



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

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA 68GA-PSMA PET-BT
VOLÜMETRİK PARAMETRELERİNİN TEDAVİ YANITINI
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

DR. ALİ UYAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



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

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA 68GA-PSMA PET-BT
VOLÜMETRİK PARAMETRELERİNİN TEDAVİ YANITINI
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

DR. ALİ UYAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. BEKİR TAŞDEMİR

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleri ile mesleki gelişimimde katkıları olan başta tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Bekir TAŞDEMİR'e, sayın hocam Doç. Dr. Şadiye ALTUN TUZCU'ya ve sayın hocam Doç. Dr. Ayten GEZİCİ'ye,

Rotasyon eğitimlerimde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı sayın hocam Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU'ya, Radyoloji ve Kardiyoloji Anabilim Dalı sayın hocalarıma,

Eğitim hayatımda yol göstermesi, yardımları ve katkıları olan Uz. Dr. İhsan KAPLAN'a,

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım mesai arkadaşlarıma ve nükleer tıp personeline,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anneme ve babama, hayatımı anlamlandıran eşime ve kızıma sonsuz şükranlarımı ve sevgilerimi sunarım.

DIYARBAKIR-2023

DR. ALİ UYAR

ÖZET

Amaç: Primer evreleme için Ga-68 PSMA PET/BT ile görüntüleme yapılmış prostat adenokarsinomlu hastalarda ölçülen TL-PSMA, PSMA-TV ve SUVpeak değerlerinin tedavi yanıtını öngörmede rolü olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: 25 Mart 2019 ile 3 Aralık 2021 tarihleri arasında primer evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT çekimi olan 68 hastanın görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Prostat bezi, lenf nodları, kemik ve visseral organ metastazlarına %40 eşik değeri ile manuel çizim yapılarak volümetrik parametre verileri elde edildi.

Bulgular: TL-PSMA(Kemik) ölçümü, tedaviye yanıtı ve yanıtı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ($p=0,049$). Ayrıca TL-PSMA ve PSMA-TV parametreleri de tedaviye yanıtı ve yanıtı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermekteydi (sırasıyla, $p=0,02$ ve $p=0,016$). Diğer volümetrik parametreler ve tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Sonuç: Primer evreleme amacıyla yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi ile elde edilen volümetrik parametrelerin prostat adenokarsinomlu hastalarda tedavi yanıtını öngörmede rolü olabileceği tespit edilmiştir. Ancak konunun netlik kazanabilmesi için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: PET/BT, Ga-68 PSMA, TL-PSMA, PSMA-TV

ABSTRACT

Aim: We aimed to determine whether TL-PSMA, PSMA-TV, and SUV_{peak} values measured in prostate adenocarcinoma patients who underwent imaging with Ga-68 PSMA PET/CT for primary staging have a role in predicting treatment response.

Method: Images of 68 patients who had Ga-68 PSMA PET/CT for primary staging between 25 March 2019 and 3 December 2021 were analyzed retrospectively. Volumetric parameter data were obtained by manual drawing with %40 threshold value for prostate gland, lymph nodes, bone, and visceral organ metastases.

Results: TL-PSMA(Bone) measurement was statistically significantly different between the treatment-responsive and unresponsive groups ($p=0.049$). In addition, TL-PSMA and PSMA-TV parameters showed statistically significant differences between the treatment-responsive and unresponsive groups ($p=0.02$ and $p=0.016$). We could not find a significant relationship between other volumetric parameters and treatment response.

Conclusion: It has been determined that the volumetric parameters obtained by Ga-68 PSMA PET/CT imaging performed for primary staging may have a role in predicting the treatment response in patients with prostate adenocarcinoma. However, new studies with larger patient groups are needed to clarify the issue.

Keywords: PET/CT, Ga-68 PSMA, TL-PSMA, PSMA-TV

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

4K: 4 Kallikrein

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

AJCC: Amerika Birleşik Kanser Komitesi

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DRM: Digital Rektal Muayene

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

FDG: Flor-18 Deoksizlikoz

Ga-68 PSMA PET/BT: Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijeni Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi

GLOBOCAN: The Global Cancer Observatory

GS: Gleason Skoru

LHRH: Lüteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon

mp-MRG: Multiparametrik MR Görüntüleme

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PHI: Prostat Sağlık Endeksi

PIRADS: Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

PSMA-TV: Prostat Spesifik Membran Antijeni Total Volümü

PSMA-TV (K): PSMA-Tümör Volümü kemik

PSMA-TV (LN): PSMA-Tümör Volümü lenf nodu

PSMA-TV (P): PSMA-Tümör Volümü prostat

PSMA-TV (V): PSMA-Tümör Volümü visseral

RECIST: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri

ROC: Receiver Operating Curve

RP: Radikal Prostatektomi

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SUVmax: Maksimum Standart Tutulum Değeri

SUVmean: Ortalama Standart Tutulum Değeri

SUVpeak: Pik Standart Tutulum Değeri

SUVpeak (h): En yüksek SUVpeak değeri

SUVpeak (K): SUVpeak kemik

SUVpeak (LN): SUVpeak lenf nodu

SUVpeak (P): SUVpeak prostat

SUVpeak (V): SUVpeak visseral

TL-PSMA: Total Lezyon Prostat Spesifik Membran Antijeni

TL-PSMA (K): Total Lezyon-PSMA kemik

TL-PSMA (LN): Total Lezyon-PSMA lenf nodu

TL-PSMA (P): Total Lezyon-PSMA prostat

TL-PSMA (V): Total Lezyon-PSMA visseral

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

UICC: Uluslararası Kansere Karşı Birlik

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Prostat kanseri TNM Evrelemesi.....	14
Tablo 2: D’Amico Risk Sınıflaması.....	14
Tablo 3: Hastaların Tutulum Yerlerine Ait Bilgiler.....	24
Tablo 4: Volümetrik Analiz ile İlgili İstatistiksel Sonuçlar.....	27

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1.1: Primer prostat malignitesine ait volümetrik parametre ölçümü...	21
Resim 1.2: Lenf nodu metastazına ait volümetrik parametre ölçümü.....	21
Resim 1.3: Kemik metastazına ait volümetrik parametre ölçümü.....	22

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
İÇİNDEKİLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Prostat Bezi	2
2.1.1 Prostat Bezi Embriyolojisi	2
2.1.2 Prostat Bezi Anatomisi.....	2
2.1.3 Prostat Bezinin Zonal Anatomisi	2
2.1.4 Prostat Bezinin Arter, Ven ve Lenfatikleri	3
2.1.5 Prostat Bezinin İnnervasyonu	3
2.1.6 Prostat Bezinin Histolojisi	3
2.1.7 Prostat Bezinin Fizyolojisi	4
2.2.Prostat Kanseri	4
2.2.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....	4
2.2.2 Prostat Kanseri Etyolojisi ve Predispozan Faktörler.....	4
2.2.2.1 Genetik Risk Faktörleri ve Aile Öyküsü.....	4
2.2.2.2 Diyet Dışı Çevresel Faktörler ve Prostat Kanseri İlişkisi	5
2.2.2.3 IGF-1 ve Prostat Kanseri İlişkisi.....	5
2.2.2.4 Antidiyabetikler ve Prostat Kanseri İlişkisi	5
2.2.2.5 Diyet ve Prostat Kanseri İlişkisi.....	6
2.2.2.6 Prostat Kanseri ile İlişkili Diğer Faktörler	6
2.3 Prostat Kanseri Histopatolojisi.....	6
2.4 Prostat Kanseri Tanısı	8
2.4.1 Prostat Kanseri Semptomları ve Digital Rektal Muayene	8
2.4.2 Prostat Kanseri ve PSA	8
2.4.3 Yaş Spesifik PSA	9
2.4.4 PSA Hızı	10

2.4.5 PSA'nın İkiye Katlanma Süresi	10
2.4.6 PSA Dansitesi	10
2.4.7 Serbest/Total PSA	10
2.4.8 Kallikrein ile İlişkili Peptidaz (hK2)/ Serbest PSA.....	11
2.4.9 Prostat Kanseri Kullanan Diğer Tümör Belirteçleri.....	11
2.4.10 Transrektal Ultrasonografi (TRUS)	11
2.4.11 Multiparametrik MR Görüntüleme (mp-MRG).....	12
2.5 Prostat Kanseri Evrelemesi	13
2.6 Prostat Kanseri Tedavi Seçenekleri.....	15
2.6.1 İzlem.....	15
2.6.2 Cerrahi.....	15
2.6.3 Radyoterapi	16
2.6.4 Hormon Tedavisi.....	17
2.6.5 Kemoterapi Ajanları.....	18
2.6.6 Diğer Tedaviler	18
3. MATERYAL VE METOD.....	19
3.1 Hasta Grubu	19
3.2 Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	19
3.3 Yöntem ve Cihaz Bilgisi	19
3.4 Volümetrik Analiz.....	20
3.5 Biyokimyasal Tedavi Yanıtını Değerlendirme	22
3.6 İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	24
4.1 Hasta Verilerine Ait Bulgular	24
4.2 Volümetrik Ölçümlere Ait Bulgular	25
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ.....	32
7. KAYNAKLAR	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, dünya genelinde değişkenlik göstermekle birlikte, erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir. Gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerine ulaşım, kanser taramaları ve erken tanı sebebiyle daha sık tespit edilir (1). Prostat kanseri, dünya genelinde en sık görülen beşinci ölüm sebebidir (2).

The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020 Türkiye verilerine göre; yeni tanı alan tüm kanserlerin içinde prostat kanseri erkek hastalarda %14,6 ile 2. sırada olup, beş yıllık prevalansı en yüksek kanser türüdür (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>, Erişim tarihi: Mart 2021,3).

Prostat kanseri hastalarının prognostik sınıflaması ve tedavi yönetimi planlanırken Prostat Spesifik Antijen (PSA) değeri, Gleason skoru (GS) ve tümör evresi göz önünde bulundurulur. Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) ekspresyonunu gösteren Galyum-68 PSMA Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (Ga-68 PSMA PET/BT), primer tümör ve metastazlarının tespiti ile rekürrensin saptanmasında duyarlılığı oldukça yüksek bir görüntüleme yöntemi olduğundan; primer evreleme ve yeniden evrelemede giderek artan bir kullanım alanı bulmaktadır. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntülemesinde raporlarda en fazla belirtilen semikantitatif parametre Maksimum Standart Tutulum Değeri (SUVmax) ölçümüdür. Ancak lezyonlardaki total PSMA ekspresyonu (TL-PSMA) ve PSMA ekspresyonu gösteren tümör volümü (PSMA-TV) ölçümlerinin tedavi yanıtını araştıran çalışmalarda ön plana çıktığı görülmektedir. Pik Standart Tutulum Değeri (SUVpeak) ölçümleri de yine sık çalışılan volümetrik parametrelere örnektir. Bu bağlamda biz de çalışmamızı dizayn ederken; primer prostat tümörü tespit edilen hastalarının evrenmesi amacıyla çekilen Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinden elde edilen volümetrik parametre ölçümlerinin tedavi yanıtını/yanıtsızlığını öngördürmedeki değerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Bezi

2.1.1 Prostat Bezi Embriyolojisi

Prostat bezi, seminal sıvının bir kısmının oluşumunda görev alan erkek ekzokrin bezidir (4). Prostat bezinin gelişimi gebeliğin yaklaşık 10.haftasında ürogenital sinüsten tomurcuklanma ile başlar ve ergenlik döneminde tamamlanır (5). Ürogenital sinüsten üretilen 5α -redüktazın 3 izozimi olup, testosterondan dihidrotestosteron dönüşümünü sağlar. Bezin gelişiminde androjen reseptörlerine testosterondan 10 kat fazla affinite gösteren dihidrotestosteron çok önemli bir rol oynar (6). Bez epiteli, ürogenital sinüs endoderminden gelişirken, düz kastan zengin stroma ise ürogenital sinüs mezenkiminden köken almaktadır (7).

2.1.2 Prostat Bezi Anatomisi

Prostat bezi; seminal vezikül ve mesanenin inferiorunda, ampulla rektinin anteriorunda ve simfisis pubisin posteriorunda yerleşimli, 4x3x3 cm boyutlu, genç erişkinlerde ortalama 11,5 ml hacme sahip ve yaklaşık 15-20 gram ağırlığında koni biçimli bir organdır (8). Prostat bezi, posteriorunda rektovezikal fasya ile rektumdan ayrılır (9). Simfisis pubis ile prostat bezi arasında Retzius boşluğu adı verilen ve Santorini pleksusunun geçtiği boşluk bulunur (10).

