



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA BİYOKİMYASAL
NÜKSÜN SAPTANMASINDA F-18 PSMA PET/BT
GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ**

Dr. Gizem İNAL

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Çiğdem SOYDAL

ANKARA

2024

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA BİYOKİMYASAL
NÜKSÜN SAPTANMASINDA F-18 PSMA PET/BT
GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ**

Dr. Gizem İNAL

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Çiğdem SOYDAL**

**ANKARA
2024**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Prostat Kanserli Hastalarda Biyokimyasal Nüksün Saptanmasında F-18 PSMA PET/BT Görüntülemenin Yeri ” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 12.05.2022 tarihinde, İ05-278-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Gizem İNAL

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA BİYOKİMYASAL NÜKSÜN SAPTANMASINDA F-18 PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **15**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **14**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **5**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA BİYOKİMYASAL NÜKSÜN SAPTANMASINDA F-18 PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ

Yazar Gizem İnal

Gönderim Tarihi: 15-Mar-2024 09:52AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2321002990

Dosya adı: tez_son_hali_gizem_1.docx (2.56M)

Kelime sayısı: 16757

Karakter sayısı: 111222

KABUL ONAY SAYFASI

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: DR.GİZEM SÜTCÜ İNAL
Anabilim/Bilim Dalı	: NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
Tez Danışmanı	: DOÇ.DR.ÇİĞDEM SOYDAL
Sınav tarihi: 28 /03 / 2024	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA BİYOKİMYASAL NÜKSÜN SAPTANMASINDA F-18 PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ	
Tezin Niteliği	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çöküğü ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltilme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamaları aşağıya yazınız	

Prof.Dr.N.Özlem KÜÇÜK
Jüri Başkanı
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Doç.Dr.Çiğdem SOYDAL
Jüri Üyesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Doç.Dr.Mine ARAZ
Jüri Üyesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Büyük bir özveri ve arzu ile başlamış olduğum, benim için bir mesleki serüven olan, uzmanlık eğitimim süresince ve bu süreçte elde ettiğim bilgilerimin bir ürünü olan tez çalışmamın tüm aşamalarında üstün bilgi birikimi ve tecrübesi ile yanımda olan, desteğini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Çiğdem SOYDAL'a, Asistanlık eğitimim ve tez çalışma sürecimin tümünde kattıkları büyük değerlerle iyi bir hekim olma bilincini kazandıran, destekleri ile mesleki bilgi ve görgümü üst düzeye çıkaran Prof. Dr. K. Metin KIR, Prof. Dr. N. Özlem KÜÇÜK, Prof. Dr. Elgin ÖZKAN ve Doç. Dr. Mine ARAZ'a

Bu süreçte birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli arkadaşlarım ile fedakarlıkları ile yanımda olan tüm Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,

Hayatın bana kattığı bütün güzelliklerde büyük emekleri olan ve hayatımın her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve varlığı ile beni güçlendiren sevgili eşim İsmail İNAL'a teşekkür ederim.

Dr. Gizem İNAL

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	ii
ÖZGÜNLÜK RAPORU	iii
KABUL ONAY SAYFASI	iv
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
TÜRKÇE ÖZET	1
ABSTRACT	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER	7
4.1. Prostat Bezi Anatomi ve Histolojisi.....	7
4.2. Prostat Kanseri	8
4.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi:.....	8
4.2.2. Prostat Kanseri Patolojisi	10
4.2.3. Prostat Kanserinin Klinik Bulguları	11
4.2.4. Prostat Kanserinde Tanı ve Evreleme	11
4.2.5. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri	16
4.3. Prostat Kanserinde Biyokimyasal Nüksün Değerlendirilmesi.....	25
4.3.1. PET/BT Görüntülemeye Kullanılan Radyonüklid Ajanlar	26
4.3.1.1. Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijen (⁶⁸ Ga - PSMA).....	26
4.3.1.2. F18-Florodeoksiglikoz (¹⁸ F-FDG)	27
4.3.1.3. F18- Prostat Spesifik Membran Antijen (¹⁸ F-PSMA).....	28
5. GEREÇ VE YÖNTEM	33
5.1. Hasta Grubu	33
5.2. ¹⁸ F-PSMA PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme	33
5.3. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme	34
5.4. İstatistiksel Analiz.....	35
6. BULGULAR	36

6.1. Hastaların Genel Özellikleri	36
6.2. ¹⁸ F-PSMA PET/BT Görüntülemesi Yapılan Hastaların Genel Özellikleri.....	38
6.3. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT Görüntülemesi Yapılan Hastaların Genel Özellikleri	38
6.4. ¹⁸ F-PSMA PET/BT ve ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT Görüntülemelerinde Elde Edilen Bulguların Karşılaştırılmalı Değerlendirilmesi.....	39
7. TARTIŞMA	43
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
9. KAYNAKLAR.....	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

¹⁸F-FDG	: [Flor-18] Florodeoksiglukoz
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijeni
GS	: Gleason Skoru
RT	: Radyoterapi
KT	: Kemoterapi
AUC	: Eğrinin Altında Kalan Alan
⁶⁸Ga	: Galyum-68
¹⁸F	: Flor-18
¹¹C	: Karbon-11
¹³N	: Nitrojen-13
⁸²Rb	: Rubidyum-82
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
YDPIN	: Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Mp MR	: Multiparametrik Manyetik Rezonans
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
PI-RADS	: Prostate Imaging Reporting and Data System

GLOBOCAN:Küresel Kanser Gözlem Verisi

KOAK : Klinik Olarak Anlamlı Kanser

keV : Kiloelektron Volt

RP : Radikal Prostatektomi

AJCC : Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

ISUP : Uluslararası Ürolojik Kanser Topluluğu

ESUR :Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği

FDG : Florodeoksiglukoz

MBq : Megabecquerel

mCi : Milicuri

Gy : Gray

mSV : Milisvert

CMV : Sitomegalovirüs

HSV : Herpes Simplex Virüs

SV : Simian Virüs

PSMA-TTV : PSMA-Total Tümör Hacmi

TL-PSMA : Total Lezyon PSMA

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PET/BT : Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PET/MR : Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans

PET/MRG : Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans Görüntüleme

MDP : Metilen Difosfanat

HEDP : Hidroksietilen Difosfanat

ROC : Alıcı İşlem Karakteristiği

SPECT : Tek Foton Emisyon Tomografisi

SPECT/BT : Tek Foton Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

SD : Standart Sapma

SUV : Standardize Uptake Değeri

SUVmax : Maksimum Standardize Uptake Değeri

EP : Avrupa Farmakopisi

TLC : İnce Tabaka Kromatografisi

cTNM : Klinik TNM

PTNM : Patolojik TNM

GLUT :Glikoz Taşıyıcı Protein

Mg : Miligram

Ng : Nanogram

Kg : Kilogram

dL : Desilitre

LAL :Limulus Amoebocyte Lysate

NPV: : Negatif Prediktif Değeri

PPV: : Pozitif Prediktif Değeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostat bezi anatomisi (28).....	7
Şekil 2. Prostat bezi zonları (32)	8
Şekil 3. 2020 GLOBOCAN prostat kanseri insidans ve mortalite oranları (33).....	9
Şekil 4. 2020 GLOBOCAN prostat kanseri insidans ve mortalite oranlarının bölgelere göre dağılımı (33)	10
Şekil 5. Gleason Skoru (58).....	14
Şekil 6. TRUS'da prostat bezi görünümü, A. Aksiyel planda prostat bezi görünümü B. Sagittal planda prostat bezi görünümü (72).....	17
Şekil 7. MiTNM lokal, lenf nodu ve metastaz evreleme sisteminin gösterimi	22
Şekil 8. Lenf nodlarının görsel diyagramı (91)	22
Şekil 9. PSMA ligandlarının karşılaştırılmalı efektif doz tablosu (22)	29
Şekil 10. PSMA ligandlarının organların aldıkları dozun karşılaştırılmalı gösterimi (22)	30
Şekil 11. ¹⁸ F - PSMA ve ⁶⁸ Ga-PSMA fizyolojik tutulum yerleri(22)	31
Şekil 12. ¹⁸ F - PSMA-1007'nin kimyasal formülü.....	31
Şekil 13. ¹⁸ F PSMA PET/BT görüntülemesinde karaciğer metastazı saptanan hastaya ait görüntüler	40

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. ISUP dereceleri ve Gleason Skorları (60).....	14
Tablo 2. AJCC 2017 TNM Sınıflaması (61)	15
Tablo 3. Prostat kanseri D'Amico risk sınıflaması (8).....	16
Tablo 4. miTNM evrelemesi (91).....	21
Tablo 5. MiPSMA skoru (91).....	23
Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	37
Tablo 7. ¹⁸ F -PSMA PET/BT ile ⁶⁸ G a-PSMA PET/BT hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 8. PET/BT görüntülemeleri sonucunda elde edilen pozitiflik oranları	39
Tablo 9. İki görüntüleme yönteminin lokal nüks, lenf nodu ve kemik metastazı saptamadaki başarılarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 10. ¹⁸ F-PSMA PET/BT görüntülemesinde lokal nüksün saptanabilmesi için PET/BT ile eş zamanlı bakılan PSA değerinin kesme değeri.....	42
Tablo 11. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT görüntülemesinde pelvik lenf nodu metastazlarının saptanabilmesi için PET/BT ile eş zamanlı bakılan PSA değerinin kesme değeri.....	42

TÜRKÇE ÖZET

Prostat Kanserli Hastalarında Biyokimyasal Nüksün Saptanmasında F-18 PSMA PET/BT Görüntülemenin Yeri

Amaç: Erkeklerde prostat kanseri en sık gözlenen ürolojik kanserdir. PSMA prostat kanseri için iyi bir görüntüleme biyobelirteci olması sayesinde hem görüntüleme hem de tedavi için ideal bir moleküler hedef olmuştur. Günümüzde prostat kanseri görüntülemesinde yaygın olarak kullanılan radyofarmasötik ⁶⁸Ga-PSMA'dır. Ancak üriner sistemden ekskrete ediliyor olması pelvik lokal nükslerin ve lenf nodu metastazının değerlendirmesini güçleştirebilmektedir. ¹⁸F-PSMA ise üriner sistem tarafından minimal düzeyde ekskrete edilen ve pelvik görüntüleme için potansiyel bir avantaj sağlayan yeni bir PSMA ligandır.

Bu çalışma ile biyokimyasal nüks saptanan prostat kanseri hastalarında ¹⁸F-PSMA PET/BT'nin hastalık nüksünün saptanmasında başarısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prostat kanseri nedeniyle takip edilen ve tedavi altında biyokimyasal rekürrens saptanan 41 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalara Haziran 2022'den Şubat 2023'e kadar ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemeleri yapıldı.

Ayrıca ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hasta grubuna benzer genel özellikler gösteren ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntüleme yapılmış 46 hastanın görüntüleri retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Daha sonra bu iki görüntüleme protokollerinin lokal nüks, bölgesel ve uzak lenf nodu ile uzak organ metastazı saptama başarısı karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen ¹⁸F-PSMA PET/BT kolundaki 41 hasta ile ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT yapılan 46 hastanın demografik özellikleri karşılaştırmalı değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir.

¹⁸F-PSMA PET/BT ile 16 (%39.0) hastada lokal nüks, 22 (%55) hastada lenf nodu metastazı ve 11 (%27) hasta da kemik metastazı saptanmıştır. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile 27 (%58.6) hastada lokal nüks, 14 (%30.5) hastada lenf nodu metastazı ve 10 (%21.7) hastada da kemik metastazı gözlenmiştir. İki çalışma lokal nüks, lenf nodu pozitifliği ve kemik metastazı saptamadaki başarıları açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde iki görüntüleme protokolü arasında lokal nüks saptama başarısı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.067). Lenf nodu metastazı saptama başarısı bakımından ¹⁸F-PSMA PET/BT'nin ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'ye istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü saptanmıştır (p=0.028). Kemik metastazı saptama başarısı bakımından iki görüntüleme protokolü arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.580).

¹⁸F-PSMA PET/BT yapılan hastaların görüntüleme sırasında bakılan ortalama serum PSA düzeyleri 10.37±13.84 olarak bulunmuştur. Lokal nüksün saptanmasında PSA değeri için optimal kesme değeri %50 sensitivite ve %72 spesifite ile 6.82 (AUC 0.764, p=0.005) olarak hesaplanmıştır.

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT yapılan hastaların görüntüleme sırasında bakılan ortalama serum PSA düzeyleri 11.30±28.17 olarak hesaplanmıştır. Pelvik lenf nodu metastazının saptanmasında PSA değeri için optimal kesme değeri %84 sensitivite ve %63 spesifite ile 2.93 (AUC 0.695, p=0.042) olarak hesaplanmıştır. Kemik metastazının saptanmasında PSA değeri için optimal kesme değeri %90 sensitivite ve %63 spesifite ile 3.03 (AUC 0.778, p=0.008) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Küçük bir örneklem grubu içermesine rağmen bu çalışmanın sonucu ¹⁸F-PSMA PET/BT'nin özellikle lenf nodu pozitifliği saptamada ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT' ya göre daha yüksek başarı gösterdiğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, biyokimyasal rekürrens, ¹⁸F-PSMA

ABSTRACT

The Role of F-18 PSMA PET/CT Imaging in the Detection of Biochemical Recurrence in Patients with Prostate Cancer

Aim: Prostate cancer is the most commonly observed urological cancer in men. PSMA has become an ideal molecular target for both imaging and treatment due to the fact that it is a good imaging biomarker for prostate cancer. According to the conventional imaging techniques of ^{68}Ga -PSMA PET/CT, recurrent focal or focus, especially at low PSA levels (0.2-2.0 ng/mL), is shown to be a more appropriate technique, but can make assessment of the pelvic region difficult due to expulsion from the urinary system. ^{18}F -PSMA has been presented as a new PSMA ligand, which provides a potential advantage for pelvic imaging due to its only minimal excretion by the urinary system.

With this study, we aimed to evaluate the success of ^{18}F -PSMA PET/CT the detection of disease recurrence in prostate ca patients with biochemical relapse.

Materials and Methods: 41 patients who were followed up for prostate cancer and found biochemical recurrence under treatment were prospectively included in the study. Patients received ^{18}F -PSMA PET/CT imaging from June 2022 to February 2023.

In addition, the images of 46 patients who underwent ^{68}Ga -PSMA PET/CT, which showed general characteristics similar to the group of patients who underwent ^{18}F -PSMA PET/CT imaging, were retrospectively re-evaluated. Then, the success of these two imaging protocols in detecting local recurrence, regional and distant lymph node and bone metastases was compared.

Results: There was no statistically significant difference between the demographic data of 41 patients in the ^{18}F -PSMA PET/CT arm included in the study and 46 patients who underwent ^{68}Ga -PSMA PET/CT.

Local recurrence was detected in 16 (39.0%) patients, lymph node metastasis in 22 (55%) patients and bone metastasis in 11 (27%) patients with ^{18}F -PSMA PET/CT. Local recurrence was observed in 27 (58.6%) patients, lymph node metastasis in 14 (30.5%) patients and bone metastasis in 10 (21.7%) patients with ^{68}Ga -PSMA PET/CT. When the two studies were evaluated comparatively in terms of their success in detecting local recurrence, lymph node positivity, and bone metastasis, no significant difference was found between the two imaging protocols in terms of success in detecting local recurrence ($p=0.067$). A statistically significant superiority of ^{18}F -PSMA PET/CT to ^{68}Ga -PSMA PET/CT was found in terms of success in

detecting lymph node metastases($p=0.028$). No significant difference was found between the two imaging protocols in terms of bone metastasis detection success ($p=0.580$).

The mean PSA values of the patients who underwent ^{18}F -PSMA PET/CT during imaging were found to be 10.37 ± 13.84 . The optimal cut-off value for PSA value in the detection of local recurrence was calculated as 6.82 (AUC 0.764, $p=0.005$) with 50% sensitivity and 72% specificity.

The mean PSA values of the patients who underwent ^{68}Ga -PSMA PET/CT during imaging were found to be 11.30 ± 28.17 . The optimal cut-off value for PSA value in the detection of pelvic lymph node metastasis was calculated as 2.93 (AUC 0.695, $p=0.042$) with 84% sensitivity and 63% specificity. The optimal cut-off value for PSA value in the detection of bone metastasis was found to be 3.03 (AUC 0.778, $p=0.008$) with 90% sensitivity and 63% specificity.

Conclusion: Although it included a small sample group, the result of this study revealed that ^{18}F -PSMA PET/CT showed higher success than ^{68}Ga -PSMA PET/CT, especially in detecting lymph node positivity.

Keywords: Prostate cancer, biochemical relaps, ^{18}F -PSMA PET/CT

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen ikinci malignite olup, akciğer kanserinden sonra gelmektedir (1). Prostat malignitelerinin büyük kısmı (>%95) prostat epitelinde gelişir (2).

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanseri taramaları ve biyokimyasal nükste önemli bir biyobelirteçtir. Prostat kanserinde yüksek plazma PSA seviyeleri görülür ancak prostat kanserinin kesin tanısı transrektal prostat iğne biyopsisi ile konulur (3).

Prostata spesifik membran antijeni (PSMA), aslında glutamat karboksipeptidaz II olup, internal transmembran bir glikoproteindir (4). PSMA, normal prostat dokusunda ve prostat bezinin iyi huylu patolojilerinde düşük seviyede eksprese edilirken, prostat kanserinde daha yüksek düzeylerde eksprese olur. PSMA ekspresyon derecesi tümör agresifliği ve intratümöral anjiyogenez ile artış gösterir (5). PSMA prostat kanseri için iyi bir görüntüleme biyobelirteçidir (6). Prostat kanserinin tanı ve tedavisi için nükleer tıp uygulamalarında ideal bir moleküler hedef haline gelmiştir (7).

Prostat kanserinde radikal prostatektomi sonrası art arda bakılan serum PSA düzeyinin belirlenmiş bir eşik değerinin üzerinde olması ya da küratif radyoterapi (RT) sonrası ölçülebilen en alt seviyenin 2 ng/mL üzerinde olması durumu biyokimyasal rekürrens olarak tanımlanır (8). Rekürren hastalık odağının erken dönemde saptanması ile kurtarma tedavisine daha erken başlanmasına olanak sağlanabilmektedir. Düşük serum PSA düzeylerinde (<0.4 ng/mL) konvansiyonel görüntüleme yöntemleri rekürren hastalığı saptamada yetersiz kalabilmektedir (8, 9).

Son yıllarda prostat kanserinin biyokimyasal rekürrensini saptanmasında işaretli PSMA molekülleri ile yapılan PET/BT görüntülemenin yüksek bir tanısal performans gösterdiği bildirilmiştir (10,11,12,13). Galyum-68 (⁶⁸Ga) PSMA PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında, düşük serum PSA düzeylerinde (0.2-2.0 ng/mL) dahi rekürren hastalığı saptamada, başarılı olduğu gösterilmiştir (14,15,16,17). Bununla birlikte, Flor-18 (¹⁸F) ile işaretli PSMA analogları da bu hasta grubunda teorik olarak avantaj sağlayabilir (18). ¹⁸F-PSMA-1007 üriner ekskresyonu az olduğu için rekürrensini en sık izlendiği bölge olan pelvik bölgenin değerlendirmesindeki başarısı merak konusu olmuştur (19). ¹⁸F işaretli radyoaktif ajanların ⁶⁸Ga işaretlilere göre diğer avantajları ¹⁸F'in uzun yarı ömrü (110 dk'ya 68 dk), daha uygun pozitron enerjisi (633.5 keV'e 1.899 keV) ve daha düşük yumuşak doku menzil aralığı (0.27 mm'ye 1.05 mm) dır. Bu sayede ¹⁸F işaretli radyoaktif ajanların ⁶⁸Ga işaretli radyoaktif

ajanlara göre daha iyi bir uzaysal rezolüsyona ve daha iyi görüntü kalitesine olanak verir (21,22,23).

