



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**NÜKLEER TIP KLİNİĞİ**

**DOSETAKSEL TEDAVİSİ ALAN YÜKSEK HACİMLİ DENOVO  
METASTATİK PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA EVRELEME AMAÇLI  
ÇEKİLEN GA-68 PSMA PET BT'DEN ELDE EDİLEN METABOLİK  
VERİLERİN, HASTALARIN SAĞ KALIMINI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİĞİ**

**Dr. Osman Güven**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2021**





**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**NÜKLEER TIP KLİNİĞİ**

**DOSETAKSEL TEDAVİSİ ALAN YÜKSEK HACİMLİ DENOVO  
METASTATİK PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA EVRELEME AMAÇLI  
ÇEKİLEN GA-68 PSMA PET BT'DEN ELDE EDİLEN METABOLİK  
VERİLERİN, HASTALARIN SAĞ KALIMINI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİĞİ**

**Dr. Osman Güven**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Savaş Karyavaş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2021**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince elinden gelen hiçbir desteği esirgemeyen, akademik bilgisinin yanı sıra bir dost ve ağabey olarak da iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan tez danışmanım Doç. Dr. Savaş Karyağar'a teşekkür ederek başlamak istiyorum.

Eğitim sorumlumuz Prof. Dr Tamer Özülker'e olanca iyi niyeti ve sabrıyla eğitimimde oynadığı büyük rol için teşekkürü bir borç kabul ediyorum. Destekleyici ve olumlu tavrıyla özellikle akademik konularda cesaretimi arttırdı.

Her başımız sıkıştığında yanına koştuğumuz, nükleer tıbbı da öğrendiğim neredeyse her şeyin temelinde büyük emeği olan Dr. Mehmet Mülazımoğlu'na emeği, cömertçe paylaştığı birikimi ve hep örnek alacağım insancıl tavrı için teşekkür ediyorum.

Tez konumun belirlenmesinde ve bilimsel çerçevesinin oluşturulmasında önemli rolü olan ve onkoloji pratiğine dair her sorumu içtenlikle yanıtlayan Uzm. Dr. Serdar Arıcı'ya ve tıpta uzmanlık gibi usta-çırak ilişkisine dayanan bir alanda bilgi ve deneyimlerini benimle cömertçe paylaşan tüm uzmanlarıma teşekkür ediyorum.

Birlikte öğrenmenin değerine inanıyorum, kendi bilgi ve deneyimlerimizi inşa ederken aramızda yaptığımız tartışmalardan ciddi miktar faydalandığımı biliyorum. Bu nedenle başta Uzm. Dr. Ömer Özserağ olmak üzere birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Verimli bir asistanlık eğitimi için tüm iş süreçlerinin etkin bir şekilde yürütülebilmesi gerekiyor. Bunu sağlayan ve bu yolla eğitimime görünmez katkılar sunan radyasyon fizikçisi arkadaşlarıma, hemşirelerimize, teknisyenlerimize, sekreter arkadaşlarımıza ve tüm bölüm çalışanlarımıza teşekkür etmem gerekiyor.

Ve son teşekkür eşim Cansu'ya. Asistanlık eğitimine başlamaya karar vermemden bu sürecin tamamlanmasına kadar her anında inanılmaz emeği var. Ona teşekkür etmezsem eksik kalır ama teşekkür de yetersiz. Bu süreçte en büyük katkı şüphesiz onun.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ .....</b>	<b>vii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xi</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>1</b>
2.1 PROSTAT BEZİ .....	1
2.2 PROSTAT KANSERİ.....	2
2.2.1 Epidemiyoloji.....	2
2.2.2. Etiyoloji.....	3
2.2.3 Histopatoloji.....	4
2.2.4 Tarama ve Tanı .....	7
2.2.5 Evreleme .....	12
2.2.6 Prostat Kanserinin Tedavisi .....	15
2.3 PROSTAT KANSERİNDE PET BT GÖRÜNTÜLEME.....	17
2.3.1 PET BT .....	17
2.3.2. Ga-68 PSMA PET BT.....	18
2.3.3. Prostat Kanserinde Diğer PET BT Ajanları .....	20
<b>3. GEREÇ YÖNTEM .....</b>	<b>20</b>
3.1. ETİK İLKELER.....	20
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	22
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ .....	22

3.4. Ga-68 PSMA BİLEŞİĞİNİN SENTEZLENMESİ, HASTA HAZIRLIĞI ve ÇEKİM PROTOKOLÜ.....	23
3.5. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
4.1 HASTA KARAKTERİSTİKLERİ.....	26
4.2 Ga-68 PSMA PET BT BULGULARI.....	27
4.3 UNİVARYANT ANALİZ VE SAĞ KALIM EĞRİLERİ.....	30
4.3.1. Değişkenlerin PFS Açısından Univaryant Analizi ve Sağ Kalım Eğrileri.....	32
4.3.2. Değişkenlerin OS Açısından Univaryant Analizi ve Sağ Kalım Eğrileri.....	38
4.4. MULTİVARYANT ANALİZ.....	45
4.4.1 Progresyonsuz Sağ Kalım İçin Değişkenlerin Multivaryant Analizi.....	45
4.4.2 Genel Sağ Kalım İçin Değişkenlerin Multivaryant Analizi.....	45
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>61</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>63</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
<b>EKLER.....</b>	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1: ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

