



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ YANITININ
BELİRLENMESİ VE HASTA YÖNETİMİNDE GALYUM-68
PROSTAT SPESİFİK MEMBRAN ANTİJEN POZİTRON
EMİSYON TOMOGRAFİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
YÖNTEMİNİN TANISAL DEĞERİ**

DR. SAMED ESLEMEZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ YANITININ
BELİRLENMESİ VE HASTA YÖNETİMİNDE GALYUM-68
PROSTAT SPESİFİK MEMBRAN ANTİJEN POZİTRON
EMİSYON TOMOGRAFİ/BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
YÖNTEMİNİN TANISAL DEĞERİ**

Dr. Samed ESLEMEZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sibel UÇAK SEMİRGİN

SAMSUN-2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamımda katkıları bulunan başta tez danışmanım Doç. Dr. Sibel UÇAK SEMİRGİN'e ve bölümümüz öğretim üyeleri Prof. Dr. Tarık BAŞOĞLU, Prof. Dr. Fevziye CANBAZ TOSUN ve Doç. Dr. Oktay YAPICI'ya teşekkür ederim.

Çalışmamın her aşamasında tecrübelerini benimle paylaşan, destek veren değerli kardeşlerim Uzm. Dr. Ensar ERDOĞAN ve Uzm. Dr. Hacer Ukba KINA'ya teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistiksel analiz aşamasında bilgisini, emeğini, zamanını ve desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Mehmet MEŞE'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Teknik konulardaki sorularımı cevaplayan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Öğr. Gör. Dr. Hasan GÜLBİÇİM, Burak AKGÜL ve Sinan EKMEKÇİ'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi dönemimdeki yol arkadaşlarım Dr. Merve ERGİN, Dr. Furkan Burcak AYDIN, Dr. Sadettin VAROL, Dr. Begüm Gülşah KÜÇÜK, Dr. Ahmet ÖZKAYA, Dr. Gamze İrem ALGÜL, Dr. Ömer ŞAHİN, aramıza yeni katılan Dr. Bünyamin ORDULU'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi dönemimde aynı çatıyı paylaştığımız Gülşen KILIÇARSLAN başta olmak üzere bölümümüz tüm çalışanlarına ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca sevgi ve emekleriyle beni bugünlere getiren annem ve babama; biricik kardeşim Özlem'e teşekkür ederim.

Son teşekkür TUS hazırlığı ve uzmanlık eğitimi süreçlerinde inanılmaz emeği ve fedakarlığı olan sevgili eşim Özge'ye ve biricik oğlum Görkem'e. İyi ki varsınız.

Dr. Samed ESLEMEZ

Mayıs 2023

BEYAN

“Prostat Kanserli Hastalarda Tedavi Yanıtının Belirlenmesi ve Hasta Yönetiminde Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Yönteminin Tanısal Değeri” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Amaç: Retrospektif çalışmamızda prostat kanserinde Galyum-68 prostat spesifik membran antijeni (Ga-68 PSMA) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemeden elde edilen kantitatif değerlerin biyokimyasal yanıt ile korelasyonunu ve tedavi yanıtını değerlendirmedeki potansiyel katkısını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tedavi öncesi ve sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme uygulanmış, total prostat spesifik antijen (tPSA) değerleri mevcut 40 hasta incelendi. Tedavi öncesi görüntülemelerde metastatik lezyon alanlarından en yüksek intensiteye sahip birer hedef lezyon belirlendi. Prostat bezinin ve hedef lezyonların tedavi öncesi ve sonrası görüntülemelerdeki SUVmaks,SUVmean,PSMA tümör volüm (PSMA-TV) ve total lezyon PSMA (TL-PSMA) değerleri kaydedildi.Hastaların tPSA değerlerinde ve lezyonların kantitatif değerlerinde tedavi sonrası yüzde değişimler hesaplandı.Kantitatif değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi, kantitatif değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.İstatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş aralığı 53-84 yaş olup, yaş ortalaması ($\pm$ ss) 69 ± 7 yaş idi. Hastaların tPSA değerleri tedavi öncesi 0,824-8211 ng/ml, tedavi sonrası 0,003-504,9 ng/ml aralığında idi. Hastaların tPSA değerleri yüzde değişimi prostat bezi ve lenf nodlarının SUVmaks,SUVmean,PSMA-TV değerlerindeki yüzde değişimler ile anlamlı korelasyon göstermezken, kemik lezyonlarının aynı parametrelerindeki yüzde değişimler ile orta düzeyde korelasyon göstermekteydi.Hastaların tPSA değerleri yüzde değişimi prostat bezi TL-PSMA değerleri yüzde değişimi ile düşük ($R=0,445$; $p=0,006$), lenf nodu TL-PSMA değerleri yüzde değişimi ile orta ($R=0,500$; $p=0,014$) ve kemik lezyonları TL-PSMA değerleri yüzde değişimi ile kuvvetli ($R=0,700$; $p=0,004$) düzeyde anlamlı korelasyon göstermekteydi.Yalnızca prostat bezinde PSMA reseptör ekspresyonu izlenen, metastaz bulgusu olmayan 16/40 hastada tPSA yüzde değişimi prostat bezi TL-PSMA değerlerindeki yüzde değişim ile kuvvetli düzeyde ($R=0,711$; $p=0,002$) korelasyon göstermekteydi.Tedavi sonrası lezyonların kantitatif değerlerinde ve tPSA değerlerinde izlenen değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (tPSA için $p<0,001$).

Tartışma ve Sonuç: Prostat bezi ve lenf nodlarında TL-PSMA, kemik lezyonlarında ise TL-PSMA başta olmak üzere SUVmaks,SUVmean,PSMA-TV parametreleri Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde potansiyel öneme sahiptir.Bulgularımız bu konuda geniş hasta grupları ile yapılacak prospektif çalışmalarla doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır.

Anahtar Kelimeler:Prostat Kanseri, PET tarama, Prostat spesifik antijen, tedavi yanıtı



ABSTRACT

Aim: In our retrospective study, we aimed to investigate the correlation of quantitative values obtained from Gallium-68 prostate specific membrane antigen (Ga-68 PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging with biochemical response in prostate cancer and their potential contribution to evaluating treatment response.

Materials and methods: 40 patients who underwent Ga-68 PSMA PET/CT imaging before and after treatment and whose total prostate specific antigen (tPSA) values were available were examined. In the pre-treatment imaging, one target lesion with the highest intensity from the metastatic lesion areas was determined. SUVmax, SUVmean, PSMA tumor volume (PSMA-TV) and total lesion PSMA (TL-PSMA) values of the prostate gland and target lesions were recorded in pre- and post-treatment imaging. Percentage changes after treatment in the tPSA values of the patients and the quantitative values of the lesions were calculated. Spearman correlation analysis was used to evaluate the relationships between quantitative variables. Wilcoxon test was used to compare quantitative values. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The age range of the patients was 53-84 years, and the mean age ($\pm$ sd) was 69 ± 7 years. The tPSA values of the patients were between 0.824-8211 ng/ml before the treatment and 0.003-504.9 ng/ml after the treatment. While the percentage change in tPSA values of the patients did not show a significant correlation with the percentage changes in SUVmax, SUVmean, PSMA-TV values of the prostate gland and lymph nodes, it showed a moderate correlation with the percentage changes in the same parameters of the bone lesions. Percentage change in tPSA values was correlated with low ($R=0.445$; $p=0.006$), moderate ($R=0.500$; $p=0.014$) and strong ($R=0.700$; $p=0.004$) significant correlations with percentage change in prostate gland TL-PSMA values, lymph node TL-PSMA values and bone lesions TL-PSMA values, respectively. In 16/40 patients with PSMA receptor expression only in the prostate gland and no evidence of metastasis, the percentage change in tPSA was strongly correlated ($R=0.711$; $p=0.002$) with the percentage change in prostate gland TL-PSMA values. The change in the quantitative values of the lesions and tPSA values after treatment was statistically significant ($p < 0.001$ for tPSA).

Conclusion: In prostate gland and lymph nodes TL-PSMA, in bone lesions, especially TL-PSMA, SUVmax, SUVmean, PSMA-TV parameters have potential importance in evaluating treatment response with Ga-68 PSMA PET/CT. Our findings need to be confirmed by prospective studies with large patient groups.

Key Words: Prostate Cancer, PET scan, Prostate specific antigen, treatment response



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat Bezi	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Anatomi.....	3
2.1.3. Histoloji.....	4
2.1.4. Fizyoloji	5
2.2. Prostat Kanseri	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2.2.Etyoloji ve risk faktörleri	8
2.2.3.Tanı	8
2.2.4 Patoloji	9
2.2.5.Evreleme	10
2.2.6.Tedavi.....	12
2.3.Prostat Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri	14
2.3.1.Ultrasonografi (USG).....	14
2.3.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR).....	15
2.3.3.Bilgisayarlı Tomografi (BT)	15
2.3.4.Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS).....	15
2.3.5.Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Etik Kurul Onayı.....	19
3.2. Hasta Seçimi.....	19
3.3. Ga-68 PSMA'nın Sentezi ve PET/BT Görüntüleme Protokolü.....	19
3.4. Görüntülerin Değerlendirilmesi	20
3.5. İstatistiksel Analiz.....	21
4.BULGULAR	22
4.1. Hastaların Demografik ve Histopatolojik Verileri.....	22
4.2. Tedavi öncesi PET/BT (PET1) Görüntüleme Bulguları	22
4.3. İki Görüntüleme Arası Uygulanmış Tedavi Bilgileri	24
4.4. Tedavi Sonrası PET/BT (PET2) Görüntüleme Bulguları	24
4.5. İstatistiksel Analiz Bulguları.....	24
5.TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40
8.EKLER.....	45
Ek 1 .Orijinallik Raporu.....	45

KISALTMALAR DİZİNİ

ADT	:Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	:American Joint Committee on Cancer/Amerikan Kanser Komitesi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
EORTC	:European Organisation for Research and Treatment of Cancer / Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
FDG	:Florodeoksiglikoz
Ga-68	:Galyum-68
HDR	:Yüksek Doz Hızlı
IARC	:The International Agency for Research on Cancer/Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IMRT	:Intensity Modulated Radiotherapy/Yoğunluk Modülasyonlu Radyoterapi
IGRT	:Image Guided Radiotherapy/Görüntüleme Kılavuzluğunda Radyoterapi
ISUP	:The International Society of Urological Pathology/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
LDR	:Düşük Doz Hızlı
LHRH	:Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon
mHDPK	:Metastatik hormon duyarlı prostat kanseri
MIP	:Maximum intensity projection/Maksimum yoğunluk projeksiyonu
mKDPK	:Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri
MR	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	:Metabolik Tümör Volüm
NCCN	:National Comprehensive Cancer Network/Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PCWG	:Prostat Kanseri Klinik Araştırma Çalışma Grubu
PERCIST	:Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri
PET/BT	:Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PSA	:Prostat Spesifik Antijen
PSMA	:Prostat spesifik membran antijeni
PSMA-TV	:Prostat Spesifik Membran Antijen Tümör Volüm
RECIST	:Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
RT	:Radyoterapi
SPECT	:Single Photon Emission Computed Tomography/Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
SUV	:Standard Uptake Value/Standart Alım Değeri
TLG	:Total Lezyon Glikoliz
TL-PSMA	:Total Lezyon Prostat Spesifik Membran Antijen
TNM	:Tümör-Nod-Metastaz
TRUS	:Transrektal Ultrasonografi
TVKS	:Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi
USG	:Ultrasonografi
VOI	:Volume of interest/Volümetrik ilgi alanı
WHO	:World Health Organisation/Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gleason derecelendirme sisteminde kullanılan paternler.....	10
Tablo 2. Gleason Grade Gruplama Sistemi.....	10
Tablo 3. Prostat kanseri evrelemede kullanılan parametreler	11
Tablo 4. Prostat kanseri TNM klasifikasyonu.....	11
Tablo 5. Prostat kanseri evrelemesi.....	12
Tablo 6. Prostat kanseri risk sınıflaması.	12
Tablo 7. Lokalize hastalıkta risk grubuna göre tedavi seçenekleri.	13
Tablo 8. Metastatik prostat kanserinde tedavi seçenekleri.....	14
Tablo 9. Prostat bezi dışındaki metastatik lezyon grupları.....	20
Tablo 10. Korelasyon katsayılarının ilişki dereceleri.....	21
Tablo 11. Hastaların Gleason skor dağılımı.	22
Tablo 12. Hastaların Gleason grade grup dağılımı.....	22
Tablo 13. PET1 görüntülemde patolojik PSMA reseptör ekspresyonu izlenen lokalizasyonların dağılımı.....	23
Tablo 14. PET1 görüntülemde PSMA pozitif lenf nodu lokalizasyonlarının dağılımı.	23
Tablo 15. PET1 görüntülemde PSMA pozitif kemik lezyonu lokalizasyonlarının dağılımı.	23
Tablo 16. Tüm lezyon alanlarında, prostat bezinde, lenf nodu alanlarında ve kemik lezyonlarında SUVmaks, SUVmean, PSMA-TV ve TL-PSMA değişim (dSUVmaks, dSUVmean, dPSMA-TV, dTL-PSMA) ile tPSA değişim (dPSA) arasındaki korelasyonlar	32
Tablo 17. Patolojik PSMA reseptör ekspresyonunun yalnızca prostat bezi ile sınırlı olduğu 16/40 (%40) hastada prostat bezi SUVmaks, SUVmean, PSMA-TV ve TL-PSMA değişim (dSUVmaks, dSUVmean, dPSMA-TV, dTL-PSMA) ile tPSA değişim (dPSA) arasındaki korelasyonlar.....	33
Tablo 18. Tedavi öncesi ve sonrası prostat bezi, lenf nodu ve kemik lezyonları PET/BT parametrelerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 19. Tedavi öncesi ve sonrası tPSA değerlerinin karşılaştırılması	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostat zonal anatomisi.....	4
Şekil 2. Prostat bezi histolojik yapısı.....	5
Şekil 3. GLOBOCAN 2020 verilerine göre her iki cinsiyette görülen kanserlerin insidans ve prevalansı.	6
Şekil 4. GLOBOCAN 2020 verilerine göre her iki cinsiyette görülen kansere bağlı ölümlerin sayıları.....	6
Şekil 5. GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkek cinsiyette görülen kanserlerin insidans ve prevalansı.	7
Şekil 6. GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkek cinsiyette görülen kansere bağlı ölümlerin sayıları.....	7
Şekil 7. Gleason derecelendirme sistemi.	10
Şekil 8. Ga-68 PSMA PET/BT MIP (maksimum intensite projeksiyon) görüntüsü ve radyofarmasötüğün normal biyodağılımı.....	18
Şekil 9. Kantitatif değerdeki yüzde değişim hesaplama formülü.	21
Şekil 10. TPSA'daki yüzde değişim hesaplama formülü.	21
Şekil 11. 73 yaş erkek hastanın prostat bezi biyopsisi adenokarsinom Gleason skor 9 (4+5) olarak raporlanmıştı. TPSA değeri tedavi öncesi 336,4 ng/ml iken tedavi sonrası 4,74 ng/ml'ye gerilemişti. A) Tedavi öncesi (solda) ve sonrası (sağda) PET/BT MIP görüntüsü. B) Prostat bezinde tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:30,46→11,93 SUVmean:16,98→6,99 PSMA-TV:30,69→11,82 TL-PSMA:521,1→82,62) C) Bilateral eksternal iliak lenf nodlarında tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda tümüyle regresyon. D) T10 vertebra korpustaki lezyonda tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda tümüyle regresyon.....	26
Şekil 12. 79 yaş erkek hastanın prostat bezi biyopsisi adenokarsinom Gleason skor 9 (4+5) olarak raporlanmıştı. TPSA değeri tedavi öncesi 7,59 ng/ml iken tedavi sonrası 0,003 ng/ml'ye gerilemişti. A) Tedavi öncesi (solda) ve sonrası (sağda) PET/BT MIP görüntüsü. B) Sol internal iliak lenf nodunda tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla boyut ve PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:29,38→3,04 SUVmean:10,84→1,84 PSMA-TV:2,41→1,73 TL-PSMA:26,12→3,18). C) Bilateral eksternal iliak lenf nodlarında tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda tümüyle regresyon.....	28
Şekil 13. 78 yaş erkek hastanın prostat bezi biyopsisi adenokarsinom Gleason skor 8 (4+4) olarak raporlanmıştı. TPSA değeri tedavi öncesi 127 ng/ml iken tedavi sonrası 1,98 ng/ml'ye gerilemişti. A) Tedavi öncesi (solda) ve sonrası (sağda) PET/BT MIP görüntüsü. B) Prostat bezinde tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:7,16→4,17 SUVmean:3,83→2,34 PSMA-TV:23,3→20,47 TL-PSMA:89,23→47,89). C) Sol ana iliak lenf nodunun tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:16,75→5,91 SUVmean:10,44→3,53 PSMA-TV:2,9→1,12 TL-PSMA:30,2→3,9). D) Sağ femur boynundaki milimetrik sklerotik lezyonun tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:4,6→1,67 SUVmean:2,83→1 PSMA-TV:1,05→1,22 TL-PSMA:3→1,22).	29

Şekil 14. 77 yaş erkek hastanın prostat bezi biyopsisi adenokarsinom Gleason skor 9 (4+5) olarak raporlanmıştı. Tedavi öncesi tPSA değeri 36,8 ng/ml idi. Tedavi sonrası tPSA 414,1 ng/ml değerinde olup artış mevcuttu. A) Tedavi öncesi (solda) ve sonrası (sağda) PET/BT MIP görüntüsü. Tedavi sonrası incelemede iskelet sisteminde yeni saptanan PSMA pozitif çok sayıda odak. B) Prostat bezinde tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda artış (SUVmaks:26,02→14,3 SUVmean:16,39→8,92 PSMA-TV:5→15,72 TL-PSMA:81,9→140,2). C) Sol eksternal iliak lenf nodunda tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda tümüyle regresyon. D) Sol 4. kosta lateral arkındaki sklerotik lezyonun tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda artış (SUVmaks:25,57→29,22 SUVmean:16,19→17,07 PSMA-TV:3,78→10,33 TL-PSMA:61,19→176,3). 31



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ga-68 (Galyum-68) PSMA (prostat spesifik membran antijeni) PET/BT (pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi) görüntülemenin klinik katkısını gösteren prospektif çalışmalar göreceli olarak az sayıda olmakla birlikte, retrospektif çalışmalardan ve metaanalizlerden elde edilen bilgiler eşliğinde kılavuzlarda yer alacak olan endikasyonları genişleme eğilimindedir. Bu moleküler görüntüleme metodunun güncel kılavuzlarda yer alan endikasyonlarının başında, yeni tanı alan yüksek riskli hastalarda evreleme ve definitif tedavi (radikal prostatektomi veya küratif radyoterapi) uygulanan hastalarda biyokimyasal rekürrens varlığında yeniden evreleme bulunmaktadır (1).