2.1.3 Prostat Bezinin Zonal Anatomisi

Gil Vernet tarafından üç, McNeal tarafından dört glandüler alan tanımlanmış olmakla birlikte, bugün McNeal'ın sınıflaması tercih edilmektedir (11). McNeal'ın tanımladığı bu dört glandüler alan; glandüler prostatın yaklaşık %70'ini oluşturan periferik zon, glandüler prostatın yaklaşık %25'ini oluşturan santral zon, transizyonel zon ve anterior fibromüsküler tabakadır (12). Benign prostat hiperplazisi %100 oranında transizyonel zondan kaynaklanırken, prostat kanseri ise yaklaşık %70 oranında periferik zondan, %25 transizyonel zondan ve %5 santral zondan köken alır (9). Digital rektal muayene ile ancak periferik zonda nodül varlığı hissedilebilir.

2.1.4 Prostat Bezinin Arter, Ven ve Lenfatikleri

Prostat bezinin kanlanması esas olarak internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arter sorumlu olmakla birlikte, orta hemoroidal arter ve internal pudental arter de arteriyel destek verir. Ayrıca orta hemoroidal arter rektumda; inferior vezikal arter, inferior hemoroidal ve superior hemoroidal arter ile anastomoz yapar (13). İnförör vezikal arter prostat bezine ulaşınca prostatik arter adını alır ve 2 ana gruba ayrılır: üretral ve kapsüler grup (14).

Prostat bezinin venöz drenajı, periprostatik ven pleksusu ile Santorini pleksusuna doğru, inferior vezikal ven ile ise hipogastrik vene doğru olur. Santorini pleksusu ise vezikal, pudental venlere ve nihayetinde de internal iliak venlere drene olur (14).

Prostat bezinin lenfatik damarları, venlerini takip eder ve obturator, eksternal iliak, kommon iliak, presakral, paraaortik, paravezikal, pararektal ve inguinal lenf nodlarına drene olur (15).

2.1.5 Prostat Bezinin İnnervasyonu

Prostat bezinin sempatik lifleri, son 3 torasik ve ilk 2 lumbal spinal kord segmentinin lateral kolonunda bulunan gri maddeden köken alan superior hipogastrik pleksus kaynaklı inferior hipogastrik pleksustan gelir (16).

Prostat bezinin parasempatik lifleri; 2.,3.,4. sakral spinal sinirlerin intermediolateral kolonundan köken alır (17).

2.1.6 Prostat Bezinin Histolojisi

Prostat bezinin anteromedialinde yerleşen fibromüsküler stroma; elastik lifler ve düz kas kümeleri içerir. Bu düz kaslar ejekülasyonla birlikte kasılır ve sayıları 30 ila 50 arasında değişen tübüloasiner bezler salgılarını prostatik üretraya boşaltır. Bu tübüloasiner bezler, oldukça farklı boyutlarda lümenlere sahiptir. Lümeninde yaşla birlikte sayıları artan ‘Corpora Amylacea’ adlı prostatik depozitlere de rastlanır. Prostat bezinde çok miktarda bulunan bağ doku katlantıları asinüslerin oldukça düzensiz sınırlı izlenmesine yol açar. Genellikle asinüsler kolumnar veya yalancı çok

katlı epitel ile döşelidir. Prostatik üretra, transizyonel epitel ile döşelidir. Ayrıca fibroelastik kapsül prostat bezini çevreler ve iki loba ayırır (18).

2.1.7 Prostat Bezinin Fizyolojisi

Seminal sıvının yaklaşık %30'unu oluşturan prostat serumu bazik yapıdadır (19). Bileşiminde antibakteriyel bir faktör olan çinko, güçlü bir metal bağlayıcı olan sitrat, prostat bezinin esas proteini olan spermin, prostoglandinler, kolesterol, pıhtılaştırıcı enzimler, proteolitik bir enzim olan seminin, asit fosfatazlar ve prostat spesifik antijen bulunur (20).

2.2.Prostat Kanseri

2.2.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri, erkeklerde dünyanın çoğunluğunda en sık görülen non-kutanöz kanserdir. Gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerine ulaşım, kanser taramaları ve erken tanı sebebiyle daha sık tespit edilir. Prostat kanserinin mortalitesi en sık Afrika kökenlilerdedir (1). Otopsi çalışmalarında latent prostat kanserinin Afrika kökenlilerde en fazla, Asyalılarda en az olduğu sonucuna ulaşılmıştır (21).

GLOBOCAN 2020 Türkiye verilerine göre; yeni tanı alan tüm kanserlerin içinde prostat kanseri %8,3 ile 4. sırada, sadece erkek hastalarda ise %14,6 ile 2. sıradadır. Tüm kanserler arası mortalite sıralamasında ise 6. sıradadır (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>,

Erişim tarihi: Mart 2021).

2.2.2 Prostat Kanseri Etyolojisi ve Predispozan Faktörler

2.2.2.1 Genetik Risk Faktörleri ve Aile Öyküsü

Aile öyküsünün prostat kanserinde risk faktörü olduğuna yönelik kanıtlar bulunan birçok çalışma yayınlanmıştır. Fredrik Jansson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; yüksek evre prostat kanserli hastaların erkek kardeşlerinin de yüksek evre

prostat kanseri açısından artmış riske sahip olduğu ve yine düşük evre prostat kanserli hastaların da erkek kardeşlerinde düşük evre prostat kanseri riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (22).

Etnik farklılıkların da prostat kanseri için risk oluşturduğu ve her etnik köken için farklı gen gruplarının bu risk artışından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Avrupalı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda HPC(1q24-25), PCAP(1q42-43), HPCX(Xq27-28), CAPB(1q36), HPC20(20q13) ve HOXB13 gen mutasyonlarında prostat kanseri görülme olasılığının arttığı gösterilmiştir (23-26).

Japon ve Afroamerikalılarda yapılan çalışmalarda ise 12q24, 1q24-25, 2p16, 2p21 ve 1p36 gibi farklı gen mutasyonları gösterilmiştir (27-29).

Kalıtsal BRCA2 mutasyonunun agresif prostat kanseri gelişimi açısından klinik olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (30).

2.2.2.2 Diyet Dışı Çevresel Faktörler ve Prostat Kanseri İlişkisi

Sigara kullanımı, prostat bezinin kronik enfeksiyöz ve kronik inflamatuvar süreçleri, kadmiyum maruziyeti, herbisitler ve pestisitlerin prostat kanseri riskini arttırdıkları; finasterid ve dutasterid kullanımı ve güneş kaynaklı ultraviyole ışınlara maruziyetin ise prostat kanseri riskini düşürdüğü gösterilmiştir (31).

2.2.2.3 IGF-1 ve Prostat Kanseri İlişkisi

Prostat kanseri tanısı almadan 5 yıl öncesinde bile serum IGF-1 düzeyleri artmış olarak izlenmektedir (32,33). Ayrıca stromada artmış IGF-1 reseptör düzeyleri ile daha yüksek Gleason skoru arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır.

Avrupalı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda kanda yüksek IGF-1 sirkülasyonu olan hastalarda, kısa ve uzun vadede prostat kanseri için artmış risk söz konusudur (34,35).

2.2.2.4 Antidiyabetikler ve Prostat Kanseri İlişkisi

Metformin kullananlarda prostat kanseri riskinin %16 azaldığı saptanırken, diğer oral antidiyabetiklerde böyle bir ilişki saptanmamıştır (36). Sülfonilüre grubu ilaçların hiperinsülinemiye sebep olarak, metastatik prostat kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (37). Başka bir çalışmada bu iki çalışmayı destekleyen şu sonuçlara varılmıştır: Metformin ve tiazolidindion grubu antidiyabetikler yüksek grade tümör

riskini düşürürken, insülin kullanımı ve sülfonilüre grubu antidiyabetikler, progresyon ihtimalini artırmışlardır (38).

2.2.2.5 Diyet ve Prostat Kanseri İlişkisi

Alkol ve sigara tüketimi, doymuş hayvansal yağlardan zengin yüksek kalorili diyet, yüksek sıcaklıklarda pişirilmiş kırmızı et tüketimi, süt ve süt ürünlerinden zengin beslenme ve diyetle yüksek kalsiyum almanın, prostat kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (39).

Soya tüketiminin içerdiği fitoöstrojenler sayesinde, likopen ve E vitaminin antioksidan etkiyle, yeşil çayın içerdiği polifenollerle prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (39). Ayrıca D vitaminin letal prostat kanseri riskini %57 düşürdüğü, bir metaanalizde ise yüksek selenyum içeren diyetin %16 ila %28 arasında prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (40,41).

2.2.2.6 Prostat Kanseri ile İlişkili Diğer Faktörler

Tüm cinsel yolla bulaşan hastalık türleri, vazektomi ve artmış testosteron düzeyleri artmış prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (39). Ancak hipogonadizm tedavisi olarak testosteron kullanımının ek bir risk oluşturmayacağı da belirtilmiştir.

Düzenli egzersiz yapan kişilerin, yapmayanlara göre; hem IGF-1 ve insülin düzeylerinin hem de yüksek Gleason skorlu prostat kanseri riskinin azalmış olduğu gösterilmiştir (42). Ayrıca aynı çalışmada eski sporcuların daha az sıklıkla prostat kanseri tanısı aldığı belirtilmiştir.

2.3 Prostat Kanseri Histopatolojisi

Prostat kanserlerinin %95'i asiner, %5'i duktal tipte olup, yaklaşık %70'i periferik zondan kaynaklanır. Tümörün ekstraprostatik yayılımı, ekstraprostatik yağ dokusuna olurken, lokal invazyonu ise musküler duvar yoluyla seminal veziküllere ve mesane bazaline nadiren de prostatik üretraya olur. Denonvillier fasyası sebebiyle rektal invazyon nadirdir.

Patoloji ile belirlenen prognostik faktörler; evre, Gleason skoru, lenf nodu metastazlarının boyutu, perinöral ve lenfovasküler invazyonlardır.

Prostat adenokarsinomunda, Dr. Donald Gleason tarafından tanımlanan Gleason gradeleme sistemi kullanılmaktadır. Prostat kanseri içeren numunede en yaygın izlenen iki paternin birbirine eklenmesiyle Gleason skoru elde edilir. Gleason skoru her kor biyopsi numunesi için ayrı hesaplanır. Tedavi için karar verilirken en yüksek skora sahip numune göz önünde bulundurulur. Radikal prostatektomi materyalinde küçük bir miktar Gleason patern 5 bulunmasının artmış biyokimyasal risk ile ilişkilendirilmiş olması sebebiyle; primer ve sekonder paterne ek olarak tersiyer paternin de rapora eklenmesi önerilmektedir (43).

Gleason skorlama sistemi 2005, 2014 ve 2019'da üç ayrı konsensusla güncellenmiştir. Gleason skorlama sisteminde 5 patern bulunur. En sık görüleni patern 3'tür.

Gleason patern 1'de; tümöral doku, normal prostat dokusuna benzediğinden, iyi diferansiye tümöre karşılık gelir. Tümör, küçük ve uniform bez yapılarından oluşur.

Gleason patern 2'de; bez yapıları korunmuştur, ancak bezler arası mesafe artmış ve daha çok stroma bu boşluğu doldurmaktadır.

Gleason patern 3'te; tümöral dokuda hala normal bez yapısı seçilebilmekle birlikte, hücreler daha koyu renkte izlenir. Komşu bez yapılara invazyon gösteren, genellikle köşeli hücreler görülür. Gleason patern 2 ve 3, orta derece diferansiye tümöre karşılık gelir.

Gleason patern 4'te; tümöral dokuda hala tanınabilir bez yapıları vardır. Az sayıda bez çevresinde düzensiz şekilli neoplastik hücreler izlenir. Gleason patern 4, kötü diferansiye tümöre karşılık gelir.

Gleason patern 5'te; tümöral dokuda bez yapıları ya izlenmez ya da çok az sayıdadır. Hücreler tabakalar halinde dizilmiştir. Komedonekrozun görülmesi Gleason paterni 5 yapar. Gleason patern 5, anaplastik tümöre karşılık gelir.

Prostat bezinden kahir ekseriyetle adenokarsinom çıkmakla birlikte, bezin içerdiği nöroendokrin hücrelerden de tümör çıkabilmektedir. Adenokarsinomun da nöroendokrin farklılaşma gösterebileceği unutulmamalıdır (44).