## KISALTMALAR

<b>ADT:</b>	Androjen Yoksunluk Tedavisi (Androgen Deprivation Therapy)
<b>AJCC:</b>	American Joint Committee Cancer
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CI:</b>	Güven Aralığı (Confidence Interval)
<b>DOS:</b>	Dosetaksiel
<b>DRE:</b>	Parmakla Rektal Muayene (Digital Rectal Exam)
<b>EAA:</b>	Eğri Altında Kalan Alan
<b>EAU:</b>	Avrupa Üroloji Birliği (European Association of Urology)
<b>EBRT:</b>	Eksternal Beam Radyoterapi
<b>F-18:</b>	Flor-18
<b>FDA:</b>	Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration)
<b>FDG:</b>	Florodeoksiglukoz
<b>FOLH1:</b>	Folat Hidrolaz 1 (Folate Hydrolase 1)
<b>Ga-68:</b>	Galyum-68
<b>HR:</b>	Risk Oranı (Hazard Ratio)
<b>ISUP:</b>	Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (International Society of Urological Pathology)
<b>keV:</b>	Kilo Elektron Volt
<b>KT:</b>	Kemoterapi
<b>mCi:</b>	Milicurie
<b>mCRPC:</b>	Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri (Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer)
<b>mCSPC:</b>	Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri (Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer)
<b>MIP:</b>	Maksimum Yoğunluklu Projeksiyon (Maximum Intensity Projection)
<b>mpMR:</b>	Multiparametrik Manyetik Rezonans
<b>MR:</b>	Manyetik Rezonans
<b>NCCN:</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>OS:</b>	Genel Sağ Kalım
<b>PCa:</b>	Prostat Kanseri

<b>PCWG-2:</b>	Prostat Kanseri Çalışma Grubu-2 (Prostate Cancer Working Group -2)
<b>PET BT:</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi
<b>PFS:</b>	Progresyonsuz Sağ Kalım
<b>PHI:</b>	Prostat Sağlık İndeksi (Prostate Health Index)
<b>PSA:</b>	Prostat Spesifik Antijen
<b>PSMA:</b>	Prostat Spesifik Membran Antijen
<b>PSMA-TV:</b>	PSMA - Toplam Hacim
<b>ROC:</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>ROI:</b>	İlgi Alanı (Region of Interest)
<b>RT:</b>	Radyoterapi
<b>SOC:</b>	Standart Tedavi (Standart of Care)
<b>SUVmax:</b>	Maksimum Standart Alım Değeri
<b>SUVmean:</b>	Ortalama Standart Alım Değeri
<b>SUVpeak:</b>	Zirve Standart Alım Değeri
<b>TL-PSMA:</b>	Toplam Lezyon - PSMA
<b>TNM:</b>	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (Tumor, Node, Metastasis)
<b>TRUS:</b>	Trans Rekral Ultrason
<b>UICC:</b>	Union for International Cancer Control
<b>USG:</b>	Ultrason
<b>VOI:</b>	İlgi Hacmi (Volume of Interest)
<b>ZA:</b>	Zolendronik Asit

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1: ISUP Derecelendirme Sistemi(22) .....</b>	<b>6</b>
<b>Tablo 2: PSA seviyeleri ve PCa gelişme risk ilişkisi(26).....</b>	<b>10</b>
<b>Tablo 3: Prostat kanserinde TNM sınıflaması(32).....</b>	<b>11</b>
<b>Tablo 4: Prostat kanseri TNM prognostik evre grupları AJCC UICC(32) .....</b>	<b>12</b>
<b>Tablo 5: Lokal ve lokal ileri prostat kanserinin biyokimyasal nüksü için EAU risk grupları(16).....</b>	<b>13</b>
<b>Tablo 6: SWOG çalışmasına göre ADT sonrası PSA değeri ile sağ kalım ilişkisi(43) .....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 7:Kategorik değişkenlerin Progresyon ve Ölüm değişkenleri için çalışma grubundaki dağılımları.....</b>	<b>27</b>
<b>Tablo 8: Ga-68 PSMA PET BT bazlı metabolik verileri tüm çalışma grubundaki dağılımı.....</b>	<b>29</b>
<b>Tablo 9: Ga-68 PSMA PET BT bazlı metabolik veriler ve ölüm .....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 10: Ga-68 PSMA PET BT bazlı metabolik veriler ve progresyon.....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 11: Takip süreleri ve PFS, OS zamanları(gün) .....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 12: Çalışma grubunda 1. ve 4. yılda gerçekleşen sağ kalım oranları .....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 13: Progresyonsuz sağ kalım verisi açısından sürekli değişkenler için belirlenen eşik değerler .....</b>	<b>32</b>
<b>Tablo 14: Genel sağ kalım verisi açısından sürekli değişkenler için belirlenen eşik değerler.....</b>	<b>38</b>
<b>Tablo 15: Değişkenlerle OS ve PFS arasındaki ilişkiyi değerlendiren univaryant analiz sonuçları.....</b>	<b>44</b>
<b>Tablo 16: PFS için Cox hazard ratio analizine dahil edilen değişkenler ve analiz sonuçları.....</b>	<b>45</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin dağılımları(%) (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (12).....	3
Şekil 2: Gleason derecelendirme sistemi(11) .....	5
Şekil 3: PCa'nın histolojik paternleri - orijinal Gleason Sistemi ve 2015 ISUP modifikasyonu.(22).....	6
Şekil 4: ISUP gruplarının radikal prostatektomi sonrası biokimyasal rekürensiz sağ kalım süreleri(22).....	7
Şekil 5: NCCN - Prostat Kanseri Erken Tanı (2.Versiyon, 2019) kılavuzu erken tanı şeması(24) .....	9
Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen vakalar .....	21
Şekil 7: Bazal PSA açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi .....	33
Şekil 8: Nadir PSA açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi .....	33
Şekil 9: 2. kuşak antiandrojen kullanımı açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi .....	34
Şekil 10: PSMA-TV(primer) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi..	35
Şekil 11: TL-PSMA(primer) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi...	36
Şekil 12: SUVmax(tüm vücut) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi	36
Şekil 13: PSMA-TV(tüm vücut) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi .....	37
Şekil 14: TL-PSMA(tüm vücut) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi .....	37
Şekil 15: Nadir PSA değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi .....	39
Şekil 16: PSMA-TV(primer) değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi .....	40
Şekil 17: TL-PSMA(primer) değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi .....	40
Şekil 18: PSMA-TV(tüm vücut) değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi .....	41