Tıbbi Onkoloji alanında kullanılmakta olan tedavi ajanlarının etkinliklerinin belirlenmesi, tedavi etkin ise kullanımına devam edilmesi ve belki de daha da önemlisi tedavi etkin değilse kullanımının sonlandırılması oldukça önemlidir. Böylece etkin olmayan tedaviye bağlı yan etki/toksisite ve gereksiz maliyet azaltılmış olup, etkin olabilecek tedavi modalitelerine geçiş açısından zaman kazanılmış olur. Prostat kanserinde tedavi yanıtının değerlendirmesinin tarihçesinde ilk olarak 1979 yılında yayınlanan WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kriterleri karşımıza çıkmaktadır. Ardından 2000 yılında RECIST (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri) kullanıma girmiştir. 2009 yılında geliştirilen, zaman içerisinde modifiye edilen RECIST 1.1 kriterleri, onkoloji alanında güncel klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. WHO ve RECIST kriterlerinin prostat kanserinde tedavi yanıtını değerlendirmede yeterli olmamasından dolayı PCWG (Prostat Kanseri Klinik Araştırma Çalışma Grubu), sırasıyla 1999 yılında PCWG1, 2008 yılında PCWG2 ve son olarak 2016 yılında PCWG3 kılavuzlarını yayınlamıştır. PCWG3 kılavuzu RECIST 1.1'i de içeren modifiye edilmiş yanıt kriterlerine göre, klinik bulgular, laboratuvar belirteci olarak PSA (prostat spesifik antijen) düzeyi, görüntüleme modaliteleri olarak prostat loju için endorektal MR (manyetik rezonans görüntüleme), lenf nodu metastazları için BT (bilgisayarlı tomografi) veya MR, kemik metastazları için TVKS (tüm vücut kemik sintigrafisi), akciğer metastazları için BT kullanımı önerilmektedir. BT ve MR, anatomik görüntüleme modaliteleri olup lezyon boyutunu değerlendirmede önem kazanmaktadır. Bu kılavuzlarda kısa çapı 1,5 cm' nin üzerinde olan lenf nodları ölçülebilir lezyon olarak kategorize edilmiştir. Ga-68 PSMA PET/BT'de bu eşik değerden daha küçük çaplarda lenf nodlarında artmış PSMA reseptör ekspresyonu tespit edilebilmektedir. Prostat kanseri seyri sırasında sıklıkla gelişen sklerotik kemik lezyonları kılavuzlarda 'ölçülemez lezyon' olarak kabul edilmiştir. Bu kılavuzlarda önerilen TVKS metabolik bir görüntüleme yöntemi olup prostat kanserine spesifik değildir. Duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Tedavi sonrası izlenebilen alevlenme fenomeninin de yanıt değerlendirme konusunda önemli bir tuzak

olduğu bilinmektedir. Ayrıca F-18 FDG (florodeoksizlikoz) PET/BT'nin prostat kanserinde yerinin sınırlı olmasından dolayı ilk defa 2009 yılında yayınlanan, sonrasında 2016 yılında basitleştirilen PERCIST (Solid Tümörlerde PET yanıt Kriterleri) kriterleri de prostat kanserinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılamamaktadır. Literatürde Ga-68 PSMA PET/BT'nin sistemik tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki katkısını ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmadığı görülmektedir. Son yıllarda FDG PET/BT ile yapılan çalışmalarda SUV (Standard Uptake Value / Standart Alım Değeri) parametrelerinin yanı sıra tedavi yanıtının belirlenmesinde ve prognostik belirteç olarak ilgi odağı haline gelen volümetrik parametreler olan MTV (Metabolik Tümör Volüm) ve TLG (Total Lezyon Glikoliz) konseptinin Ga-68 PSMA PET/BT'deki karşılıkları olan PSMA-TV (Prostat Spesifik Membran Antijen Tümör Volüm) ve TL-PSMA (Total Lezyon Prostat Spesifik Membran Antijen), bu görüntüleme modalitesi ile yapılan çalışmalarda yer bulmaktadır (2,3).

Bu çalışmada amacımız, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde elde edilen SUV değerleri ve diğer volümetrik parametrelerin yansıttığı PET/BT yanıtı ile biyokimyasal yanıtı karşılaştırmak ve bu parametrelerin sistemik tedavi yanıtını değerlendirmedeki potansiyel katkısını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

2.1.1. Embriyoloji

Prostat bezi intrauterin 8-12. haftalar arasında gelişmektedir. Bezin gelişiminde insan koryonik gonadotropin etkisi ile salgılanan testosteron rol oynamaktadır. Bez epiteli ürogenital sinüsten çıkan üretral tomurcuğun endoderminden gelişmekte olup; içerdiği stroma ve kas yapılar ise ürogenital sinüs çevresindeki mezenşimden köken almaktadır. Prostat bezi doğumda küçüktür. Puberteye kadar büyüme göstermez, puberte ile birlikte büyümeye başlar (4).

2.1.2. Anatomi

Prostat bezi ürogenital diaframın üzerinde, mesanenin altında, simfizis pubisin arkasında ve rektumun önünde yerleşimli olup üretranın prostatik parçasını çevrelemektedir. Superior kesimi bazis, inferior kesimi apeks olarak adlandırılmaktadır. Bezin 4 yüzü vardır. Posterior yüzü ile rektum anterioru arasında; prostat kanserinin posterior yayılımında bariyer görevi üstlenen Denonviller fasyası yer almaktadır. Anterior yüzü ile simfizis pubis arasında Santoroni ven plexusunu içeren boşluk Retzius boşluğu olarak isimlendirilmektedir. Lateral yüzleri levator ani kası fasyası üzerinde yer almaktadır. Bezin posterior ve lateral yüzleri kapsülle çevrili iken; anterior yüzünde, apeksinde ve bazisinde kapsül bulunmamaktadır (5-7).

Prostat bezinin arteriyel kan akımı başlıca internal iliak arterin bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanmaktadır. İnternal pudental arter ve orta rektal arter prostat bezinin arteriyel beslenmesinde görevli diğer damarlardır. Venöz drenajı ise prostatik venöz plexus aracılığı ile internal iliak vene olmaktadır. Lenfatik drenajı vezikal, sakral, eksternal iliak ve internal iliak lenf nodlarına olmaktadır. Prostat bezinin innervasyonu pelvik plexustan çıkan sempatik ve parasempatik sinirler tarafından sağlanmaktadır (5-7).

Mc Neal tarafından bezin anatomik ve histolojik özelliklerine dayanarak önerilen prostatın zonal sınıflamasına göre bez glandüler ve glandüler olmayan elemanlardan oluşmaktadır. Glandüler elemanlar periferal zon, santral zon ve transizyonel zonu içermektedir. Glandüler olmayan elemanlar ise anterior fibromusküler stroma ve periprostatik sfinkterden oluşmaktadır.

1. Periferal zon prostat bezinin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Apeksten bazale doğru posterolateral uzanmakta olup diğer zonları arka ve yanlardan sarar. Bezin palpe edilebilen

tek kısmıdır. Prostat kanserlerinin %70'i ve kronik prostatit en çok bu kısımdan gelişmektedir.

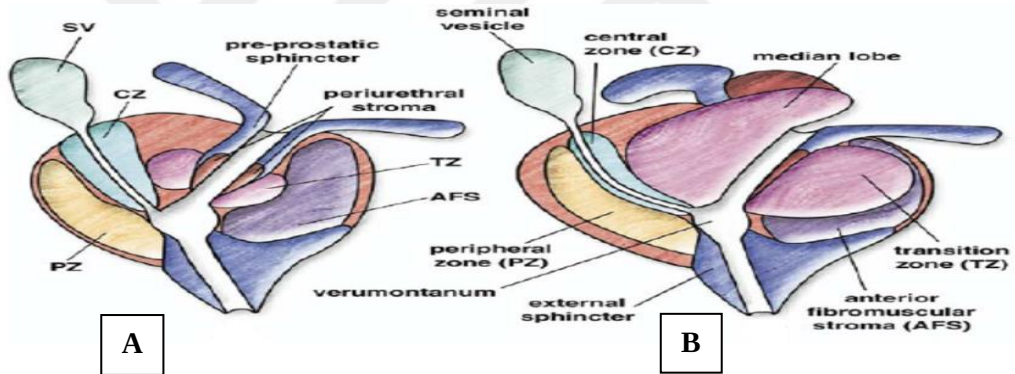
2.Santral zon prostat bezinin yaklaşık %25'lik kısmını oluşturmaktadır. Bezin bazalinde konumlanan ve bez içerisinden geçen ejakulatuar kanalları saran bu zondan prostat kanserlerinin yaklaşık %5'i kaynaklanmaktadır.

3.Transizyonel zon prostat bezinin yaklaşık %5'lik kısmını oluşturmaktadır. Benign prostat hiperplazisinin en çok buradan gelişmesinin yanı sıra prostat kanserlerinin yaklaşık %25'i de bu bölgeden köken almaktadır.

4.Anterior fibromuskuler stroma prostatın anteriorunda yer alır ve ön yüzünü tamamen kaplamaktadır.

5.Periprostatik sfinkter üretrayı tümüyle çevrelemekte olup retrograd ejakulasyonu önlemede görevlidir (8,9)

Prostat zonal anatomisi Şekil 1'de görüldüğü gibidir (10).



Şekil 1. Prostat zonal anatomisi A) Genç erkekte minimal transizyonel zon hipertrofisi B) Yaşlı erkekte belirgin transizyonel zon hipertrofisinin periprostatik sfinkter ve periejakulatuar duktal zona (santral zon) bası etkisi.

2.1.3. Histoloji

Prostat bezi yaklaşık 20 gram ağırlığında olup glandüler ve fibromuskuler yapılar ihtiva etmektedir. Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Tek katlı ya da yalancı çok katlı prizmatik epitelyum içeren tubuloalveoler bezlerden oluşan glandüler kısım fibromuskuler stroma ile iç içe geçmiştir. Prostatın glandüler yapısı 4 temel hücre grubu ihtiva etmektedir (11):

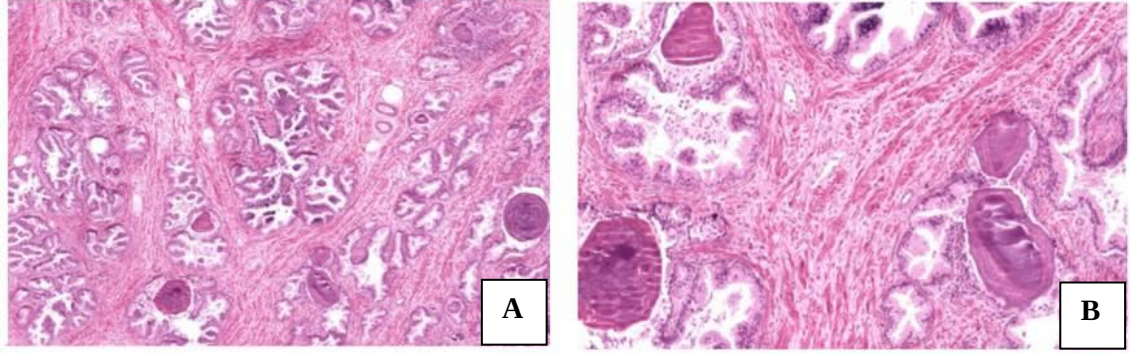
1.Sekretuar hücreler: Seminal sıvının kaynağıdır. PSA ve prostatik asit fosfataz salgırlarlar. Androjen reseptörleri vardır.

2.Bazal hücreler: Sekretuar hücrelerin kök hücresi olduğu düşünülmektedir.

3. Transizyonel hücreler: Prostatik kanalların proksimal kısmını döşemektedir.

4. Endokrin-parakrin hücreler: Serotonin, kalsitonin, somatostatin ve insan koryonik gonadotropini salgırlar. Androjen reseptörleri yoktur.

Normal prostat bezine ait histolojik kesitler Şekil 2’de gösterildiği gibidir (12)



Şekil 2. Prostat bezi histolojik yapısı. A) Tubuoalveoler bezler. B) Fibromuskuler stroma.

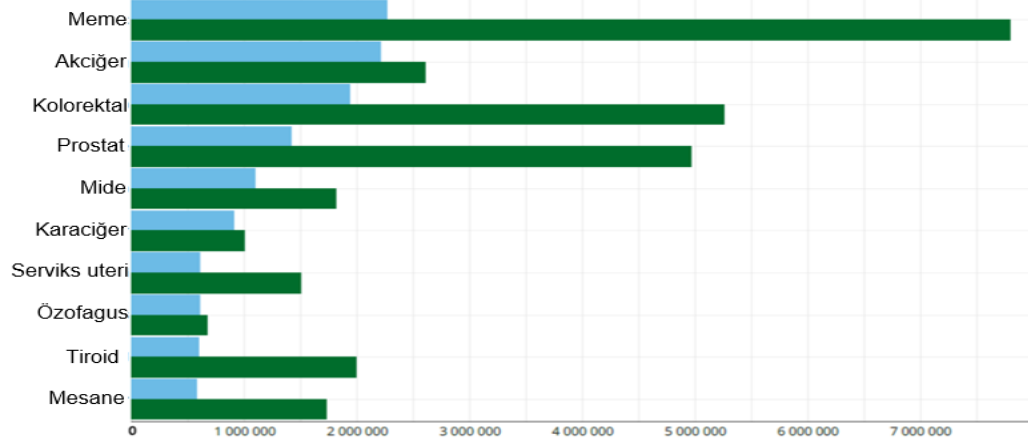
2.1.4. Fizyoloji

Prostat bezi semenin yaklaşık %30’unu oluşturan alkali özellikte bir sıvı üretmektedir. Prostat sıvısının bu alkali özelliği sayesinde asidik olan vaginal salgılar nötralize edilerek spermin kadın genital sisteminde canlı kalması sağlanmaktadır. Prostat sıvısının içinde prostaglandinler, PSA, su, sitrik asit, prostatik asit fosfataz, amilaz, kolesterol, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipidler, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, pıhtılaşma sağlayıcı enzim ve plazminojen bulunmaktadır (13).

2.2. Prostat Kanseri

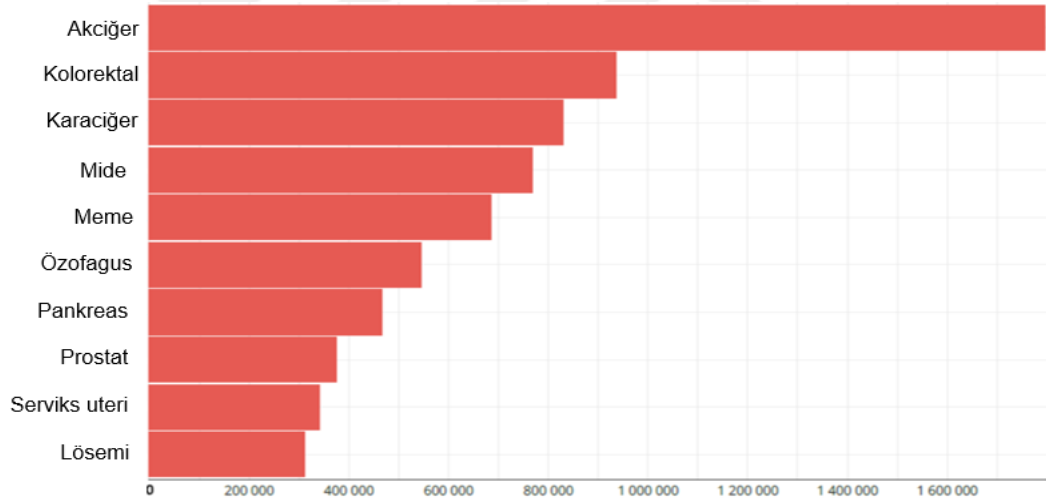
2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çatısı altında yer alan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) GLOBOCAN 2020 verilerine göre prostat kanserinin her iki cinsiyette görülen tüm kanser tipleri dikkate alındığında insidansı 1.414.259 olgu ile meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada; prevalansı ise meme ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sırada yer almaktadır (Şekil 3). Yine her iki cinsiyette kansere bağlı ölümlerde prostat kanserinin 8. sırada yer aldığı görülmektedir (Şekil 4).

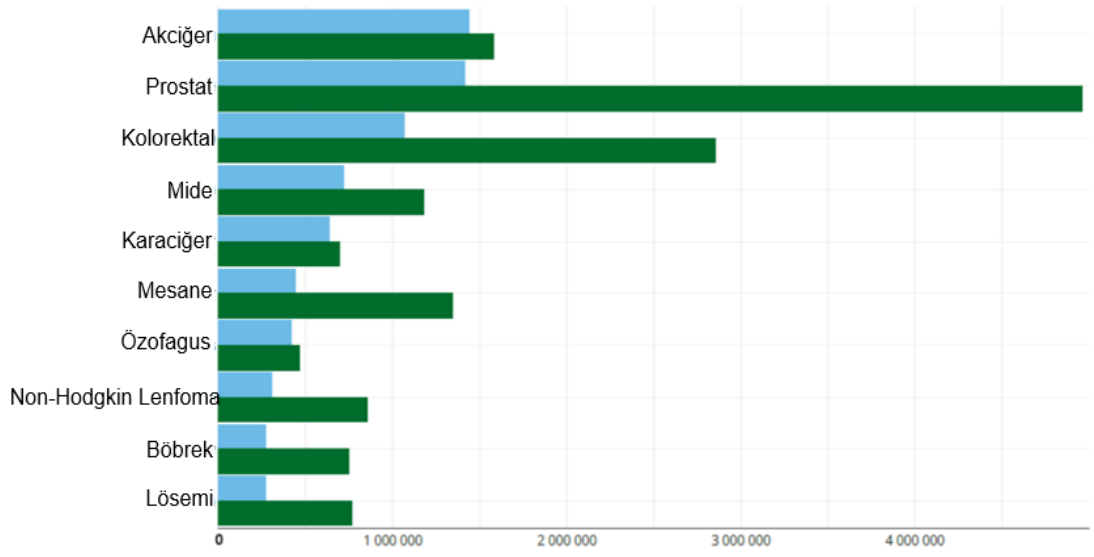


Şekil 3. GLOBOCAN 2020 verilerine göre her iki cinsiyette görülen kanserlerin insidans ve prevalansı.

