kullanımını önermektedir. Ayrıca hastalarda kalsiyum düzeyleri takip edilerek gereklilik halinde kalsiyum ya da D vitamini takviyesi yapılmalıdır. Semptomatik kemik metastazlarında eksternal radoterapi ya da çimento kullanımı etkili seçeneklerdir. Spinal kord basısı durumunda yüksek doz kortikosteroidler ve radyoterapi sonrasında acil cerrahi konsültasyon alınmalıdır.⁴³

2.2. PSMA

Folat hidrolaz I veya glutamat karboksipeptidaz II olarak da bilinen PSMA, 19 aminoasitlik hücre içi parçası, 24 aminoasitlik transmembranöz parçası ve 707 aminoasitlik hücre dışı parçası bulunan bir tip II transmembran proteinidir.⁷⁸ PSMA, prostat bez hücresinde prostatik kanalları saran apikal membranda yerleşimli olup bazal membran, nöroendokrin ve stromal hücrelerde bulunmaz.⁷⁹ PSMA'nın sinyal iletimi, hücre göçü ve glutamat ve folat gibi bazı yapıtaş molekülünün hücre içine alımında görevleri ve bazı reseptör fonksiyonları vardır.⁸⁰ ile Prostatın displastik veya neoplastik değişimleri apikal membranda PSMA ekspresyonuna neden olur. Ayrıca prostat kanserinin androjen dirençli safhalarında da PSMA üretimi artar. Öyle ki; prostat kanserinde hücre membranında PSMA miktarı diğer dokulara göre 100-1000 kat artmış durumdadır.⁸¹ PSMA proteinine küçük bir antagonist ya da bir antikor bağlandığında endositoz ile hücre içine alınır ve ya lizozomal yolla parçalanır ya da sitoplazmaya verilir.⁸² İşte bu nedenlerden PSMA proteini prostat kanserinin antagonist ya da antikor kullanılarak radyonüklid görüntülemesi için idealdir. PSMA bağlı radyoizotopların endositoz yoluyla kandan hızlı bir şekilde temizlenmesi ile hem geri planda aktivite hem

de prostatik olmayan dokularda maruz kalınan radyasyon azalmaktadır. Bunun yanında hedef dokudaki yüksek tutulum değerlendirmeyi kolaylaştırır.

PSMA prostatik dokular dışında da bazı odaklarda fizyolojik olarak bulunur. Bunlardan en önemlileri tükürük ve gözyaşı bezleri, karaciğer, dalak, böbrekte proksimal tübüller ve duodenumdur^{83,84}. Prostat kanseri dışında sarkoidozda, Paget hastalığında, menenjiyomda, Schwannomada, bazı benign yumuşak doku tümörlerinde, clear cell böbrek karsinomu, hepatosellüler karsinoma, papiller tiroid kanseri ve lenfoma gibi bazı prostat dışı kanser türlerinde⁸⁵⁻⁹³ ve bir çok karsinomanın neovaskülarizasyon alanlarında^{94,95} da yüksek PSMA ekspresyonunu gösteren vaka sunumu ve serileri mevcuttur.

PSMA'nın prostat kanser hücrelerine yüksek spesifisitesi ve özellikle metastatik ve kastrasyon dirençli prostat kanserinde artmış ekspresyonu nedeniyle uzun yıllardır çeşitli radyonüklid görüntüleme ajanları denenmiştir. PSMA'nın hücre içi epitopuna spesifik 7E11 anti-PSMA antikoru (ProstaScint®) FDA onayı almış ve prostat kanseri görüntülemesi için uzun yıllar kullanılmıştır.⁹⁶ J591 monoklonal antikoru ise PSMA'nın hücre dışı epitopuna spesifik bir başka anti-PSMA antikordur.⁹⁷ Ancak anti-PSMA antikorumların düşük tümör penetrasyonu, dolaşımda geçirdiği uzun zaman nedeniyle yüksek geri plan aktivitesi ve hedef dışı organlarda maruz kalınan radyasyon dozunun yüksekliği nedeniyle kullanımı azalmıştır. Üre bazlı PSMA inhibitörüne (Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)) bir ⁶⁸Ga şelatörü olan N,N'-Bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)-benzyl]ethylenediamine-N,N'- diacetic acid (HBED-CC) bağlanması ile oluşturulan ve ilk olarak Eder ve arkadaşları tarafından tanımlanan ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC ([⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11), son yıllarda prostat kanserinde en sık kullanılan PET ajanıdır. Radyofarmasötüğün hedef dokuda internalize olarak yüksek birikimi, ure bazlı olması nedeniyle kandan ve diğer hedef dışı dokulardan hızlı klirensi, bu nedenle PSMA eksprese eden hücrelere yüksek spesifisitesi nedeniyle prostat kanserinin tanı ve takibinde çok değerli bir görüntüleme ajanı olmuştur.⁹⁸ Takip eden yıllarda ⁶⁸Ga, ¹¹¹In ve ¹⁷⁷Lu ile bağlanarak PET görüntülemeye ek olarak SPECT/CT görüntülemeye ve radyonüklid tedaviye olanak veren, PSMA-DOTAGA (PSMA-I&T)⁹⁹, PSMA-617¹⁰⁰, PSMA-DKFZ-617¹⁰¹ gibi farmakokinetik özellikleri PSMA-11'e benzer yeni ajanlar tanımlanmıştır.

2.3. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC ([⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11) Üretimi

⁶⁸Ga yarı ömrü 68 dakika olan ve %89 oranında pozitron emisyonu gerçekleştiren bir radyonükliddir (E_{max} : 1899 keV, E_{mean} : 890 keV). ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga jeneratöründen (iThemba, Güney Afrika) siklotrona gerek olmaksızın klinik şartlarında kolaylıkla üretilir. Yüksek emisyon oranı sayesinde yüksek kalitede görüntülemeyi daha düşük maruz kalınan dozlarla elde etmeye olanak sağlar. Öte yandan ⁶⁸Ge'in uzun yarı ömrü (270.95 gün) ile yaklaşık 9 ay boyunca tek bir anne radyonüklidden sağlama imkanı vererek maliyet etkinliği sağlamaktadır.¹⁰²

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC, kliniğimizde Eder ve arkadaşları¹⁰³ ile Schafer ve arkadaşlarının¹⁰⁴ tanımladığı metotlara göre yapılmaktadır. İşaretleme süreci İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practice-GMP) prensiplerine göre tam otomatik modül (Scintomics, Almanya) ve tek kullanımlık kaset (ABX) ile yürütülmektedir. İşaretlemenin etkinliği ve radyokimyasal saflık radio-TLC ve radio-HPLC ile belirlenmektedir. ⁶⁸Ga işaretli PSMA-11 konjugatlarının radyokimyasal saflığının %95 ve üzerinde olması ile hastaya enjeksiyon yapılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Prostat Kanserinde Sistemik Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT’nin Rolü” isimli çalışma 22.01.2021 tarih ve 107 nolu karar numarası ile Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Çalışma grubu, prostat adenokarsinomu tanısı almış, hastalık durumuna göre sistemik antiandrojenik, kemoterapötik ya da radyonüklid tedavi uygulanan, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi HBYS’de alınan tedaviler ve serum PSA değerleri açısından yeterli bilgisi mevcut ardışık 50 hastadan oluşturuldu. Hasta grubunun Ekim 2018 ve Mart 2021 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği’nde [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 üretiminin başlamasını takiben, ilk defa tedavi öncesi ve sonrasında çekilmiş 100 adet [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüsü retrospektif ve karşılaştırmalı olarak incelendi. Yanıt değerlendirilen [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüleri sistemik tedavilerin sonlanmasından 3 hafta sonra çekildi. Tüm hastalardan işlem öncesinde aydınlatılmış onam alındı ve hastalara radyasyondan korunma kuralları anlatıldı. Hastaların ilk tanı anındaki yaşları, Gleason skorları, serum PSA değerleri elde edilerek bu değerler göre hastaların EAU risk grupları ve ISUP skorları belirlendi. Hastaların varsa daha önce prostat bezine yönelik tedavileri kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüleri ile ölçülen serum PSA değerlerinin arasında 2 haftadan daha fazla süre olmamasına dikkat edildi. Kastrasyon direnci, serum testosteron düzeyinin kastrasyon seviyelerinde (<50 ng/dL veya 1.7 nmol/L) olmasına rağmen; biyokimyasal olarak 1 hafta içinde bakılan ardışık 3 serum PSA değerinde 2 defa %50’den fazla yükselme ve PSA değerinin >2 ng/ml olması veya radyolojik olarak kemik sintigrafisinde 2 yeni lezyonun oluşması ya da RECIST kriterlerine göre 1 yeni yumuşak doku lezyonunun oluşması ile belirlendi.