<b>Şekil 19: TL-PSMA(tüm vücut) değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi .....</b>	<b>42</b>
<b>Şekil 20: ECOG 0 ve ECOG 1 gruplarda OS eğrisi.....</b>	<b>43</b>



## ÖZET

**AMAÇ:** Dositaksel tedavisi alan denovo yüksek hacimli metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri hastalarında evreleme aşamasında çekilen Ga-68 PSMA PET BT'den elde edilen metabolik ve volümetrik verilerin, hastaların sağ kalımını öngörmede kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET BT çekilmiş ve ADT + Dositaksel tedavisi almış 42 denovo yüksek hacimli metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların patoloji verileri, tüm PSA ölçümleri, aldıkları tedaviler ve Ga-68 PSMA PET BT'den elde edilen veriler ile progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişkiler incelendi. Sürekli değişkenlerin ROC eğrileri üzerinden eşik değerler belirlendi ve Kaplan Meier eğrileri çizilerek değişkenlerin sağ kalım istatistikleri elde edildi. Log-rank testi ile yapılan univaryant analizde değişkenlerin alt grupları arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenler Cox hazard ratio modeli ile multivaryant analize dahil edildi.

**BULGULAR:** Yapılan multivaryant analizde PSMA-TV(primer) ve PSMA-TV(tüm vücut) değişkenlerinin genel sağ kalım açısından bağımsız negatif prediktörler olduğu gösterildi. PSMA-TV(primer)'de elde edilen 19.91 cc'lik eşik değer için HR 6.31, %95'lik CI: 1.01-39.18, p:0.048 olarak hesaplandı. PSMA-TV(tüm vücut) değişkeninde elde edilen 1226.5 cc'lik eşik değer için HR 58.62, %95'lik CI: 2.55-1344.43, p:0.011 olarak hesaplandı. Çalışmamızda SUVmax(tüm vücut) değişkeninin progresyonsuz sağ kalım açısından bağımsız ve negatif bir prediktör olduğu bulundu. Tespit edilen 17.74'lük eşik değer için HR 16.24, %95'lik CI: 1.18-22.76, p:0.037 olarak hesaplandı.

**SONUÇ:** Ga-68 PSMA PET BT'den elde edilen metabolik ve volümetrik veriler denovo yüksek hacimli metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri hastalarının sağ kalımını öngörmek için kullanılabilir. ADT + Dositaksel tedavisi alan bu hasta grubunda PSMA-TV (tüm vücut) değeri yüksek olan hastaların belirgin kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir. Bu durum, literatürdeki yüksek hacimli hastalık tanımlamasının bu grup için yetersiz kaldığını ve grubun içerdiği heterojenitenin

gösterilmesinde Ga-68 PSMA PET BT'nin önemli rol üstlenebileceğini ortaya koymaktadır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Ga-68 PSMA PET BT, PSMA-TV, prostat kanseri, mCSPC, yüksek hacimli metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri, sağ kalım



**THE EFFECTIVENESS OF METABOLIC DATA OBTAINED  
FROM GA-68 PSMA PET CT IN PREDICTION OF THE  
SURVIVAL OF THE PATIENTS WITH HIGH VOLUME  
DENOVO METASTATIC PROSTATE CANCER BEING  
TREATED WITH DOCETAXEL**

**ABSTRACT**

**AIM:** To evaluate whether metabolic and volumetric data from Ga-68 PSMA PET CT performed during staging of denovo high-volume metastatic castration-sensitive prostate cancer patients who received docetaxel could be used to predict survival.

**MATERIALS AND METHODS:** Forty-two denovo high-volume metastatic castration-sensitive prostate cancer patients, who received ADT + Docetaxel and underwent Ga-68 PSMA PET CT for staging, were included in the study. The association between patients' pathological data, all PSA measurements, treatments they received, and the data obtained from Ga-68 PSMA PET CT and progression-free and overall survival were examined. Threshold values were determined from the ROC curves of the continuous variables and survival statistics of the variables were obtained by plotting Kaplan Meier curves. In the univariant analysis performed with the log-rank test, it was evaluated whether the difference between subgroups of variables was statistically significant in terms of survival. Variables found statistically significant were included in the multivariate analysis with the Cox hazard ratio model.

**RESULTS:** In the multivariate analysis, PSMA-TV (primer) and PSMA-TV (whole body) variables were shown to be independent negative predictors of overall survival. For the threshold value of 19.91 cc obtained for PSMA-TV (primer), HR was calculated as 6.31, 95% CI: 1.01-39.18, p: 0.048. For the threshold value of 1226.5 cc obtained for PSMA-TV(whole body) variable, HR was calculated as 58.62, 95% CI: 2.55-1344.43, p:0.011. In our study, SUVmax (whole body) variable was found to be an independent and negative predictor of progression-free survival. For the determined threshold value of 17.74, HR was calculated as 16.24, 95% CI: 1.18-22.76, p: 0.037.

**CONCLUSION:** Metabolic and volumetric data obtained from Ga-68 PSMA PET CT can be used to predict survival in denovo high-volume metastatic castration-sensitive prostate cancer. Our results show that ADT + Docetaxel receiving patients with high PSMA-TV (whole body) values have a significantly worse prognosis. This situation reveals that the high-volume disease definition in the literature is insufficient for this group and that Ga-68 PSMA PET CT can play an important role in demonstrating the heterogeneity within the group.