Erkek cinsiyette ise prostat kanseri insidansının az bir farkla akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer aldığı görülmektedir (Şekil 5). Prevalansta ise 4.956.901 vaka ile en yüksek kanserdir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde 5. Sırada yer almaktadır (Şekil 6).

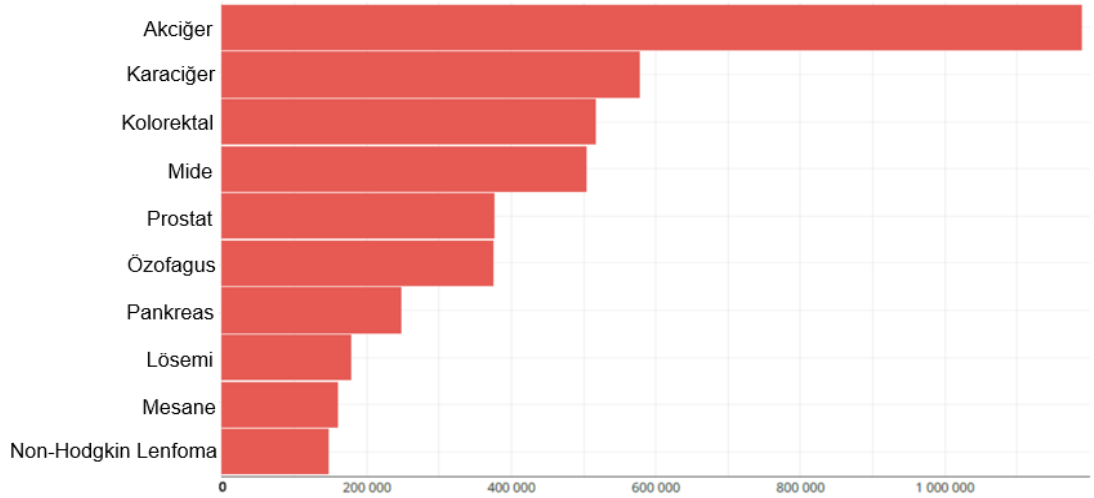


Şekil 4. GLOBOCAN 2020 verilerine göre her iki cinsiyette görülen kansere bağlı ölümlerin sayıları.



Şekil 5. GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkek cinsiyette görülen kanserlerin insidans ve prevalansı.

GLOBOCAN 2020 Türkiye verilerinin de Dünya verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir (14).



Şekil 6. GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkek cinsiyette görülen kansere bağlı ölümlerin sayıları.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı tarafından yayınlanan 2017 Türkiye Kanser İstatistiklerine göre prostat kanserinin yaşa göre standardize edilmiş hızı 100.000 kişiye 35,7 olarak tüm kanser tipleri içerisinde akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır (15).

2.2.2.Etyoloji ve risk faktörleri

Prostat kanseri için ileri yaş en önemli bir risk faktörüdür (16). Diğer önemli risk faktörleri ise aile hikayesi ve etnik yapıdır. Prostat kanseri riski, hastalığa yakalanmış aile bireylerinin sayısı ve yakınlık derecesi ile artış göstermektedir (17). Afrika kökenlilerde beyaz ırka göre daha sık ve agresif seyirli görülen prostat kanseri, Asya kökenlilerde beyaz ırka göre daha az sıklıkta görülmektedir (18). Diğer risk faktörleri olarak ise diyet (kırmızı et, hayvansal yağ ve sütün fazla tüketimi, sebze, meyve, vitaminler ve kahvenin az tüketimi), obezite, sedanter yaşam, kronik inflamasyon, sigara, alkol ve iyonizan radyasyona maruziyet sayılabilir (19).

2.2.3.Tanı

2.2.3.1. Klinik bulgular

Prostat kanseri erken dönemde çoğunlukla asemptomatiktir. Bunun nedeni hastalığın çoğunlukla periferik zondan gelişmesidir (20). İlerleyen dönemde lokal ileri hastalıkta prostat kanserine spesifik olmayan, benign prostat patolojilerinde de izlenebilecek obstrüktif ve/veya irritatif semptomlar; hematüri, hematospermi gelişebilir. Metastatik hastalıkta ise kilo kaybı, anemi, kemik ağrısı, spinal kord basısına bağlı nörolojik defisit, üreter basısına bağlı hidronefroz venöz ve lenfatik obstrüksiyona sekonder gelişen ödem olabilir.

2.2.3.2. Fizik muayene

Dijital rektal muayene mutlaka yapılması gerekli olan birinci basamak değerlendirmedir. Prostat kanserlerinin çoğunun periferik zondan gelişmesi muayene ile ulaşılabilirliğe imkan tanımaktadır. Muayenede prostat bezinin şekli, kenar düzeni, boyutları, kıvamı ve nodül olup olmadığı değerlendirilir. Kanser açısından şüpheli bulgular asimetri, düzensiz şekil ve nodül varlığıdır. Anormal fizik muayene bulguları varlığında PSA düzeyinden bağımsız olarak biyopsi gereklidir ve yüksek Gleason skoru ile ilişkilidir (21-23).

2.2.3.3. Laboratuvar

PSA 33 kDa ağırlığında bir glikoprotein yapıda bir serin proteazdır. Prostatın duktal epitel ve asiner hücrelerinden salgılanmaktadır. Fertilitede önemli rolü vardır. Seminal sıvının likefiye olmasını sağlar. Sperm hareketleri üzerindeki inhibisyonu engeller. Normal şartlarda seminal sıvıda yüksek düzeyde bulunmasına karşın serumda düşük düzeyde bulunur. PSA prostat bezine spesifiktir. Prostat kanseri dışında birçok durumda (ejakulasyon, digital rektal muayene, prostat masajı, üretral girişimler, üriner retansiyon, prostatit ve benign prostat hiperplazisi) serumda yüksek düzeylerde bulunabilir. PSA prostat kanseri spesifik olmamakla birlikte biyopsi kararı verme, erken tanı, tedaviye yanıt değerlendirme ve takipte nüks hastalık tespitinde kullanılmaktadır (24-26).

2.2.3.4. Biyopsi

Transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde alınan biyopsi materyalinin histolojik incelemesi prostat kanseri tanısında altın standarttır. Anormal dijital rektal muayene bulguları ve PSA yüksekliği biyopsinin temel endikasyonlarını oluşturmaktadır (25). MR rehberliğinde biyopsi maliyetli olduğundan ve kolay uygulanabilir olmadığından tercih edilmemektedir. MR görüntüleri ile TRUS görüntülerinin elektronik ortamda birleştirilmesi ile MR-TRUS füzyon biyopsi tekniği de günümüzde uygulanabilmektedir (27,28).

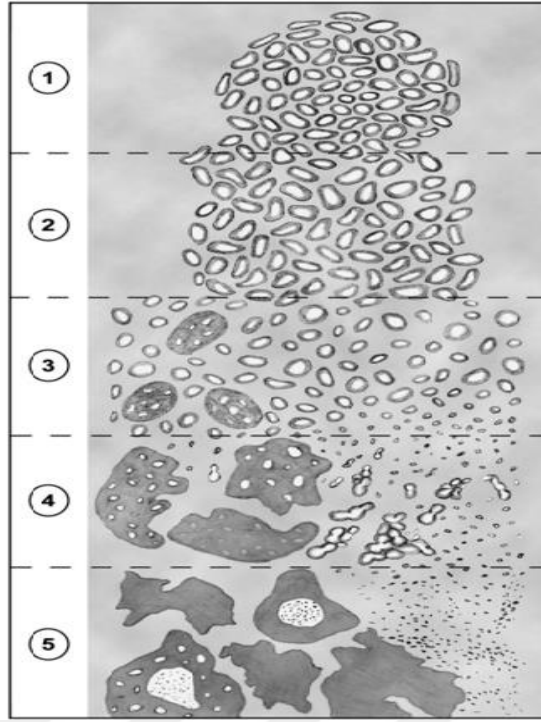
2.2.4 Patoloji

Prostatın malign neoplazileri içerisinde en sık karşımıza çıkan tümörler adenokarsinomlardır. Prostat kanserinin sitolojik özellikleri olarak büyümüş hiperkromatik çekirdek, belirgin çekirdekçik ve bazal hücre tabakasının (normal prostat bezinde ve benign prostat hiperplazisinde mevcut olan) kaybı yer almaktadır (25).

Prostat adenokarsinomlarında histopatolojik derecelendirme sistemi ilk defa 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından yapılmış, sonrasında ilki 1974 yılında olmak üzere devam eden yıllarda eklemeler ile geliştirilip güncellenmiştir (29).

2005 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından modifiye edilen Gleason derecelendirme sistemi şematik diagramı Şekil 7’de ve patern özellikleri Tablo 1’de verilmiştir (30).

ISUP’un 2014 yılında yapmış olduğu toplantıda yukarı tanımlanan modifiye Gleason derecelendirme sistemi referans alınarak Gleason Grade Gruplama Sistemi (Tablo 2) kabul edilmiştir. Gleason grade grubu prognozu Gleason skordan daha doğru bir şekilde öngörmektedir. Bu yeni terminoloji 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da kabul görmüştür (31-33).



Şekil 7. Gleason derecelendirme sistemi.

Tablo 1. Gleason derecelendirme sisteminde kullanılan paternler

Patern 1	Yuvarlak-oval şekilli, düzgün sınırlı, uniform, birbiri ile yakın komşuluklu glandlar
Patern 2	Patern 1'e benzemekte ancak daha kötü sınırlı, kenarlarda minimal infiltrasyon içerebilen, daha az uniform ve daha uzak yerleşimli glandlar
Patern 3	Patern 1 ve 2'ye göre daha küçük ve uzak yerleşimli normal glandların içerisinde yerleşmiş, düzensiz sınırlı; şekil ve büyüklükleri değişken olan kribriform tümör nodülleri
Patern 4	Sınırları ve lümeni düzensiz; birbiriyle birleşen, büyük ebatlı kribriform glandlar
Patern 5	Glandüler diferansiyasyon göstermeyen hücreler, solid hücre adaları veya hücre kordonları. Santral nekroz izlenebilir.

Tablo 2. Gleason Grade Gruplama Sistemi

Gleason Grade Grup	Gleason Skor	Gleason Patern
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 veya 10	4+5, 5+4, 5+5

2.2.5.Evreleme

Prostat kanserinde evrelemenin amacı en uygun tedaviyi planlayabilmek için hastalığın yaygınlığını belirlemektir. Prostat kanseri evrelemesinde Amerikan Kanser Komitesi'nin

(AJCC) TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sistemi kullanılmaktadır (34). Evreleme klinik bilgilere veya patolojik verilere dayanarak yapılabilmekte olup patolojik evreleme klinik evreleme ile karşılaştırıldığında hastalığın yaygınlığının daha doğru göstermektedir. Ayrıca prognozu da daha iyi öngörmektedir (35).

Prostat kanserinde evrelemenin bileşenlerini oluşturan parametreler Tablo 3’ de, prostat kanseri TNM klasifikasyonu Tablo 4’de ve prostat kanseri evrelemesi Tablo 5’te belirtilmiştir (34-35).

Tablo 3. Prostat kanseri evrelemede kullanılan parametreler

TNM sınıflaması	T: Primer tümörün yaygınlığı N: Lenf nodu metastazı olup olmadığı M: Uzak metastaz olup olmadığı
Grade grubu	Biyopsi veya prostatektomi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucunda belirlenir.
Tanı anındaki PSA düzeyi	ng/mL

Evrelemede klinik T ve patolojik T olmak üzere iki tip T kategorisi yer almaktadır.

Tablo 4. Prostat kanseri TNM klasifikasyonu.

T (Primer tümör)	
Klinik T	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Klinik olarak saptanamayan ve palpe edilemeyen tümör
T1a	TUR ile rezeke edilen tümörün %5’inden veya daha azında insidental saptanan tümör
T1b	TUR ile rezeke edilen tümörün %5’inden fazlasında insidental saptanan tümör
T1c	İğne biyopside bir veya iki lobta saptanan ancak palpe edilemeyen tümör
T2	Prostatta sınırlı palpe edilebilen tümör
T2a	Bir lobun yarısında ya da yarısından az yer kaplayan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazla ancak her iki lobta bulunmayan tümör
T2c	Her iki lobta bulunan tümör
T3	Prostat kapsülünü aşmış tümör
T3a	Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör kas ve pelvik duvara infiltrasyon
Patolojik T	
T2	Tümör prostat ile sınırlı
T3	Kapsül dışı yayılım var
T3a	Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf veya mesane boynunda mikroskopik invazyon
T3b	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
T4	Tümör fiks, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levatör kas ve pelvik duvara infiltrasyon

Tablo 4. devamı

N (Bölgesel lenf nodu)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
M (Uzak metastaz)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı var
M1b	Kemik metastazı var
M1c	Kemik dışı organ metastazı var

Tablo 5. Prostat kanseri evrelemesi.

Evre	T	N	M	Grade Grup (1-5)	PSA (ng/ml)
1	T1a-c, T2a	N0	M0	1	<10
2A	T1a-c, T2a	N0	M0	1	≥10-<20
	T2b-c	N0	M0	1	<20
2B	T1-2	N0	M0	2	<20
2C	T1-2	N0	M0	3	<20
	T1-2	N0	M0	4	<20
3A	T1-2	N0	M0	1-4	≥20
3B	T3-4	N0	M0	1-4	Herhangi PSA
3C	Herhangi T	N0	M0	5	Herhangi PSA
4A	Herhangi T	N1	M0	Herhangi Grade Grup	Herhangi PSA
4B	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi Grade Grup	Herhangi PSA

D'amico ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilen; T evresi, Gleason skor ve PSA düzeyi parametrelerine dayalı risk sınıflaması (Tablo 6) Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından kabul görmüş olup tedavi seçenekleri ve takip kararını belirlemede kullanılmaktadır (36).

Tablo 6. Prostat kanseri risk sınıflaması.

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
T1-2a ve Gleason skor≤6 ve PSA<10 ng/ml	T2b Veya Gleason skor=7 veya PSA 10-20 ng/ml	T2c veya Gleason skor≥8 veya PSA>20 ng/ml	T3-4 veya N+ Herhangi Gleason skor Herhangi PSA
Lokal			Lokal İleri

2.2.6.Tedavi

2.2.6.1. Lokalize prostat kanserinde tedavi

Lokalize prostat kanserinde tedavi risk grubuna göre tedavi seçenekleri tablo

Tablo 7. Lokalize hastalıkta risk grubuna göre tedavi seçenekleri.

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
	Lokal	Lokal İleri
Aktif izlem Bekle ve gör Küratif tedaviler: Radikal prostatektomi, radyoterapi (RT), brakiterapi	Aktif izlem Neoadjuvan veya eş zamanlı ADT (androjen deprivasyon tedavisi) sonrası küratif tedaviler: Radikal prostatektomi, radyoterapi (RT), brakiterapi	1.Neoajduvan ADT ± Dosataksel, RT, adjuvan ADT 2.Radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu

Aktif izlem stratejisi küratif tedavi potansiyeli olan hastaları takip etmeye (PSA, digital rektal muayene, TRUS eşliğinde biyopsi ve MR ile) dayanmaktadır. Burada amaçlanan düşük riskli hastalarda sağ kalımı etkilemeksizin tedavi ile ilişkili toksisiteden kaçınmaktır (37). Bekle ve gör palyatif bir yaklaşım olup aktif izlem gibi küratif bir yaklaşım söz konusu değildir. Amaç yaşam beklentisi 10 yıldan kısa olan hasta grubunu tedaviye bağlı yan etkilerden korumaktır (38).

Radikal prostatektomi prostat bezi, eksternal sfinkter ile mesane boynu arasında prostatik üretra ve bilateral seminal veziküllerin cerrahi sınırdaki tümör kalmayacak şekilde çıkarılması prosedürüdür. Radikal prostatektomi sonrası radyoterapi adjuvan veya kurtarma radyoterapisi olarak verilebilmektedir (39).

Radyoterapi yoğunluk modülasyonlu (IMRT) veya görüntüleme kılavuzluğunda (IGRT) olarak uygulanabilmektedir. IMRT eksternal radyoterapi için altın standart yöntemdir. Rutin uygulamada risk grubu farketmeksizin uygulanması önerilen doz 74 Gy'dir (37-40)

Brakiterapi düşük doz hızlı (LDR) olarak kalıcı ve yüksek doz hızlı (HDR) olarak geçici radyoaktif çekirdekçik yüklü iğneler halindeki radyoaktif kaynakların TRUS eşliğinde transperineal yaklaşımla prostata implante edilmesidir (41-43).

Metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri ADT ile ölçülen testosteron kastrasyon düzeyinde (<50 ng/dl) iken biyokimyasal progresyonun varlığı ile TVKS ve BT'de metastaz bulgusu olmamasıdır. Tedavi seçenekleri ADT+Enzalutamid/Apalutamid/Darolutamid'den oluşmaktadır (37).

2.2.6.2. Metastatik prostat kanserinde tedavi

Metastatik hormona duyarlı prostat kanserinde ADT'ye Dosataksel/Abirateron/Enzalutamid/Apalutamid eklenmesi sağ kalıma olumlu yönde katkı sağlamaktadır. Bu ajanları tolere edemeyen hastalarda tedavi sadece ADT'den oluşmaktadır. Metastatik prostat kanserinde tedavi seçenekleri tablo 8'de belirtilmiştir (37,38).

Tablo 8. Metastatik prostat kanserinde tedavi seçenekleri.