3.2. PET/BT Görüntülemesi ve Değerlendirmesi

Tüm hastaların PET/BT görüntülemeleri Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Nükleer Tıp kliniğinde PET birimi ve 2-slice spiral BT'den oluşan Biograph™ PET/BT sistemi (Siemens Molecular Imaging, Hoffman Estates, IL, ABD) ile gerçekleştirildi. Ortalama $3 \pm 0,5$ mCi [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 enjeksiyonu sonrası hastalar yaklaşık 60 dakika içinde görüntülemeye alındı. Bu süreçte hastaların IV hidrasyon almaları ve çekimden hemen önce üriner sistem artefaktını önlemek için miksiyon sağlandı. [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra, verteks ile orta uyluk bölgesi arasından elde edildi. Hastalar çekim sırasında normal soluk alma hızında olup supin pozisyonda yatmaktaydı. Elde edilen ham görüntüler uygun iteratif rekonstrüksiyon teknikleri ile işlenip aksiyel, koronal ve sagittal planlarda yaklaşık 0,5 cm kalınlıkta PET, BT ve PET/BT füzyon kesitleri elde edilerek yüksek çözünürlüklü monitörlerde değerlendirildi. Yorumlamada radyofarmasötüğün fizyolojik dağılımı (gözyaşı bezleri, tükürük bezleri, karaciğer, dalak, bağırsaklar ve idrar yolu) ve patolojik tutulumları detaylı olarak irdelendi. Uygulanan aktivite, uygulama zamanı ve hasta kilosu SUVmax ve SUVmean hesaplaması için kullanıldı. PET/BT görüntülerinde GE AW VolumeShare 7 iş istasyonu ve % 42 eşik değeri ile otomatik sınırlama yapılarak prostat bezinden SUVmax ve SUVmean, tutulum gösteren lenf nodu, kemikler ve uzak organlardan SUVmax değerleri elde edildi.

3.3. Yanıt Değerlendirme

3.2.1. Serum PSA yanıtı

Tedavi sonrası PSA değerleri hastaların tedavi öncesi serum PSA değerleri ile karşılaştırıldı. PCWG3 kriterleri¹⁰⁵ baz alınarak,

- **Biyokimyasal progresyon:** Önceki çalışmaya göre serum PSA değerinin % 25 ve üzeri artışı,
- **Biyokimyasal regresyon:** % 50 ve daha fazla azalışı ya da 2 ng/nl'nin altına düşüşü,

- **Biyokimyasal stabil hastalık:** Serum PSA'nın önceki çalışmaya göre $< \%25$ altında artışı veya $< \% 50$ 'nin altında düşüşü olarak kabul edildi.

3.2.2. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT yanıtı

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüleri ile tedavi yanıtı değerlendirmesi, EAU ve EANM'in girişimleri ile oluşturulan konsensüs kriterlerine göre tedavi öncesi ve sonrası [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'lerin karşılaştırılması ile yapıldı.¹⁰ Buna göre;

- **Tam regresyon:** Hedef bölgelerde hiç tutulum olmaması,
- **Parsiyel regresyon:** Radyofarmasötik tutulumları ve hacimde $\% 30$ 'dan fazla azalma olması,
- **Stabil hastalık:** Yeni lezyon olmaksızın tutulum ve hacmin $\pm \leq \% 30$ aralığında olması,
- **Progresif hastalık:** ≥ 2 yeni lezyon eklenmesi veya tutulumlarda ve hacimde $\% 30$ 'dan fazla artış olması olarak kabul edildi.

3.2.3. Serum PSA düzeyleri ile [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT karşılaştırılması

Hastalarda tedavi sonrası serum PSA değişimi ile [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT değişimi arasındaki uyuma bakılmış olup hastalar progresyon, stabil hastalık ve regresyon açısından uyumlu ve uyumsuz olanlar olarak iki gruba ayrıldı. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT yönteminde tedaviye yanıtı etkileyebilecek faktörler olarak, alınan tedaviler ve kastrasyon direnç durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı.

Ayrıca serum PSA düzeylerindeki değişim ile organ bazlı PSMA ekspresyonundaki değişim arasındaki ilişkiyi saptamak için tüm hastalarda, prostat bezinden, lenf nodlarından ve iskelet sisteminden en yüksek PSMA ekspresyonu gösteren odaklar belirlendi ve elde edilen SUV değişimleri serum PSA değişimleri ile karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve IQR (25.persentil-75.persentil)) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Serum PSA ve PET/BT bulguları arasında uyum olan ve olmayan grupların arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Serum PSA değerleri ve PET/BT sonuçları arasındaki uyum Gamma katsayısı ile, Serum PSA ve SUV değerlerinin iki ölçüm arasındaki değişim oranlarının normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı¹⁰⁶ kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışma grubu, prostat adenokarsinomu tanı 50 hastaya ait sistemik tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen, toplam 100 adet [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüsünden oluşmaktaydı. Çekilen PET/BT görüntüleri arasında ortalama 151 gün (IQR: 118 gün- 233 gün) bulunmaktaydı. Hastaların ortalama yaşı 67±10 (48-87) idi. Hastaların bir kısmının başlangıç patolojik özelliklerine muhtemelen dış merkezli olmaları nedeniyle erişilemedi. Yeterli bilgisi mevcut olan hastalarda serum PSA değeri, Gleason skor ve prostat bezi evresine göre risk grubu belirlendi. Hasta grubuna ait klinik ve patolojik özellikler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hasta grubunun klinik ve patolojik özellikleri

Özellik		Toplam
Gleason skor	7	7 (% 26,9)
	8	9 (% 34,6)
	9	8 (% 30,8)
	10	2 (% 7,7)
ISUP skoru	1	0 (% 0)
	2	2 (% 7,7)
	3	5 (% 19,2)
	4	9 (% 34,6)
	5	10 (% 38,5)
EAU risk sınıfı	Yüksek risk	29 (% 90,6)
	Orta risk	2 (% 9,4)
	Düşük risk	0 (% 0)
Prostat bezine yönelik tedavi	Yok	41 (% 87,2)
	Prostatektomi	3 (% 6,4)
	Radyoterapi	3 (% 6,4)

Tanı anında serum PSA değeri (ng/dl)	Ortalama (min-maks)	510,72 ± 1127,49 (0,22-5476)
--------------------------------------	---------------------	------------------------------

Hasta grubunun tedavi yanıtı değerlendirme amacıyla çekilen ikinci [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüleri sırasında kastrasyon direnç durumları, aldıkları tedaviler ve alınan tedavilerin tedavi türüne göre dağılımları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT’ler öncesinde hasta özellikleri

