

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'DE ERKEN TÜM VÜCUT GÖRÜNTÜLEMENİN
STANDART GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Türkay HEKİMSOY

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2019

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'DE ERKEN TÜM VÜCUT GÖRÜNTÜLEMENİN
STANDART GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Türkay HEKİMSOY

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serkan İŞGÖREN

Etik Kurul Onay Tarihi: 02.10.2018 Proje No: KIA 2018/447

2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.PROSTAT BEZİ.....	3
2.1.1.Prostat Bezinin Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Prostat Bezinin Anatomisi.....	3
2.1.3. Prostat Bezinin Histolojisi.....	4
2.1.4. Prostat Bezinin Fizyolojisi.....	5
2.2.PROSTAT KANSERİ.....	6
2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....	6
2.2.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	8
2.2.2.1. Yaş.....	8
2.2.2.2. Irk, Aile Öyküsü ve Genetik.....	8
2.2.2.3. Hormonlar.....	8
2.2.2.4. Diyet.....	9
2.2.2.5. Diğer Faktörler.....	9
2.2.3. Prostat Kanseri Histopatolojisi.....	9
2.2.4. Prostat Kanseri Klinik Bulgular ve Tanı.....	12
2.2.4.1. PSA.....	13
2.2.4.2. Parmakla Rektal Muayene.....	14
2.2.4.3. TRUS ve TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi.....	14
2.2.5. Prostat Kanseri Evreleme.....	16
2.2.6. Prostat Kanseri Tedavi.....	19
2.2.6.1. Düşük ve Orta Riskli Lokalize Prostat Kanseri Tedavi.....	19
2.2.6.1.1. Aktif İzlem.....	20
2.2.6.1.2. Bekle ve Gör (<i>Watchful Waiting</i>).....	20

2.2.6.1.3. Radyoterapi.....	20
2.2.6.1.4. Brakiterapi	21
2.2.6.1.5. Radikal Prostatektomi	21
2.2.6.2. Yüksek Riskli Lokalize ve Lokal İleri Prostat Kanserinde Tedavi	21
2.2.6.3. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi.....	23
2.2.6.3.1. Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT).....	24
2.2.6.3.1.1. Luteinizan Hormon Releasing Hormon (LHRH) Agonistleri	24
2.2.6.3.1.2. LHRH Antagonistleri	24
2.2.6.3.1.3. Anti-androjenler.....	25
2.2.6.4. Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde (mKDPK) Tedavi	25
2.2.6.4.1. Abirateron.....	25
2.2.6.4.2. Enzalutamid.....	25
2.2.6.4.3. Sipuleucel-T	26
2.2.6.4.4. Dosetaksel.....	26
2.2.6.4.5. Radyum-223	26
2.2.6.4.6. Lutesyum-177 (¹⁷⁷ Lu) PSMA.....	26
2.3. PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	27
2.3.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri.....	27
2.3.2. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri	29
2.3.2.1. Kemik Sintigrafisi	29
2.3.2.2. PET/BT.....	29
2.3.2.2.1. ¹⁸ F-NaF.....	32
2.3.2.2.2. ¹⁸ F ve ¹¹ C İşaretli Kolin.....	32
2.3.2.2.3. ¹⁸ F-Flusiklovin.....	33
2.3.2.2.4. Galyum-68 (⁶⁸ Ga) PSMA.....	33
2.3.2.2.4.1. ⁶⁸ Ga.....	33
2.3.2.2.4.2. PSMA	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. ÇALIŞMA PLANI VE HASTALAR.....	37
3.2. ⁶⁸ Ga-PSMA'NIN HAZIRLANMASI VE KALİTE KONTROLÜ	37
3.3. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ.....	37
3.4. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT DEĞERLENDİRME PROTOKOLÜ	38

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	40
4. BULGULAR	41
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ.....	41
4.2. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN GÖRSEL ANALİZİ	42
4.3. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN KANTİTATİF ANALİZİ.....	45
4.3.1. Patolojik Lezyonların Analizi.....	45
4.3.1. Fizyolojik Tutulumların Analizi.....	52
4.4. OLGULARDAN ÖRNEKLER	60
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. ÖZET	69
8. ABSTRACT	70
9. EKLER	71
9.1. 1. EK.....	71
10. KAYNAKÇA	75

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana yol gösteren, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, gerek manevi yönden gerekse etik açıdan çalışma prensiplerini ve insani değerlerini örnek aldığım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan Demir'e, Doç. Dr. Serkan İşgören'e ve Doç. Dr. Gözde Dağlıöz Görür'e sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın seçilmesinde ve diğer tüm aşamalarda bilgisini, hoşgörüsünü, vaktini ve yardımlarını benden esirgemeyen çok değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Serkan İşgören'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezin veri girme aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Hamiyet Demirkıran'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum ve benim için çalışma ortamını aile ortamına dönüştüren tüm teknisyenlerimize, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, özverileriyle beni bugünlere getiren babam Musa Hekimsoy'a, annem Nesrin Hekimsoy'a ve kardeşim Koray Hekimsoy'a sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Türkay HEKİMSOY

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASR	: Age-Standardized Incidence Rate
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BRCA 1/2	: Breast Cancer Gene
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CYP17	: Sitokrom P450
DWI	: Diffusion-Weighted Imaging
EANM	: European Association of Nuclear Medicine
EAU	: European Association of Urology
ESUR	: The EAU Section of Urological Research
GLOBOCAN	: Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
Gy	: Gray
HOXB13	: Homeobox Gene
HPC1	: Hereditary Prostate Cancer 1
I&T	: Imaging & Therapy
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IMRT	: Yoğunluk ayarlı radyoterapi
IPSS	: The International Prostate Symptom Score
ISUP	: The International Society of Urological Pathology
k-Da	: Kilodalton
KT	: Kemoterapi
LH	: Luteinizan Hormon
LHRH	: Luteinizan Hormon Salgılayıcı Hormon
mCi	: Miliküri
MDP	: Metilen difosfonat
MIP	: Maximum Intensity Projection
mKDPK	: Metastatik Kastrasyona Dirençi Prostat Kanseri
mpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
PAP	: Prostatik Asit Fosfataz
PCA3	: Prostat Kanseri Antijeni 3
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi
PI-RADS	: Prostate Imaging Reporting and Data System
PLND	: Pelvik lenf nodu disseksiyonu
PRM	: Parmakla rektal muayene
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSAV	: PSA hızı
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijeni
PSMA-TV	: PSMA Tümör Volümü
RECIST	: The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RP	: Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi
SNMII	: The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SUV	: Standardized Uptake Value
TNM	: Tumor-Node-Metastasis
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
VOI	: Volume of Interest
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Prostat kanseri histopatolojik sınıflaması.....	10
Tablo 2. Gleason Grade Gruplama sistemi ⁵²	12
Tablo 3. Prostat kanseri TNM evreleme sistemi ⁷⁸	17
Tablo 4. Prostat kanseri evrelemesi, AJCC ⁷⁸	18
Tablo 5. Prostat kanserinde risk sınıflaması ²	18
Tablo 6. Prostat kanserinde kullanılan PET ajanları, hasta hazırlığı ve görüntüleme protokolleri ¹²⁹	31
Tablo 7. 5. ve 15. dakikalarda erken görüntü alınan hastaların demografik verileri.....	42
Tablo 8. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubundaki erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyon sayıları	43
Tablo 9. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubundaki erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyon sayıları	44
Tablo 10. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda patolojik lezyonlardan ölçülen kantitatif değerlerin ortalamaları, ortalama değişim yüzdeleri (%-Fark) ve değişim farkları (Δ) (n: Sayı, ↓: Azalan, ↔: Sabit, ↑: Artan)	49
Tablo 11. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda patolojik lezyonlardan ölçülen kantitatif değerlerin ortalamaları, ortalama değişim yüzdeleri (%-Fark) ve değişim farkları (Δ) (n: Sayı, ↓: Azalan, ↔: Sabit, ↑: Artan)	54
Tablo 12. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen kantitatif değerlerin (Karaciğer için SUVmean, diğer organlar için SUVmax) ortalamaları, ortalama değişim yüzdeleri (%-Fark) ve değişim farkları (Δ) (n: Sayı, ↓: Azalan, ↔: Sabit, ↑: Artan)	56
Tablo 13. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen kantitatif değerlerin (Karaciğer için SUVmean, diğer organlar için SUVmax) ortalamaları, ortalama değişim yüzdeleri (%-Fark) ve değişim farkları (Δ) (n: Sayı, ↓: Azalan, ↔: Sabit, ↑: Artan).....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostat bezinin anatomisi ¹⁸	4
Şekil 2. Prostat bezinin zonal anatomisi ve histolojisi ^{21,22}	5
Şekil 3. Dünyada erkeklerde prostat kanserinin insidans ve mortalitesi ¹	7
Şekil 4. Türkiye’de erkeklerde prostat kanserinin insidans ve mortalitesi ¹	7
Şekil 5. Gleason derecelendirme sistemi ⁵⁰	11
Şekil 6. 12 kadran TRUS biyopsi şeması	15
Şekil 7. Düşük ve orta riskli lokalize prostat kanserinde ESMO tarafından önerilen tedavi algoritması ⁸³	19
Şekil 8. Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri prostat kanserinde ESMO tarafından önerilen tedavi algoritması ⁸³	22
Şekil 9. Metastatik prostat kanserinde ESMO tarafından önerilen tedavi algoritması ⁸³	23
Şekil 10. Foton çiftlerinin PET sistemindeki dedektörler tarafından algılanması ¹²⁴	30
Şekil 11. ⁶⁸ Ga-PSMA’nın biyodağılımı	34
Şekil 12. PSMA inhibitörü bazı moleküllerin kimyasal yapısı ¹³⁴	35
Şekil 13. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyonlardan ölçülen ortalama kantitatif değerlerin karşılaştırılması	46
Şekil 14. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyonlardan ölçülen SUVmax (a), SUVpeak (b), SUVmean (c) ve PSMA-TV (d) değerlerinin saçılım grafikleri	47
Şekil 15. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyonlardan ölçülen ortalama kantitatif değerlerin karşılaştırılması.....	50
Şekil 16. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyonlardan ölçülen SUVmax (a), SUVpeak (b), SUVmean (c) ve PSMA-TV (d) değerlerinin saçılım grafikleri	51
Şekil 17. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen ortalama SUV değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 18. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen SUV değerlerinin saçılım grafikleri (X eksen: 5. dk. erken görüntü, Y eksen: Standart görüntü)	55

Şekil 19. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen ortalama SUV değerlerinin karşılaştırılması.....	57
Şekil 20. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen SUV değerlerinin saçılım grafikleri (X eksen: 15. dk. erken görüntü, Y eksen: Standart görüntü).....	58
Şekil 21. Bir hastanın 5. ve 60. dakikalarda alınan tüm vücut ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT görüntüleri..	60
Şekil 22. Bir hastanın 5. ve 60. dakikalarda alınan tüm vücut ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT görüntüleri.	61
Şekil 23. Bir hastanın 15. ve 60. dakikalarda alınan tüm vücut ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT görüntüleri.	62
Şekil 24. Bir hastanın 15. ve 60. dakikalarda alınan tüm vücut ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT görüntüleri..	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde 5 yıllık prevalansı en yüksek kanser türü olup, insidansı akciğer kanserinden sonra 2. sırada, mortalitesi ise 5. sırada yer almaktadır.¹ Prostat kanserinin doğru bir şekilde yönetimi için yaygınlığının ve yeni gelişen odakların lokalizasyonunun doğru tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır.² Ancak BT ve MRG gibi konvansiyonel yöntemler hastalığın evrelemesinde ve rekürrensini erken aşamalarda tespit edilmesinde yetersiz kalabilmektedir.^{3,4} Her ne kadar multiparametrik MRG primer tümörü görüntüleme ve T evrelemesinde oldukça başarılı olsa da lenf nodu metastazlarını değerlendirmede özgüllüğü düşük olup, görüntüleme pelvik alanla sınırlı kalmaktadır.⁵

Son yıllarda prostat kanserinde, spesifik moleküler hedefleri olan yeni PET ajanları yaygın bir şekilde kullanıma girmiş olup, ⁶⁸Ga-PSMA bu ajanlardan en önemlisidir. ⁶⁸Ga-PSMA, prostat kanseri hücrelerine özgül bir membran antijeni olan prostat-spesifik membran antijeni'ne (PSMA) bağlanan bir radyofarmasötiktir. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin prostat kanserinde diğer PET ajanlarına üstün olduğu ve prostat kanserinin yönetimine önemli etkisi olduğu kanıtlanmıştır.⁶ ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT prostat kanserinde evrelemede, tedavi planında, biyokimyasal rekürrenste, düşük PSA seviyelerinde bile lezyonun lokalizasyonunun belirlenmesinde giderek daha çok tercih edilen bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin optimal çekim zamanı ve farklı zamanlarda alınan ek görüntülerin muhtemel klinik katkıları merak edilen bir konu olmuştur. Her ne kadar, EANM ve SNMII tarafından 2017 yılında yayınlanan ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT uygulama kılavuzunda ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonu sonrası PET/BT çekimi için geçmesi gereken optimum sürenin yaklaşık 60 dakika olduğu belirtilmiş olsa da ⁶⁸Ga-PSMA'nın hızlı kan klirensi ve düşük arka plan aktivitesine sahip olması, enjeksiyonu takiben daha erken sürelerde alınacak görüntülerin de klinik açıdan yeterli olabileceğini düşündürmektedir.^{7,8}

Literatürde, farklı çalışmalarda erken pelvik görüntüleme ile patolojik lezyonlarda yeterli düzeyde tutulumun izlendiği bildirilmiştir.⁹⁻¹¹ Ancak tüm vücuttan alınan erken görüntüler ile standart görüntüleme arasında karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonunu takiben daha kısa sürede görüntü alınabildiği takdirde hem hastanın klinikte bekleme süresi azalacak hem de ⁶⁸Ga'in üretiminde kullanılan ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga jeneratörünün verimliliği artacaktır. Bu amaçla ⁶⁸Ga-

PSMA PET/BT’de standart görüntülemeye ek olarak bir hasta grubundan ^{68}Ga -PSMA enjeksiyonu sonrası 5. dakikada, bir hasta grubundan ise 15. dakikada tüm vücut PET/BT görüntüleri alınmıştır. Erken tüm vücut görüntüleri ile standart görüntüleri karşılaştırılarak, fizyolojik ve patolojik tutulumların bu iki görüntüleme arasındaki farklarını ortaya koymak ve erken görüntülemenin klinik uygulamada kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİ

2.1.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi

Fetal hayatın 8. – 12. haftasında, salgılanan testosteron ile ürogenital sinüsten köken alan üretranın prostatik parçası, çevre mezenşimal doku içerisine endodermal çıkıntılar oluşturarak büyür. Prostatın glandüler bez epiteli bu endodermal hücrelerden gelişir. Organın düz kasları ve stroması ise epitel hücreleri ile ilişkili mezenşimden gelişir.¹² Doğumdan sonra prostat boyutu puberteye kadar sabit kalır. Puberte ile birlikte, androjen etkisiyle, bez boyutunda 20 yaşına kadar devam eden bir büyüme gerçekleşir.¹³

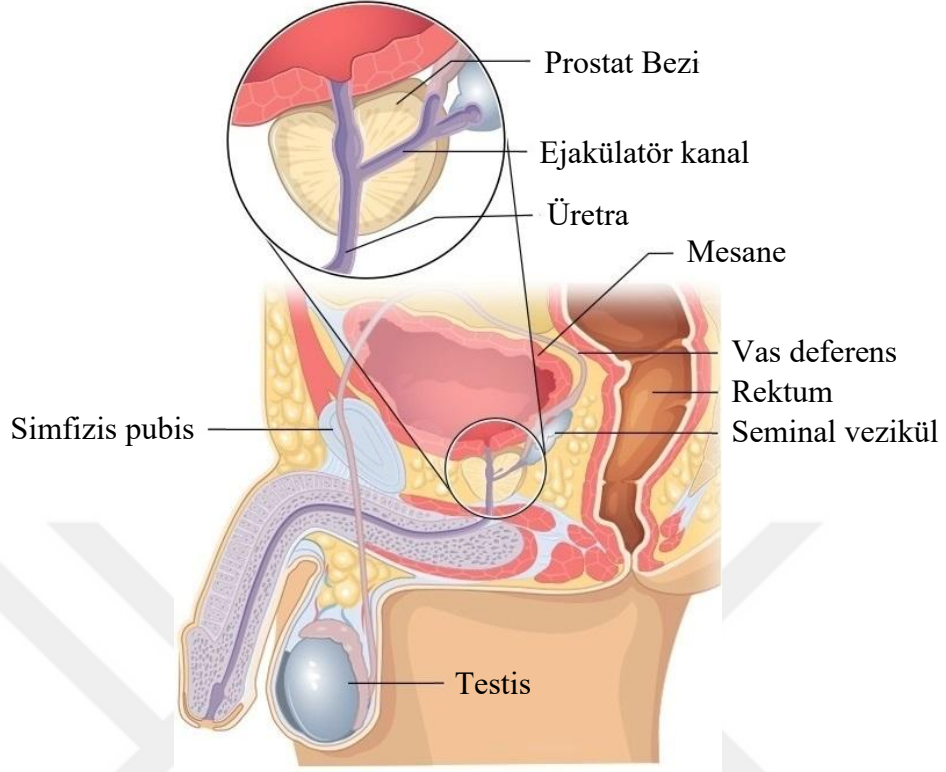
2.1.2. Prostat Bezinin Anatomisi

Erkek genital sisteminde bulunan bir aksesuar bez olan prostat, üçte ikisi glandüler yapıda, geri kalan üçte biri ise fibromuskuler yapıda bir organdır. Yaklaşık boyutu 3 cm olup, normal ağırlığı yaklaşık 20 gram kadardır. Yuvarlak şekilli ters bir koniye benzeyen prostat bezinin inferior kısmı apikal, superior kısmı bazal olarak adlandırılır. Üstte mesane, önde simfizis pubis, arkada rektum, alt-yanlarda ise levator ani kası ile komşuluk gösterir. Prostat bezinin üst-arka kesiminde prostat bazaline bağlanan seminal veziküller bulunur (Şekil 1). Prostat bezi sert fibrotik bir kapsül olan *capsula prostatica* ile çevrelenir. Bu kapsül apikalde eksternal sfinker, bazalde detrusor kası mevcut olan kısımlarda kesintiye uğrar.¹⁴

Lowsley sınıflamasına göre prostat bezi; anterior, posterior, median, sağ ve sol lateral olmak üzere beş lobdan oluşur.¹⁵

McNeal tarafından 1968 yılında önerilen ve prostat bezinin histolojik ve anatomik yapısına dayanarak yapılan sınıflama ise günümüzde kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre glandüler elemanlar transizyonel zon, santral zon ve periferal zon olmak üzere üç zona ayrılır. Nonglandüler yapılar ise anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinker olmak üzere ikiye ayrılır.¹⁶

Prostattaki zonların kanserden etkilenme oranları değişkenlik gösterir. Benign prostat hiperplazisi (BPH) transizyonel zondan kaynaklanırken, karsinomların %60 – 70'i periferal zondan, %10 – 20'si transizyonel zondan, %5 – 10'u ise santral zondan kaynaklanır.¹⁷



Şekil 1. Prostat bezinin anatomisi¹⁸

Prostat bezinin arteriyel beslenmesi, başta inferior vezikal arter olmak üzere internal pudental arter ve orta rektal arterin dallarından gerçekleşir.¹⁹

Prostatın venöz drenajı, parankim içerisindeki venüllerin bir pleksus (*plexus venosus prostaticus*) oluşturmak üzere birleşerek internal iliak vene dökülmesi ile gerçekleşir.¹⁹

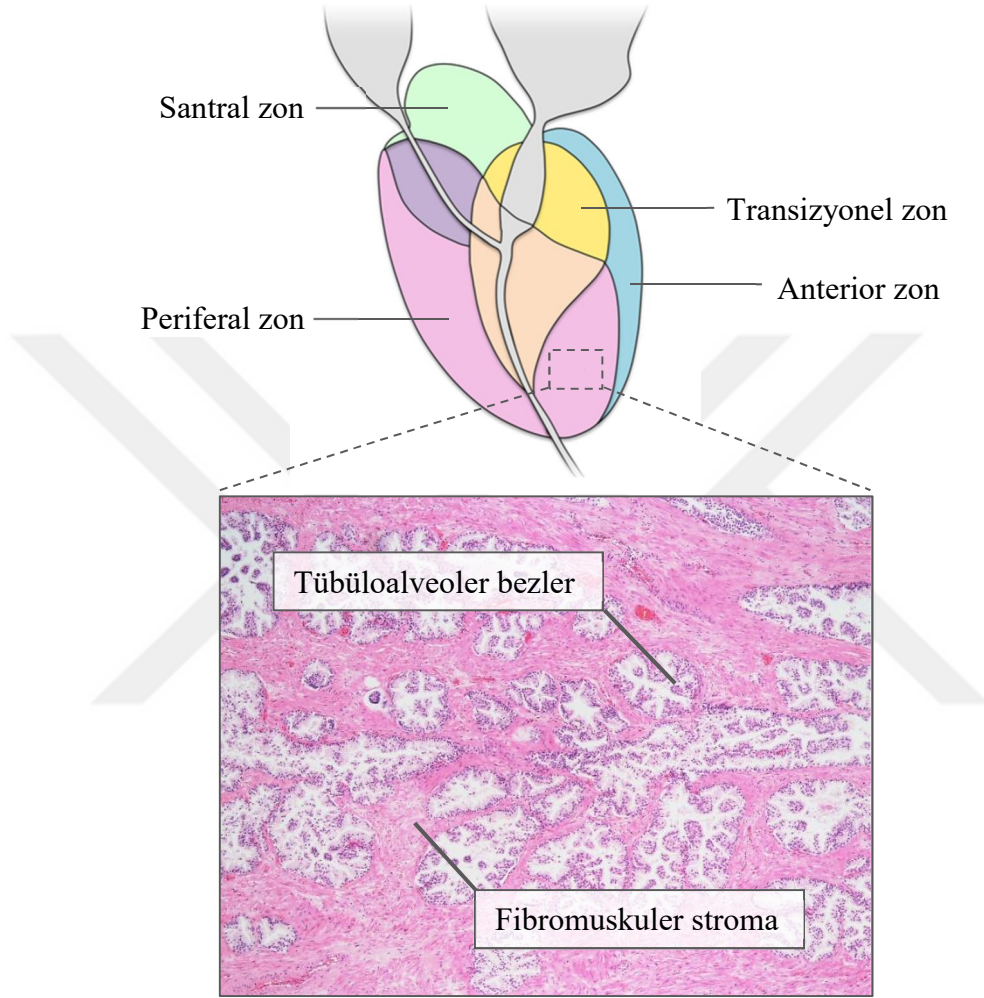
Prostatın ayrılan lenfatik damarlar ise internal iliak, sakral, vezikal ve eksternal iliak lenf nodüllerine boşalır.¹⁹

Prostat bezinin parasempatik innervasyonu pelvik splanchnik sinirlerden, sempatik innervasyonu ise inferior hipogastrik pleksustan köken alarak gerçekleşir.¹⁹

2.1.3. Prostat Bezinin Histolojisi

Prostat, yoğun fibromuskuler stroma içerisine gömülü, prostatik üretraya boşalan ve sayıları 30 ile 50 arasında değişen tübüloalveoler bezden oluşur. Tübüloalveoler bezler tek katlı ya da yalancı çok katlı prizmatik epitel içerir. Bezler prostatik üretra çevresinde üç ana tabaka halinde düzenlenir. En içteki tabaka olan transizyonel zon, mukozal bezleri

içerir. Onu çevreleyen ara bölge niteliğindeki santral zon, submukozal bezleri içerir. En dışta bulunan tabaka olan periferal zon ise esas bezi ihtiva eder. Prostatı çevreleyen fibroelastik kapsülden uzanan septalar bezi loblara ayırır (Şekil 2).²⁰



Şekil 2. Prostat bezinin zonal anatomisi ve histolojisi^{21,22}

2.1.4. Prostat Bezinin Fizyolojisi

Prostat bezi, içeriğinde kalsiyum, sitrat, fosfat, fibrinolizin, pıhtılaşma enzimleri ve prostaglandin gibi küçük moleküller bulunan ince, sütümsü, alkali bir sıvı üretir ve bu sıvının ejakülasyona kadar depolanmasından sorumludur. Emisyon esnasında vaz deferens ile aynı anda kasılan prostat kapsülü, prostat sıvısının semene katılmasını sağlar. Prostat sıvısı semenin %30'unu oluşturur.²³

Prostat sıvısının alkali özelliği, kadının vajinal salgıları ve diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize ederek, spermin hareketlilik kazanmasını ve kadın genital traktusunda canlı kalmasını sağlar.²³

Ayrıca prostat, ilerleyen bölümlerde detaylı bir şekilde ele alınacak olan ve klinik önem arz eden prostat spesifik antijeni (PSA) üreterek semen ve kana salgılar.²⁴

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) "GLOBOCAN 2018" verilerine göre, dünya genelinde prostat kanserinin 5 yıllık prevalansı tüm cinsiyet grupları içerisinde 3.724.658 (%8,5) vaka ile meme ve barsak kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır. Prostat kanseri erkek cinsiyet grubunda ise %17,7 oranı ile 5 yıllık prevalansı en yüksek kanser türüdür.¹

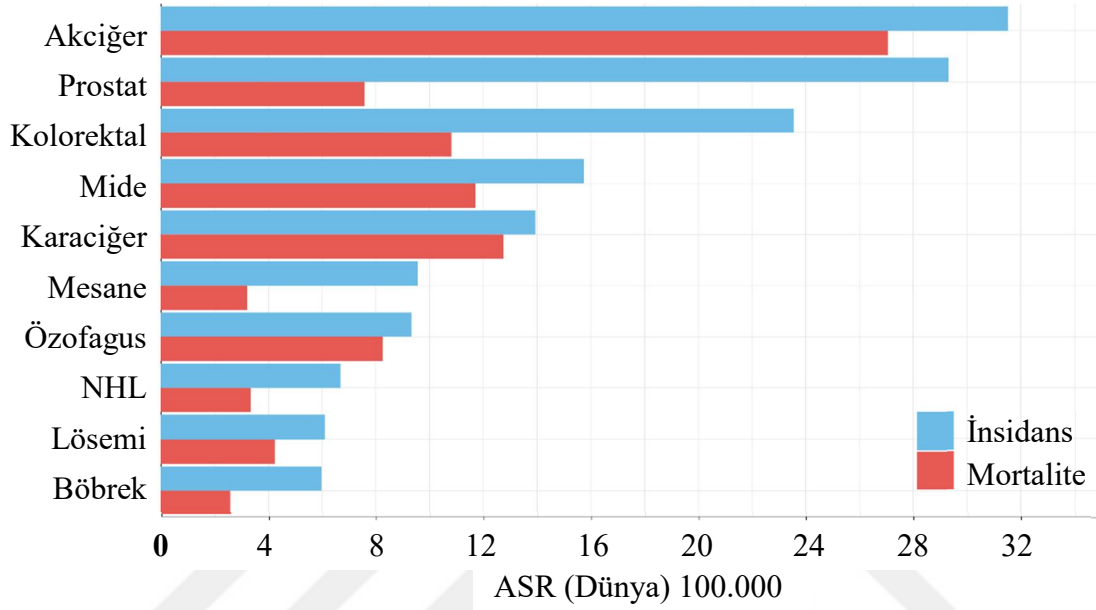
2018 yılına ait prostat kanseri insidansı tüm kanser tipleri içerisinde 1.276.106 (%7,1) yeni vaka ile akciğer ve meme kanserinden sonra 3. sırada, erkek cinsiyet grubu içerisinde ise %13,5'luk bir oran ile akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır (Şekil 3).¹

2018 yılı içerisinde prostat kanserine bağlı bildirilen ölüm sayısı 358.989 olup, tüm kanser tipleri içerisinde %3,8'lik bir oran ile 8. sırada, erkek cinsiyet grubu içerisinde ise %6,7'lik bir oran ile sırasıyla akciğer, karaciğer, mide ve barsak kanserinden sonra 5. sırada yerini almaktadır (Şekil 3).¹

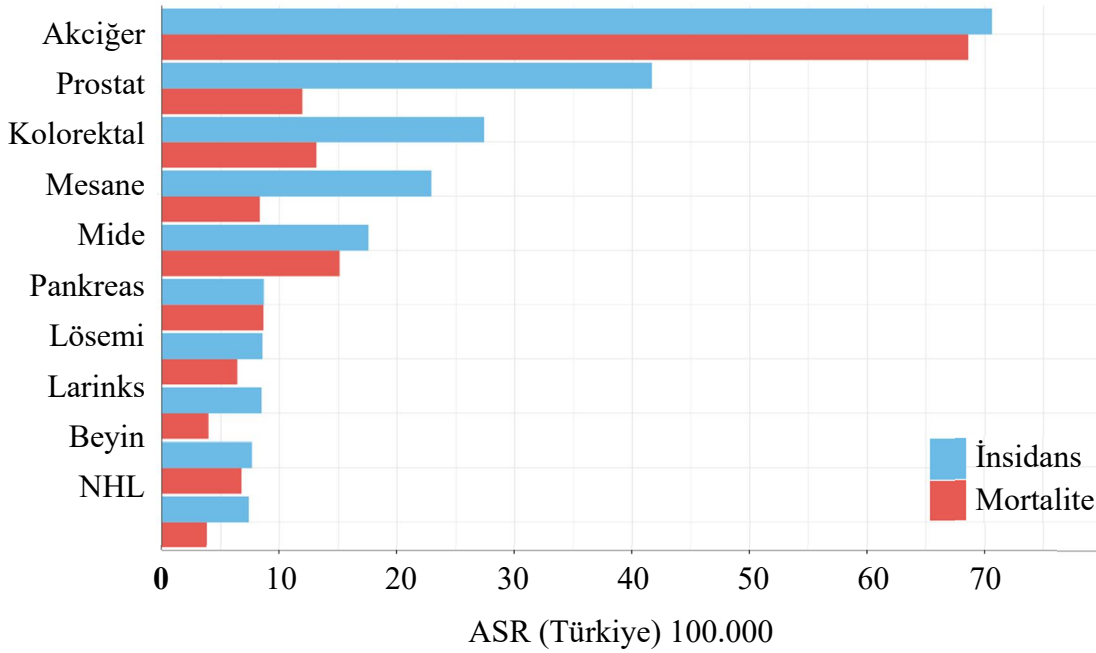
GLOBOCAN 2018 verilerine göre Türkiye'de prostat kanseri insidansı erkeklerde 17.332 yeni vaka ile, global veriler ile uyumlu olarak akciğer kanserinden sonra 2. sıradadır. Ülkemizde erkek cinsiyet grubu içerisinde prostat kanserinin mortalitesi ise %6,9'luk bir oran ile sırasıyla akciğer, mide ve barsak kanserinden sonra 4. Sıradadır (Şekil 4). Prostat kanserinin ülkemizde, erkeklerdeki 5 yıllık prevalansı ise %16,9 oranı ile dünyada olduğu gibi ilk sırada yer almaktadır.¹

Prostat kanseri insidansının Dünya ortalaması 29,3/100.000, Avrupa ortalaması, 62,1/100.000, Türkiye ortalaması ise 41,7/100.000'dir. Prostat kanseri insidansının en yüksek olduğu bölge 84,4/100.000 ortalama ile Avustralya ve Yeni Zelanda iken, en düşük olduğu bölge ise 5/100.000 ortalama ile Güney ve Orta Asya'dır.¹

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2017 yılında yayınlanan "2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu"na göre, Türkiye'de prostat kanserinin yaşa göre standardize edilmiş görülme hızı 32,9/10.000'dir.²⁵



Şekil 3. Dünyada erkeklerde prostat kanserinin insidans ve mortalitesi¹



Şekil 4. Türkiye'de erkeklerde prostat kanserinin insidans ve mortalitesi¹

2.2.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da yaş, ırk, aile öyküsü ve genetik faktörler, hormonlar, çevre, beslenme ve yaşam şekli gibi bazı risk faktörlerinin hastalığın gelişimi üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir.