Bu tez çalışmasında F-18 PSMA PET/BT'nin prostat kanserli hastalarda biyokimyasal rekürrensini saptamadaki tanısal performansını rutin pratikte kullanılan Ga-68 PSMA PET/BT ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

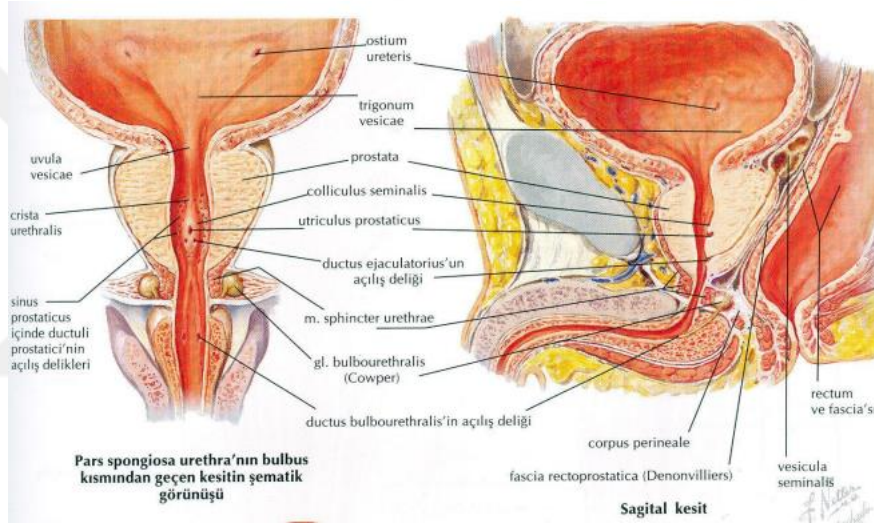


GENEL BİLGİLER

4.1. Prostat Bezi Anatomi ve Histolojisi

Prostat, erkeklerde ekzokrin salgı gösteren en büyük yardımcı üreme bezidir. Yetişkin sağlıklı bir erkekte yaklaşık 15-20 gram ağırlığındadır (24).

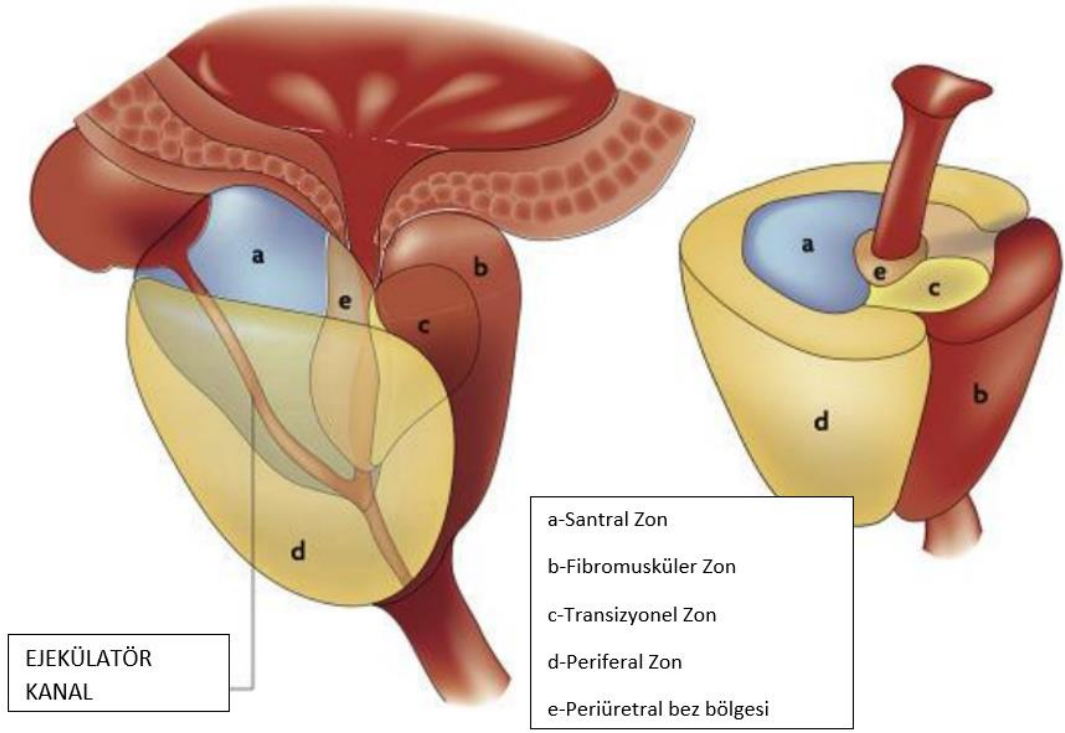
Prostat bezi, pelviste ön kesimde simfiz pubis, arkada rektum, üst tarafta mesane, aşağıda ürogenital membran ve lateralde prostatik venöz pleksus ve levatör ani kası arasında yer alır (Şekil 1). Arteriye dolaşımı inferior vezikal arter, pudental internal arter ve rektalis mediadan olurken; venöz drenajı ise internal iliak venler ve vezikal venlere olur. Nöral innervasyonu ise L1-2 ile S2-4 pleksusları sayesinde olur (25-27).



Şekil 1. Prostat bezi anatomisi (28)

Prostat bezi, histolojik olarak; anterior fibromusküler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferal zon olmak üzere dört bölümden meydana gelir (Şekil 2). Glandüler dokular prostat bezinin %70'ini oluştururken, periferal zon, glandüler dokunun yaklaşık %80'ini, santral zon ise %20'sini oluşturur. (29).

Semen salgısının yaklaşık %30'u prostat bezi tarafından salgılanan sıvıdan oluşur. Bu sıvı alkali özellikte olup vajinanın asidik ortamında spermin korunmasına yardımcı olur (30). Yaşın ilerlemesiyle birlikte prostat bezi boyutları artabilir ve bez üretra veya mesaneye bası yapabilir. Transizyonel zondan köken alan benign prostat hiperplazisi (BPH), düz kas ve epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile karakterize olan ve sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma gibi alt üriner sistem semptomlarına neden olan bir patolojidir (31).

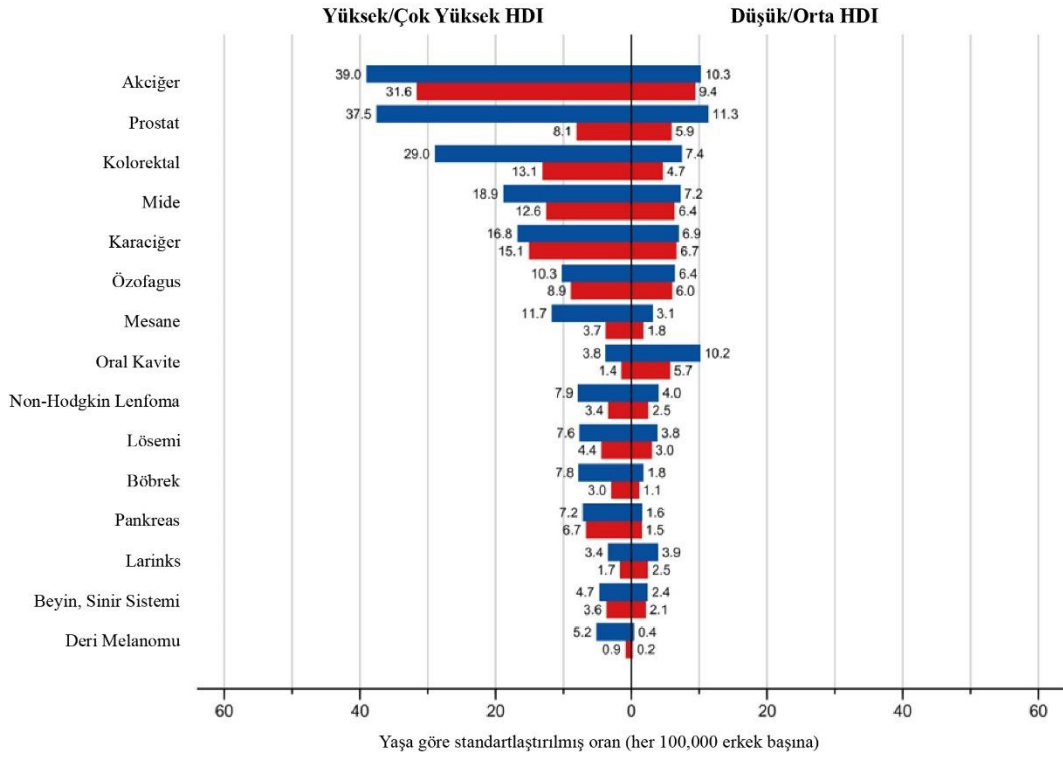


Şekil 2. Prostat bezi zonları (32)

4.2. Prostat Kanseri

4.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi:

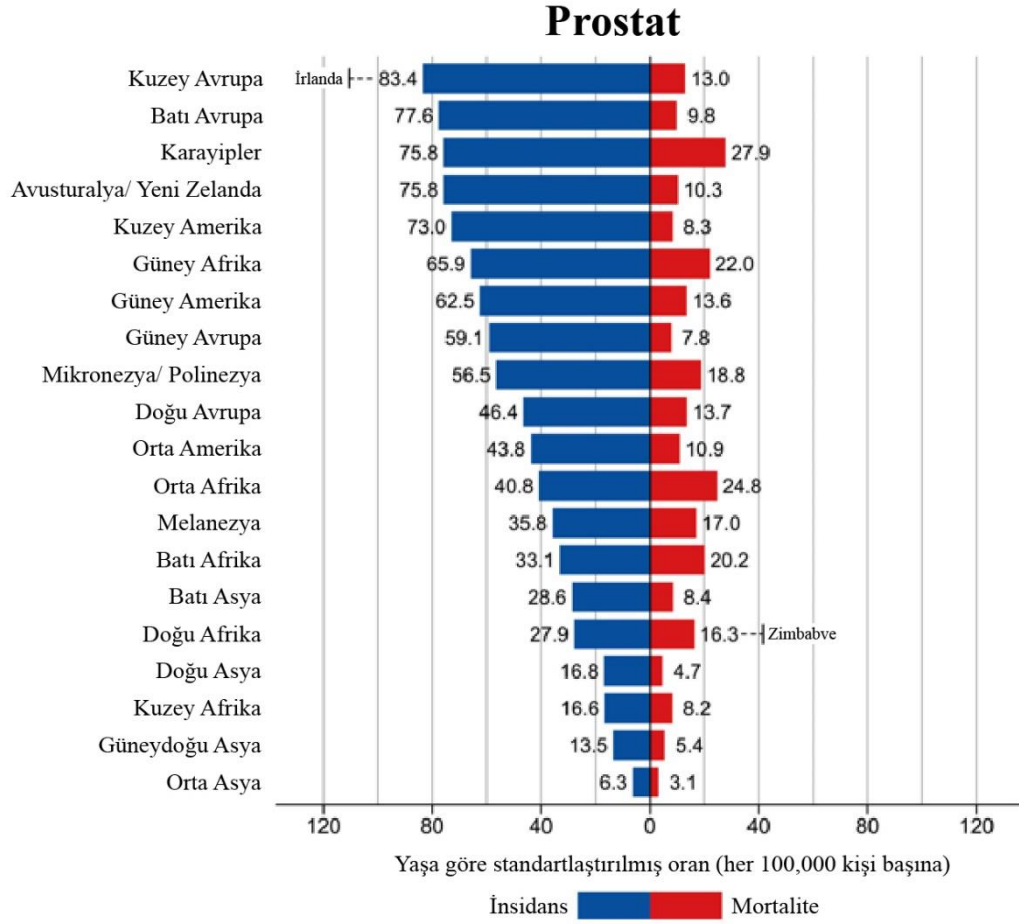
Prostat kanseri, gelişmiş ülkelerde erkekler arasında akciğer kanserinden sonra en yaygın görülen malignite olup kansere bağlı ölümler arasında beşinci sıradadır. Erkeklerde prostat kanseri, tüm kanser vakalarının yaklaşık %14.1'ini oluşturmaktadır (33, Şekil 3).



Şekil 3. 2020 GLOBOCAN prostat kanseri insidans ve mortalite oranları (33)

Prostat kanseri insidansı ve prevalansı dünyada bölgeler arasında değişiklik göstermekle birlikte 2020 yılında yaklaşık 1.4 milyon erkeğe prostat kanseri tanısı konulmuştur. Globocan verilerine göre prostat kanseri erkekler arasında kanserlerden kaynaklanan ölümlerin önde gelen nedeni olmuştur. Ölüm oranlarının en yüksek olduğu bölgeler, Sahraaltı Afrika ve Karayipler'dir. İnsidans ve mortalitedeki bu farklılıklar, tarama, görüntüleme, sağlık sistemine erişim ve sağlık sistemi altyapısındaki farklılıklar, genetik faktörler, yaşam tarzındaki değişiklikler, coğrafi farklılıklardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (33,34, Şekil4).

Prostat kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı lokalize hastalıkta %97, metastatik hastalıkta ise %30 olarak bildirilmiştir (33,34). PSA taramaları sayesinde birçok asemptomatik prostat kanserinin erken tanı ve tedavisi ile sağkalımda belirgin artış izlenmiştir (35).



Şekil 4. 2020 GLOBOCAN prostat kanseri insidans ve mortalite oranlarının bölgelere göre dağılımı (33)

4.2.2. Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat kanseri hastaların bir kısmında asemptomatik seyredebilirken yaygın metastastatik hale de gelebilmektedir. Prostat kanseri oluşumu için en önemli risk faktörü ileri yaştır. Bunu dışındaki faktörler ise İskandinav ırk, aile öyküsü, yüksek serum testosteron seviyesi, sigara, enfeksiyöz ajanlar (CMV, HSV2, SV-40), BPH öyküsü, diyet ve genetik faktörlerdir (36). Prostat kanserleri en sık periferel zondan gelişmekte olup, patolojilerinin yaklaşık %98'ini adenokarsinomlar oluşturur (29). Prostat kanserinde prostat bezinin normal glandüler yapısında değişiklikler meydana gelir.

Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN), prostat kanserinin öncül lezyonu olarak düşünülmektedir. YDPIN'da duktus ve asinuslar içinde prostat kanserine benzer özellikte hücre proliferasyonları gözlenir. Ancak, invaziv kanserden farklı olarak bu lezyonda neoplastik transformasyon epitele sınırlıdır (37).

İnvaziv prostatik adenokarsinomda, temel olarak glandüler yapıların görünümü ve nükleer özelliklerine bakılır. İyi diferansiye tümörlerde neoplastik glandüler yapılar daha düzenli izlenirken, yüksek dereceli kanserde ise glandüler yapıların yerleşimi karışık ve kaotik şekildedir. Ayrıca invaziv prostat adenokarsinomunda bazal hücrelerin saptanmaması önemli bir belirleyici özellik olarak kabul edilmektedir. İnvaziv adenokarsinomda, neoplastik bezlerde nükleer atipi, perinöral invazyon, kollajenöz mikronodüller, glomerüloid intraglandüler projeksiyonlar gözlenen diğer histopatolojik özelliklerdir (38-39).

Prostat kanserinde anahtar onkogenik faktör MYC aşırı ekspresyonudur. Bunun dışında yapılan çalışmalarda ETS gen düzenlemeleri (en sık izlenen TMPRSS2-ERG) ve SPOP, FOXA1 deki epigenetik düzenleyicilerdeki mutasyonlar, PTEN, TP53, BRCA2, NKX3.1, CDKN1B, ATM mutasyonları ve çok sayıda DNA metilasyon değişiklikleri izlenmiştir (40)

4.2.3.Prostat Kanserinin Klinik Bulguları

PSA taramasının yaygın olarak uygulanmadığı dönemlerde, prostat kanseri genellikle ileri evrelerde teşhis edilirken, günümüzde ise daha sık olarak erken evrelerde tespit edilmektedir.

Prostat kanseri asemptomatik seyredebileceği gibi bazen erken evrelerde bile semptomatik olabilir. Prostat bezindeki büyüme mesane boynunun obstrüksiyonuna yol açarak sıkışma, dizüri, idrar sıklığında artma, noktüri, idrar yapmada zorluk, üriner retansiyon gibi işleme disfonksiyon semptomlarına neden olabilir (41). Hematüri ve hematospermi nadir görülen semptomlar olup, genellikle lokal invazyona bağlı gelişir. Rektum invazyonu sonucu rektum kanserinin bulguları olan rektal kanama, konstipasyon, karın ağrısı ve diyare gibi semptomlar da gözlenebilir (42).

İleri evre prostat kanserinde ise lenf nodu, kemik ve visseral organ metastazı saptanabilir. En sık kemik metastazı vertebralar, kostalar, pelvis, femur ve omuz eklem kemiklerinde izlenir. Vertebralar içerisinde ise en sık lomber ve torakal vertebraları tutar (43). Metastazların %71'i osteoblastik, %13'sü miks ve %16'ü osteoklastik tiptedir (44). Akciğer, karaciğer ve sürrenal bezler ise en sık metastaz yaptığı solid organlardır. Nadir de olsa bazı hastalarda paraneoplastik sendrom ve hematolojik komplikasyonlar da izlenebilir (45).

4.2.4.Prostat Kanserinde Tanı ve Evreleme

Prostat kanserinde doğru bir tanı ve evreleme, prognozun belirlenmesi ve etkili tedavi planının oluşturulması için hayati öneme sahiptir. Prostat kanserinde en yaygın kullanılan ilk basamak tanı yöntemleri arasında rektal muayene, serum PSA ölçümü ve transrektal

ultrasonografi (TRUS) yer alırken, kesin tanı için görüntüleme yöntemleri ile birlikte doku biyopsisi kullanılmaktadır. (46,47).

Rektal muayene prostat kanseri tanısında ilk başvuru olan tanı yöntemidir. Prostat kanserleri çoğunlukla periferik zondan kaynaklandığı için rektal muayene ile nodül ve sertlik şeklinde saptanabilir. Her ne kadar tanıda kullanılsa da prostat kanseri evrelemesinde rektal muayene kullanılmamaktadır. Rektal muayene ile sertlik saptanan hastalara prostat biyopsi uygulanarak kesin tanı konulur (47).

Serum PSA düzeyine bakılması ilk olarak 1986 yılında asemptomatik prostat kanseri vakalarını tespit etmek için kullanılmıştır. Ancak erkeklerde rutin serum PSA ölçümleri, prostat kanseri insidansında hızlı bir artışa yol açmıştır (48).

Serum PSA taramaları ile hastalığın erken tespiti sağlanarak prostat kanserinde sağkalım süreleri önemli ölçüde uzamış olsa da düşük riskli hasta grubunda gereksiz invaziv işlemlere de neden olmuştur (48,49). Bu nedenle Amerikan Kanser Derneği serum PSA düzeyine orta riskli erkeklerde 50 yaş, yüksek riskli erkeklerde ise 40 yaşından itibaren bakılmasını önermektedir (50).

Serum PSA seviyesinin normal değeri 0-4 ng/ml arasındadır. Serum PSA düzeyinin BPH'ya sekonder olarak yaşla birlikte artması beklenir. Yapılan çalışmalarda BPH'deki serum PSA düzeyindeki yükselmenin transizyonel zonun boyutu ile orantılı olduğu saptanmıştır (48).

Prostat kanserinin kesin tanısı biyopsi ile konulur. Serum PSA yüksekliği ve anormal rektal tuşe bulguları prostat biyopsisi için öncelikli endikasyonlardır (51). Transrektal ultrason ya da manyetik rezonans görüntüleme eşliğinde biyopsi yapılır (48).

Serum PSA düzeylerinin zaman içinde değişmesi nedeniyle değerlendirmenin daha doğru yapılabilmesi için PSA hızı ve PSA ikiye katlanma zamanı gibi kavramlar oluşturulmuştur. PSA hızı tahmin edilen bir değerdir ve ng/ml/yıl cinsinden verilir. PSA ikiye katlanma zamanı ise PSA değerinin ikiye çıkması için gereken zamanı ifade eder. PSA hızı ve PSA ikiye katlanma zamanı için çok sayıda farklı yöntem önerilmesi nedeniyle hesaplanması zor olabilir. Ayrıca bu hesaplama yöntemleri arasında değerler büyük farklılıklar gösterebilmektedir (52).