2.4 Prostat Kanseri Tanısı

2.4.1 Prostat Kanseri Semptomları ve Digital Rektal Muayene

Prostat kanserinin tanı koydurucu bir semptomu yoktur. Diğer prostat ve üriner sistem hastalıkları ile benzer semptomlar gösterir. Hastalar genellikle geceleri sık idrara gitme, idrara başlamada güçlük, idrarını yaparken zorlanma, idrar süresinin uzaması, zayıf idrar akımı, mesanenin tam boşalmaması hissi, erektil disfonksiyon, idrarda veya semende kan izlenmesi gibi şikayetlere sahiptir. Eğer hastada kemik metastazı gelişmişse kemik ağrısı, iştah kaybı, testislerde ağrı ve istenmeyen kilo kaybı da sıklıkla gözlenir.

Prostat bezi, rektum komşuluğunda olduğundan ve prostat kanseri genellikle periferik zon kaynaklı olduğundan, parmakla muayene ile bazı tümörler hissedilebilir. Prostat kanseri taranırken digital rektal muayene (DRM) ve PSA ölçümü birlikte yapılır (45). Bir metaanalizde asemptomatik 39-92 yaş arası kişilerde digital rektal muayenenin %53,2 duyarlılığa, %83,6 özgüllüğe ve %17,8 pozitif prediktif değere sahip olduğu hesaplanmıştır (46). PSA değerinin 4 ng/dl ve altında olduğu hastalarda DRM'nin pozitif olması durumunda transrektal ultrason eşliğinde biyopsi kararı verilmesinin araştırıldığı bir çalışmada; hastaların %27'sinde prostat kanseri tanısı konulmuş ve sonuç olarak PSA değerinin 4 ng/dl ve altında olduğu hastalarda DRM pozitifliğinin klinisyen için tedaviye yön verme açısından hala değerli olduğu çıkarılmıştır (47). 5064 hastada yapılan bir çalışmada, PSA değeri 4 ng/dl'nin altında olan hastalarda DRM pozitifliği olan hastaların %2'sinde klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptanırken, hem PSA değeri 4 ng/dl'nin üstünde hem de DRM pozitifliği olan hastalarda %20 olarak klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptanmıştır. Bu sebeple yalnızca DRM pozitifliğinin, PSA değeri düşükken gereksiz invaziv işlemlere ve bunların komplikasyonlarına sebep olduğu bildirilmiştir (48).

2.4.2 Prostat Kanseri ve PSA

PSA, yaklaşık 30 kDa ağırlığında olup; insan prostat epitelinde, benign hiperplastik prostat nodüllerinde ve prostat kanseri hücrelerinde eksprese edilen bir serin proteazdır (49,50). PSA'nın primer fonksiyonu, seminal pıhtı likefaksiyonudur (51).

PSA'yı; 1971 yılında Hara ve arkadaşları gamma semino-protein olarak, Li ve arkadaşları ise p30 adlı semen spesifik bir protein olarak tanımlamışlardır (52,53). 19. kromozomun uzun kolunda, insan doku kallikreini ve insan prostatik kallikreini de içeren 60-70 kb gen segmentinde, PSA'yı kodlayan genin de bulunduğu gösterilmiştir (54-56). 261 aminoasitlik bir prekürsörü olan PSA'nın, katalitik aktif kısmı 237 aminoasit içerir (57).

PSA, fibronektinin, semenogelin 1 ve 2'nin seminal sıvıdaki proteolizinden sorumludur (58). Semen likefaksiyona uğrar ve bunun sonucunda motil spermatozoa salınır (59).

Prostat kanserinde görülen yüksek PSA seviyelerinin sebebinin, PSA üretimindeki artış değil, prostat bezinin harabiyetine sekonder dolaşıma daha fazla PSA'nın salınması olduğu gösterilmiştir (60).

PSA, organa spesifiktir ve ekstraprostatik üretimi minimal düzeydedir. PSA'nın yanlış pozitiflikleri olarak; akut prostatit, benign prostat hiperplazisi (BPH), kateter manipülasyonuna sekonder, ejakülasyon ve digital rektal muayeneye sekonder PSA artışları sayılabilir (61-63). Ayrıca PSA ölçüm değerleri; diyabet ve obezite gibi hastalıklar ile BPH ilaçları, statin ve metformin gibi ilaçlardan etkilenebilir (61).

PSA, prostat kanseri taramasında çok faydalı bir belirteçtir. Klinik kullanıma girmesiyle erken tanıda, tedavi yanıtını takip etmede ve nüksleri tespit etmede vazgeçilmez olmuştur. Ancak yanlış pozitifliği sebebiyle gereksiz invaziv işlemlere de yol açmaktadır. PSA değeri, 2 ila 10 mikrogram/litre düzeyindeyken biyopsi sonucunun prostat kanseri gelme olasılığı sadece %25'tir (64). PSA değeri 10 mikrogram/litre düzeyinin üstüne çıktığında ise hastaların %50'si, prostat kanseri tanısı almaktadır (65). Literatürde gösterdiği genetik polimorfizm sebebiyle daha fazla PSA üreten hastaların olduğu ve bu hastalar için eşik değerin 4, diğer hastalar için 2,5 olarak seçilmesi durumunda gereksiz biyopsilerin %18 ila %22 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir (66).

2.4.3 Yaş Spesifik PSA

Serum PSA konsantrasyonu direkt olarak yaş ve prostat hacmi ile koreledir. Bu nedenle tüm yaş grupları için tek bir referans değeri değil, yaşa göre spesifik PSA referans değerleri kullanılmalıdır (67).

2.4.4 PSA Hızı

Sınırlı bir zaman zarfında PSA düzeyindeki artışı saptamayı sağlayan değerdir. Bir yıl içerisinde serum PSA değerinde, 0,75 ng/ml'den fazla artış saptanması durumunda, prostat kanseri şüphesi ortaya çıkar ve bu durum biyopsi gerektirir (68).

PSA hızı, prostat kanserini, henüz cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedavilerle kür sağlanabilecek fırsat penceresinde tespit etmede kullanılabilir. Ayrıca PSA hızı düşük hastalar için de takip uygun olacaktır (69).

2.4.5 PSA'nın İkiye Katlanma Süresi

PSA ikiye katlanma zamanı, ilk serum PSA ölçüm sonucunun iki katına ulaşılan ikinci serum PSA ölçümü arasında kalan süreyi tanımlar. Kısa ikiye katlanma süresi, daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

İleri evre veya nükslü hastalarda, PSA ikiye katlanma zamanı kısaysa; agresif tedavilere erken başlamak gerekir (70).

Prostat kanserinde, PSA ikiye katlanma zamanı 12 ay veya daha kısaysa, 5 yıllık takipte nüks gelişme oranı %50 olarak tespit edilmiş, PSA ikiye katlanma zamanı 12 aydan uzun olan hastalarda ise bu oran %10 olarak bulunmuştur (71).

2.4.6 PSA Dansitesi

Serum PSA değeri ile prostat hacmi korelasyon gösterdiğinden, gereksiz biyopsileri önlemek adına PSA dansitesi kullanılabilir. Serum PSA/prostat hacmi oranı eğer 0,15 ng/ml/cc değerinin üstündeyse prostat biyopsisi yapılır, altındaysa hasta takip edilir. Genelde prostat bezi hacmi transrektal ultrasonografi (TRUS) ile belirlenir.

2.4.7 Serbest/Total PSA

Serbest/Total PSA değeri, gri zon olarak adlandırılan 4 ila 10 ng/ml değerleri arasında kullanılır (72). Prostat kanserinde serbest PSA azaldığından, Serbest/Total PSA oranının düşük olması kanser, yüksek olması BPH lehinedir. Ancak Serbest/Total PSA oranının bu iki hastalık arasında ayırım gücü, prostat hacminin 40 cc altında olduğu hastalarda fazladır (73). Akdaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; Serbest/Total PSA eşik değerinin 0,15 olarak belirlenmesi ve bu değerin altındaki

hastalara biyopsi yapılmasının; PSA dansitesi ve total PSA değerlerinin tek başına olduğundan daha yüksek tanı koyucu özelliğe sahip olduğu vurgulanmıştır (74).

2.4.8 Kallikrein ile İlişkili Peptidaz (hK2)/ Serbest PSA

Kallikrein İle İlişkili Peptidaz (hK2), gri zon olarak adlandırılan 4 ila 10 ng/ml değerleri arasındaki tüm serumlarda tespit edilebilir. Kallikrein İle İlişkili Peptidaz (hK2)/ Serbest PSA oranının, total PSA'nın 4-10 ng/ml aralığında olduğu hastalarda, duyarlılığı düşürmeden ve özgüllüğü de artırarak, Serbest/Total PSA oranından, prostat kanserini tespit etmede daha başarılı olduğu belirtilmiştir (75).

2.4.9 Prostat Kanserinde Kullanılan Diğer Tümör Belirteçleri

PSA ve PSA ilişkili diğer parametrelerin yanında, klinik kullanıma henüz girmeyen bazı belirteçler de mevcuttur: Prostat Sağlık Endeksi (PHI), 4 Kallikrein (4K) ve miRNA örnek olarak verilebilir. miR-141, miR-145 ve miR-375'in tümör belirteci olarak kullanılabileceği ve benign hastalıklardan ayrımı sağladığı; ayrıca miRNA'nın, radyoterapi yanıtını ve radyoterapi ilişkili toksisiteyi öngörme açısından faydalı olduğu belirtilmiştir (76).

2.4.10 Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS 1974'ten beri kullanılmaktadır. DRM pozitif ve/veya artmış PSA düzeyine sahip hastalar, prostat kanseri açısından risk taşır. Bu hastalar öncelikle TRUS ile değerlendirilmelidir. Prostat bezi ve rektum çok yakın komşuluk gösterdiğinden; ultrasonografi probunun görüntü kalitesi ve çözünürlüğü Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)'ye göre daha iyidir. TRUS'un diğer görüntüleme tekniklerine göre diğer avantajları; iyonize radyasyon içermemesi, tekrarlanabilir ve ucuz olmasıdır. Dezavantajları olarak da; tecrübe kazanmanın uzun sürmesi ve kullanıcıya bağımlı olması sayılabilir (77).

Gri skala TRUS tekniği ile gösterilen hipoekoik lezyonların ancak %17-57'si malign yapıdadır (78). Doppler tekniğinde tümöre bağlı anjiyogenez ve neovaskülarizasyon, mikrovasküler dansite artışı olarak karşımıza çıkıyor (79). Elastografi ve MR/USG füzyonu gibi teknikler ise prostat kanseri tespitinde tanı

doğruluğunu artırmıştır. Özellikle Shear Dalga Elastografi tekniği kullanıcılar arası farkı en aza indiren teknik olarak öne çıkmaktadır (80).

TRUS, prostat kanseri tanısı konulmasında biyopsiye kılavuzluk etmesi açısından altın standart yöntemdir. Günümüzde prostat kanseri tanısı için en az 10 kor biyopsi önerilmektedir (81). Biyopsi sonrası görülen komplikasyonlar; hematüri, rektal kanama, hematospermi, asemptomatik bakteriüri, komplike üriner sistem enfeksiyonu, prostatit, ürosepsis, epididimit, ateş, idrar retansiyonu, idrar yapmada güçlük ve vazovagal senkop olarak sayılabilir (82,83).

Biyopsi tekrarı gereken durumları şöyle sıralayabiliriz; serum PSA değerlerinde artış, şüpheli DRM pozitifliği, histopatolojide kanser için kuşkulu atipik bezlerin görülmesi, histopatolojide yüksek dereceli prostatik intraepitelyal hiperplazinin yaygın olarak görülmesi, prostat kanserine işaret eden multiparametrik MR bulgularının saptanması.

TRUS kullanım alanlarından bir diğeri de, lokal bir tedavi yöntemi olan brakiterapinin iğnesi için kılavuzluk yapmaktır.

2.4.11 Multiparametrik MR Görüntüleme (mp-MRG)

Prostat kanseri tespitinde en duyarlı ve en özgül yöntem multiparametrik MR görüntülemedir (84). Multiparametrik MRG; morfolojik, metabolik ve hücresel düzeyde değişiklikler hakkında bilgiler vermekle beraber, doku vaskülaritesini tümörün agresifliği ile korele bir şekilde tespit edebilmektedir (85,86).