2.2.2.1. Yaş

Yaş prostat kanseri etiyolojisinde en önemli risk faktörüdür. Bir erkeğin prostat kanserine yakalanma ihtimali, 0-39 yaşları arasında %0,01, 40-59 yaşları arasında %2,8, 60-79 yaşları arasında ise %14,7 olup yaşla birlikte artış göstermektedir.²⁶

2.2.2.2. Irk, Aile Öyküsü ve Genetik

Yapılan epidemiyolojik ve genetik çalışmalar prostat kanseri gelişiminde hem ailesel hem de genetik faktörlerin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Prostat kanserine yakalanmış aile fertlerinin sayısı, yakınlık derecesi ve hastalığa yakalandıkları yaş arttıkça prostat kanseri riski de artmaktadır.²⁷ Birinci derece akrabalarında prostat kanseri izlenen erkeklerin prostat kanserine yakalanma riski genel popülasyona göre 1,3 – 18 kat artmaktadır.^{28,29}

Afrika asıllı erkeklerde prostat kanseri insidansının fazla olduğu gözlenmiş olup, hastalığın seyri de diğer ırklara göre daha agresiftir.³⁰ Asyalılarda ise prostat kanseri görece daha az sıklıkta görülmektedir.³¹

Yapılan genetik çalışmalar soucunda BRCA 1/2 ve HOXB13 gibi genlerdeki germ-line mutasyonların artmış prosat kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{32,33} Ayrıca 1. kromozomun uzun kolunda otozomal dominant geçiş gösteren HPC1 geninin prostat kanseri ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır.³⁴

2.2.2.3. Hormonlar

Uzamış androjen stimülasyonunun androjen reseptörleri üzerinden tümöral hücre transkripsiyonunu artırarak prostat kanseri gelişimi ve progresyonunda etken bir faktör olduğu düşünülmektedir.³⁵ Cerrahi veya medikal kastrasyon sonrasında prostat kanserinin gerilemesi, androjen hormonunun prostat kanseri gelişimi üzerindeki etkisini

doğrulamaktadır.³⁶ Testosteronun ise prostat kanseri gelişimi ile net bir ilişkisi ortaya konamamıştır.³⁷

2.2.2.4. Diyet

Diyet prostat kanseri gelişimi üzerinde kuvetli bir etkiye sahip değildir. Ancak yağlı diyetle beslenenlerde seks hormonu oluşumunun ve dolayısıyla kandaki androjen seviyesinin artmasının prostat kanseri gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.³⁸ Ayrıca hem fazla alkol tüketmenin hem de hiç alkol tüketmemenin artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁹ Yine hem düşük hem de yüksek D vitamini düzeylerinin prostat kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Süt ürünlerinden alınan protein ile prostat kanseri riski arasında ise zayıf korelasyon bulunmaktadır.⁴⁰ Selenyum, E vitamini ve likopen takviyesinin ise prostat kanseri riskini azaltma yönünde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.^{41,42}

2.2.2.5. Diğer Faktörler

Metabolik Sendrom komponentlerinden olan hipertansiyon ve bel çevresi ölçümlerinin (>102 cm) prostat kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁴³ Gonore öyküsünün prostat kanseri insidansını belirgin ölçüde arttırdığı bulunmuştur.⁴⁴ Sigara tüketiminin ise prostat kanserine bağlı ölüm riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir.⁴⁵

2.2.3. Prostat Kanseri Histopatolojisi

Prostat kanseri, epitelyal ve non-epitelyal/stromal olmak üzere iki komponentten köken alır. Epitelyal komponentten köken alan tümörler morfolojik görüntülerine göre gruplara ayrılır. En sık görüleni, prostat kanserlerinin %90'ından fazlasını teşkil eden asiner adenokarsinomdur. Asiner adenokarsinomun, mikroasiner, atrofik, psödohiperplastik ve taşlı yüzük hücreli gibi varyantları mevcuttur. Non-asiner grupta ise, prostatik duktustan kaynaklanan ve prostat kanserlerinin %0,4 – 0,8'ini oluşturan duktal adenokarsinom ve daha nadir görülmekte olup agresif seyreden küçük hücreli karsinom gibi tipler yer alır. Çok daha nadir görülen non-epitelyal/stromal grupta ise leiomyosarkom ve soliter fibröz tümörler gibi tümörler yer alır.⁴⁶

Prostat kanserinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan histopatolojik sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.⁴⁷

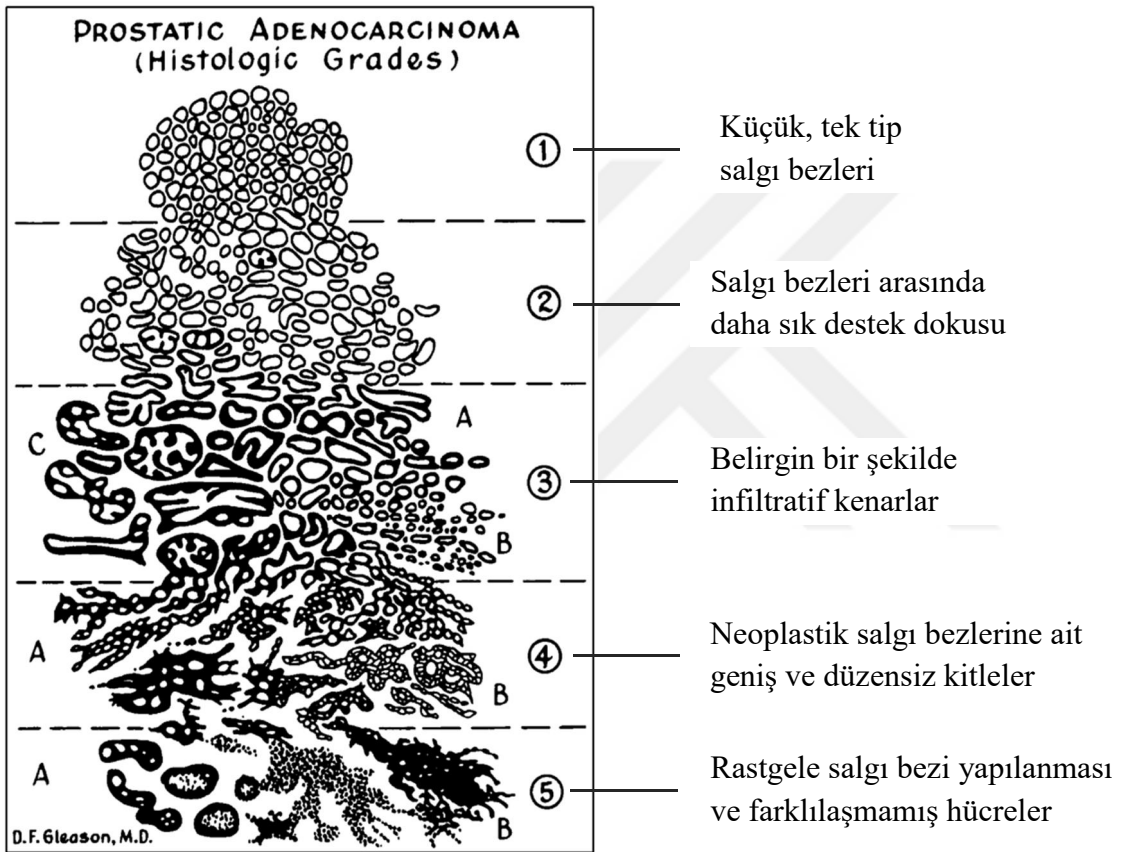
A. Epitelyal Tümörler	C. Hematolenfoid Tümörler
1. Glandüler Neoplazmlar	- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
a. Asiner Adenokarsinom	- Kronik lenfositik lösemi/lenfoma
- Atrofik	- Foliküler lenfoma
- Psödohiperplastik	- Mantle hücreli lenfoma
- Müsinöz	- Akut myeloid lösemi
- Taşlı yüzük hücreli	- B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Pleomorfik dev hücreli	
- Sarkomatoid	
	D. Mezenşimal Tümörler
b. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	- Malignite potansiyeli belirsiz stromal tm.
- Yüksek grade	- Stromal sarkom
c. İntraduktal Karsinom	- Leiomyosarkom
- Duktal Adenokarsinom	- Rabdomyosarkom
- Kribriiform	- Leiomyom
- Papiller	- Anjiosarkom
- Solid	- Sinovyal sarkom
d. Ürotelyal Karsinom	- İnflamatuvar myofibroblastik tm.
2. Skuamöz Neoplazmlar	- Osteosarkom
- Adenoskuamöz Karsinom	- Andiferansiye pleomorfik sarkom
- Skuamöz Hücreli Karsinom	- Soliter fibröz tümör
3. Bazal Hücreli Karsinom	- Malign soliter fibröz tümör
	- Hemanjiom
B. Nöroendokrin Tümörler	E. Diğer Tümörler
- Nöroendokrin diff. adenokarsinom	- Kistadenom
- İyi diferansiye nöroendokrin tümör	- Nefroblastom
- Küçük hücreli nöroendokrin karsinom	- Rabdoid tümör
- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	- Germ hücreli tümörler
	- Clear cell adenokarsinom
	- Melanom
	- Paraganlioma
	- Nöroblastom
	F. Metastatik Tümörler

Tablo 1. Prostat kanseri histopatolojik sınıflaması

Prostat kanserinde en sık kullanılan sistem, Gleason skorlama sistemidir.⁴⁸ Prostat kanseri için güçlü ve bağımsız prognostik bir parametredir. Donald Gleason tarafından 1966 yılında geliştirilen bu sistem, prostat kanseri hücrelerinin normal hücrelerden gelişirken beş farklı mikroskobik patern göstermesine dayanmaktadır.

2005 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından kabul edilen modifiye Gleason sistemine göre Patern 1, sıkı sıkıya bir araya gelmiş, tek tek duran

yuvarlak – oval orta büyüklükte glandlardan oluşan iyi sınırlı nodüllerdir. Patern 2, patern 1'e benzer ancak daha kötü sınırlıdır ve glandlar daha gevşek yerleşimlidir. Patern 3 en sık görülen patern olup, patern 1 ve 2'den daha küçük ve ayrı ayrı yerleşimli farklı boyut ve şekillerde glandlar ve düzgün sınırlı küçük tümör nodülleri içerir. Patern 4'te glandlar füzyone görünümde ve lümenleri belirsizdir. Patern 5'te ise solid hücre tabakaları ve adaları oluşturan glandüler farklılaşması olmayan hücreler izlenir (Şekil 5).⁴⁹



Şekil 5. Gleason derecelendirme sistemi⁵⁰

Gleason skoru, en çok izlenen patern ve ikinci en çok izlenen paternin toplamıdır. Eğer tek patern izleniyorsa Gleason skoru iki katına çıkarılarak hesaplanır. Eğer bir patern, kanserli dokunun %5'inden daha az bir hacim kaplıyorsa, Gleason skorunda belirtilmez. Üçüncü en çok izlenen paternin 4 ya da 5 olması ve özellikle kanserli doku hacminin %5'inden fazlasını kaplaması, biyokimyasal rekürrens açısından önemli bir prognostik belirteçtir.⁵¹

Kullanılmakta olan Gleason skorlama sisteminin sahip olduğu birtakım problemlerin önüne geçmek amacıyla ISUP tarafından 2014 yılında geliştirilen ve 2016 yılında WHO tarafından kabul edilen Gleason grade gruplama sistemi Tablo 2’de verilmiştir.⁵²

Grade Grup	Gleason Skoru	Gleason Paterni
1	≤ 6	≤ 3 + 3
2	7	3 + 4
3	7	4 + 3
4	8	4 + 4, 3 + 5, 5 + 3
5	9 ya da 10	4 + 5, 5 + 4 ya da 5 + 5

Tablo 2. Gleason Grade Gruplama sistemi⁵²

2.2.4. Prostat Kanserinde Klinik Bulgular ve Tanı

Günümüzde erken teşhis yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte prostat kanserlerinin çoğu tanı anında asemptomatiktir. Prostat kanseri, düşük biyolojik davranışı ve yavaş seyirli ilerlemesi sebebiyle erken dönemde semptom vermez. Prostat kanserlerinin %70 – 80’i dışta bulunan periferik zondan meydana gelir.⁵³ Bu yüzden hastalığın ilk dönemlerinde miksiyon sorunları ortaya çıkmaz. Transizyonel zondan gelişen %15 – 20’si ise benign prostat hiperplazisi (BPH) bulguları yapar ve bu sebeple yapılan transüretal rezeksiyon sonrasında insidental olarak teşhis edilirler.³⁸

İleri evre prostat kanseri ise tümörün lokal, hematogen ve lenfatik yolla yayılması ile ortaya çıkan birtakım sistemik semptomlar verir. İlk yayılım genellikle bölgesel lenf nodları ve kemiklere gerçekleşir.⁵⁴ Kemik metastazlarının yaklaşık %80’i osteoblastik tipte, daha azı ise mikst ve osteoklastik tiptedir.⁵⁵ Metastatik ve ileri evre prostat kanseri, kilo kaybı, anemi, kemik ağrıları, spinal kord basısına bağlı gerçekleşen nörolojik defisit, nodal metastazların yol açtığı venöz ve lenfatik obstrüksiyona bağlı ödem ve üreteryal obstrüksiyona bağlı bulgular ile kendini gösterebilir.⁵⁶

Prostat kanseri tanısı başlıca, PSA değerleri, parmakla rektal muayene (PRM) bulguları ve transrektal ultrasonografi (TRUS) ile konur. Kesin histopatolojik tanı ise TRUS eşliğinde alınan biyopsi, BPH sebebiyle yapılan transüretal rezeksiyon ve prostatektomi materyallerinin değerlendirilmesi ile konur.

2.2.4.1. PSA

PSA ilk olarak 1970 yılında Richard J. Ablin'in çalışmalarında tespit edilmiş, 1979 yılında Wang tarafından prostatik dokudan izole edilip saflaştırılarak özellikleri tanımlanmış, 1980 yılında ise Lawrence C. Papsidero tarafından kanda saptanmıştır.⁵⁷ İlk kez 1990'lı yılların başlarında PSA kan testinin, prostat kanseri taramasında ilk sırada kullanılabileceği gösterilmiştir.⁵⁸

PSA, normal ve malign prostat epiteli tarafından yüksek konsantrasyonlarda üretilen bir serin proteazdır. 33 k-Da boyutunda bir glikoprotein olup başlıca prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilir.⁵⁹ PSA'nın fertilité üzerinde oldukça önemli rolü vardır. Semende bulunan bir protein olan semenojelini hidrolize ederek seminal sıvıyı likefiye eder ve sperm hareketi üzerindeki inhibisyonu kaldırır.²⁴

Normal şartlarda PSA sadece prostatın glandüler kanallarındaki sıvıya sekrete edilir ve bu sıvıda serumdan yaklaşık bir milyon kat fazla bulunur. Sağlıklı prostatta ve BPH'nde dolaşıma PSA geçişi ancak ekstrasellüler sıvıya geri sızarak gerçekleşir. Prostat kanserinde ise prostatik kanallara normal sekretuar yolların kaybı, PSA'nın aktif olarak ekstrasellüler sıvıya oradan da dolaşıma sekrete edilmesine sebep olur. Bu durum prostat kanserinde serum PSA seviyelerinin normale oranla 30 kat, BPH'e oranla ise 10 kat fazla olma nedenini açıklamaktadır.⁶⁰ Total PSA'nın serum yarılanma ömrü 2,2 – 3,3 gün olup metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır.⁶¹

Bir serum belirteci olarak PSA'nın kullanılması prostat kanseri tanısında bir devrim olmuştur. PSA testi sadece prostat biyopsisine uygunluğun değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda tedavi yanıtının ve hastalık progresyonunun tayininde ve hatta prostat kanseri taramasında oldukça önemli bir yere sahiptir.^{62,63} Bağımsız bir değişken olarak, TRUS ve PRM'ye göre daha üstün bir kanser belirleyicisidir.⁶⁴ PSA seviyeleri için belirlenmiş standart bir değer yoktur. PSA değeri arttıkça prostat kanseri riski de artmaktadır. PSA değeri 1 ng/mL olup prostat biyopsisi gerçekleştirilen erkeklerin %8'inde kanser tespit edilebilirken, bu değer 4 – 10 ng/mL olduğunda risk %25'e ulaşır. PSA 10 ng/mL üzerindeki değerlere çıktığında ise prostat kanseri riski çok daha yüksektir.¹⁷ Ancak 1 ng/mL'den düşük PSA seviyelerinde bile kanser saptanabilmektedir.

PSA dansitesi, total PSA değerinin, TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile elde edilen bir değerdir. PSA dansitesi 0.15'in üzerinde olan hastalara prostat biyopsisi önerilmektedir.⁶⁵

PSA hızı (velositesi, PSAV), yıllık PSA artışı (ng/mL/yıl) olarak tanımlanır. Ardarda yapılan yıllık PSA ölçümlerinde yılda 0,75 ng/mL'den fazla artışın prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.⁶⁶ Yine PSA değeri 2,5 ng/mL'den küçük iken PSA hızınının 0,35 ng/mL/yıl olması, PSA değeri 4 – 10 ng/mL iken PSA hızınının 0,75 ng/mL/yıl olması prostat kanseri açısından şüpheli değerlendirilir.¹⁷

Serbest/total PSA oranı, kanda serbest halde bulunan PSA değerinin total PSA değerine bölümüdür. Serbest/total PSA oranı 0,10'dan az olan olguların %56'sında, 0,25'ten fazla olan olguların ise sadece %8'inde biyopsi ile kanser tespit edilebilmiştir.⁶⁷ PSA değeri 10 ng/mL'den fazla olan olgularda ya da bilinen prostat kanserinin takibinde ise serbest/total PSA oranı klinik kullanıma sahip değildir.

Prostat kanser antijeni 3 (PCA3), prostat kanseri hücrelerinde normal dokuya oranla 60 ile 100 kat fazla ekspresyona uğrayan *non-coding RNA* sentezleyen bir gen dir. PCA3 testi, PRM'den sonra alınan ilk idrar örneğinde PCA3 mRNA tespit edilmesine dayanır. PCA3 değeri yüksek olan olgularda, biyopside prostat kanseri saptama ihtimalinin arttığı bulunmuştur.⁶⁸

2.2.4.2. Parmakla Rektal Muayene

Prostat kanserlerinin çoğunun dıştaki periferik zondan kaynaklanması, hacmi 0,2 mL'den büyük olduğunda, parmakla yapılan rektal muayenede düzensiz sert nodüller şeklinde palpe edilebilmelerini sağlar. Prostat kanseri tanı olgularının yaklaşık %18'i PSA düzeyinden bağımsız olarak sadece PRM bulguları ile tespit edilebilmektedir.⁶⁹ Anormal PRM bulguları, artmış Gleason skoru riski ile ilişkili olup biyopsi endikasyonu teşkil eder.^{70,71}

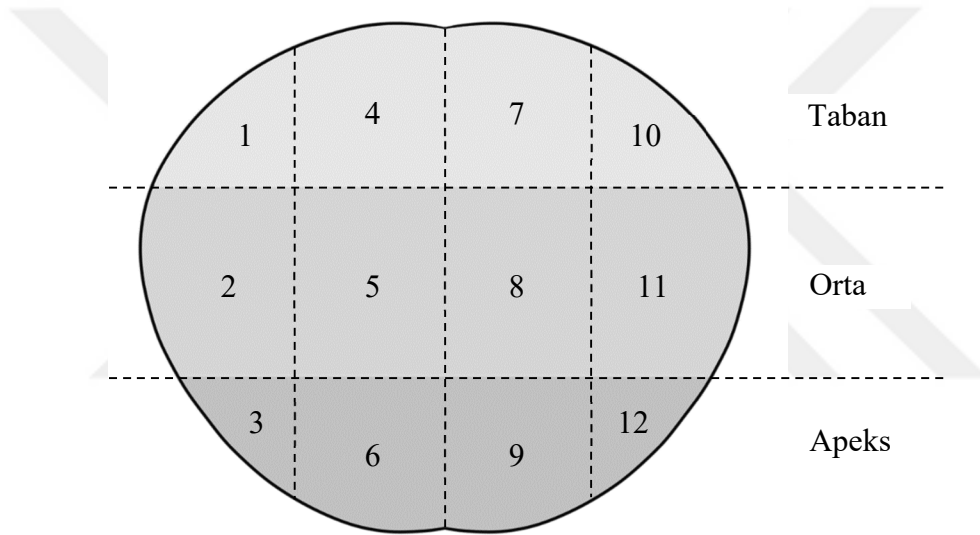
2.2.4.3. TRUS ve TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi

TRUS ilk kez 1963'te prostatın değerlendirilmesinde kullanılmıştır ve prostat kanseri tanısında önemli bir yere sahiptir.

Lokal anestezi ve profilaktik antibiyotikler altında yapılan TRUS eşliğinde biyopsi günümüzde prostat kanseri tanısında en yaygın kullanılan ve kabul gören yöntemdir.⁷² Prostat biyopsisi gerekliliği, anormal PSA değeri ve/veya şüpheli PRM bulguları ve/veya görüntülemeye dayanır. En yaygın endikasyonu artmış serum PSA değeridir.⁷³ Ancak

sınırlı PSA yüksekliği ile hemen biyopsiye gidilmemeli, PSA düzeyini etkileyebilecek diğer koşullar göz önünde bulundurularak birkaç hafta sonra tekrarlanarak doğrulanmalıdır.^{74,75}

Biyopsi örnekleme, bilateral olarak apikal bölgeden bazale, periferik zonun en posterior ve lateral ucuna kadar yapılmalıdır. TRUS veya PRM’de şüpheli olarak değerlendirilen alanlardan ise ek biyopsiler alınabilir. 8’li biyopsiler günümüzde yeterli görülmemektedir. Prostat hacmi 30 – 40 mL’den büyük ise biyopsi 10 – 12 kadrandan yapılmalıdır (Şekil 6).⁷⁶ 12’den fazla kadrandan yapılan biyopsi ise ek bilgi sağlamamaktadır.⁷⁷



Şekil 6. 12 kadranda TRUS biyopsi şeması (1- Sağ taban lateral, 2- Sağ orta lateral, 3- Sağ apeks lateral, 4- Sağ taban medial, 5- Sağ orta medial, 6- Sağ apeks medial, 7- Sol taban medial, 8- Sol orta medial, 9- Sol apeks medial, 10- Sol taban lateral, 11- Sol orta lateral, 12- Sol apeks lateral)

2.2.5. Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat kanseri tanısı alan hastalarda hastalığın yayılımını değerlendirerek klinik evresini belirlemek, tedavi planı açısından oldukça önemlidir. Prostat kanseri evrelemesinde Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC) tümör-nod-metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır.⁷⁸

Prostat kanserinde TNM sistemi beş farklı bilgiye dayanır. Bunlar, primer tümörün yaygınlığı (T kategorisi), kanserin lenf nodlarına yayılımı (N kategorisi), kanserin vücudun diğer bölgelerine metastaz yapıp yapmadığı (M kategorisi), tanı anındaki PSA seviyesi ve biyopsi ya da cerrahi sonuçlarına dayalı Gleason Grade Grubu'dur.

T kategorisi, klinik değerlendirme, görüntüleme, endoskopi, biyokimyasal testler veya biyopsi ve prostatektomiye ait patoloji bulgularına dayanır.⁷⁹ Klinik ve patolojik olmak üzere iki tip T kategorisi bulunur. Klinik T kategorisi, klinisyenin PRM bulgularına dayanarak verdiği karara dayanır. Patolojik T kategorisi ise histopatolojik verilerin değerlendirilmesine dayanır.⁸⁰

Lenf nodu yayılımı prostat kanserinin durumu ve prognozu açısından önemli bir göstergedir. Hastalığın prognozu, lenf nodu metastazı olanlarda, olmayanlara göre daha kötü seyretmektedir.⁸¹ Lenf nodu metastazı durumunun değerlendirildiği N kategorisi, klinik değerlendirme, görüntüleme veya patoloji bulgularına dayanır.⁷⁹ Yine T kategorisinde olduğu gibi klinik ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır.

Uzak metastaz varlığının değerlendirildiği M kategorisi ise klinik değerlendirme, kemik sintigrafisi, PET/BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal testlere dayanır.⁷⁹

En son Ocak 2018'de güncellenen AJCC TNM kategorileri Tablo 3'te verilmiştir.

T, N ve M kategorilerine göre evreler belirlendikten sonra mevcut veriler, hastanın PSA değeri ve Gleason Grade Grubu ile birlikte değerlendirilerek hastalığın evre grubuna karar verilir (Tablo 4). Hastanın PSA ve/veya Gleason Grade Grubu değerlerine ulaşılamıyor ise evreleme T evresine ve PSA ya da Gleason Grade Grubundan mevcut olan birine göre yapılır.

Uluslararası literatürde önerilen D'Amico risk sınıflamasına göre lokalize hastalık, T evresi, PSA değeri ve Gleason Grade Grubuna göre düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere 3 gruba ayrılır.⁸² 2017 EAU kılavuzunda ise bu sınıflandırmadaki yüksek risk grubuna lokal ileri hastalık kategorisi eklenmiştir (Tablo 5).