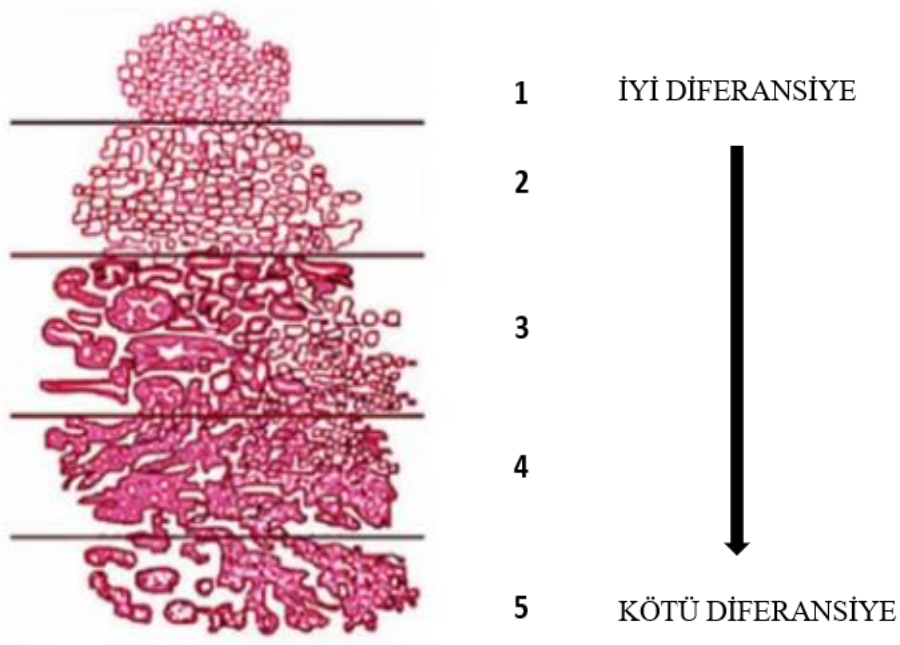
Tedavi sonrası yükselen serum PSA değerleri hastalığın nüksünü gösterdiğinden PSA değerindeki artış oranının prognostik değeri olup olmadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri de RT sonrası nüks saptanan hastaların PSA ikiye katlanma zamanı süresi ile hastalık mortalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmadır. Bu çalışmaya göre PSA ikiye katlanma zamanı 12 aydan uzun olanlarda mortalite oranı %10 iken PSA ikiye katlanma zamanı 12 aydan kısa olanlarda %50 olarak bulunmuştur (53).

Ayrıca PSA kinetiğinin nüks sonrası tedavi kararlarının verilmesinde faydalı olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur. Moul ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada radikal prostatektomi sonrası nüks gelişen hastalarda erken dönemde başlanan androjen deprivasyon tedavisi ile metastaz gelişme ihtimali analiz edilmiştir. Erken tedavinin yalnızca Gleason derecesi veya kısa PSA ikiye katlanma zamanı açısından yüksek riskli hastalarda daha etkili olduğu bulunmuştur (54).

Kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarında, kısa PSA ikiye katlanma zamanı kötü prognoz ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada KT tedavisi altında hastaların PSA ikiye katlanma süreleri analiz edilmiş ve PSA ikiye katlanma zamanı 45 günden kısa olanlarda ortalama sağkalım 16.5 ay iken PSA ikiye katlanma zamanı 45 günden uzun olanlarda 26.0 ay olarak izlenmiştir (55).

Gleason skoru, Donald Gleason tarafından oluşturulan ve prostat kanserinde kullanılan histopatolojik skorlama sistemidir. Gleason skoru, tümör içerisindeki hücrelerin mimarisine ve diferansiyasyon derecesi gibi faktörlere bağlıdır. Yapılan histopatolojik incelemede glandüler doku ne kadar az ise gleason skoru o kadar yüksek olur. Gleason skoru 1 ile 5 arasında değişir. Gleason skoru 1'de normal bezle benzer görünüm izlenirken, gleason skoru 5'de ise herhangi bir glandüler dokuya rastlanmaz, tümüyle displastik hücreler görülür (56, Şekil5).

Gleason skoru doku içerisinde en baskın iki sayının toplamıdır. Yani gleason skoru 3+4 ise baskın olan 3, ikinci baskın ise 4'tür. Sonuç olarak yüksek Gleason skoru tümörün daha agresif olduğunu, kötü diferansiyasyona sahip olduğu ve prognozun daha kötü olacağını gösterir. Gleason skoru prostat malignitelerinin prognozunu belirlemede önemlidir ancak tek başına yeterli değildir (56,57).



Şekil 5. Gleason Skoru (58)

2014 yılında yapılan Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Konferansında Gleason skorlama sistemine ek olarak bu skora dayalı derecelendirme yapılması önerilmiştir. Derece I' de 6 ve daha düşük puanlar, Derece II'de 7 (3+4), Derece III'te 7 (4+3), Derece IV'te 8 (4+4) ve Derece V'te ise 9 ve 10 olarak sınıflandırılmıştır (59) (Tablo 1).

ISUP DERECEŚİ	GLEASON SKORU
I	6 (3+3)
II	7 (3+4)
III	7 (4+3)
IV	8 (4+4), (3+5), (5+3)
V	9-10 (4+5), (5+4), (5+5)

Tablo 1. ISUP dereceleri ve Gleason Skorları (60)

Prostat kanserinde Gleason skoru dışında AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM evreleme sistemi de yaygın olarak kullanılmaktadır. Prostat kanserinde klinik (cTNM) ve patolojik (pTNM) evrelendirme yapılır (61, Tablo 2).

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC:American Joint Committee on Cancer) 2017 TNM Sınıflaması			
Klinik		Patolojik	
T Kategorisi		T Kategorisi	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez	T2	Tümör prostat ile sınırlı
T0	Primer tümör bulgusu yok	T3	Kapsül dışı yayılım var
T1	Palpe edilemeyen veya görüntüde saptanamayan tümör	T3a	Kapsül dışı yayılım var; tek veya çift taraf veya mesane boynunda mikroskopik invazyon
T1a	Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5'inden azında	T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T1b	Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında	T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör adele ve perivik duvara infiltre
T1c	İğne biyopside saptanan tümör var (bir veya iki lobda), palpe edilen tümör yok	N Kategorisi	
T2	Tümör palpe ediliyor, prostat ile sınırlı	Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
T2a	Bir lobun yarısından az	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
T2b	Bir lobun yarısından fazla	N1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
T2c	Her iki lobda tümör var	M Kategorisi	
T3	Kapsül dışı yayımlı tümör var, fiks değil	M0	Uzak metastaz yok
T3a	Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf	M1	Uzak metastaz var
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf	M1a	Bölgesel olmayan lenf nodları
T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör adele ve perivik duvara infiltre	M1b	Kemik metastazı
		M1c	Kemik dışı uzak organ metastazı

Tablo 2. AJCC 2017 TNM Sınıflaması (61)

Prostat kanserinde rekürrens, progresyon ve mortalite risklerini tahmin etmek önemlidir. Bu nedenle, tedavi öncesi değerlendirme amacıyla D'Amico ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir risk sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Bu risk sınıflandırmasında, PSA seviyesi, Gleason skoru ve tümörün yayılım derecesi (T evresi) gibi faktörler kullanılarak hastaları düşük, orta veya yüksek risk gruplarına ayırmaktadır. D'Amico risk sınıflandırması, yaygın olarak kullanılan etkili bir ilk risk değerlendirme aracı olarak kabul edilmektedir (8, Tablo3).

D'Amico risk sınıflaması			
Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA <10 ng/ml ve GS <7 (ISUP grad 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya GS 7 (ISUP grad 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/ml veya GS >7 (ISUP grad 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA Herhangi GS (Herhangi ISUP grad) cT3-4 veya cN+
Lokelize			Lokal İleri
GS: Gleason skor, ISUP: International society for urological pathology, PSA: Prostat spesifik antijen, c:Klinik			

Tablo 3. Prostat kanseri D'Amico risk sınıflaması (8)

4.2.5. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri

4.2.5.1. Transrektal Ultrasonografi

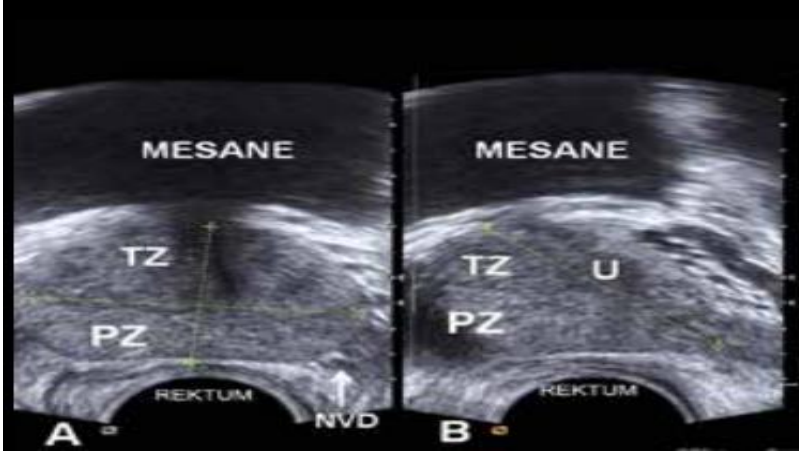
Pelvik US de kabaca prostat boyutu ölçülebilir ancak detaylı bir görüntüleme yapılamaz. Transrektal US (TRUS) ile prostat bezinin boyutu, volümü, konturları ve zonal anatomisi değerlendirilebilir (Şekil 6). TRUS'un hızlı, pratik ve maliyet açısından kısmen avantajları bulunmasına rağmen, özgüllüğü uygulayan kişiye bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (62). Prostat kanserinde daha çok biyopsiye ve lokal tedavilere kılavuzluk yapmak için kullanılmaktadır. Prostat kanseri genellikle ultrason görüntülemelerinde hipoekoik olarak gözlenirken, yaklaşık olarak %30'u izoekoik ve %1'i hiperekoik görünümde izlenmektedir (63).

Prostat kapsülünün düzensiz görülmesi ve kapsülü aşan lezyonların olması durumunda ekstrakapsüler yayılımı akla getirmelidir. TRUS eşliğinde yapılan biyopsi sonucu negatif olduğunda bile, kanser tanısı tamamen dışlanamamaktadır (64,65).

Prostat kanseri neovaskülarizasyonu yüksek bir tümör olduğundan vasküler yapıların değerlendirilmesinde kontrastlı US görüntüleme de kullanılabilir. Bu yöntemde kullanılan mikrokabarcıklar ile incelemenin duyarlılığının artması sağlanır (65). Yapılan bir çalışmada kontrastlı US ile gri skala US eşliğinde yapılan biyopsi sonuçları karşılaştırılmış ve kontrastlı US ile yapılan biyopsilerin tanısal doğruluğunun daha yüksek olduğu bulunmuştur (66).

Elastografi tekniği ile prostat bezinin elastisitesi ve sertliğine bakılır. Sertliği artmış bölgelerde malignite riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (67, 68).

Farklı tanısal yaklaşımlara rağmen, prostat kanseri tanısında transrektal ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirilen biyopsi, altın standart olarak kabul edilmektedir (69). Prostat kanserlerinin yaklaşık %85'inde multipl odakta izlenmesi nedeniyle biyopsilerde ortalama 10-12 örnek alınması önerilmektedir. Ancak artan biyopsi miktarı da komplikasyon riskinin artmasına neden olmaktadır (69,70, 71).



Şekil 6. TRUS’da prostat bezi görünümü, A. Aksiyel planda prostat bezi görünümü B. Sagittal planda prostat bezi görünümü (72)

4.2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi

Prostat bezinin anatomik yapısı ve patolojileri hakkında yeterli bilgi vermez. Bu nedenle bilgisayarlı tomografi (BT) nin prostat kanseri tanısında ve evrelemesinde duyarlılığı düşük olup yeri sınırlıdır (73). Ancak özellikle metastatik prostat kanserinde kemik, lenf nodu ve solid organ metastazlarının saptanmasında yararlıdır. BT ile litik ve sklerotik görünümdeki kemik metastazları saptanabilir (74).

4.2.5.3. Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleri (MRG) değerlendirilirken hastanın PSA değerleri, biyopsi sayısı ve yeri ve Gleason skoru, fizik muayene ve uygulanan tedavi hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir (75).

MRG’de T2A sekansı prostat anatomisini çok iyi gösterir. Prostat kanserinde periferik zonda T2A sekansında izlenen hipointens görünüm, prostatit gibi benign lezyonlarda da gözlemlendiğinden prostat kanserine spesifik değildir (76). Bu sebeple T2A sekansına ek olarak difüzyon ağırlıklı MR (DWI), dinamik kontrastlı MRG veya proton MR spektroskopisi (MRS) gibi en az iki fonksiyonel MR tekniğini barındıran Multiparametrik MR (Mp MR) tercih edilmektedir (47,77). Fonksiyonel MR teknikleri ile anatomiye değerlendirmede, tümör karakterizasyonu, tümör kanlanması ve dediferansiyasyonu göstermede yardımcı olur (47).

Prostat kanseri, normal prostat dokusuna kıyasla hızlı kontrast tutma ve hızlı washout özellikleri sergiler. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans (DWI) ile elde edilen apparent diffusion coefficient (ADC) haritaları, prostat kanserinin agresifliğinin değerlendirilmesinde

kullanılabilir. Yüksek ADC değerleri genellikle inflamasyon veya hiperplaziyi düşündürürken, prostat kanserinde normal prostat dokusuna göre daha düşük ADC değerleri izlenir ve bu değerler Gleason skorları ile ilişkilendirilir (78).

MR spektroskopisi (MRS) incelemesi prostat lezyonlarının metabolik özelliklerini göstererek incelemenin özgüllüğünü artırır (79). Prostat kanserinde MRS’de kolin değeri artar, sitrat değeri azalır. Bu sayede tümör agresifliğinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi ile rekürrensünün gösterilmesinde faydalı bir görüntüleme yöntemidir (47,80).

Mp MR eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin tanısız başarısı TRUS eşliğinde yapılan biyopsiye göre daha yüksektir (81). MRG eşliğinde yapılan biyopsi ile şüphelenilen alanlardan daha az sayıda girişim yapılabilir bu sayede daha az yan etki gözlemlenebilir (82).

Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliği (European Society of Urogenital Radiology; ESUR) tarafından Mp MR görüntülerinin değerlendirmesi ve raporlanmasını standartlaştırmak amacıyla 2012 yılında ‘Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi’ (Prostate Imaging Reporting and Data System; PI-RADS) adlı kılavuz geliştirilmiştir (47).

PI-RADS, 2014 yılında PI-RADS sürüm 2 (PI-RADS v2) olarak güncellenmiştir. PI-RADS v2, Mp MR raporlarını standartlaştırmak ve klinik-araştırma uygulamalarında patolojik korelasyonu sağlamak için “klinik olarak anlamlı kanser (KOAK)” tanımı geliştirilmiştir. KOAK, Gleason skoru 7 ve üstü (3+4 ve belirgin ancak baskın olmayan Gleason 4 komponentli), ve/veya 0.5 cc ve üstü hacimli ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserleri kapsamaktadır. İlk versiyondan farklı olarak, PI-RADS v2’de MRS değerlendirme sürecinden çıkarılmıştır. Ayrıca, PI-RADS v2’de periferik zon ve transizyonel zon için ayrı ayrı sekanslar tanımlanmış olup periferik zon için DWI, transizyonel zon için ise T2A sekans, primer belirleyici sekanslar olarak kabul edilmiştir. (83).

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti uzmanlarının geliştirdiği skora sistemine göre belirlenen lezyonların KOAK olma olasılığı hesaplanmaktadır. Her bir prostat glandı lezyonuna PI-RADS v2’ye göre 1’den 5’e kadar puan verilerek, Multiparametrik MR’deki T2A, DWI ve dinamik kontrastlı MR görüntüleri incelenerek KOAK olasılığı değerlendirilmektedir. Buna göre;

PI-RADS 1- Çok düşük-Klinik olarak anlamlı hastalık yüksek ihtimalle yok

PI-RADS 2- Düşük-Klinik olarak anlamlı kanser muhtemelen yok

PI-RADS 3- Orta-Klinik olarak anlamlı kanser olması şüpheli

PI-RADS 4- Yüksek-Klinik olarak anlamlı kanser olması muhtemel

PI-RADS 5- Çok yüksek-Klinik olarak anlamlı kanser olması kuvvetli ihtimal

PI-RADS 4 ve 5 skorlarına sahip lezyonlar için biyopsi önerilmektedir. PI-RADS 2 ve 3 skorlarına sahip lezyonlarda ise biyopsi önerisi, hastanın serum PSA düzeyi ve diğer klinik bulguları dikkate alınarak yapılır. PI-RADS skoru arttıkça, hem prostat kanseri hem de KOAK olma olasılığı artmaktadır (83).

4.2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi

Kanser görüntülemesinde anatomik görüntüleme yöntemleri temel yaklaşım olmasına karşın bu yöntemler ile kitlenin boyut ve morfolojisi hakkında bilgi elde edilir ancak lezyonların malign/benign ayrımı konusunda, rezidü bir kitlenin tümör dokusu içerip içermediği hakkında net bilgi sağlanamaz. Pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme ise tümör dokusundaki metabolik değişiklikleri ortaya koyarak benign/malign ayrımını daha iyi yapar (84).

PET, onkolojik hastalıklarda tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. PET ile glikoz metabolizması, yağ asidi metabolizması, aminoasit metabolizması, hücre proliferasyonu, hücre zarı metabolizması ve reseptör ekspresyonları gibi birçok hücresel olay hakkında bilgi sahibi olunur.

PET görüntülemenin temelinde pozitron yayan bir radyoizotop ile görüntülenmesi istenen kanser hücrelerini hedefleyen metabolik yolağı gösteren bir molekül bağlanarak oluşturulan radyofarmasötüğün sistemik yol ile vücuda verilmesi ve yeterli bir süre sonrasında görüntülerin alınmasıdır. Kanser hücreleri çoğunlukla normal hücrelere göre metabolik açıdan daha aktiflerdir. Tümör hücrelerinde proliferasyonun, reseptör miktarının artmış olması PET ajanları ile görüntüleme için uygun hedef oluşturmuştur (84).

PET, anatomik bilgiden kısıtlıdır; kas, barsak ve üreter gibi yapılarda izlenen fizyolojik nitelikteki aktivite tutulumları yanlışlıkla pozitif olarak değerlendirilebilir. Bunun önüne geçebilmek adına PET görüntülemeye düşük doz BT veya MR eklenmesi ile hem moleküler görüntülerin atenüasyon düzeltilmesi yapılmış hem de eş zamanlı morfolojik bilgi elde edilmiş olur (PET/BT veya PET/MR). PET/BT’de PET ve BT tarayıcıları yan yana eklenmiş şekilde olup ilk BT taraması yapılır ardından da PET taraması gerçekleşir. (84).

PET görüntülemesinde pozitron yayarak bozunan radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Pozitron, radyoaktif atomun çekirdeğinden atıldıktan sonra doku içerisinde birkaç milimetre ilerleyerek karşılaştığı ilk elektronla çarpışarak (anihilasyon reaksiyonu) birbirine zıt yönde hareket eden 511 kiloelektron Volt (keV)’lik gama ışınlarına dönüşmektedir. Dokulardan yayılan gama ışınları PET dedektörleri tarafından saptanarak aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde görüntüler elde edilir. PET görüntülerinin değerlendirilmesinde tutulum olup

olmaması gibi görsel bir değerlendirmenin yanında tutulum saptanan bölgelerin Standardize Uptake Değeri (Standardized Uptake Value: SUV) hesaplanarak kantitatif değerlendirme de yapılmaktadır (85,86).

PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötiklerin çoğu siklotron adı verilen merkezlerde üretilir. Bu radyofarmasötiklerin yarı ömrü genellikle kısa olduğu için siklotronun PET cihazının bulunduğu merkeze yakın olması gerekmektedir. PET görüntülemesinde siklotronda üretilen Flor-18 (^{18}F), Karbon-11 (^{11}C), Nitrogen-13 (^{13}N) ile jeneratör sistemlerinden elde edilen Galyum-68 (^{68}Ga), Rubidyum-82 (^{82}Rb) sık kullanılan radyoizotoplardır. Moleküler görüntülemeye en çok kullanılan radyoizotop ise ^{18}F 'dir (85).