**KEYWORDS:** Ga-68 PSMA PET CT, PSMA-TV, prostate cancer, mCSPC, high volume metastatic castration-sensitive prostate cancer, survival



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Erkeklerde görülen en sık 2. kanser türü olan prostat kanserinin yaklaşık %5'i metastatik olarak tanı almaktadır(1). Her ne kadar düşük bir yüzde gibi görünse de hem prognostik özellikleri hem de prostat kanserinin toplam insidansı göz önüne alındığında, denovo metastatik prostat kanseri hastaları oldukça önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalar dair son yıllarda yapılan prospektif çalışmalar ağırlıklı olarak hasta grubunu düşük hacim ve yüksek hacim olarak iki temel alt gruba ayırmaktadır. Bu yaklaşım, alt grupların birbirlerinden farklı olan prognostik özelliklerine ve tedavi modellerden gördükleri farklı fayda düzeylerine dayanmaktadır. Örneğin düşük hacimli hasta grubunda androjen yoksunluk tedavisinin radyoterapi ile kombine edilmesi söz konusuysen yüksek hacimli hasta grubunda Dose-taksel ya da ikinci kuşak antiandrojenlerin daha yüksek fayda sağladığı bilinmektedir(2).

Ancak bu grupların kendi iç heterojeniteleri henüz çok fazla irdelenmeyen konu başlıkları arasında sayılabilir. Örneğin denovo metastatik yüksek hacimli kastrasyon duyarlı prostat kanseri hastalarının prognozunu belirleyen etkenler henüz literatürde yeterli oranda tartışılmış değil.

Biz bu çalışmada prostat kanserinin tanısal görüntülemesinde son yıllarda giderek yaygınlaşan Ga-68 PSMA PET BT'den elde edilen metabolik ve hacimsel verilerin yukarıda tanımlanan hasta grubunun sağ kalımın sürelerini öngörmede kullanılıp kullanılmayacağını incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 PROSTAT BEZİ

Erkek ürogenital sisteminde yer alan en büyük aksesuar gland prostat dokusudur. Anatomik olarak mesanenin inferiorunda, pelvik diyaframın süperiorunda, simfizis pubisin posteriorunda ve rektumun anteriorunda yerleşmiş olan prostat dokusu ters piramit şeklinde olup alt ucunda apeksi, üst kısmında ise mesaneye oturan bazisi mevcuttur. Yaklaşık 18-20 gram ağırlıklı(3) ve 4 x 3 x 2 cm boyutlarında(4)

olan bu doku, içerisinde geçen proksimal -ya da diğer bir adlandırmayla- prostatik üretrayı sarmaktadır. Prostat dokusunun bir diğer yakın komşuluğu da veziküla seminalisler ve vaz deferensin ampullasıdır. Bu dokular prostatın bazisi seviyesinde posteriorda iki yana doğru simetrik olarak yerleşmiş durumdadır.

İnternal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arter üzerinden arteryel beslenmesi sağlanan prostat bezinin venöz drenajı ise vezikoprostatik venöz pleksus yoluyla internal iliak vene olur. Periprostatik venöz yapıların vertebral venlerle bağlantılı olması prostat kanserinin (PCa) aksiyel iskelete metastazının anlaşılması açısından son derece önemlidir(5). PCa'nın metastazı açısından özellikle önemli olan lenfatik drenaj ise obturator, internal iliak, eksternal iliak, vezikal ve sakral lenfatik istasyonlar üzerinden sağlanmaktadır.

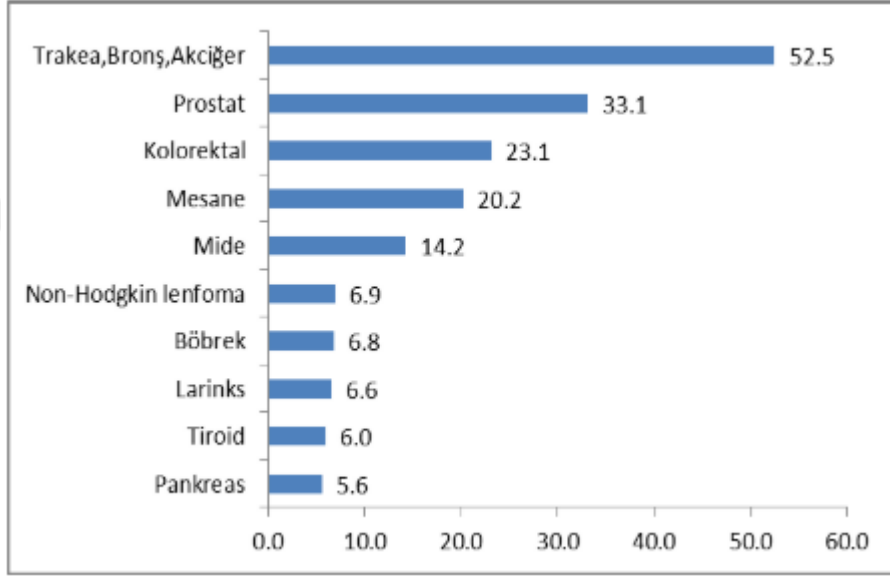
McNeal tarafından yapılan tarife göre prostat bezinin yapısı zonlar(6) üzerinden tanımlanmaktadır. Prostat dokusu anteriordaki fibromusküler stromanın yanı sıra santral, transizyonel ve periferik olmak üzere toplam 4 zondan oluşmaktadır. Glandüler yapının yaklaşık %70'ini oluşturan periferik zon aynı zamanda malignitelerin de %70'ine kaynaklık etmektedir. Prostat bezinin yaklaşık %25'ini kaplayan santral zon ise malignitelerin sadece %5'ine kaynaklık eder. Transizyonel zon ise hem benign prostat hiperplazisinin en sık kaynaklandığı yer olması hem de karsinomların %25'ine kaynaklık etmesi açısından önemlidir(7,8).