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

Tablo 3. Prostat kanseri TNM evreleme sistemi⁷⁸

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

Tablo 4. Prostat kanseri evrelemesi, AJCC⁷⁸

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

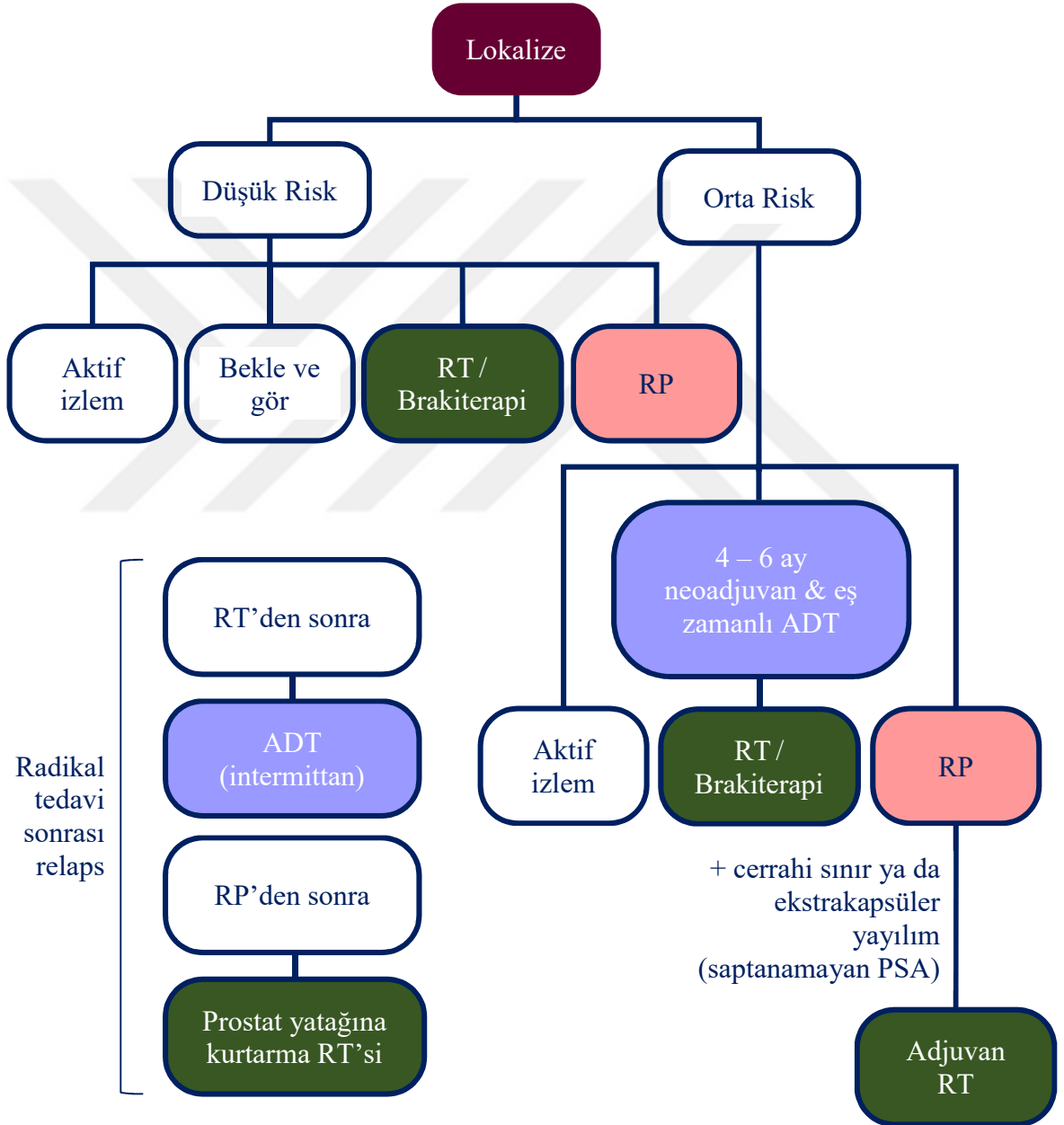
Tablo 5. Prostat kanserinde risk sınıflaması²

Düşük risk grubundaki hastalara evreleme amacıyla ek bir görüntüleme yapmaya gerek yoktur. Orta risk grubundaki hastalara, birincil Gleason paterni 4 ise lokal evreleme için multiparametrik MRG (mpMRG), abdominopelvik bölgenin değerlendirilmesi için BT ya da PET/BT ve kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Yüksek risk grubundaki tüm hastalara ise mpMRG, BT ya da PET/BT ve kemik sintigrafisi yapılmalıdır.²

2.2.6. Prostat Kanserinde Tedavi

2.2.6.1. Düşük ve Orta Riskli Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

Düşük riskli prostat kanserinde tedavi seçenekleri, aktif izlem, bekle ve gör (*watchful waiting*), radikal radyoterapi (RT), brakiterapi ve radikal prostatektomiden (RP) oluşur. Orta riskli prostat kanserinde ise tedavi seçenekleri, aktif izlem, neoadjuvan androjen deprivasyon tedavisini (ADT) takiben RT, brakiterapi ve RP'den oluşur (Şekil 7).⁸³



Şekil 7. Düşük ve orta riskli lokalize prostat kanserinde ESMO tarafından önerilen tedavi algoritması⁸³

2.2.6.1.1. Aktif İzlem

Hastanın tanıdan hemen sonra küratif tedavi yöntemleri ile tedavi edilmeyip yakın takip edilmesi, izlem öncesi belirlenen progresyon kriterleri oluştuğunda tedavi edilmesidir. Asıl amaç nihai küratif tedavi şansını kaybetmeden gereksiz yapılan ve morbiditesi yüksek tedavilerin önlenmesidir.³⁸

Aktif izleme alınacak hasta seçim kriterleri net olmamakla birlikte, düşük risk kriterlerine ek olarak biyopside ≤ 2 korda tümör tespit edilmesi, pozitif korların da %50'den azında tutulum olması ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi sayılabilir. Aktif izlemde hastalar 6 ayda en az bir kez PSA, yılda en az bir kez PRM, gerektiğinde ya da 3 – 5 yılda bir TRUS eşliğinde biyopsi ve gereklilik halinde de mpMRG ile takip edilir.^{84,85}

2.2.6.1.2. Bekle ve Gör (*Watchful Waiting*)

Aktif izlemden en önemli farkı uygulanan tedavinin küratif değil semptomları gidermeye yönelik palyatif destek tedavisi olmasıdır. Yaşam beklentisi 10 yıldan az olan, yaşlı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda tercih edilebilir. Asıl amaç hastayı tedaviye bağlı yan etkilerde korumaktır.⁸⁶⁻⁸⁹

2.2.6.1.3. Radyoterapi

Düşük riskli hastalarda radyoterapi de küratif tedavi seçeneklerinden biri olup, yoğunluk ayarlı RT (IMRT) yaygın olarak kullanılmaktadır.³⁸

Orta riskli hasta grubunda ise IMRT öncesinde 4 – 6 ay süre ile neoadjuvan ya da eş zamanlı androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile kombine olarak verilebilir. Komorbiditeleri nedeniyle ADT alamayan ya da ADT almayı kabul etmeyen hastalara IMRT, brakiterapi ile kombine edilerek verilebilir.

Uzun biyokimyasal hastalıksız sağkalım oluşturması amacıyla ≥ 74 Gy doz kullanılması önerilmektedir.⁹⁰ RT sonrası biyokimyasal rekürrens, semptomatik lokal hastalık gelişen, metastaz saptanan ya da PSA'nın iki katına çıkma süresi 3 aydan daha az olan hastalara aralıklı ADT verilebilir.⁸³

2.2.6.1.4. Brakiterapi

Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapide radyoaktif kaynaklar prostat bezine kalıcı olarak implante edilmektedir. Düşük risk hasta grubunda, prostat hacmi 50 cm³'ten az, Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) ≤ 12, üroflowmetrede maksimum akım hızı 15 mL/dk'dan fazla olanlarda LDR tercih edilebilir.⁹¹

Orta riskli hasta grubunda LDR brakiterapi, RT ile kombine olarak kullanılabilir. Yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapide ise geçici yüksek enerjili radyoaktif kaynaklar kullanılmakta olup, düşük ve orta risk hasta grubuna, bu alandaki tecrübenin az sayıda merkez ve kısıtlı hasta serilerine dayalı olduğu belirtilerek önerilebilir.^{92,93}

2.2.6.1.5. Radikal Prostatektomi

RP, klinik lokalize prostat kanserinin küratif tedavisinde altın standarttır. RP'de prostat dokusu, eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostatik üretra ve seminal veziküller, periprostatik adipoz doku ile birlikte kanserli doku bırakmayacak şekilde çıkarılır. Radikal prostatektomi, perineal, retropubik, laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik olarak yapılabilir.³⁸

Düşük riskli hasta grubunda pelvik lenf nodu disseksiyonu (PLND) endikasyonu yoktur. Orta riskli hasta grubunda ise nomogramlar kullanılarak yapılan hesaplamada risk %5'ten fazla ise genişletilmiş PLND uygulanır.

RP'de prostatın çevre doku ve gereken hasta grubunda pelvik lenf nodları ile birlikte tamamen çıkarılması, evrelemenin en doğru şekilde yapılabilmesini sağlar. Erken dönemde kanama, enfeksiyon, ürinom, lenfösel, geç dönemde ise erektil disfonksiyon ve inkontinans en önemli komplikasyonlardır.⁹⁴ RP sonrasında relaps gelişen hastalara prostat yatağına kurtarma RT'si verilebilir.

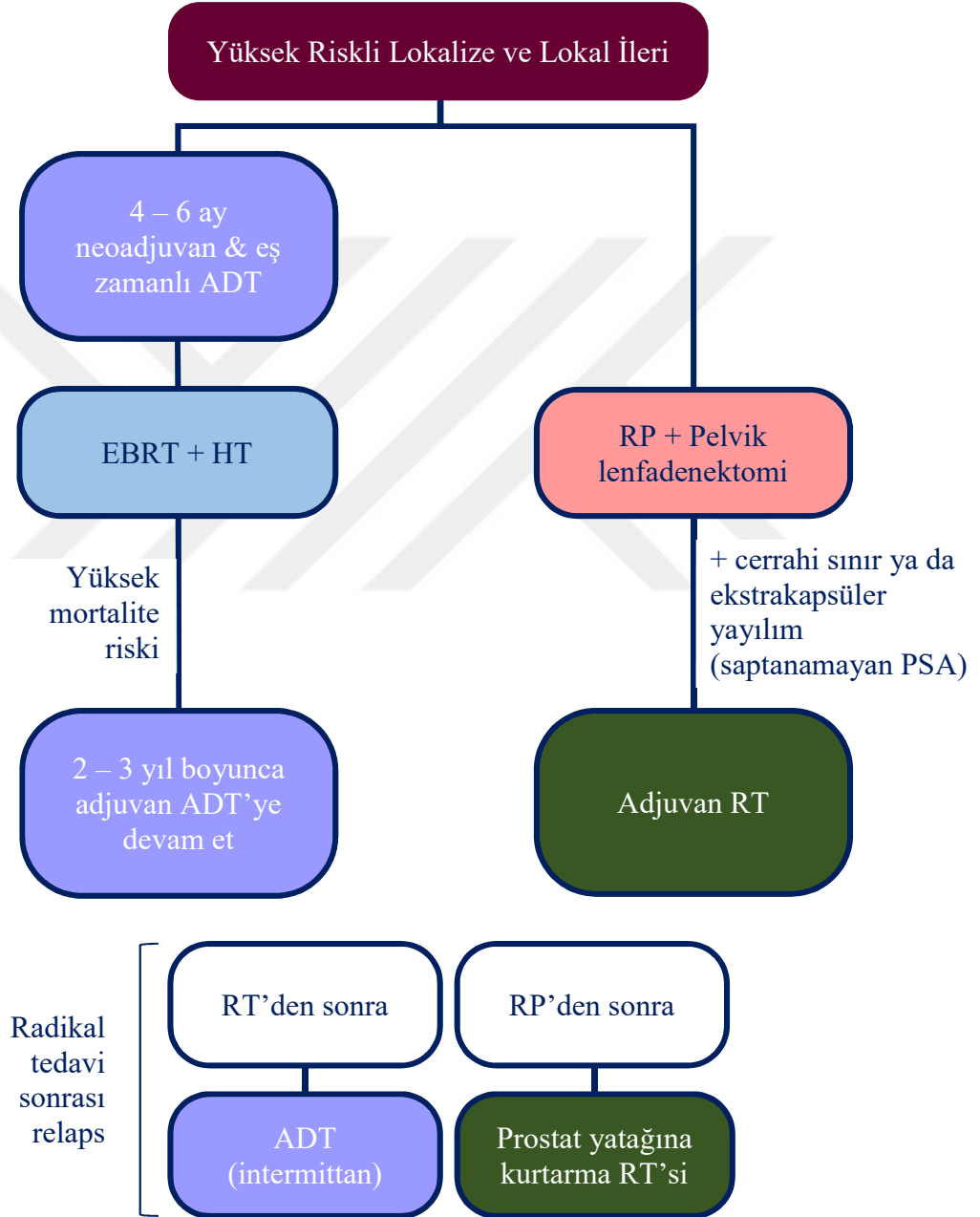
2.2.6.2. Yüksek Riskli Lokalize ve Lokal İleri Prostat Kanserinde Tedavi

Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri prostat kanserinin tedavisi, neoadjuvan ADT, RT, adjuvan ADT ya da genişletilmiş PLND ile birlikte yapılan RP'den oluşur (Şekil 8).⁸³

Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri hasta grubunda radyoterapide, pelvik lenf nodlarını da içeren IMRT tercih edilir ve uzun dönem (2 – 3 yıl) ADT ile kombine edilerek verilir. IMRT, brakiterapi ve ADT kombinasyonu da önerilen tedavi seçenekleri arasındadır.^{95,96}

RP sonrasında cerrahi sınırı pozitif gelen ya da ekstra-kapsüler yayılımı olan ve PSA'sı tespit edilemeyen seviyelerde olan hastalara adjuvan RT uygulanabilir.

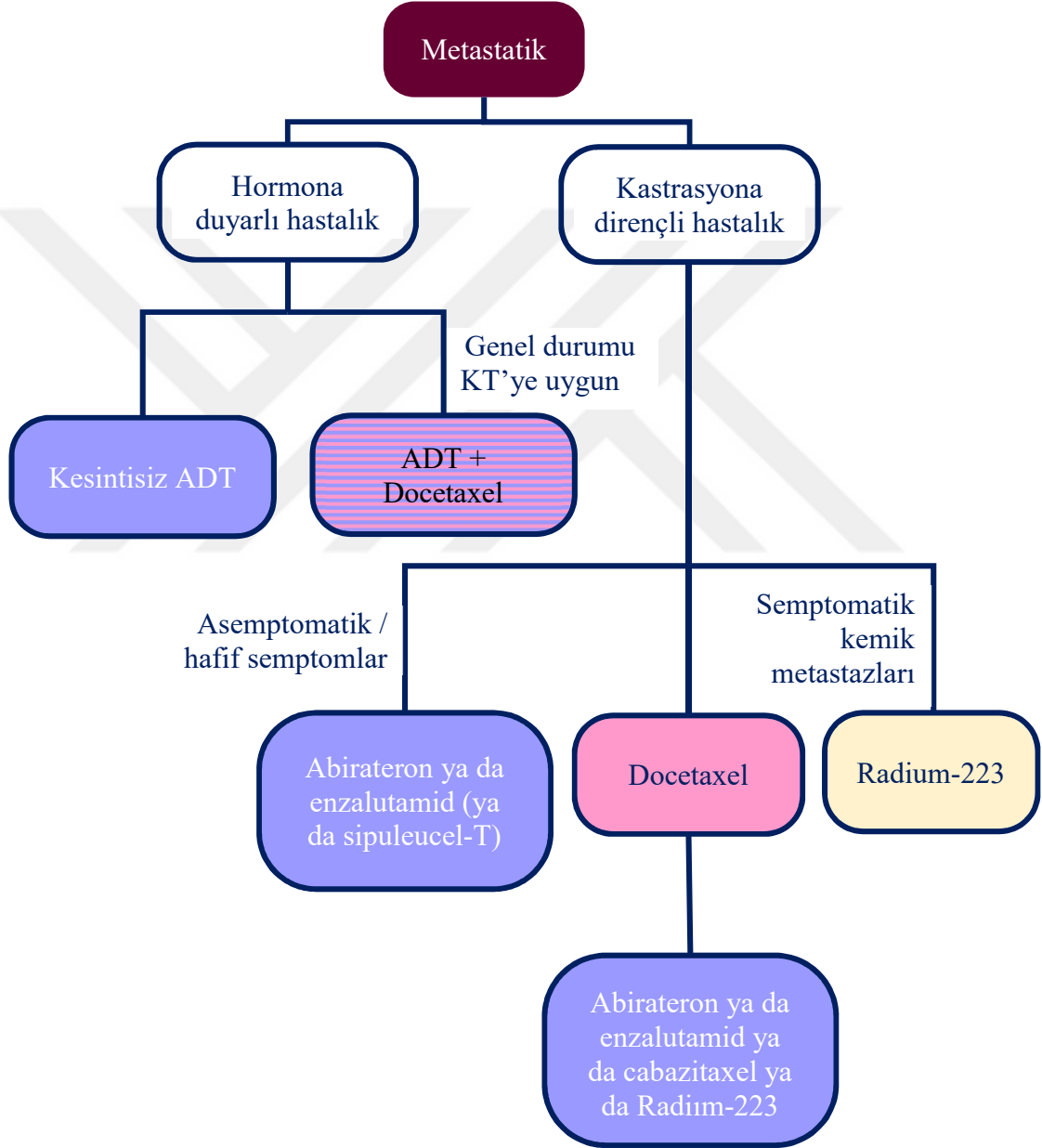
Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri hasta grubunda radikal prostatektomi, beraberinde genişletilmiş PLND ile birlikte yapılmalıdır. Genişletilmiş PLND'de bilateral eksternal iliak ve obturator lenf nodlarına ek olarak internal iliak lenf nodları da çıkarılır.⁹⁷



Şekil 8. Yüksek riskli lokalize ve lokal ileri prostat kanserinde ESMO tarafından önerilen tedavi algoritması⁸³

2.2.6.3. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

Metastatik prostat kanseri hastalarında ilk tedavi ADT ile birlikte bir kemoterapötik olan Doksetel kombinasyonudur.⁹⁸ Genel durumu kötü ve komorbiditeleri olan, kemoterapiyi (KT) kaldıramayacak olan hastalara ise aralıklı ya da sürekli ADT uygulanır (Şekil 9).



Şekil 9. Metastatik prostat kanserinde ESMO tarafından önerilen tedavi algoritması⁸³

2.2.6.3.1. Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)

Androjen deprivasyonu günümüzde metastatik prostat kanserinde vazgeçilmez bir tedavi yöntemidir. Küratif değil palyatif bir tedavidir. Androjen deprivasyonu, testiküler dokudan androjenlerin salgılanmasını baskılayarak ya da dolaşımdaki androjenlerin etkisini reseptör düzeyinde inhibe ederek gerçekleştirilebilir. Bu iki metodun kombine edilmesi ile de komplet androjen blokajı (CAB) sağlanır.⁹⁹

Kastrasyondaki amaç, testosteronun kandaki seviyesini 50 ng/dL'nin altına düşürmektir. Cerrahi bir kastrasyon yöntemi olan bilateral orşiektomi, minör cerrahi risklerin yanısıra hastalar üzerindeki olumsuz psikolojik etkileri sebebiyle günümüzde pek tercih edilmemekte, yerine hormonal tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır.¹⁰⁰

2.2.6.3.1.1. Luteinizan Hormon Releasing Hormon (LHRH) Agonistleri

Uzun etkili LHRH agonistleri günümüzde ADT'nin temelini oluşturur. LHRH'un bu sentetik analogları, 1, 2, 3 ve 6 aylık ya da yıllık enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. Kronik kullanımı ile LHRH reseptörlerinde down-regülasyon, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) dolayısı ile de testosteron seviyelerinde düşme meydana gelir. Ancak ilk enjeksiyonda LH ve FSH düzeylerinde geçici bir yükselme olur. Bu durum testosteron seviyesinde artışa yol açarak yaklaşık 1 ay süren bir flare-up (alevlenme) fenomenine sebep olur. Bunun önüne geçmek için tedavi başlangıcında yaklaşık 1 ay süre ile anti-androjen tedaviler ile birlikte verilebilir. LHRH agonistlerine örnek olarak, leuprolide, goserelin, triptorelin ve histrelin verilebilir.¹⁰¹

2.2.6.3.1.2. LHRH Antagonistleri

LHRH antagonistleri ise LHRH reseptörlerine bağlanarak, LH, FSH ve testosteron seviyelerinde ani bir düşüşe yol açarlar. Bu sebeple LHRH agonistleri gibi flare-up fenomenine sebep olmazlar. Uzun etkili formlarının olmaması sebebiyle ancak aylık enjeksiyonlar şeklinde uygulanabilirler. Degarelix ve abarelix LHRH antagonistlerine örnek olarak verilebilir.²

2.2.6.3.1.3. Anti-androjenler

Androjenler ile reseptör seviyesinde yarışarak etki gösterirler. Steroidal ve non-steroidal olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Oral yolla alınırlar. Steroidal anti-androjenler, siproteron asetat, megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetatıdır. Non-steroidal anti-androjenlere ise örnek olarak nilutamid, flutamid ve bikalutamid verilebilir.²

2.2.6.4. Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde (mKDPK) Tedavi

Androjen deprivasyonu altındaki hastalarda her an kastrasyona direnç gelişebilir. ADT altında serum testosteronu <50 ng/dL iken biyokimyasal progresyon (birer hafta ara ile bakılan üç PSA değerinin ikisinde, en düşük PSA değerine göre %50 yükseliş olması ve PSA'nın 2 ng/mL'nin üzerinde olması) ya da radyolojik progresyon (kemik sintigrafisinde iki veya daha fazla yeni kemik lezyonunun ya da RECIST kriterlerine göre yeni yumuşak doku lezyonunun görülmesi) gelişmesi kastrasyon direncini gösterir.²

mKDPK'nde tercih edilebilecek tedavi algoritması Şekil 9'da verilmiştir.

2.2.6.4.1. Abirateron

Androjen sentezinde önemli bir enzim olan sitokrom P450c17'yi (CYP17) inhibe ederek etki gösterir. Adrenal gland ve prostat kanseri hücrelerinde testosteron üretimini intrasellüler seviyede bloke eder. Prednizon gibi kortikosteroidler ile birlikte kullanılır. Oral yolla alınır. Abirateron asetat alan hastalarda progresyonsuz sağkalımın uzadığı, PSA progresyonu için geçen sürenin arttığı bildirilmiştir. Mineralokortikoid artışına bağlı, hipertansiyon, hipokalemi ve sıvı retansiyonu görülebilir.¹⁰²

2.2.6.4.2. Enzalutamid

Androjen reseptörlerine yüksek afinitesi olan bir anti-androjendir. Enzalutamid diğer anti-androjenlerin aksine androjen reseptörünün nukleusa transferini bloke eder. Bu sayede muhtemel bir agonist etkinin önüne geçilmiş olur.¹⁰³

2.2.6.4.3. Sipuleucel-T

Prostat kanseri hücrelerinde yüksek miktarda eksprese edilen bir membran antijeni olan prostatik asit fosfataz (PAP) enzimini, T hücre yanıtını stimüle ederek baskılayan bir aşıdır. Asemptomatik ya da minimal semptomatik mKDPK hastalarında kullanılabilir.¹⁰⁴

2.2.6.4.4. Dosetaksel

Prostat kanseri hücreesindeki tübülün depolimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübüllerin stabilizasyonu sonucu antitümoral etki gösteren taksan grubu bir kemoterapötiktir.¹⁰⁵

2.2.6.4.5. Radyum-223

mKDPK'de, bilinen visseral metastazı olmayan hastaların semptomatik kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan bir alfa partikülü yayıcıdır. Kalsiyumu taklit ederek, kemik metastazları gibi kemik döngüsü artan alanlarda kemik mineral hidroksiapatiti ile kompleksler oluşturur. Yaklaşık bir dakika süren yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanır. Genel sağ kalımı arttırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Abirateron asetat ile birlikte kullanımı, kemik fraktürlerini arttırması sebebiyle uygun değildir.¹⁰⁹

2.2.6.4.6. Lutesyum-177 (¹⁷⁷Lu) PSMA

mKDPK'de yeni ve gelecek vaad eden bir tedavi yöntemidir. ¹⁷⁷Lu orta enerjili bir beta yayıcıdır. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile prostat kanseri hücrelerinde bulunan bir transmembran proteini olan PSMA'nın ekspresyonu saptanan hastalarda tercih edilebilir. Hematotoksisite, nefrotoksisite ve kserostomi nadir görülen yan etkilerindedir. Hem ağrı palyasyonu sağladığı hem de sağ kalıma olumlu etkileri olduğu gösterilmiş ancak daha çok klinik çalışma ile bu sonuçların doğrulanması gerektiği bildirilmiştir.¹¹⁰

2.3. PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Prostat kanserinde gerek tanı ve evrelemede gerekse tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve hastalığın takibi sırasında gelişebilecek metastazların belirlenmesinde görüntüleme yöntemlerinin yeri giderek artmaktadır. Transrektal ultrasonografi (TRUS), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi konvansiyonel metodların yanı sıra, PET/BT ile fonksiyonel ve moleküler görüntüleme, özellikle primer evreleme ve biyokimyasal relapsta önemli bir yere sahiptir.

2.3.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

Prostat kanseri görüntülemesinde konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, transrektal ultrasonografi, BT ve MRG'yi içerir.

TRUS, prostat kanserinde kolay ulaşılabilir ve tekrarlanabilir olması sebebiyle yaygın tercih edilen bir metoddur. Prostat boyutunu değerlendirmede ve zonal anatomiyi göstermede başarılıdır. Ancak kanser odağını gösterme ve ekstraprostatik yayılımın değerlendirilmesindeki yeri kısıtlı olup, duyarlılık ve özgüllüğü yaklaşık %40–50'dir.^{111–113} TRUS'ta prostat kanseri genellikle hipoekoik bir odak şeklinde görülür, ancak özellikle küçük boyuttaki lezyonlar izoekoik olabilir ve tespit edilmesi neredeyse imkansızdır. Ayrıca her hipoekoik lezyon kanser anlamına gelmeyeceği gibi, prostatit ve BPH gibi benign durumlarda da görülebilmesi, bu tetkiğin spesifitesini düşürmektedir.¹¹⁴ TRUS'un prostat kanserindeki en önemli kullanım alanı konvansiyonel biyopsi ve yeni gelişen bir teknik olan manyetik rezonans füzyon biyopsisindeki rehberlik görevidir.¹¹⁵

BT'nin prostat kanseri tanı ve lokal evrelemesindeki yeri günümüzde oldukça kısıtlıdır. Yetersiz yumuşak doku kontrast rezolüsyonu, prostat sınırlarının çevre kas ve ligamanlardan ayrımını zorlaştırır.¹¹⁶ Kontrastsız görüntülerde zonal anatomiyi değerlendirmek oldukça güç olup, kontrastlı görüntülerde erken aşamada mümkündür. Düşük riskli prostat kanserinde BT önerilmez. Orta ve yüksek riskli prostat kanserinde nodal metastazların değerlendirilmesinde kullanılsa da sensitivitesi yaklaşık %35 olup, küçük boyuttaki lenfadenopatileri tespit etmede başarısızdır.¹¹⁴

MRG tekniğindeki gelişmeler prostat kanseri teşhisindeki tanısal doğruluğu arttırmaktadır.¹¹⁷ Prostat anatomisini en iyi gösteren sekans T2A'dır. Prostat kanseri periferik zonda, hipointens bir odak şeklinde görülebilir. Ancak hipointens görünüm,

prostatit, skar ve BPH gibi benign durumlarda da izlenebildiğinden tek başına T2A incelemenin kanser tanısı için duyarlılığı yüksek olsa da spesifitesi düşüktür.¹¹⁸

Günümüzde prostat kanserini saptamada, T2A incelemenin, iki fonksiyonel MRG tekniği ile desteklendiği multiparametrik MRG (mpMRG) kullanılmaktadır. MpMRG, yüksek rezolüsyonlu T2A inceleme ile birlikte, difüzyon ağırlıklı MR (DWI), MR spektroskopisi (MRS) ya da dinamik kontrastlı MRG gibi en az iki fonksiyonel görüntüleme tekniğini içermektedir. Yüksek rezolüsyonlu T2A inceleme anatomiyi değerlendirmede, DWI ve MRS lezyon karakterizasyonunda, dinamik kontrastlı MRG ise kanser saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir.¹¹⁸

DWI'de hücre içi mesafedeki su moleküllerinin hareketi görüntülenerek analiz edilir. DWI ile *apparent diffusion coefficient* (ADC) haritalamaları yapılarak prostat kanserinin agresifliğinin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesi yapılır. Prostat kanseri DWI'de normal prostat dokusuna göre daha az ADC değerleri göstermekte olup, bu değerler Gleason skorları ile koreledir.¹¹⁸

MRS, prostat lezyonu hakkında morfolojik bilgi sağlar. MRS'de prostat kanserli dokuda kolin değeri artarken, sitrat değeri azalır. Tümörün agresifliği ve rekürrensini ve tedavi yanıtını değerlendirmede faydalıdır, ancak küçük lezyonlarda olası yalancı negatif sonuçlar sebebiyle kanser dışlamada kullanılmaz.¹¹⁸

Dinamik kontrastlı MRG ise prostatın vaskülarizasyonu ve prostat kanserinin neoanjiogenezi hakkında bilgi verir. Prostat kanseri normal prostat dokusuna göre hızlı kontrast tutar ve kaybeder. Prostat kanserinde tümörün lokalizasyonunu saptamaya ve lokal evrelemeye katkı sağlar.¹¹⁸

Lenf nodu metastazlarını değerlendirmede, metastatik lenf nodlarının yaklaşık %70'inin 8 mm'den küçük olması sebebiyle MRG güvenilir değildir.