Proton MR spektroskopik görüntüleme, prostat kanseri ve benign doku ayrımını yüksek başarıyla sağlamaktadır (87). T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemeler ise; biyopsi sonrası oluşan hemorajiyi, prostat bezinin sınırlarını ve nörovasküler demetin değerlendirilmesinde faydalı bilgiler vermektedir.

T1 ağırlıklı görüntülemenin düşük uzaysal rezolüsyonu sebebiyle, intraprostatik zonal anatomi konusunda verdiği bilgi kısıtlı olmakla birlikte; ilgi alanı içindeki büyümüş lenf nodlarını değerlendirmekte başarılıdır.

T2 ağırlıklı görüntülemenin yüksek uzaysal rezolüsyonu sayesinde, intraprostatik zonal anatomi değerlendirilebilir. Prostat kanserinin tespiti, lokalizasyonu ve evrenmesinde önemli bilgiler sağlar. Ayrıca T2 ağırlıklı seriler ekstrakapsüler uzanım ve seminal vezikül invazyonunu değerlendirmede kullanılır.

Prostat kanseri, T2 ağırlıklı serilerde genellikle; periferik zonda oval şekilde azalmış sinyal intensitesi olarak karşımıza çıkar (88). Ancak bazı prostat kanseri lezyonları izo-intens izlenebilir. T2 ağırlıklı serilerde; Gleason skoru 4 veya 5 olan kanserler, 3 olanlara göre daha düşük sinyal aktivitesi gösterir (89).

Transizyonel zon yerleşimli BPH nodülleri, prostat kanserini taklit edebilir. Genellikle anterior yerleşimli, lentiküler şekilli ve homojen bir şekilde azalmış sinyal aktivitesi, prostat kanserine işaret eder (90). Hemoraji, atrofi, BPH, kalsifikasyon ve prostatit gibi patolojiler de T2 ağırlıklı serilerde azalmış sinyal aktivitesi gösterip, yanlış pozitifliklere sebep olabilmektedir.

Difüzyon ağırlıklı serilerde; prostat kanseri, kendisini çevreleyen normal prostat dokusuna göre difüzyon kısıtlaması gösterir. Difüzyon ağırlıklı seriler ve T2 ağırlıklı seriler birlikte kullanılırsa tanısal performansın arttığı gösterilmiştir (91-93).

Dinamik kontrastlı serilerde; prostat kanseri genellikle artmış anjiyogenez ve artmış vasküler permeabiliteye sebep olduğundan, hızlı ve artmış kontrastlanma gösterir. Bunu kontrast ajanının erken wash-out'u takip eder (94,95).

Multiparametrik MRG bulgularının standardizasyonu için PIRADS (Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi) adı verilen ve lezyonların, prostat kanseri ihtimalinin değerlendirildiği bir raporlama sistemi oluşturulmuştur. PIRADS skoru T2 ağırlıklı, difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı seriler için ayrı ayrı ve yine her lezyon için ayrı ayrı değerlendirilir. Ayrıca her lezyon için ekstraprostatik uzanım da değerlendirilmelidir. Raporlama sonucu PIRADS 4 ve 5 olanlara biyopsi önerilirken; PIRADS 1 ve 2 olan lezyonlara biyopsi önerilmez.

2.5 Prostat Kanseri Evrelemesi

Amerika Birleşik Kanseri Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kansere Karşı Birlik (UICC) tarafından, prostat kanseri evrelemesinde standardizasyonu sağlamak adına 1992 yılında ilk TNM evrelemesi yayınlandı (96). AJCC, 2017 yılında 8. edisyonu yayınladı. (97). Tablo 1'de güncel TNM evrelemesi gösterilmiştir. Ayrıca PSA, GS ve klinik T evresi kullanılarak belirlenen D'Amico risk grupları yaygın olarak kullanılmaktadır. Tablo 2'de D'Amico risk grupları gösterilmiştir.

Tablo 1: Prostat Kanserinde TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
T1	DRM ile veya görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilen tümör yok
T1a	Rastlantısal olarak alınan histopatolojik numunenin %5 veya daha az bir kısmında tümör mevcut
T1b	Rastlantısal olarak alınan histopatolojik numunenin %5'ten daha fazlasında tümör mevcut
T1c	Artmış PSA düzeyleri sebebiyle yapılan ince iğne biyopsisi sonucunda tümör saptanması
T2	Prostat bezine sınırlı ve palpabl tümör mevcut
T2a	Tümör bir loba sınırlı, lobun en fazla yarısını kaplıyor ve diğer lobda tümör hücresi yok
T2b	Tümör bir loba sınırlı, lobun yarısından daha büyük ve diğer lobda tümör hücresi yok
T2c	Her iki lobda tümör hücresi mevcut
T3	Ekstraprostatik uzanım gösteren tümör mevcut
T3a	Tümör unilateral veya bilateral ekstraprostatik uzanım gösteriyor
T3b	Tümör bir seminal veziküle veya her ikisine birden invaze
T4	Tümör seminal vezikül dışında kalan diğer komşu yapılara invaze
Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Metastatik bölgesel lenf nodu yok
N1	Bir veya daha fazla metastatik bölgesel lenf nodu var
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bir veya daha fazla bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Bir veya daha fazla kemik metastazı
M1c	Kemik metastazı olsun veya olmasın, diğer bölgelerde de metastaz görülmesi

DRM:Digital rektal muayene, PSA:Prostat spesifik antijen

Tablo 2: D'Amico Risk Sınıflaması

Lokal			Lokal İleri
Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Yüksek Risk
PSA<10 ng/ml ve GS <7 ve T1- 2a	PSA 10-20 ng/ml veya GS 7 veya T2b	PSA >20 ng/ml veya GS>7 veya T2c	Herhangi bir PSA, Herhangi bir GS, T3-4 veya N+

GS:Gleason Skor, PSA:Prostat spesifik antijen

2.6 Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri

2.6.1 İzlem

Eğer hastada semptom yok ve düşük riskli prostat kanseri varsa izlem seçeneği gündeme gelebilir. 6 ayda 1 serum PSA ölçümü, yılda 1 DRM ve 1-3 yılda 1 radyolojik görüntüleme ile hasta takip edilebilir.

2.6.2 Cerrahi

Radikal prostatektomi (RP), prostat bezinin çevresindeki yumuşak dokular ile lenf nodlarının ve seminal veziküllerin cerrahi olarak çıkartılması olarak tanımlanabilir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU), radikal prostatektomiye; yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan orta riskli hastalara, yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan yüksek riskli hastalara multimodal tedavinin komponenti olarak ve lokal ileri hastalığı bulunan ve klinik evresi T3b-T4+N0 veya T evresi fark etmeksizin N1 olan hastalara da multimodal tedavinin komponenti olarak önermektedir (98).

Radikal prostatektomide retropubik ve perineal yaklaşım olmak üzere; iki adet açık operasyon ve minimal invaziv yaklaşım olarak tanımlanan laparoskopik cerrahi ve robot yardımlı cerrahi seçenekleri bulunmaktadır. En sık retropubik yaklaşım tercih edilmektedir. Retropubik yaklaşım tercih edilirken nörovasküler demet korunmalıdır. Ancak nörovasküler demet tutulumu olduğu zaman, nörovasküler demet koruyucu cerrahi yapmak mümkün olmamaktadır. Perineal yaklaşım daha nadiren tercih edilir. Perineal yaklaşım nörovasküler demet korumayı ve lenf nodu diseksiyonu gerektirmeyen bir tekniktir. Minimal invaziv yaklaşımlar, açık cerrahi seçeneklerine göre daha az kan transfüzyonu ve daha az hastane yatışı gerektirir, komplikasyon ihtimali daha düşüktür. Ameliyat sonrası hedef serum PSA değerinin 0,1 ng/ml'nin altına inmesidir.

Radikal prostatektominin komplikasyonları olarak; üriner inkontinans (en sık stres inkontinansı ve daha sonra taşma, urge ve devamlı tipte inkontinans), üriner kaçak, erektil disfonksiyon, sterilit, retrograd ejakülasyon, lenfödem ve buna bağlı olarak ağrı ve kızarıklık, penis boyunda kısılma, üretral darlık ve insizyonel herni sayılabilir. Retropubik yaklaşım ile yapılan prostatektomi sonrası fekal inkontinans görülebilir. Anesteziye bağlı komplikasyonlar olarak ise anestetik ilaca bağlı

reaksiyonlar, nefes darlığı, kanama ve enfeksiyon sayılabilir. Hastane yatışı uzun süren hastalarda da derin ven trombozu ve embolik fenomenler izlenebilir (<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/surgery.html>, Erişim tarihi: 1 Ağustos 2019).

2.6.3 Radyoterapi

Düşük evreli ve prostat bezine sınırlı hastalıkta radyoterapinin başarısı RP ile benzer olduğundan kullanılabilir. Prostat bezini aşp çevre dokuya doğru büyüyen kanserlerde hormonal tedavi ile birlikte kullanılabilir. Tümöral doku tamamen çıkarılamamışsa veya prostat lojunda rekürrens mevcutsa yine radyoterapi endikasyonu doğar. Ayrıca ileri evre hastalarda semptom palyasyonu için kullanılabilir.

Prostat bezine yönelik radyoterapiyi kabaca ikiye ayırmak mümkündür; Eksternal Işın Radyasyon Tedavisi ve İnternal Işın Radyasyon Tedavisi (Brakiterapi).

Eksternal Işın Radyasyon Tedavisinin; 3 boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi alt tipleri mevcuttur. Vücudun dışından prostat kanserinin lokalizasyonu belirlenir ve iyonize radyasyon verilir. En sık görülen komplikasyonlar ise; radyasyon proktiti ve buna bağlı olarak diyare, dışkıda kan görülmesi, radyasyon sistiti ve buna bağlı olarak pollakiüri ve idrarda yanma hissi, üriner inkontinans, üretral striktür, erektil disfonksiyon, halsizlik ve lenfödem olarak sıralanabilir (<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/radiation-therapy.html> ,Erişim tarihi: 24 Mart 2022).

İnternal Işın Radyasyon Tedavisi yani brakiterapide ise; düşük evreli prostat kanseri hastalarında prostat bezi içerisine İyot-125 veya Paladyum-103 gibi radyoaktif tohumlar yerleştirilerek, genel veya spinal anestezi altında tedavi verilir. Prostat volümü arttıkça tedavi etkinliği düşer. Bu sebeple prostat bezinin küçülmesi için bazı hastalarda öncelikle androjen deprivasyon tedavisi sonrasında kullanılır. Yüksek evreli hastalarda Eksternal Işın Radyasyon Tedavisi ile birlikte kullanılabilir. En sık görülen komplikasyonlar; erektil disfonksiyon, proktit ve üriner inkontinans olarak sıralanabilir (<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/radiation-therapy.html> ,Erişim tarihi: 24 Mart 2022).

2.6.4 Hormon Tedavisi

Hormon tedavisi tek başına küratif değildir. Uzak metastaz varlığında, radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrası nüks varsa, radyoterapi öncesinde prostat bezinin küçültülmesi amacıyla veya radyoterapi alan ve yüksek riskli hastalarda (Gleason skoru yüksek veya ektrakapsüler invazyonu olan vb.) endikasyon oluşur.

Kastrasyon amacıyla orşiektomi yapılabileceği gibi, medikal kastrasyon amacıyla Lüteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) agonistleri, abirateron, androjen reseptör antagonistleri veya yeni nesil anti-androjen ilaçlar kullanılabilir.

LHRH agonistleri için örnek olarak löprolid, goserelin ve triptorelin gösterilebilir. Bu ilaçlar ilk defa kullanılmaya başlandığında tümöral flare denilen klinik tablo gelişebilir. Tümöral flare söz konusu olduğunda; hastada kemik metastazı mevcutsa kemik ağrılarında artış görülebilir, prostatektomize olmayan hastalarda idrar yapmada zorluk yaşanabilir. Ayrıca spinal kord basısı ve paralizi görülmesi de yine tümöral flare ile ilişkilidir. LHRH agonistlerinin en sık görülen yan etkileri; cinsel istekte azalma, erektil disfonksiyon, testislerde atrofi, sıcak basmaları, jinekomasti, osteoporoz, anemi, kas kitlesinde azalma, kilo alma, halsizlik, kolesterol düzeylerinde artış ve depresyon olarak bildirilmiştir (<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/hormone-therapy.html>, Erişim tarihi: 9 Ağustos 2022).