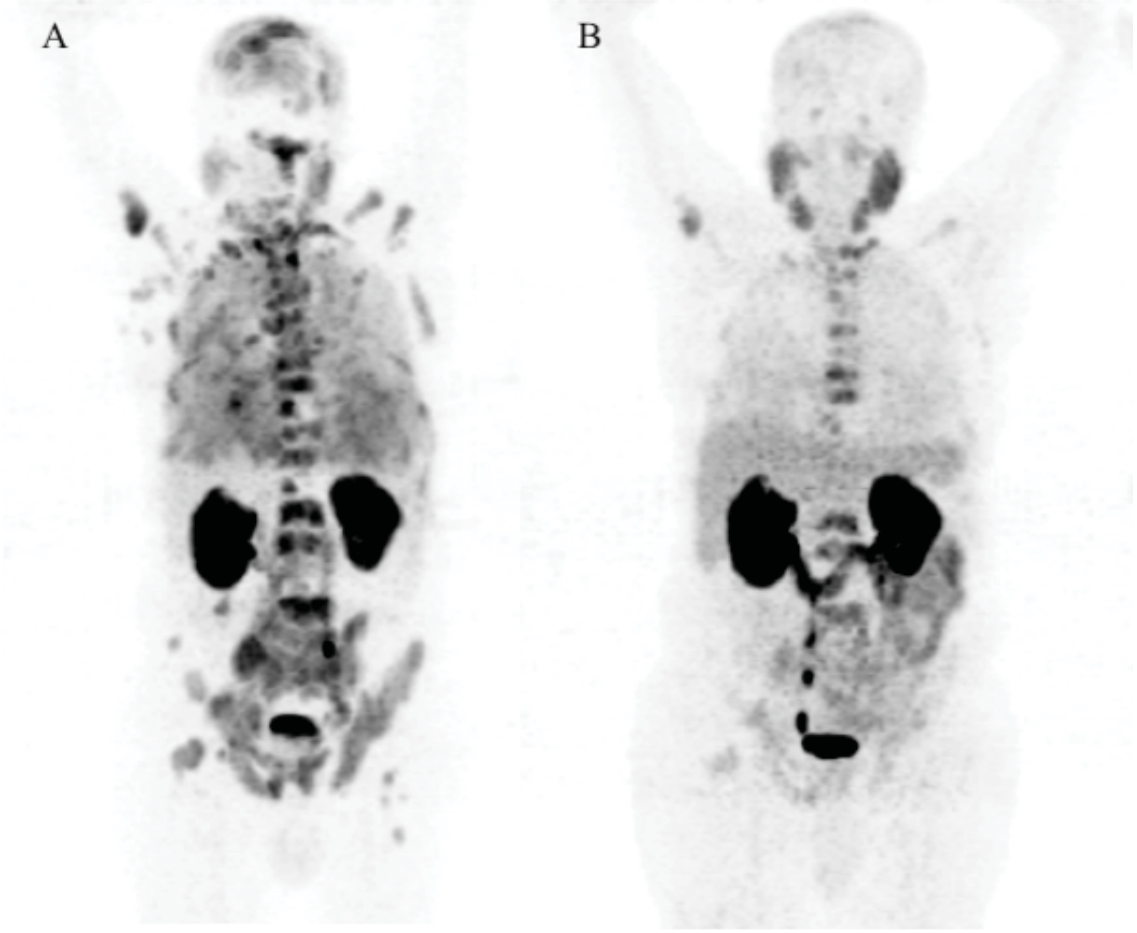
Özellik			Toplam
Kastrasyon direnç durumu	Duyarlı	20 (% 40)	50 (% 100)
	Dirençli	30 (% 60)	
Alınan tedavi	Birinci basamak hormon tedavisi	17 (% 34)	50 (% 100)
	Dosetaksel	21 (% 42)	
	Kabazitaksel	3 (% 6)	
	Enzalutamid	3 (% 6)	
	Abirateron	3 (% 6)	
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	3 (% 6)	
Tedavi grubu	Antiandrojenik	23 (% 46)	50 (% 100)
	Kemoterapötik	24 (% 48)	
	Radyonüklid	3 (% 6)	

EAU-EANM konsensüs kriterleri ışığında önceki [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüleri ile karşılaştırılarak değerlendirilen toplam 50 adet [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11

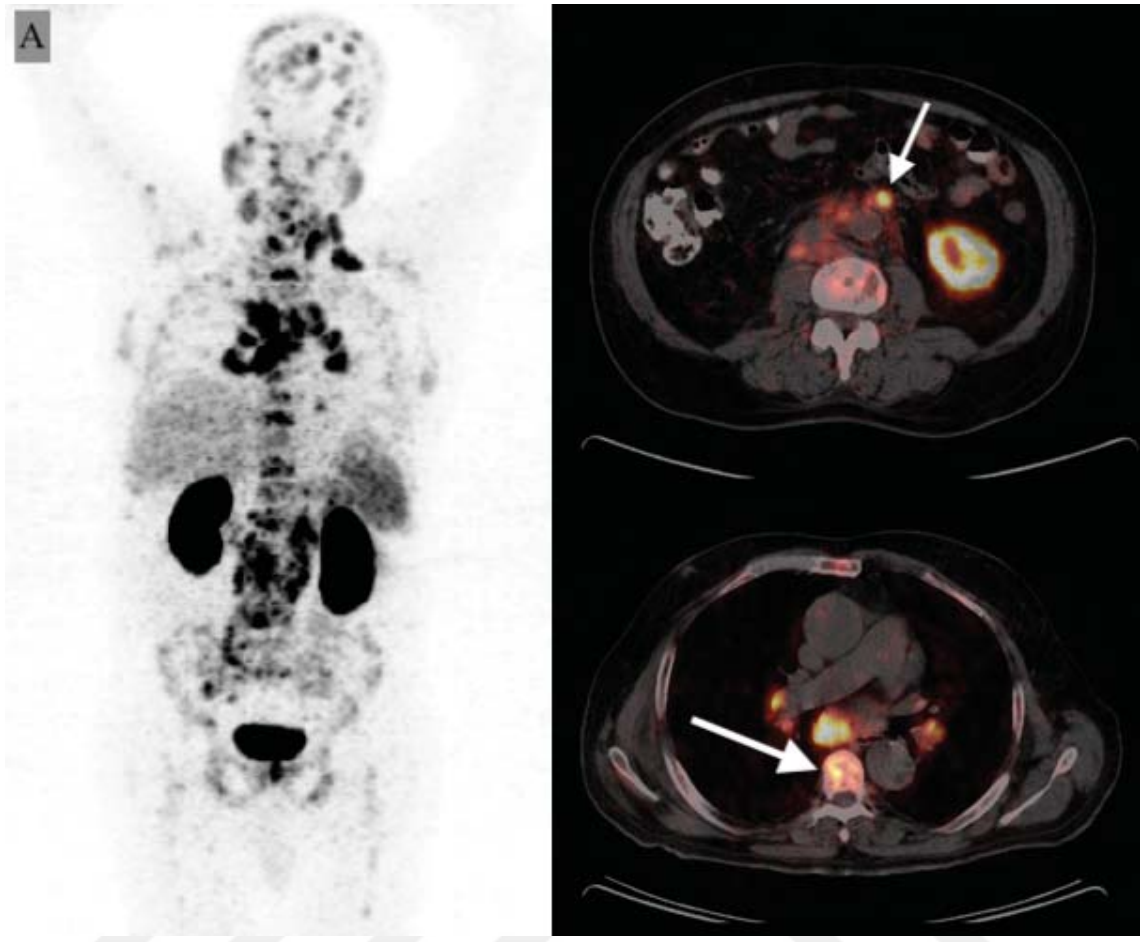
PET/BT görüntüsünde, önceki 50 PET/BT'ye göre 25 progresyon (% 50), 5 stabil hastalık (% 10), 20 parsiyel regresyon (% 40) saptandı. Hiçbir hastada önceki çalışmaya göre [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ile tam regresyon saptanmadı. Sonuçlar PET/BT'ler ile eş zamanlı elde edilen serum PSA değerlerinin değişimi ile karşılaştırıldı. Karşılaştırma verileri Tablo 6'da verilmiştir. Buna göre, yanıt değerlendirilen 50 hastanın PET/BT yanıtının 39'u (% 78) serum PSA değerlerindeki yanıt ile uyumludur. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında serum PSA ve [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT yanıtı arasında yüksek düzeyde uyum saptanmış olup Gamma katsayısı 0,84 bulunmuştur (Tablo 6) (Şekil 5). Sonuçları uyumsuz 11 hastanın 4 tanesinde serum PSA değerleri ile regresyon saptanırken, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT progresyon sonucu vermiştir. 2 hastada serum PSA değerleri progresyon göstermişken [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT sonucu önceki çalışma ile stabil bulunmuştur. Serum PSA değerleri stabil düzeylerde olan 2 hastada [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ile progresyon (Şekil 6) saptanırken 3 hastada regresyon saptanmıştır.