2012 yılında Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) tarafından, prostat MRG değerlendirme ve raporlamasında standardizasyon amacıyla yayınlanan *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS) kılavuzuna göre mpMRG görüntüleri incelenerek tanımlanan her lezyona 1'den 5'e kadar puan verilir. PI-RADS 4 ve 5 lezyonların biyopsi endikasyonu bulunmakla birlikte, 2 ve 3 lezyonlara ise hastanın laboratuvar verileri ve klinik bulguları göz önünde bulundurularak karar verilir.¹¹⁹

2.3.2. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

2.3.2.1. Kemik Sintigrafisi

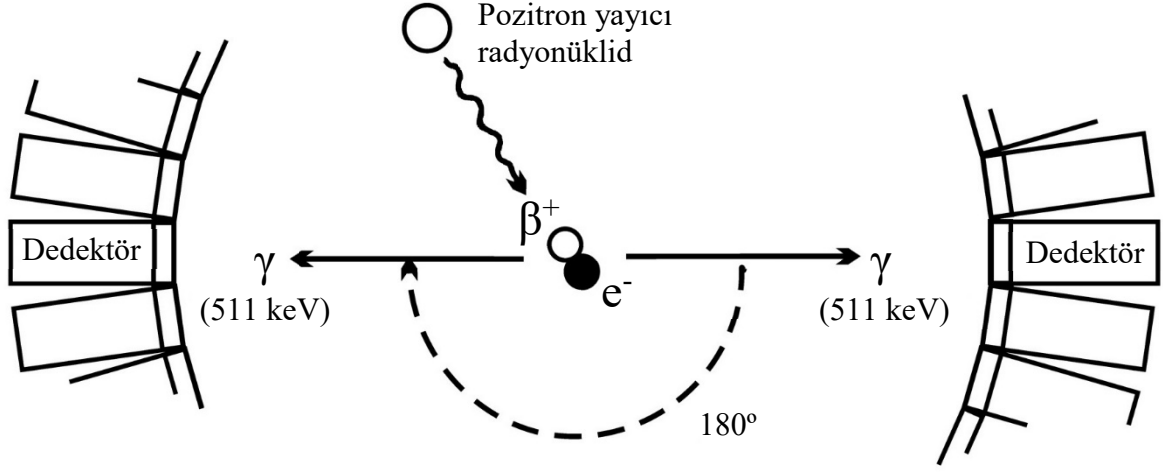
İskelet sistemi inorganik kalsiyum hidroksiapatit kristalleri ile damarlar ve kollajen dokunun meydana getirdiği organik matriksen oluşur. Kemik sintigrafisi, kemik lezyonlarının, bir gama ışını yayıcı olan Tc-99m işaretli fosfat bileşiklerinin, hidroksiapatit minerallerine bağlanması ile görüntülenmesine dayanır. Tüm vücudun görüntülenebilmesini sağlayan ucuz ve kolay ulaşılabilir bir görüntüleme tekniğidir. Tc-99m metilen difosfonat (MDP) en sık kullanılan radyofarmasötiktir. Prostat kanseri osteoblastik aktivite gösteren kemik metastazları yapar. Bu durumun metastatik lezyonda artan kalsiyum birikimine sebep olması, Tc-99m MDP'nin bu alanda birikmesini ve sintigrafide görünür hale gelmesini sağlar. Anormal sintigrafik bulgular, hastalığın evresi, Gleason skoru ve PSA seviyeleri ile koreledir. Evre 1 hastalıkta kemik sintigrafisinin metastazları tespit edebilme oranı %5'ten az iken, bu oran evre 2'de %10 ve evre 3'te %20'ye yükselir. PSA seviyesi 10 ng/mL'den düşük olan hastalarda ise kemik metastazları nadir bulunur. Günümüzde orta ile yüksek riskli veya semptomatik hastalarda olası kemik metastazlarının değerlendirilmesinde endikedir.¹²⁰

2.3.2.2. PET/BT

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET, pozitron yayan radyonüklidler ile işaretlenmiş glukoz, aminoasit, H₂O gibi bileşiklerin in vivo olarak dağılımlarının görüntülenmesi esasına dayanmaktadır.¹²¹

PET diğer nükleer tıp yöntemlerinde olduğu gibi emisyon tekniğine dayalı bir görüntüleme yöntemidir. Anatomik detaylardan çok fonksiyonel ve metabolik aktivite hakkında bilgi verir. Bu yöntemde, vücuda enjekte edilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan anihilasyon fotonları saptanarak, vücut içerisindeki dağılımları belirlenir ve üç farklı uzaysal düzlemde görüntüleme elde edilir. Vücut içerisinde radyofarmasötiklerin pozitron bozunması sonucu açığa çıkan ve birbirine 180 derece açı ile zıt yönde hareket eden 511 keV enerjili anihilasyon fotonları oluşur. (Şekil 10) Bu foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki detektörlerin içerisinde bulunan kristaller aracılığıyla tespit edilir. Kristalin arkasında yer alan foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla elektrik sinyallerine dönüştürülerek çoğaltılır ve her bir foton çifti için x, y ve z

eksenlerinde koordinatları belirlenerek kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerin rekonstrüksiyonu sonucunda tomografik PET görüntüleri elde edilir.^{122,123}



Şekil 10. Foton çiftlerinin PET sistemindeki dedektörler tarafından algılanması¹²⁴

Günümüzdeki PET tarayıcılarında PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri (Hibrid Sistemler) elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde görüntüleme süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmıştır. Ayrıca aynı pozisyonda PET ve BT'den elde edilen hem yapısal hem de fonksiyonel görüntülerin üst üste getirilerek füzyon görüntülerin oluşturulmasıyla lezyon yerinin belirlenmesi kolaylaşmıştır.^{125,126} PET/BT ile her iki yöntemin tek başına sağladığı özgüllük ve duyarlılıktan daha fazlası elde edilmektedir.¹²⁷ PET/BT'nin BT bölümü, artefakt oluşumunu ve hastanın aldığı radyasyon dozunu azaltmak amacıyla genellikle intravenöz kontrast uygulanmadan düşük doz x-ışın tüp akımında (70-100 mA) gerçekleştirilir.

PET görüntülemeye en popüler ve en yaygın kullanılan radyofarmasötik, bir glukoz analogu olan Flor-18 ile işaretli florodeoksiglukoz (FDG)'dur. Hızla bölünüp çoğalan malign hücrelerin artmış metabolik ihtiyacı ve membranlarındaki glukoz transporterların aşırı üretimi sonucu hücre içi glukoz kullanımı artar. ^{18}F -FDG, glukoz gibi metabolize olmadığı için malign hücrelerin sitozolünde hapsolür ve bu sayede görüntü elde edilir. Ancak yapılan çalışmalar prostat kanserinde glukoz metabolizmasının diğer malignitelere göre daha az olduğunu ve prostat kanseri hücrelerinde ^{18}F -FDG'nin yeterli seviyede tutunmadığını göstermiştir. Bu sebeple ^{18}F -FDG'nin prostat kanseri tanısında uygun bir

ajan olmadığı düşünölmektedir.¹²⁸ Bu durum prostat kanseri görüntölemesinde kullanılabilecek yeni PET ajanlarına yönelik bir arayış doğurmuştur.

Son yıllarda prostat kanserinde, spesifik moleküler hedefleri olan yeni PET ajanları yaygın bir şekilde kullanıma girmiştir. Bu ajanların en önemlileri, osteoblastik aktivitenin kemiğe özgül bir biyomarkeri olan ¹⁸F Sodyum Florid (¹⁸F-NaF), hücre membranı metabolizmasını hedef alan ¹⁸F-Kolin ve Karbon-11 (¹¹C) Kolin, hücre aminoasit metabolizmasını hedef alan bir aminoasit analogu olan ¹⁸F-Flusiklovin ve son olarak prostat kanserine özgül bir membran antijeni olan PSMA'ya bağlanan ⁶⁸Ga-PSMA'dır.¹²⁹ Prostat kanserinde klinik kullanımda olan PET ajanları, bu ajanlara ait hasta hazırlığı ve görüntüleme protokolleri Tablo 6'da verilmiştir.

	¹⁸ F-NaF	¹⁸ F ve ¹¹ C İşaretli Kolin	¹⁸ F-Flusiklovin	⁶⁸ Ga-PSMA
Hedef	Osteoblastik aktivite	Hücre membranı metabolizması	Aminoasit metabolizması	PSMA
Prostat kanserinde ki yararı	Yalnızca kemik metastazlarında	Yüksek, kanıtlanmış	Muhtemel	Yüksek, kanıtlanmış
Prostat kanseri görüntöleme mesindeki rolü	Yalnızca kemik metastazlarında	Yüksek risk grubunda evreleme, yüksek PSA seviyelerinde biyokimyasal relaps	Çalışmalar devam ediyor ancak biyokimyasal relapsta koline üstün olduğu düşünölüyor	Evreleme, düşük PSA seviyelerinde biyokimyasal relaps, tedavi yanıtını değerlendirme
Hasta hazırlığı	Yok	4 – 6 saat açlık	4 saat açlık	Yok
Çekim zamanı	30 – 45 dakika	¹⁸ F-Kolin: 60 dk. ¹¹ C-Kolin: <5 dk.	3 – 4 dakika	60 dakika
Çekim alanı	Tüm iskelet	Tüm vücut (verteks – üst uyluk)		

Tablo 6. Prostat kanserinde kullanılan PET ajanları, hasta hazırlığı ve görüntüleme protokolleri¹²⁹

2.3.2.2.1. ¹⁸F-NaF

¹⁸F-NaF, kemikte bulunan hidroksiapatit kristallerinin hidroksil grubunun analogudur. Tc-99m işaretli fosfat bileşikleri ile benzer mekanizma ile kemik matriksinin yüzeyine tutunur.¹²⁰ Kan klirensinin hızlı olması ve kemik tutulumunun yüksek olması, ¹⁸F-NaF enjeksiyonundan yaklaşık bir saat sonra iyi kalitede bir görüntü elde edebilmeyi sağlar. Maddenin tutulumu, kemik dokudaki remodelling, osteoblastik aktivite ve kan akımı ile doğru orantılıdır. Kemik sintigrafisine göre avantajları, hızlı serum klirensi, kısa tutulum zamanı ve yüksek tutulum derecesidir ve düşük radyasyon dozudur. ¹⁸F-NaF PET/BT'nin duyarlılığı yüksek olsa da sadece osteoblastik aktiviteyi yansıtmaması ve benign dejeneratif hastalıklarda da tutulum görülebilmesi sebebiyle özgüllüğü düşüktür. Diğer PET ajanlarına kıyasla maligniteye spesifik olmaması ve yumuşak dokunun değerlendirilememesi dezavantajlarıdır.¹²⁹

2.3.2.2.2. ¹⁸F ve ¹¹C İşaretli Kolin

Kolin, hücre membranındaki fosfolipidlerin önemli bir komponentidir. Prostat kanseri gibi bazı belli başlı tümörlerde ekspresyonu artan kolin kinaz tarafından metabolize edilir ve hücre içine alınır. ¹¹C işaretli kolin ile ¹⁸F işaretli floroetilkolin ve florometilkolin, klinik kullanımda olan üç ajandır. ¹¹C izotopunun kullanımı, kısa yarı ömrü (20 dakika) ve dolayısıyla kullanılan tesis içi siklotron gerektirmesi sebebiyle kısıtlıdır. ¹⁸F'in ise görece uzun yarı ömrü (110 dakika), ¹⁸F-Kolin'in üretiminin ardından birden çok merkeze ulaştırılabilmesini sağlar. Bu sebeple kullanımı ¹¹C-Kolin'e göre daha yaygındır.¹²⁹

Fizyolojik olarak tükürük ve lakrimal bezlerde, karaciğerde, pankreasta ve böbreklerde tutulur. ¹¹C-Kolin hızlıca ¹¹C-Betain'e metabolize olması sebebiyle üriner atılımı ¹⁸F-Kolin'den daha azdır. Bu durum pelvik bölgenin değerlendirilmesinde ¹⁸F-Kolin'e üstünlük sağlasa da çalışmalar iki görüntüleme arasında bir fark olmadığını göstermektedir. ¹⁸F-Kolin ve ¹¹C-Kolin, yüksek riskli hastalarda evrelemede ve radikal tedavi sonrası yüksek PSA seviyelerine sahip biyokimyasal relapslı hastalarda tercih edilebilir. Ancak düşük PSA değerlerinde prostat kanserinin saptanmasında ve N evresini belirlemede duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.^{130,131}

2.3.2.2.3. ¹⁸F-Flusiklovin

¹⁸F-Flusiklovin sentetik lösin analogu olup hücre içine sodyum bağımlı aminoasit transporterları aracılığı ile alınır. ¹⁸F-Flusiklovin PET/BT'nin prostat kanserinde kullanımı, kanserli hücrelerde aminoasit transportu ve metabolizmasının artması sonucu ¹⁸F-Flusiklovin hücre içinde birikmesine dayanır. Fizyolojik tutulum yerleri, karaciğer, pankreas, dalak ve böbreklerdir ancak bir miktar tutulum tükürük bezlerinde ve hipofiz bezinde de görülebilir. En yoğun tutulan organlar karaciğer ve pankreas olup, pankreas en yüksek radyasyon dozunu almaktadır. En önemli avantajı minimal üriner atılımı sebebiyle prostat yatağının daha iyi görüntülenmesini sağlamasıdır. Çalışmalar ¹⁸F-Flusiklovin PET/BT'nin ¹¹C-Kolin PET/BT'ye üstün olduğunu ve biyokimyasal relapslı prostat kanseri hastalarında kullanılabileceğini göstermiştir.¹³²

2.3.2.2.4. Galyum-68 (⁶⁸Ga) PSMA

2.3.2.2.4.1. ⁶⁸Ga

⁶⁸Ga, ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga jeneratöründen elde edilen, %89 oranında pozitron bozunma gerçekleştiren (Maksimum enerji: 1,92 MeV) bir radyonükliddir. Yarıömrü 68 dakikadır. Jeneratör ürünü olması ve ana nüklid olan ⁶⁸Ge'un yarıömrünün 270 gün olması, tesis içi siklotron gerektirmeksizin uzun süre ve kolaylıkla üretilebilmesini sağlar.¹³³ ⁶⁸Ga, prostat kanserini görüntüleme için kullanılan PSMA'nın yanısıra, nöroendokrin tümör görüntüleme için kullanılan DOTA peptidleri ile de uygun bağlanma göstererek günümüzde yaygın kullanım alanı bulmuştur.¹³⁴

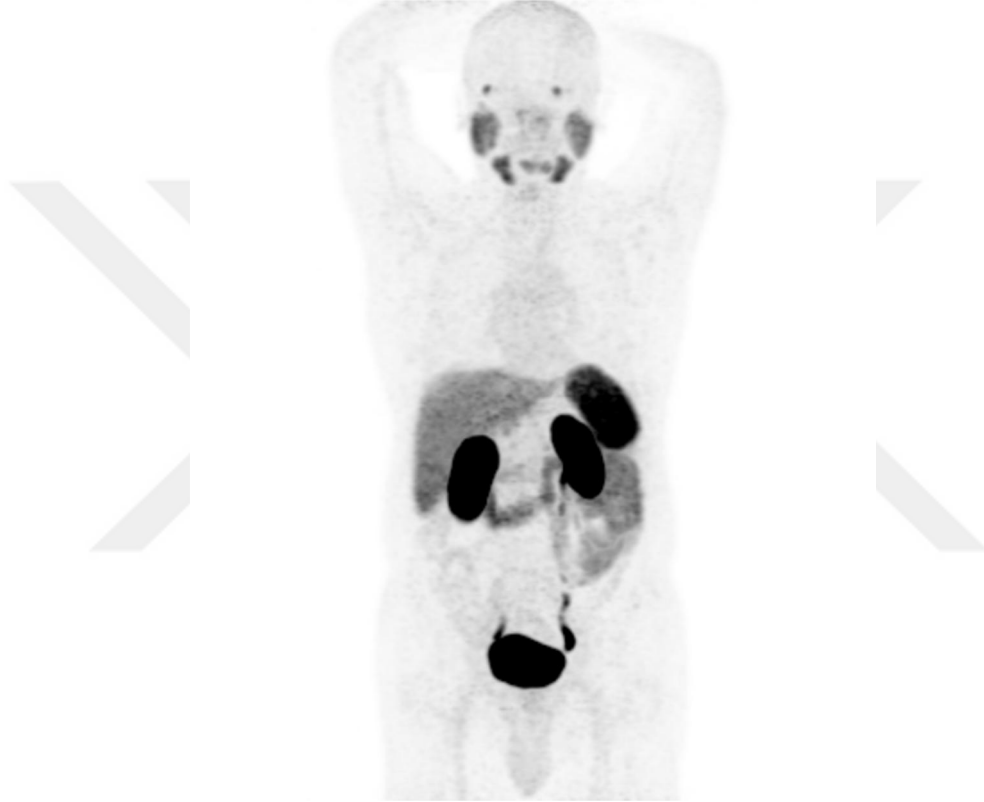
2.3.2.2.4.2. PSMA

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), başlıca prostat dokusu ve prostat kanserinde ekspresyon edilen tip 2 transmembran glikoproteinidir. PSMA glikoproteininin, 19 aminoasitten oluşan intrasellüler kısım, 24 aminoasitten oluşan transmembranöz kısım ve 707 aminoasitten oluşan uzun bir zincir şeklinde ekstrasellüler kısım olmak üzere kendine has üç bölüme ayrılan bir yapısı vardır. Çinko bağımlı ekzopeptidazlar ailesinin bir üyesi olup, glutamat karboksipeptidaz 2 (GCP2), N-asetil alfa-bağlantılı asidik peptidaz (NAALADaz) ve folat hidrolaz (FOLHI) enzim aktiviteleri içerir.¹³⁵

Prostat epitel hücreleri ve prostatik intraepitelyal neoplazi'de (PIN) PSMA ekspresyonu izlenir. Ancak prostat adenokarsinomu ve metastazlarında PSMA

ekspresyonu normale oranla 100 ile 1000 kat arasında değişen çok yüksek seviyelere ulaşmaktadır.^{136,137} PSMA ekspresyonunun, dediferansiye, metastatik ya da hormon refrakter hastalıkta arttığı ve tümör agresivitesi ile ilişkili olduğu immünhistokimyasal çalışmalar ile gösterilmiştir.¹³⁸

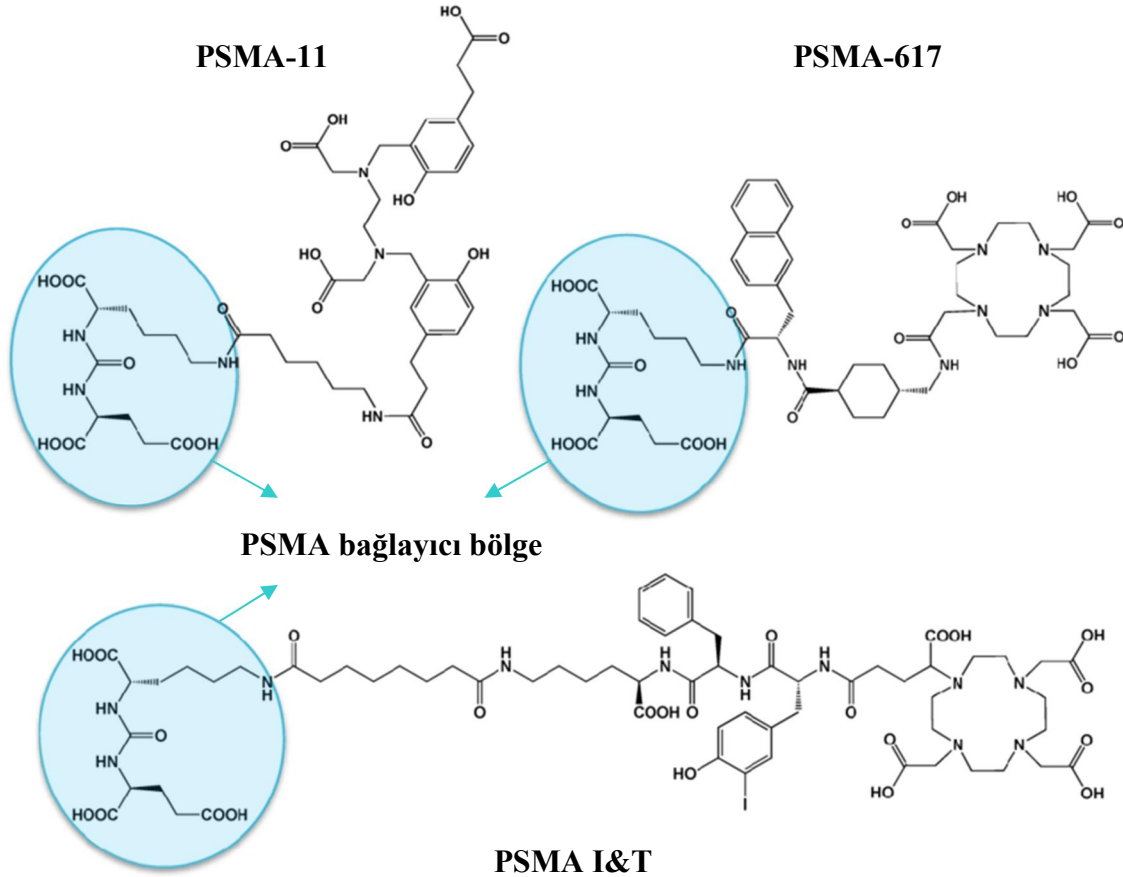
Vücutta fizyolojik olarak lakrimal bezler, tükürük bezleri, karaciğer, dalak, duodenal mukoza, böbrekler ve çölyak ganglionda tutulur (Şekil 11).



Şekil 11. ⁶⁸Ga-PSMA'nın biyodağılımı

PSMA ekspresyonu ayrıca neovaskülarizasyon sonucunda oluşan endotel hücresinde de tespit edilmiştir. Tümöral doku içerisindeki neovaskülarizasyon ile ilişkili olarak, mesane kanseri, meme kanseri, malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kolorektal ve gastrik kanserler gibi bir takım bazı malignitelerde de PSMA ekspresyonu varlığı bilinmektedir.^{139,140} Ayrıca Paget hastalığı, kemik fraktürleri, hemanjiomlar, kolon divertikülleri, schwannomlar, akrokordon, serebral infarkt gibi durumlarda da PSMA tutulumu olabileceği gösterilmiştir.¹⁴¹⁻¹⁴⁸

En bilinen PSMA radyoligandlarından biri, üre bazlı bir PSMA inhibitörü olan Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx) peptididir. HBED-CC molekülü aracılığıyla ^{68}Ga ile işaretlenmiş ve ^{68}Ga -PSMA HBED-CC (^{68}Ga -PSMA-11) oluşturularak klinik kullanıma girmiştir. Ardından PSMA'ya yüksek afinite gösteren ve prostat kanseri hücrelerinde yüksek düzeyde internalize olan PSMA-617 molekülü üretilmiştir. PSMA-617'nin PSMA-11'e üstünlüğü, ^{177}Lu ve ^{90}Y ile bağlanabilmekle tedavi amacıyla da kullanılabilmesidir. Daha sonra DOTAGA-(l-y)fk(Sub-KuE), ^{68}Ga ile işaretlenerek ^{68}Ga -PSMA I&T adı ile kullanıma girmiştir. ^{68}Ga -PSMA I&T de DOTAGA şelatı sayesinde PSMA-617 gibi ^{177}Lu ve ^{90}Y ile işaretlenerek tedavide kullanılabilir. Bu PSMA inhibitörü moleküllerin kimyasal yapıları Şekil 12'de görülmektedir. PSMA radyoligandları birbirleri ile eş biyodağılıma sahip olup, benzerlikleri sebebiyle literatürde ^{68}Ga -PSMA olarak adlandırılmaktadırlar. ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile PSMA'nın vücuttaki dağılımını non invazif bir şekilde üç boyutlu olarak in vivo görüntülenebilmektedir.⁷



Şekil 12. PSMA inhibitörü bazı moleküllerin kimyasal yapısı¹³⁴

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT özellikle biyokimyasal relapslı prostat kanseri hastalarında konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ve diğer PET ajanlarına göre daha iyi sonuçlar vermektedir. Yüksek riskli hastalarda MRG ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluğu MRG'ye oranla daha yüksek bulunmuştur.¹⁴⁹ Rehberler biyokimyasal relapsta ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'yi radikal prostatektomili hastalarda PSA seviyeleri 1 ng/mL ve üzerinde ise önermektedirler. Rekürren prostat kanserli 248 kişilik hasta grubu ile yapılan bir çalışma, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin lezyonları yakalama oranının, PSA değeri 1-2 ng/mL olanlarda %93, 0,5-1 ng/mL olanlarda %72 ve 0,2-0,5 ng/mL olanlarda ise %58 olduğunu bildirmiştir.¹⁵⁰ Bu veriler, biyokimyasal relapslı hastalarda ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin, düşük PSA seviyelerinde bile rekürrensini yerini yüksek tümör/geri plan oranlarıyla başarılı bir şekilde belirleyebildiğini göstermektedir. Ancak lokal nüksü değerlendirmede ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin duyarlılığı, ⁶⁸Ga-PSMA'nın idrar ile atılması ve mesanede birikmesi sebebiyle prostat yatağının değerlendirilmesini zorlaştırdığı için düşüktür.¹¹⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“⁶⁸Ga-PSMA PET/BT’de Erken Tüm Vücut Görüntülemenin Standart Görüntüleme ile Karşılaştırılması” isimli çalışma, 02.10.2018 tarihi ve KİA 2018/447 karar numarası ile Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1. ÇALIŞMA PLANI VE HASTALAR

Bu prospektif çalışmaya Ekim 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı almış ve evreleme, yeniden evreleme ya da tedavi yanıtını değerlendirme amaçlı ⁶⁸Ga-PSMA I&T PET/BT taraması istenen, toplam 180 gönüllü erkek hasta (yaş 49 – 86 ortalama: 68,3 ± 8,2) dahil edilerek incelendi.

3.2. ⁶⁸Ga-PSMA’NIN HAZIRLANMASI VE KALİTE KONTROLÜ

⁶⁸Ga-PSMA I&T, ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga jeneratörüne bağlı tam otomatik Scintomics GRP sentez modülü, Scintomics Kontrol Merkezi, GRP-arayüz yazılımı ve disposable tek kullanımlık kaset kiti kullanılarak sentezlendi. Sentez, katyonik pürifikasyon metodu ile reaksiyon için 20 µg işaretlenmemiş PSMA I&T peptidi kullanılarak gerçekleştirildi. İşaretlemenin etkinliği ve radyokimyasal saflık radyo-ince-tabaka kromatografisi (radio-TLC) ve radyo-yüksek-performanslı-sıvı kromatografisi (radio-HPLC) ile belirlendi. ⁶⁸Ga işaretli PSMA-I&T konjugatlarının radyokimyasal saflığı %95 ve üzerindedir.

3.3. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Radyofarmasötüğün hazırlanması ve kalite kontrolünün ardından tüm hastalara yaklaşık 3,3 ± 0,5 mCi ⁶⁸Ga-PSMA I&T intravenöz olarak enjekte edilerek entegre PET/BT cihazı (Discovery PET/CT 690; GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) ile tüm vücut görüntüleme yapıldı. Erken görüntüleme 60 kişilik hasta grubuna, ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonunun ardından 5 dakika (ortalama: 5,2 ± 1,7 dk.) sonra, 120 kişilik hasta grubuna ise 15 dakika (ortalama: 14,3 ± 3,9 dk.) sonra gerçekleştirildi. Hastalar erken görüntülemelerde supin pozisyonda PET/BT tarayıcı yatağına yatırıldıktan sonra, aynı

seansta eş zamanlı olarak ⁶⁸Ga-PSMA PET görüntülerinin atenüasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon amacıyla kullanılmak üzere nondiyagnostik düşük doz BT görüntüleri alındı. BT parametreleri; otomatik doz modülasyonu (70-100 mA) ve 120kV değeri, kesit kalınlığı 2,5 mm olup, kafa tabanı ile uyluk üst kesim arasından uygulandı. BT görüntülerini takiben kafa tabanı ile uyluk üst kesim arasından yaklaşık 7-8 yatak pozisyonu (bir yatak pozisyonunun aksiyel görüntüleme alanı 15,6 cm), her yatak pozisyonu için 3 dakika emisyon süresi ile kesit kalınlığı 3,3 mm PET görüntüleme uygulandı. Standart görüntüleme ise ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonundan 60 dakika (ortalama: 69,1 ± 10 dk.) sonra aynı hastalara verteks ile uyluk üst kesim arasından aynı protokol tekrarlanarak gerçekleştirildi. Rekonstrüksiyon için iteratif algoritma kullanıldı. Çekim kapsamına giren bölgelerin transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde 3 mm kalınlıkta ardışık kesitleri oluşturuldu.

3.4. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT DEĞERLENDİRME PROTOKOLÜ

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'lerin görsel değerlendirmesinde erken ve standart sürede alınan görüntülerde her organda kendi fizyolojik geri plan (background) aktivitesinin üzerinde ⁶⁸Ga-PSMA tutulumu olması durumunda patolojik olarak kabul edildi. Hastaların tümünde muhtemelen ya da kesinlikle patolojik olduğu kanısına varılan prostat yatağındaki primer tümör, lenf nodu, kemik ve visseral organ metastazları seçilerek sayıldı. Eğer bir hastada lenf nodu, kemik ve visseral organ metastazları için ayrı ayrı olmak üzere 10'dan fazla anormal tutulum varsa, 10 üst sınır kabul edilerek en yoğun tutulum gösteren ardışık 10 lezyon sayıldı. Anormal ⁶⁸Ga-PSMA tutulumu gösteren primer tümörlü hasta sayısı ve lenf nodu, kemik ve visseral organlardaki metastatik lezyon sayıları ayrı ayrı olmak üzere erken ve standart görüntüler arasında karşılaştırıldı.