Abirateron ise CYP17 enziminin blokajı ile etki gösterir. Adrenal bezden ve prostat kanseri hücrelerinden androjen üretimini engeller. Abirateronun, yüksek riskli hastalarda (GS yüksek ve birkaç adet kemik ve/veya viseral metastaz varlığında) ve kastrasyona dirençli hastalık varlığında endikasyonu bulunur. En sık görülen abirateron yan etkileri şunlardır: kas ve eklem ağrıları, kan basıncında artış, ödem, sıcak basması ve ishal (<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/hormone-therapy.html>, Erişim tarihi: 9 Ağustos 2022).

Androjen reseptör antagonistleri sınıfında bikalutamid, flutamid ve nilutamid gibi ilaçlar bulunur. LHRH agonisti alan hastalara tümöral flare tablosunu engellemek için kullanılırlar. Ayrıca orşiektomili hastaların da tedavisine eklenirler. Yan etki profili, LHRH agonistleri ile benzerdir.

Yeni nesil anti-androjen ilaçlar grubunda; enzalutamid, apalutamid ve darolutamid bulunur. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde kullanılırlar. Enzalutamid aynı zamanda kastrasyona duyarlı hasta grubunda da kullanılabilir. Bu

grup ilaçların yan etkileri; ishal, halsizlik, sıcak basması, baş dönmesi ve nadiren de nöbetlerdir (<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/hormone-therapy.html>, Erişim tarihi: 9 Ağustos 2022).

2.6.5 Kemoterapi Ajanları

Prostat kanserinde en sık kullanılan kemoterapi ilaçları; dosetaksel, kabazitaksel, mitoksantron, estramustin olarak sıralanabilir. Genelde 2 ila 3 haftalık sikluslar şeklinde uygulanır. Hormon tedavisine yanıtı olmayan hastalara eklenebileceği gibi hormon tedavisi ile eş zamanlı da kullanılabilir. Sık görülen yan etkiler; saç dökülmesi, ağız yarası, iştahsızlık, bulantı, kusma, diare, halsizlik, enfeksiyona ve kanamaya eğilimdir. Dosetaksel ve kabazitakselin ciddi alerjik reaksiyonlara ve periferik nöropatiye neden olabildiği unutulmamalıdır.

2.6.6 Diğer Tedaviler

Yukarıda bahsedilen tedavi seçeneklerine ek olarak; kriyoterapi, pembrolizumab gibi immunoterapi ajanları, olaparib ve rucaparib gibi hedefe yönelik tedavi ajanları sayılabilir. Ayrıca kemik metastazı varlığında zolendronik asit ve denosumab gibi ajanlar tercih edilebilir. Metastatik bölgeye palyasyon amaçlı radyoterapi uygulanabilir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta Grubu

25 Mart 2019 ile 3 Aralık 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na histopatolojik olarak kanıtlanmış prostat adenokarsinom tanısı ile başvuran hastaların Ga-68 PSMA PET-BT görüntüleri retrospektif olarak incelendi.

3.2 Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Transüretral prostat rezeksiyon biyopsisi sonucu prostat adenokarsinomu tanısı alan ve kliniğimize primer evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemesi için gönderilen 132 hastanın verisi değerlendirildi. Gleason skoru raporlanmayan 8 hasta, senkron farklı bir maligniteye sahip olduğu için metastazların karışma ihtimali olan 6 hasta, tedavi öncesi ve/veya sonrası total PSA değerine ulaşamayan 40 hasta ile tedavi yanıtını değerlendirdiğimiz süreden daha geç tedavi sonrası total PSA ölçümü yapılan 10 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Sonuçta geriye kalan 68 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Etik Kurulunun 15.12.2021 tarihli 495 sayılı kararı ile verilen onay çerçevesinde retrospektif olarak yapılmıştır.

3.3 Yöntem ve Cihaz Bilgisi

Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemesi öncesinde hastalara 0,05 mCi/kg dozunda Ga-68 PSMA intravenöz olarak enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben hastalar, çekim için optimum süre kabul edilen 50 ila 60 dakikalık süre zarfında kurşun kaplı hasta bekleme odalarında bekletildi. Ardından verteks-diz arası bölgeden BT görüntüleme ve onun da ardından PET ile tüm vücut emisyon görüntüleme yapıldı.

Nükleer tıp ünitemizde 2016 model Siemens marka, Horizon modelinin 3D-TOF özellikli PET-BT cihazı kullanıldı. Cihazın kesit kalınlığı 3 mm'dir. Görüntüler, PET iterative, BT bp-LOR rekonstrüksiyon işleme yöntemine göre oluşmaktadır. Anatomik detay ve atenüasyon düzeltmesi için kullanılan düşük doz BT için cihaz, 80 mA ve 120 kV değerlerine ayarlanmıştır (Siemens Healthcare, GmbH Henkestrasse 127, 91052 Erlangen, Germany).

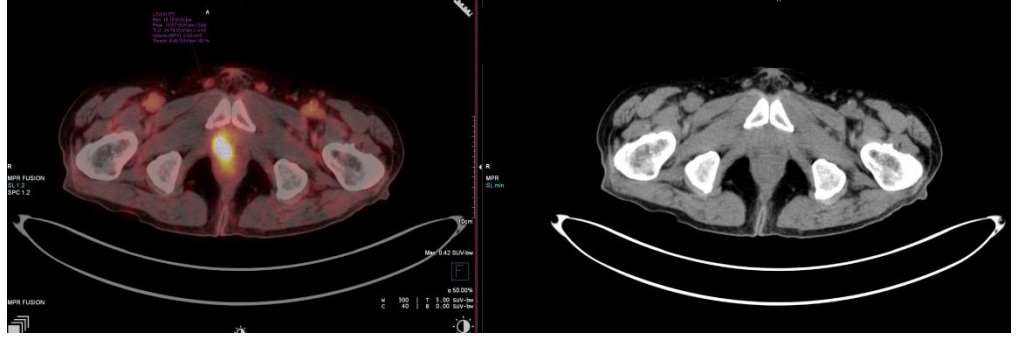
3.4 Volümetrik Analiz

Ga-68 PSMA PET-BT görüntülerinde, fizyolojik tutulum alanları dışında kalan ve zemin aktivitenin üzerinde PSMA ekspresyonu gösteren tutulumlar, metastaz açısından anlamlı kabul edildi. Yine aynı şekilde prostat bezi ölçümleri için de prostat bezinin fizyolojik tutulumu üstünde tutulum gösteren fokal alanlar anlamlı kabul edildi.

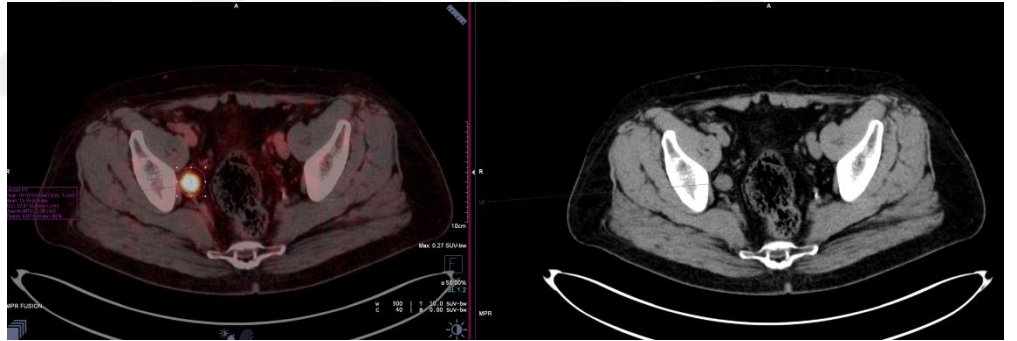
Ga-68 PSMA pozitif lezyon alanlarına %40 SUVmax eşik değeri ile prostat bezindeki lezyonlar, lenf nodları, kemik lezyonları ve diğer visseral metastatik lezyonların her biri için ayrı, manuel olarak volümetrik ilgi alanı çizimi yapıldı (Resim 1.1, Resim1.2, Resim1.3).

Tüm prostat lezyonları için Total Lezyon-PSMA prostat [TL-PSMA (P)], PSMA-Tümör Volümü prostat [PSMA-TV (P)] ölçümleri yapıldı. Ayrıca tüm prostat lezyonlarını içerecek şekilde ve idrar aktivitesi dışarıda bırakılacak şekilde SUVpeak prostat [SUVpeak (P)] ölçümü yapıldı. Metastatik lenf nodları, kemik metastazları ve visseral metastazlar için de tüm lezyonlar için ayrı ayrı Total Lezyon-PSMA lenf nodu [TL-PSMA (LN)], PSMA- Tümör Volümü lenf nodu [PSMA-TV (LN)], Total Lezyon-PSMA kemik [TL-PSMA (K)], PSMA-Tümör Volümü kemik [PSMA-TV (K)], Total Lezyon-PSMA visseral [TL-PSMA (V)], PSMA-Tümör Volümü visseral [PSMA-TV (V)] ölçümleri yapıldı. Ayrıca tüm metastatik lenf nodları, kemik metastazları ve visseral metastazlar için de tüm lezyonlar için ayrı ayrı SUVpeak lenf nodu [SUVpeak (LN)], SUVpeak kemik [SUVpeak (K)], SUVpeak visseral [SUVpeak (V)] ölçümleri yapıldı. Ancak bu ölçümlerden en yüksek olanı ile aynı hastanın SUVpeak prostat [SUVpeak (P)] değeri karşılaştırılıp, daha yüksek olanı istatistik için kullanıldı.

Daha sonra tüm vücut TL-PSMA değeri; prostat, lenf nodu, kemik ve visseral TL-PSMA değerleri toplanarak hesaplandı. Aynı şekilde tüm vücut tümör volümü değeri; prostat, lenf nodu, kemik ve visseral PSMA-TV değerleri toplanarak hesaplandı.



Resim 1.1: Prostat malignitesine ait PSMA tutulumunun %40 eşik değeri ile 3 boyutlu olarak çizilen SUVpeak(P), TL-PSMA(P) ve PSMA-TV(P) ölçümleri ile aynı kesitten alınan aksiyel BT görüntüsü



Resim 1.2: Prostat malignitesinin lenf nodu metastazına ait PSMA tutulumunun %40 eşik değeri ile 3 boyutlu olarak çizilen SUVpeak(LN), TL-PSMA(LN) ve PSMA-TV(LN) ölçümleri ile aynı kesitten alınan aksiyel BT görüntüsü

lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ SS. (Standart sapma) ve Medyan (Minimum / Maximum) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup, p değeri 0,05 ‘ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Hasta Verilerine Ait Bulgular

Çalışmamızda yer alan 68 erkek hastanın yaşları 46 ila 84 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $66,59 \pm 7,27$ olarak bulundu. Tedavi yanıtı hasta grubumuzda ortalama yaş $66,14 \pm 7,09$ olarak bulundu. Tedaviye rağmen progresyon gösteren grupta ise ortalama yaş $72,2 \pm 8,07$ olarak bulundu.

Hastalarımızı Gleason skoru 7 ve 8 olanlar ile 9 ve 10 olanlar olarak iki gruba ayırdık. Gleason skoru 7 ve 8 olan toplam 46; Gleason skoru 9 ve 10 olan toplam 22 hasta vardı.

Yalnızca prostat bezi tutulumu olan 21 hasta, prostat bezine ek olarak lenf nodu tutulumu olan 18 hasta, prostat bezine ek olarak kemik tutulumu olan 4 hasta, prostat bezine ek olarak hem lenf nodu hem kemik tutulumu olan 22 hasta ve prostat bezine ek olarak hem lenf nodu hem kemik hem de visseral tutulumu olan 3 hasta mevcuttu. Visseral tutulum gösteren 3 hastanın birinde karaciğer, birinde akciğer, birinde ise plevra tutulumu mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Tutulum Yerlerine Ait Bilgiler

Tutulum Yeri	Hasta Sayısı (n)
Yalnızca prostat bezi	21
Prostat bezi + lenf nodu	18
Prostat bezi + kemik	4
Prostat bezi + lenf nodu + kemik	22
Prostat bezi + lenf nodu + kemik + visseral	3

Standart androjen deprivasyon tedavisi alan hastalarımızdan 45 tanesi goserelin+bikalutamid; 23 tanesi löprorelin+bikalutamid tedavisi alıyordu. Tedaviye yanıt değerlendirilirken; parsiyel tedavi yanıtı 49 hasta ile stabil olan 14 hasta, tedaviye yanıtı grubu oluştururken; progresyon gösteren diğer 5 hasta tedaviye yanıtı grubu oluşturdu.