Metastatik Prostat Kanseri	Kastrasyon Duyarlı	ADT	Cerrahi: Bilateral Orşiektomi
			Medikal 1.LHRH Agonistleri 2.LHRH Antagonistleri 3.Steroid Antiandrojenler 4.Nonsteroid Antiandrojenler
			± Dosataksel/Abirateron/Enzalutamid/Apalutamid
			Düşük tümör volümü varlığında sistemik tedavilere ek olarak primer tümöre RT
	Kastrasyon Dirençli	1.Basamak Tedaviler	Dosataksel Abirateron Enzalutamid Radyum-223
		2.Basamak Tedaviler	Kabazitaksel Abirateron Enzalutamid Radyum-223

2.2.6.3. Prostat kanserinde radyonüklid tedaviler

Radyum-223 alfa yayıcı bir tedavi ajanıdır. Tutulum mekanizması kemik metastazlarındaki artmış kemik turnover ve/veya sklerotik metastaz alanlarında kalsiyum gibi hidroksiapatit ile kompleksler oluşturmaktır. Etkisini yüksek lineer enerji transferi sayesinde DNA’da çift zincir kırıklara yol açarak ve apoptozu indükleyerek gerçekleştirmektedir. En önemli avantajı alfa partiküllerin dokuda gidebildiği mesafe çok kısa olduğundan kemik iliği başta olmak üzere normal organlara etkisinin olmamasıdır. Radyum-223 tedavisi metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde Dosataksel/Kabazitaksel/Abirateron/Enzalutamid tedavilerini tolere edemeyen ve yalnızca kemik metastazı olan hastalarda kullanılmaktadır (44,45).

Lutesyum-177 PSMA tedavisi terapötik etkiyi gerçekleştiren β ve tedavi sonrası görüntülemeye imkan veren γ ışını yayan bir radyonükliddir. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde metastaz bölgesi ve sayısı ile ilgili bir sınırlama olmaksızın 1. ve 2. basamak tedavilere rağmen progresyon gelişmiş veya bu ilaçları almak istemeyen, kemik hedefli tedavilere rağmen ağrısı artan hastalar endikasyonları oluşturmaktadır (46).

2.3.Prostat Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

2.3.1.Ultrasonografi (USG)

Duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmasına karşın ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Transabdominal veya transrektal probe ile uygulanmaktadır. TRUS aynı zamanda biyopsi için kılavuz olarak kullanılmaktadır. Prostat kanseri çoğunlukla periferel zonda hipoekoik ve izoekoik lezyonlar olarak görüntülenmektedir. Primer kitlenin ekstrakapsüler yayılımı,

seminal vezikül invazyonu ve bölgesel lenf nodu metastazları USG ile değerlendirilebilecek diğer parametrelerdir (47).

2.3.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Multiparametrik prostat MR ile morfolojik (T2 ağırlıklı görüntüler) ve fonksiyonel (dinamik kontrastlı görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR spektroskopi) görüntüleme gerçekleştirilebilmektedir. Prostat kanserinde tanıda, biyopsi rehberliğinde, evrelemede ve tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır (48,49)

2.3.3.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Prostat kanserinde ve kanser dışı prostat patolojilerinde kullanımı sınırlıdır. Tümörün mesane ve rektum gibi komşu organlara invazyonu BT ile değerlendirilebilmektedir. Ayrıca BT ile lenf nodu, kemik ve organ metastazları saptanabilmektedir. Bu görüntüleme modalitesi aynı zamanda kendisine radyoterapi planlamasında da yer bulmaktadır (50).

2.3.4.Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS)

Tüm vücut görüntüleme avantajı olan, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir görüntüleme modalitesidir. Prostat kanseri metastazları osteoblastik aktivite artışı dolayısıyla kemikte kalsiyum birikimi ve Tc-99m MDP akümüasyonu yaparak sintigrafik olarak görüntülenebilmektedir. Anormal sintigrafik bulguların varlığı Gleason skoru, hastalığın evresi ve PSA düzeyi ile korelasyon göstermektedir. Orta ve yüksek riskli hastaların yanı sıra semptomatik hastalarda kemik metastazı değerlendirilmesinde endikedir. Kemik sintigrafisinin tanıda duyarlılığı çok yüksek olmasına karşın özgüllüğünün düşük olması çoğu zaman diğer radyoloji ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleri ile ek değerlendirmeyi gerektirmektedir. Kemik sintigrafisine SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography/Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi) veya SPECT/BT füzyon görüntüleme eklenmesi tanıda duyarlılık ve özgüllüğü artırmaktadır (51-55).

2.3.5.Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

Prostat kanserinde kullanılan konvansiyonel görüntüleme yöntemleri olan BT, MR ve TVKS lenf nodu metastazlarını ve uzak kemik metastazlarını saptamada yetersiz kalabilmektedir. PET/BT’de ise tüm vücut görüntüleme avantajı yanı sıra kullanılan radyofarmasötiğe göre tümörde farklı moleküler hedefler farklı alanlarda fonksiyonel bilgi sağlamaktadır (56).

2.3.5.1. F-18 FDG PET/BT

F-18 FDG hücrelere glukoz transportundan sorumlu protein vasıtasıyla alındıktan sonra hekzokinaz enzimi tarafından fosforile edilir. Ancak glukoz metabolizmasının ileri

basamaklarına devam etmez ve FDG-6-fosfataz olarak hücrede tuzaklanır. Malignitelerdeki yüksek glikometabolik aktivite ve bu mekanizma F-18 FDG'yi onkolojideki en temel PET/BT radyofarmasötiği yapmaktadır. Yapılan çalışmalar prostat kanserinde glukometabolik aktivitenin diğer tümörlere oranla daha düşük olduğunu göstermektedir. Bundan dolayı FDG PET/BT'nin prostat kanserli olgularda kullanımı sınırlıdır. Yine de metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde tedavi yanıtını değerlendirmede, hastalık yayılımını belirlemede ve prognozu öngörmeye katkı sağlayabilmektedir. Ayrıca Gleason skoru 7'nin üzeri olan hastalarda evrelemede ve biyokimyasal nükste konvansiyonel görüntüleme yöntemleri negatif ise diğer radyofarmasötiklerin kullanılmadığı durumlarda yararlı olabilmektedir (57-59).

2.3.5.2. F-18 Kolin ve C-11 Kolin PET/BT

Kolin hücre membranında yer alan fosfolipitlerden fosfatidilkolinin öncüsüdür. Prostat kanseri ve bazı malignitelerde proliferen olan tümör hücrelerinde kolin kinaz tarafından metabolize edilmektedir. C-11 kolinin kısa yarı ömrü (20 dk.) nedeniyle kullanılabilmesi için bölüm içerisinde siklotron olması şarttır. F-18 kolinin daha uzun yarı ömrü (110 dk.) nedeniyle üretim yeri dışında birden çok merkeze ulaştırılarak kullanılabilmektedir. F-18 Kolin ve C-11 Kolin yüksek riskli hastalarda evrelemede ve radikal tedavi sonrası biyokimyasal nüks durumunda katkı sağlamaktadır (56).

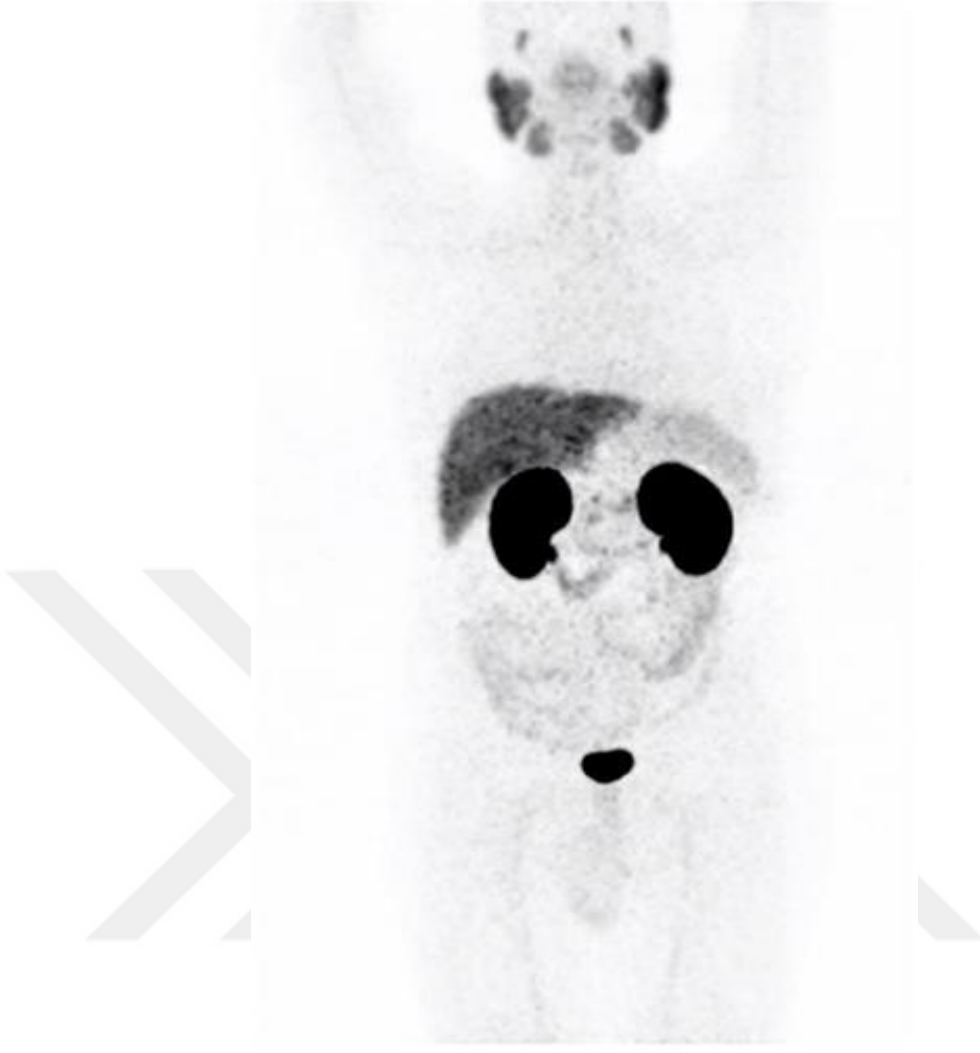
2.3.5.3. Ga-68 PSMA PET/BT

Galyum-68 bir jeneratör ürünüdür. Yarı ömrü 68 dakikadır. Yarı ömrü 270 gün olan Germanyum-68'den elde edilmektedir. Ana radyonüklidin bu uzun yarı ömrü jeneratörün bir yıla kadar kullanımını mümkün kılmaktadır. PSMA çinko bağımlı glutamat karbosiypeptidaz 2 enzimi olup glikoprotein yapıda bir transmembran proteindir. PSMA prostat spesifik değildir. Bu isimlendirmenin nedeni prostat kanserindeki yüksek PSMA ekspresyonudur. Prostat epitel hücrelerinin yanı sıra tükürük bezleri, lakrimal bez, karaciğer, dalak ve böbreklerde eksprese olmaktadır. Prostat kanserinde PSMA ekspresyonu 100 ile 1000 kat kadar artar. Metastatik, kastrasyona dirençli ve dediferansiye prostat kanserlerinde ekspresyonu daha da artmaktadır. Burada unutulmaması gerekli noktalardan biri ise prostat kanser olgularının yaklaşık %10'ununda PSMA ekspresyonu olmadığıdır. Ayrıca neovaskülarizasyon gösteren bazı malignitelerde (meme, küçük hücreli dışı akciğer, mide, kolorektal, mesane ve melanom) PSMA ekspresyonu artabilmektedir. Üre bazlı PSMA inhibitörleri olan PSMA-11, PSMA-617 ve PSMA I&T Ga-68 ile işaretlenerek PET/BT radyofarmasötiklerini oluşturmaktadır. Bu radyofarmasötiklerin vücuttaki dağılımı ve görüntüleme özellikleri benzer olduğu için hepsi birden Ga-68 PSMA olarak

adlandırılmaktadır. Aslında Ga-68 PSMA inhibitör olarak adlandırılması gerekli olan bu molekül vücuttaki PSMA'yı hedefleyerek görüntülemeye imkan sunar. Radyofarmasötik PSMA'ya bağlanır, endositoz ile hücre içerisine alınır. Ga-68 PSMA PET/BT'nin en önemli kullanım olarak radikal tedavi sonrası biyokimyasal nüksü olan hasta grubudur. Düşük PSA seviyelerinde bile nüks lokalizasyonunu saptamada başarılıdır (56). Bir diğer endikasyonu ise yüksek riskli hastalıkta evrelemedir. Ga-68 PSMA tutulumu fizyolojik olarak lakrimal bezlerde, parotis ve submandibuler tükürük bezlerinde, karaciğerde, dalakta, duodenumda belirgin olmak üzere ince bağırsaklarda, böbreklerde ve sempatik gangliyonlarda izlenmektedir (60-70). Ga-68 PSMA PET/BT'de radyofarmasötiğin normal biyodağılımı Şekil 8'de gösterildiği gibidir (71).

2.3.5.4. F-18 Flusiklovin PET/BT

F-18 Flusiklovin sentetik lösin analogu olup prostat kanserinde artmış aminoasit metabolizması nedeniyle görüntülemeye imkan veren bir PET/BT radyofarmasötiğidir. Üriner atılımın az olmasından dolayı prostat bezi/lojunun değerlendirilmesinde avantajlıdır ve bu konuda C-11 Kolin PET/BT'den daha iyidir. F-18 Flusiklovin PET/BT ile Ga-68 PSMA PET/BT'yi karşılaştıran bir çalışmada biyokimyasal nüksü olan düşük PSA düzeyine sahip olgularda lezyon saptama oranları Ga-68 PSMA PET/BT'de F-18 Flusiklovin PET/BT'ye kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (72,73).



Şekil 8. Ga-68 PSMA PET/CT MIP (maksimum intensite projeksiyon) görüntüsü ve radyofarmasötüğün normal biyodağılımı.

2.3.5.5. F-18 NAF PET/CT

F-18 NAF kemikteki hidroksiapatit kristallerinin hidroksil grubunun analogu olup kemoabsorbsiyon ile floroapatit kristallerini oluşturmaktadır. Radyofarmasötüğün artmış akümüasyonu kemik kan akımı ve osteoblastik aktiviteye bağlıdır. TVKS ve diğer PET/CT radyofarmasötikleri ile karşılaştırıldığında duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgüllüğü sınırlıdır (53). Bu görüntülemenin sadece kemiğe yönelik olması ve yumuşak doku değerlendirmenin mümkün olmaması dezavantajıdır (74-77).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.09.2022 tarihinde OMÜ KAEK 2022/387 karar numarası ile onaylanmıştır.

T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Başhekimliği'nden 09.11.2022 tarihli E-15374210-804.01-348618 sayılı araştırma izin yazısı alınmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Aralık 2018 - Ocak 2020 tarihleri arasında histopatolojik olarak prostat adenokarsinomu tanısı alan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda evreleme ve tedavi yanıt endikasyonları ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme uygulanmış hastalar retrospektif çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, histopatolojik verileri (Gleason skor ve grade grubu), PET/BT görüntülemeleri ile eş zamanlı veya görüntüleme tarihleri dikkate alındığında son 1 ay içerisinde bakılan serum tPSA düzeyleri ve iki görüntüleme arası (evreleme ve tedavi yanıt endikasyonu ile) uygulanan sistemik tedaviler kaydedildi. Evreleme endikasyonu ile tetkik için başvuran ancak sistemik tedavi başladıktan sonra PET/BT görüntülemesi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Ga-68 PSMA'nın Sentezi ve PET/BT Görüntüleme Protokolü

Galyum-68 radyonüklidi, 40 mCi Germanyum-68 içeren ITM Germanyum-68/Galyum-68 jeneratöründen (Münih, Almanya) sağım yapılarak elde edildi. Sağım sonrasında sentez modülünde (Trasis mini AİO, Belçika) 10 µg PSMA-11 (Peptideam/Türkiye-Ankara ODTÜ) bileşiği Galyum-68 radyonüklidi ile işaretlendi. İşaretlemenin etkinliği ve radyokimyasal saflık yüksek performanslı likid kromatografisi (Shimadzu-HPLC) kullanılarak belirlendi. Galyum-68 işaretli PSMA konjugatlarının radyokimyasal saflığı % 95' in üzerinde idi. Görüntüleme öncesi hastalara özel bir hazırlık uygulanmadı. Vücut ağırlığı (kg) x 0,5 mCi formülü ile hesaplanan dozda Ga-68 PSMA intravenöz yolla hastalara enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben yaklaşık 50 dakikalık bekleme süresi sonunda PET/BT cihazı ile (Discovery IQ PET/CT; GE Healthcare, General Electric Company, 3000 N. Grandview Boulevard Waukesha, Wisconsin 53188 USA) supin pozisyonda verteks - ayak ucu arasını içeren bölgede görüntüleme yapıldı. BT komponenti için, tanısal olmayan düşük dozlu görüntüler 5 mm kesit kalınlığında 295 mA 120 kV parametreleri ile alındı. BT görüntülerini takiben, 3 dakika/yatak (12 cm boyunda) emisyon süresinde ve 3,3 mm kesit kalınlığında PET görüntüleri elde edildi. Görüntülerin rekonstrüksiyonu için iteratif rekonstrüksiyon

tekniki ve Q.Core algoritması kullanıldı. Görüntüler AW Server 3.2 PET/BT iş istasyonunda değerlendirildi.

3.4. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi öncesi PET/BT (PET1) görüntülemesine ait MIP görüntüleri görsel olarak değerlendirildi. Prostat bezi dışında artmış PSMA reseptör ekspresyonu gösteren lezyonlar 5 ana gruba ayrılarak incelendi (Tablo 9).

Tablo 9. Prostat bezi dışındaki metastatik lezyon grupları.

1	Pelvik lenf nodu alanı	Ana iliak, internal iliak, eksternal iliak, inguinal
2	Abdominal lenf nodu alanı	Paraaortik, parakaval
3	Diğer lenf nodu alanı	Servikal, mediastinal
4	Kemik	Aksiyel, apendiküler iskelet
5	Uzak organ	Karaciğer, akciğer, diğer organlar

Görsel değerlendirmede tabloda belirtilen lezyon gruplarının her birinden en yüksek intensiteye sahip odak hedef lezyon olarak seçildi. Transaksiyel, sagittal ve koronal kesitlerde PET, BT ve füzyon PET/BT görüntüleri değerlendirilerek, prostat bezi ve belirlenen hedef lezyonların her birisi için iş istasyonunda otomatik volümetrik ilgi alanları (VOI) çizildi. Her VOI'deki en yüksek SUV değeri SUVmaks-1 olarak kaydedildi. Çizilen VOI'lerdeki SUVmaks'ın %42 eşik değerinden daha büyük vokseller SUVmean ve PSMA-TV değerlerinin elde edilmesinde kullanıldı. Her VOI'deki ortalama SUV değeri olan SUVmean-1 ve PSMA ekspresyonu izlenen tümör volümünü ifade eden PSMA-TV-1 kaydedildi. Lezyondaki total PSMA reseptör ekspresyonunu ifade eden TL-PSMA değeri SUVmean-1 ile PSMA-TV-1 değerlerinin çarpımından elde edilerek her VOI için TL-PSMA-1 olarak hesaplandı. Tedavi sonrası PET/BT (PET2) görüntülemenin değerlendirilmesinde, her bir hastada PET1' de belirlenen hedef lezyonlar ve prostat bezi için benzer VOI' ler çizildi ve kantitatif değerler; SUVmaks-2, SUVmean-2, PSMA-TV-2, TL-PSMA-2 olarak kaydedildi.

Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, PET1 ve PET2 görüntülemelerinde prostat bezine ve her bir hedef lezyona ait kantitatif değerlerdeki değişim yüzdesi Şekil 9' da belirtilen formül kullanılarak hesaplandı. SUVmaks-1 ile SUVmaks-2 değerleri arasındaki yüzde değişim "SUVmaks değişim", SUVmean-1 ile SUVmean-2 değerleri arasındaki yüzde değişim "SUVmean değişim", PSMA-TV-1 ile PSMA-TV-2 değerleri arasındaki yüzde değişim "PSMA-TV değişim", TL-PSMA-1 ile TL-PSMA-2 değerleri arasındaki yüzde değişim "TL-PSMA değişim" olarak kaydedildi.

$$\text{Kantitatif değerdeki \% fark} = \frac{\text{PET2'deki kantitatif değer} - \text{PET1'deki kantitatif değer}}{\text{PET1'deki kantitatif değer}}$$

Şekil 9. Kantitatif değerdeki yüzde değişim hesaplama formülü.

Her hasta için, PET1 ve PET2 görüntülemeleri ile eş zamanlı veya görüntüleme tarihleri dikkate alındığında son 1 ay içerisinde bakılan serum tPSA düzeyleri (PSA-1ve PSA-2) kaydedildi. PSA düzeylerindeki yüzde değişim Şekil 10’ da belirtilen formül kullanılarak hesaplandı ve “tPSA değişim” olarak kaydedildi.

$$\text{Total PSA'daki \% fark} = \frac{\text{PSA} - 2 - \text{PSA} - 1}{\text{PSA} - 1}$$

Şekil 10. TPSA’daki yüzde değişim hesaplama formülü.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 25.0 paket programında değerlendirildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile belirlendi. Veriler normal dağılım göstermediğinden kantitatif değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi ve kantitatif değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Korelasyon katsayıları ve ilişki dereceleri Tablo 10’ da verilmiştir.

Tablo 10. Korelasyon katsayılarının ilişki dereceleri.

Korelasyon Katsayısı	İlişki Derecesi
0.90-1.00	Çok kuvvetli
0.70-0.89	Kuvvetli
0.50-0.69	Orta
0.30-0.49	Düşük
0.00-0.29	Zayıf

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Histopatolojik Verileri

Toplam 40 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 53-84 yaş olup, yaş ortalaması ($\pm$ ss) 69 ± 7 yaş idi.

Prostat bezinden elde edilen biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde, 31/40 hastada (%77,5) Gleason skoru 8 ve üzerinde, 9/40 hastada (%22,5) 7 ve altında değerlendirildi. Gleason skora ve grade gruplama sistemine göre hasta sayıları ve yüzdeleri Tablo 11 ve Tablo 12’ de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Gleason skor dağılımı.

Gleason skor	Hasta sayısı	Yüzde (%)
10	1	2,5
9	19	47,5
8	11	27,5
7	8	20
6	1	2,5

Tablo 12. Hastaların Gleason grade grup dağılımı.

Gleason grade grup	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Grade 5	20	50
Grade 4	11	27,5
Grade 3	3	7,5
Grade 2	5	12,5
Grade 1	1	2,5

4.2. Tedavi öncesi PET/BT (PET1) Görüntüleme Bulguları

PET1 görüntülemesinde, 16/40 (%40) hastada patolojik PSMA reseptör ekspresyonu yalnızca prostat bezi ile sınırlı olup, bez dışında patolojik odak saptanmadı. 24/40 (%60) hastada prostat bezi dışında artmış PSMA reseptör ekspresyonu gösteren alanlar mevcuttu. Tüm hastaların 19’unda (%47,5) lenf nodlarında, 15’inde (%37,5) kemik yapılarında artmış PSMA reseptör ekspresyonu izlendi. Visseral metastaz bulgusu olan hasta tespit edilmedi. Üç hastada PET1 öncesi prostatektomi operasyonu uygulanmış olup, prostat bezi lojunda artmış PSMA reseptör ekspresyonu saptanmadı. Hastalarda artmış PSMA reseptör ekspresyonu izlenen alanların dağılımı Tablo 13’ de verilmiştir.

Tablo 13. PET1 görüntülemesinde patolojik PSMA reseptör ekspresyonu izlenen lokalizasyonların dağılımı.

Patolojik PSMA Reseptör Ekspresyonu İzlenen Lokalizasyonlar	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Prostat	16	40
Prostat ve lenf nodu	7	17,5
Prostat ve kemik	5	12,5
Prostat, lenf ve kemik	9	22,5
Lenf nodu*	2	5
Lenf nodu ve kemik*	1	2,5

*Prostatektomili hastalar

Prostat bezi dışında artmış PSMA reseptör ekspresyonu tespit edilen hastalar incelendiğinde, lenf nodu metastazı olan 19 hastanın tamamında pelvik lenf nodlarında PSMA reseptör ekspresyonu mevcuttu. Pelvik lenf nodlarına ek olarak 4 hastada abdominal ve 1 hastada mediastinal lenf nodlarında PSMA reseptör ekspresyonu saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. PET1 görüntülemesinde PSMA pozitif lenf nodu lokalizasyonlarının dağılımı.

PSMA Pozitif Lenf Nodu Lokalizasyonu	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Pelvis	15	37,5
Pelvis ve abdomen	3	7,5
Pelvis, abdomen ve mediasten	1	2,5

Kemik metastazı tespit edilen 15 hastanın büyük kısmında (13/15 hasta) aksiyel iskelette PSMA reseptör ekspresyonu gösteren lezyonlar izlendi. İki hastada ise aksiyel iskelette metastaz bulgusu olmaksızın yalnızca apendiküler iskelette artmış PSMA reseptör ekspresyonu mevcuttu (Tablo 15).

Tablo 15. PET1 görüntülemesinde PSMA pozitif kemik lezyonu lokalizasyonlarının dağılımı.

PSMA Pozitif Kemik Lezyonu Lokalizasyonu	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Aksiyel ve apendiküler iskelet	11	27,5
Aksiyel iskelet	2	5
Apendiküler iskelet	2	5

Prostat bezi dışında kalan alanlarda artmış PSMA reseptör ekspresyonu izlenen 24 hasta için, 24 lenf nodu alanı (pelvik, abdominal ve bölgesel olmayan) ve 15 kemik lezyonu olmak üzere toplam 49 hedef lezyon mevcuttu.

Hastaların PET1 görüntülemeleri ile eşleşen serum tPSA düzeyleri (PSA-1) 0,824-8211 ng/ml aralığında idi.

4.3. İki Görüntüleme Arası Uygulanmış Tedavi Bilgileri

PET1 görüntülemesinden sonra 27 hasta hormonoterapi (bikalutamid, löprolid, goserelin, siproteron asetat ilaçlarından oluşan kombinasyonlar); 13 hasta ise hormonoterapiye ek olarak kemoterapi (dosataksel) tedavisi almıştı.

4.4. Tedavi Sonrası PET/BT (PET2) Görüntüleme Bulguları

PET1 ve PET2 görüntülemeleri arasında geçen zaman aralığı 3 -37 ay idi.

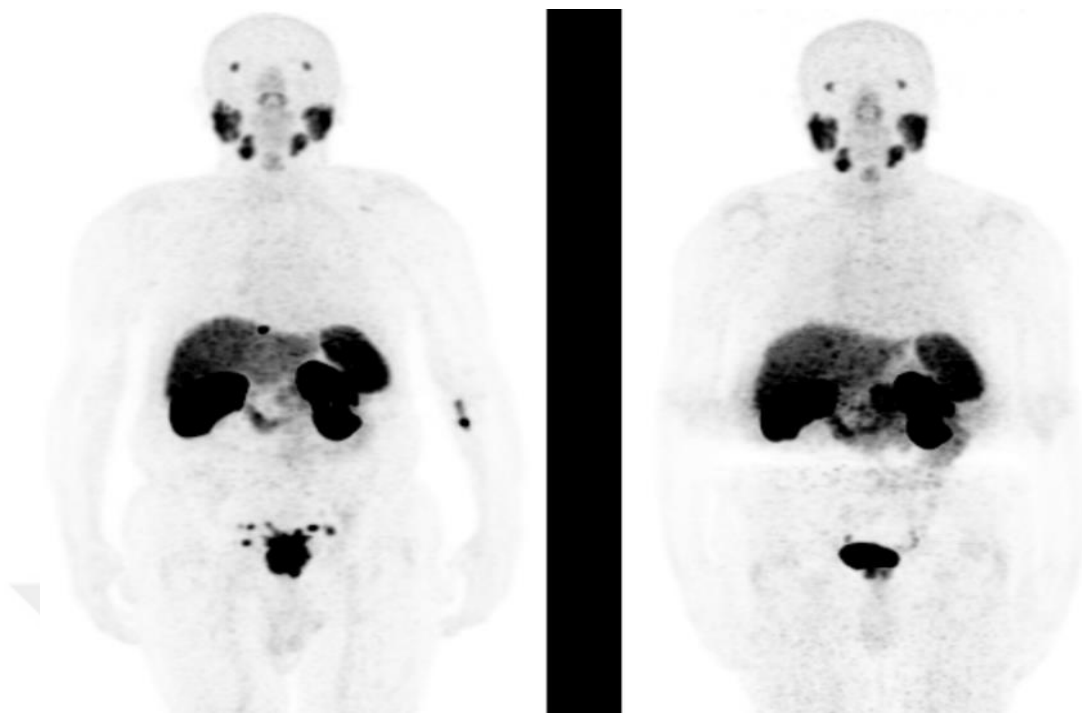
PET2 görüntülemesinde, 37'si prostat bezi ve 49'u prostat bezi dışı hedef lezyon tespit edildi.

Hastaların PET2 görüntülemeleri ile eşleşen serum tPSA düzeyleri (PSA-2) 0,003-504,9 ng/ml aralığında idi.

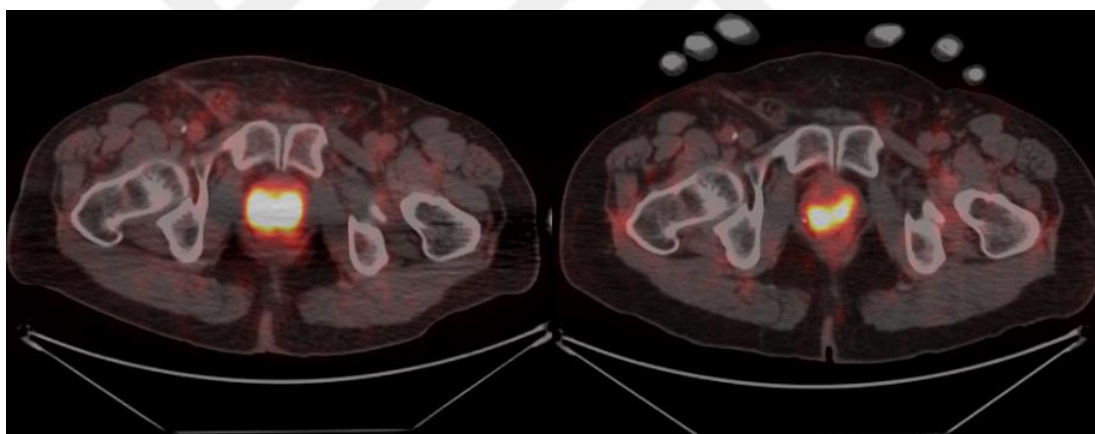
4.5. İstatistiksel Analiz Bulguları

Tüm lezyon alanlarının SUVmaks değişim, PSMA-TV değişim ve TL-PSMA değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p = 0,004$; $p = 0,006$ ve $p < 0,001$) ve düşük düzeyde korelasyon (sırasıyla $R = 0,330$; $R = 0,311$ ve $R = 0,489$) saptandı. SUVmean değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0,011$) ve zayıf düzeyde korelasyon ($R = 0,291$) mevcuttu. Tüm lezyon alanları için PET/BT parametrelerinin değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 16' da verilmiştir.

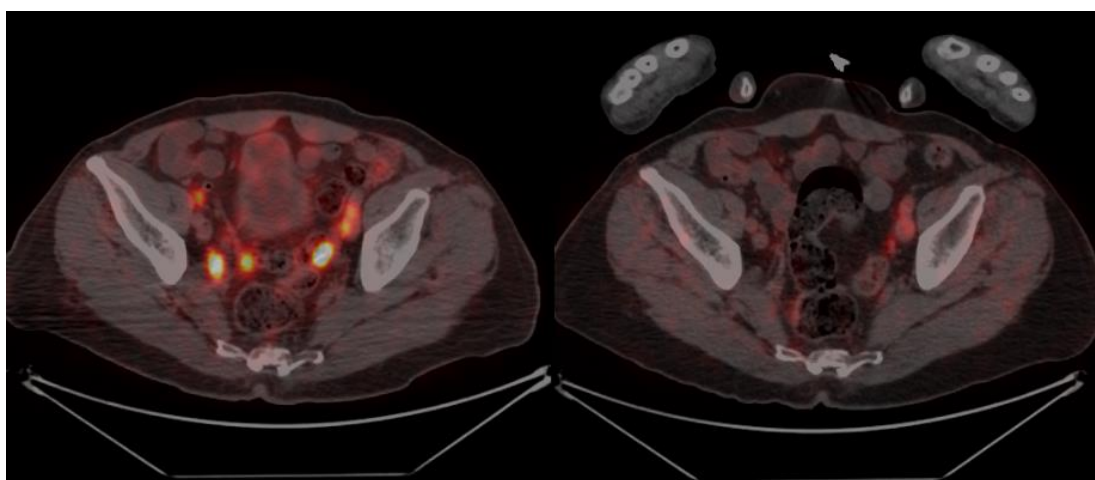
Prostat bezi için SUVmaks değişim, SUVmean değişim ve PSMA-TV değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Prostat bezi TL-PSMA değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasında anlamlı ($p = 0,006$) ve düşük düzeyde korelasyon ($R = 0,445$) mevcuttu. Prostat bezine ait PET/BT parametrelerinin değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 16' da verilmiştir. Tedavi sonrası görüntülemesinde prostat bezinde PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme izlenen bir hastaya ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası PET/BT MIP ve aksiyel eksen görüntüleri sırasıyla Şekil 11'de verilmiştir.



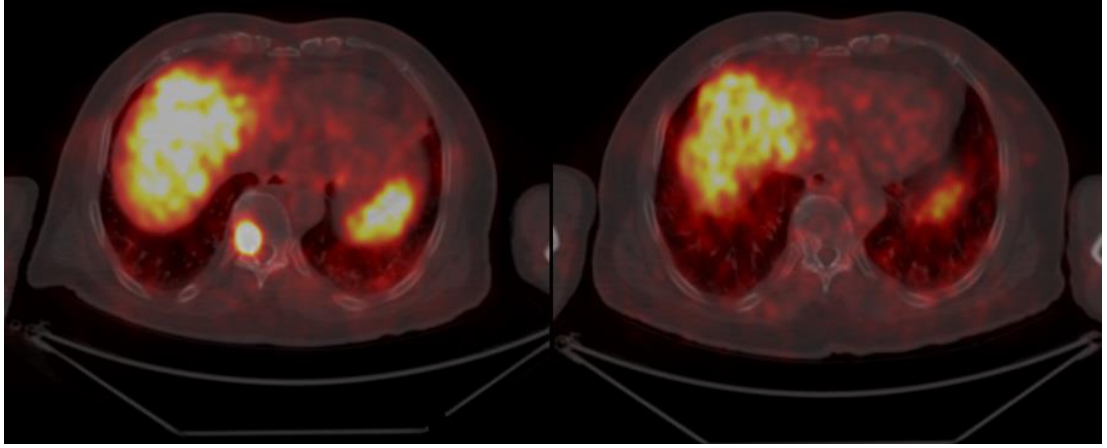
A.



B.



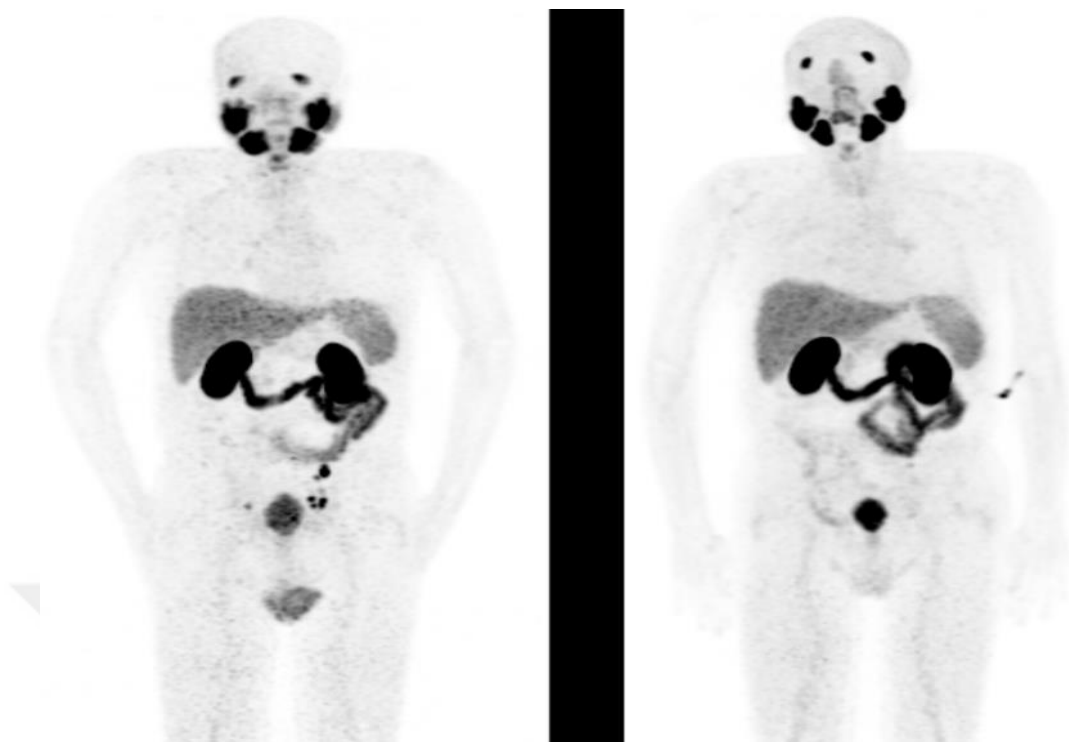
C.