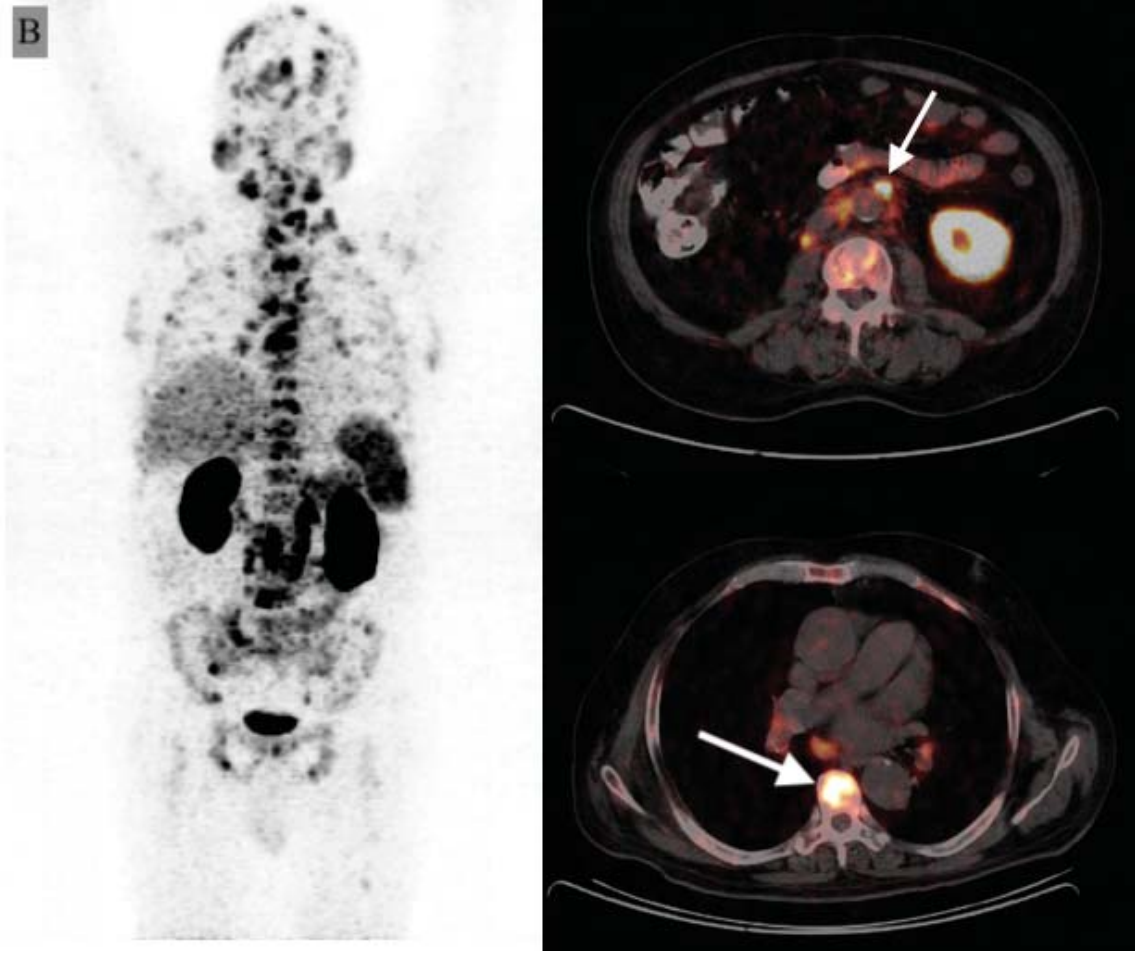
Tablo 6. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT sonuçları ve serum PSA durumunun karşılaştırılması

			[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT			Toplam
			Progresyon	Stabil	Parsiyel Regresyon	
Serum PSA	Progresyon	Sayı	19	2	0	21
		PSA içinde %	% 90,5	% 9,5	% 0	% 100,0
		PET/BT içinde %	% 76	% 40	% 0	% 40
	Stabil	Sayı	2	3	3	8
		PSA içinde %	% 25	% 37,5	% 37,5	% 100,0
		PET/BT içinde %	% 8	% 60	% 15	% 18
	Regresyon	Sayı	4	0	17	21
		PSA içinde %	% 19	% 0	% 81	% 100,0
		PET/BT içinde %	% 16	% 0	% 85	% 42
Toplam		Sayı	25	5	20	50
		PSA içinde %	% 50	% 10	% 40	% 100,0
		PET/BT içinde %	% 100,0	% 100,0	% 100,0	



Şekil 5. Prostat adenokarsinomu tanısı alan ve tanı anında serum PSA değeri 5476 ng/ml olan 78 yaşında hastanın loproliid + dosetaksel tedavisi sonrası serum PSA değeri 0,33 ng/ml'ye düşmüştür. Tedavi sonrası çekilen [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntülerinde, prostat bezinde, her iki akciğerde, tüm vücutta lenf nodlarında ve kemik lezyonlarında belirgin regresyon mevcuttur.





Şekil 6. Goserelin ve Dosetaksel tedavisine rağmen serum PSA değerinde progresyon saptanması üzerine Kabazitaksel uygulanan 63 yaşında olgunun tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüleri. Serum PSA değerlerinin tedavi sonrasında 382 ng/ml'den 236 ng/ml'ye düşmesine ve biyokimyasal stabil grupta değerlendirilmesine rağmen paraaortik bölge lenf nodları ve iskelet sistemi metastazlarında yeni lezyonlar eklenmiş olup lezyonların [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 tutulumları anlamlı düzeyde artmıştır.

Tedaviye yanıt amacıyla çekilen [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'lerden önce alınan tedaviler Tablo 5'de gösterilmiştir. [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT sonuçları ile serum PSA değerlerinin uyumu açısından alınan ajanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7, $p=0,313$). Ayrıca uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında kastrasyon direnç durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,74$).

Tablo 7. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT öncesi alınan tedavilerin uyumlu ve uyumsuz çalışmalarda dağılımı

		[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ve serum PSA		Toplam
		Uyumlu	Uyumsuz	
Alınan Tedavi	Birinci basamak hormon tedavisi	14	3	17
		% 82,4	% 17,6	% 100
	Dosetaksel	17	4	21
		% 81	% 19	% 100
	Abirateron	2	1	3
		% 66,7	% 33,3	% 100
	Enzalutamid	2	1	3
		% 66,7	% 33,3	% 100
	Kabazitaksel	1	2	3
		% 33,3	% 66,7	% 100,
	[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	3	0	3
		% 100	% 0	% 100
	Toplam	39	11	50
		% 78	% 22	% 100

Alınan tedaviler etki mekanizmalarına göre antiandrojenik (birinci basamak hormon tedavisi, enzalutamid, abirateron), kemoterapötik (dosetaksel, kabazitaksel) ve radyonüklid ([¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617) olarak gruplandırıldığında da gruplar arasında uyum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8, p>0,05).

Tablo 8. Uyumlu ve uyumsuz çalışmaların etki mekanizmasına göre tedavi gruplarında dağılımı

		[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ve serum PSA		Toplam
		Uyumlu	Uyumsuz	
Alınan Tedavi Grubu	Antiandrojenik	18	5	23
		% 78,3	% 21,7	% 100
	Kemoterapötik	18	6	24
		% 75	% 25	% 100
	Radyonüklid	3	0	3
		% 100	% 0	% 100
Toplam		39	11	50
		% 78	% 22	% 100

Yanıt değerlendirme sırasında serum PSA değerlerindeki değişim yüzdeleri ile lezyon bölgelerindeki SUV değerlerinin değişim yüzdeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, serum PSA değerinin tüm SUV değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu saptanmış olup bu korelasyon prostat bezi SUVmax ve SUVmean ile ortaya yakın düzeyde, lenf nodu ve kemik lezyonlarının SUVmax değerleri ile yükseğe yakın düzeyde gerçekleşmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Serum PSA değerleri ve lezyon bölgelerindeki SUV değerlerinin değişim düzeyleri arasındaki ilişki

		Spearman Korelasyon Katsayısı	p
Δ Serum PSA %	ΔProstat bezi SUVmax %	0,457	0,003
	ΔProstat bezi SUVmean %	0,449	0,003
	ΔLenf nodu SUVmax %	0,657	<0,001
	ΔKemik SUVmax %	0,707	<0,001