Tedavi öncesi ortalama PSA değeri tedaviye yanıtlu grupta $373,79 \pm 2420,41$, tedaviye yanıtlu grupta $355,6 \pm 396,96$ ve tüm hastalarda $372,45 \pm 2330,37$ olarak hesaplandı.

Tedavi sonrası ortalama total PSA değeri tedaviye yanıtlu grupta $10,51 \pm 44,41$, tedaviye yanıtlu grupta $626,73 \pm 730,91$ ve tüm hastalarda $55,82 \pm 244,9$ olarak hesaplandı.

Tedavi sonrası ortalama total PSA düşüşü tüm hastalar göz önüne alındığında $\%68,43 \pm 49,07$ idi. Tedavi yanıtlu 63 hastada tedavi sonrası ortalama total PSA düşüşü $\%78,27 \pm 34,9$ iken, progresyon gösteren 5 hastada tedavi sonrası ortalama total PSA artışı $\%55,56 \pm 26,57$ idi.

4.2 Volümetrik Ölçümlere Ait Bulgular

Fisher Exact testi, ROC eğrisi analizi ve multivaryant lojistik regresyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı.

Prostat bezindeki tutulumlar ile ilgili ölçümlerde; tedaviye yanıtlu grupta SUVpeak(P) medyan değeri 9,58, tedaviye yanıtlu grupta ise SUVpeak(P) medyan değeri 6,94 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,208$).

Tedaviye yanıtlu grupta TL-PSMA(P) medyan değeri 46,54, tedaviye yanıtlu grupta TL-PSMA(P) medyan değeri 25,7 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,37$).

Tedaviye yanıtlu grupta PSMA-TV(P) medyan değeri 8,07, tedaviye yanıtlu grupta ise PSMA-TV(P) medyan değeri 3,25 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,558$).

Lenf nodu metastazlarına ait tutulumlar ile ilgili ölçümlerde; tedaviye yanıtlu grupta SUVpeak(LN) medyan değeri 8,29, tedaviye yanıtlu grupta ise SUVpeak(LN) medyan değeri 3,52 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,379$).

Tedaviye yanıtlu grupta TL-PSMA(LN) medyan değeri 41,76, tedaviye yanıtlu grupta ise TL-PSMA(LN) medyan değeri 6,26 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,615$).

Tedaviye yanıtlu grupta PSMA-TV(LN) medyan değeri 5,48, tedaviye yanıtssız grupta ise PSMA-TV(LN) medyan değeri 2,39 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,724$).

Kemik metastazlarına ait tutulumlar ile ilgili ölçümlerde; tedaviye yanıtlu grupta SUVpeak(K) medyan değeri 10,3, tedaviye yanıtssız grupta ise SUVpeak(K) medyan değeri 19,14 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,115$).

Tedaviye yanıtlu grupta TL-PSMA(K) medyan değeri 63,03, tedaviye yanıtssız grupta ise TL-PSMA(K) medyan değeri 9212,32 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,049$).

Tedaviye yanıtlu grupta PSMA-TV(K) medyan değeri 10,7, tedaviye yanıtssız grupta ise PSMA-TV(K) medyan değeri 820,01 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,052$).

Visseral dokulara ait tutulumlar ile ilgili ölçümler yalnızca tedaviye yanıtlu gruptan 3 hastada mevcuttu. Bu lezyonlara ait SUVpeak(V) medyan değeri 9,32, TL-PSMA(V) medyan değeri 87,81 ve PSMA-TV(V) medyan değeri 12,84 olarak hesaplandı.

Bir hastada izlenen primer tümöre veya metastazlarına ait tüm PSMA tutulumu gösteren lezyonlar tek tek ölçülerek bulunan SUVpeak değerlerinden en yüksekı olan SUVpeak(h) değeri; tedaviye yanıt veren grupta medyan 11,83, tedaviye yanıt vermeyen grupta ise medyan 18,15 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,957$).

TL-PSMA(P), TL-PSMA(LN), TL-PSMA(K) ve TL-PSMA(V) değerleri toplanarak elde edilen TL-PSMA değeri; tedaviye yanıt veren grupta medyan 93,57 ve tedaviye yanıt vermeyen grupta ise medyan 1991,69 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,02$).

PSMA-TV(P), PSMA-TV(LN), PSMA-TV(K) ve PSMA-TV(V) değerleri toplanarak elde edilen PSMA-TV değeri; tedaviye yanıt veren grupta medyan 11,47 ve tedaviye yanıt vermeyen grupta ise medyan 156,71 olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,016$).

Volümetrik parametre ölçümü ile ilgili istatistiksel analiz sonuçlarından metinde belirtilen ve belirtilmeyen bilgiler tabloda özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Volümetrik Analiz ile İlgili İstatistiksel Sonuçlar

	Tedavi Yanıtlı			Progresyon			Toplam			p değeri
	n	Ort±SD	Med (min–maks)	n	Ort±SD	Med (min–maks)	n	Ort±SD	Med (min–maks)	
Yaş	63	66,14±7,09	66 (46-84)	5	72,2±8,07	73 (63-81)	68	66,59±7,27	66,5 (46-84)	0,077
Total PSA bazal	63	373,79±2420,41	17,62 (0,56-19244)	5	355,6±396,96	207,74 (2,86-805,54)	68	372,45±2330,37	19,59 (0,56-19244)	0,987
SUVpeak(P)	63	13,15±11,56	9,58 (2,09-55,61)	5	6,29±2,21	6,94 (3,48-9,07)	68	12,64±11,27	9,05 (2,09-55,61)	0,208
TL-PSMA(P)	63	372,33±1729,99	46,54 (4,64-13593,94)	5	39,79±37,01	25,7 (1,78-95,13)	68	347,88±1666,5	45,93 (1,78-13593,94)	0,37
PSMA-TV(P)	63	19,49±53,46	8,07(0,81-420,1)	5	8,9±9,07	3,25 (0,91-21,27)	68	18,71±51,55	8,02 (0,81-420,1)	0,558
SUVpeak(LN)	38	12,99±16,14	8,29 (1,07-86,56)	4	6,16±7,2	3,52 (0,98-16,63)	42	12,34±15,59	7,71 (0,98-86,56)	0,379
TL-PSMA(LN)	38	277,83±698,71	41,76 (0,25-3712,48)	4	80,32±152,01	6,26 (0,47-308,29)	42	259,01±667,61	33,42 (0,25-3712,48)	0,615
PSMA-TV(LN)	38	24,2±52,48	5,48 (0,005-243,66)	4	14,66±25,89	2,39 (0,4-53,45)	42	23,29±50,43	4,37 (0,005-243,66)	0,724
SUVpeak(K)	25	11,25±8,15	10,3 (1,81-37,49)	4	19,29±10,93	19,14 (6,09-32,79)	29	12,36±8,81	11,38 (1,81-37,49)	0,115
TL-PSMA(K)	25	1647,83±4536,09	63,03 (2,45-21989,02)	4	8884,1±9161	9212,32 (8,58-17103,19)	29	2645,93±5751,28	85,37 (2,45-21989,02)	0,049
PSMA-TV(K)	25	173,65±413,65	10,7 (0,56-1832,17)	4	799,02±836,75	820,01 (1,27-1554,81)	29	259,91±519,46	21,98 (0,56-1832,17)	0,052
SUVpeak(V)	3	9,67±3,81	9,32 (6,05-13,65)	0	-	-	3	9,67±3,81	9,32 (6,05-13,65)	-
TL-PSMA(V)	3	188,65±216,38	87,81 (41,09-437,04)	0	-	-	3	188,65±216,38	87,81 (41,09-437,04)	-
PSMA-TV(V)	3	21,27±17,99	12,84 (9,04-41,94)	0	-	-	3	21,27±17,99	12,84 (9,04-41,94)	-
SUVpeak(h)	63	16,01±14,78	11,83 (2,09-86,56)	5	16,37±11,5	18,15 (4,69-32,79)	68	16,04±14,5	11,89 (2,09-86,56)	0,957
TL-PSMA	63	1202,79±3607,74	93,57 (5,32-22925,78)	5	7211,33±8967,74	1991,69 (15,66-17121,76)	68	1644,6±4397,93	94,16 (5,32-22925,78)	0,02
PSMA-TV	63	104,01±309,14	11,47 (0,81-2019,95)	5	659,85±824,16	156,71 (5,69-1562,55)	68	144,89±387,75	13,2 (0,81-2019,95)	0,016

maks:maksimum, Med: medyan, min:minimum, n:vaka sayısı, Ort: ortalama, SD: standart sapma, SUVpeak (h): En yüksek SUVpeak değeri, SUVpeak (K): SUVpeak kemik, SUVpeak (LN): SUVpeak lenf nodu, SUVpeak (P): SUVpeak prostat, SUVpeak (V): SUVpeak visseral, TL-PSMA: Total Lezyon Prostat Spesifik Membran Antijeni, TL-PSMA (K): Total Lezyon-PSMA kemik, TL-PSMA (LN): Total Lezyon-PSMA lenf nodu, TL-PSMA (P): Total Lezyon-PSMA prostat, TL-PSMA (V): Total Lezyon-PSMA visseral, PSMA-TV: Prostat Spesifik Membran Antijeni Total Volümü, PSMA-TV (K): PSMA-Tümör Volümü kemik, PSMA-TV (LN): PSMA-Tümör Volümü lenf nodu, PSMA-TV (P): PSMA-Tümör Volümü prostat, PSMA-TV (V): PSMA-Tümör Volümü visseral

5. TARTIŞMA

Literatürde genellikle tedavi yanıtı çekimi olan ve metastatik kastrasyona dirençli hastalardan oluşan gruplar seçilmişti. Biz ise çalışmamızda evreleme çekimi olan hastaları tercih ettik. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) sonrası hastaların PSMA ekspresyonu değişebileceğinden ve tedavi yanıtı değerlendirilen 2. çekimde Flare fenomeni görülebileceğinden böyle bir tercihte bulunduk.

Literatürde Ga-68 PSMA PET/BT’de volümetrik parametre ölçümlerinin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanıldığı çalışmalar mevcuttu. Volümetrik parametre ölçümleri bazı çalışmalarda manuel bazılarında ise yarı-otomatik olarak ölçülmüştü. Acar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gözlemciler arası farkı azaltmak için yarı-otomatik çizimler tercih edilse de bizim cihazımız yarı-otomatik çizimde 50 lezyondan daha fazlasını çizemediği için çalışmamızda manuel çizimi tercih ettik (99). Tedavi yanıtını değerlendirirken, her ne kadar Burgio ve arkadaşları tedavi sonrası flare etkisini de göz önünde bulundurarak 3 ay sonra biyokimyasal tedavi yanıtını değerlendirmeyi önerse de biz çalışmamızda, Onkoloji kliniğimizin teamüllerine bağlı kalarak tedavi sonrası 8. ila 10.haftalarda ölçülen PSA değerlerini baz aldık (100).

Schmidkonz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ADT, radyoterapi ve dosetaksel tedavisi sonrası manuel olarak çizilmiş volümetrik parametre ölçümleri kullanılmışken; biz çalışmamızda, primer evreleme hastalarına manuel çizimler yaptık (101). Bunu yapmaktaki amacımız özellikle GS arttıkça hastaların dediferansiyasyon derecesinin artması, buna bağlı olarak PSMA ekspresyonlarının azalması sebebiyle, PSMA ekspresyonunu gösteren bir görüntüleme yönteminin başarısının azalacağını düşünmemizdi. Ayrıca kemoterapi protokolleri uygulandıkça kanser hücrelerinin yanıt vermemeleri sonucunda dirençli klonların oluştukları bilinmektedir. Bunun sonucunda da kanser hücresinin köken aldığı dokuya göre daha fazla dediferansiye olması ve buna bağlı olarak Ga-68 PSMA PET/BT’de duyarlılığın azalmasını öngörmemiz bizi primer evreleme hastalarını seçmeye itti. Ayrıca aynı çalışmada tedavi yanıtı değerlendirilirken Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.1’e göre değerlendirme yapılmışken; biz çalışmamızda, tedavi öncesi ve sonrası PSA

değerlerine göre hastalarımızı tedaviye yanıtı ve stabil hastalığı olanları bir grup ve progresif hastalığı olanları da 2.grup olarak ayırdık.