Kantitatif analiz amacıyla, tüm hastalarda hem erken hem de standart görüntülemelerde ⁶⁸Ga-PSMA tutulumu gösteren lezyonlardan elde edilen standardize edilmiş tutulum değerleri (SUV) ve volumetrik parametreler hesaplandı. Patolojik lezyonların kantitatif analizinde çizilen ilgi hacmindeki (VOI) en yüksek SUV değeri (SUVmax), en yüksek tutulum gösteren 1 cm³'lük alan içerisindeki ortalama SUV değeri (SUVpeak), çizilen ilgi alanındaki ortalama SUV değeri (SUVmean) ve PSMA tümör volümü (PSMA-TV) hesaplanarak kaydedildi. PSMA-TV ve SUVmean hesaplamada adaptive threshold

yöntemi kullanılmış olup bu çalışmada maksimum lezyon aktivitesinin (SUV_{max}) %40'ı eşik değer olarak kabul edildi. Lenf nodu, kemik ve visseral organ metastazları için ayrı ayrı olmak üzere 5'ten fazla anormal tutulumu olan hastalarda, 5 üst sınır kabul edilerek en yoğun tutulum gösteren ardışık 5 lezyon seçilerek kantitatif değerler hesaplandı. Erken çekimdeki lezyonların SUV_{max}, SUV_{peak}, SUV_{mean}, PSMA-TV değerleri sırasıyla E-SUV_{max}, E-SUV_{peak}, E-SUV_{mean}, E-PSMA-TV, standart çekimdekiler S-SUV_{max}, S-SUV_{peak}, S-SUV_{mean}, S-PSMA-TV olarak adlandırıldı. Erken ve standart görüntülemelerde VOI aynı lokalizasyona uygulandı. Ancak batında bulunan bazı lenfadenopatilerin ölçümünde, barsak hareketi ve üriner atılımdan dolayı lezyonun ilgi alanına giren aktiviteyi dışlamak adına VOI alanında küçük düzeltmeler yapıldı. Konglomere lenfadenopati ya da çok büyük metastatik lezyonlarda erken ve standart görüntüleme aynı VOI alanı kullanılarak ölçümler yapıldı. Prostatik üretrada izlenen üriner aktivite sebebiyle prostattaki lezyonun SUV ölçümü etkilenen hastalar, primer tümörün kantitatif değerlendirmesine katılmadı.

Fizyolojik tutulumları değerlendirmek amacıyla, erken ve standart sürede alınmış görüntülerde VOI alanları çizilerek, lakrimal bezler, parotis ve submandibular bezler, dalak, duodenum ve mediastinal kan havuzundan SUV_{max}, karaciğerden ise karaciğerdeki aktivitenin heterojen olması sebebiyle yaklaşık 30 cm³'lük bir VOI çizilerek SUV_{mean} değerleri hesaplanarak kaydedildi. Böbrek ve mesane aktiviteleri, her hastada eşit miktarda hidrasyon sağlanamaması ve bu durumun standardizasyonu bozacağı gerekçesiyle kantitatif değerlendirmeye dahil edilmedi.

Ölçülen kantitatif değerlerde erken ve standart görüntüler arasındaki değişim farkı %10 sınır kabul edilerek, %10'un üzerindeki değişimler artış ya da azalış, %10'luk dilim içerisinde kalan değişimler ise değişiklik yok (sabit) olarak kabul edildi.

Patolojik tutulum gösteren lezyonlar ve fizyolojik tutulum alanlarından elde edilen kantitatif değerlerin erken ve standart görüntülemeler arasındaki değişim yüzdesi (%-Fark) ve değişim farkı (Δ) aşağıda belirtilen formüller ile hesaplanarak değerlendirildi:

$$\%-\text{Fark} = \frac{\text{Standart kantitatif değer} - \text{Erken kantitatif değer}}{\text{Standart kantitatif değer}} \times 100$$

$$\Delta = \text{Standart kantitatif değer} - \text{Erken kantitatif değer}$$

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Hastaların tanımlayıcı istatistikleri ve istatistiksel analizleri yapılırken IBM SPSS Statistics 23 (SPSS, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. İstatistiksel analiz sonucu p değeri $<0,05$ ise anlamlı olarak kabul edildi. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi. Erken ve standart görüntüler arasındaki lezyon sayıları Wilcoxon Sign testi kullanılarak karşılaştırıldı. Fizyolojik dağılımlar, primer tümör, lenf nodu, kemik ve visseral organ metastazlarından elde edilen kantitatif değerlerin erken ve standart görüntüler arasında fark gösterip göstermediği dağılım paternlerine göre bağımsız örneklem t testi ya da Wilcoxon Sign testi kullanılarak, korelasyon gösterip göstermediği ise dağılım paternlerine göre Pearson ya da Spearman korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ

Tüm hastaların yaş ortalaması $68,3 \pm 8,2$ (49 – 86) idi. Çalışmaya dahil edilen 180 hastanın 67'sine (%37,2) evreleme, 73'üne (%40,6) yeniden evreleme, 40'ına (%22,2) ise tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla $^{68}\text{Ga-PSMA}$ PET/BT çekimi yapıldı. Hastalara görüntüleme, ortalama $3,3 \pm 0,5$ mCi $^{68}\text{Ga-PSMA}$ I&T verilerek yapıldı. 180 hastanın 22'si (%12,2) Gleason Grade Grup 1, 39'u (%21,7) Gleason Grade Grup 2, 27'si (%15) Gleason Grade Grup 3, 38'i (%21,1) Gleason Grade Grup 4 ve 47'si (%26,1) ise Gleason Grade Grup 5 tanısı almıştı. 7 hastanın (%3,9) ise Gleason skoru verilerine ulaşamadı. Çekim zamanı PSA değerlerine ulaşılan 132 hastanın ortalama PSA değeri $11,70$ (0,01 – 1021) ng/mL idi.

Tüm hastaların 60'ına (%33,3) $^{68}\text{Ga-PSMA}$ enjeksiyonunu takiben 5. dakikada (ortalama süre: $5,2 \pm 1,7$ dk), 120'sine (%66,7) ise 15. dakikada (ortalama süre: $14,3 \pm 3,9$ dk) tüm vücut PET/BT çekimi uygulanmış olup, erken görüntüleri takiben standart görüntüleme için enjeksiyon sonrası geçen süre ortalama $69,1 \pm 10$ dakika olarak hesaplanmıştır.

5. dakikada erken görüntü alınan 60 kişilik hasta grubunun (ortalama yaş: $66,8 \pm 8,5$) 28'i (%46,7) evreleme, 17'si (%28,3) yeniden evreleme, 15'i (%25) ise tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekildi. Bu 60 hastanın 56'sının Gleason skoruna ulaşılmış olup, 5'i (%8,9) Gleason Grade Grup 1, 15'i (%26,8) Gleason Grade Grup 2, 10'u (%17,9) Gleason Grade Grup 3, 12'si (%21,4) Gleason Grade Grup 4 ve 14'ü (%25) ise Gleason Grade Grup 5 tanısı almıştı.

15. dakikada erken görüntü alınan 120 kişilik hasta grubunun ise (ortalama yaş: $69 \pm 7,9$), 39'u (%32,5) evreleme, 56'sı (%46,7) yeniden evreleme, 25'i (%20,8) ise tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla çekildi. Bu 120 hastanın 117'sinin Gleason skoruna ulaşılmış olup, 17'si (%14,5) Gleason Grade Grup 1, 24'ü (%20,5) Gleason Grade Grup 2, 17'si (%14,5) Gleason Grade Grup 3, 26'sı (%22,2) Gleason Grade Grup 4 ve 33'ü (%28,2) ise Gleason Grade Grup 5 tanısı almıştı. Hastaların demografik verileri 5. ve 15. dakikalarda erken görüntü alınan hastalar için ayrı ayrı olmak üzere Tablo 7'de verilmiştir.

	5. dakikada erken görüntü alınan grup	15. dakikada erken görüntü alınan grup
Toplam hasta sayısı	n=60	n=120
Gleason Grubu (geçerli vaka sayısı n=173)	Grup 1 (3+3): %8,9 (n=5)	Grup 1 (3+3): %14,5 (n=17)
	Grup 2 (3+4): %26,8 (n=15)	Grup 2 (3+4): %20,5 (n=24)
	Grup 3 (4+3): %17,9 (n=10)	Grup 3 (4+3): %14,5 (n=17)
	Grup 4 (4+4): %21,4 (n=12)	Grup 4 (4+4): %22,2 (n=26)
	Grup 5 (4+5, 5+4, 5+5): %25 (n=14)	Grup 5 (4+5, 5+4, 5+5): %28,2 (n=33)
PET/BT görüntüleme endikasyonu	Evreleme: %46,7 (n=28)	Evreleme: %32,5 (n=39)
	Yeniden evreleme: %28,3 (n=17)	Yeniden evreleme: %46,7 (n=56)
	Tedavi yanıt değerlendirme: %25 (n=15)	Tedavi yanıt değerlendirme: %20,8 (n=25)
PSA değerleri (geçerli vaka sayısı n=132)	Median=9 ng/mL (0,01 – 1021)	Median=15,6 ng/mL (0,01 – 332,4)
Yaş	66,8 ± 8,5	69 ± 7,9

Tablo 7. 5. ve 15. dakikalarda erken görüntü alınan hastaların demografik verileri

4.2. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN GÖRSEL ANALİZİ

Tüm hastaların ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntüleri değerlendirildiğinde, PET/BT pozitiflik oranı %88,6 (n=145/180) olup, bu oran 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubu için %75 (n=45/60), 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubu için %83,3 (n=100/120) olarak bulunmuştur.

5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda 12 hastada (%20) sadece kemik metastazı, 6 hastada (%10) sadece lenf nodu metastazı izlenirken, 6 hastada (%10) kemik ve lenf nodu metastazı birlikte, 3 hastada (%5) kemik, lenf nodu ve visseral organ metastazı birlikte, 1 hastada (%1,7) lenf nodu ve visseral organ metastazı birlikte izlenmiştir. 17 hastada (%28,3) ise sadece prostat bezindeki primer tümör izlenmiş olup herhangi bir metastaz gözlenmemiştir.

Görsel değerlendirme amacıyla, 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubundaki 60 hastadan toplam 84 kemik metastazı, 79 lenf nodu metastazı, 28 visseral organ metastazı, 37 adet de prostat bezinde primer tümöre ait tutulum sayılmıştır (Tablo 8). 5. dakika erken

görüntülerdeki lezyon sayısı, hasta bazlı olarak, kemik, lenf nodu ve visseral organ metastazları ile primer tümör için ayrı ayrı olmak üzere standart görüntüler ile karşılaştırıldığında, kemik ve visseral organ metastazları arasında anlamlı fark izlenmemiş olup (sırasıyla 0,180 ve 0,180), lenf nodu metastazları ve primer tümörde standart görüntülerde 5. dakika görüntülerine göre istatistiksel olarak daha fazla sayıda lezyon saptanmıştır (sırasıyla 0,011 ve 0,005).

Grup 5. dakika	Lezyon sayıları*		p
	Erken görüntü	Standart görüntü	
Kemik	82	84	0,180
Lenf nodu	63	79	0,011
Visseral Organ	24	28	0,180
Primer tümör	29	37	0,005
Toplam	198	228	<0,01
*Her kategori için en yüksek tutulum gösteren 10 patolojik lezyon üst sınır olmak üzere			

Tablo 8. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubundaki erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyon sayıları

5. dakikada erken görüntüleme yapılan 60 kişilik hasta grubunda, kemik metastazı izlenen 21 hastanın 19'unda her iki görüntülemeye de eşit sayıda lezyon sayılmışken 2 hastada 1'er kemik lezyonu erken çalışmada izlenmemiştir. Standart görüntülerde lenf nodu metastazı izlenen 16 hastanın ise 8'inde erken görüntülerde patolojik aktivite tutulumu gösteren lenf nodu sayısı standart görüntülemeye göre daha az olarak izlenmiştir. Yine bu 16 hastanın 7'sinde pelvik bölge dışında da lenf nodu metastazı gözlenmiş olup, bu 7 hastanın 3'ünde pelvik bölge dışında izlenen lenf nodu metastazlarında erken görüntülerde ⁶⁸Ga-PSMA tutulumu izlenememiştir. Standart görüntülemeye prostat bezinde primer tümöre ait tutulum izlenen 37 hastanın 8'inde ise 5. dakika görüntülerinde belirgin tutulum izlenememiştir. Visseral organ metastazı izlenen 4 hastanın 2'sinde erken görüntülerde lezyonlar gayet iyi seçilirken akciğer metastazları izlenen bir hastada erken görüntülerde daha az sayıda lezyonda aktivite tutulumu izlenebilmiş, 1 hastada ise standart görüntülemeye karaciğerde izlenen bir odak erken görüntülerde seçilememiştir.

15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda ise 26 hastada (%21,7) sadece kemik metastazı, 16 hastada (%13,3) ise sadece lenf nodu metastazı izlenirken, 1 hastada (%0,8) sadece visseral organ metastazı izlenmiştir. 23 hastada (%19,2) kemik ve lenf nodu metastazı birlikte, 3 hastada (%2,5) kemik ve visseral organ metastazı birlikte, 1 hastada (%0,8) lenf nodu ve visseral organ metastazı birlikte izlenirken, 4 hastada (%3,3) kemik, lenf nodu ve visseral organ metastazı birlikte izlenmiştir. 26 hastada (%21,7) ise sadece prostat bezindeki primer tümör izlenmiş olup herhangi bir metastaz gözlenmemiştir.

Bu hasta grubundaki 120 hastadan toplam 341 kemik metastazı, 192 lenf nodu metastazı, 25 visseral organ metastazı, 69 adet de prostat bezinde primer tümöre ait tutulum sayılmıştır. 15. dakika erken görüntülerindeki lezyon sayısı, hasta bazlı olarak, kemik, lenf nodu ve visseral organ metastazları ile primer tümör için ayrı ayrı olmak üzere standart görüntüler ile karşılaştırıldığında, kemik ve visseral organ metastazları ve primer tümörde anlamlı fark izlenmemiş olup (sırasıyla 0,157, 0,180 ve 0,083), lenf nodu metastazları arasında anlamlı fark izlenmiştir (0,025). 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunun görsel değerlendirilmesine ilişkin veriler Tablo 9’da paylaşılmıştır.

Grup 15. dakika	Lezyon sayıları*		p
	Erken görüntü	Standart görüntü	
Kemik	339	341	0,157
Lenf nodu	187	192	0,025
Visseral Organ	21	25	0,180
Primer tümör	66	69	0,083
Toplam	613	627	<0,01

*Her kategori için en yüksek tutulum gösteren 10 patolojik lezyon üst sınır olmak üzere

Tablo 9. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubundaki erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyon sayıları

15. dakikada erken görüntü alınan 120 kişilik hasta grubunda kemik metastazı izlenen 56 hastanın 2’sinde, lenf nodu metastazı izlenen 44 hastanın ise 5’inde erken görüntülerde 1’er adet lezyon izlenmemektedir. Standart görüntüleme prostat bezinde primer tümöre

ait tutulum izlenen 69 hastanın 3'ünde erken görüntülerde belirgin tutulum izlenememiştir. Visseral organ metastazı izlenen 9 hastanın ise 7'sinde her iki görüntülemeye de eşit sayıda lezyon sayılmışken, akciğer metastazı izlenen 2 hastada geç görüntülerde tespit edilen lezyonlardan bazılarında erken görüntülerde aktivite tutulumu izlenmemiştir.

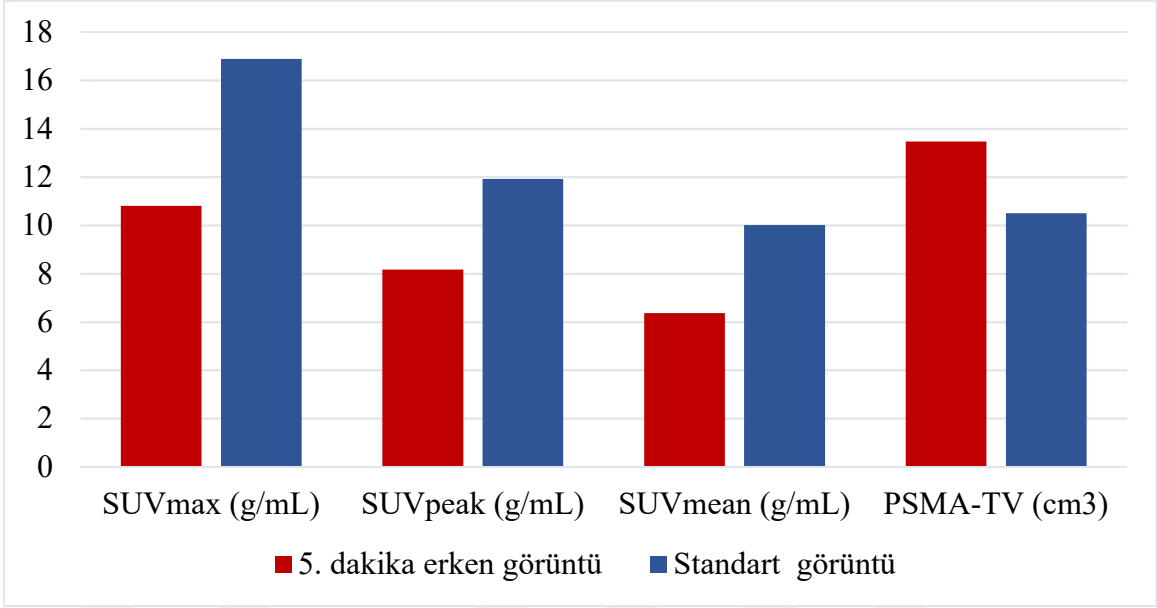
4.3. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN KANTİTATİF ANALİZİ

4.3.1. Patolojik Lezyonların Analizi

5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda kantitatif değerlendirme amacıyla hem erken hem standart görüntülemeye ⁶⁸Ga-PSMA tutulumu gösteren toplam 148 bilinen ya da şüphelenilen patolojik lezyon değerlendirilmiştir. Bu lezyonların 55'i kemik, 42'si lenf nodu, 14'ü visseral organ (2 hastada multipl akciğer, 1 hastada multipl akciğer ve karaciğer metastazları) metastazı olup, 37'si prostat bezindeki primer tümöre aittir.

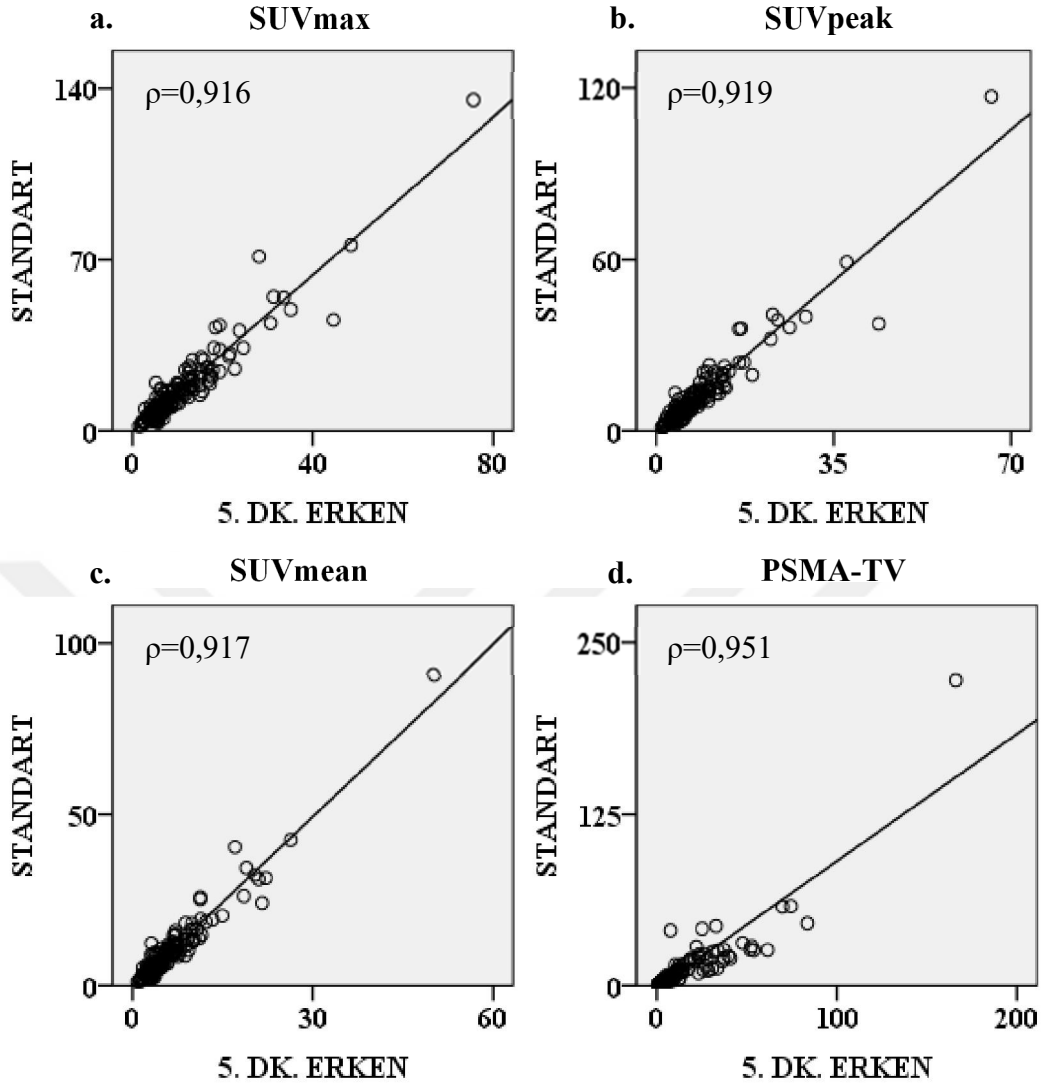
Kemik metastazlarının kantitatif analizi amacıyla toplam 21 hastada tespit edilen 55 lezyon incelenmiştir. 21 hastanın 15'inde 5'ten az sayıda kemik metastazı tespit edilmiş olup, bu lezyonların tamamının SUVmax, SUVpeak, SUVmean, PSMA-TV değerleri ölçülmüştür. 5 ve 5'ten fazla sayıda kemik metastazı bulunan 6 hastada ise en yüksek tutulum gösteren 5 lezyon ölçülmüştür. Aynı şekilde lenf nodu metastazlarının kantitatif analizinde 11 hastada toplam 42 lezyon değerlendirilmiş olup, 4 hastada 5'ten az, 7 hastada ise 5 ve 5'ten fazla sayıda lezyon tespit edilmiştir. Visseral organ metastazlarını değerlendirmek amacıyla ise 3 hastada tespit edilen 14 lezyona ait değerler ölçülmüştür. Toplam 37 hastada ise prostatta primer tümöre ait tutulum izlenmiş olup geri kalan 23 hastanın ise 9'unda ise prostatektomi öyküsü bulunmakta, 11'inde prostat bezi normal görünümde izlemiştir. 3 hastada ise primer lezyon, prostatik üretrada izlenen üriner aktivite sebebiyle kantitatif değerlendirmeye katılmamıştır.

5. dakika görüntülerindeki 148 lezyondan elde edilen kantitatif değerler, standart görüntüler ile karşılaştırıldığında, erken görüntülerde standart görüntülemeye göre SUV değerleri genellikle daha az olma eğiliminde, PSMA-TV ise genellikle daha fazla olma eğiliminde olup, değerler arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,01$) (Şekil 13). Lezyonların SUVmax, SUVpeak, SUVmean, PSMA-TV değerleri, erken ve standart görüntüler arasında çok kuvvetli korelasyon göstermiş olup, korelasyon katsayıları sırasıyla $\rho=0,916$, $0,919$, $0,917$, $0,951$ olarak bulunmuştur (Şekil 14).



Şekil 13. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyonlardan ölçülen ortalama kantitatif değerlerin karşılaştırılması

Bu 148 lezyonun SUVmax değerleri incelendiğinde, ortalama E-SUVmax = $10,8 \pm 9,5$ g/mL (1,4 – 75,9), ortalama S-SUVmax = $16,9 \pm 16$ g/mL (2 – 135,2) olarak hesaplanmıştır. SUVmax değeri 5. dakikadaki erken görüntülerde standart çekime göre 132 (%89,2) lezyonda azalmış olarak izlenmekle beraber, 9 (%6,1) lezyonda sabit, 7 (%4,7) lezyonda ise artmış olarak bulunmuş olup, SUVmax %-Fark değerleri sırasıyla $\%35,7 \pm 13,9$, $\%0,7 \pm 6,1$, $\%36 \pm 21$ ve Δ SUVmax değerleri sırasıyla $6,9 \pm 7,7$, $0,1 \pm 0,5$, $1,4 \pm 0,7$ olarak hesaplanmıştır. SUVpeak değerleri incelendiğinde, ortalama E-SUVpeak = $8,2 \pm 7,9$ g/mL (1 – 66,1), ortalama S-SUVpeak = $11,9 \pm 12,7$ g/mL (1,2 – 117,2) olarak hesaplanmış ve erken çekimde 119 (%80,4) lezyonda azalmış, 18 (%12,2) lezyonda sabit, 11 (%7,4) lezyonda ise artmış olarak bulunmuş olup, SUVpeak %-Fark değerleri sırasıyla $\%33,6 \pm 12,8$, $\%3,2 \pm 5,1$, $\%29,6 \pm 14,7$ ve Δ SUVpeak değerleri sırasıyla $4,8 \pm 5,9$, $0,3 \pm 0,4$, $1,5 \pm 1,6$ olarak hesaplanmıştır. SUVmean değerleri incelendiğinde ise, ortalama E-SUVmean = $6,4 \pm 5,8$ g/mL (0,8 – 50,2), ortalama S-SUVmean = $10 \pm 10,1$ g/mL (1,2 – 90,8) olarak hesaplanmış ve erken çekimde 131 (%88,5) lezyonda azalmış, 9 (%6,1) lezyonda sabit, 8 (%5,4) lezyonda ise artmış olarak bulunmuş olup, SUVmean %-Fark değerleri sırasıyla $\%35,8 \pm 13,5$, $\%0,1 \pm 7,5$, $\%32,3 \pm 18,3$ ve Δ SUVmean değerleri sırasıyla $4,2 \pm 4,8$, $0 \pm 0,2$, $0,7 \pm 0,4$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 14. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyonlardan ölçülen SUVmax (a), SUVpeak (b), SUVmean (c) ve PSMA-TV (d) değerlerinin saçılım grafikleri

Tümör volümü değerleri, ortalama E-PSMA-TV = $13,5 \pm 20,1 \text{ cm}^3$ (0,8 – 166), ortalama S-PSMA-TV = $10,5 \pm 20,8 \text{ cm}^3$ (0,4 – 223) olarak hesaplanmış ve erken çekimde 114 (%77) lezyonda artmış, 20 (%13,5) lezyonda sabit, 14 (%9,5) lezyonda ise azalmış olarak bulunmuş olup, PSMA-TV %-Fark değerleri sırasıyla $65,9 \pm 46,2$, $1 \pm 4,9$, 28 ± 17 ve Δ PSMA-TV değerleri sırasıyla $5 \pm 7,6$, $0,1 \pm 0,4$, $9,8 \pm 16,3$ olarak hesaplanmıştır. Kemik, lenf nodu ve visseral organ metastazları ile primer tümöre ait ölçülen değerler ayrı ayrı olacak şekilde Tablo 10’da verilmiştir.