## **2.2 PROSTAT KANSERİ**

### **2.2.1 Epidemiyoloji**

Güncel istatistiklere göre dünyada her iki cinsiyet göz önüne alındığında en sık tanı alan 3. kanser türü olan PCa, sadece erkekler değerlendirildiğinde akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanserdir. Amerika, Batı ve Kuzey Avrupa, Avustralya ve Sahraaltı Afrika'da erkeklerde görülen en sık kanser türü olan PCa(9) yaş ile sıklığı artan bir kanser türüdür. Otopsi sonuçlarını inceleyen bir derlemede 30 yaş altı erkeklerde %5 olarak bulunan prevalans her dekada artarak 79 yaşının üstündeki grupta %59 olmuştur(10).

Kümülatif yaşam boyu latent veya semptomatik prostat karsinomu teşhisi konma olasılığı Amerikalı erkekler için altıda birdir(11). 2017 yılında yayımlanan Türkiye Kanser İstatistikleri'nde, ülkemizde 2015 yılı için PCa insidansı 33,1/100000 olarak hesaplanmış ve ülkemizde erkeklerde görülen en sık 2. kanser türü olduğu belirtilmiştir(12).



Şekil 1: Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin dağılımları(%) (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015) (12)

### 2.2.2. Etiyoloji

Aile hikayesi ve etnisitenin artmış PCa insidansı ile ilişkili oluşu genetik etkiyi düşündürse de tanı alan hastaların çok az bir kısmının ailesel geçişli hastalığa sahip olduğu bilinmektedir. Ailesel geçiş, hastalığın agresifliği ile ilgili bir faktör olmayıp, hastalığın sıklığının artması ve 6-7 yaş daha erken ortaya çıkmasıyla ilgili bir durum olarak gözlenmektedir(13).

Her ne kadar genetik, epigenetik ve çevresel faktörler çok net olmasa da Afrika kökenli bireylerde hastalığın insidansının daha yüksek olduğu ve hastalığın daha agresif seyrettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(14).

Çevresel etkenlerin çeşitli kanser türleri üzerine etkileri bilinmektedir. PCa'da de pek çok çevresel faktör suçlanmış ve çeşitli çalışmalarda etkileri değerlendirilmiştir. Ancak günümüzde izole edilmiş çevresel faktörler tanımlanmamış ve PCa'dan korunmak için etkili bir beslenme ya da ilaç tedavisi bulunamamıştır(15).

### **2.2.3 Histopatoloji**

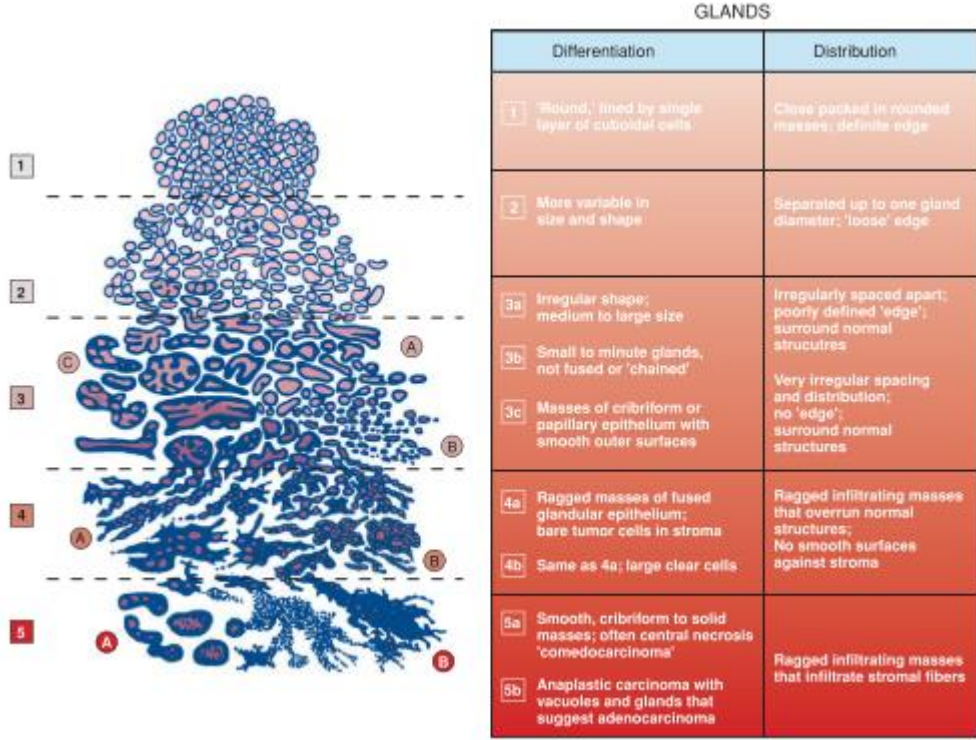
Prostat kanserlerinin %95'i adenokanser yapısında olup bunların büyük çoğunluğu asiner hücrelerden gelişmektedir(16). Prostat kanserleri çoğunlukla multisentrik yapıda olurken %70 oranında periferal zona yerleşme eğilimindedir(11). Prostatik intraepitelial neoplazi (PIN) olarak isimlendirilen displastik intraduktal epitelial proliferasyonun prostatik adenokarsinomun prekürsörü olduğu belirtilmektedir.