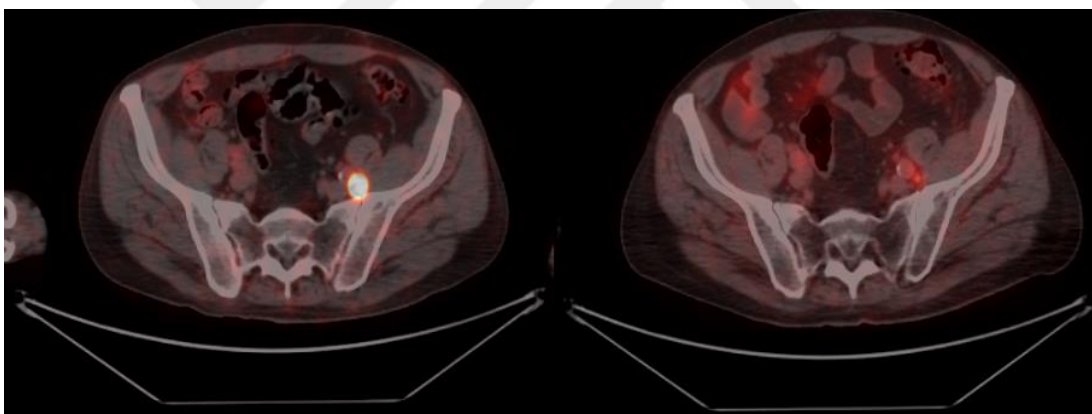
D.

Şekil 11. 73 yaş erkek hastanın prostat bezi biyopsisi adenokarsinom Gleason skor 9 (4+5) olarak raporlanmıştı. tPSA değeri tedavi öncesi 336,4 ng/ml iken tedavi sonrası 4,74 ng/ml'ye gerilemişti. A) Tedavi öncesi (solda) ve sonrası (sağda) PET/BT MIP görüntüsü. B) Prostat bezinde tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:30,46→11,93 SUVmean:16,98→6,99 PSMA-TV:30,69→11,82 TL-PSMA:521,1→82,62) C) Bilateral eksternal iliak lenf nodlarında tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda tümüyle regresyon. D) T10 vertebra korpustaki lezyonda tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda tümüyle regresyon.

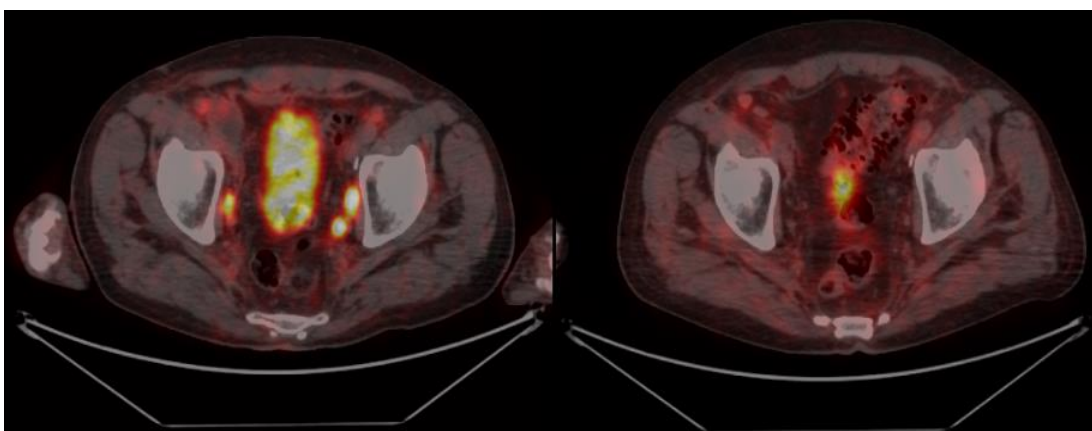
Lenf nodu alanlarının SUVmaks değişim, SUVmean değişim ve PSMA-TV değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. TL-PSMA değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,014$) ve orta düzeyde korelasyon ($R=0,500$) tespit edildi. Lenf nodu alanlarının PET/BT parametrelerindeki değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 16' da verilmiştir. Tedavi sonrası görüntülemelerde lenf nodunda PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme izlenen bir hastaya ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası PET/BT MIP ve aksiyel eksen görüntüleri sırasıyla Şekil 12'de verilmiştir.



A.



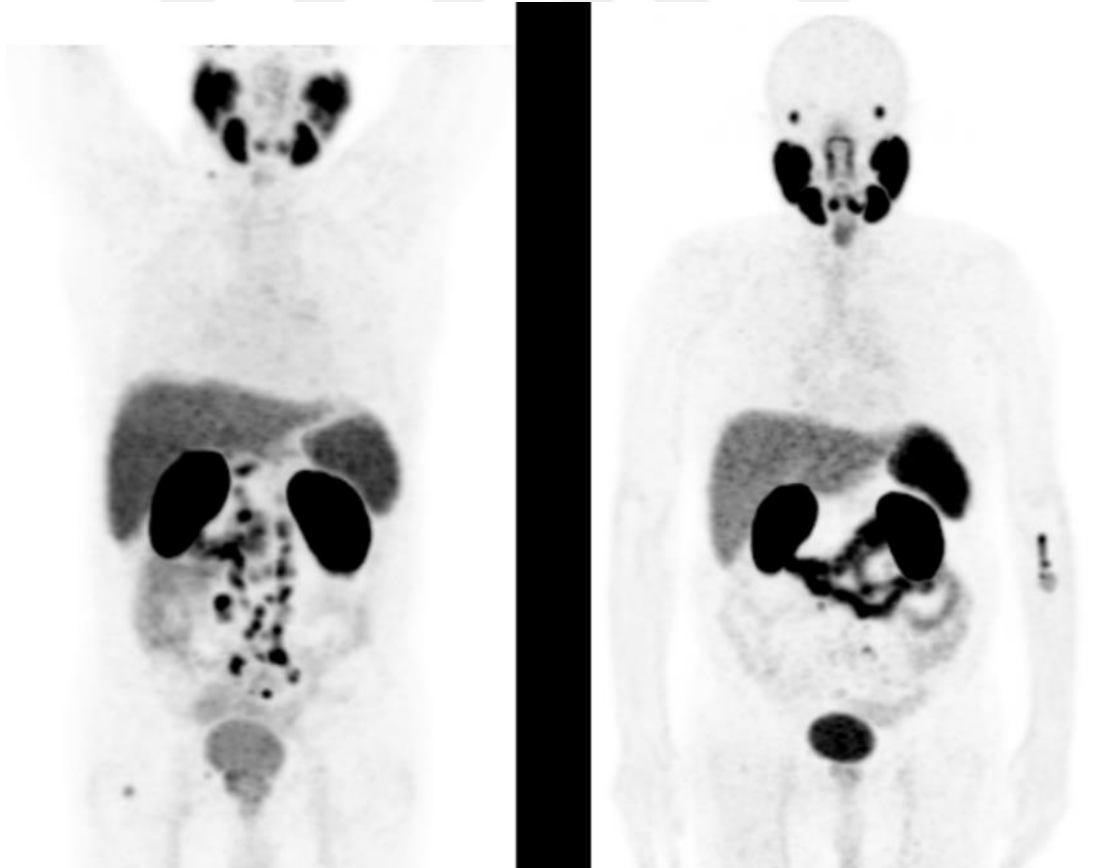
B.



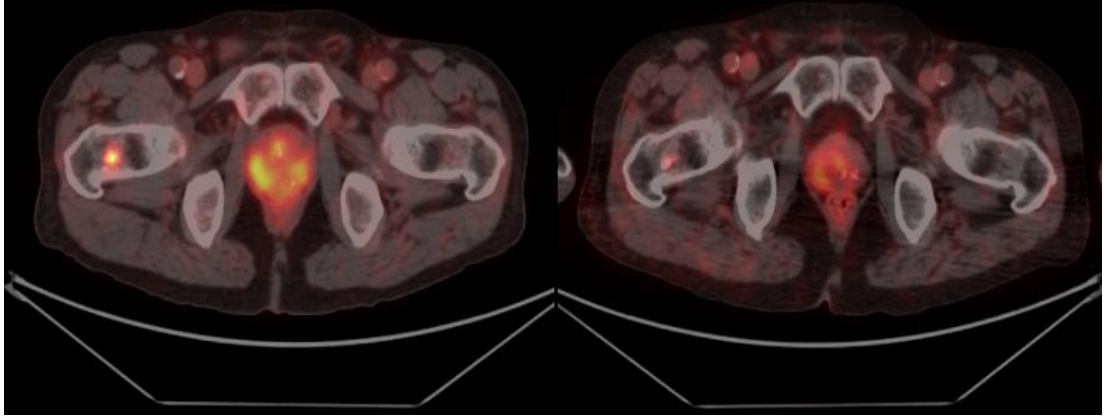
C.

Şekil 12. 79 yaş erkek hastanın prostat bezi biyopsisi adenokarsinom Gleason skor 9 (4+5) olarak raporlanmıştı. TPSA değeri tedavi öncesi 7,59 ng/ml iken tedavi sonrası 0,003 ng/ml'ye gerilemişti. A) Tedavi öncesi (solda) ve sonrası (sağda) PET/BT MIP görüntüsü. B) Sol internal iliak lenf nodunda tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla boyut ve PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:29,38→3,04 SUVmean:10,84→1,84 PSMA-TV:2,41→1,73 TL-PSMA:26,12→3,18). C) Bilateral eksternal iliak lenf nodlarında tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda tümüyle regresyon.

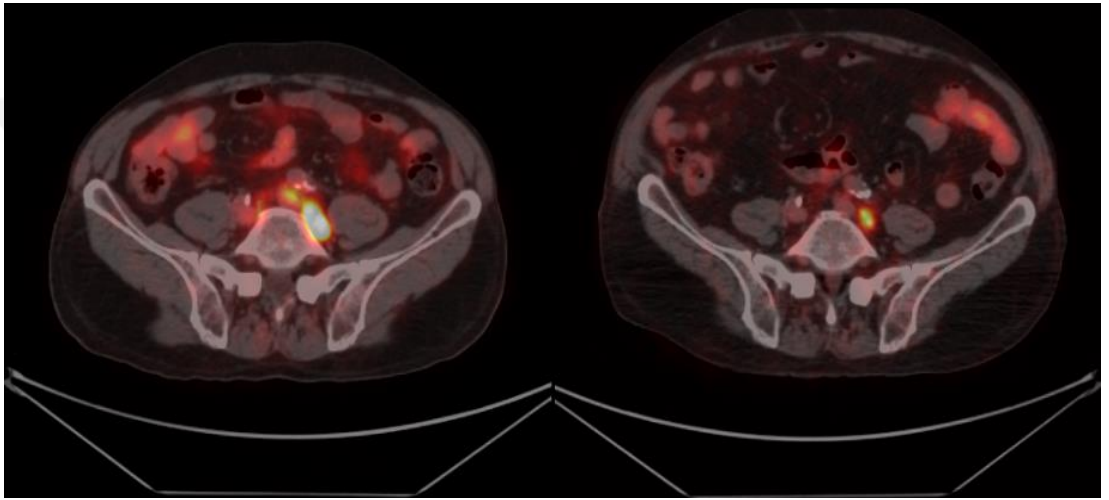
Kemik lezyonlarına ait SUVmaks, SUVmean ve PSMA-TV değerlerindeki değişim ile tPSA değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p=0,027$; $p=0,026$ ve $p=0,032$) ve orta düzeyde korelasyon (sırasıyla $R=0,569$; $R=0,573$ ve $R=0,555$) saptandı. Kemik lezyonlarında TL-PSMA değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,004$) ve kuvvetli düzeyde korelasyon ($R=0,700$) mevcuttu. Kemik lezyonlarının PET/BT parametrelerindeki değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 16' da verilmiştir. Tedavi sonrası görüntülemelerde kemik lezyonunda PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme izlenen bir hastaya ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası PET/BT MIP ve aksiyel eksen görüntüleri sırasıyla Şekil 13'te verilmiştir.



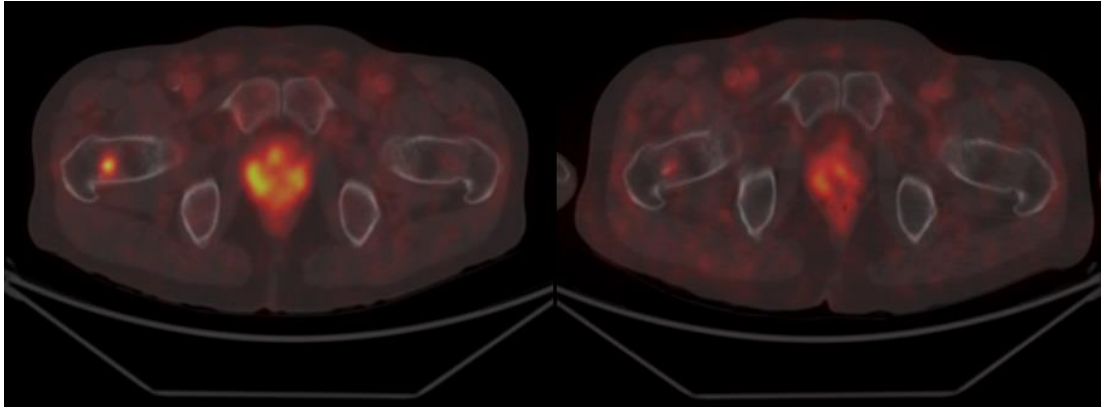
A.



B.



C.

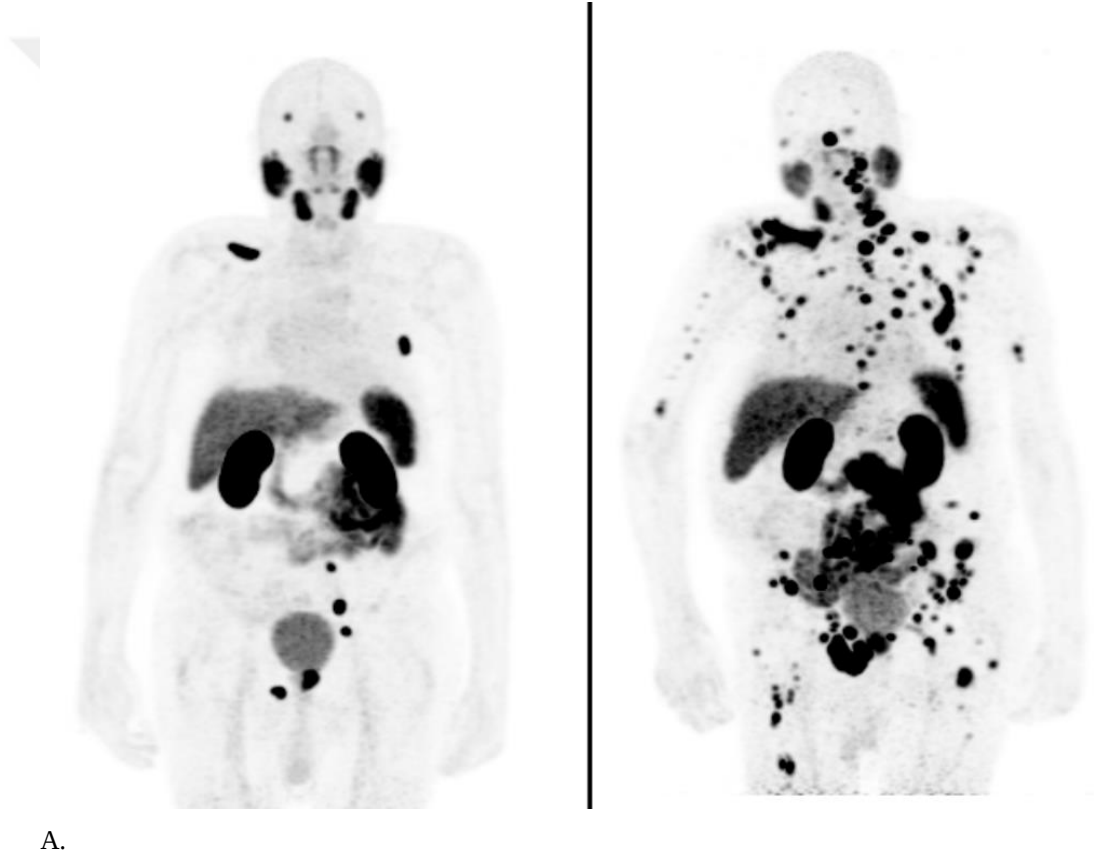


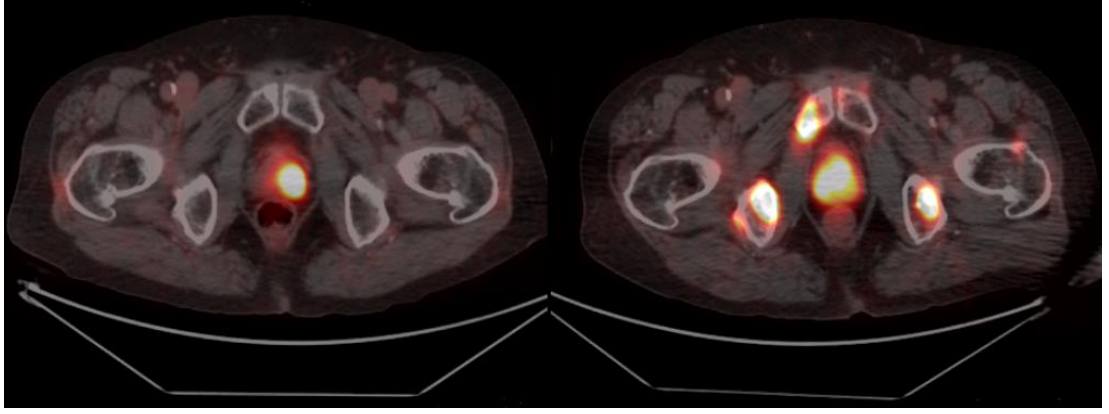
D.