Grup 5. dakika	n	5. dk	60. dk	Değişim durumu	n	%-Fark	Δ
SUV _{max}							
Kemik metastazları	55	10,2±6,1	15,2±9,2	↓	49	%33,1±15,1	5,7 ± 4,3
				↔	4	%3,4±7	0,2 ± 0,6
				↑	2	%54,3±30,4	1,9 ± 0,8
Lenf nodu metastazları	42	13,2±12,9	22,9±23,2	↓	42	%40,9±13,4	9,7 ± 11,1
Visseral metastazlar	14	8,4±4,3	12,8±6,2	↓	14	%34,2±10,1	4,4±2,6
Primer tümör	37	9,9±10,2	14,1±15,3	↓	27	%33,2±12,6	6±7
				↔	5	%1,5±5	0,1±0,4
				↑	5	%30±15	1,3±0,6
SUV _{peak}							
Kemik metastazları	55	7,3±4,4	10,3±6,5	↓	43	%32,1±13,9	3,9±2,8
				↔	9	%3,5±4,6	0,3±0,5
				↑	3	%42,7±18,8	1,2±0,4
Lenf nodu metastazları	42	9,6±10,7	15±18,7	↓	40	%38,6±11,5	6,4±8,4
				↔	2	%6,7±1,4	0,5±0
Visseral metastazlar	14	6,5±3,1	9,1±4,5	↓	14	%26,9±9,1	2,6±1,7
Primer tümör	37	8,5±9,5	11,2±12,6	↓	22	%31,4±12,2	5±5,9
				↔	7	%1,8±6,3	0,1±0,3
				↑	8	%24,7±10,4	1,6±1,9
SUV _{mean}							
Kemik metastazları	55	6±3,6	8,9±5,4	↓	48	%33,7±14,7	3,4±2,4
				↔	5	%0±8	0±0,3
				↑	2	%51,5±25,5	1,1±0,5
Lenf nodu metastazları	42	8±8,4	14±15,1	↓	42	%41,2±12,7	6±7,1
Visseral metastazlar	14	5±2,5	7,5±3,6	↓	14	%32,7±10,4	2,5±1,5
Primer tümör	37	5,6±5,7	8,2±9	↓	27	%33±12,1	3,6±4
				↔	4	%0,1±8	0±0,2
				↑	6	%25,9±12	0,6±0,3

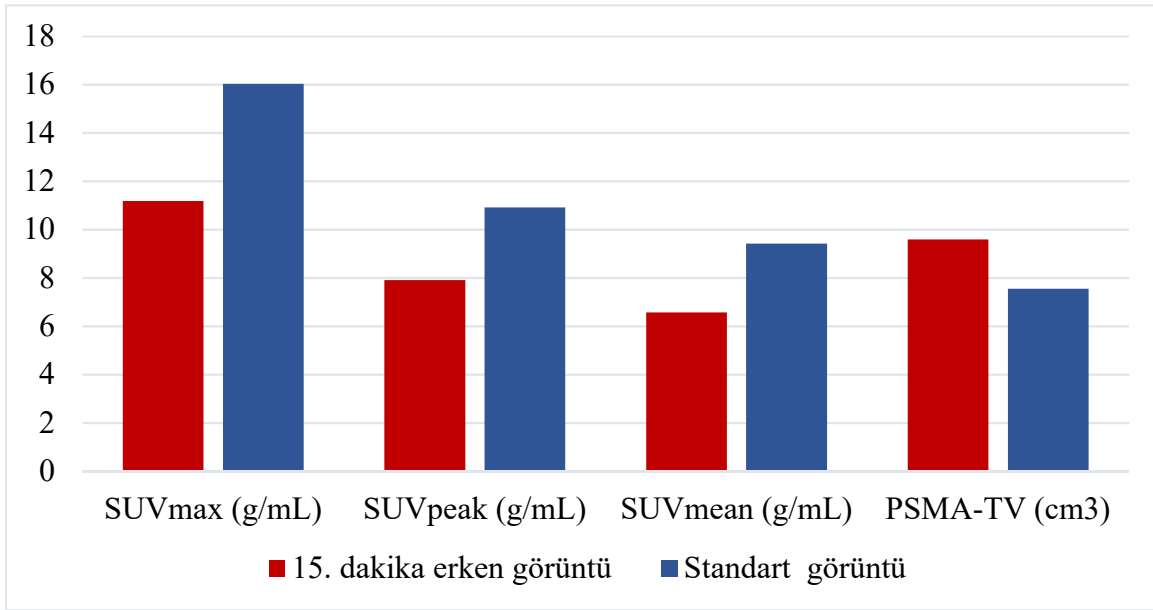
	n	15. dk	60. dk	Değişim durumu	n	%-Fark	Δ
PSMA-TV							
Kemik metastazlar	55	9±13,5	6,8±9,8	↓	7	%21,6±7,6	0,9±0,6
				↔	6	0±5,6	0,8±0,2
				↑	42	%53,3±29,6	3±5
Lenf nodu metastazları	42	5,2±4,8	3,8±4,1	↔	9	%2±4,7	0,1±0,2
				↑	33	%70,6±52,9	1,8±1,5
Visseral metastazlar	14	9,6±8,3	6,6±5,2	↑	14	%47,1±39,5	3±3,9
Primer tümör	37	30,8±29,9	25±36	↓	7	%34,5±21,7	18,6±19,7
				↔	5	%0,2±5,3	0±0,7
				↑	25	%91,5±52,7	13,8±10,5

Tablo 10. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda patolojik lezyonlardan ölçülen kantitatif değerlerin ortalamaları, ortalama değişim yüzdeleri (%-Fark) ve değişim farkları (Δ) (n: Sayı, ↓: Azalan, ↔: Sabit, ↑: Artan)

15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda ise hem erken hem standart görüntüleme ^{68}Ga -PSMA tutulumu gösteren toplam 394 bilinen ya da şüphelenilen patolojik lezyon tespit edilmiştir. Bu lezyonların 196'sı kemik, 113'ü lenf nodu, 16'sı visseral organ (6 hastada multipl akciğer, 2 hastada multipl karaciğer ve 1 hastada multipl plevra metastazları) metastazı olup, 69'u primer tümöre aittir.

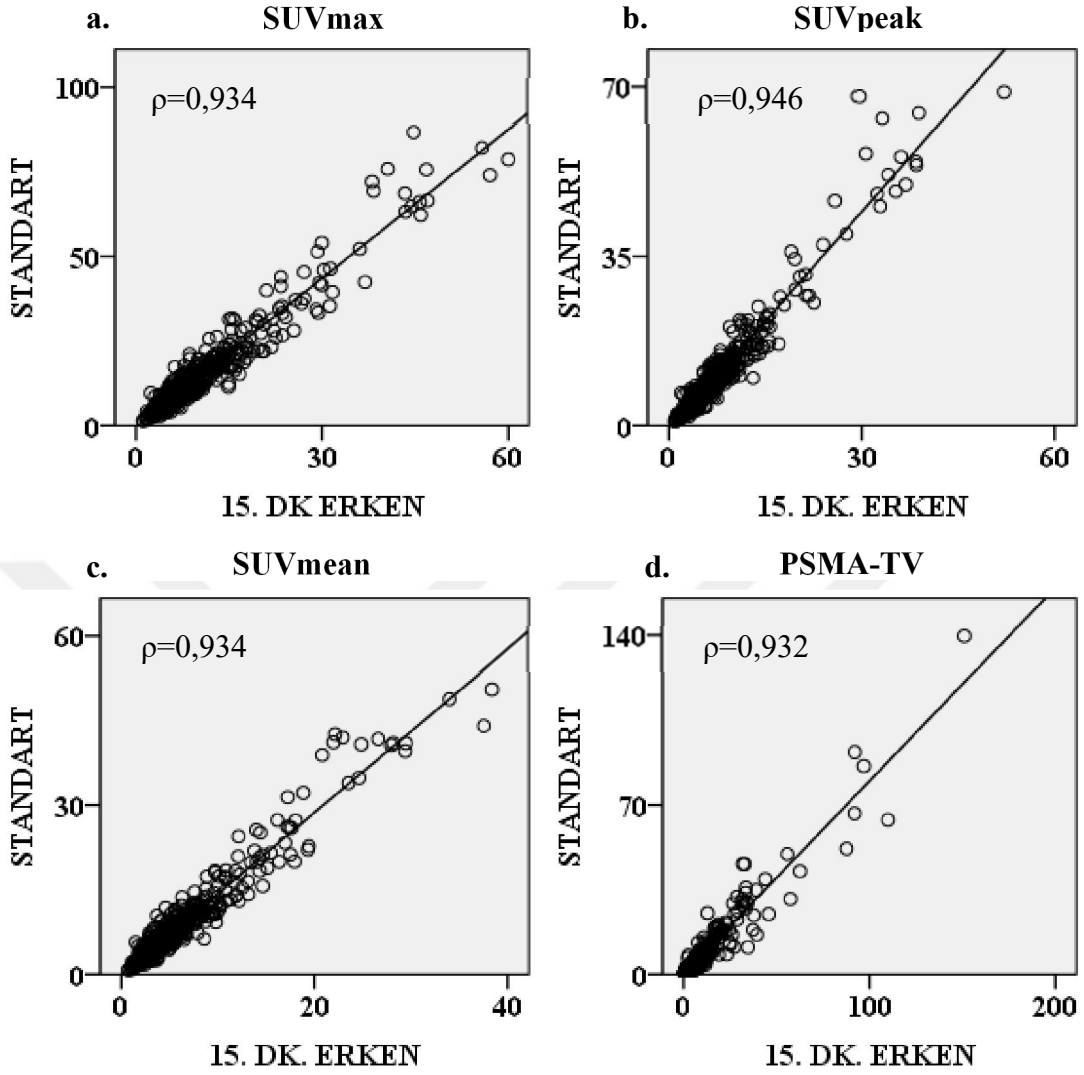
Kemik metastazlarının kantitatif analizi amacıyla toplam 56 hastada tespit edilen 196 lezyon incelenmiştir. 56 hastanın 26'sında 5'ten az sayıda kemik metastazı tespit edilmiş olup, bu lezyonların tamamının SUV_{max}, SUV_{peak}, SUV_{mean}, PSMA-TV değerleri ölçülmüştür. 5 ve 5'ten fazla sayıda kemik metastazı bulunan 30 hastada ise en yüksek tutulum gösteren 5 lezyon ölçülmüştür. Aynı şekilde lenf nodu metastazlarının kantitatif analizinde 42 hastada toplam 113 lezyon değerlendirilmiş olup, 27 hastada 5'ten az, 15 hastada ise 5 ve 5'ten fazla sayıda lezyon tespit edilmiştir. Visseral organ metastazlarını değerlendirmek amacıyla ise 9 hastada tespit edilen 16 lezyona ait değerler ölçülmüştür. Toplam 69 hastada ise prostatta primer tümöre ait tutulum izlenmiş olup geri kalan 51 hastanın ise 18'inde ise prostatektomi öyküsü bulunmakta, 27'sinde prostat bezi normal görünümde izlenmiştir. 5 hastada ise primer lezyon, prostatik üretrada izlenen üriner aktivite sebebiyle kantitatif değerlendirmeye katılmamıştır.

15. dakika görüntülerindeki 394 lezyondan elde edilen kantitatif değerler, standart görüntüler ile karşılaştırıldığında, erken görüntülerde standart görüntülemeye göre SUV değerleri genellikle azalma eğiliminde, ölçülen tümör volümü ise genellikle artma eğilimde olup, değerler arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,01$) (Şekil 15). Lezyonların SUVmax, SUVpeak, SUVmean, PSMA-TV değerleri, erken ve standart görüntüler arasında çok kuvvetli korelasyon göstermiş olup, korelasyon katsayıları sırasıyla $\rho=0,934$, $0,946$, $0,934$, $0,932$ olarak bulunmuştur (Şekil 16).



Şekil 15. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyonlardan ölçülen ortalama kantitatif değerlerin karşılaştırılması

Bu 394 lezyonun SUVmax değerleri incelendiğinde, ortalama E-SUVmax = $11,2 \pm 9,4$ g/mL (1,1 – 60), ortalama S-SUVmax = $16,1 \pm 14,3$ g/mL (1,4 – 86,6) olarak hesaplanmıştır. SUVmax değeri 15. dakikadaki erken görüntülerde standart çekime göre 328 (%83,2) lezyonda azalmış olarak izlenmekle beraber, 53 (%13,5) lezyonda sabit, 13 (%3,3) lezyonda ise artmış olarak bulunmuş olup, SUVmax %-Fark değerleri sırasıyla $31,8 \pm 12,5$, $3,1 \pm 5,1$, $23,7 \pm 7,9$ ve Δ SUVmax değerleri sırasıyla $5,8 \pm 5,9$, $0,4 \pm 0,6$, $1,3 \pm 0,9$ olarak hesaplanmıştır. SUVpeak değerleri incelendiğinde, ortalama E-SUVpeak = $7,9 \pm 6,8$ g/mL (0,9 – 52,1), ortalama S-SUVpeak = $10,9 \pm 10,7$ g/mL (0,8 – 69) olarak hesaplanmış ve erken çekimde 303 (%76,9) lezyonda azalmış,



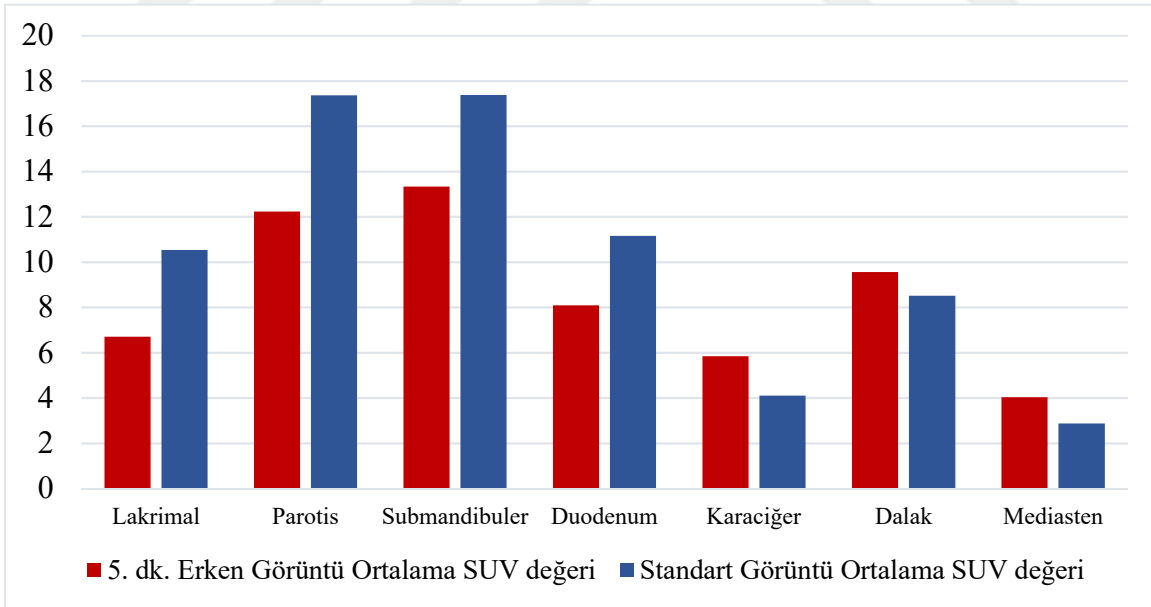
Şekil 16. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki patolojik lezyonlardan ölçülen SUVmax (a), SUVpeak (b), SUVmean (c) ve PSMA-TV (d) değerlerinin saçılım grafikleri

70 (%17,8) lezyonda sabit, 21 (%5,3) lezyonda ise artmış olarak bulunmuş olup, SUVpeak %-Fark değerleri sırasıyla $\%29,2 \pm 11,2$, $\%2,5 \pm 6$, $\%27,7 \pm 12,6$ ve $\Delta\text{SUVpeak}$ değerleri sırasıyla $3,9 \pm 4,6$, $0,2 \pm 0,4$, $1 \pm 0,7$ olarak hesaplanmıştır. SUVmean değerleri incelendiğinde ise, ortalama E-SUVmean = $6,6 \pm 5,7$ g/mL (0,7 – 38,4), ortalama S-SUVmean = $9,4 \pm 8,4$ g/mL (0,7 – 50,5) olarak hesaplanmış ve erken çekimde 329 (%83,5) lezyonda azalmış, 49 (%12,4) lezyonda sabit, 16 (%4,1) lezyonda ise artmış olarak bulunmuş olup SUVmean %-Fark değerleri sırasıyla $\%31,7 \pm 12,7$, $\%2,8 \pm 5,2$, $\%25,1 \pm 10$ ve $\Delta\text{SUVmean}$ değerleri sırasıyla $3,4 \pm 3,3$, $0,2 \pm 0,4$, $0,7 \pm 0,5$ olarak hesaplanmıştır.

Tümör volümü değerleri, ortalama E-PSMA-TV = $9,6 \pm 15,4 \text{ cm}^3$ (0,5 – 151), ortalama S-PSMA-TV = $7,6 \pm 12,9 \text{ cm}^3$ (0,4 – 140) olarak hesaplanmış ve erken çekimde 286 (%72,6) lezyonda artmış, 77 (%19,5) lezyonda sabit, 31 (%7,9) lezyonda ise azalmış olarak bulunmuş olup, PSMA-TV %-Fark değerleri sırasıyla $\%63,5 \pm 57,2$, $\%1 \pm 5,3$, $\%24,4 \pm 15,7$ ve $\Delta\text{PSMA-TV}$ değerleri sırasıyla $3 \pm 5,1$, $0,1 \pm 1,4$, $2,5 \pm 3,8$ olarak hesaplanmıştır. Kemik, lenf nodu ve visseral organ metastazları ile primer tümöre ait ölçülen değerler ayrı ayrı olacak şekilde Tablo 11’de verilmiştir.

4.3.1. Fizyolojik Tutulumların Analizi

Fizyolojik tutulumlar değerlendirildiğinde, 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda, fizyolojik tutulum yerlerinden alınan SUV değerlerinde, erken ve standart görüntüler arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,01$) (Şekil 17). Lakrimal, parotis ve submandibuler bezler, duodenum, karaciğer, dalak ve mediastenden alınan SUV değerlerinde erken ve standart görüntüler arasında korelasyon izlenmiş olup korelasyon katsayıları sırasıyla, 0,801, 0,871, 0,859, 0,777, 0,931, 0,965 ve 0,652 olarak hesaplanmıştır (Şekil 18).

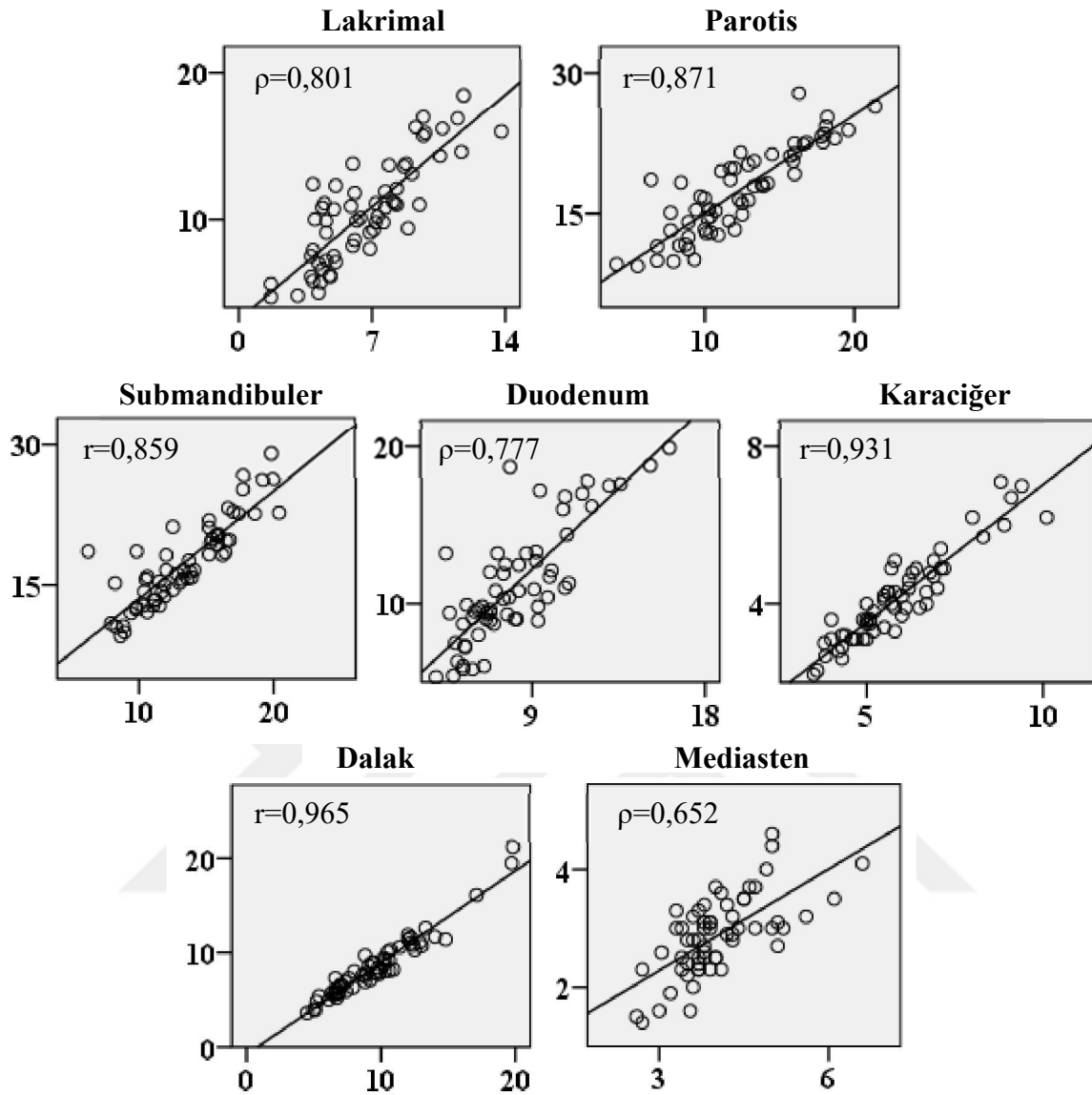


Şekil 17. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen ortalama SUV değerlerinin karşılaştırılması

Grup 15. dakika	n	15. dk	60. dk	Değişim durumu	n	%-Fark	Δ
SUVmax							
Kemik metastazları	196	11,9±10	16,6±14,4	↓	170	%28,8±11,5	5,3±5
				↔	22	%3±5	0,3±0,5
				↑	4	%22±3,7	1,2±1
Lenf nodu metastazları	113	10,4±9	16±14,4	↓	101	%36,2±12,9	6,3±6,4
				↔	12	%4±5,2	0,5±0,8
Visseral metastazlar	16	10,6±9,6	13,3±10,3	↓	13	%31,6±13,7	3,4±2,4
				↔	2	%7,8±1,7	1,24±0,3
				↑	1	%30,6	3,5
Primer tümör	69	10,7±8,3	15,4±14,8	↓	44	%33,5±9,4	7,4±7,7
				↔	17	%2±5,2	0,2±0,7
				↑	8	%23,7±9,7	1±0,5
SUVpeak							
Kemik metastazları	196	8,5±7,5	11,3±10,7	↓	148	%27,1±10,2	3,7±3,8
				↔	39	%4,2±5,4	0,4±0,5
				↑	9	%23,4±8,8	0,7±0,6
Lenf nodu metastazları	113	7,1±6,2	10,3±10,3	↓	97	%31,2±11,4	3,8±4,7
				↔	16	%2±4,9	0,2±0,3
Visseral metastazlar	16	7,2±5,6	8,8±6,3	↓	13	%27±19,8	2,2±1,8
				↔	2	%0,2±0,1	0±0
				↑	1	%32,9	3,2
Primer tümör	69	8±6	11,5±11,8	↓	45	%32,1±9,4	5,7±6,8
				↔	13	%1,9±7,4	0±0,3
				↑	11	%30,8±14,9	1±0,4
SUVmean							
Kemik metastazları	196	7,1±6,2	9,8±8,8	↓	169	%29,5	3,2±3
				↔	23	%3,4±5,5	0,2±0,4
				↑	4	%19,5±5,8	0,4±0,2
Lenf nodu metastazları	113	6,1±5,5	9,4±8,4	↓	104	%34,9±13,5	3,5±3,6
				↔	9	%4,5±4,3	0,4±0,5

	n	15. dk	60. dk	Değişim durumu	n	%-Fark	Δ
Visseral metastazlar	16	6,5±5,3	8,1±6,1	↓	12	%27,4±21,6	2,2±1,5
				↔	3	%0±4,5	0±0,3
				↑	1	%36,3	2,3
Primer tümör	69	6,1±4,5	8,7±8	↓	44	%33,7±9,2	4,3±3,9
				↔	14	%1,4±5,3	0,1±0,2
				↑	11	%26,1±10,7	0,6±0,2
PSMA-TV							
Kemik metastazları	196	8,1±11,6	6,5±9,1	↓	14	%19,9±12,2	2,7±4,4
				↔	49	0,6±5,2	0,1±0,8
				↑	133	%59,4±55,2	2,7±5,2
Lenf nodu metastazları	113	4,3±4	3,1±4,6	↓	7	%27,2±13,5	2,5±5
				↔	16	%1,8±6,3	0,1±0,2
				↑	90	74,9±67	1,6±1,5
Visseral metastazlar	16	21±40,5	16,6±35,2	↔	3	%6,1±1,6	4±6,1
				↑	13	%53,1±28,7	4,5±9,5
Primer tümör	69	20±20,2	15,8±17,1	↓	10	%28,8±20,8	2,3±1,8
				↔	9	%0,3±4	0,2±0,9
				↑	50	%56,3±46,2	6,2±6,2

Tablo 11. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda patolojik lezyonlardan ölçülen kantitatif değerlerin ortalamaları, ortalama değişim yüzdeleri (%-Fark) ve değişim farkları (Δ) (n: Sayı, ↓: Azalan, ↔: Sabit, ↑: Artan)



Şekil 18. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen SUV değerlerinin saçılım grafikleri (X eksen: 5. dk. erken görüntü, Y eksen: Standart görüntü)

Erken görüntülerde standart görüntülere göre hastaların tamamında (%100) lakrimal, parotis ve submandibuler bezlerin SUVmax değeri daha az olduğu, duodenumdaki SUVmax değerinin ise 50 (%83,4) hastada daha az olduğu, 10 (%16,6) hastada ise değişmediği gözlenmiştir. Karaciğer SUVmean değeri hastaların tamamında (%100) daha fazla olarak izlenirken, dalak SUVmax değeri erken görüntülerde 35 (%41,7) hastada daha fazla, 25 (%58,3) hastada ise sabit olarak izlenmiştir. Mediastinal kan havuzuna ait

SUVmax değeri ise 57 (%95) hastada erken görüntülerde daha fazla olup, 3 (%5) hastada ise değişmemiştir. Fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen ortalama SUV değerleri, değişim yüzdeleri ve değişim farkları Tablo 12’de verilmiştir.

Grup 5. dakika	5. dk	60. dk	Değişim durumu	n	%-Fark	Δ
Lakrimal	6,7±2,6	10,5±3,5	↓	60	%36,2±14,4	3,8±2
Parotis	12,2±3,9	17,4±4,7	↓	60	%29,6±11,4	5,1±2,3
Submandibular	13,3±3,4	17,4±4,5	↓	60	%22,5±10,2	4± 2,4
Duodenum	8,1±2,7	11,2±3,7	↓	50	%30,1±11,2	3,6±2
			↔	10	%2,8±5,8	0,3±0,4
Karaciğer	5,8±1,5	4,1±1,1	↑	60	%43,2±13,9	1,7± 0,6
Dalak	9,6±3,3	8,5±3,3	↔	25	%3,6±5,3	0,3±0,5
			↑	35	%21,3±6,3	1,6±0,6
Mediasten	4±0,8	2,9±0,7	↔	3	%5,6±4,9	0,2±0,2
			↑	57	%46±25,1	1,2±0,6

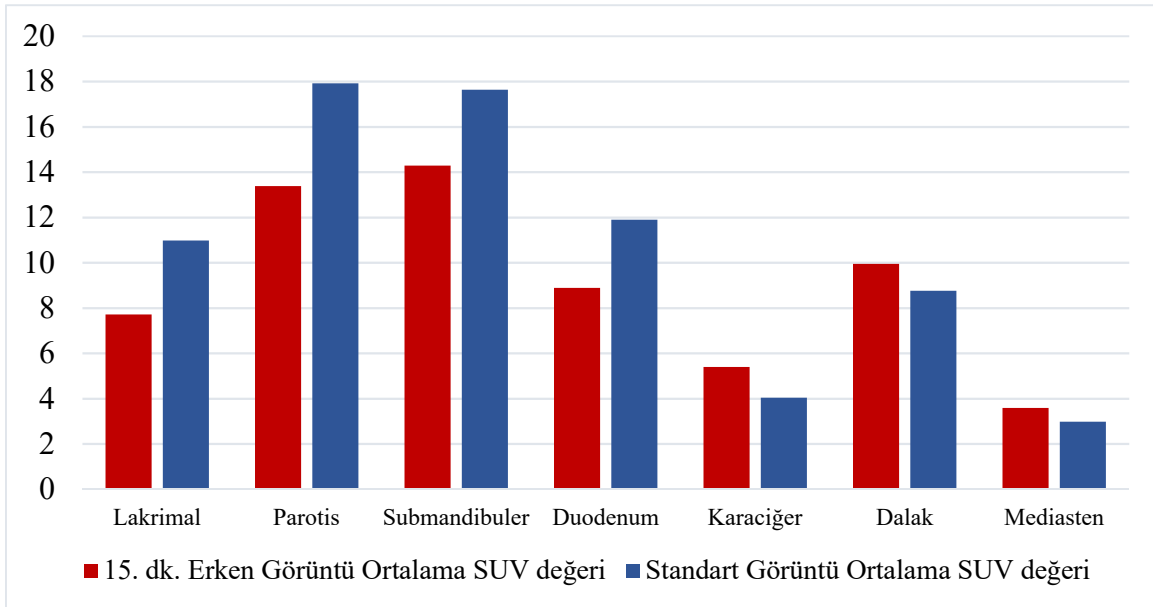
Tablo 12. 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen kantitatif değerlerin (Karaciğer için SUVmean, diğer organlar için SUVmax) ortalamaları, ortalama değişim yüzdeleri (%-Fark) ve değişim farkları (Δ) (n: Sayı, ↓: Azalan, ↔: Sabit, ↑: Artan)

15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda ise, aynı şekilde SUV değerlerinde erken ve standart görüntüler arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,01$) (Şekil 19). Lakrimal, parotis ve submandibuler bezler, duodenum, karaciğer, dalak ve mediastenden alınan SUV değerlerinde erken ve standart görüntüler arasında korelasyon izlenmiş olup korelasyon katsayıları sırasıyla, 0,883, 0,882, 0,925, 0,801, 0,930, 0,941 ve 0,882 olarak hesaplanmıştır (Şekil 20).