Prostatik adenokarsinomun histolojik tanısında dokunun glandüler yapısına ve nükleer özelliklerine bakılır, bunun yanı sıra bazal hücrelerin kaybı da beklenen özelliklerdendir. İyi diferansiye tümörlerde bez yapıları iyi oluşmuştur, genellikle birbirlerinden ayrı olarak net izlenirler; bazen gruplar halinde, bazen stroma içerisinde gelişigüzel infiltrasyonlar halinde izlenebilirler. Yüksek dereceli kanserde ise yapısı bozuk veya birbiriyle birleşmiş, kribriform/glomeruloid bezler izlenir. Nihayetinde indiferansiye adenokarsinomda da bu yapı tamamen bozulmuştur. Bezlerin mimarisinde izlenen bu farklı görünüm Gleason sisteminin de temel mantığını oluşturmaktadır(17).

**2.2.3.1 Gleason derecelendirme sistemi:** PCa hücrelerinin mimari özelliklerine dayanan Gleason derecelendirme sistemi(18,19) hastalığın klinik davranışıyla da paralellik göstermesi nedeniyle PCa'da çok önemli bir tanısal araçtır. Günümüzde prostat adenokanserlerinin histolojik değerlendirmesinde en çok kullanılan yöntem olan Gleason derecelendirme sistemi, ikili bir puanlama mantığına dayanmaktadır. Büyüme paterni-dağılımı ve diferansiyasyon durumuna göre neoplastik dokulara 1'den 5'e kadar puanlama yapılmaktadır. Bu sistemde 1 iyi diferansiyasyonu 5 kötü diferansiyasyonu temsil etmektedir. En yaygın görülen iki farklılaşma paterni yaygınlık sırasıyla yan yana yazılır.

Gleason sistemine göre 6 (3+3) ve üstü adenokanser olarak kabul edilmektedir. Gleason skoru 2 ve 5 arasında olan vakalar ise malignite olarak kabul

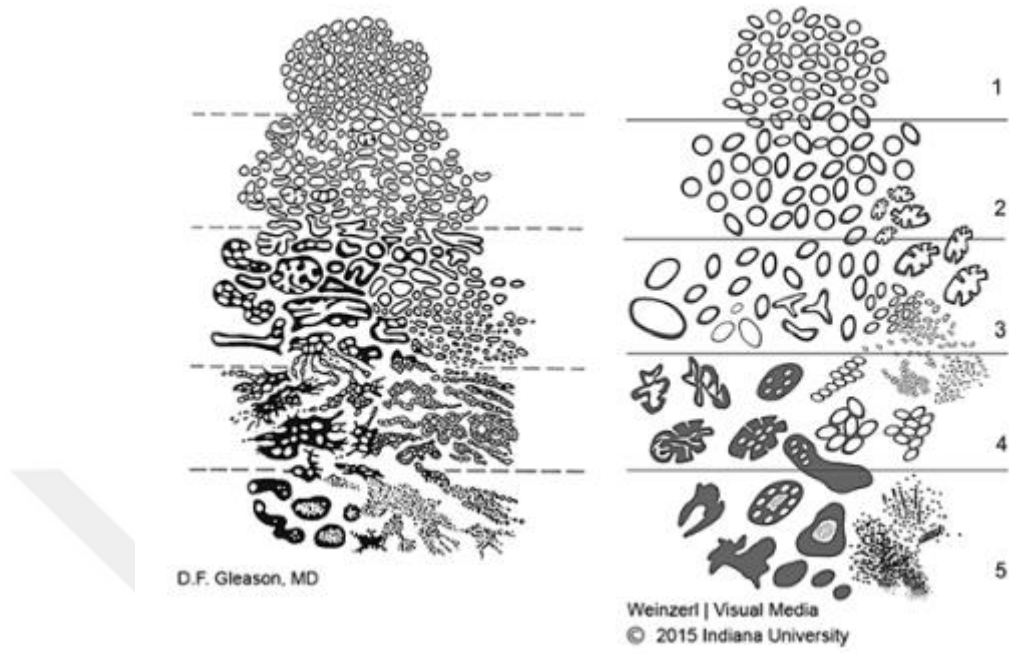
edilmemektedir. Bu nedenle prostat biyopsilerinin patolojik raporlamasında Gleason skorları 6-10 arasında verilir. İlk tanımlandığı dönemden sonra çeşitli modifikasyonlara uğrayan Gleason sistemi prognostik değerini ve tedavi açısından yön gösterici niteliğini korumaktadır(20,21).



Şekil 2: Gleason derecelendirme sistemi(11)

### 2.2.3.2. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derecelendirme sistemi:

Gleason sistemini baz alan ve yine Gleason sistemi gibi histolojik mimariye dayanan ISUP sistemi 2014 yılında toplanan "fikir birliği konferansının" bir çıktısı olarak oluşmuştur(22). Kribriform patern, glomerüloid patern gibi yapıların nasıl sınıflanması gerektiği gibi konuların tartışıldığı toplantının önemli gündem maddelerinden birisi de ilk tanımlandığında 2-10 arasında sınıflanmış Gleason sisteminin(18) 6 ve üstünü malignite olarak tanımlamasına karşın hastalarda ve klinisyenlerin kullanımında karışıklığa yol açıyor olmasıydı. ISUP, Gleason sisteminde görülen bu muğlak noktaları netleştirmeyi amaçlayan bir derecelendirme sistemidir.