5. TARTIŞMA

Geçtiğimiz 10 yılda prostat adenokarsinomunun görüntülemesinde PSMA temelli PET/BT ajanlarının yeri her geçen gün artmıştır. PSMA'nın prostat kanser hücrelerinde 1000 kata varan artmış ekspresyonu⁸¹, PSMA hedefli görüntüleme yöntemlerinin kullanımını yaygınlaştırmış ve prostat kanseri yönetiminin temel parçalarından biri haline getirmiştir. Yüksek emisyon oranı sayesinde düşük radyasyon dozu ile yüksek kalitede görüntüye ve klinik şartlarında üretime olanak veren ⁶⁸Ga izotopu ile bağlanmış anti-PSMA radyonüklidleri, tüm dünyada prostat kanserinde en sık kullanılan PSMA temelli PET/BT ajanları olmuştur. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/BT ajanlarının prostat kanserinin tanısı, evrelemesi ve biyokimyasal PSA nüksündeki tanısal gücü bir çok merkez tarafından araştırılmış ve % 90'a varan tanısal oranlarla konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre üstün bulunmuştur.¹⁰⁷ Ancak literatürde sistemik tedavi alan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ⁶⁸Ga-PSMA ajanlarının yeri ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. GnRH analogları (löprolid, goserelin) ve antagonistleri (degarelix), bikalutamid, enzalutamid, abirateron asetat gibi androjen üretimini baskılayan ajanlar ile dosetaksel ve kabazitaksel gibi taksan bazlı kemoterapötik ajanların hücrelerdeki PSMA ekspresyonu ile ⁶⁸Ga-PSMA bağlı PET/BT ajanlarının hedef dokulardaki tutulumunu nasıl etkilediği ve sonuç olarak tedavi sonrasında hedef dokuda değişen tutulumların nasıl yorumlanması gerektiği halen net olarak ortaya konulamamıştır. 2009 yılında tanımlanan PERCIST 1.0 kriterleri¹⁰⁸ o tarihten beri 2-[¹⁸F]FDG PET/BT'nin karşılaştırmalı değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PSMA temelli PET/BT'den farklı olarak 2-[¹⁸F]FDG PET/BT, hücrelerin glikoz alım düzeyini ve dolayısıyla metabolik aktivitesini göstermesi nedeniyle PSMA temelli PET/BT ajanları için farklı uygun yanıt kriterleri arayışı başlamıştır.

PSMA PET/BT'de yarar, doğru zamanlama, yanıt değerlendirme kriterlerinin belirlenmesi, fayda görecektir hasta grubunun saptanması ve radyonüklidlerin kullanımı

gibi başlıklar konusunda konsensüs sağlamak amacıyla 21 Şubat 2020’de Amsterdam Hollanda’da tüm dünyadan bu alanda uzmanlaşmış Nükleer Tıp, Radyoloji ve Üroloji hekimlerinin katılımıyla bir panel düzenlenmiştir.¹⁰ Katılımcılara yöneltilen sorular sonucunda uzlaşa ile alınan kararlara göre, PSMA PET/BT’nin tüm evrelerde metastazların saptanmasında en duyarlı yöntem olduğu, biyokimyasal rekürrens durumunda kullanılması gerektiği, düşük riskli hastalıkta kullanılmaması gerektiği vurgulanmış ve metastatik hastalıkta lokal ve sistemik tedavilerin öncesinde ve sonrasında hastaların PSMA PET/BT görüntülerinin olması gerektiği belirtilmiştir. ADT’nin daha sonra bahsedilecek olan erken dönem etkileri nedeniyle PSMA PET/BT’nin tedavi başlangıcından en az 3 ay sonra çekilmesi tavsiye edilmiştir. Yanıt değerlendirme açısından ise tam yanıt ve aşikar progresyon dışında tüm durumlar üzerinde şüphenin devam ettiği vurgulanmıştır. Panelistler PSMA PET/BT’de yanıt değerlendirmede hastaların yanıt verenler (stabil hastalık, parsiyel yanıt ve tam yanıt) ve vermeyenler (progresyon) olarak ikiye ayrılması ve PERCIST 1.0’a oldukça benzer şekilde hedef lezyonlarda hiç tutulum olmamasının tam yanıt, radyofarmasötik tutulumları ve hacimde % 30’dan fazla azalma olmasının parsiyel yanıt, yeni lezyon olmaksızın tutulum ve hacmin $\pm \leq$ % 30 aralığında olmasının stabil hastalık, ≥ 2 yeni lezyon eklenmesi veya tutulum veya hacimde % 30’dan fazla artış olmasının progresif hastalık olarak kabul edilmesi konusunda mutabık kalmışlardır. Ayrıca % 30 eşik değerinin, 2-[¹⁸F]FDG PET/BT için kabul görmüş bir değer olduğundan PSMA PET/BT’de kullanılamayacağı, ancak belirlenmiş net bir eşik değerinin olmaması ve ileride yapılacak çalışmalara bir temel olması sebebiyle kabul edildiği vurgulanmıştır. Çalışmamızda bu yanıt kriterlerine göre karşılaştırdığımız 50 hastaya ait toplam 100 [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ile PCWG3 kriterlerine göre serum PSA yanıtı arasındaki uyumu istatistiksel olarak incelediğimizde yüksek bir uyum oranı saptadık (39/50 (%78), Gamma uyum katsayısı: 0,84). Schmidkonz ve ark. tarafından yapılan ve biyokimyasal nüks amacıyla çekilen [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ile elde edilen parametreler ile serum PSA değerlerinin uyumunun araştırıldığı bir çalışmaya göre, her bir lezyonun SUVmean değeri ile PSMA tutan hacminin çarpılması ile elde edilen toplam PSMA miktarının değişiminin, serum PSA değerlerindeki değişimle yüksek sayılabilecek bir düzeyde uyum gösterdiği saptanmıştır (Cohen’s Kappa katsayısı: 0,78).¹⁰⁹ Bu değer, elde ettiğimiz uyum oranına benzer düzeyde olmakla birlikte bu çalışmada total PSMA miktarı sayısal olarak

hesaplanmaya çalışılmış ve serum PSA değeri ile yine sayısal olarak ilişki kurulmuştur. Bizim çalışmamızda ise yanıt sonuçları, hasta bazlı olarak progresyon, stabil hastalık ve regresyon olarak ele alınmış ve [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT sonuçları serum PSA sonuçları arasındaki uyuma bakılmıştır.

Kuten ve ark. tarafından bizimkine benzer hasta sayısı ve metodolojide, tedaviye yanıt amacıyla çekilen [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT cevabı ile serum PSA değerleri uyumunun araştırıldığı bir başka çalışmada, PET/BT ve serum PSA yanıtlarının hastaların % 65,4'ünde uyum gösterdiği saptanmış olup bu oran bizim elde ettiğimiz orana yakındır (% 78).¹¹⁰ Ayrıca araştırmacılar uyumsuzluk izlenen 18/52 hastada, en çok uyumsuzluğun biyokimyasal stabil durumda olduğunu saptamışlardır (10/11, % 90,9). Bizim çalışmamızda da 11 uyumsuz değerlendirmenin 5'i biyokimyasal stabil durumda gerçekleşmiştir. Bu hastaların 2 tanesinde önceki [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'ye göre progresyon, 3 tanesinde ise regresyon saptanmıştır. PSMA progresyonlu uyumsuz hastaların ikisinde takip görüntülerinde PSA değerleri hafif bir düşüş göstermesine rağmen PET/BT'de yeni metastatik lezyonlar ortaya çıkmış, ilerleyen aşamalarda serum PSA düzeylerinde de progresif düzeyde artış gerçekleşmiştir. Biyokimyasal stabil durumda [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'de regresyon saptanan 3 hastanın birinin takip bilgilerine ulaşamamıştır. Diğer bir hastada takibin ilerleyen aşamalarında hem serum PSA seviyeleri hem de PET/BT bulguları uyumlu olarak hastanın progresyon durumunu göstermiştir. Yüksek riskli hastalardan oluşan çalışmamızda hastaların bir çoğu çoklu organ metastazına sahip olup, PSA düzeyleri tüm lezyonların durumunu kümülatif olarak göstermektedir. Oysa, PSMA PET/BT görüntülerindeki karşılaştırma birebir organlarda yapılarak sonuca konsensüs kriterlerine göre ulaşılmıştır. Bu da serum PSA seviyeleri ile görüntüleme yöntemi arasındaki farklılığı oluşturan oynamalar yaratmıştır. Ancak saptamalarımıza göre takip sürecinde nihai son durum her iki yöntemle de uyumlu hale gelmiştir. Bu tarz hastalarda PSMA PET/BT detaylı bilgi vermesi nedeniyle takipte ön plana çıkmakta olup serum PSA ölçümleri ile bir arada değerlendirildiğinde müteakip tedavilerin planlanmasında daha aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz. Takip sürecinde yöntemin daha etkili tedavi metotları geliştirmeye katkısıyla ilgili yeterli literatür bilgisi henüz oluşmamıştır. Prospektif randomize çalışmalar ile bu konunun netleşmesi prostat kanseri takip ve tedavisinde PSMA PET/BT görüntülemenin daha etkili kullanılmasına ışık tutacaktır.