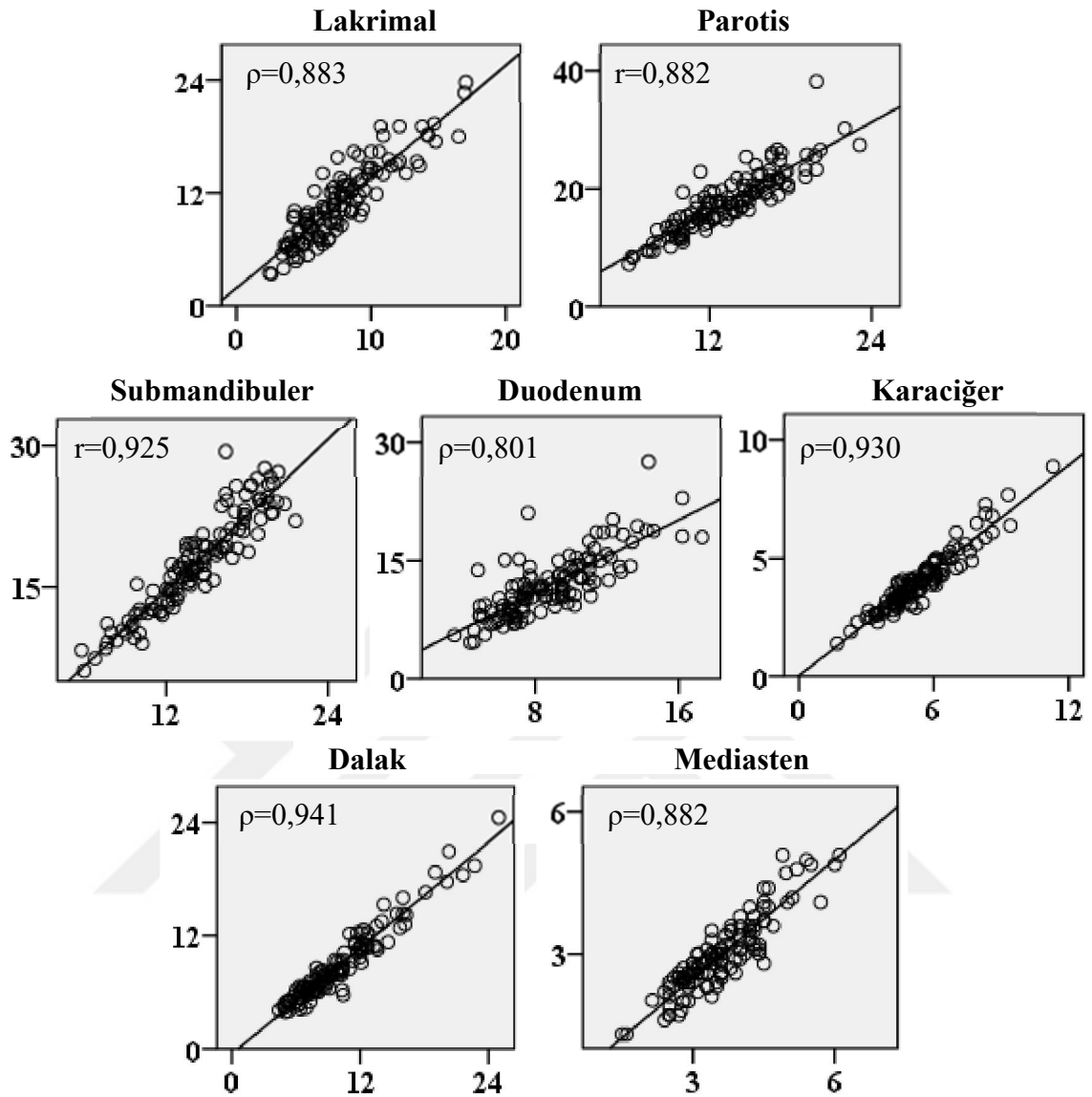
Lakrimal bezlere ait SUVmax değeri erken görüntülerde standart görüntülere göre, 108 (%90) hastada daha az iken, 12 (%10) hastada sabit, parotis bezlerine ait SUVmax değeri 116 (%96,7) hastada daha az iken 4 (%3,3) hastada sabit ve submandibuler bezlere ait SUVmax değeri 97 (%80,8) hastada daha az iken 23 (%19,2) hastada sabit olarak gözlenmiştir. Duodenumdaki aktivitenin ise 96 (%80) hastada daha az olduğu, 24 (%20) hastada ise değişmediği izlenmiştir. Karaciğer SUVmean değeri hastaların tamamında

(%100) daha fazla olarak izlenirken, dalak SUVmax değeri erken görüntülerde 78 (%65) hastada daha fazla, 42 (%35) hastada ise sabit olarak izlenmiştir. Mediastinal kan havuzuna ait SUVmax değeri ise 91 (%75,8) hastada erken görüntülerde daha fazla olup, 29 (%24,2) hastada ise değişmemiştir. Fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen ortalama SUV değerleri, değişim yüzdeleri ve değişim farkları Tablo 13’de verilmiştir.

5. dakika erken görüntüleme daha düşük olmak üzere hem 5. dakikada hem de 15. dakikada mesanede izlenen aktivite standart görüntülemeye göre daha düşük izlenmiştir ancak her hastada eşit miktarda hidrasyon sağlanamaması ve bu durumun standardizasyonu bozacağı gerekçesiyle bu alanın kantitatif analizi yapılmamıştır.



Şekil 19. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen ortalama SUV değerlerinin karşılaştırılması

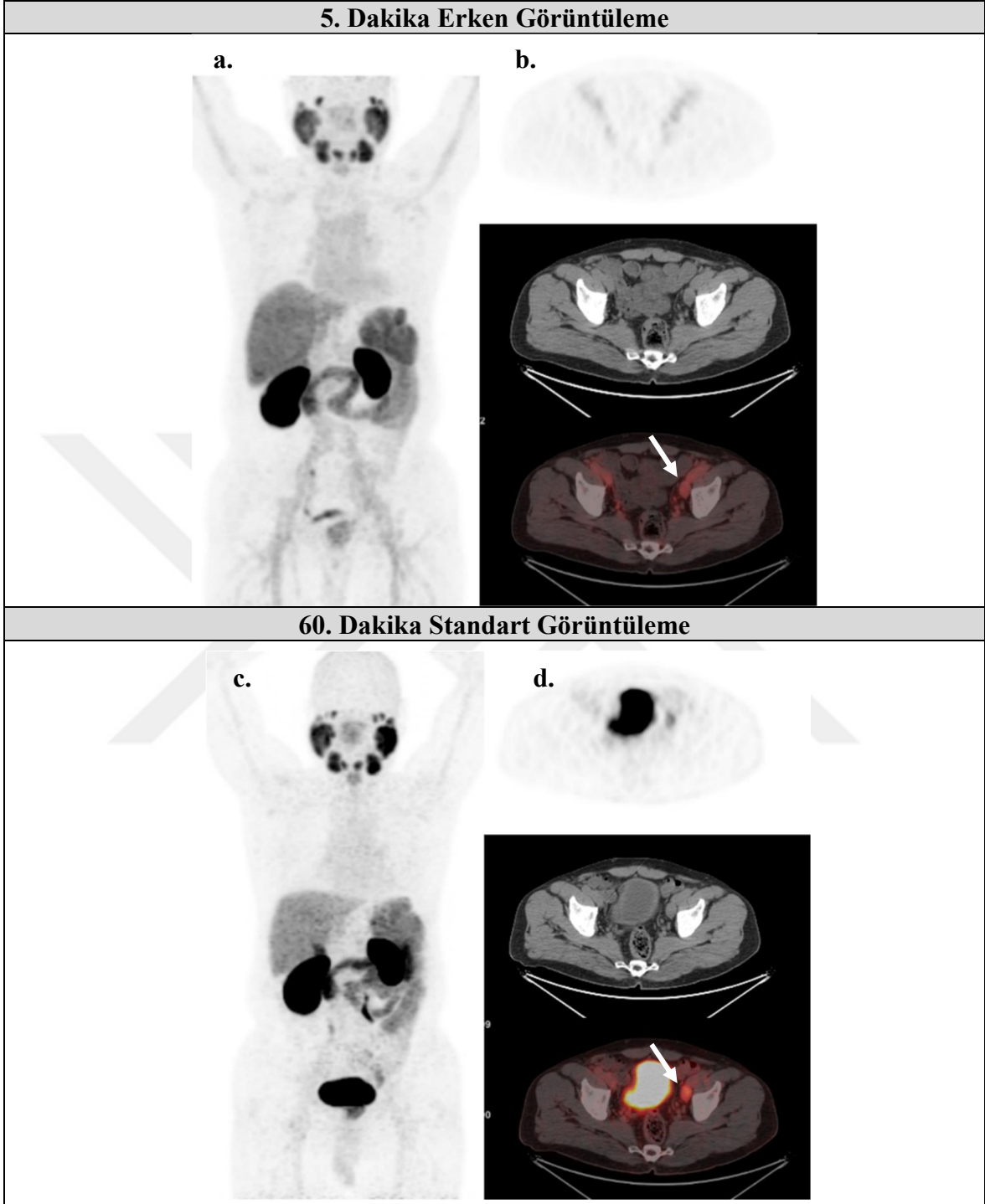


Şekil 20. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken ve standart görüntülerdeki fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen SUV değerlerinin saçılım grafikleri (X eksenini: 15. dk. erken görüntü, Y eksenini: Standart görüntü)

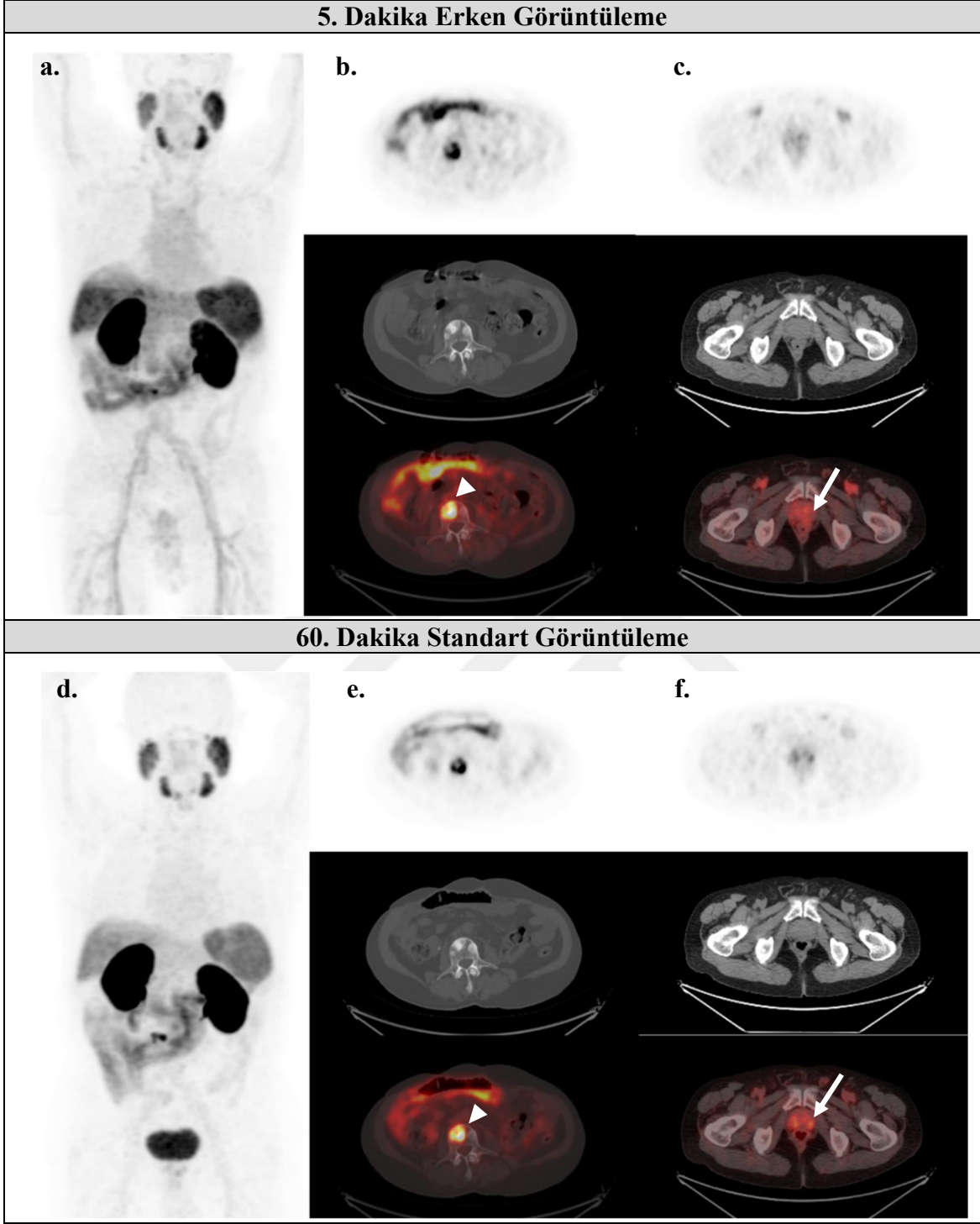
Grup 15. dakika	15. dk	60. dk	Değişim durumu	n	%-Fark	Δ
Lakrimal	7,7±3,1	11± 4,1	↓	108	%31,7±11	3,6±1,8
			↔	12	%5,5±3	0,6± 0,5
Parotis	13,4±3,5	17,9±5	↓	116	%25±8,5	4,6±2,5
			↔	4	%9,3±0,2	1,5± 0,4
Submandibular	14,3±3,6	17,6±5,2	↓	97	%20,7±6,7	4±2,1
			↔	23	%4,8±5,2	0,7±0,7
Duodenum	8,9±2,8	12±4	↓	96	%28,9±11,1	3,8±2,3
			↔	24	%3,7±4,7	0,4±0,5
Karaciğer	5,4±1,5	4±1,2	↑	120	%34,1±12,9	1,3±0,5
Dalak	9,9±4	8,8±3,9	↔	42	%2,3±4,6	0,2±0,5
			↑	78	%23±12,8	1,7±0,8
Mediasten	3,6±0,9	3±0,8	↔	29	%5,5±3,3	0,2± 0,1
			↑	91	%27,4±13,3	0,7± 0,3

Tablo 13. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda fizyolojik tutulum alanlarından ölçülen kantitatif değerlerin (Karaciğer için SUVmean, diğer organlar için SUVmax) ortalamaları, ortalama değişim yüzdeleri (%-Fark) ve değişim farkları (Δ) (n: Sayı, ↓: Azalan, ↔: Sabit, ↑: Artan)

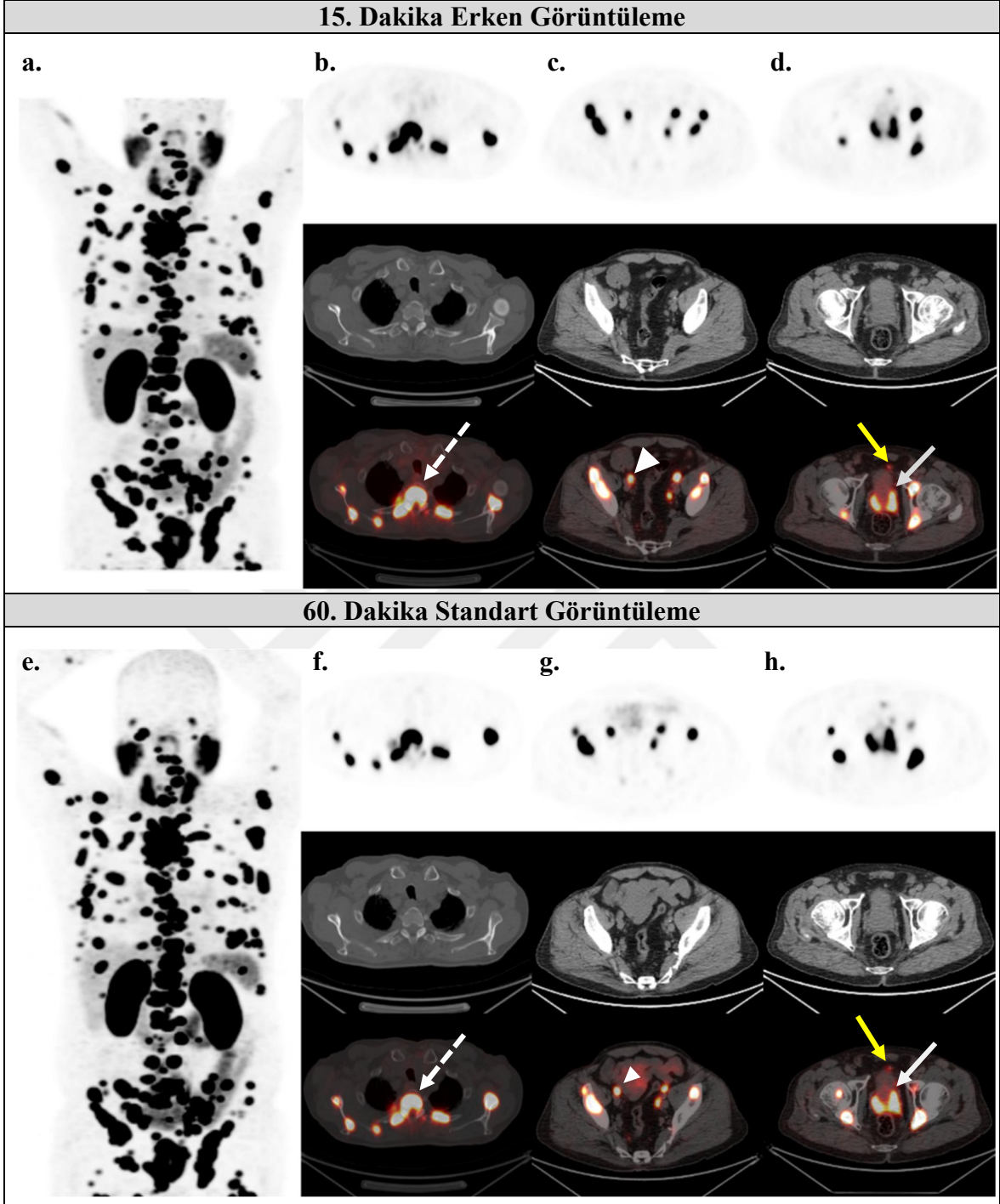
4.4. OLGULARDAN ÖRNEKLER



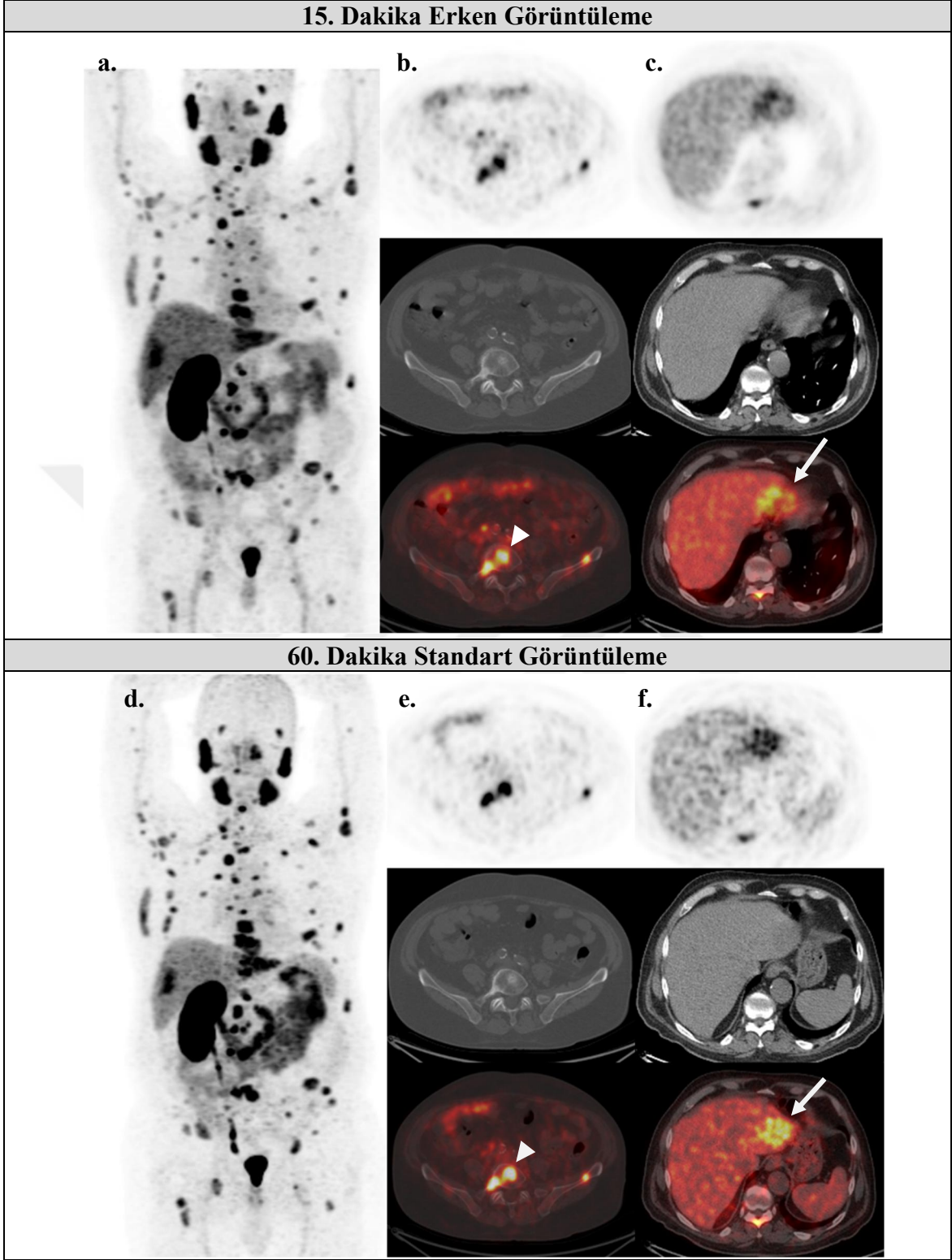
Şekil 21. Bir hastanın 5. ve 60. dakikalarda alınan tüm vücut ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleri. Maximum intensity projection (MIP) görüntülerinde (a, c) 5. dakikada geri plan, karaciğer ve dalak tutulumu daha yüksek, vasküler yapılar ise belirgin izlenirken mesanede aktivite izlenmiyor. 5. dakika (b) ve 60. dakika (d) aksiyel kesitlerinde mesanede aktivite olmamasına rağmen 60. dakika görüntülerinde artmış ^{68}Ga -PSMA tutulumu gösteren 2,5 cm boyutundaki lenfadenopati 5. dakika görüntülerinde çevre vasküler yapılar ile eş düzeyde aktivite tutulumu göstermesi sebebiyle ayırddilemiyor (beyaz oklar).



Şekil 22. Bir hastanın 5. ve 60. dakikalarda alınan tüm vücut ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleri. MIP görüntülerinde (a, d) 5. dakikada geri plan, karaciğer ve dalak tutulumu daha yüksek, vasküler yapılar ise belirgin izlenirken mesanede aktivite izlenmiyor. 5. dakika (b, c) ve 60. dakika (e, f) aksiyel kesitlerinde kemik metastazları (ok başları) her iki çalışmada da yeterli düzeyde ^{68}Ga -PSMA tutulumu gösteriyor. Ancak mesanede aktivite olmamasına rağmen prostat bezinde 5. dakikada primer tümöre ait ^{68}Ga -PSMA tutulumu izlenmezken 60. dakika görüntülerinde izleniyor (beyaz oklar).



Şekil 23. Bir hastanın 15. ve 60. dakikalarda alınan tüm vücut ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleri. MIP görüntülerinde (a, e) 15. dakikada geri plan, karaciğer ve dalak tutulumu daha yüksek olsa da patolojik tutulumlar net bir şekilde ayırdedilebiliyor. 15. dakika (b, c, d) ve 60. dakika (f, g, h) aksiyel kesitlerinde kemik metastazları (kesikli oklar) lenf nodu metastazları (ok başları) ve primer tümörde (beyaz oklar) her iki çalışmada da yeterli düzeyde ^{68}Ga -PSMA tutulumu gösteriyor. Her iki çalışmada da 6 mm boyutunda bir lenf nodunda (sarı oklar) yeterli düzeyde ^{68}Ga -PSMA tutulumu izlenebiliyor.



Şekil 24. Bir hastanın 15. ve 60. dakikalarda alınan tüm vücut ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleri. MIP görüntülerinde (a, d) 15. dakikada geri plan, karaciğer ve dalak tutulumu daha yüksek olsa da patolojik tutulumlar net bir şekilde ayırdedilebiliyor. 15. dakika (b, c) ve 60. dakika (e, f) aksiyel kesitlerinde kemik metastazları (ok başları) ve karaciğer metastazında (beyaz oklar) her iki çalışmada da yeterli düzeyde ^{68}Ga -PSMA tutulumu izlenebiliyor.

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türlerinden biri olup, hastalığın doğru bir şekilde yönetimi için yaygınlığının ve yeni gelişen odakların lokalizasyonunun iyi tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır.² Ancak konvansiyonel yöntemler hastalığın evrelemesinde ve rekürrensın erken aşamalarda tespit edilmesinde yetersiz kalmaktadır.^{3,4} Son yıllarda prostat kanserinde, spesifik moleküler hedefleri olan yeni PET ajanları yaygın bir şekilde kullanıma girmiştir. ⁶⁸Ga-PSMA, bu ajanlardan en önemlisi olup, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin, prostat kanserinin yönetiminde önemli etkisi olduğu kanıtlanmıştır.⁶ ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT prostat kanserinde, evrelemede, tedavi planında, biyokimyasal rekürrenste düşük PSA seviyelerinde bile lezyonun lokalizasyonunun belirlenmesinde giderek daha çok tercih edilen bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin optimal çekim zamanı ve farklı zamanlarda alınan ek görüntülerin muhtemel klinik katkıları merak edilen bir konu olmuştur.^{151,152} EANM ve SNMII tarafından oluşturularak 2017 yılında yayınlanan ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT uygulama kılavuzunda da bu konuda yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonu sonrası PET/BT çekimi için geçmesi gereken optimum sürenin yaklaşık 60 dakika (kabul edilebilir süre: 50 – 100 dakika arasında) olduğu belirtilmiştir.⁷

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'de şüpheli olarak değerlendirilen lezyonların daha geç ek bir görüntü alınarak (dual faz görüntüleme) daha iyi bir tümör/geri plan oranı ile aydınlatılabileceği düşünülerek, dual faz görüntülemenin klinik katkılarını araştıran çalışmalar mevcuttur.¹⁵³ Ancak ⁶⁸Ga'in görece kısa yarı ömrü (68,3 dakika) geç görüntüleme süresini kısıtlamakta olup, ⁶⁸Ga-PSMA'nın hızlı kan klirensi ve düşük geri plan aktivitesine sahip olması, enjeksiyonu takiben daha erken sürelerde alınacak görüntülerin de klinik açıdan yeterli olabileceğini düşündürmektedir.⁸ Ayrıca ⁶⁸Ga-PSMA'nın üriner atılımı sebebiyle dolu mesanenin yarattığı halo artefaktı ve ureterlerde izlenen aktivite, prostat yatağı ile bu bölgedeki nüks ve metastazların değerlendirmesini güçleştirmekte olup, furosemid gibi diüretikler üriner aktivitenin azaltılmasında yeterince etkili olamamaktadır. Bu durum üriner aktivitenin mesaneye henüz ulaşmadığı erken dakikalarda görüntülemenin klinik katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür. Bu amaçla Kabasakal ve ark.⁹, Uprimny ve ark.¹⁰, Schmuck ve ark.¹¹ ve Özülker¹⁵⁴ pelvik bölgeden erken ek görüntüler alarak standart görüntüleme ile karşılaştırmışlardır. Ancak tüm

vücuttan alınan erken görüntüler ile standart görüntüleme arasında karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda hastalara ⁶⁸Ga-PSMA I&T enjeksiyonu sonrası 60. dakikada standart tüm vücut görüntülemeye ek olarak bir hasta grubunda 5. dakikada bir hasta grubunda ise 15. dakikada tüm vücut PET/BT görüntüleri alınarak, patolojik tutulumların erken ve standart görüntüler arasında farkları görsel ve kantitatif olarak değerlendirilmiş, fizyolojik tutulumların değişimi hesaplanmıştır. 5. ve 15. dakikada alınan tüm vücut görüntüleri sayesinde, erken pelvik görüntülemenin katkılarının değerlendirildiği diğer çalışmalara ek olarak pelvik bölge dışındaki lezyonlar da değerlendirmeye katılmış ve standart görüntüleme ile karşılaştırılmıştır.

Patolojik tutulumların görsel değerlendirmesinde, 5. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda standart görüntülemeye 228 lezyon izlenirken erken görüntülerde 198 lezyon izlenmiştir. 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda ise standart görüntülemeye 627 lezyon izlenirken erken görüntülerde 613 lezyon izlenmiştir. Her iki grupta da tespit edilen kemik ve visseral organ metastazlarının sayılarında erken ve standart görüntüleme arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Her iki grupta da erken görüntülerde tespit edilen lenf nodu metastazı sayısı standart görüntülemeye göre daha az olup, erken ve standart görüntüleme arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ancak her iki grupta da erken görüntülerde izlenemeyen lenf nodlarının, 5. dakikada erken görüntü alınan 1 hasta hariç (Şekil 1), hepsinin milimetrik boyutta olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumsuzluk göstermekte olup, Kabasakal ve ark.⁹, Uprimny ve ark.¹⁰ ve Özlüker'in¹⁵⁴ ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonunu takiben 5. dakikada erken pelvik görüntü alarak 60. dakika görüntüleriyle karşılaştırdığı çalışmalarda, 5. dakikada alınan erken pelvik görüntülerde tespit edilen lezyon sayıları ile 60. dakika görüntüleri arasında fark olmadığı, erken görüntülemenin klinik uygulamada standart görüntülemeye şüpheli izlenen pelvik lezyonların değerlendirmesinde katkı sağlayabileceği belirtilmiştir. Ancak çalışmamızda, pelvik bölgeden 5. dakikada erken statik görüntülerin alındığı diğer çalışmalara göre erken görüntülerde standart görüntülere göre daha az sayıda lezyon izlenmesi, pelvik bölge dışının da değerlendirmeye katılmış olmasıyla ilişkili olabilir.

Prostat bezinde primer tümöre ait tutulumlar değerlendirildiğinde hem 5. dakikada hem de 15. dakikada erken görüntü alınan grupta erken görüntülerde standart görüntülemeye göre daha az sayıda lezyon izlenmiş olup, 5. dakikada erken ve standart

görüntüleme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuşken, 15. dakikada bulunmamıştır. Schmuck ve ark.¹¹ ise 2017 yılında 20 prostat kanseri tanılı hastada ⁶⁸Ga-PSMA I&T enjeksiyonunu takiben alınan 10 dakikalık erken dinamik pelvik görüntüler ile standart görüntüleri karşılaştırarak prostat bezindeki primer tümörü değerlendirmişler ve hastaların %95'inde primer tümörün erken dinamik görüntülerde de tespit edilebildiğini belirtmişlerdir.