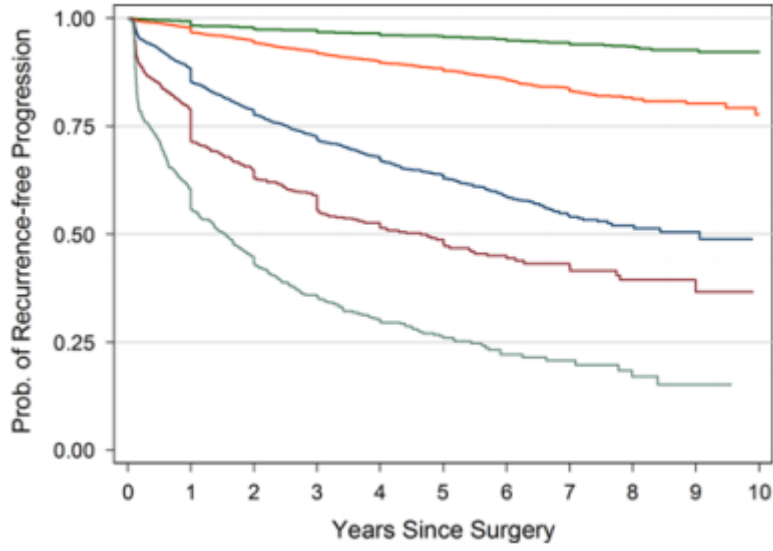
Şekil 3: PCa'nın histolojik paternleri - orijinal Gleason Sistemi ve 2015 ISUP modifikasyonu.(22)

Prostat kanseri biyolojisini daha doğru bir şekilde yansıttığı savunulan ISUP sisteminin prognostik açıdan da oldukça faydalı bir araç olduğu belirtilmektedir(22). Bu sistemde, en düşük riskli PCa olan Gleason 6 grubu evre grup 1 olarak tanımlanırken Gleason 7 (3+4) evre grup 2; Gleason 7 (4+3) evre grup 3; Gleason 8 evre grup 4 ve son olarak da Gleason 9-10 evre grup 5 olarak tanımlanır.

Tablo 1: ISUP Derecelendirme Sistemi(22)

EVRE GRUP	Gleason Skoru ve Paterni
1	Skor 6 (3+3)
2	Skor 7 (3+4)
3	Skor 7 (4+3)
4	Skor 8 (4+4, 3+5, 5+3)
5	Skor 9-10 (4+5, 5+4, 5+5)

Bu gruplamanın klinik etkisine baktığımızda gruplar arasındaki hazard ratio grup 2'den 5'e kadar grup 1 ile karşılaştırıldığında sırasıyla 2.2, 7.3, 12.3, ve 23.9 olarak bulunmuş. Bu veriler grup 2'nin grup 1'e göre 2.2 kat, grup 3'ün 7.7 kat, grup 4'ün 12.3 kat ve grup 5'in de 23.9 kat daha yüksek olasılıkla progrese olacağını göstermektedir. Bununla paralel bir şekilde radikal prostatektomi sonrası 5 yıllık sağ kalım verileri de sırasıyla 96%, 88%, 63%, 48%, olarak bulunmuştur(22).



\*Yeşil: Grup 1, Turuncu: Grup 2, Mavi: Grup 3, Kahverengi: Grup 4, Gri: Grup 5

Şekil 4: ISUP gruplarının radikal prostatektomi sonrası biokimyasal rekürensiz sağ kalım süreleri(22)

Ross ve arkadaşları tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada Grup 1'de yer alan hastaların lenf nodu metastazı riski olmaksızın mükemmel prognoz gösterdiği gösterilmiştir(23). Grup 2, nadir metastazlarla çok iyi bir prognoza sahiptir. Grup 3, Gleason skorları 3+4 ve 4+3'ü birleştiren Gleason skoru 7'nin aksine, evre 2'den anlamlı derecede daha kötü bir prognoza sahiptir. Grup 4, Grup 5'ten (Gleason puanları 9 ila 10) önemli ölçüde daha iyi bir prognoza sahiptir. Grup 5 Gleason puanları 4+5, 5+4 ve 5+5 arasında ayırım yapma ihtiyacını ortadan kaldıracak kadar homojen bir prognoza sahiptir(22).

#### 2.2.4 Tarama ve Tanı

Prostat kanserinin kesin tanısı doku örnekleme ile konulurken bu aşama öncesinde yol gösterici olarak kullanılan en önemli araçlar parmakla rektal muayene

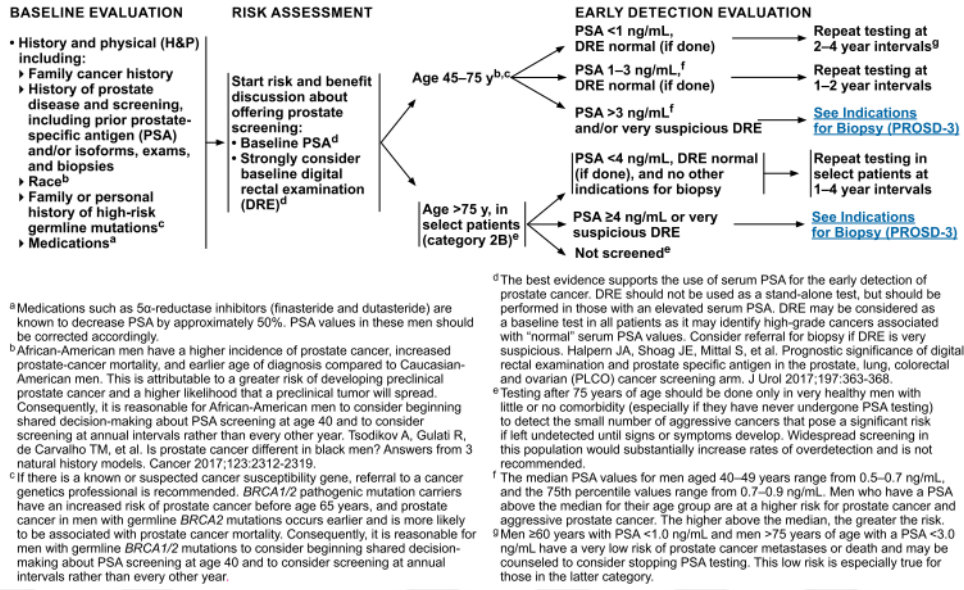
(DRE) bulguları ve prostat spesifik antijen (PSA) değerleridir. PCa oldukça yavaş ilerleyen ve hastaların çoğunda semptom vermeyen ve ancak başka nedenlerle ölümün ardından biyopsiye saptanabilen bir hastalıktır(10). Bu durum, klinik önemi olmayan vakaların da saptanması gibi bir risk anlamına geldiği için PCa'nın taraması ve tanısında, klinik önemi olmayan hastalıkların dışlanması ve gereksiz biyopsi ve/veya tedaviden kaçınma, önemli bir tartışma başlığı olarak klinisyenlerin önünde durmaktadır.