Gupta ve ark. tarafından biyokimyasal progresyon saptanan olgularda morfolojik (RECIST ve MDA) ve moleküler (EORTC ve PERCIST) yanıt kriterlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya göre, moleküler yanıt kriterlerinin morfolojik yanıt kriterlerine göre biyokimyasal progresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptadığı görülmüştür. Ayrıca yazarların da vurguladığı gibi, moleküler yanıt kriterleri iyileşen sklerotik kemik lezyonu/metastaz ayrımının morfolojik olarak net yapılamadığı durumlarda daha üstündür. Bizim çalışmamızda da biyokimyasal progresyon saptanan olguların % 90,5'inde (19 hasta) [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ile de progresyon saptanmış olup bu olguların 13 tanesinde sklerotik kemik metastazları mevcuttur. Prostat kanserine yanıt değerlendirmede özellikle kemik metastazları açısından morfolojik görüntüleme yöntemleri yerine moleküler görüntüleme yöntemlerinin kullanılması elzemdir.

[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'nin yaygınlaşan kullanımına rağmen sistemik tedavilerin PSMA üretimini nasıl etkilediği halen yanıtı aranan bir sorudur. Antiandrojenik tedavilerin androjen salgılatıcı hormonları ve androjen reseptörlerini baskılayarak FOLH1 geni üzerinden PSMA üretimini arttırdığı bilinmektedir.^{112,113} Ayrıca yüksek evreli ve kastrasyona dirençli prostat kanserinde de PSMA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.^{114,115} Murga ve ark. hücre kültüründe enzalutamid ve abirateron ile yaptıkları çalışmada, antiandrojenik tedavi ile birlikte PSMA ekspresyonunun giderek arttığı ve tedavinin kesilmesiyle bazal değerlere döndüğünü göstermişlerdir. Ayrıca androjen duyarlı hücrelerde artmış PSMA üretimi ile birlikte antiproliferatif etki gözlenirken, androjen dirençli hücrelerde artmış PSMA üretiminin sürdüğü ancak antiproliferatif etkinin kaybolduğunu saptamışlardır.¹¹⁶ Literatürde klinik çalışmalarda da ADT tedavisi sonrasında erken dönemde (<6 hafta) PSMA ekspresyonunun arttığı ancak uzun süreli tedavide (>3 ay) azaldığı gösterilmiştir.^{115,117-120} Afshar-Oromieh ve ark.¹¹⁹ tarafından yapılan ve ADT'nin PSMA ligandı üretimi üzerindeki uzun dönem etkilerini araştıran bir çalışmada, ADT başlanan ve [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT çekilen hastalara ortalama 229 ± 89 gün sonra yanıt değerlendirme amacıyla ikinci bir [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT çekilerek PET parametrelerindeki değişimler incelenmiştir. Takip [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT'de tedavi öncesi saptanan lezyonların % 45'i görünür durumda olup lezyonların sırasıyla % 71 ve % 74,2'sinin SUVmean ve SUVmax değerlerinde azalma saptanmıştır. İkinci [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11

PET/BT’de lezyon sayısı, SUVmax ve SUVmean değerleri, tümör hacmi, SUV değerleri ile tümör hacim oranı ve serum PSA değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Yazarlar SUV değerlerinde tümör hacmi ile orantılı düşüşün uzun süreli ADT sonucunda gelişen apoptozis sonucu hücre klonlarında azalma ile açıklanabileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca takip [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT’de saptanan lezyonların sırasıyla % 12,9 ve % 19,4’ünde izlenen SUVmean ve SUVmax artışının kastrasyona direnç göstermeye başlayan hücre klonları ile uyumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda PET/BT görüntülemeleri arasında ortalama 151 gün bulunması sebebiyle antiandrojenik tedavilerin PSMA üzerindeki erken dönem etkilerini görmediğimizi varsaymaktayız. Uzun süreli ADT sonrası 17 hastanın 14’ünün (% 82,4) PSMA PET/BT yanıtının serum PSA yanıtı ile uyumlu olduğu saptanmış ve takip ettiğimiz süre içinde PSMA ekspresyon düzeyinin serum PSA düzeyleri ile istatistiksel olmamakla birlikte yüksek oranda uyum gösterdiği görülmüştür. ADT alan hasta grubu için literatürde uzun dönem takipli az sayıda çalışma vardır ve bu konu hakkında geniş hasta serileri ile çalışma ihtiyacı olduğu açıktır. Önal ve ark.’nın ortalama 2.9 ay neoadjuvan ADT kullanan ve metastatik olmayan 108 hastada yaptıkları çalışmada, prostat bezinin SUVmax değerindeki değişim ile serum PSA değerlerindeki değişimin Spearman testine göre düşük düzeyde ama istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Spearman: 0,367, p<0.05).¹²¹ Bizim çalışmamızda, serum PSA değişimi ile prostat bezinin SUVmax ve SUVmean değerleri arasında Önal ve ark.’nın bulgularına benzer şekilde düşük düzeyde (SUVmax ve SUVmean için sırasıyla Spearman katsayısı: 0,457 ve 0,449, p<0,05) korelasyon saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızın hem hasta sayısı daha düşüktür (50 ve 108) hem de çalışmamızda bir çok farklı sistemik tedavi yanıtı incelenmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda serum PSA değişimleri ile lenf nodları ve kemik metastazlarının SUVmax değerlerindeki değişimler de karşılaştırılmış ve orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur (Lenf nodu ve kemikler için sırasıyla Spearman katsayısı: 0,657 ve 0,707, p<0,05). Schmidkonz ve ark.’nın¹⁰⁹ total PSMA miktarı ve serum PSA değişimleri arasındaki yüksek uyumu gösteren sonuçları da dikkate alındığında, serum PSA’nın özellikle metastatik hastalıkta hastalık yanıtını göstermede PSMA PET/BT ile daha yüksek ilişkili olduğu savunulabilir.

Temel çıkış noktası, prostat kanserinde birinci basamak hormon ve diğer sistemik tedaviler uygulanan hastalarda [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT’nin yanıt değerlendirmedeki

etkinliğinin araştırılması olan çalışmamızda ayrıca farklı tedavilerin yanıt değerlendirmeyi etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte bulgularımıza göre serum PSA değerleri ile uyumlu ve uyumsuz PET/BT sonuçları arasında alınan tedaviler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grubmüller ve ark.'nın 43 hastada 67 sistemik tedavi (9 ²²³Ra, 12 kabazitaksel, 22 dosetaksel, 6 abirateron, 18 enzalutamid) sonucunda PERCIST ve RECIST kriterleri ile serum PSA değerlerindeki değişimini incelediği bir çalışmada, tüm PET parametreleri ve RECIST'e göre izlenen değişimin serum PSA değerlerindeki değişim ile anlamlı ama zayıf düzeyde (Cohen's Kappa: 0.2-0.3, p<0,05) ilişkili olduğu saptanmıştır.¹²² Bu çalışma değişik tedavi tiplerini değerlendirmesi açısından bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda, konsensüs kriterlerine göre saptanan PET/BT değişimleri ile serum PSA değerlerinin değişimi arasında hasta bazlı yüksek düzeyde uyum olduğu saptanmıştır (Gamma uyum katsayısı: 0,84). Her iki çalışma arasındaki uyum düzeyleri farklılığı kullanılan istatistik yönteminden kaynaklanmaktadır. Biz çalışmamızda istatistiksel olarak progresyon, stabil, regresyon gibi kendi içinde sıralı kategorik verilerde uyumun değerlendirildiği Gamma katsayısını kullandık.