Şekil 13. 78 yaş erkek hastanın prostat bezi biyopsisi adenokarsinom Gleason skor 8 (4+4) olarak raporlanmıştı. TPSA değeri tedavi öncesi 127 ng/ml iken tedavi sonrası 1,98 ng/ml'ye gerilemişti. A) Tedavi öncesi (solda) ve sonrası (sağda) PET/BT MIP görüntüsü. B) Prostat bezinde tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:7,16→4,17 SUVmean:3,83→2,34 PSMA-

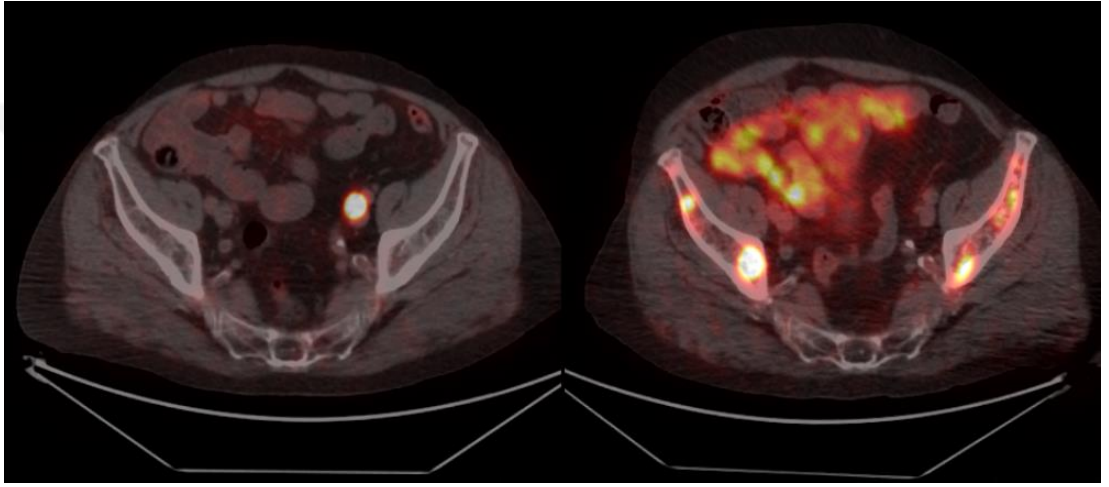
TV:23,3→20,47 TL-PSMA:89,23→47,89). C) Sol ana iliak lenf nodunun tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:16,75→5,91 SUVmean:10,44→3,53 PSMA-TV:2,9→1,12 TL-PSMA:30,2→3,9). D) Sağ femur boynundaki milimetrik sklerotik lezyonun tedavi sonrası (sağda) öncesine (solda) kıyasla PSMA reseptör ekspresyonunda gerileme (SUVmaks:4,6→1,67 SUVmean:2,83→1 PSMA-TV:1,05→1,22 TL-PSMA:3→1,22).

Tedavi sonrası görüntülemelerde prostat bezinde ve kemik lezyonlarında PSMA reseptör ekspresyonunda artış izlenen, lenf nodunda PSMA reseptör ekspresyonu kaybolan bir hastaya ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası PET/BT MIP ve aksiyel eksen görüntüleri Şekil 14'te verilmiştir.

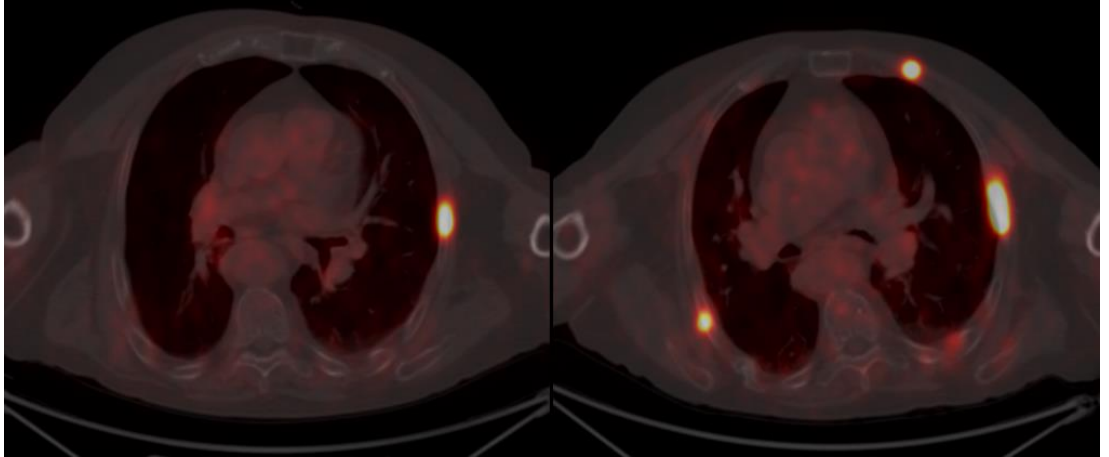




B.



C.



D.

Şekil 14. 77 yaş erkek hastanın prostat bezi biyopsisi adenokarsinom Gleason skor 9 (4+5) olarak raporlanmıştı. Tedavi öncesi tPSA değeri 36,8 ng/ml idi. Tedavi sonrası tPSA 414,1 ng/ml değerinde olup artış mevcuttu. A) Tedavi öncesi (solda) ve sonrası (sağda) PET/BT MIP görüntüsü. Tedavi sonrası incelemede iskelet sisteminde yeni saptanan PSMA pozitif çok sayıda odak. B) Prostat bezinde tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda

artış (SUVmaks:26,02→14,3 SUVmean:16,39→8,92 PSMA-TV:5→15,72 TL-PSMA:81,9→140,2). C) Sol eksternal iliak lenf nodunda tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda tümüyle regresyon. D) Sol 4. kosta lateral arkındaki sklerotik lezyonun tedavi sonrası (sağda) PSMA reseptör ekspresyonunda artış (SUVmaks:25,57→29,22 SUVmean:16,19→17,07 PSMA-TV:3,78→10,33 TL-PSMA:61,19→176,3).

Tablo 16. Tüm lezyon alanlarında, prostat bezinde, lenf nodu alanlarında ve kemik lezyonlarında SUVmaks, SUVmean, PSMA-TV ve TL-PSMA değişim (dSUVmaks, dSUVmean, dPSMA-TV, dTL-PSMA) ile tPSA değişim (dPSA) arasındaki korelasyonlar

Lezyonlar	Değişkenler	R (korelasyon)	p (anlamlılık düzeyi=0,05)	İlişki derecesi
Tüm Lezyonlar	dSUVmaks-dPSA	0,330	0,004	Düşük
	dSUVmean-dPSA	0,291	0,011	Zayıf
	dPSMA-TV-dPSA	0,311	0,006	Düşük
	dTL-PSMA-dPSA	0,489	p<0,001	Düşük
Prostat Bezi	dSUVmaks-dPSA	0,160	0,343	Korelasyon yok
	dSUVmean-dPSA	0,142	0,402	Korelasyon yok
	dPSMA-TV-dPSA	0,283	0,089	Korelasyon yok
	dTL-PSMA-dPSA	0,445	0,006	Düşük
Lenf Nodu	dSUVmaks-dPSA	0,328	0,118	Korelasyon yok
	dSUVmean-dPSA	0,293	0,165	Korelasyon yok
	dPSMA-TV-dPSA	0,279	0,187	Korelasyon yok
	dTL-PSMA-dPSA	0,500	0,014	Orta
Kemik Lezyonlar 1	dSUVmaks-dPSA	0,569	0,027	Orta
	dSUVmean-dPSA	0,573	0,026	Orta
	dPSMA-TV-dPSA	0,555	0,032	Orta
	dTL-PSMA-dPSA	0,700	0,004	Kuvvetli

R: Spearman's Korelasyon

Tedavi öncesi ve sonrası PET/BT görüntülemelerde patolojik PSMA reseptör ekspresyonunun yalnızca prostat bezi ile sınırlı olduğu 16/40 (%40) hasta incelendiğinde prostat bezi için SUVmaks değişim, SUVmean değişim ve PSMA-TV değişim değerleri ile

tPSA değişim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Prostat bezi TL-PSMA değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasında anlamlı ($p=0,002$) ve kuvvetli düzeyde korelasyon ($R=0,711$) mevcuttu. Prostat bezine ait PET/BT parametrelerinin değişim değerleri ile tPSA değişim değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 17’ da verilmiştir.

Tablo 17. Patolojik PSMA reseptör ekspresyonunun yalnızca prostat bezi ile sınırlı olduğu 16/40 (%40) hastada prostat bezi SUVmaks, SUVmean, PSMA-TV ve TL-PSMA değişim (dSUVmaks, dSUVmean, dPSMA-TV, dTL-PSMA) ile tPSA değişim (dPSA) arasındaki korelasyonlar

Lezyonlar	Değişkenler	R (korelasyon)	p (anlamlılık düzeyi=0,05)	İlişki derecesi
Prostat bezi	dSUVmaks-dPSA	0,046	0,866	Korelasyon yok
	dSUVmean-dPSA	0,031	0,909	Korelasyon yok
	dPSMA-TV-dPSA	0,459	0,074	Korelasyon yok
	dTL-PSMA-dPSA	0,711	0,002	Kuvvetli

R: Spearman’s Korelasyon

Tedavi sonrası prostat bezi, lenf nodu ve kemik lezyonları SUVmaks, SUVmean, PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde tedavi öncesine göre gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. Tedavi öncesi ve sonrası prostat bezi, lenf nodu ve kemik lezyonları PET/BT parametrelerinin karşılaştırılması

Lezyon ve Parametre	Tedavi Öncesi Medyan (Q1; Q3)	Tedavi Sonrası Medyan (Q1; Q3)	P
Prostat Bezi SUVmaks	17,71 (11,33; 27,06)	9,47 (4,43; 16,23)	$p<0,001^*$
Prostat Bezi SUVmean	9,25 (5,67; 15,55)	4,26 (2,72; 8,28)	$p<0,001^*$
Prostat Bezi PSMA-TV	14,53 (6,06; 22,09)	8,43 (4,11; 12,62)	$p<0,001^*$
Prostat Bezi TL-PSMA	114 (58,8; 203,1)	41,4 (15,05; 73,8)	$p<0,001^*$
Lenf Nodu SUVmaks	17,65 (8,96; 23,42)	9,45 (5,09; 13,58)	0,011*
Lenf Nodu SUVmean	10,93 (5,49; 14,16)	5,45 (2,49; 11,29)	0,015*
Lenf Nodu PSMA-TV	2,99 (1,35; 4,34)	1,60 (1,16; 2,32)	0,04*
Lenf Nodu TL-PSMA	25,4 (8,52; 41,27)	5,55 (3,55; 16,77)	0,004*
Kemik Lezyonları SUVmaks	16,81 (12,12; 26,97)	7,24 (4,17; 22,56)	0,027*
Kemik Lezyonları SUVmean	10,6 (7,49; 16,33)	3,69 (2,51; 13,15)	0,023*
Kemik Lezyonları PSMA-TV	4,73 (1,32; 13,06)	3,87 (0,68; 10,02)	0,041*
Kemik Lezyonları TL-PSMA	61,2 (12,5; 228,1)	34,3 (5,5; 131,4)	0,031*

Wilcoxon testi $p<0,05^*$ Q1:ilk çeyrek, Q3:üçüncü çeyrek

Tedavi sonrası tPSA değerlerinde tedavi öncesine göre izlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 19).

Tablo 19. Tedavi öncesi ve sonrası tPSA değerlerinin karşılaştırılması

TPSA	Tedavi Öncesi (PSA-1) Medyan (Q1; Q3)	Tedavi Sonrası (PSA-2) Medyan (Q1; Q3)	P
	38,68 (14,35; 133,75)	3,77 (0,66; 10,26)	p<0,001*

Wilcoxon testi p<0,05* Q1:ilk çeyrek, Q3:üçüncü çeyrek



5.TARTIŞMA

Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme, prostat kanseri tanısı alan yüksek riskli hastalarda evrelemede ve definitif tedavi uygulanan hastalarda biyokimyasal rekürrens varlığında yeniden evrelemede kılavuzlarda hızla yer bulmuş ve klinisyenler tarafından benimsenmiş gözükmemektedir. Ancak tedavi yanıtının değerlendirilmesi konusunda durum aynı değildir. Literatürde, prostat kanserli hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin potansiyel katkısını ortaya koyan çok sayıda çalışmanın bulunmadığı görülmektedir. Prostat kanserinde tedavi yanıtının izlenmesinde önerilen PCWG3 kılavuzunda yer alan görüntüleme modaliteleri olan BT, MR ve TVKS'nin birtakım kısıtlılıkları vardır. Bu kısıtlılıklar, tedavi yanıtının değerlendirmesi konusundaki ilgiyi Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeye yönlendirmiştir. Bu çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT yöntemi ile elde edilen kantitatif parametrelerin tedavi yanıtını değerlendirmedeki potansiyel katkısını araştırmayı ve bulguların biyokimyasal yanıt ile korelasyonunu belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemede belirlediğimiz hedef lezyonlara ait kantitatif parametrelerin tedavi sonrası yüzde değişimi ile biyokimyasal yanıt arasındaki korelasyonu araştırdık. Prostat bezi ve lenf nodları için SUVmaks, SUVmean ve PSMA-TV parametrelerinde biyokimyasal yanıt ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmezken, sadece TL-PSMA parametresinde anlamlı korelasyon mevcuttu. Kemik lezyonlarında ise TL-PSMA' da daha belirgin olmak üzere tüm parametrelerde biyokimyasal yanıt ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi.

Hoberück ve ark. (78) metastatik hormon duyarlı prostat kanseri (mHDPK) tanılı 21 hastada ADT'nin Ga-68 PSMA PET/BT veya PET/MR görüntüleme üzerindeki etkisini ve PSA düzeyi ile ilişkisini araştırdıkları retrospektif çalışmada, hedef lezyonların tedavi sonrası PET/BT veya PET/MR parametrelerindeki (SUVmaks, SUVmean, PSMA-TV ve TL-PSMA) değişim ile PSA düzeylerindeki değişim arasında orta düzeyde korelasyon olduğunu ve hiçbir PET parametresinin bu konuda birbirine üstünlüğünün bulunmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamız, tüm hedef lezyonlar gruplara ayrılmadan değerlendirme yapıldığında bu çalışma ile benzer sonuçlara sahiptir. Aynı çalışmada prostat bezi, lenf nodu ve kemik lezyonlarının SUVmaks, SUVmean, PSMA-TV ve TL-PSMA parametrelerinde tedavi sonrası gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, sonuçlarımız bu çalışmanın sonuçları ile benzerdir.

Literatürde metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) olan hastalarla yapılmış, Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıt değerlendirme konusunda SUVmaks

parametresini referans alan retrospektif çalışmalar bulunmaktadır (79,80). Özülker ve ark. (79) mKDPK olan 16 hastada dosataksel yanıtını değerlendirdikleri retrospektif çalışmada lezyon bazlı analizde her sistemden (prostat bezi, lenf nodları, kemik lezyonları ve organ lezyonları) iki hedef lezyonun SUVmaks değerlerindeki değişim ile PSA düzeylerindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde prostat bezi ve lenf nodu SUVmaks parametrelerindeki yüzde değişim ile biyokimyasal yanıt arasında anlamlı korelasyon yoktu. Ancak aynı çalışmada hasta bazlı analizde Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) kriterlerine göre belirlenmiş olan yanıt durumu ile biyokimyasal yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiş olup, bu farklılık yanıt değerlendirmek için kullandığımız metodolojinin farklı olmasına bağlanabilir. Aynı çalışmada her organ sistemi için belirlenmiş olan hedef lezyonların SUVmaks ortalamalarında tedavi sonrası değişim prostat bezi ve lenf nodlarında istatistiksel olarak anlamlıyken; kemik lezyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda prostat bezi, lenf nodu ve kemik lezyonlarının SUVmaks değerlerinde tedavi sonrası gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuçlarımız bu çalışmanın sonuçları ile büyük ölçüde benzer olup, kemik lezyonlarında izlenen farklı sonuç çalışmaya dahil edilen hasta/lezyon sayısının çalışmamıza kıyasla göreceli düşüklüğü ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamız ile benzer şekilde tedavi sonrası PSA değerlerinde izlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise Gupta ve ark. (80) 23 hastada Lutesyum-177 PSMA radyonüklid tedavi yanıtını her görüntülemeye en yüksek SUVmaks değerine sahip tek lezyonu PERCIST ve EORTC kriterlerini referans alarak değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar biyokimyasal yanıt ile PET/BT yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum olduğunu bildirmişlerdir (80). Bu çalışmada yer alan mKDPK hastaları yaygın kemik metastazları gösterdiğinden en yüksek SUVmaks değerine sahip hedef lezyon olarak kemik lezyonu alındıysa sonuçlarımızın uyumlu olduğu söylenebilir. Çünkü çalışmamızda sadece kemik lezyonlarının SUVmaks parametresindeki değişim yüzdesi biyokimyasal yanıt ile anlamlı korelasyon göstermektedir.