Schmidkonz ve arkadaşları, biyokimyasal nüksü olan 142 hastada yaptığı çalışmada TL-PSMA ve PSMA-TV ölçümlerindeki azalmanın PSA düşüşü ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ve TL-PSMA ile olan ilişkinin daha güçlü olduğu sonucuna varmışlar (101). Ayrıca Schmuck ve arkadaşları tüm hastaları prostatektomize olan ve 101 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında aynı şekilde tüm vücut TL-PSMA ve PSMA-TV ölçümleri ile PSA düşüşünün arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu sonucuna ulaşmışlar (102). Ayrıca aynı çalışmada Gleason skoru 7 veya 8 olan hastalarda PSA düşüşünün, volümetrik parametrelerle korele olmadığı sonucuna varılmış. Benzer olarak; Can ve arkadaşları tedavi öncesi ve sonrası PET çekilen hastalarda PSA düşüşü ile TL-PSMA arasında güçlü, PSMA-TV arasında orta düzeyde korelasyon olduğu ve bu ilişkinin PSA düzeyi 10'un üstündeyken daha kuvvetli olduğu sonucuna varmışlar (103). Bu çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da TL-PSMA ve PSMA-TV düzeyi ile PSA düşüşü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu sonucuna ulaştık.

Karyağar ve arkadaşları, metastatik kastrasyona dirençli 34 hasta ile yaptıkları çalışmada, enzalutamid öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerle PSA düşüşü ile yalnızca PSMA-TV'nin arasında istatistiksel ilişki olduğu sonucuna varmışlar (104). Ayrıca aynı çalışmada TL-PSMA ve PSA düşüşü arasında istatistiksel ilişki bulunamadığı ve bu durumun çalışmanın az sayıda hasta ile yapılmasından dolayı ortaya çıkmış olabileceğini sonucuna varmışlar.

Schmidkonz ve arkadaşlarının biyokimyasal nüksü olan 177 tane hastayla yaptığı çalışmada; kemik metastazlarının TL-PSMA ve PSMA-TV ölçümlerindeki azalmanın PSA düşüşü ile güçlü korelasyon gösterdiği sonucuna varmışlar. Ayrıca ADT sonrası hastalarda %11 oranında Flare fenomeni görüldüğünü tespit etmişler (105). Bizim çalışmamızda ise TL-PSMA(K) ile PSA düşüşü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmakla birlikte; PSMA-TV(K) ile anlamlı ilişki izlenmemiştir ($p=0,052$). Hasta sayımızın az olması nedeniyle PSMA-TV(K) ile PSA düşüşü arasında anlamlı ilişki bulunamadığını düşünmekteyiz.

Literatürde SUVpeak ölçümünün genellikle normalize edilerek kullanıldığını görmekteyiz. SUVpeak ölçümünün, karaciğer zemin aktivitesine veya aorttaki zemin

aktiviteye oranlanarak ortaya çıkan değerlerin kullanıldığı çalışmalar mevcuttu. Can ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; SUVpeak/aorta ait ortalama SUV değerinin PSA düşüşü ile zayıf korelasyon gösterdiği sonucuna varmışlar (103). Grubmüller ve arkadaşları, kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada SUVpeak'teki düşüşün MTV'deki düşüşe göre PSA düşüşü ile daha fazla istatistiksel ilişki gösterdiği sonucuna ulaşmışlar (106). Literatürde Ga-68 PSMA PET/BT ile yapılan SUVpeak ölçümüne dayalı anlamlı sonuçları olan az sayıda çalışma vardı. Ancak Flor-18 Deoksiglukoz (FDG) PET/BT ile yapılan metastatik melanom lezyonlarının SUVpeak değerinin tedaviye yanıtını güçlü bir şekilde öngördüğü sonucuna ulaşan bir yayın da mevcuttu (107).

Literatürde özellikle kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri grubunun seçildiğini görüyoruz. Ürolojik onkolojide tedavisinde en çok zorlanılan gruplardan birisi olduğu göz önüne alındığında yayınlarda hedef hasta grubu olarak seçilmesi de mantıklı gözükmemektedir. Ancak gelgelelim zaten bu hasta grubunun ADT'ye dirençli olması, normalde köken aldığı ve PSMA ekspresyonu gösteren prostat bezi dokusundan ne derece farklılaştığının bir göstergesi olup, yine PSMA ekspresyonunu gösteren Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi üzerinden çizilen volümetrik parametrelerin kullanılması tezat göstermektedir. Biz de bu nedenle primer evreleme hastaları üzerinden çalışmamızı planladık. Ancak çalışmamızdaki hastalar diğer gruplara göre oldukça heterojenite gösterdi. Yazarların özellikle kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri hastalarını seçmelerindeki bir diğer amacın da homojen bir grubu çalışmak istemeleri olabileceğini düşünüyoruz.

van der Sar ve arkadaşlarının Lu-177 tedavisi öncesi 32 tane kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hastada yaptıkları ve tedavi yanıtını öngördürme değeri en yüksek parametreyi araştırdıkları çalışmalarında; prostat, lenf nodu, kemik ve visseral metastazlara ayrı ayrı volümetrik parametre ölçümü yapılmış ve tedavi öncesinde tedavi yanıtını öngördürme gücü en yüksek parametrenin SUVpeak olduğu sonucuna varılmış (108). Ancak biz çalışmamızda SUVpeak'e ilişkin volümetrik parametre ölçümlerinden tedavi yanıtını öngördürme konusunda istatistiksel olarak anlamlı olan bir parametre bulamadık.

Heinzel ve arkadaşları 48 tane kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hastanın Lu-177 tedavisi öncesi ve sonrasında yaptıkları 2 görüntüleme arasındaki

tedavi yanıtıyla istatistiksel olarak en yüksek ilişki gösteren volümetrik parametreyi araştırdıkları çalışmalarında; ilk çalışmadaki en yüksek SUVpeak (h) ile tedavi sonrası görüntülerdeki en yüksek SUVpeak (h) arasındaki fark yani Δ SUV'un PERCIST'e en yakın tedavi yanıtını değerlendirmeyi sağladığı sonucuna varmışlar (109). Ancak biz çalışmamızda; SUVpeak (h) ölçümü ile tedavi yanıtını öngörme arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlara ulaştık. Bunun sebebinin; iki çalışmanın tedavi yanıtını farklı şekillerde değerlendirmesi olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardı. Bunlar; tek merkezde ve retrospektif olması, çevre dokulara göre artmış PSMA ekspresyonu gösteren tüm lezyonlara biyopsi yapılamayacağından lezyonların hepsinin metastaz kabul edilmesi, sadece evreleme hastaları alındığı için görece heterojen bir hasta popülasyonu olması ve tedaviye yanıtı az hasta sayısı az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermeyen bir çalışma olması olarak sayılabilir.

Çalışmamızda TL-PSMA, PSMA-TV ve TL-PSMA(K) ölçümleri ile PSA düşüşünde istatistiksel olarak anlamlı olan; ancak multivaryant analizde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlara ulaştık. Özellikle tedaviye yanıtı az hasta sayımızın yetersiz olması sebebiyle bu durumun ortaya çıktığı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda TL-PSMA, PSMA-TV ve TL-PSMA(K) ölçümleri ile PSA düşüşünde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaştık. Primer evreleme amacıyla yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi ile elde edilen volümetrik parametrelerin prostat adenokarsinomlu hastalarda tedavi yanıtını öngörmeye rolü olabileceğini tespit ettik. Ancak daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalar sayesinde tedaviye yanıtını/yanıtsızlığını öngördürecek eşik değerlere ulaşılabilirliğini düşünüyoruz. Bu durum da özellikle tedaviye yanıtsızlığı öngörülen hastalarda kemoterapi için zaman kaybedilmemesi anlamına gelecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol*. 2017 Jan;27(1):3-10.
2. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Dec 3;8(12):a030361.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
4. Francis JC, Swain A. Prostate Organogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jul 2;8(7):a030353.
5. Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development*. 2017 Apr 15;144(8):1382-1398.
6. Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, Riche WA, Timms BG, Cao M, Franco O, Baskin LS. Development of the human prostate. *Differentiation*. 2018 Sep-Oct;103:24-45.
7. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016 Aug;43(3):279-88.
8. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. *Radiol Clin North Am*. 2018 Mar;56(2):197-209.
9. Pekindil G. Prostatın Radyolojik Anatomisi. *Trd Sem* 2017; 5: 361-9.

10. Dell'atti L. Hematoma in Retzius' space following US-guided prostate biopsy: evidence of the diagnostic accuracy using transrectal end-fire probe in the anterior prostate gland. *J Ultrasound*. 2014 Jan 9;17(1):71-3.
11. Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur Urol*. 1991;20(4):261-8.
12. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49.
13. Swanson GP, Hubbard JK. A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Dec;11(4):431-40.
14. Prokar Dasgupta, Roger S Kirby. *ABC of Prostate Cancer*. Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK: John Wiley & Sons Ltd, The 2012, p:2-3.
15. de Bonilla-Damiá A, Roberto Brouwer O, Meinhardt W, Valdés-Olmos RA. Lymphatic drainage in prostate carcinoma assessed by lymphoscintigraphy and SPECT/CT: its importance for the sentinel node procedure. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012 Mar-Apr;31(2):66-70.
16. Rodrigues AO, Machado MT, Wroclawski ER. Prostate innervation and local anesthesia in prostate procedures. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002 Nov-Dec;57(6):287-92.
17. Benoit G, Merlaud L, Meduri G, Moukarzel M, Quillard J, Ledroux M, Giuliano F, Jardin A. Anatomy of the prostatic nerves. *Surg Radiol Anat*. 1994;16(1):23-9.
18. Anthony L. Mescher, PhD. *Junqueira's Basic Histology Text And Atlas Fourteenth Edition*. USA, McGraw-Hill Education Lange;2016, p:453-455.

19. Coffey D. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. *Campbell's urology*. 1992;1:221-66.
20. Frick J, Aulitzky W. Physiology of the prostate. *Infection*. 1991;19 Suppl 3:S115-8.
21. Rebbeck TR, Haas GP. Temporal trends and racial disparities in global prostate cancer prevalence. *Can J Urol*. 2014; 21(5):7496–506.
22. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):656-61.
23. Berry R, Schaid DJ, Smith JR, French AJ, Schroeder JJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Wang ZY, Carpten JD, Roberts SG, Tester DJ, Blute ML, Trent JM, Thibodeau SN. Linkage analyses at the chromosome 1 loci 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP), and 1p36 (CAPB) in families with hereditary prostate cancer. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(2):539–46.
24. Schleutker J, Matikainen M, Smith J, Koivisto P, Baffoe-Bonnie A, Kainu T, Gillanders E, Sankila R, Pukkala E, Carpten J, Stephan D, Tammela T, Brownstein M, Bailey-Wilson J, Trent J, Kallioniemi OP. A genetic epidemiological study of hereditary prostate cancer (HPC) in Finland: frequent HPCX linkage in families with late-onset disease. *Clin Cancer Res*. 2000; 6(12):4810–5.
25. Berry R, Schroeder JJ, French AJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Cunningham JM, Thibodeau SN, Schaid DJ. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet*. 2000; 67(1):82–91.
26. Breyer JP, Avritt TG, McReynolds KM, Dupont WD, Smith JR. Confirmation of the HOXB13 G84E germline mutation in familial prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(8):1348–53.

27. Ledet EM, Sartor O, Rayford W, Bailey-Wilson JE, Mandal DM. Suggestive evidence of linkage identified at chromosomes 12q24 and 2p16 in African American prostate cancer families from Louisiana. *Prostate*. 2012; 72(9):938–47.
28. Brown WM, Lange EM, Chen H, Zheng SL, Chang B, Wiley KE, Isaacs SD, Walsh PC, Isaacs WB, Xu J, Cooney KA. Hereditary prostate cancer in African American families: linkage analysis using markers that map to five candidate susceptibility loci. *Br J Cancer*. 2004; 90(2):510–4.
29. Matsui H, Suzuki K, Ohtake N, Nakata S, Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue I. Genomewide linkage analysis of familial prostate cancer in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2004; 49(1):9–15.
30. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic Inactivation of BRCA2 in Platinum-sensitive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016 Jun;69(6):992-5.
31. Ferrís-I-Tortajada J, Berbel-Tornero O, Garcia-I-Castell J, López-Andreu JA, Sobrino-Najul E, Ortega-García JA. Factores de riesgo ambientales no dietéticos en el cáncer de próstata [Non dietetic environmental risk factors in prostate cancer]. *Actas Urol Esp*. 2011 May;35(5):289-95.
32. Gennigens C, Caux CM, Droz JP. Insulin-like growth factor (IGF) family and prostate cancer. *Critical Rev Oncol Hematol*. 2006;58:124–45.
33. Li L, Yu H, Schumacher F, Casey G, Witte JS. Relation of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGFbinding protein-3 to risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2008;14(8):721–6.
34. Ryan CJ, Haqq CM, Simko J, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in local and metastatic prostate cancer. *Urologic Oncol*. 2007;25: 134-40.

35. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, Travis RC. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:1531-41.
36. Margel D. Metformin to prevent prostate cancer: a call to unite. *Eur Urol.* 2014 Dec;66(6):1021-2.
37. Haring A, Murtola TJ, Talala K, Taari K, Tammela TL, Auvinen A. Antidiabetic drug use and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Scand J Urol.* 2017 Feb;51(1):5-12.
38. Hitron A, Adams V, Talbert J, Steinke D. The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer. *Cancer Epidemiol.* 2012 Aug;36(4):e243-50.
39. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones.* 2016 Jul;48(3):228-238.
40. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: A prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:690-9.
41. Tortajada JF, Castell JG, Tornero OB, Garcia JAO. Constitutional risk factor in PCa. *Acta Urol Esp.* 2011; 35(5):282-8.
42. Keogh JWL, McLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:96-110.

43. Sauter G, Clauditz T, Steurer S, Wittmer C, Büscheck F, Krech T, Lutz F, Lennartz M, Harms L, Lawrenz L, Möller-Koop C, Simon R, Jacobsen F, Wilczak W, Minner S, Tsourlakis MC, Chirico V, Weidemann S, Haese A, Steuber T, Salomon G, Matiu M, Vettorazzi E, Michl U, Budäus L, Tilki D, Thederan I, Pehrke D, Beyer B, Fraune C, Göbel C, Heinrich M, Juhnke M, Möller K, Bawahab AAA, Uhlig R, Huland H, Heinzer H, Graefen M, Schlomm T. Integrating Tertiary Gleason 5 Patterns into Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*. 2018 May;73(5):674-683.
44. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol*. 2014 Dec 9;2(4):273-85.
45. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, Bawor M, Banfield L, Profetto J. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018 Mar;16(2):149-154.
46. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*. 2003; 16(2): 95-101.
47. Aydoğdu Ö, Bozkurt İH, Yonguç T, Değirmenci T, Polat S, Günlüsoy B, Küçük Türkmen İ, Ceylan Y, Minareci S. How Much Digital Rectal Examination is Valuable for the Decision of Biopsy in Patients with PSA ≤ 4 ng/ml? *Bulletin of Urooncology* 2015;14:1-4.
48. Cui T, Kovell RC, Terlecki RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Med Res Opin*. 2016; Jul 4: 1-7.
49. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985;76:1899— 1903.

50. Watt K, Lee P-J, M'Timkulu T, Chan W-P, Loor R. Human prostate-specific antigen: Structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83: 3166—3170.
51. Ornstein DK, Pruthi RS. Prostate-specific antigen. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 Dec;1(7):1399-411.
52. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jpn J Legal Med* 1971;25:322—324.
53. Li TS, Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 1973;24:134—144.
54. Riegman PH, Vlietstra RJ, van der Korput J, Romijn J, Trapman J. Characterization of the prostate-specific antigen gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;159:95— 102.
55. Riegman PH, Vlietstra RJ, Klaassen P, van der Korput J, Geurts van Kessel A, Romijn JTJ. The prostate-specific antigen gene and the human glandular kallikrein-1 gene are tandemly located on chromosome 19. *FEBS Lett* 1989;247:123 — 126.
56. Riegman PH, Vlietstra RJ, Suurmeij L, Cleutjens CB, Trapman J. Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics* 1992;14:6— 11.
57. Becker C, Lilja H. Individual prostate-specific antigen (PSA) forms as prostate tumor markers. *Clin Chim Acta*. 1997 Jan 3;257(1):117-32.
58. Lilja H, Oldbring I, Rannevik G, Laurell C-B. Seminal-vesicle secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80:281 —285.

59. McGee R, Herr J. Human seminal vesicle-specific antigen during semen liquefaction. *Biol Reprod* 1987;37:431—439.
60. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980 Jul;40(7):2428-32.
61. Bernal-Soriano MC, Parker LA, López-Garrigos M, Hernández-Aguado I, Caballero-Romeu JP, Gómez-Pérez L, Alfayate-Guerra R, Pastor-Valero M, García N, Lumbreras B. Factors associated with false negative and false positive results of prostate-specific antigen (PSA) and the impact on patient health: Cohort study protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(40):e17451.
62. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology*. 1997;50(2):239-43.
63. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *Jama*. 1992;267(16):2227-8.
64. Filella X, Foj L. Prostate Cancer Detection and Prognosis: From Prostate Specific Antigen (PSA) to Exosomal Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 26;17(11):1784.
65. Pillai MRA, Nanabala R, Joy A, Sasikumar A, Russ Knapp FF. Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting PSMA: Effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer. *Nuclear medicine and biology*. 2016;43(11):692-720.
66. Helfand, B.T.; Loeb, S.; Hu, Q.; Cooper, P.R.; Roehl, K.A.; McGuire, B.B.; Baumann, N.A.; Catalona, W.J. Personalized prostate specific antigen testing using genetic variants may reduce unnecessary prostate biopsies. *J. Urol*. 2013, 189, 1697–1701.

67. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993 Aug 18;270(7):860-4.
68. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. J Urol. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1358-68.
69. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein IJ, Trock BJ, Metter EJ. Detection of Life-Threatening Prostate Cancer With Prostate-Specific Antigen Velocity During a Window of Curability, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 98, Issue 21, 1 November 2006, Pages 1521–1527.
70. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. Br J Med Surg Urol. 2012 Jul 1;5(4):162-168.
71. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2002; 20:4567–73.
72. Ravery V, Boccon-Gibod L. Free/total prostate-specific antigen ratio--hope and controversies. Eur Urol. 1997;31(4):385-8.
73. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. Cancer. 1997 Jan 1;79(1):104-9.
74. Akdas A, Cevik I, Tarcan T, Turkeri L, Dalaman G, Emerk K. The role of free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. Br J Urol. 1997 Jun;79(6):920-3.

75. Kwiatkowski MK, Recker F, Piironen T, Pettersson K, Otto T, Wernli M, Tscholl R. In prostatism patients the ratio of human glandular kallikrein to free PSA improves the discrimination between prostate cancer and benign hyperplasia within the diagnostic "gray zone" of total PSA 4 to 10 ng/mL. *Urology*. 1998 Sep;52(3):360-5.
76. Balázs, K.; Antal, L.; Sáfrány, G.; Lumniczky, K. Blood-Derived Biomarkers of Diagnosis, Prognosis and Therapy Response in Prostate Cancer Patients. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 296.
77. Bueschen AJ, Lockhart ME. Evolution of urological imaging. *Int J Urol* 2011; 18:102–112.
78. Engelbrecht MR, Barentsz JO, Jager GJ, et al. Prostate cancer staging using imaging. *BJU Int* 2000; 86 (Suppl 1):123–134.
79. Erbersdobler A, Isbarn H, Dix K, et al. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol* 2010; 28:687–692.
80. Smeenge M, de la Rosette JJ, Wijkstra H. Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2012 Jul;22(4):297-302.
81. Aigner F, Mitterberger M, Rehder P, Pallwein L, Junker D, Horninger W, Frauscher F. Status of transrectal ultrasound imaging of the prostate. *J Endourol*. 2010 May;24(5):685-91.
82. Chiang IN, Chang SJ, Pu YS, Huang KH, Yu HJ, Huang CY. Major complications and associated risk factors of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a retrospective study of 1875 cases in taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2007 Nov;106(11):929-34.

83. Kam SC, Choi SM, Yoon S, Choi JH, Lee SH, Hwa JS, et al. Complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: impact of prebiopsy enema. *Korean journal of urology*. 2014;55(11):732-6.
84. Heijmink SWTPJ, Fütterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TWJ, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T-- comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244:184–95.
85. Heijmink SWTPJ, Fütterer JJ, Strum SS, Oyen WJG, Frauscher F, Witjes JA, et al. State-of-the-art urologic imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Acta Oncol* 2011;50 Suppl1:25–38.
86. Boesen L, Thomsen HS. Magnetic resonance imaging in management of prostate cancer. *Ugeskr Laeger* 2013;175:1630–3.
87. Boesen L, Thomsen HS. Magnetic resonance imaging facilitate appropriate treatment selection of prostate cancer patients. *Ugeskr Laeger* 2013;175:1634–7.
88. White S, Hricak H, Forstner R, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Zaloudek CJ, et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 1995;195:385–90.
89. Cruz M, Tsuda K, Narumi Y, Kuroiwa Y, Nose T, Kojima Y, et al. Characterization of low-intensity lesions in the peripheral zone of prostate on pre-biopsy endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2002;12:357–65.
90. Vargas HA, Akin O, Franiel T, Goldman DA, Udo K, Touijer KA, et al. Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer: clinical and MR imaging implications. *Radiology* 2012;262:894–902.

91. Tan CH, Wei W, Johnson V, Kundra V. Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. *AJRAm J Roentgenol* 2012;199:822–9.
92. Fuchsjäger M, Shukla-Dave a, Akin O, Barentsz J, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107–20.
93. Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16:685–95.
94. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:720–6.
95. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol* 2007;63:335–50.
96. Bostwick DG. Staging prostate cancer-1997: current methods and limitations. *European urology*. 1997;32:2-14.
97. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*: Springer; 2017.
98. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243-262.

99. Acar E, Özdoğan Ö, Aksu A, Derebek E, Bekiş R, Çapa Kaya G. The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of Lu-177 PSMA I&T therapy response and survival. *Ann Nucl Med*. 2019 Sep;33(9):681-688.
100. Burgio SL, Contedua V, Rudnas B, Carrozza F, Campadelli E, Bianchi E, et al. PSA flare with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13:39–43.
101. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bauerle T, Goetz TI, Beck M, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1862–72.
102. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester HJ, 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; 58:1962–1968.
103. Can C, Gündoğan C, Yildirim OA, Poyraz K, Güzel Y, Kömek 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 Jan-Apr;24(1):25-35.
104. Karyağar S, Güven O, Karyağar SS, Arici S, Selvi O, Geredeli Ç, Özülker F. Can 68Ga-PSMA PET/CT-derived prostate-specific membrane antigen expression parameters predict prostate-specific antigen response to enzalutamide treatment? *Nucl Med Commun*. 2021 Sep 1;42(9):1011-1016.
105. Schmidkonz C, Cordes M, Goetz TI, Prante O, Kuwert T, Ritt P, Uder M, Wullich B, Goebell P, Bäuerle T. 68Ga-PSMA-11 PET/CT derived quantitative volumetric tumor parameters for classification and evaluation of therapeutic response of bone metastases in prostate cancer patients. *Ann Nucl Med*. 2019 Oct;33(10):766-775.

106. Grubmüller B, Rasul S, Baltzer P, Fajkovic H, D'Andrea D, Berndl F, Maj-Hes A, Grubmüller KH, Mitterhauser M, Wadsak W, Pfaff S, Shariat SF, Hacker M, Kramer G, Hartenbach M. Response assessment using [68 Ga]Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2020 Jan;80(1):74-82.
107. Kudura K, Dimitriou F, Basler L, Förster R, Mihic-Probst D, Kutzker T, Dummer R, Mangana J, Burger IA, Kreissl MC. Prediction of Early Response to Immune Checkpoint Inhibition Using FDG-PET/CT in Melanoma Patients. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 29;13(15):3830.
108. van der Sar, E.C.A.; Kühr, A.J.S.; Ebberts, S.C.; Henderson, A.M.; de Keizer, B.; Lam, M.G.E.H.; Braat, A.J.A.T. Baseline Imaging Derived Predictive Factors of Response Following [177Lu]Lu-PSMA-617 Therapy in Salvage Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Lesion- and Patient-Based Analysis. *Biomedicines* 2022, 10, 1575.
109. Heinzl, A., Boghos, D., Mottaghy, F.M. et al. 68Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019, 46, 1054–1062.