Prostat kanserinde en sık kullanılan moleküller ise florodeoksiglukoz (FDG), kolin, asetat, metionin, timidin, androjen analogları ve son yıllarda yeni üretilen prostat spesifik membran antijendir.

^{18}F -FDG, vücuda uygulandıktan sonra endojen glikoza benzer taşıyıcı moleküller aracılığı ile hücre içerisine alınır ve heksokinaz enzimi tarafından fosforile edilir. Daha fazla metabolize olamayan bu bileşik hücre içinde hapsolür ve görüntülemeye olanak sağlar. Dediferansiyasyon gösteren agresif malign prostat hücrelerinde daha fazla glikoz kullanıldığı için ^{18}F -FDG tutulumu daha fazla izlenmektedir (87).

PSMA, aslında glutamat karboksipeptidaz II olup, internal transmembran bir glikoproteindir (4). PSMA, fizyolojik olarak prostat bezi epitel hücrelerinde, böbrek proksimal tübülünde, sinir sistemi hücrelerinde, ince barsakta jejunal fırça hücrelerinde bulunduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca prostat kanserinin dışında renal hücreli karsinom, hepatosellüler karsinom, meme, akciğer, kolorektal kanserler gibi neovaskülarizasyon gösteren solid tümörlerde de eksprese edildiği saptanmıştır (88). PSMA, normal prostat dokusunda ve iyi huylu patolojilerinde düşük düzeyde saptanırken, prostat kanserinde ise çok daha yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir. PSMA ekspresyon seviyelerinin tümör agresifliği ve intratümöral anjiyogenez ile ilişkili bulunmuştur (5). Bu nedenle PSMA, prostat kanserinin tanısında ve tedavisinde ideal bir moleküler hedef olarak kullanılmıştır.

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks izlenen hastalarda odak saptama oranlarının yüksek olması sayesinde Avrupa Üroloji Birliği tarafından PSMA PET/BT'yi, A sınıfı Düzey 2b kanıtı, olarak önermektedir. (89.)

Prostat kanserinde en çok kullanılan evreleme sistemi AJCC tarafında oluşturulan klinikopatolojik TNM sistemidir (90). PET/BT, prostat dışı bölgelerin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu avantajı sayesinde, PSMA işaretli PET/BT ile moleküler görüntüleme TNM (miTNM) önerilmiştir. miTNM, prostat kanserinin lokal veya pelvik yayılımının varlığı,

konumu ve yaygınlığı, ekstrapelvik metastazların varlığı ve yeri hakkında standartlaştırılmış raporlama sağlar (91, Tablo4, Şekil7,8).

miTNM	Lokal Tümör (T)
miT0	Hem radikal prostatektomi hem de radyoterapi sonrası pelviste lokal nüksün olmaması
miT2	Organa sınırlı tümör
miT2u	Tümörün tek odakta izlenmesi
miT2m	Tümör çok odakta izlenmesi
miT3	Organa sınırlı olmayan tümör
miT3a	Sınırlı alanda ektrakapsüler uzanım
miT3b	Seminal vezikülde tutulum izlenmesi
miT4	Eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve pelvik duvar infiltrasyonu
miTr	Radikal prostatektomi sonrası lokal nüks varlığı
	Bölgesel Lenf Düğümleri (N)
miN0	Lenf nodu tutulumun olmaması
miN1a	Pelvik bölgede tek lenf nodu bölgesinde tutulumun olması
miN1b	Pelvik bölgede birden fazla lenf nodu bölgesinde tutulumun olması
	Uzak Metastaz (M)
miM0	Uzak metastaz yok
miM1	Uzak metastaz var
miM1a	Ekstrapelvik bölge lenf nodlarında metastaz
miM1b	Kemik metastazı
miM1c	Organ metastazı

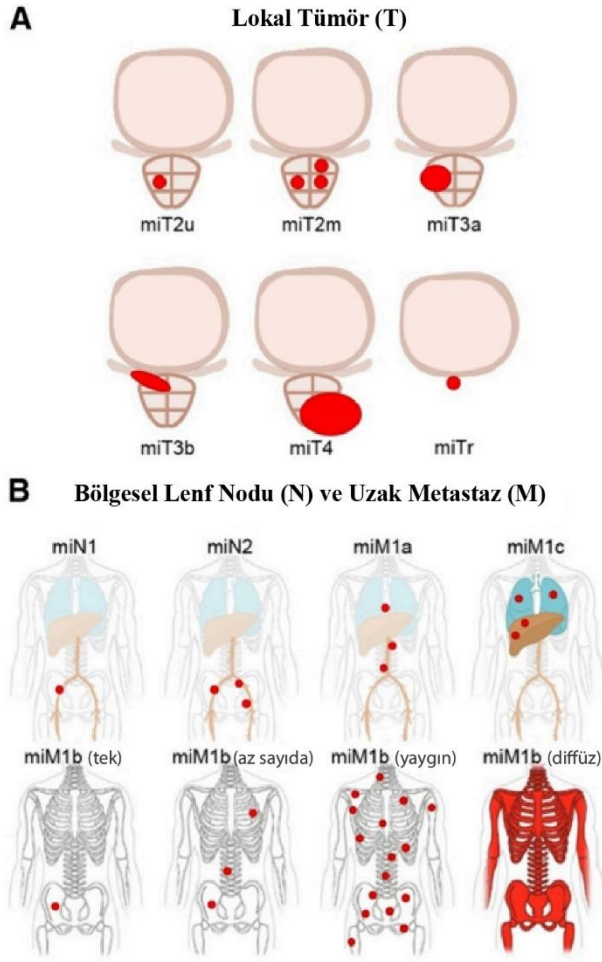
- T1 in histopatolojik şekilde tanımlanması nedeniyle klinikopatolojik TNM sistemi ile karışıklık yaşanmaması için miTNM evrelemesine dahil edilmemiştir.

Tablo 4. miTNM evrelemesi (91)

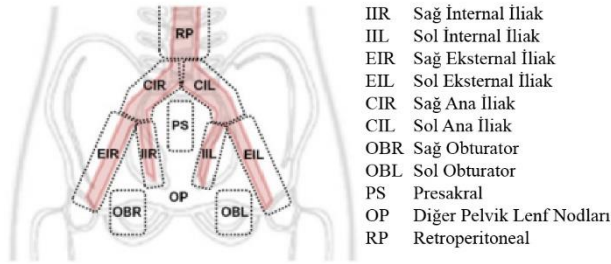
Klinik çalışmalara bakıldığında, metastatik lenf nodu sayısının fazla olması prognozu kötüleştirdiği ve sağkalımı ise önemli ölçüde kısalttığı gösterilmiştir (92,93).

Kemik metastazı, unifokal, oligometastatik, yaygın kemik metastazı veya yaygın kemik iliği metastazı şekilde alt kategorilere ayrılır. Oligometastatik kemik tutulumu için 3 veya daha az kemik lezyonu olması gerekir (94). Unifokal veya oligometastatik tutulum saptanması durumunda metastaz izlenen kemikler ayrıntılı bir şekilde mutlaka belirtilmelidir.

Kemik metastaz sayısı prognoz tayini ve tedavi seçeneğinin belirlenmesi açısından önemlidir (94,95,96). Örneğin, unifokal metastaz izlenmesi durumunda eksternal RT gibi daha lokal tedaviler uygulanabilirken, yaygın kemik metastazında kemoterapiler, radyonüklid tedaviler ön planda düşünülebilir (97,98,99).



Şekil 7. MiTNM lokal, lenf nodu ve metastaz evreleme sisteminin gösterimi



Şekil 8. Lenf nodlarının görsel diyagramı (91)

PSMA ekspresyonunun, tümör farklılaşmasıyla da ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (100-102). PSMA ekspresyonunun kaybı, dediferasyonun ve tümör heterojenitesinin göstergesi olabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (103,104).

Prostat Kanseri Moleküler Görüntüleme Standartlaştırılmış Değerlendirme (PROMISE) çalışması, PSMA PET/BT veya PET/MR görüntülerinin raporlanmasına ilişkin standartları özetlemektedir. Bu çalışmada PSMA PET/BT raporlanmasında miPSMA puanı önerilmiştir.

MiPSMA puanı; kan havuzu, karaciğer ve parotis bezindeki ortalama uptake göre tanımlanır. PSMA ekspresyonu yok ise skor 0, düşük ise 1, orta ise 2 ve yüksek saptanmışsa 3 olarak rapor edilir (Tablo 5). Özellikle bu skorlama radyonüklid tedavi için hasta seçiminde yardımcı olmaktadır. Skor 2 ve 3 lezyonlar, PSMA işaretli radyonüklid tedavisi için uygun kabul edilir (91).

Farklı PSMA ligandlarının biyodağılımları büyük ölçüde benzer olduğu için miPSMA skoru uygulanabilir görünmektedir. Sadece karaciğerden ekskrete olan PSMA ligandları için (¹⁸F-PSMA1007 gibi), kan havuzu ve tükürük bezinin uptake'i karaciğer yerine dalak ile karşılaştırılması önerilir (22).

MiPSMA skoru tek başına prostat kanserini teşhis etmek veya dışlamak için uygun bir skorlama değildir. Değerlendirme mutlaka klinik öyküsü ve diğer görüntüleme bulguları dikkate alınarak yapılmalıdır (91).

Puan	PSMA Ekspresyonu	PSMA uptake oranı
0	Yok	Kan havuzundan düşük
1	Hafif	Kan havuzundan yüksek, karaciğerden düşük
2	Orta	Karaciğerden yüksek parotis bezinden düşük
3	Yüksek	Parotis bezinden yüksek

Tablo 5. MiPSMA skoru (91)

4.2.5.5. Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi tüm nükleer tıp kliniğinde en sık uygulanan görüntüleme yöntemlerin başında gelmektedir. Maliyetinin düşük olması, kolay ve ulaşılabilir olması, tüm vücudun tek seansta görüntülenebilmesi ve duyarlılığının diğer konservatif görüntüleme yöntemlerine göre yüksek olması gibi avantajlara sahiptir.

Kemik sintigrafisinde fosfat grubu içeren radyofarmasötikler kullanılmakta olup, en sık Tc-99m metilendifosfonat (MDP) ve Tc-99m hidroksietilendifosfonattır (HEDP) tercih edilmektedir. Kullanılan radyofarmasötikler, kemikte aktif mineralizasyon ve remodelling alanlarında tutulum göstermekte olup özellikle hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar (105).

Kemik sintigrafisinin başlıca endikasyonu metastatik kemik odaklarının saptanması olup bunun dışında iskelet sisteminin primer ya da sekonder maligniteleri, metabolik kemik hastalıkları, romatolojik ve osteoartiküler enfeksiyonlar (osteomyelit, protez enfeksiyonları,

septik artirit, gibi), travmatik patolojiler (okült fraktür, stres fraktürü, psödöartroz vb.) diğer endikasyonları da bulunmaktadır (106).

Radyofarmasötik maddeler, yaklaşık olarak 500 MBq (300-740 MBq, 8-20 mCi) veya 8-10 MBq/kg dozunda intravenöz yolla uygulanır. Enjeksiyondan 4 saat sonra, verilen aktivitenin yaklaşık %60'ı kemiklerde tutulurken, bağlanmayan %34'lük kısım üriner yolla atılır ve %6'sı ise sistemik dolaşımında kalır (106). Optimal kemik/geri plan aktivitesi oranına yaklaşık olarak enjeksiyondan 2-3 saat sonra ulaşılır (105,106). Bu oran, görüntülerin mümkün olduğunca geç alınması ve hastanın iyi hidrasyonunun sağlanması ile artırılabilir.

Kemik sintigrafisi, planar tüm vücut görüntüleme, 3 fazlı dinamik protokoller ile bunlara ek olarak SPECT ya da SPECT/BT kullanılarak yapılabilir. Malignite taramalarında planar ve spot görüntüleme daha çok kullanılırken, enfeksiyon düşünülen durumlarda (osteomyelit, septik artirit vb.) 3 fazlı dinamik protokoller tercih edilir (106).

Normal bir kemik sintigrafisinde kemik yapılarında homojen ve simetrik şekilde radyofarmasötik tutulum izlenir. Yumuşak dokuların, böbreklerin ve mesanenin hafif vizüalizasyon göstermesi beklenir. Ayrıca sakroiliak eklemler, ağırlık taşıyan eklemler olmalarından dolayı diğer alanlara göre daha hiperaktif gözlenir. Çocuklarda ise uzun kemiklerde meta-epifizer alanlar hiperaktif izlenir (105-107).

Kemik sintigrafisinde yanlış pozitiflik veya negatiflik durumları, kullanılan radyofarmasötik maddenin özelliklerine, hazırlanma veya uygulanma yöntemine, görüntüleme protokolündeki hatalara veya cihazın teknik özelliklerine bağlı olabilir. Cihazın pik ayarının yapılmaması, kalibrasyon ve kalite kontrollerinin uygun olmaması gibi durumlarda artefaktların ortaya çıkmasına neden olabilir. Ekstravazasyon enjeksiyon sırasında en sık karşılaşılan bir durumdur ve bu da hem görüntülemeye artefakta hem de aksiller lenf nodlarında tutulumuna neden olur. Hastanın çekim esnasında hareket etmesi, üstündeki metalik cisimler ve radyoaktivitenin kontaminasyonu sıklıkla karşılaşılan hataların başında gelmektedir. SPECT/BT görüntülemesinde ise hasta hareketi, registration hataları ve hastaların üzerinde bulunan metalik cisimler nedeniyle meydana gelen artefaktlar ile yoğun mesane aktivitesi görüntülerin değerlendirilmesini olumsuz etkileyen faktörlerdir. Kullanılan kit oksidasyona duyarlı olduğundan dolayı viale hava girmemesine özen gösterilmelidir. Viale hava girmesi durumunda bağlanma oranı düşer ve serbest teknesyum oranı artar bu da tiroid bezi, tükrük bezleri ve mide tutulumunun gözlemlenmesine neden olur. Ayrıca jeneratör sağımı sırasında alimünyum oranının yüksek olması durumunda ise karaciğer ve dalakta radyofarmasötik tutulumu saptanır (108-110).

Kemik sintigrafisinde tüm vücut radyasyon dozu 0.01 rad/mCi olup kritik organ mesanenin aldığı doz ise 0.1-0.02 rad/mCi arasında değişmektedir. Kemik sintigrafisinin tüm

vücut dozu yaklaşık 4.2-5.3 mSv olarak bildirilmiştir. Ancak görüntülemeye SPECT/BT eklenmesi durumunda BT komponentinin özelliklerine göre tüm vücut dozuna ek olarak yaklaşık 4-10 mSv arasında değişen dozlar bildirilmiştir (106).

Prostat kanserinin en sık uzak metastaz kemiklere olup, bu metastazlar da genellikle osteoblastik özellik gösterir. Bu sayede Tc-99m MDP'nin metastaz bölgelerinde tutulmasına ve sintigrafide görünür hale gelmesine olanak sağlar. Üroloji kılavuzları kemik sintigrafisini orta-yüksek riskli hasta gruplarında ve semptomatik olan hastalarda kemik taraması için önermektedir. Kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan bu görüntüleme modalitesinin yüksek duyarlılığa sahip olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (111).

Kemik sintigrafisinin odak saptama başarısı hastanın PSA değerleri, lezyonun Gleason skoru ve klinik evresi tarafından etkilendiği kılavuzlarda ve yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (112). Kemik sintigrafisi prostat kanserinde evrelemede ve hasta izleminde rutin olarak kullanılmaktadır.

4.3. Prostat Kanserinde Biyokimyasal Nüksün Değerlendirilmesi

Prostat kanserinde radikal prostatektomi sonrası art arda bakılan serum PSA düzeyinin belirlenmiş bir eşik değerinin üzerinde olması ya da küratif radyoterapi (RT) sonrası ölçülebilen en alt seviyenin 2 ng/mL üzerinde olması durumu biyokimyasal rekürrens olarak tanımlanır (8). PSA, prostat kanseri tedavisi sonrasında biyokimyasal nüksün gösterilmesinde güvenilir bir biyobelirteçtir.

RP sonrası biyokimyasal nüks tespit edildiğinde prostat lojuna yönelik kurtarma RT tedavisi uygulanmasına karşın, hastaların yaklaşık yarısında metastatik hastalık izlenebilmektedir (8,9). Bu sebeple primer radikal tedavi sonrasında biyokimyasal nüks saptanması durumunda izole hastalık, oligometastatik hastalık (≤ 3 odak) ve yaygın metastatik hastalık (> 3 odak) ayrımının yapılması lokal ya da sistemik tedavi kararı açısından oldukça önemlidir (7).

Rekürren hastalık odağının erken tespiti hızlı ve etkin kurtarma tedavisinin başlatılabilmesi açısından önemlidir. Düşük PSA seviyelerinde (< 0.4 ng/mL) geleneksel görüntüleme yöntemleri metastatik hastalığı saptamada genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle biyokimyasal nüks saptanan hastalarda yeniden evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntülemesi diğer konvansiyonel yöntemlere göre daha başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (14,15,16,17).

PET/BT, fonksiyonel ve anatomik yapıyı aynı anda değerlendirebilen invaziv olmayan bir hibrit görüntüleme yöntemidir. PET/BT görüntüleme prostat kanserinin tanı ve

evrelemesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve yeniden evrelemesi amacıyla farklı tanısal duyarlılık ve özgüllüğe sahip birçok radyofarmasötik kullanılarak yapılmaktadır.

PSMA, prostat kanserinde yüksek oranda eksprese edilen bir glikoprotein olup ekspresyon yoğunluğu tümör agresifliği, metastatik hastalık ve hastalık rekkürrensi ile ilişkilidir. Son yıllarda PSMA PET/BT, prostat kanserinin primer evrelemesinde ve biyokimyasal nüks saptanan hastalarda yeniden evrelemesinde altın standart haline gelmiştir. İşaretli PSMA molekülleri ile yapılan PET/BT görüntülemesi BT, MRG ve kemik sintigrafisi gibi geleneksel görüntüleme yöntemlerinden daha iyi performans göstermiştir (17,113,114).

4.3.1. PET/BT Görüntülemede Kullanılan Radyonüklid Ajanlar

4.3.1.1. Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijen (⁶⁸Ga - PSMA)

⁶⁸Ga, Ge-68/Ga-68 jeneratör ürünü olup, yarı ömrü 67.63 dakikadır. ⁶⁸Ga, jeneratör ürünü olması sayesinde siklotron veya transfer gerektirmemesi sayesinde hazırlanması kolaydır (115). PET/BT görüntülemesi öncesinde açlık ve herhangi bir ilaç kesme şartı yoktur.

⁶⁸Ga-PSMA 1.8-2.2 MBq/kg (0.049-0.06 mCi/kg) doz intravenöz yoldan uygulanır. Görüntülemeye radyofarmasötik enjeksiyonundan yaklaşık 60 dk (50-100 dk) sonrasında başlanır. Ancak idrar aktivitesinden net olarak ayırt edilemeyen veya düşük PSMA tutulumu saptanan şüpheli odaklar bulunduğu, bu bölgeden ek görüntülemeler yapılarak tümör/geri plan aktivite oranının artması sağlanabilir (7).

⁶⁸Ga-PSMA fizyolojik olarak lakrimal bezler, tükürük bezleri, karaciğer, dalak, ince barsak, kolon ve böbreklerde tutulum izlenir. Ayrıca çölyak gangliyalarda düşük düzeyde ⁶⁸Ga-PSMA tutulumu izlenebilir (7).

Lezyonların fizyolojik tutulum alanlarına yakın olması, PSMA ekspresyonunun düşük olması ya da ekspresyonun olmaması, nöroendokrin diferansiasyon göstermesi ve boyutlarının küçük olması durumunda yanlış negatiflik gözlenebilir. İskelet sisteminde dejeneratif kökenli patolojiler ile sinir sisteminin, servikal, torakal ve abdominal bölgenin benign veya malign lezyonları yanlış pozitif şekilde değerlendirilebilir (7).