Seitz ve ark. (81) mHDPK olan 7 hasta ile mKDPK olan 16 hastada dosataksel yanıtını Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeye en yüksek intensiteye sahip iki lezyonun SUVmean değeri toplamını PERCIST kriterlerini referans alarak değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, biyokimyasal yanıtın PET/BT yanıtı ile RECIST 1.1'e göre belirlenen BT yanıtından daha yüksek düzeyde uyum gösterdiğini bildirmişlerdir (81). Schmidkonz ve ark. (82) mHDPK olan 23 hastada Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıtını değerlendirdikleri çalışmalarında PERCIST kriterlerine göre belirlenen TL-PSMA yanıtı ile biyokimyasal yanıt arasındaki

uyumun SUVmaks yanıtı ile biyokimyasal yanıt arasında olan uyumdan daha yüksek düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda prostat bezi ve lenf nodları SUV parametrelerindeki yüzde değişim ile biyokimyasal yanıt arasında anlamlı korelasyon izlenmezken, kemik lezyonlarında SUV parametrelerindeki yüzde değişim ile biyokimyasal yanıt arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Tüm lezyonlarda TL-PSMA parametresindeki yüzde değişim ile biyokimyasal yanıt arasında anlamlı korelasyon saptandı. Yanıt değerlendirmek için kullandığımız metodoloji farklı olsa da sonuçlarımızın bu iki çalışmanın sonuçları ile uyumlu olduğu söylenebilir. Her iki çalışmada da PET/BT yanıtı ile biyokimyasal yanıt arasında, RECIST 1.1'e göre belirlenen BT temelli yanıtta daha yüksek uyum mevcuttur (81,82). Hastalarımızın görüntü analizlerinde RECIST 1.1'e göre ölçülebilir kabul edilen kısa çapı 1,5 cm üzeri lenf nodlarının çok az olması ve ölçülemez kabul edilen sklerotik kemik lezyonları varlığından dolayı çalışmamızda biyokimyasal yanıt ve/veya PET/BT yanıtını, BT ve/veya MR yanıtı ile karşılaştıramadık.

Literatürde, yalnızca mKDPK tanılı hastaların dahil edildiği ve Ga-68 PSMA PET/BT'nin tedavi yanıtı belirlemedeki değerini araştıran çalışmalarda, tüm vücut düzeyinde ölçülen PSMA-TV ve TL-PSMA parametrelerinin biyokimyasal yanıt ile SUV parametrelerinden daha yüksek düzeyde uyum gösterdiği bildirilmektedir (83-89). Çalışmamızda prostat bezi ve lenf nodlarında SUV parametreleri yüzde değişimi ile biyokimyasal yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken, volümetrik parametrelerden sadece TL-PSMA' daki yüzde değişim biyokimyasal yanıt ile anlamlı korelasyon gösteriyordu. Kemik lezyonlarında ise en yüksek düzeyde TL-PSMA olmak üzere tüm parametrelerdeki yüzde değişim ile biyokimyasal yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu. Tüm vücut düzeyinde volümetrik parametrelerin ölçümünü biyokimyasal yanıt ile karşılaştıran çalışmaların hepsinin, görüntülemeye yaygın kemik metastazları ile karşımıza çıkan mKDPK tanılı hastalarla yapıldığı görülmektedir (83-89). Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak tüm vücut volümetrik parametrelerin ölçümünü yapmamış olsak da, lezyonların TL-PSMA parametresindeki yüzde değişim ile biyokimyasal yanıt arasında en yüksek düzeyde korelasyonu kemik lezyonlarında tespit ettik. Bu nedenle literatürdeki çalışmalarda tüm vücut volümetrik parametreler ile biyokimyasal yanıt arasındaki anlamlı ilişki yumuşak doku lezyonlarından çok yaygın kemik metastazları ile ilişkilendirilebilir. Literatürde tedavi yanıtı değerlendirmesinde Ga-68 PSMA PET/BT parametrelerinin yumuşak doku lezyonlarında farklı, kemik lezyonlarında farklı sonuçlar gösterdiği başka bir çalışmaya rastlamadık. Sonuçlarımız, PSMA reseptör ekspresyonu gösteren primer lezyon ve metastatik lezyonların farklı biyolojik özelliklere sahip olabileceğini desteklemektedir.

Unterrainer ve ark. (90) mKDPK tanılı 13 hastada Aktinyum-PSMA radyonüklid tedavi yanıtını, F-18 PSMA PET/BT ile PERCIST kriterlerini referans alınarak değerlendirdikleri çalışmada, hedef lezyonların SUVmaks değerleri toplamının, SUVmean değerleri toplamının ve tüm vücut PSMA-TV parametresinin biyokimyasal yanıt ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarının hem bizim çalışmamız hem de literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumsuz olması, kendilerinin de çalışmalarının bir kısıtlılığı olarak belirttiği üzere düşük hasta sayısı ile ilişkilendirilebilir. Aynı çalışmada hedef lezyonların SUVmean değerleri toplamında ve tüm vücut PSMA-TV parametresinde tedavi sonrası gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hedef lezyonların SUVmaks değerleri toplamında tedavi sonrası izlenen değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda prostat bezi, lenf nodu ve kemik lezyonları SUVmaks ve SUVmean değerlerinde tedavi sonrası gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlıdır. Farklı sonuçlar daha önce de belirtildiği gibi bu çalışmaya dahil edilen hasta/lezyon sayısının düşük olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Retrospektif tasarımı nedeniyle iki PET/BT görüntülemesi arasındaki zaman konusunda standardizasyon sağlanamamıştır. Çalışmamıza dahil edilebilen hasta sayısı göreceli olarak düşüktür. İlk PET/BT görüntüleme öncesi herhangi bir tedavi verilmiş olan hastalarda lezyonların PSMA reseptör ekspresyonu düzeyini yansıtan kantitatif parametrelerin etkilenebileceği düşünülerek, sadece görüntüleme öncesi tedavi başlanmamış, yeni tanı lokalize veya metastatik kastrasyona duyarlı hastaları çalışmamıza dahil etmemiz ve bu sayede homojen bir grupta araştırma yapmayı hedeflememiz, hasta sayısının düşük olmasına neden olmuştur. Hasta sayısının düşük olması nedeni ile biyokimyasal yanıt ile PET/BT yanıtı arasındaki ilişkiyi farklı tedaviler alan hastalarda (çalışmamızda mevcut olan sadece hormonoterapi ve hormonoterapi ile birlikte kemoterapi) karşılaştırarak incelememiz mümkün olmamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Prostat kanserli hastalarda, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde belirlediğimiz hedef lezyonların SUVmaks, SUVmean, PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde tedavi sonrası yüzde değişimin biyokimyasal yanıt ile ilişkisini araştırdık. Biyokimyasal yanıt ile SUVmaks, SUVmean ve PSMA-TV değerlerindeki yüzde değişim arasında, prostat bezi ve lenf nodları için istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmezken, kemik lezyonları için orta düzeyde korelasyon tespit edildi. Biyokimyasal yanıt ile PET/BT görüntülemeden elde edilen TL-PSMA değerlerindeki yüzde değişim arasında prostat bezi, lenf nodu ve kemik lezyonlarının hepsinde istatistiksel olarak anlamlı; sırasıyla düşük, orta ve kuvvetli düzeyde korelasyon saptandı. Bulgularımız, Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıtını değerlendirmede prostat bezi ve lenf nodlarında yalnızca TL-PSMA, kemik lezyonlarında ise TL-PSMA başta olmak üzere diğer parametrelerin de potansiyel öneme sahip olduğunu düşündürmektedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde farklı lezyon alanlarında farklı görüntüleme parametrelerinin farklı sonuçlar verdiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımızın bu konuda yol gösterici olduğunu ve geniş hasta grupları ile yapılacak prospektif çalışmalar ile desteklenerek literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Ucmak G, Sivrikoz Ak İ, Alan Selcuk N. Prostat kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT uygulama kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6(3):370-384
2. Toplutas KN, Kabasakal L, Ekmekcioglu O. Prostat kanserinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Ga-68 PSMA PET/BT. *Nucl Med Semin* 2021;7(3):246-251
3. Sivrikoz Ak İ. Metastatik prostat kanserli hastalarda Ga-68 prostat spesifik membran antijen PET/BT'nin sistemik tedavi yanıtı değerlendirilmesinde olası rolü. *Nucl Med Semin* 2021;4(3):231-239
4. Balbay MD. Prostat. Ankara, Güneş Kitapevi, 2008; 1-4.
5. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Campbell-Walsh Urology. Ed. Philadelphia P.A. 9 th. Saunders, Elsevier, 2007.
6. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. In: Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995; 1-16.
7. Kirby R, Montorsi F, Gontero P, Smith JA. Radical prostatectomy :From open to robotic.London:Informa: 2007: 1-11.
8. Bhavsar A, Verma S. Anatomic Imaging of the Prostate. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
9. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2018;56(2):197–209. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.10.003>
10. McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, Narayana V, Meirowitz A, Roberson PL, Montie J. (2005). Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 63(2), 479-491.
11. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1988 Aug [cited 2019 Jul 16];12(8):619–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456702>
12. <http://histologyguide.com/slideview/MH-183-prostate/19-slide-1.html> adresinden 17/02/2023 tarihinde erişilmiştir.
13. Hall JE, Guyton AC. Reproductive and Hormonal Functions of the Male. In: Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. 12. basım. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011:973
14. Global Cancer Observatory International Agency for Research on Cancer2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>.
15. Türkyılmaz M. Öztürk M. Dündar S. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017_OZETLI.pdf adresinden10/07/2023 tarihinde erişilmiştir.
16. Hsing, A.W. and A.P. Chokkalingam, Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*, 2006. 11(5): p. 1388-413.
17. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003;97(8):1894-1903.
18. Tarver T. Cancer facts & figures 2012. American cancer society (ACS) Atlanta, GA: American Cancer Society, 2012. 66 p., pdf. Available from. Taylor & Francis; 2012.
19. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89.
20. Barry MJ, Simmons LH. Prevention of prostate cancer morbidity and mortality: primary prevention and early detection. *Medical Clinics*. 2017;101(4):787-806.
21. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365-374.
22. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117-1120.

23. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectalexamination in subsequent screening visits in the european randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008;54(3):581-588.
24. Barrett KE, Ganong WF. Endocrine & Reproductive Physiology. In: Ganong's Review of Medical Physiology. New York: McGraw-Hill Medical; 2010:402-420.
25. Cooperberg MR, Washington SL, Carroll PL. Cancer of the Prostate Gland. In: McAninch JW, Lue TF, editors. Smith and Tanagho's General Urology. 19th ed. San Francisco: Mc Graw Hill/Lange; 2020.p.351-376.
26. Gretzer, M.B. and A.W. Partin, Prostate cancer tumor markers. Campbell-Walsh Urology, 2007. 27: p. 2896-2911.
27. Leslie SWS-S, Taylor L.; Sajjad, Hussain; Siref., Larry E. StatPearls StatPearls. 2020 [Available from: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/27833>.
28. Boesen L. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image fusion guidance of prostate biopsies: current status, challenges and future perspectives. *Scandinavian J Urol.* 2019;53(2-3):89-96.
29. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42.
30. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-19.
31. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016.
32. Carter HB, Partin AW, Walsh PC, Trock BJ, Veltri RW, Nelson WG, et al. Gleason score 6 adenocarcinoma: Should it be labeled as cancer? Vol. 30, *Journal of Clinical Oncology.* 2012. p. 4294–6.
33. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with gleason score (GS)≤6 have the potential to metastasize to lymph nodes? American Journal of Surgical Pathology. 2012.
34. Loeb S, Eastham JA. Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. In: Alan W. Partin RRD, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters, editor. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.p.16006-32.
35. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Prostate Cancer-Major 8th Edition Changes. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(3):245-53.
36. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
37. Mottet NC, P; van den Bergh, R.C.N; Briers, E; De Santis, M; Fanti, S; et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. European Association of Urology Web Sites. 2020 [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020v4.pdf>.
38. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-34.
39. Walz J. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25: 3576.
40. Kupelian, P., et al., Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of

- nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2005. 61(2): p. 415-419.
41. Davis BJ. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2012;11: 6.
 42. Hauswald H. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016;94: 667.
 43. Ash, D., et al., ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2000. 57(3): p. 315-321.
 44. Parker, C., et al., Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(3): p. 213-223.
 45. Selçuk NA, Yencilek F. Prostat kanserinde Ra-223 alfa tedavi. *Nucl Med Semin* 2018;4(3):240-244
 46. Sivrikoz Ak İ, Uçmak G, Çapa Kaya G ve ark. Lu-177 PSMA Radyoligand Tedavisi Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6(3):385-396
 47. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. (2012). Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *The British journal of radiology*, 85(special_issue_1), S3-S17.
 48. Thornbury JR, Ornstein DK, Choyke PL, Langlotz CP, Weinreb JC. (2001). Prostate cancer: what is the future role for imaging? *American Journal of Roentgenology*, 176(1), 17-22.
 49. Güler E. Harman M. 3T ile Prostat MRG *Trd Sem* 2017; 5(3):393-401
 50. Federle M, Jeffrey RB, Woodward P, Borhani A. Diagnostic imaging: abdomen. 2004.
 51. Harvey A. Ziessman, Janis P. O'Malley JHT. Nuclear Medicine: The Requisites. In: Nuclear Medicine The Requisites. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 98–130.
 52. Schirrmester H, Glatting G, Hetzel J, Nüssle K, Arslanemir C, Buck AK, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and 18F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med*. 2001;42(12):1800–4.
 53. Wyngaert T Van Den, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016;1723–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4>
 54. 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.
 55. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171:2122–2127.
 56. Wallitt KL, Khan SR, Dubash S, Tam HH, Khan S, Barwick TD. Clinical PET Imaging in Prostate Cancer. *RadioGraphics*. 2017;37(5):1512-36.
 57. Minamimoto R, Senda M, Jinnouchi S, Terauchi T, Yoshida T, Murano T, et al. The current status of an FDG-PET cancer screening program in Japan, based on a 4-year (2006–2009) nationwide survey. *Ann Nucl Med*. 2013;27(1):46-57.
 58. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular positron Emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol*. 2007;51(6):1511-1520; discussion 1520-1521.
 59. Jadvar H. Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer? *Semin Nucl Med*. 2016;46(6):502-6.
 60. Li R, Ravizzini GC, Gorin MA, Maurer T, Eiber M, Cooperberg MR, et al. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Dis*. 2018;21(1):4-21.
 61. Kabasakal L, Demirci E. Prostat Kanserinde PET/BT. In: Polack B, editor. Onkolojide PET/BT. Izmir: O'tıp Kitabevi; 2016.
 62. Acar E, Bekiş R, Polack B. Prostat Kanseri. In: Polack B, editor. Radyonüklit Tedavi. Izmir: O'tıp Kitabevi; 2019.

63. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):1014-24.
64. Chatalic KLS, Heskamp S, Konijnenberg M, et al. Towards personalized treatment of prostate cancer: PSMA I&T, a promising prostate-specific membrane antigen-targeted theranostic agent. *Theranostics*. 2016;6(6):849-861.
65. Schülke N, Varlamova OA, Donovan GP, et al. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(22):12590-12595.
66. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*. 1998;82(11):2256-2261.
67. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81-85.
68. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004;91(3):528-539.
69. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*. 2017;64(1):52-60.
70. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*. 1999;59(13):3192-3198.
71. Malan N and Vangu M-d-T (2022) Normal Variants, Pitfalls, and Artifacts in Ga-68 Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) PET/CT Imaging. *Front. Nucl. Med*. 2:825512.
72. Parent EE, Schuster DM. Update on 18F-Fluciclovine PET for prostate cancer imaging. *J Nucl Med*. 2018;59(5):733-739.
73. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1286-94.
74. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, Fahey FH. Nuclear Medicine: The Requisites. 4. basim. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014.
75. Langsteger W, Rezaee A, Pirich C, Beheshti M. 18F-NaF-PET/CT and 99mTc-MDP Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2016;46(6):491-501.
76. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [18 F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [18 F]NaF PET/CT: Ability of imaging techniques to detect bone metastases in prostate cancer. *BJU International*. 2014;114(6):818-23.
77. Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, et al. Quantitative studies of bone with the use of F18-Fluoride and Tc99mmethylene diphosphanate. *Semin Nucl Med* 2001;1:28-49.
78. Hoberück S, Lock S, Winzer R, et al. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET before and after initial long-term androgen deprivation in patients with newly diagnosed prostate cancer: a retrospective single-center study. *EJNMMI Res* 2020;10:135.
79. Ozulker T, Ozulker F. Assessment of the role of Ga-68 PSMA I&T PET/CT in response evaluation to docetaxel therapy in castration resistant prostate cancer patients. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2020;39:292-8.
80. Gupta M, Choudhury PS, Rawal S, Goel HC, Rao SA. Evaluation of response in patients of metastatic castration resistant prostate cancer undergoing systemic radiotherapy with lutetium177-prostate-specific membrane antigen: a comparison between response

- evaluation criteria in solid tumors, positron-emission tomography response criteria in solid tumors, European organization for research and treatment of cancer, and MDA criteria assessed by gallium 68-prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography-computed tomography. *Urol Ann* 2019;11:155–62.
81. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:602–12.
 82. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1862–72.
 83. Grubmüller B, Senn D, Kramer G, et al. Response assessment using 68Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing 177Lu-PSMA radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1063–72.
 84. Grubmüller B, Rasul S, Baltzer P, et al. Response assessment using [68Ga]Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2020;80:74–82.
 85. Shagera QA, Artigas C, Karfis I, et al. 68Ga-PSMA PET/CT for response assessment and outcome prediction in metastatic prostate cancer patients treated with taxane-based chemotherapy. *J Nucl Med*. 2022;63:1191–8.
 86. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester H-J, et al. Initial experience with volumetric 68Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of whole-body tumor burden as a quantitative imaging biomarker in patients with prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:1962–8.
 87. Can C, Gundogan C, Yildirim OA, Poyraz K, Guzel Y, Komek H. Role of 68Ga-PSMA PET/CT parameters in treatment evaluation and survival prediction in prostate cancer patients compared with biochemical response assessment. *Hell J Nucl Med* 2021;24:25–35.
 88. Rosar F, Wenner F, Khreish F, et al. Early molecular imaging response assessment based on determination of total viable tumor burden in [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT independently predicts overall survival in [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:1584–94.
 89. Rosar F, Hau F, Bartholoma M, et al. Molecular imaging and biochemical response assessment after a single cycle of [225Ac]Ac-PSMA-617/[177Lu]Lu-PSMA-617 tandem therapy in mCRPC patients who have progressed on [177Lu]Lu-PSMA-617 monotherapy. *Theranostics* 2021;11:4050–60.
 90. Unterrainer LM, Beyer L, Zacherl MJ, et al. Total tumor volume on 18F-PSMA-1007 PET as additional imaging biomarker in mCRPC patients undergoing PSMA-targeted alpha therapy with 225Ac-PSMA-I&T. *Biomedicines* 2022;10:946.

8.EKLER

Ek 1 .Orijinallik Raporu

ORJİNALLİK RAPORU

% 16	% 16	% 5	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 6
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	% 1
4	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
6	cms.nukleertipseminerleri.org İnternet Kaynağı	% 1
7	nukleertipseminerleri.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1