Literatürde kastrasyona dirençli dokularda PSMA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.¹¹⁴ Ancak bizim araştırmamıza göre, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ile tedaviye yanıt değerlendirmesinde hormona direnç ya da duyarlılık faktörünün etkinliğini araştıran bir çalışma saptanmamıştır. Hasta grubumuz bu faktöre göre gruplandırıldığında [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ile serum PSA değerlerine göre tedaviye yanıt değerlendirmede, hormon duyarlılık durumunun kısıtlayıcı bir faktör olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle, PET/BT bulguları kastrasyona direnç olsun ya da olmasın serum PSA değerleri ile birlikte değerlendirilmeli ve yanıt değerlendirme sürecinde serum PSA değerlerindeki değişim göz önüne alınmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda EAU ve EANM öncülüğünde, uzmanların görüşleri ve klinik tecrübelerinden faydalanılarak Şubat 2020'de yayınlanan PSMA PET/BT yanıt kriterlerini kullanarak 50 hastanın 100 adet [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT görüntüsünü retrospektif ve karşılaştırmalı olarak inceledik. Bunun sonucunda, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ve serum PSA yanıtları arasında istatistiksel olarak yüksek bir uyum saptadık (Gamma uyum katsayısı: 0,84). Bu nedenle, bir çok olguda serum PSA değerleri uyumlu olan [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT sonuçları, yanıt değerlendirmede güvenilir bir yöntemdir. Uyumsuzluğun olduğu az sayıdaki olguda ise farklılıkların, her iki yöntem arasındaki değerlendirme prensiplerindeki farklılıktan kaynaklandığı, yanıt değerlendirmede her iki yöntemin bir arada göz önüne alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.
- Bulgularımıza göre, uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında hormon duyarlılık durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ile tedaviye yanıtı değerlendirmede hastaların hormon duyarlı ya da dirençli oluşu tedavi yanıtı değerlendirilmesinde fark yaratmamaktadır.
- Serum PSA düzeylerine göre belirlediğimiz bulgularımıza göre, farklı tedavi modalitelerinin [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT ile tedaviye yanıtı değerlendirmede farklılık yaratmadığı anlaşılmıştır. Farklı ajanlarla tedavi edilen hastalarda PSMA ekspresyonundaki değişiklikler, serum PSA seviyesindeki değişiklikler ile benzer düzeyde uyum göstermektedir. Ancak çalışmamızda androjen baskılayıcı tedavilerin erken dönem etkileri değerlendirilmemiştir.
- Çalışma grubumuzda, serum PSA değerlerindeki değişimin, prostat bezi SUV_{max} ve SUV_{mean} düzeyleri ile düşük düzeyde, lenf nodu ve kemik metastazlarının SUV_{max} değerleri ile orta düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu durum özellikle metastatik hastalıkta serum PSA ve [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT bulguları arasındaki uyumun daha güçlü olduğu sonucunu vermektedir.
- EAU ve EANM tarafından yayınlanan kriterlere göre yapılan [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/BT değerlendirmesi serum PSA değerleri ile uyum gösterse de, hücrelerin PSMA üretimlerini etkileyen faktörleri tam olarak belirlemek, PET/BT

bulgularının PSA değerleri ile ilişkisini ortaya koymak ve bunun sonucunda yanıt durumunu daha net gösterecek yeni kriterler oluşturmak amacıyla geniş hasta serileri ile yapılacak kontrollü prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J ve ark. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394-424.
2. SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. National Cancer Institute. Erişim: (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>) 2020.
3. D'Amico AV, Whittington R ve ark. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;16:280(11):969-974.
4. Mottet N, Bellmunt J ve ark. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017; 71(4):618-629.
5. Cornford P, Bellmunt J ve ark. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 71(4):630-642.
6. Wallis CJD, Klaassen Z ve ark. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 73(6):834-844.
7. Hofman MS, Emmett L ve ark. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397(10276):797-804.
8. Maurer T, Eiber M ve ark. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016; 13(4):226-235.
9. Hope TA, Goodman JZ ve ark. Metaanalysis of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology. *J Nucl Med* 2019; 60(6):786-793.
10. Fanti S, Goffin K ve ark. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(2):469-476.
11. Sadler TW. Langman's medical embryology. 9th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 333-334.
12. Pawlina W, Ross MH. Endokrin Organlar: Prostat Bezi. Baykal B. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. Ankara: Palme Yayıncılık, 2014: 808-810,812.

13. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy, Vol. 2, 15th Ed. Urban & Fischer, 2013.
14. Arıncı K, Elhan A. Anatomi I. Cilt. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2016: 334-335
15. Guyton AC, Hall JE. Erkek Üreme İşlevleri ve Hormonal İşlevler. Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:1008.
16. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Erkek Genital Sistemi. Çevikbaş U. Robbins Temel Patoloji. 8. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2007:695-700.
17. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2014.
18. Ferlay J, Soerjomataram I ve ark. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136(5):359-386.
19. Haas GP, Delongchamps N ve ark. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol 2008; 15(1):3866-3871.
20. Jansson KF, Akre O ve ark. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. Eur Urol 2012; 62(4):656-61.
21. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol 2012; 30(2):143-8.
22. Randazzo M, Müller A ve ark. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). BJU Int 2016; 117(4):576-583.
23. Pritchard CC, Mateo J ve ark. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375(5):443-453.
24. Nyberg T, Frost D ve ark. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. Eur Urol 2020; 77(1):24-35.
25. Page EC, Bancroft EK ve ark. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. Eur Urol. 2019 Dec;76(6):831-842.
26. Kramer BS, Hagerty KL ve ark. American Society of Clinical Oncology Health Services Committee; American Urological Association Practice Guidelines Committee. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2009; 27(9):1502-1516.

27. Andriole GL, Bostwick DG ve ark. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(13):1192-1202.
28. Thompson IM, Goodman PJ ve ark. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-224.
29. Haider A, Zitzmann M ve ark. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol* 2015;193(1):80-86.
30. Watts EL, Appleby PN ve ark. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol* 2018;74(5):585-594.
31. Zhou CK, Levine PH ve ark. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 2016;183(3):210-217.
32. Lian WQ, Luo F ve ark. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit* 2015;21:1902-1910.
33. Rao D, Yu H ve ark. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015;8:2817-2826.
34. Raslau D, Summerfield DT, Abu Dabrh AM, Steinkraus LW, Murad MH. The risk of prostate cancer in pilots: a meta-analysis. *Aerosp Med Hum Perform* 2015;86(2):112-117.
35. Ju-Kun S, Yuan DB ve ark. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2016;95(6):2708.
36. Russo GI, Calogero AE ve ark. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male* 2020;23(2):132-138.
37. Lin SW, Wheeler DC ve ark. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer* 2012;131(6):1015-23.
38. Pabalan N, Singian E ve ark. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18(4):352-357.
39. Rider JR, Wilson KM ve ark. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol* 2016;70(6):974-982.
40. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 8th Ed., Geneva: John Wiley & Sons, 2017.

41. Cooperberg MR, Pasta DJ ve ark. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173(6):1938-1942.
42. Epstein JI, Egevad L ve ark. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244-252.
43. Mottet N, Cornford P ve ark. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol Guidel* 2019;1:1-161.
44. Richie JP, Catalona WJ ve ark. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42(4):365-374.
45. Gosselaar C, Roobol MJ ve ark. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008;54(3):581-588.
46. Okotie OT, Roehl KA ve ark. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007;70(6):1117-1120.
47. Catalona WJ, Richie JP ve ark. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-1290.
48. Thompson IM, Pauler DK ve ark. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-2246.
49. Dong F, Kattan MW ve ark. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008;180(1):150-154.
50. Catalona WJ, Partin AW ve ark. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-1547.
51. Roobol MJ, Steyerberg EW ve ark. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(1):79-85.
52. Stephan C, Klaas M ve ark. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52(1):59-64.