⁶⁸Ga-PSMA bileşikleri için ortalama efektif doz eşdeğeri 0.0169 mSv/MBq dir. Eşlik eden BT komponentinin özelliklerine göre yaklaşık 1-20 mSv arasında değişen dozlar bildirilmiştir (116).

4.3.1.2. F18-Florodeoksiglikoz (¹⁸F-FDG)

Flor-18 siklotronunda üretilen ve 109.7 dk gibi yarı ömre sahip PET radyofarmasötüğüdür. Günlük pratikte birçok molekülün işaretlenmesinde kullanılır. FDG ise glikoz analogudur. İntravenöz enjeksiyon sırasında glikoz gibi GLUT isimli taşıyıcı moleküller aracılığı ile hücre içine girer. Daha sonra heksokinaz enzimi ile fosforillenir ancak daha fazla metabolize olamaz ve hücre içinde kalır. FDG tutulumu hücrelerin glukoz kullanımı ile orantılı olarak izlenmekle birlikte kanser hücrelerinde de artmış GLUT ekspresyonu ve heksokinaz aktivitesi nedeniyle yüksek glukoz kullanımı söz konusudur. ¹⁸F-FDG PET/BT çoğunlukla kanserlerin tanısında, evrelemesinde, yeniden evrelemesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmakta olup duyarlılığı kanıtlanmış bir görüntüleme yöntemidir (117).

¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi öncesinde 4-6 saatlik açlık şartı vardır. Ayrıca parenteral nütrisyon ve glikoz içeren intravenöz mayiler de ¹⁸F-FDG enjeksiyonundan en az 4 saat önce kesilmesi gerekmektedir. İskelet kası uptake'in engellenmesi için hastalar çekimden 24 saat öncesinde ağır egzersizden kaçınmalıdır. Ayrıca kahverengi yağ doku tutulumunu en aza indirmek için hastaların çekime hazırlık aşamasında sıcak bir ortamda beklenmesi sağlanmalıdır (117).

¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi öncesinde hastaların plazma glukoz düzeyine bakılmalı ve plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dL'nin altında olması durumunda radyofarmasötik enjeksiyonu yapılmalıdır. Eğer 200 mg/dL'e eşit ya da daha yüksek saptandıysa çalışmanın güvenilirliği etkilenebileceği için çekim ertelenmelidir. Plazma glukoz düzeyini çekime uygun düzeye indirmek amacı ile insülin yapılabilir ancak uygulanacak insülin hızlı etkili olmalıdır ve ¹⁸F-FDG enjeksiyonundan en az 4 saat önce subkutan olarak yapılmalıdır. Eğer insülin enjeksiyonu ile ¹⁸F-FDG enjeksiyonu arasında en az 4 saat aralık olamayacak ise uygulanacak olan insülinin kas dokusunda ¹⁸F-FDG uptake artışına sebep olabileceği için bu uygulamadan kaçınılmalıdır. Hızlı etkili dışında olan regüler, kısa etkili, orta etkili ve uzun etkili insülin tipleri ¹⁸F-FDG PET/BT çalışmasının hemen öncesinde uygulanması önerilmez (117).

¹⁸F-FDG dozu, hastanın kilosuna ve kullanılan cihazın kalitesine göre değişkenlik göstermekte olup yaklaşık 259-555 MBq intravenöz yolla enjeksiyon yapılır. Görüntülemeye yaklaşık 60 dk sonra başlanır (117).

¹⁸F-FDG, fizyolojik olarak beyin, kalp, karaciğer, dalak, böbrekler, üriner sistem ve gastrointestinal sistemde tutulum gözlenir. Gastrointestinal sistemdeki uptake oranı hastalar arasında değişkenlik göstermekte olup oral antidiyabetik kullanımına bağlı olarak artış izlenmektedir. Waldeyer halkası, terminal ileum ve çekumdaki lenfoid dokularda FDG

tutulumu çoğu hastada görülmektedir. Çocuk ve genç hastalarda değişik oranlarda timusta tutulum gözlemlenebilir. Egzersiz sonrası ve serum insülin düzeyi yüksek olması durumunda çizgili kaslarda, özellikle kış aylarında genç hastalarda kahverengi yağ dokusuna ait fizyolojik tutulum saptanabilir (117).

Fizyolojik tutulum alanları dışında ve geri plan aktivitesinden yüksek tutulum gösteren lezyonlar pozitif olarak değerlendirilir. Fakat granülasyon dokusu, enfeksiyon ve inflamasyon, KT, RT ve granülosit koloni uyarıcı faktör yanlı pozitif tutulumlara neden olabilir.

¹⁸F-FDG için doz eşdeğerleri yetişkinlerde 0.019 mSv/MBq'dir (118). Eşlik eden BT komponentinin özelliklerine göre yaklaşık 1-20 mSv arasında değişen dozlar bildirilmiştir (119).

¹⁸F-FDG PET/BT birçok kanser türünde kullanılmakla birlikte prostat kanserinde glikoz metabolizması diğer kanser türlerine göre daha az izlenmektedir. Bu nedenle prostat kanserinde düşük düzeyde FDG tutulumu saptandığı ve prostat kanseri tanısında duyarlılığının düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak dedifensiyasyondan şüphelenildiğinde, yüksek riskli hastalarda, PSA yüksekliğinin olmasına karşın ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT de tutulumun düşük olduğu durumlarda faydalıdır. ¹⁸F-FDG PET/BT de tutulumun olması ve özellikle ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'ye göre yüksek saptanması hastalık prognozunun kötü olacağını bir göstergesidir (87).

4.3.1.3. F18- Prostat Spesifik Membran Antijen (¹⁸F-PSMA)

PSMA, normal prostat hücrelerinde eksprese edilen, karboksipeptidaz aktivitesine sahip tip II transmembran glikoproteinidir. PSMA normal prostat dokusu ve iyi huylu patolojilerinde düşük düzeyde izlenirken, prostat kanserinde daha yüksek oranlarda eksprese olur. Prostat kanserinde saptanan PSMA ekspresyonunun yoğunluğu, tümör derecesi ile pozitif korelasyon gösterir. Androjen yoksunluğu altında, metastatik ve kastrasyona dirençli kanserde ekspresyonu daha da artması sayesinde görüntüleme ve tedavi için uygun bir hedef haline gelir (120).

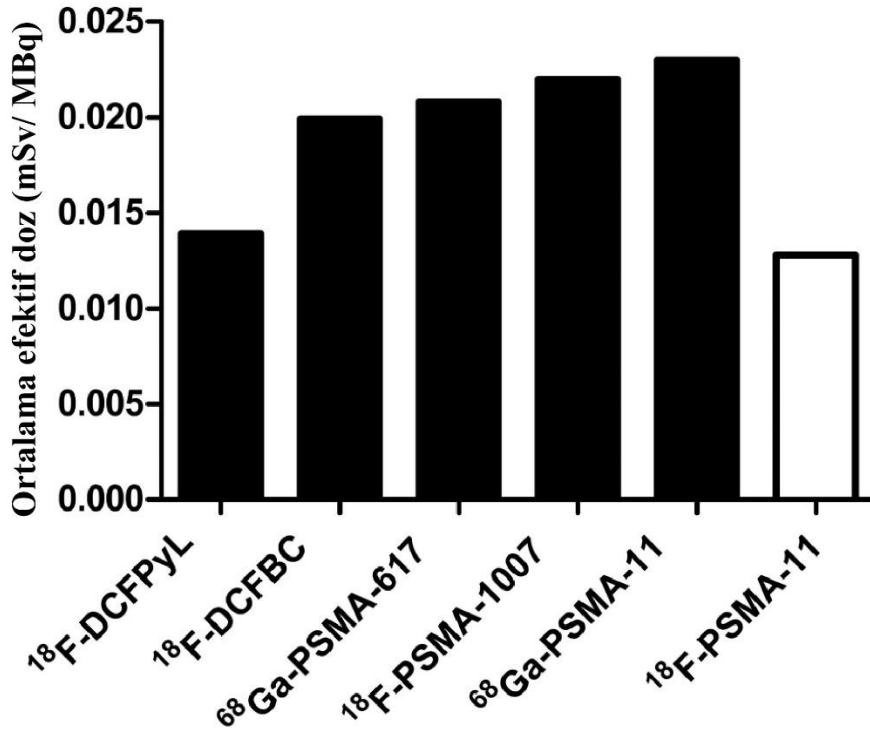
Kimyasal yapıları farklılık gösteren PSMA ligandları mevcuttur. Bu PSMA ligandları ⁶⁸Ga, ¹⁸F veya ⁶⁴Cu gibi farklı radyoizotoplarla etiketlenebilir. Klinik pratikte PSMA ajanlarının ¹⁸F ile işaretlenmesi uzun yarı ömür, düşük pozitron enerjisi ve yumuşak doku menzili sayesinde daha iyi görüntü kalitesi sunar (121-126). Ayrıca ¹⁸F-PSMA ile ⁶⁸Ga-PSMA karşılaştırma yapılan çalışmalarda ¹⁸F-PSMA'nın üriner ekskresyonunun olmaması sayesinde özellikle lokal relaplarda ve idrar yoluna yakın pelvik lenf nodu metastazlarında daha iyi tespit oranları olduğunu göstermektedir (127).

^{18}F , yarıömrü 109,8 dakika olan siklotron ürünüdür. Hasta başına 3-4 MBq/kg doz intravenöz enjeksiyon sonrası PET/BT görüntüleme 50-120. dk da yapılır (128-131).

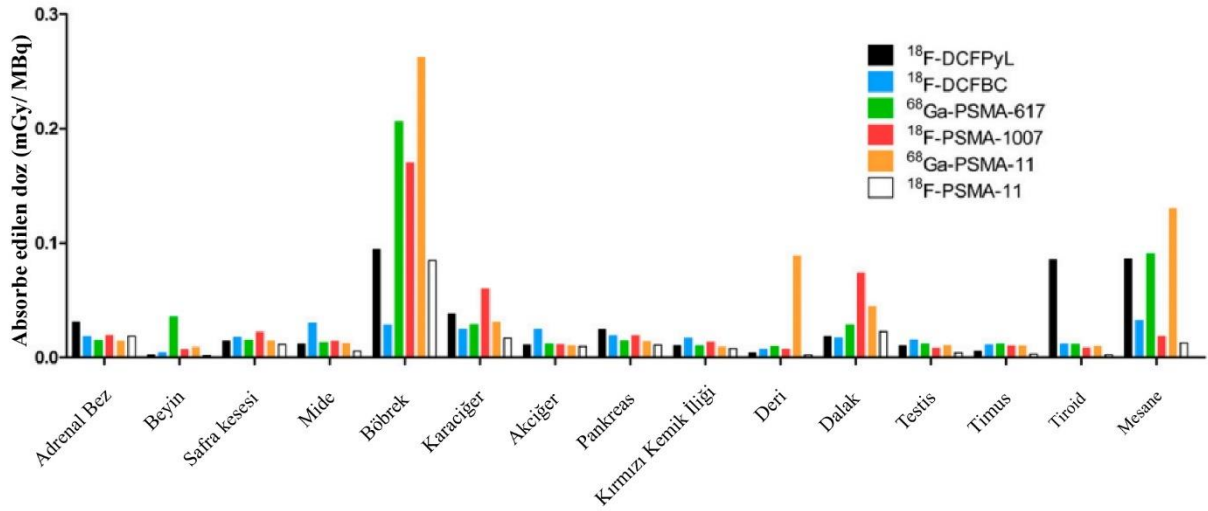
^{18}F -PSMA -1007, diğer ^{18}F -PSMA ligantlar arasında yüksek bağlanma verimi, daha iyi tümör uptake'i ve üriner ekskresyonunun olmaması sayesinde pelvisin daha net değerlendirilmesi gibi avantajlara sahiptir (132). ^{18}F -PSMA-1007'nin fizyolojik tutulum alanları karaciğer, safra kesesi, dalak, prostat bezi, böbrekler, mesane, tükürük bezleri, lakrimal bezler ve ince bağırsaktır (22).

^{18}F -PSMA bileşikleri için ortalama efektif doz eşdeğeri 0.022 mSv/MBq dir. 300 MBq ^{18}F -PSMA için efektif radyasyon dozu 6.6 mSv'dir (Şekil 9). Ayrıca yapılan çalışmalarda ^{18}F -PSMA bileşiklerinde organların aldıkları absorpsiyon dozları karşılaştırılmış olup en fazla absorpsiyon dozu böbrek ve mesaneye ait olduğu saptanmıştır (Şekil 10). Eşlik eden BT komponentinin özelliklerine göre yaklaşık 1-20 mSv arasında değişen dozlar bildirilmiştir (22).

Yapılan çalışmalarda ^{18}F -PSMA enjeksiyonuna ait hastalarda herhangi bir farmakolojik etki veya olumsuz bir olay bildirilmemiştir (22).



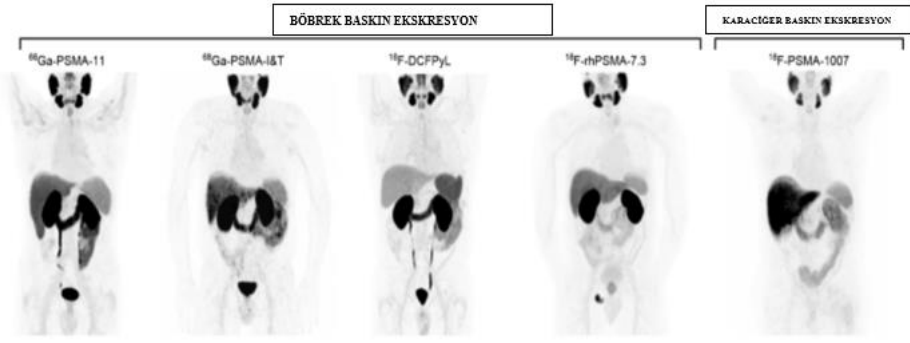
Şekil 9. PSMA ligandlarının karşılaştırılmalı efektif doz tablosu (22)



Şekil 10. PSMA ligandlarının organların aldıkları dozun karşılaştırmalı gösterimi (22)

¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT görüntüleme prostat kanserinin biyokimyasal nüks tespitinde oldukça değerli olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Giesel ve ark. yaptıkları çalışmada 251 hastanın 204'ünde ¹⁸F-PSMA PET/BT ile nüksü tespit etmişlerdir. Tespit oranları PSA \geq 2 için %94; 1<PSA<2 için %90.9; 0.5<PSA<1 için %74.5 ve 0.2<PSA<0.5 için %61.5 olup genel tespit oranını %80.2 olarak saptamışlardır (20). Sprute ve ark. 96 prostat kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmada ¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT'nin odak saptama duyarlılığı %81.7; özgüllüğü %99.6; pozitif prediktif değeri (PPV) %92.4 ve negatif prediktif değeri (NPV) %98.9 olarak bulmuşlardır (133).

SUVmax, PET/BT görüntülemesinde verilen radyofarmasötik maddenin malign doku tarafından uptake'ini ölçmek için yaygın olarak kullanılan parametredir (134). ¹⁸F-PSMA uptake'inin yüksek saptanması tümör dokusunun canlı olduğunu gösterir. Chandra ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PSA>20 ng/mL olan hastaların SUVmax değeri PSA<20 olan hastalara göre daha yüksek bulunmuş olup PSA ile SUVmax arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada Gleason skoru (GS) skoru> 7 olan hastaların SUVmax değeri GS \leq 7 olan hastalara göre daha yüksek izlenmiş ve GS ile SUVmax arasında da anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (135).

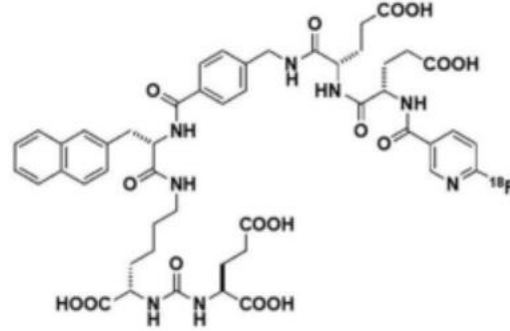


Şekil 11. ^{18}F - PSMA ve ^{68}Ga -PSMA fizyolojik tutulum yerleri(22)

4.3.1.3.1. ^{18}F -PSMA Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

^{18}F , yarıömrü 109.8 dakika olan siklotron ürünüdür. 511 keV enerjili anihilasyon ışınması yapar. ^{18}F -PSMA-1007'nin kapalı formülü $\text{C}_{49}\text{H}_{55}^{18}\text{FN}_8\text{O}_{16}$ olup, kimyasal formülü Şekil 12'de gösterilmiştir (136).

^{18}F -PSMA-1007



Şekil 12. ^{18}F - PSMA-1007'nin kimyasal formülü

4.3.1.3.2 ^{18}F -PSMA Kalite Kontrolü

Avrupa farmakopisi (EP) tarafından belirlenen standartlarının sağlanabilmesi için ^{18}F -PSMA-1007'nin renksiz veya hafif sarı renkli berrak çözelti şeklinde görünmeli ve pH değeri 4.5-8.5 arasında, yarıömrünün ise 105-115 dk arasında olması gerekmektedir. ^{18}F -PSMA-1007 içerisinde askorbik asit gibi stabilizatörler bulunabilir.

^{18}F 'in radyonüklid saflığı gama ışını spektrometrisi ile yapılır. Gama ışını spektrometrisine göre pik değeri 0.511 MeV ve 1.022 MeV dışında izlenmemelidir. Radyokimyasal saflık tayini için yapılan ince tabaka kromatografisinde (TLC) ^{18}F -PSMA-1007'nin saflığı minimum %91; ^{18}F 'in ise maksimum %95 olmalıdır. Kimyasal safsızlık için

PSMA-1007 için $\leq 0.1 V_{max}$, diğ er yabancı maddeler için $\leq 0.1 V_{max}$ ve etanol miktarı maksimum %10V/V olmalıdır. Sterilite testinin yapılmasında direk ekim methodu kullanılır. Bakteriyel endotoksin araştırılması LAL test yöntemi ile yapılır ve düzeyi 175/IU/mL'nin altında olmalıdır (136).

4.3.1.3.3. ¹⁸F-PSMA Fizyolojik Tutulum Alanları

¹⁸F-PSMA fizyolojik tutulum alanları ⁶⁸Ga-PSMA' ya benzer görünüm göstermekle birlikte ekskresyonunun hepatobiliyer olması nedeniyle karaciğ er ve safra kesesindeki tutulum ⁶⁸Ga-PSMA'ya göre daha belirgindir (22).

Lakrimal bezler, tükürük bezleri, karaciğ er, safra kesesi, dalak, böbrek, üreter, barsak, prostat bezi ve mesane de fizyolojik ¹⁸F-PSMA uptake'i izlenir. Ayrıca çölyak ganglionlarda da düşük düzeyde de olsa tutulum gözlenebilir (22).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif nitelikte ve tek merkezli olup, Etik Kurul onayı (İ05-278-22) alınmıştır. Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere bilgilendirilmiş onam formu sunulmuş ve her birinden onam alınmıştır.

5.1. Hasta Grubu

Haziran 2022- Haziran 2023 tarih aralığında prostat kanseri tanısı ile takip edilen ve biyokimyasal nüks saptanan 41 hasta çalışmaya dahil edilerek ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılmıştır.

Çalışmaya;

- 18 yaşından büyük erkek,
- Prostat kanseri tanısı ile tedavi edilen,
- PSA artışı saptanan,
- Bilgilendirilmiş onam veren hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya;

- 18 yaşından küçük olanlar
- Yeni tanı prostat kanseri hastaları ve tedavi yanıtı için yönlendirilen hastalar
- PSA artışı izlenmeyen,
- Bilgilendirilmiş onam vermeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

5.2. ¹⁸F-PSMA PET/BT Görüntüleme Protokolü ve Değerlendirme

¹⁸F-PSMA PET/BT görüntüleme öncesinde hastalardan ayrıntılı anamnez alınmış ve görüntü değerlendirmesini etkileyebilecek kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, daha önceki KT, RT, operasyon öyküsü, yakın zamanlı travma öyküsü vb. bilgiler kaydedilmiştir. Çekim öncesinde açlık şartı olmadığından açlık durumları sorgulanmamıştır.