Patolojik lezyonların kantitatif değerlendirmesinde, hem 5. dakikada hem de 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda, SUVmax, SUVpeak ve SUVmean değerleri erken görüntülerde standart görüntülemeye göre anlamlı oranda daha düşük izlenmiştir (p<0.01). Bu bulgular literatür ile uyumlu olup, Uprimny ve ark.¹⁰ ve Schmuck ve ark.'nın¹¹ erken pelvik görüntüler ile standart görüntülemeyi, Afshar-Oromieh ve ark.¹⁵¹ ve Hohberg ve ark.'nın¹⁵³ ise standart görüntüleme ile 3. saat görüntülerini karşılaştırdığı çalışmalarda patolojik lezyonlardan ölçülen SUV değerlerinin zamanla artış gösterdiği bulunmuştur.

Her iki grupta da PSMA-TV değeri erken görüntülerde anlamlı oranda daha yüksek izlenmiş olup (p<0,01), bu farkın hem erken hem de standart görüntülemeye eşik değerin eşit ve %40 alınmış olması, bu sebeple lezyonların SUVmax değerlerinin daha düşük olduğu erken görüntülemeye daha geniş bir alanın ilgi hacmine dahil edilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Ancak literatürde PSMA-TV değerinin erken ve standart görüntülemeler arasında karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Fizyolojik tutulumların kantitatif değerlendirmesinde, 5. ve 15. dakika erken görüntülerinde aktivite tutulumunun standart görüntülemeye göre lakrimal, parotis ve submandibuler bezler ile duodenumda daha düşük, karaciğer, dalak ve mediastinel kan havuzunda daha yüksek olduğu bulunmuş olup, her iki grupta da erken ve standart görüntüler arasında anlamlı fark izlenmiştir (p<0,01). Bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir.¹⁵¹ Ancak Afshar-Oromieh ve ark.¹⁵¹ erken görüntü yerine ⁶⁸Ga-PSMA-11 enjeksiyonunu takiben 1. ve 3. saatlerde tüm vücut PET/BT görüntüleri olarak PSMA-11'in biyodağılımını ve tümöral dokudaki tutulumunu değerlendirmiş olup fizyolojik tutulumların zamanla değişimleri bizim çalışmamızla benzer özelliktedir.

Çalışmamızda birtakım limitasyonlar mevcuttur. Çalışmaya katılan hasta grubunun heterojen olması ve tespit edilen lezyonların histopatolojik verifikasyonunun olmaması bunların başlıcalarıdır. Ayrıca patolojik lezyonların görsel analizinde her organ grubunda

en fazla 10 lezyon, kantitatif analizinde ise en fazla 5 lezyon değerlendirilmiş olup, belirtilen sınırların üzerinde lezyon sayısı olan hastalarda hemen göze çarpmayacak bazı tutulumlar değerlendirilmemiştir. Bu sebeple bazı küçük lezyonların sadece 60. dakikada yapılan standart görüntülemede tespit edilebiliyor olması mümkündür. Patolojik lezyonların kantitatif analizine sadece hem erken hem de standart görüntülemede izlenebilen lezyonlar dahil edilmiş olup, erken görüntülemede izlenmeyen lezyonların da dahil edilmesi halinde, patolojik lezyonların erken ve standart görüntüleme arasındaki SUV değeri farkı daha da artacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Ekim 2018-Nisan 2019 tarihleri ^{68}Ga -PSMA PET/BT istemiyle bölümümüze yönlendirilmiş 180 hastaya, ^{68}Ga -PSMA I&T enjeksiyonu sonrası 60. dakikada yapılan standart tüm vücut görüntülemeye ek olarak, 60 kişilik hasta grubunda 5. dakikada, 120 kişilik hasta grubunda ise 15. dakikada tüm vücut PET/BT görüntüleri alınarak, patolojik tutulumların erken ve standart görüntüler arasında farkları görsel olarak ve semi-kantitatif ölçümler yapılarak değerlendirilmiş, fizyolojik tutulumların zamanla değişimi hesaplanmıştır.

Patolojik tutulumların görsel değerlendirmesinde, hem 5. dakikada hem de 15. dakikada erken görüntü alınan hasta grubunda erken görüntülerde standart görüntülemeye daha az sayıda lezyon izlenmiş olup, kantitatif değerlendirmede erken görüntülerde ölçülen SUV değerleri standart görüntülemeye göre anlamlı oranda daha düşük, PSMA-TV değeri ise daha yüksek izlenmiştir.

Fizyolojik tutulumların kantitatif değerlendirmesinde ise, 5. ve 15. dakikada alınan erken görüntülerde lakrimal, parotis ve submandibuler bezler ile duodenumda izlenen aktivite tutulumunun standart görüntülemeye göre daha düşük, karaciğer, dalak ve mediastinel kan havuzunda ise daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak standart görüntüleme ile karşılaştırıldığında 15. dakikada alınan erken görüntülerden elde edilen sonuçlar, 5. dakikada alınan erken görüntülere göre çok daha iyi olmakla birlikte her iki grupta da erken görüntülerde tespit edilebilen lezyon sayısı standart görüntülemeye göre daha az olup, patolojik lezyonlardan ölçülen SUV değerleri ise daha düşük izlenmiştir. Literatürde ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de erken tüm vücut görüntüleme ile standart görüntülemenin karşılaştırıldığı başka bir çalışma olmayıp, bulgularımız bu konuda yapılacak benzer çalışmalarla konfirme edilmelidir.

7. ÖZET

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT’de Erken Tüm Vücut Görüntülemenin Standart Görüntüleme ile Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT’de erken tüm vücut görüntüleri ile standart görüntüleri karşılaştırarak, fizyolojik ve patolojik tutulumların bu iki görüntüleme arasındaki farklarını ortaya koymak ve erken görüntülemenin klinik uygulamada kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya toplam 180 erkek hasta dahil edilerek standart görüntülemeye ek olarak ilk hasta grubundan (n=60) ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonundan 5 dakika sonra, ikinci hasta grubundan (n=120) ise 15 dakika sonra tüm vücut PET/BT görüntüleri alındı. Bilinen ya da şüpheli patolojik lezyon sayıları ile patolojik ve fizyolojik tutulum alanlarından elde edilen kantitatif değerler erken ve standart görüntüler arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta da erken görüntülerde standart görüntülemeye göre daha az sayıda lezyon tespit edilmiş olup, kemik ve visseral organ metastazlarının sayılarında erken ve standart görüntüleme arasında anlamlı fark izlenmezken ($p>0.05$), lenf nodu metastazı sayılarında anlamlı fark bulunmuş ($p<0,05$), primer tümör sayılarında ise 5. dakikada anlamlı fark bulunmuşken ($p<0,01$), 15. dakikada bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki grupta da erken görüntülerde SUV değerleri daha düşük, PSMA-TV değeri ise daha yüksek izlenmiştir ($p<0,01$). Her iki grupta da lakrimal, parotis, submandibuler bezler ile duodenumda SUV değerleri erken görüntülerde daha az izlenirken, karaciğer, dalak ve mediastinel kan havuzunda daha fazla izlenmiştir ($p<0,01$).

Sonuç: Standart görüntüleme ile karşılaştırıldığında 15. dakikada alınan erken görüntülerden elde edilen sonuçlar, 5. dakikada alınan erken görüntülere göre daha iyi olmakla birlikte her iki grupta da erken görüntülerde patolojik lezyonların hem sayıları hem de SUV değerleri standart görüntülemeye göre daha düşük izlenmiştir. Her iki hasta grubunda da erken görüntülerde ⁶⁸Ga-PSMA’nın fizyolojik tutulumunun lakrimal ve tükürük bezleri ile gastrointestinal trakta daha düşük, ancak karaciğer, dalak ve mediastinel kan havuzunda daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: ⁶⁸Ga PSMA, PET/BT, erken görüntüleme

8. ABSTRACT

Comparison of Early Whole-Body Imaging with Standard Imaging on ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT

Aim and Introduction: The purpose of this study was to investigate the change in the physiological and pathological uptakes of ⁶⁸Ga-PSMA between early (5-min and 15-min) and 60-min post-injection (p.i.) PET/CT scans and evaluate the clinical value of early scanning.

Materials and Methods: One hundred eighty male patients were included in this prospective study. Patients were divided into two groups. PET/CT was performed at 5-min after administration of ⁶⁸Ga-PSMA in the first group (n=60) and at 15-min in the second group (n=120), in addition to 60-min p.i. standard imaging. The number of known or suspected pathological lesions and quantitative values of pathological lesions and physiological uptake areas were determined and compared between early and 60-min p.i. images.

Results: In both groups, fewer lesions were detected in early images comparing with 60-min p.i. images and no significant difference was detected in the number of bone and visceral organ metastases between the two datasets ($p>0.05$) while significant difference was observed in the number of lymph node metastases ($p<0.05$). In the first group, there was a significant difference in the number of primary tumors between the two datasets ($p<0.01$) but not in the second group ($p>0.05$). In early images, SUV values of pathological lesions were calculated lower while PSMA-TV was higher comparing with 60-min p.i. images in both groups ($p<0.01$). SUV values were calculated lower in lacrimal, parotid, submandibular glands and duodenum, while they were higher in liver, spleen and mediastinal blood pool in all early scans comparing with 60-min p.i. images ($p<0.01$).

Conclusion: Compared with standard imaging, the results obtained from 15-min p.i. images were better than that of 5-min p.i. images, but both numbers and SUV values of pathological lesions were lower in early images compared with standard imaging in both groups. It is observed that physiological ⁶⁸Ga-PSMA uptake of lacrimal and salivary glands and gastrointestinal tract was lower in early images, while it was higher in liver, spleen and mediastinal blood pool.

Key words: ⁶⁸Ga PSMA, PET/CT, early imaging

9. EKLER

9.1. 1. EK

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU:

1. Araştırmanın adı:

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'de Erken Tüm Vücut Görüntülemenin Standart Görüntüleme ile Karşılaştırılması

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Arş. Gör. Dr. Türkay Hekimsoy, KOU Arş. Ve Uyg. Hastanesi Nükleer Tıp ABD
02623038074

Doç. Dr. Serkan İşgören, KOU Arş. Ve Uyg. Hastanesi Nükleer Tıp ABD
02623038308

3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, isterseniz başkalarıyla tartışın. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız lütfen bizi arayın. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Prostat kanseri tanımlı hastalarda hastalığın yayılımını değerlendirmek amacıyla sırasıyla Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme kullanılmaktadır. PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi) görüntülemesi öncesinde hastaya damar yolundan radyoaktif Ga-68 PSMA verilmektedir. Bu madde tümör dokusu ve metastazlarına özgül olarak bağlanarak görüntülenmesini sağlamaktadır. Enjeksiyonu takiben 5 veya 15 dakika sonra hastanın boyuna göre değişen, yaklaşık 20-26 dakika süren, kafa tabanından bacak ortasına kadar olan vücut alanı taranacaktır. Bu süre zarfında hastanın hareketsiz bir şekilde yatması gerekmektedir. Ardından hasta yaklaşık 30 dakika daha bekletilerek ikinci kez cihazda taranacaktır. Bu işlem öncesinde tekrar ilaç uygulaması yoktur. Vücutta var olan ilacın yaydığı radyasyon kullanılmaktadır. Standart görüntüleme protokolünde radyoaktif madde enjeksiyonunu takiben 60. dakikada görüntü alınmaktadır. Ancak erken görüntülemenin yeterli olması durumunda hastanın klinikte bekleme süresinin azalacağı gibi, idrar ile atılan radyoaktif maddenin idrar yollarında daha az birikmesi sonucu karın ve pelvik bölgenin değerlendirilmesinin de kolaylaşacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada

erken görüntüler ile 60. dakikada alınan standart görüntüler karşılaştırılacak ve tutulumlar arası değişim ve farklılıklar araştırılacaktır.

4. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı: Yaklaşık 200 gönüllü

5. Neden ben seçildim?

Prostat kanseri tanısı almış olduğunuz için, hastalığınızın yayılımını (evresini) veya daha önce uygulanmış tedavinin yanıtını belirlemek üzere siz seçildiniz.

6. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Hayır. Çalışmaya katılım gönüllülük temelindedir. Gönüllü olursanız çalışmaya dahil edileceksiniz ve istediğiniz zaman hiçbir neden göstermeksizin, herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan çalışmadan ayrılabilirsiniz.

7. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacaktır?

Size standart PET/BT görüntüleme protokolüne ek olarak vücudunuzdaki ilacın etkisini kullanarak enjeksiyonu takiben erken görüntü alınacaktır.

8. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Standart görüntüleme protokolüne ek olarak alınacak erken görüntülerdeki BT çekimine bağlı olarak çok düşük doz bir radyasyon maruziyeti söz konusudur. Erken PET çekimlerinde size standart görüntüleme protokolünde enjekte edilen radyoaktivite kullanılacağından ek bir radyasyon maruziyeti söz konusu değildir. Araştırma sürecinde ortaya çıkan beklenmeyen herhangi bir zarar durumunda size ya da vekillerinize hemen bilgi verilecektir.

9. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Verilen maddenin doğal olarak tuttuğu organlar olan karaciğer, dalak, mesane ve çevresi alanların erken dönemde tutulumunun daha az olması, bu bölgelerin geç görüntülerle karşılaştırılmasına olanak sağlayacak ve olası metastatik lezyonların daha iyi değerlendirilmesine imkân kılacaktır.

10. Araştırma masrafları: Araştırma kapsamında yapılacak olan PET/BT çekimi SGK (Sosyal Güvenlik Kurumu) kapsamınca ödenmekte, size ek bir maliyet oluşturmamaktadır.

11. Araştırmada ters giden bir şey olursa?

Böyle bir durum öngörülmemektedir. Olması halinde araştırmayı yürüten Dr. Türkay Hekimsoy (02623038074) ve diğer yürütücülerden herhangi birisi gerekli işlemleri yapacaktır.

12. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Araştırma süresince elde edilen tüm bilgileriniz ve kişisel detaylarınız gizli kalacak, çalışma kodlama sistemiyle yapılacaktır. Verilere giriş araştırmayla doğrudan ilişkili olan kişilerle sınırlı kalacaktır.

13. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

İstemeniz halinde yazılı veya sözlü bilgi alma hakkınız vardır.

14. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Araştırma sonuçları bilimsel makale haline getirilecektir. Katılımcıların kişisel bilgileri yayınlanmayacaktır.

15. Daha ayrıntılı bilgi için,

Arş. Gör. Dr. Türkay Hekimsoy, KOU Arş. Ve Uyg. Hastanesi Nükleer Tıp ABD
02623038074

Doç. Dr. Serkan İşgören, KOU Arş. Ve Uyg. Hastanesi Nükleer Tıp ABD
02623038308

16. Teşekkür:

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

17. Őikayet için başvuru adresi;

Araştırmaya katılımınızla ilgili herhangi bir Őikâyetiniz varsa Kurula Etik Kurul raportörü Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar (Tel: 02623037450) vasıtasıyla ulaşabilirsiniz. Her tür Őikâyetiniz gizlilikle değerlendirilecek, araştırılacak ve sonuç hakkında tarafınıza bilgi verilecektir.

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın Adı: ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT’de Erken Tüm Vücut Görüntülemenin Standart Görüntüleme ile Karşılaştırılması

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırmada elde edilen biyolojik örneklerin madde 6’da belirtilen şartlarda gelecekte de kullanılmasına onay veriyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih:

10. KAYNAKÇA

1. International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2018. <http://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. 2018. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2.pdf>. Accessed June 5, 2019.
3. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-Choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *European Urology*. 2011;60(1):125-130.
4. Briganti A, Abdollah F, Nini A, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *European Urology*. 2012;61(6):1132-1138.
5. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *European Urology*. 2015;68(6):1045-1053.
6. Castelluci P, Nanni C, Ambrosini V. 68Ga-Based Imaging Techniques. In: Lin EC, Alavi A, eds. *PET and PET/CT: A Clinical Guide*. 3. basım. New York: Thieme; 2019:311-313.
7. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):1014-1024.
8. Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, et al. 68Ga-PSMA-11 Dynamic PET/CT Imaging in Primary Prostate Cancer: *Clinical Nuclear Medicine*. 2016;41(11):e473-e479.
9. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun*. 2015;36(6):582-587.
10. Uprimny C, Kroiss AS, Fritz J, et al. Early PET imaging with [68]Ga-PSMA-11 increases the detection rate of local recurrence in prostate cancer patients with biochemical recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(10):1647-1655.
11. Schmuck S, Mamach M, Wilke F, et al. Multiple time-point 68Ga-PSMA I&T PET/CT for characterization of primary prostate cancer: value of early dynamic and delayed Imaging. *Clin Nucl Med*. 2017;42(6):286-293.

12. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Urogenital System. In: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 9. basım. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013:271-272.
13. Balbay MD. Prostat. Ankara: Güneş Kitabevi; 2008.
14. Standring S, Ananad N, Gray H, eds. Urogenital System. In: Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41. basım. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2016:1266-1271.
15. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. Urologic Clinics of North America. 2016;43(3):279-288.
16. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2(1):35-49.
17. Smith DR, Lue TF, McAninch JW. Smith & Tanagho's General Urology. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.; 2013.
<https://login.proxy.bib.uottawa.ca/login?url=https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=508>.
18. What Is Prostate Cancer?, CDC.
https://www.cdc.gov/cancer/prostate/basic_info/what-is-prostate-cancer.htm.
Published 2019.
19. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Pelvis and Perineum. In: Clinically Oriented Anatomy. 8. basım. China: Wolters Kluwer; 2018:1403-1406.
20. Mescher AL, Junqueira LCU. The Urinary System. In: Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 13. ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2013:407-409.
21. Sarkar S, Das S. A review of imaging methods for prostate cancer detection: supplementary issue: image and video acquisition and processing for clinical applications. Biomed Eng Comput Biol. 2016;7:1-15.
22. Hill MA. Prostate histology 04.jpg. Embryology.
https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Prostate_histology_04.jpg. Published 2019.
23. Hall JE, Guyton AC. Reproductive and Hormonal Functions of the Male. In: Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. 12. basım. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011:973.
24. Barrett KE, Ganong WF. Endocrine & Reproductive Physiology. In: Ganong's Review of Medical Physiology. New York: McGraw-Hill Medical; 2010:402-420.
25. 2014 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/495-2014-y%C4%B1%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html>.

26. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
27. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2003;97(8):1894-1903.
28. Rodríguez C, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology.* 1997;8(6):653-657.
29. McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. Breast and prostate cancer in the relatives of men with prostate cancer. *BJU Int.* 1996;78(4):552-556.
30. Tan DSW, Mok TSK, Rebbeck TR. Cancer genomics: diversity and disparity across ethnicity and geography. *J Clin Oncol.* 2016;34(1):91-101.
31. Siroky MB, Oates RD, Babayan RK, eds. *Handbook of Urology: Diagnosis and Therapy.* 3. basım. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
32. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer.* 2016;138(11):2579-2591.
33. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med.* 2012;366(2):141-149.
34. Agalliu I, Leanza SM, Smith L, et al. Contribution of HPC1 (RNASEL) and HPCX variants to prostate cancer in a founder population. *Prostate.* 2010;70(15):1716-1727.
35. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2-3):413-427.
36. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(4):232-240.
37. Michaud JE, Billups KL, Partin AW. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Ther Adv Urol.* 2015;7(6):378-387.
38. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. *Temel Üroloji.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011.
39. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control.* 2016;27(9):1049-1058.
40. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res.* 2014;202:39-46.

41. Kristal AR, Till C, Song X, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(8):1494-1504.
42. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas.* 2012;72(4):269-276.
43. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(2):132-139.
44. Lian W-Q, Luo F, Song X-L, Lu Y-J, Zhao S-C. Gonorrhoea and prostate cancer Incidence: an updated meta-analysis of 21 epidemiologic studies. *Med Sci Monit.* 2015;21:1902-1910.
45. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol.* 2014;66(6):1054-1064.
46. Oxley J, Tewari AK, Whelan P, Graham JD. Understanding the Histopathology. In: *Prostate Cancer: Diagnosis and Clinical Management.* Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons; 2014:34-47.
47. Inamura K. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. *Oncotarget.* 2018;9(18):14723-14737.
48. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol.* 2010;183(2):433-440.
49. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-1242.
50. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004;17(3):292-306.
51. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(5):411-419.
52. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-252.
53. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Tuzlalı S, Güllüoğlu M, evikbaş U. Erkek Genital Sistemi ve Alt Üriner Traktus. In: *Robbins Temel Patoloji.* 9.basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2014:663-668.

54. de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. *Cancer*. 1986;58(4):985-993.
55. Clarke NW, McClure J, George NJ. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol*. 1991;68(1):74-80.
56. Prostate Cancer Clinical Presentation: History, Physical Examination. <https://emedicine.medscape.com/article/1967731-clinical>.
57. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2008;101(1):5-10.
58. Catalona WJ. History of the discovery and clinical translation of prostate-specific antigen. *Asian Journal of Urology*. 2014;1(1):12-14.
59. Pollen JJ, Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology*. 1984;23(3):303-304.
60. Stenman U-H, Leinonen J, Zhang W-M, Finne P. Prostate-specific antigen. *Seminars in Cancer Biology*. 1999;9(2):83-93.
61. Lilja H. Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. *World J Urol*. 1993;11(4):188-191.
62. Chou R, LeFevre ML. Prostate cancer screening: the evidence, the recommendations, and the clinical implications. *JAMA*. 2011;306(24):2721-2722.
63. Allan GM, Chetner MP, Donnelly BJ, et al. Furthering the prostate cancer screening debate (prostate cancer specific mortality and associated risks). *Can Urol Assoc J*. 2011;5(6):416-421.
64. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151(5):1283-1290.
65. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*. 1994;74(6):1667-1673.
66. Akbay S. Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijen ve türevleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2016;14(3):189-204.
67. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. 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.

68. Merola R, Tomao L, Antenucci A, et al. PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: a National Cancer Institute experience. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34(1):15.
69. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993;42(4):365-374.
70. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007;70(6):1117-1120.
71. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the european randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008;54(3):581-588.
72. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012;85(1):3-17.
73. Applewhite JC, Matlaga BR, Mccullough DL, Hall MC. Transrectal ultrasound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control.* 2001;8(2):141-150.
74. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. 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.
75. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA.* 2003;289(20):2695-2700.
76. Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess.* 2003;7(14):1-88.
77. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006;175(5):1605-1612.
78. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual.* 7. basım. New York: Springer; 2010.
79. Borley N, Feneley MR. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl.* 2009;11(1):74-80.
80. *Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment (Clinical Guideline).* 2014.
81. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology.* 2012;60(1):87-117.

82. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-974.
83. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):69-77.
84. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014;109(8):830-835.
85. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2014;24(3):288-292.
86. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet*. 1989;1(8642):799-803.
87. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1708-1717.
88. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015;25(3):232-237.
89. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(4):265-271.
90. Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(2):415-419.
91. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000;57(3):315-321.
92. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(4):667-674.
93. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):672-678.

94. Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology*. 2005;66(5 Suppl):83-94.
95. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):104-109.
96. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol*. 2006;78(2):119-122.
97. Choo MS, Kim M, Ku JH, Kwak C, Kim HH, Jeong CW. Extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical prostatectomy on oncological and functional outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):2047-2054.
98. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):243-256.
99. Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2007;21(1):27-32.
100. Ozdal OL, Tatar CA. Controversies about Hormonal Therapy for Metastatic Prostate Cancer. *Turkish Urology Seminars*. 2010;1(7):183-187.
101. Hormone Therapy for Prostate Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/hormone-therapy.html>.
102. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983-992.
103. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-2474.
104. Anassi E, Ndefo UA. Sipuleucel-T (provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer. *P T*. 2011;36(4):197-202.
105. Şen E, Öner İ, Ata Ö. Neutropenic fever, skin and eye toxicities develops during docetaxel treatment in metastatic prostate cancer: a case report. *uob*. 2017;16(4):133-136.

106. Murray I, Chittenden SJ, Denis-Bacelar AM, et al. The potential of ²²³Ra and ¹⁸F-fluoride imaging to predict bone lesion response to treatment with ²²³Ra-dichloride in castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(11):1832-1844.
107. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1397-1406.
108. Pacilio M, Ventroni G, De Vincentis G, et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting (²²³Ra)-dichloride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):21-33.
109. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):408-419.
110. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med*. 2017;58(1):85-90.
111. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med*. 1990;323(10):621-626.
112. Beerlage HP, Aarnink RG, Ruijter ET, et al. Correlation of transrectal ultrasound, computer analysis of transrectal ultrasound and histopathology of radical prostatectomy specimen. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2001;4(1):56-62.
113. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparén P, Norlén BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology*. 1997;50(4):562-566.
114. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243(1):28-53.
115. Türkay R. Imaging in prostate cancer staging. *Nucl Med Semin*. 2018;4(3):174-181.
116. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(6):1471-1480.
117. de Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(2):343-351.
118. Genchellac H, Yilmaz E. Prostat görüntüleme. *Trd Sem*. 2015;3(1):138-148.

119. Padhani AR, Weinreb J, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Turkbey B, Barentsz J. Prostate imaging-reporting and data system steering committee: PI-RADS v2 status update and future directions. *Eur Urol.* 2019;75(3):385-396.
120. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, Fahey FH. *Nuclear Medicine: The Requisites.* 4. basim. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014.
121. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000;126(10):560-574.
122. Fahey FH. Positron emission tomography instrumentation. *Radiol Clin North Am.* 2001;39(5):919-929.
123. Knesaurek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET? *J Nucl Med.* 2001;42(12):1831-1832.
124. Verel I, Visser GWM, Dongen GA van. The promise of immuno-PET in radioimmunotherapy. *J Nucl Med.* 2005;46:164S-171S.
125. Ell PJ, von Schulthess GK. PET/CT: a new road map. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(6):719-720.
126. Bailey DL. Transmission scanning in emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(7):774-787.
127. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol.* 2004;6(6):411-416.
128. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol.* 2007;51(6):1511-1520; discussion 1520-1521.
129. Wallitt KL, Khan SR, Dubash S, Tam HH, Khan S, Barwick TD. Clinical PET imaging in prostate cancer. *RadioGraphics.* 2017;37(5):1512-1536.
130. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(2):253-263.
131. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(1):11-20.
132. Parent EE, Schuster DM. Update on 18F-Fluciclovine PET for prostate cancer imaging. *J Nucl Med.* 2018;59(5):733-739.

133. Banerjee SR, Pomper MG. Clinical applications of Gallium-68. *Applied Radiation and Isotopes*. 2013;76:2-13.
134. Chatalic KLS, Heskamp S, Konijnenberg M, et al. Towards personalized treatment of prostate cancer: PSMA I&T, a promising prostate-specific membrane antigen-targeted theranostic agent. *Theranostics*. 2016;6(6):849-861.
135. Schülke N, Varlamova OA, Donovan GP, et al. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(22):12590-12595.
136. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*. 1998;82(11):2256-2261.
137. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81-85.
138. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004;91(3):528-539.
139. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*. 2017;64(1):52-60.
140. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*. 1999;59(13):3192-3198.
141. Artigas C, Alexiou J, Garcia C, et al. Paget bone disease demonstrated on (68)Ga-PSMA ligand PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):195-196.
142. Bourgeois S, Gykiere P, Goethals L, Everaert H, De Geeter FW. Aspecific uptake of 68Ga-PSMA in paget disease of the bone. *Clin Nucl Med*. 2016;41(11):877-878.
143. Jochumsen MR, Dias AH, Bouchelouche K. Benign traumatic rib fracture: a potential pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2018;43(1):38-40.
144. Bhardwaj H, Stephens M, Bhatt M, Thomas PA. Prostate-specific membrane antigen PET/CT findings for hepatic hemangioma. *Clin Nucl Med*. 2016;41(12):968-969.
145. Jochumsen MR, Bouchelouche K. Intense 68Ga-PSMA uptake in diverticulum of the sigmoid colon. *Clin Nucl Med*. 2018;43(2):110-111.
146. Wang W, Tavora F, Sharma R, Eisenberger M, Netto GJ. PSMA expression in Schwannoma: a potential clinical mimicker of metastatic prostate carcinoma. *Urol Oncol*. 2009;27(5):525-528.

147. Daglitz Gorur G, Hekimsoy T, Isgoren S, Sikar Akturk A, Demir H. Uptake of an acrochordon incidentally detected on ⁶⁸Ga prostate-specific membrane antigen PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017;42(6):461-462.
148. Chan M, Hsiao E. Subacute cortical infarct showing uptake on ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017;42(2):110-111.
149. Morlacco A, Sharma V, Viers BR, et al. The incremental role of magnetic resonance imaging for prostate cancer staging before radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2017;71(5):701-704.
150. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56(5):668-674.
151. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [⁶⁸Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(4):486-495.
152. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *J Nucl Med.* 2015;56(6):855-861.
153. Hohberg M, Kobe C, Täger P, et al. Combined early and late [⁶⁸Ga]PSMA-HBED-CC PET scans improve lesion detectability in biochemical recurrence of prostate cancer with low PSA levels. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(3):558-566.
154. Özüiker F. Prostat kanseri hastalarında pelvik lezyonların ayırımında Ga-68 PSMA I&T PET/BT ile erken görüntülemenin önemi. *Nucl Med Semin* 2018:6.