53. Xue J, Qin Z ve ark. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2017;8(14):23322-23336.
54. Smith JA Jr, Scardino PT ve ark. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157(3):902-906.
55. Sauvain JL, Palascak P ve ark. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):21-31.
56. Mitterberger M, Pinggera GM ve ark. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(1):47-50.
57. Mannaerts CK, Wildeboer RR ve ark. Multiparametric Ultrasound for Prostate Cancer Detection and Localization: Correlation of B-mode, Shear Wave Elastography and Contrast Enhanced Ultrasound with Radical Prostatectomy Specimens. *J Urol* 2019;202(6):1166-1173.
58. Abouassaly R, Klein EA ve ark. Impact of using 29 MHz high-resolution micro-ultrasound in real-time targeting of transrectal prostate biopsies: initial experience. *World J Urol* 2020;38(5):1201-1206.
59. Drost FH, Osses DF ve ark. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Apr 25;4(4):CD012663.
60. van der Leest M, Cornel E ve ark. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019;75(4):570-578.
61. de Rooij M, Hamoen EH ve ark. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(2):233-245.
62. Jager GJ, Ruijter ET ve ark. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845-852.
63. Wang L, Mullerad M ve ark. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232(1):133-139.
64. Thoeny HC, Froehlich JM ve ark. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2014;273(1):125-135.
65. Shen G, Deng H ve ark. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1503-1513.

66. Suh CH, Shinagare AB ve ark. Yield of bone scintigraphy for the detection of metastatic disease in treatment-naïve prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2018;73(2):158-167.
67. Abuzallouf S, Dayes I ve ark. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2122-2127.
68. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):221-230.
69. Lin CY, Lee MT ve ark. Comparing the Staging/Restaging Performance of ⁶⁸Ga-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen and 18F-Choline PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2019;44(5):365-376.
70. Tateishi U, Morita S ve ark. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med* 2010;24(7):523-531.
71. Perera M, Papa N ve ark. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive ⁶⁸Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(6):926-929
72. von Eyben FE, Picchio M ve ark. ⁶⁸Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4(5):686-693.
73. Yaxley JW, Raveenthiran S ve ark. Risk of metastatic disease on ⁶⁸ gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int* 2019;124(3):401-407.
74. Uprimny C, Kroiss AS ve ark. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(6):941-949.
75. Zhou J, Gou Z ve ark. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2019;48(12):1915-1924.
76. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of ⁶⁸Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2018;74(2):179-190.
77. von Eyben FE, Roviello G ve ark. Third-line treatment and ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(3):496-508.

78. Leek J, Lench N ve ark. Prostate-specific membrane antigen: evidence for the existence of a second related human gene. *Br J Cancer* 1995;72(3):583-588.
79. DeMarzo AM, Nelson WG ve ark. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003;361(9361):955-964.
80. Rajasekaran AK, Anilkumar G ve ark. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288(5):975-981.
81. Bostwick DG, Pacelli A ve ark. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* 1998;82(11):2256-2261.
82. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91(3):528-539.
83. Prasad V, Steffen IG ve ark. Biodistribution of [(68)Ga]PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions. *Mol Imaging Biol* 2016;18(3):428-436.
84. Kabasakal L, AbuQbeitah M ve ark. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(13):1976-1983.
85. Ardies PJ, Gykiere P ve ark. PSMA Uptake in Mediastinal Sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2017;42(4):303-305.
86. Sasikumar A, Joy A ve ark. 68Ga-PSMA PET/CT False-Positive Tracer Uptake in Paget Disease. *Clin Nucl Med* 2016;41(10):454-455.
87. Jain TK, Jois AG ve ark. Incidental detection of tracer avidity in meningioma in ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT during initial staging for prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017;36(2):133-134.
88. Rischpler C, Maurer T ve ark. Intense PSMA-expression using (68)Ga-PSMA PET/CT in a paravertebral schwannoma mimicking prostate cancer metastasis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(1):193-194.
89. Bhardwaj H, Stephens M ve ark. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT Findings for Hepatic Hemangioma. *Clin Nucl Med* 2016;41(12):968-969.
90. Jena A, Zaidi S ve ark. PSMA Expression in Multinodular Thyroid Neoplasm on Simultaneous Ga-68-PSMA PET/MRI. *Indian J Nucl Med* 2017;32(2):159-161.

91. Erhamamci S, Aslan N. Primary Hepatocellular Carcinoma With Intense ⁶⁸Ga-PSMA Uptake But Slight ¹⁸F-FDG Uptake on PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med* 2020;45(3):176-177.
92. Kanthan GL, Coyle L ve ark. Follicular Lymphoma Showing Avid Uptake on ⁶⁸Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41(6):500-501.
93. Joshi A, Nicholson C ve ark. Incidental Malignancies Identified During Staging for Prostate Cancer With ⁶⁸Ga Prostate-specific Membrane Antigen HBED-CC Positron Emission Tomography Imaging. *Urology* 2017;104:e3-e4.
94. Chang SS, O'Keefe DS ve ark. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin Cancer Res* 1999;5(10):2674-81.
95. Haffner MC, Kronberger IE ve ark. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol* 2009;40(12):1754-1761.
96. Troyer JK, Beckett ML ve ark. Location of prostate-specific membrane antigen in the LNCaP prostate carcinoma cell line. *Prostate* 1997;30(4):232-242.
97. Tagawa ST, Beltran H ve ark. Anti-prostate-specific membrane antigen-based radioimmunotherapy for prostate cancer. *Cancer* 2010;116(4 Suppl):1075-1083.
98. Eder M, Schäfer M ve ark. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* 2012;23(4):688-697.
99. Weineisen M, Simecek J ve ark. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2014;4(1):63.
100. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H ve ark. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *J Nucl Med* 2015;56(11):1697-1705.
101. Benešová M, Schäfer M ve ark. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2015;56(6):914-920.
102. Velikyan I. ⁶⁸Ga-Based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules*. 2015;20(7):12913-12943.
103. Eder M, Schäfer M ve ark. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* 2012;23(4):688-967.
104. Schäfer M, Bauder-Wüst U ve ark. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for ⁶⁸Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2012;2(1):23.

105. Scher HI, Morris MJ ve ark. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1402-1418.
106. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
107. Matushita CS, da Silva AMM ve ark. ⁶⁸Ga-Prostate-specific membrane antigen (psma) positron emission tomography (pet) in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2021;47:10
108. Wahl RL, Jacene H ve ark. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122S-50S.
109. Schmidkonz C, Cordes M ve ark. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(11):1862-1872.
110. Kuten J, Sarid D ve ark. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for monitoring response to treatment in metastatic prostate cancer: is there any added value over standard follow-up? *EJNMMI Res* 2019;9(1):84.
111. Gupta M, Choudhury PS ve ark. Evaluation of RECIST, PERCIST, EORTC, and MDA Criteria for Assessing Treatment Response with Ga68-PSMA PET-CT in Metastatic Prostate Cancer Patient with Biochemical Progression: a Comparative Study. *Nucl Med Mol Imaging* 2018;52(6):420-429.
112. Hope TA, Truillet C ve ark. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med* 2017;58(1):81-84.
113. Vaz S, Hadaschik B ve ark. Influence of androgen deprivation therapy on PSMA expression and PSMA-ligand PET imaging of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(1):9-15.
114. Paschalis A, Sheehan B ve ark. Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76(4):469-478.
115. Emmett L, Yin C ve ark. Rapid Modulation of PSMA Expression by Androgen Deprivation: Serial ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET in Men with Hormone-Sensitive and Castrate-Resistant Prostate Cancer Commencing Androgen Blockade. *J Nucl Med* 2019;60(7):950-954.
116. Murga JD, Moorji SM ve ark. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate* 2015;75(3):242-254.

117. Aggarwal R, Wei X ve ark. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1(1):78-82.
118. Leitsmann C, Thelen P ve ark. Enhancing PSMA-uptake with androgen deprivation therapy - a new way to detect prostate cancer metastases? *Int Braz J Urol* 2019;45(3):459-467.
119. Afshar-Oromieh A, Debus N ve ark. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(12):2045-2054.
120. Zacho HD, Petersen LJ. Bone Flare to Androgen Deprivation Therapy in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT. *Clin Nucl Med* 2018;43(11):e404-e406.
121. Onal C, Guler OC, Torun N, Reyhan M, Yapar AF. The effect of androgen deprivation therapy on ⁶⁸Ga-PSMA tracer uptake in non-metastatic prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(3):632-641.
122. Grubmüller B, Rasul S ve ark. Response assessment using [⁶⁸ Ga]Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2020;80(1):74-82.