¹⁸F-PSMA-1007, hastalara intravenöz yolla bolus şeklinde uygulanmış olup, uygulanan ¹⁸F-PSMA-1007 dozu 296 ile 359 MBq arasında değişmektedir. ¹⁸F-PSMA-1007 intravenöz olarak uygulandıktan sonra hastaların çekime kadar sessiz bir odada, mümkün olduğunca hareket etmeden istirahat etmesi sağlanmıştır. Tüm vücut radyasyon miktarının azaltılması ve görüntü kalitesinin iyileştirilmesi için hastalara oral veya iv yolla hidrasyon sağlanmış olup görüntüleme öncesinde mesanenin boşaltılması istenmiştir

¹⁸F-PSMA enjeksiyonu sonrasında görüntüleme süresi 45 ile 90 dakika arasında değişmektedir.

PET/BT görüntülemesi GE Healthcare PET/BT Discovery ST (Waukesha, Wisconsin, USA) cihazı ile yapılmıştır. Kollar baş üzerinde olacak şekilde kranyumdan uyluk ortasına kadar PET/BT görüntüleri alınmıştır. Görüntüler, PET üç boyutlu (3D) modda ve 3-4 dk/yatak olacak şekilde yapılmıştır. Anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltmesi için düşük doz BT protokolü uygulanmış olup hastalara intravenöz kontrast madde yapılmamıştır.

Çalışmaya katılan hiçbir hastada ¹⁸F-PSMA enjeksiyonu sırasında, görüntüleme süresince ve sonrasında olumsuz bir yan etki görülmemiştir.

Görüntüler lokal nüks, lenf nodu metastazı ve diğer organ metastazları açısından Nükleer Tıp alanında deneyimli uzmanlar tarafından değerlendirilmiştir. Tüm vücut görüntüleri lokal nüks, lenf nodu metastazı ve organ metastazı açısından görsel, SUVmax, Total tümör PSMA (TL-PSMA) ve PSMA total tümör volümü (PSMA TTV) gibi parametreler kullanılarak değerlendirme yapılmıştır.

Geri plan aktivitesinden daha yüksek olan ve fizyolojik tutulum ile ilişkili olmayan fokal ¹⁸F-PSMA-1007 uptake'ı patolojik tutulum lehine değerlendirilmiştir. Ayrıca PSMA işaretli PET/BT görüntülemesindeki tipik tuzaklar (örn. çölyak ve diğer gangliyonlarda tutulum, kırıklar ve dejeneratif değişiklikler) görüntüler değerlendirilirken dikkate alınmıştır.

5.3. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT Görüntüleme Protokolü ve Değerlendirme

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi öncesinde hastalardan ayrıntılı anamnez alınmış ve görüntü değerlendirmesini etkileyebilecek kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, daha önceki KT, RT, operasyon öyküsü, yakın zamanlı travma öyküsü vb. bilgiler kaydedilmiştir. Çekim öncesinde açlık şartı olmadığından açlık durumları sorgulanmamıştır

⁶⁸Ga-PSMA hastalara intravenöz yolla bolus şeklinde uygulanmış olup, uygulanan ⁶⁸Ga-PSMA dozu 92.5 ile 148 MBq arasında değişmektedir.

⁶⁸Ga-PSMA intravenöz olarak uygulandıktan sonra hastaların çekime kadar sessiz bir odada, mümkün olduğunca hareket etmeden istirahat etmesi sağlanmıştır. Tüm vücut radyasyon miktarının azaltılması ve görüntü kalitesinin iyileştirilmesi için hastalara oral veya iv yolla hidrasyon sağlanmış olup görüntüleme öncesinde mesanenin boşaltılması istenmiştir.

⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonu sonrasında görüntüleme süresi 45 ile 60 dakika arasında değişmektedir.

PET/BT görüntülemesi GE Healthcare PET/BT Discovery ST (Waukesha, Wisconsin, USA) cihazı ile yapılmıştır. Kollar başın üzerinde olacak şekilde kraniumdan uyluk ortasına

kadar PET/BT görüntüleri alınmıştır. Görüntüler, PET üç boyutlu (3D) modda ve 3-4 dk/yatak olacak şekilde yapılmıştır. Anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltmesi için düşük doz BT protokolü uygulanmış olup hastalara intravenöz kontrast madde yapılmamıştır.

Çalışmaya katılan hiçbir hastada ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonu sırasında, görüntüleme süresince ve sonrasında olumsuz bir yan etki görülmemiştir.

Görüntüler lokal nüks, lenf nodu metastazı ve diğer organ metastazları açısından Nükleer Tıp alanında deneyimli uzmanlar tarafından değerlendirilmiştir. Tüm vücut görüntüleri lokal nüks, lenf nodu metastazı ve organ metastazı açısından görsel, SUVmax, Total tümör PSMA (TL-PSMA) ve PSMA total tümör volümü (PSMA TTV) gibi parametreler kullanılarak değerlendirme yapılmıştır.

Geri plan aktivitesinden daha yüksek olan ve fizyolojik tutulum ile ilişkili olmayan fokal ⁶⁸Ga-PSMA uptake'i patolojik tutulum lehine değerlendirilmiştir. Ayrıca PSMA işaretli PET/BT görüntülemesindeki tipik tuzaklar (örn. çölyak ve diğer gangliyonlarda tutulum, kırıklar ve dejeneratif değişiklikler) görüntüler değerlendirilirken dikkate alınmıştır.

5.4. İstatistiksel Analiz

Prostat kanseri tanısı ile takip edilen ve biyokimyasal nüks saptanan 41 erkek ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılmış olup bu grup ile genel özellikleri benzer olan ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan 46 erkek hasta grubunun görüntüleme sonuçları karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler; nicel değişkenler için normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak ifade edilmiştir. Nitel değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. İki görüntüleme yöntemi için serum PSA düzeyleri ile lokal nüks, lenf nodu ve kemik metastazının saptaması arasındaki ilişki ROC analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiş ve analizlerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Versiyon 25.0 (IBM, Chicago,IL.) kullanılmıştır.

6. BULGULAR

Prostat kanseri tanısı ile takip edilen ve biyokimyasal nüks saptanan 41 erkek hastaya ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılmış olup bu grup ile genel özellikleri benzer olan ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan 46 erkek hasta grubunun görüntüleme sonuçları karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

6.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 87 erkek hastanın yaşları ortalaması 70.1±8.65 dir. Prostat biyopsisi ile tanı alan 87 hastanın 46'sına prostatektomi, 9'una da TUR-P operasyonu uygulanmıştır. 87 hastanın 69'unda biyopsi ya da operasyon sonrası yapılan patolojik incelemesinde saptanan Gleason skoruna ulaşılabilmiş olup bu hastaların Gleason skorunun ortalaması 7.82 dir. Tanı anında bakılan serum PSA düzeylerine 51 hastada ulaşılabilmiş olup bu hastaların PSA değerlerinin ortalaması 66.93 olarak hesaplanmıştır. Gleason skoruna ulaşılabilen 69 hastanın ISUP skorlarına bakıldığında 7'si I, 11'i II, 12'si III, 15'i IV ve 24'ü de V olarak değerlendirilmiştir. Gleason skoru ve tanı anındaki PSA değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde 7 hasta düşük risk, 25 hasta orta risk ve 38 hasta da yüksek risk grubunda yer almıştır. 17 hastanın PSA değerine ve Gleason skoruna ulaşamaması nedeniyle risk sınıflamasına dahil edilememiştir. Biyopsi veya operasyon sonrası prostat kanseri tanısı alan 87 hastaya kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi uygulanmış ya da tedavisiz takip edilmiştir. Kemoterapi uygulanan hasta sayısı 20, hormonoterapi uygulanan 47 ve radyoterapi uygulanan ise 35'tir. Radyoterapi uygulanan 35 hastanın 33'üne prostat lojuna, 1'ine kemiğe ve 1'ine de bölgesel lenf noduna verilmiştir. Hastaların tanımlayıcı özellikler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hasta sayısı (n)	87	
PET/BT Görüntüleme yöntemi		
F-18 PSMA PET/BT	41	
Ga-68 PSMA PET/BT	46	
Yaş (ort±SD)	70.1±8.65	(48-88)
Gleason Skoru (n)		
6	6	%6.89
7(3+4)	13	%14.9
7(4+3)	9	%10.3
8	15	%17.24
9	21	%24.13
10	3	%3.44
Belirlenemeyen	17	%19.54
Tanı Anındaki PSA(ng/ml)	66.93	(0.6-876)
Görüntüleme Anındaki PSA(ng/ml)	10.87	(0.04-183)
PSA İkiye Katlanma Zamanı(gün)	296.14	(9.13-6215.34)
ISUP (n)		
I	7	%8.04
II	11	%12.64
III	12	%13.79
IV	15	%17.24
V	24	%27.58
Belirlenemeyen	18	%20.6
Risk Grubu (n)		
Düşük	7	%8.04
Orta	25	%28.73
Yüksek	38	%43.67
Belirlenemeyen	17	%19.54
Operasyon (n)		
Radikal prostatektomi	46	%52.8
TUR-P	8	%9.19
Yok	33	%37.9
Ek Tedaviler (n)		
KT	20	%22.9
RT	35	%40.22
HT	47	%54.02
Yok	29	%33.3
Bilinmeyen	1	%1.14

Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

6.2. ¹⁸F-PSMA PET/BT Görüntülemesi Yapılan Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen ¹⁸F-PSMA PET/BT kolundaki 41 hastanın demografik özelliklerine ayrıca bakıldığında yaş ortalaması 68.58 ±9.23, Gleason skoru ortalaması 7.90±1.07, görüntüleme anında ortalama serum PSA düzeyleri 10.37±13.84, PSA ikiye katlanma zamanı ortalama 332.76±1071.27 gün olarak bulunmuştur. Ayrıca ISUP skorlarına bakıldığında 1'i I, 6'sı II, 4'ü III, 6'sı IV ve 12'si V olarak sınıflandırılmıştır. 41 hastanın 2'si düşük risk, 12'si orta ve 17'si yüksek risk grubundadır.

¹⁸F-PSMA PET/BT uygulanan 41 hastada lokal nüks, lenf nodu ve kemik metastazı saptama oranları ayrıca değerlendirilmiştir. ¹⁸F-PSMA PET/BT ile 16 (%39.0) hastada lokal nüks, 22 (%55) hastada lenf nodu pozitifliği ve 11 (%27) hasta da kemik metastazı saptanmıştır.

6.3. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT Görüntülemesi Yapılan Hastaların Genel Özellikleri

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT kolundaki 46 hastanın özelliklerine bakıldığında yaş ortalaması 71.47±7.97, Gleason skoru ortalaması 7.76±1.13, görüntüleme anında ortalama serum PSA düzeyi 11.30±28.17, PSA ikiye katlanma zamanı ortalama 263.48±473.06 gün olarak bulunmuştur. Ayrıca ISUP skorlarına bakıldığında 5'i I, 5'i II, 8'i III, 9'u IV ve 11'i V olarak sınıflandırılmıştır. 46 hastanın 5'i düşük risk, 13'ü orta ve 21'i yüksek risk grubundadır.

Her iki grubun demografik verileri arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiş olup karşılaştırılmalı bulgular Tablo 7'de verilmiştir.

	F-18 PSMA PET/BT	Ga-68 PSMA PET/BT	
Yaş (ort±SD)	68.58 ±9.23	71.47±7.97	<i>p=0.214</i>
Gleason Skoru (ort±SD)	7.90±1.07	7.76±1.13	<i>p=0.659</i>
ISUP (ort±SD)	3.36±1.37	3.46±1.39	<i>p=0.587</i>
Tanı anında serum PSA(ng/ml)	35.37±38.66	84.15±160.85	<i>p=0.438</i>
PET/BT görüntülemesi öncesinde serum PSA(ng/ml)	10.37±13.84	11.30±28.17	<i>p=0.280</i>
PSA ikiye katlanma zamanı(gün)	332.76±1071.27	263.48±473.06	<i>p=1.00</i>

Tablo 7. ¹⁸F -PSMA PET/BT ile ⁶⁸G a-PSMA PET/BT hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

6.4. ¹⁸F-PSMA PET/BT ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT Görüntülemelerinde Elde Edilen Bulguların Karşılaştırılmalı Değerlendirilmesi

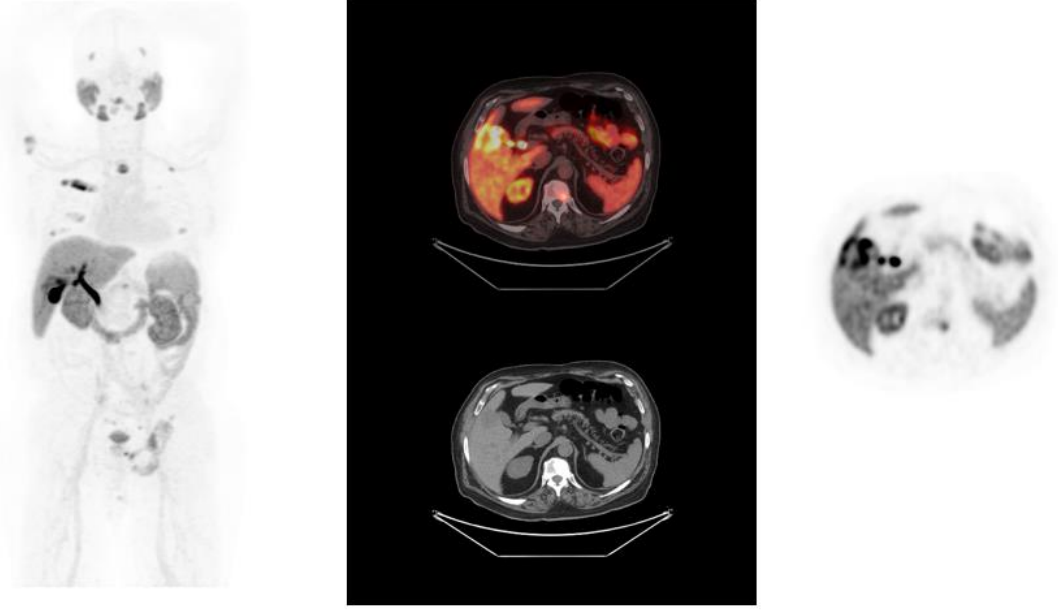
41 hastaya ¹⁸F-PSMA enjeksiyonu sonrası yaklaşık 45 ile 90 dakika arasında, 46 hastaya da ⁶⁸Ga-PSMA enjeksiyonu sonrasında 45 ile 60 dakika sonrasında tüm vücut PET/BT görüntülemeleri yapılmıştır. Yapılan görüntülemeler sonrasında toplamda 43 (%49.4) hastada prostat lojunda, 36 (%41.4) hastada lenf nodlarında, 21(%24.1) hastada kemiklerde ve 8(%9.2) hastada diğer organlarda pozitiflik saptanmıştır. Lenf nodu pozitifliği saptanan 36 hastanın 20 (%55.5)'sinde sadece pelvik bölgede, 5(%14)'inde pelvik bölge dışında, 11(%30.5)'inde de hem pelvik bölgede hem de pelvik bölge dışında lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Ayrıca solid organ pozitifliği saptanan 8 hastanın 2'sinde sürrenal bez, 2'sinde anal bölge, 2'sinde mesane, 1'inde karaciğer, 1'inde psoas kasında izlenmiştir. PET/BT bulguları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Lokal nüks (n)	43 (%49.4)
Lenf nodu (n)	36(%41.4)
Pelvik lenf nodu (n)	20(%55.5)
Pelvik bölge dışı lenf nodu (n)	11(30.5)
Pelvik ve pelvik dışı lenf nodu (n)	5(% 14.0)
Kemik (n)	21(%24.1)
Diğer organ (n)	8(%9.2)
Anal kanal	2(%25.0)
Sürrenal bez	2(%25.0)
Mesane	2(%25.0)
Karaciğer	1(% 12.5)
Psoas kası komşuluğu	1(% 12.5)

Tablo 8. PET/BT görüntülemeleri sonucunda elde edilen pozitiflik oranları

¹⁸F-PSMA PET/BT görüntüleme yapılan 41 hastada lokal nüks, lenf nodu ve kemik metastazı saptama oranları ayrıca değerlendirilmiştir. ¹⁸F-PSMA PET/BT ile 16 (%39.0) hastada lokal nüks, 22 (%55) hastada lenf nodu pozitifliği ve 11 (%27) hasta da kemik metastazı saptanmıştır. Ayrıca 4 (%9.7) hastada diğer organlarda patolojik aktivite birikimi saptanmış olup bu organlar karaciğer, anal kanal, mesane ve psoas kasıdır.

¹⁸F -PSMA PET/BT görüntülemesinde karaciğerde yoğun fizyolojik aktivite birikimi olmasına rağmen bir hastada karaciğer metastazı şeklinde raporladığımız hastaya PET/BT sonrasında biyopsi uygulanmıştır. Patolojisi prostat kanseri metastazı ile uyumlu gelmiş olup histopatolojik olarak da konfirme edilmiştir.



Şekil 13. ^{18}F PSMA PET/BT görüntülemesinde karaciğer metastazı saptanan hastaya ait görüntüler

^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntüleri yeniden değerlendirilen 46 hastada lokal nüks, lenf nodu ve kemik metastazı saptama oranlarına bakıldığında 27 (%58.6) hastada lokal nüks, 14 (%30.5) hastada lenf nodu pozitifliği ve 10 (%21.7) hastada da kemik metastazı gözlenmiştir. Ayrıca 4 (%8.6) hastada diğer organlarda patolojik aktivite birikimi saptanmış olup bu organlar karaciğer, anal kanal ve sürrenal bezdir.

İki çalışma lokal nüks, lenf nodu pozitifliği ve kemik metastazı saptamadaki başarıları yönünden karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde lokal nüks saptama başarısı bakımından iki görüntüleme protokolü arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.067$). Lenf nodu metastazı saptama başarısı bakımından ^{18}F -PSMA PET/BT'nin ^{68}Ga -PSMA PET/BT'ye istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü saptanmıştır ($p=0.028$). Kemik metastazı saptama başarısı bakımından iki görüntüleme protokolü arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.580$). Lenf nodlarının pelvik ve uzak lenf nodu olarak ayrı değerlendirildiğinde; ^{18}F -PSMA PET/BT ile 18/41, ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile de 13/46 hastada pelvik lenf nodlarında pozitiflik izlenmiş olup birbirlerine karşı istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük saptanmamış olsa da daha yüksek oranda lenf nodu pozitifliği gösterilmiştir. ($p=0.128$). Uzak lenf nodları ise ^{18}F -PSMA PET/BT ile 11/41, ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile de 5/46 hastada gösterilmiş olup iki görüntüleme protokolünün birbirlerine göre başarısı istatistiksel olarak anlamlılık sınırında

kalmıştır ($p=0.055$). İki görüntüleme protokolünün lokal nüks, lenf nodu ve kemik metastazı saptamadaki başarısının analizi Tablo 9’da gösterilmiştir.

	F-18 PSMAPET/BT	Ga-68 PSMAPET/BT	
Lokal nüks (n)	16	27	$p=0.067$
Pelvik bölge lenf nodu (n)	18	13	$p=0.128$
Pelvik bölge dışı lenf nodu(n)	11	5	$p=0.055$
Lenf nodu (n)	22	14	$p=0.028$
Kemik (n)	11	10	$p=0.580$
Diğer organ (n)	4	4	$p=1.00$

Tablo 9. İki görüntüleme yönteminin lokal nüks, lenf nodu ve kemik metastazı saptamadaki başarılarının karşılaştırılması

Görüntülemeleri yapılan 87 hastada lokal nüks, lenf nodu ve kemik metastazı varlığı SUVmax, PSMA TTV ve TL-PSMA değerleri hesaplanarak değerlendirilmiştir.

¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemelerinde lokal nüks için ortalama SUVmax değeri 6.1 ± 9.89 , ortalama TTV 3.64 ± 8.64 ve ortalama TL-PSMA 44.12 ± 180.48 olarak bulunmuştur. Lenf nodu pozitifliklerine bakıldığında en fazla pelvik bölge lenf nodlarında izlenmiş olup, ortalama SUVmax: 13.75 ± 13.12 , ortalama TTV 3.42 ± 4.6 ve ortalama TL-PSMA ise 30.31 ± 68.32 olarak hesaplanmıştır. Kemik lezyonlar daha çok pelvik bölgede yoğunlaşmış olup pelvik bölge kemik lezyonlarının ortalama SUVmax değeri 1.95 ± 6.95 , ortalama TTV 1.40 ± 4.66 ve ortalama TL-PSMA ise 6.26 ± 26.2 olarak hesaplanmıştır.

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemelerinde lokal nüks için ortalama SUVmax değeri $10,36\pm 18,08$, ortalama TTV 5.20 ± 7.02 ve ortalama TL-PSMA 38.68 ± 71.74 olarak bulunmuştur. Lenf nodu pozitifliklerine bakıldığında en fazla pelvik bölge lenf nodlarında izlenmiş olup, ortalama SUVmax: 14.12 ± 12.45 , ortalama TTV 2.53 ± 14.8 ve ortalama TL-PSMA ise 20.84 ± 64.95 olarak hesaplanmıştır. Kemik lezyonlar daha çok vertebralarda yoğunlaşmış olup vertebra kemik lezyonlarının ortalama SUVmax değeri 3.31 ± 11.36 , ortalama TTV 3.30 ± 10.20 ve ortalama TL-PSMA ise 33.76 ± 119.40 olarak hesaplanmıştır.

¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların çekim sırasında bakılan ortalama serum PSA değerleri 10.37 ± 13.84 olarak bulunmuştur. Lokal nüksün saptanabilmesi için PET/BT görüntülemesi ile eş zamanlı bakılan serum PSA düzeyi için kantitatif optimal değer ROC eğrisi ile hesaplanmıştır. ROC analizi sonucunda en uygun kesim noktası Youden Index değeri kullanılarak 6.82 olarak hesaplanmıştır (Tablo10).

AUC (%95)	KESME DEĞERİ	P DEĞERİ	SENSİTİVİTE	SPEŞİVİTE
0.764 (0.605-0.924)	6.82	0.005	50%	72%

Tablo 10. ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesinde lokal nüksün saptanabilmesi için PET/BT ile eş zamanlı bakılan PSA değerinin kesme değeri

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT yapılan hastaların görüntüleme sırasında bakılan ortalama serum PSA düzeyleri 11.30±28.17 olarak bulunmuştur. Pelvik lenf nodu metastazının saptanabilmesi için PET/BT görüntülemesi ile eş zamanlı bakılan serum PSA düzeyi için kantitatif optimal değer ROC eğrisi ile hesaplanmıştır. ROC analizi sonucunda en uygun kesim noktası Youden Index değeri kullanılarak 2.92 olarak hesaplanmıştır.

AUC (%95)	KESME DEĞERİ	P DEĞERİ	SENSİTİVİTE	SPEŞİVİTE
0.695 (0.543-0.846)	2.93	0.042	84%	63%

Tablo 11. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesinde pelvik lenf nodu metastazlarının saptanabilmesi için PET/BT ile eş zamanlı bakılan PSA değerinin kesme değeri

7. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada gelmektedir. Bu nedenle hastalığın tanısında ve takibinde görüntüleme yöntemleri önem arz etmektedir.

Prostat kanserinde prognozun belirlenmesi ve tedavi planının oluşturulması için doğru tanı ve evreleme büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla prostat kanserinin en yaygın kullanılan ilk basamak tanı yöntemleri arasında rektal muayene, serum PSA ölçümü ve transrektal ultrasonografi (TRUS) yer almaktadır. Bununla birlikte, kesin tanı için görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ve bu yöntemlerle birlikte alınan doku biyopsisi gerekmektedir.

Prostat kanserinde biyokimyasal rekürrens, radikal prostatektomi sonrası bakılan serum PSA seviyelerinin saptanabilir değerde olması ya da küratif radyoterapi sonrası ölçülebilen en düşük seviyeden 2 ng/mL yükselmesi olarak tanımlanmaktadır (8).

Primer radikal tedavi sonrasında biyokimyasal nüks tespit edilmesi durumunda izole hastalık, oligometastatik hastalık (≤ 3 odak) ve yaygın metastatik hastalık (>3 odak) ayrımı lokal ya da sistemik tedavi kararı açısından oldukça önemlidir (7).

Rekürren hastalık odağının erken dönemde tespiti, hızlı ve etkili kurtarma tedavisine başlanabilmesi için önem arz etmektedir. PSA, prostat kanseri tedavisi sonrasında biyokimyasal nüksün gösterilmesinde güvenilir bir biyobelirteçtir. Düşük PSA düzeylerinde (<0.4 ng/mL) geleneksel görüntüleme yöntemleri metastatik hastalığı saptamada genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle biyokimyasal nüks saptanan hastalarda yeniden evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntülemesi diğer konvansiyonel yöntemlere göre daha başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (14,15,16,17).

PET/BT, fonksiyonel ve anatomik yapıyı aynı anda değerlendirebilen invaziv olmayan bir hibrit görüntüleme yöntemidir. PET/BT görüntüleme prostat kanserinin tanı ve evrelemesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve yeniden evrelemesi amacıyla farklı tanısal duyarlılık ve özgüllüğe sahip birçok radyofarmasötik kullanılarak yapılmaktadır. Özellikle PSMA, prostat kanserinde yüksek oranda eksprese edilen bir glikoprotein olup ekspresyon yoğunluğu tümör agresifliği, metastatik hastalık ve hastalık rekürrensi ile ilişkilidir. Son yıllarda PSMA PET/BT, prostat kanserinin primer evrelemesinde ve biyokimyasal nüks saptanan hastalarda yeniden evrelemesinde altın standart haline gelmiştir. İşaretli PSMA molekülleri ile yapılan PET/BT görüntülemesi BT, MRG ve kemik sintigrafisi gibi geleneksel görüntüleme yöntemlerinden daha iyi performans göstermiştir (17,113,114).

Çalışmamızda prostat kanseri tanısı ile takip edilen ve biyokimyasal nüks saptanan 41 erkek ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılmış olup bu grup ile genel özellikleri benzer olan ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan 46 erkek hasta grubunun görüntüleme sonuçları karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Biyokimyasal nüks durumunda önceden kılavuzlarda BT, MRG gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri önerilmekteydi. Ancak bu görüntüleme yöntemlerinin küçük lezyonları tespit etme yetenekleri sınırlıdır ve düşük PSA düzeylerinde (<0.4 ng/mL) metastatik hastalığı saptamada genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle biyokimyasal nüks saptanan hastalarda yeniden evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntülemesi diğer konvansiyonel yöntemlere göre daha başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Eiber ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada biyokimyasal nüks izlenen 248 hastaya ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT yapılmış ve ortalama PSA değeri 1.99 ng/mL iken %89.5 oranında, PSA <0.5 ng/mL olduğunda ise %57.9 oranında nüks tespit ettiklerini bildirmişlerdir (14).

Benzer şekilde Afshar-Oromieh ve ark. tarafından prostatektomi, radyoterapi, ADT tedavileri uygulanan 319 hasta biyokimyasal nüks açısından incelenmiş. Biyokimyasal nüks oranını PSA 1.1–2.0 ng/mL olduğunda %71, PSA'nın 0.5-0.21 ng/mL olduğu durumlarda %50 ve PSA < 0.2 ng/mL olduğunda %47.1 olduğunu bulmuşlardır (16).

Fendler ve diğerleri, biyokimyasal nüks saptanan prostat kanserli 635 erkek üzerinde yaptığı prospektif çalışmada serum PSA değeri arttıkça tespit oranı arasında doğrudan bir korelasyon olduğu bulunmuştur: <0.5 ng/mL için %38, 0.5-1.0 için %57, 1.0-2.0 ng/mL için %84, 2.0-5.0 ng/mL için %86 ve ≥5.0 ng/mL için %97 oranında tespit oranları bildirilmiştir (9).

¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT görüntüleme prostat kanserinin biyokimyasal nüks tespitinde oldukça değerli olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Giesel ve ark. yaptıkları çalışmada 251 hastanın 204'ünde ¹⁸F-PSMA PET/BT ile nüksü tespit etmişlerdir. Tespit oranları PSA ≥ 2 için %94; 1<PSA<2 için %90.9; 0.5<PSA<1 için %74.5 ve 0.2<PSA<0.5 için %61.5 olup genel tespit oranını %80.2 olarak saptamışlardır (20).

Sprute ve arkadaşlarının 96 prostat kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmada ¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT'nin lezyon saptama duyarlılığı %81.7; özgüllüğü %99.6; pozitif prediktif değeri (PPV) %92.4 ve negatif prediktif değeri (NPV) %98.9 olarak bulmuşlardır (133).

Çalışmamızda PET/BT ile eş zamanlı PSA değeri ile ¹⁸F-PSMA PET/BT odak saptama oranları <0.5 ng/mL için %15.6, 0.5-2 ng/mL için %18,8 ve >2 ng/mL için %65.6 olarak bulunmuştur. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ise <0.5 ng/mL için %8.6, 0.5-2 ng/mL için %22.9 ve >2 ng/mL için %68.6 olarak izlenmiştir. Çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde PET/BT

görüntülemesi ile eş zamanlı bakılan PSA değerinin yüksekliği ile odak saptama oranlarının arttığı gözlenmiştir.

Tedavi sonrası yükselen serum PSA değerleri hastalığın nüksünü gösterdiğinden PSA değerindeki artış oranının prognostik değeri olup olmadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri de RT sonrası nüks saptanan hastaların PSA ikiye katlanma zamanı süresi ile hastalık mortalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmadır. Bu çalışmaya göre PSA ikiye katlanma zamanı 12 aydan uzun olanlarda mortalite oranı %10 iken PSA ikiye katlanma zamanı 12 aydan kısa olanlarda %50 olarak bulunmuştur (53). Çalışmamızın takip sürelerinin kısa olması nedeniyle çalışma süresince hiçbir hasta hayatını kaybetmemiş olup mortalite ile risk faktörleri arasında ilişki incelenememiştir.

Kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarında, kısa PSA ikiye katlanma zamanı kötü prognoz ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada KT tedavisi altında hastaların PSA ikiye katlanma süreleri analiz edilmiş ve PSA ikiye katlanma zamanı 45 günden kısa olanlarda ortanca sağkalım 16.5 ay iken PSA ikiye katlanma zamanı 45 günden uzun olanlarda 26.0 ay olarak izlenmiştir (55).

Çalışmamızın takip sürelerinin kısa olması nedeniyle çalışma süresince hiçbir hasta hayatını kaybetmemiştir. ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların Gleason skoru ortalaması 7.90±1.07, çekim anında ortalama PSA değeri 10.37±13.84, PSA ikiye katlanma zamanı ortalama 332.76±1071.27 gün olarak bulunmuştur. Ayrıca ISUP skorlarına bakıldığında 1'i I, 6'sı II, 4'ü III, 6'sı IV ve 12'si V olarak sınıflandırılmıştır. 41 hastanın 2'si düşük risk, 12'si orta ve 17'si yüksek risk grubundadır. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesinde gleason skoru ortalaması 7.76±1.13, çekim anında ortalama PSA değeri 11.30±28.17, PSA ikiye katlanma zamanı ortalama 263.48±473.06 gün olarak bulunmuştur. Ayrıca ISUP skorlarına bakıldığında 5'i I, 5'i II, 8'i III, 9'u IV ve 11'i V olarak sınıflandırılmıştır. 46 hastanın 5'i düşük risk, 13'ü orta ve 21'i yüksek risk grubundadır. Sonuç olarak PSA ikiye katlanma zamanı, gleason skoru, risk derecesi gibi faktörler ile mortalite arasında ilişki incelenememiştir.

SUVmax, PET/BT görüntülemesinde verilen radyofarmasötik maddenin malign doku tarafından uptake'ini ölçmek için yaygın olarak kullanılan parametredir (134). ¹⁸F-PSMA uptake'inin yüksek saptanması tümör dokusunun canlı olduğunu gösterir. Chandra ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PSA>20 ng/mL tespit edilen hastalarda SUVmax değeri PSA<20 olan hastalara göre daha yüksek bulunmuş olup PSA ile SUVmax arasında anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada GS> 7 olan hastaların SUVmax değeri GS≤ 7 olan hastalara göre daha yüksek izlenmiş ve GS ile SUVmax arasında da anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (135). Bizim çalışmamızda hem PSA değeri hem de GS ile

lokal SUV_{max} arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Hasta sayısının az olması ve hastaların hem PSA hem de GS'nin heterojen olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. ¹⁸F-PSMA PET/BT ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntüleme yöntemleri tespit oranları bakımından birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. Lengana ve ark. aynı hasta grubuna ¹⁸F-PSMA PET/BT ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT yaptığı prospektif çalışmada ¹⁸F-PSMA PET/BT ile daha fazla odak tespit ettiği bildirilmiştir (137).

Hoffmann ve ark. yaptığı çalışmada ¹⁸F-PSMA PET/BT ile %87.5, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile %88.9 oranında odak saptamışlardır. Radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal nüks izlenen hastanın dahil edildiği bu çalışmada ¹⁸F-PSMA PET/BT ile odak saptanabilmesi için optimal kesme PSA değerinin düzeyi 1.08 ng/mL olarak bulunmuştur (138).

Çalışmamızda da ¹⁸F-PSMA PET/BT ile %78.04, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ise %76.08 oranında pozitif odak saptanmış olup elde edilen veriler literatürde bildirilen bulgularla benzerlik göstermektedir.

Lokal nükslerde ¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT'nin saptama oranının PSA serum değerleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ferrari ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde ¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT'nin lokal nüks odağını saptama oranı %81.3 olduğu ve daha yüksek PSA değerlerinin daha yüksek saptama oranı ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (139).

Çalışmamızda ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemelerinde lokal nüks için ortalama SUV_{max} değeri 6.1±9.89 , ortalama TTV 3.64±8.64 ve ortalama TL-PSMA 44.12±180.48 olarak bulunmuştur. Ayrıca ¹⁸F-PSMA PET/BT çekimi yapılan hastaların çekim sırasında bakılan ortalama PSA değerleri 10.37±13.84 olarak bulunmuştur. Lokal nüksün saptanabilmesi için PET/BT çekimi ile eş zamanlı bakılan PSA değeri için kantitatif optimal değer 6.82 olarak hesaplanmıştır.

Biyokimyasal nüks saptanan prostat kanseri hastalarında ¹⁸F-PSMA PET/BT odak saptama oranı, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile karşılaştırıldığında benzerdir (140). ¹⁸F-PSMA'nın daha uzun yarı ömrü olması, daha uygun pozitron enerjisinin olması ve daha yüksek aktivitede enjeksiyon yapılabilmesi sayesinde, ⁶⁸Ga-PSMA'ya kıyasla daha yüksek kaliteli görüntüler elde edilebilmektedir (22,141,139).

Bizim çalışmamızda iki görüntüleme yöntemi lokal nüks, lenf nodu pozitifliği ve kemik metastazı saptamadaki başarıları yönünden karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Lokal nüks saptama başarısı bakımından iki görüntüleme protokolü arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.067). Lenf nodu metastazı saptama başarısı bakımından ¹⁸F-PSMA PET/BT'nin ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'ye istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü saptanmıştır (p=0.028). Kemik metastazı saptama başarısı bakımından iki görüntüleme protokolü arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.580).

PET/BT daha çok prostat dışı bölgelerin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu avantajı sayesinde, PSMA ligand PET/BT ile moleküler görüntüleme TNM (miTNM) önerilmiştir. miTNM, prostat kanserinin lokal veya pelvik yayılımının varlığı, konumu ve yaygınlığı, ekstrapelvik metastazların varlığı ve yeri hakkında standartlaştırılmış raporlama sağlar. MiTNM evrelemede kullanılsa da bu tez çalışmasında biyokimyasal nüks açısında lenf nodu ile uzak metastaz açısından bu raporlama sistemini kullanarak sınıflandırma yapılmış ve PET/BT görüntülemesi ile eş zamanlı bakılan PSA değeri ile PSA ikiye katlanma zamanı arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir.

miN bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılır. miN0 bölgesel lenf nodu pozitifliğinin olmadığını gösterir. ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi ile 25 hastada, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile de 37 hastada lenf nodu pozitifliği saptanmamıştır. miN1a, pelvik bölgede tek lenf nodu bölgesinde tutulumun olması anlamına gelmektedir. ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi ile 5 hastada, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile de 2 hastada tek bölgede lenf nodu pozitifliği izlenmiştir. miN1b ise pelvik bölgede birden fazla lenf nodu bölgesinde tutulumun olmasını ifade eder. ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi ile 11 hastada, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile de 7 hastada birden fazla bölgede lenf nodu pozitifliği gözlenmiştir.

miM uzak metastazın değerlendirilmesinde kullanılır. miM0 uzak metastaz olmadığını gösterir. ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi ile 22 hastada, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile de 27 hastada uzak metastazı düşündürür tutulum saptanmamıştır. miM1a, ekstrapelvik bölge lenf nodlarında metastaz olduğu anlamına gelmektedir. ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi ile 9 hastada, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile de 4 hastada ekstrapelvik bölgede lenf nodu pozitifliği izlenmiştir. miM1b, kemik metastazı olduğunu ifade eder. ¹⁸F-PSMA PET/BT çekimi ile 9 hastada, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile de 11 hastada iskelet sisteminde pozitiflik gözlenmiştir. miM1c ise diğer organ metastazı olduğunu belirtir. ¹⁸F-PSMA PET/BT görüntülemesi ile 1 hastada, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile de 3 hastada diğer organlarda pozitiflik izlenmiştir.

miTNM sistemine benzer şekilde sınıflandırılan hastalarda hem ¹⁸F-PSMA PET/BT hem de ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT de pozitiflik saptanabilmesi için PET/BT görüntülemesi ile eş zamanlı bakılan PSA değeri ve PSA ikiye katlanma zamanı ile ROC eğri analizi yapılmış ancak her iki görüntüleme yöntemi ile hem miN hem de miM açısından anlamlı bir kesim noktası saptanamamıştır.

Kemik lezyonlarını saptamada her iki görüntüleme yöntemi benzer oranda odak saptamış olsa da kemik lezyonlarını taklit eden benign patolojiler her zaman akılda tutulmalıdır. Benign patolojilerin başında ise kaburga fraktürleri gelmektedir. Panagiotidis ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka çalışmasında ¹⁸F-PSMA PET/BT'de kaburga fraktürler kemik

metastazlarını taklit ediyordu. Prostat adenokarsinomu öyküsü olan ve biyokimyasal nüks şüphesi olan bu vakada, PET/BT de başka herhangi bir patolojik bulgu olmaksızın iyileşen kaburga kırıklarında belirgin ¹⁸F-PSMA uptake izlenmiştir (142). Bizim çalışmamızda bu vakaya benzer özellikte hastaları olduğunu gözlemledik. Bu nedenle kemik lezyonları olan hastaları değerlendirirken travma öyküsü göz ardı edilememelidir.

İki görüntüleme yöntemine bakıldığında bizim çalışmamızda belirgin fark izlenmesi de özellikle lokal nükslerde ve pelvik lenf nodlarının gösterilmesinde ¹⁸F-PSMA PET/BT'nin ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'ye göre daha üstün olabileceği düşünülmüş olup özellikle biyokimyasal nüks izlenen hastalarda öncelikle ¹⁸F-PSMA PET/BT'nin tercih edilebilir.

Bu çalışmanın en büyük kısıtlılığı radyasyon güvenliği açısından aynı hastalarda iki görüntüleme yönteminin benzer dönemlerde uygulanamamış olması ve birebir karşılaştırma yapılamamasıdır. Her ne kadar benzer demografik özellikler içeren gruplar karşılaştırılsa da lezyon bazlı karşılaştırma tam anlamıyla yapılamamıştır. Ayrıca her iki görüntüleme yöntemi ile pozitif odak saptanan hastalarda histopatolojik konfirmasyon yapılmamıştır.

Ayrıca MR'nin pelvik bölgeyi BT den daha iyi değerlendirmesi sayesinde ilerleyen dönemlerde PSMA işaretli radyofarmasötik maddelerin PET/MR görüntülemesinde kullanılması biyokimyasal nüks izlenen hastalarda daha yüksek oranda odak saptanabileceği düşüncesindeyiz. Bunun için daha büyük bir hasta popülasyonu ile prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sıklığı giderek artan prostat kanseri, ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle prostat kanserinin tanı, evreleme, takibi ve tedavisinde kullanılan yöntemler dışında yeni yöntemler araştırılmaktadır. Özellikle biyokimyasal nüks saptanan hastalarda nüks odağının bulunması buna yönelik lokal tedavilerin erken başlanabilmesi açısından önem arz etmektedir. Düşük serum PSA düzeylerinde konvansiyonel yöntemler metastatik hastalığı saptamada genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle biyokimyasal nüks saptanan hastalarda yeniden evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntülemesinin diğer konvansiyonel yöntemlere göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki bulgular ışığında biyokimyasal nüks saptanan hastalarda ¹⁸F-PSMA PET/BT ile ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT lokal nüks ve kemik lezyonlarını saptamada benzer başarıya sahipti. Ancak ¹⁸F-PSMA'nın hepatobiliyer sistemden atılması, daha uygun pozitron enerjisi olması sayesinde pelvik bölgede daha temiz bir görüntüye olanak sağlar. Ayrıca ¹⁸F-PSMA yarı ömrünü daha uzun olması ve daha yüksek verimde üretim sağlanması diğer avantajlı yanlarıdır. Pelvik ve uzak lenf nodlarının saptanmasında ise ¹⁸F-PSMA ⁶⁸Ga-PSMA'ya göre daha yüksek tanısal performans göstermiştir. Daha büyük hasta grupları ile yapılacak prospektif analizler iki görüntüleme yönteminin tanısal performanslarının daha net bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Ministry of Health, Public Health, General Directorate of Turkey Cancer Statistics 2018; Ankara, 2022. Available from: hsgm.saglik.gov.tr.
2. Bostwick DG. The pathology of early prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1989;39:376-393.
3. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol*. 2019;10:63-89.
4. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 1987;7:927-935.
5. Heston WD. Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: a novel folate hydrolase. *Urology* 1997;49(Suppl 3A):104-112.
6. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET Imaging in Prostate Cancer: Focus on Prostate-Specific Membrane Antigen. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2013; 13:951-962
7. Ucmak G, Sivrikoz İA, Selçuk NA et al. Prostat kanserlerinde Ga-68 PSMA PET/BT uygulama kılavuzu. *Nucl Med Semin*. 2020;6:370-384.
8. Mottet N, Bellmunt J, Briers E. et al. Members of the EAUESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAUESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 978-94-92671-07-3. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2020.
9. 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;44:1014-1024.
10. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W, Haufe S, Debus N, Eder M, Eisenhut M, Schafer M, et al. Diagnostic performance of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(8):1258–68.
11. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, Nguyen HG, Reiter RE, Rettig MB, Okamoto S, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):856–63.
12. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, Christidis D, Bolton D, Hofman MS, Lawrentschuk N, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated

- Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019.
13. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, Calais J, Fendler WP, Carroll PR. Metaanalysis of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET accuracy for the detection of prostate Cancer validated by histopathology. *J Nucl Med.* 2019;60:786–93.
 14. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56:668-674.
 15. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-1294.
 16. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
 17. Morigi JJ, Stricker PD, vanLeeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18F-Fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients Who have rising PSA after curative treatment and Are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-1190.
 18. Giesel FL, Will L, Kesch C et al. Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Initial Results with [18F]PSMA-1007 PET/CT. *J Nucl Med.* 2018;59:632-635.
 19. Privé, B.M., Israël, B., Schilham, MGM. et al. Evaluating F-18-PSMA-1007-PET in primary prostate cancer and comparing it to multi-parametric MRI and histopathology. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24 :423–430.
 20. Giesel FL, Knorr K, Spohn F et al. Detection Efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2019;60:362-368.
 21. Cho SY, Gage KL, Mease RC, et al. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostatespecific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2012;53:1883–1891.
 22. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44: 678–688.

23. Sanchez-Crespo, A. Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl. Radiat. Isot.* 2013, 76, 55–62
24. Şenel S, Özden C. Ürogenital Sistem Anatomisi. İstanbul: Güncel Üroloji 3. Baskı-, 2022, 10-11.
25. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40: 565-75.
26. Verma S, Rajesh A. A Clinically Relevant Approach to Imaging Prostate Cancer: Review. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1-10.
27. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi KE, Kyoung-Sik C. Functional MR Imaging of Prostate Cancer. *RadioGraphics* 2007; 27: 63-77.
28. Netter FH. İnsan Anatomisi Atlası. çev. Cumhur M. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi,5.baskı,2011.
29. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics* 2011; 31: 677-703.
30. Hayward, S.W.; Cunha, G.R. The prostate: Development and physiology. *Radiol. Clin. N. Am.* 2000; 38: 1-14.
31. Langan, R.C. Benign Prostatic Hyperplasia. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* 2019; 46: 223-232.
32. De Marzo AM,Platz EA,Sutcliffe S,Xu J,Grönberg H ve ark. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* 2007;7:256–269.
33. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021: 71: 209-249.
34. Siegel, RL, Miller, KD, Fuchs, HE, Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;1:7-33.
35. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. *Medical Sciences.* 2020; 8:28.
36. Roger S.Kirby, Timothy J.Christmas, Michael K.Brawer, Mosby. Prostate Cancer: Second Edition 2001.
37. Ertoý Baydar D. Prostat Kanser Patolojisi. *Trd Sem* 2017; 5: 370-82.
38. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 1995; 26: 223-9.

39. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations. Diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 918-24.
40. Chen, J., Nelson, W.G., Sfanos, K., Yegnasubramanian, S., De Marzo, A.M. (2023). Molecular Pathology of Prostate Cancer. In: Cheng, L., Netto, G.J., Eble, J.N. (eds) *Molecular Surgical Pathology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-35118-1_14
41. Barnes RW. Cancer of the prostate. *Calif Med*. 1948;69:468-70.
42. Siegel AL, Tomaszewski JE, Wein AJ, Hanno PM. Invasive carcinoma of prostate presenting as rectal carcinoma. *Urology*. 1986;27:162-4.
43. Wang CY, Wu GY, Shen MJ, Cui KW, Shen Y. Comparison of distribution characteristics of metastatic bone lesions between breast and prostate carcinomas. *Oncol Lett* 2013;5(1):391–7
44. Archer Goode E, Wang N, Munkley J. Prostate cancer bone metastases biology and clinical management. *Oncol Lett*. 2023;25:163.
45. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578–83.
46. Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology* 2007; 21: 27-32.
47. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746-57.
48. Mohler, J.; Armstrong, A.; Bahnson, R.; D’Amico, A. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. *J. Natl. Compr. Cancer Netw*. 2016
49. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. 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*. 2017;197:200-207
50. Kilpeläinen, T.P.; Tammela, T.L.J.; Roobol, M.; Hugosson, J.; Ciatto, S.; Nelen, V.; Moss, S.; Maattanen, L.; Auvinen, A. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur. J. Cancer*. 2011, 47, 2698–2705.
51. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol* 2003;169: 12-19.

52. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol*. 2012 Jul 1;5:162-168.
53. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4567–73.
54. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*. 2004;171:1141–7.
55. Oudard S, Banu E, Scotte F, Banu A, Medioni J, Beuzeboc P, et al. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Ann Oncol*. 2007;18:1828–33.
56. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:125-8.
57. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016;11:25.
58. Hammouda K, Khalifa F, Alghamdi NS, Darwish H, El-Baz A. Multi-Stage Classification-Based Deep Learning for Gleason System Grading Using Histopathological Images. *Cancers*. 2022; 14:5897.
59. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111:753-60.
60. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA., Grading Committee. 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;40:244-52.
61. Buyyounouski MK, Cloyke PL, Mc Kenney JK, Sartor O, Sandler MK, Amin MB, et al. Prostate Cancer –Major Changes in the American Joint Committee Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 245-53.
62. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urol Int* 2011; 86: 373-82.
63. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 152: 1520-5.
64. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007; 243: 28-53.

65. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, Chapelon JY, Palwein L, Mitterberger M, et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research coordination project. *Eur Urol* 2008; 54: 982-92.
66. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate* 2007; 67: 1537-42.
67. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggere G, Horninger W, Bartsch G, et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU Int* 2007; 100: 42-6.
68. Nelson ED, Sotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology* 2007; 70: 1136-40.
69. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Busch C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997; 50: 562-6.
70. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol* 1997; 158: 2168-75.
71. Anastasiadis AG, Lichy MP, Nagele U, Kuczyk MA, Merseburger AS, Hennenlotter J, et al. MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *Eur Urol* 2006; 50: 738-48.
72. Pekindil G. Prostatın Radyolojik Anatomisi. *Trd Sem* 2017; 5: 361-9.
73. Lorusso, V., Kabre, B., Pignot, G. et al. External validation of the computerized analysis of TRUS of the prostate with the ANNA/C-TRUS system: a potential role of artificial intelligence for improving prostate cancer detection. *World J Urol* 2023;41: 619–625.
74. Vinjamoori AH, Jagannathan JP, Shinagare AB, Taplin ME, Oh WK, Van den Abbeele AD, et al. Atypical metastases from prostate cancer: 10-year experience at a single institution. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 367-72.
75. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016;69:16-40.
76. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection-histopathologic correlation. *Radiology* 2010; 255: 89-99.

77. Bomers JGR, Barentsz JO. Standardization of Multiparametric Prostate MR Imaging Using PI-RADS. Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International 2014, Article ID 431680.
78. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 323-8.
79. Röhke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo* 2013; 185: 253-61.
80. Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, et al. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. *Radiology* 2007; 244: 797-806.
81. Hambroek T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010; 183: 520-7.
82. Egbers N, Schwenke C, Maxeiner A, Teichgräber U, Franiel T. MRI-guided core needle biopsy of the prostate: acceptance and side effects. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21: 215-21.
83. Prostate Imaging and Reporting and Data System: Version 2, PI-RADS Steering Committee, 2014.
84. Altun GD, Üstün F. Nükleer Tıp Görüntüleme Teknikleri. İstanbul: Nobel yayınevi, 2017. 385- 394.
85. Lonsdale MN, Beyer T. Dual-modality PET/CT instrumentation-today and tomorrow. *Eur J Radiol.* 2010; 73(3): 452-60.
86. Wadsak W, Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur J Radiol.* 2010; 73(3): 461-9.
87. Avril N, Dambha F, Murray I, et al, The clinical advances of fluorine-2-D-deoxyglucose-- positron emission tomography/computed tomography in urological cancers. *Int J Urol.* 2010; 17: 501-11.
88. 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;3:81-85.
89. European Association of Urology guideline on prostate cancer. European Association of Urology website. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>. Accessed Jan 29, 2018.

90. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60:87–117.
91. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *JNM* 2018;59:469-478.
92. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol*. 2004;172:2252–2255.
93. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2007;178:864–870.
94. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol*. 2013;24:2881–2886.
95. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, Pienta KJ, Tran PT, Schaeffer EM. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nat Rev Urol*. 2017;14:15–25.
96. Ost P, Decaestecker K, Lambert B, et al. Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. *Prostate*. 2014;74:297–305.
97. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213–223.
98. 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;58:85–90.
99. Jong JM, Oprea-Lager DE, Hooft L, et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: a systematic review. *Eur Urol*. 2016;70:416–426.
100. Wright GL Jr., Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*. 1996;48:326–334.
101. Wright GL Jr., Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol*. 1995;1:18–28.

102. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9:6357–6362.
103. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol.* 2014;2:273–285.
104. Yuan TC, Veeramani S, Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:531–547.
105. Storey G, Murray IPC: Bone scintigraphy: The procedure and interpretation, in Ell PJ, Gambhir SS: *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, Vol I.* Churchill Livingstone, Elsevier, New York, 2004, pp 593-622en.
106. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1723-1738.
107. Aksoy T, Aydın F, Kara Gedik G, et al. TNTD, Çocuklarda Tc-99m ile İşaretli Radyofarmasötikler ve Florit ile Kemik Görüntüleme Kılavuzu 2.0. *Nucl Med Semin* 2015;1:24-30.
108. Gnanasegaran G, Cook G, Adamson K, Fogelman I. Patterns, variants, artifacts, and pitfalls in conventional radionuclide bone imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med* 2009;39:380-395.
109. Love C, Din AS, Tomas MB, Kalapparambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. *Radiographics* 2003;23:341-358.
110. Zuckier LS, Martineau P. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals used in bone scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2015;45:81-96.
111. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43:1503.
112. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010;57:551-558.
113. Alberts, I.L.; Seide, S.E.; Mingels, C.; Bohn, K.P.; Shi, K.; Zacho, H.D.; Rominger, A.; Afshar-Oromieh, A. Comparing the diagnostic performance of radiotracers in recurrent prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2021, 48, 2978–2989.

114. Mingels, C.; Bohn, K.P.; Rominger, A.; Afshar-Oromieh, A.; Alberts, I. Diagnostic accuracy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2022, 49, 2436–2444.
115. Velikya I, 68Ga-based radiopharmaceuticals: Production and application relationship molecules 2015;20:12913-12943.
116. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M. et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023; 50: 1466–1486.
117. Boellaard R, Delgado-Bolton R., Oyen W.J.G. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328–354.
118. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. *Ann ICRP*. 2008;38(1-2):1–197.
119. Avril NE, Weber WA. Monitoring response to treatment in patients utilizing PET. *Radiol Clin North Am*. 2005;43:189–204.
120. Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality Imaging of Prostate Cancer. *J. Nucl. Med*. 2019;60:1350–1358.
121. Czarniecki M, Mena E, Lindenberg L, Cacko M, Harmon S, Radtke JP, Giesel F, Turkbey B, Choyke PL. Keeping up with the prostate-specific membrane antigens (PSMAs): An introduction to a new class of positron emission tomography (PET) imaging agents. *Transl Androl Urol* 2018;7:831–843.
122. Eiber, M; Fendler, W.P.; Rowe, S.P.; Calais, J.; Hofman, M.S.; Maurer, T.; Schwarzenboeck, S.M.; Kratochwil, C.; Herrmann, K.; Giesel, F.L. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J. Nucl. Med*. 2017, 58 (Suppl. 2), 67–76.
123. Giovacchini, G.; Giovannini, E.; Riondato, M.; Ciarmiello, A. PET/CT With 68Ga-PSMA in Prostate Cancer: Radiopharmaceutical Background and Clinical Implications. *Curr. Radiopharm*. 2018, 11, 4–13.
124. Ceci, F.; Castellucci, P.; Fanti, S. Current application and future perspectives of prostate specific membrane antigen PET imaging in prostate cancer. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2019, 63, 7–18.
125. Treglia, G.; Annunziata, S.; Pizzuto, D.A.; Giovanella, L.; Prior, J.O.; Ceriani, L. Detection Rate of 18F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Cancers* 2019, 11, 710.

126. Morawitz, J.; Kirchner, J.; Lakes, J.; Bruckmann, N.M.; Mamlins, E.; Hiester, A.; Aissa, J.; Loberg, C.; Schimmöller, L.; Arsov, C.; et al. PSMA PET/CT vs. CT alone in newly diagnosed biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: Comparison of detection rates and therapeutic implications. *Eur. J. Radiol.* 2021, 136, 109556.
127. Tsechelidis, I.; Vrachimis, A. PSMA PET in Imaging Prostate Cancer. *Front. Oncol.* 2022, 12, 831429.
128. Rauscher, I.; Krönke, M.; König, M.; Gafita, A.; Maurer, T.; Horn, T.; Schiller, K.; Weber, W.; Eiber, M. Matched-Pair Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 18F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 2020, 61, 51–57.
129. Saule, L.; Radzina, M.; Liepa, M.; Roznere, L.; Kalnina, M.; Lioznovs, A.; Mamis, E.; Mikelsone, M.; Biederer, J.; Vjaters, E. Diagnostic scope of 18F-PSMA-1007 PET/CT: Comparison with multiparametric MRI and bone scintigraphy for the assessment of early prostate cancer recurrence. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2021, 11, 395–405.
130. Mingels, C.; Bohn, K.P.; Rominger, A.; Afshar-Oromieh, A.; Alberts, I. Diagnostic accuracy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2022, 49, 2436–2444.
131. Watabe, T.; Uemura, M.; Soeda, F.; Naka, S.; Ujike, T.; Hatano, K.; Sasaki, H.; Kamiya, T.; Shimosegawa, E.; Kato, H.; et al. High detection rate in [18F]PSMA-1007 PET: Interim results focusing on biochemical recurrence in prostate cancer patients. *Ann. Nucl. Med.* 2021, 35, 523–528.
132. Pianou, N.K.; Stavrou, P.Z.; Vlontzou, E.; Rondogianni, P.; Exarhos, D.N.; Datselis, I.E. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using 18F-PSMA PET/CT. *Hell. J. Nucl. Med.* 2019;22: 6–9.
133. Sprute, K.; Kramer, V.; Koerber, S.A.; Meneses, M.; Fernandez, R.; Soza-Ried, C.; Eiber, M.; Weber, W.A.; Rauscher, I.; Rahbar, K.; et al. Diagnostic Accuracy of 18F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence. *J. Nucl. Med.* 2021, 62, 208–213.
134. Kitajima, K.; Suenaga, Y.; Minamikawa, T.; Komori, T.; Otsuki, N.; Nibu, K.; Sasaki, R.; Itoh, T.; Sugimura, K. Clinical significance of SUVmax in (18)F-FDG PET/CT scan for detecting nodal metastases in patients with oral squamous cell carcinoma. *Springerplus* 2015, 4, 718.
135. Chandra, P.; Rajaian, S.; Krishnamurthy, K.; Murugasen, L.; Chandran, G.; Kumar, J.S.; Nath, S. Diagnostic Accuracy of Prebiopsy Ga-68 PSMA PET/CT in Detecting Primary

- Prostate Carcinomas with Prostate-Specific Antigen <50 ng/mL. *Indian J. Nucl. Med.* 2020, 35, 283–290.
136. European pharmacopoeia vol. 11.0, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare 2022. PSMA-1007 (18F) injection; p. 1292-1294.
137. Lengana, T.; Lawal, I.O.; Rensburg, C.V.; Mokoala, K.M.G.; Moshokoa, E.; Ridgard, T.; Vorster, M.; Sathekge, M.M. A comparison of the diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 and 68Ga-PSMA-11 in the same patients presenting with early biochemical recurrence. *Hell. J. Nucl. Med.* 2021, 24, 178–185.
138. Hoffmann, M.A.; von Eyben, F.E.; Fischer, N.; Rosar, F.; Müller-Hübenthal, J.; Buchholz, H.G.; Wieler, H.J.; Schreckenberger, M. Comparison of [18F]PSMA-1007 with [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in Restaging of Prostate Cancer Patients with PSA Relapse. *Cancers* 2022, 14, 1479.
139. Ferrari, M.; Treglia, G. 18F-PSMA-1007 PET in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Contrast Media Mol. Imaging* 2021, 2021, 3502389.
140. Bell, K.J.; Del Mar, C.; Wright, G.; Dickinson, J.; Glasziou, P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int. J. Cancer* 2015, 137, 1749–1757.
141. Rahbar, K.; Afshar-Oromieh, A.; Jadvar, H.; Ahmadzadehfar, H. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol. Imaging* 2018, 17, 1536012118776068.
142. Panagiotidis, E.; Paschali, A.; Giannoula, E.; Chatzipavlidou, V. Rib Fractures Mimicking Bone Metastases in 18F-PSMA-1007 PET/CT for Prostate Cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2019, 44, 46–48.