Amerikan National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu bu konuda iyi bir bazal değerlendirme, PSA değeri, DRE bulguları ve yaş gruplarını baz alan bir hasta yönetimi algoritması önermektedir. Bu algoritmaya göre uygun hastaların biyopsiye yönlendirilmesi önerilen yaklaşımdır(24). Hangi hastalarda PSA testi yapılacağı, bunun ne aralıklarla tekrarlanması gerektiği, hangi hastalarda DRE endikasyonu olduğu ve bu hastaların hangi durumlarda biyopsiye yönlendirilmesi gerektiği gibi konularda NCCN'in öneriler şu şekilde özetlenebilir:

Öncelikle hastanın fizik durumu, komorbiditeleri, yaşam beklentisi ve tercihleri gibi genel faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun ardından aile öyküsü, kalıtsal mutasyonlar ve ırk özellikleri gibi risk faktörleri değerlendirmeye dahil edilmelidir. PCa'nın erken evrelerde tanımlanabilir semptomları yoktur. İleri evrede idrar retansiyonu, kanama, hematospermi, kemik ağrısı gibi semptomlar görülebilirse de bunlar spesifik bulgular değildir.

Taramanın amacı her ne kadar agresif hastalıkların erken saptanması olsa da genellikle klinik önemsiz hastalıkların saptandığı konusunda hastanın bilgilendirilmesi önemlidir.

Erken teşhis açısından değerlendirilmesi planlanan hastalarda detaylı anamnezin ardından ilk basamak PSA'dır. PSA sonucu DRE ile desteklenir. PSA sonucu yükselmiş olan hastalarda testin uygun bir zaman aralığıyla tekrarlanması önemlidir. NCCN, 45 ila 75 yaşları arasındaki sağlıklı erkeklere tarama için temel olarak PSA testinin önerilmesini tavsiye etmektedir. Bu kılavuzun yaklaşımına göre, serum PSA değerleri 1 ng / mL'nin altında olan 45-75 yaş arası erkekler için test sıklığının 2 ila 4 yıl olması; PSA'sı 1 ila 3 ng/mL olan erkekler için testlerin 1 ila 2 yıllık aralıklarla yapılması uygundur.



Şekil 5: NCCN - Prostat Kanseri Erken Tanı (2.Versiyon, 2019) kılavuzu erken tanı şeması(24)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), tekrar serum PSA'sı >3.0 ng/mL olan 45-75 yaş arası hastalarda biyopsinin düşünülmesini önerse de buna sadece PSA değeri ile karar verilmemesi gerektiğine özellikle vurgu yapmaktadır. 75 yaş üstü hastalarda kanıt düzeyi çok yüksek olmasa da NCCN'in temel önerisi, PCa teşhisinden gerçekten de fayda görebilecek, çok sağlıklı erkeklerde PSA testi yapılması yönündedir.

Serum PSA düzeyleri >3 ng/mL olan ve daha fazla özgüllük isteyen erkeklerde biyopsi öncesi %free PSA, 4Kskor ve PHI gibi biyopsi özgüllüğünü artıran biyobelirteçlere başvurulabileceği belirtilmektedir. Manyetik Rezonans (MR) erişimi olan ve MR yorumlama konusunda deneyim ve uzmanlığa sahip merkezlerde Trans rektal ultrason (TRUS) biyopsiye ek olarak MR hedeflemesinin önemli bir seçenek olduğu da vurgulanmaktadır(24).

**2.2.4.1 Serum PSA ölçümü:** Serum PSA ölçümü PCa taramasında, tanısında ve tedavi takibinde kullanılan en önemli laboratuvar parametresidir. PSA'nın klinik kullanıma girmesi PCa açısından devrimsel bir değişikliktir. Ancak tüm faydaları ile birlikte akılda tutulması gereken önemli bir konu PSA'nın dokuya spesifik bir molekül olmasına karşın kansere spesifik bir molekül olmamasıdır. Yani, PSA'nın benign prostat hiperplazisi ve prostatit gibi durumlarda da yükselebileceğini akılda tutmak

gerekir. Bununla birlikte bağımsız bir değişken olarak PSA değeri, PCa tanısında rektal USG ve DRE'den daha güçlü bir prediktördür(25). Net eşik değerler saptanamasa da PSA değerinin yüksekliği PCa'yı destekleyen en önemli bulgulardandır. Serum PSA ölçümü kendi başına kullanılabildeği gibi ikileme zamanı, serbest/total PSA oranı gibi ölçümlerle de tanısıl etkinliği artırılabilir(26).

Tablo 2: PSA seviyeleri ve PCa gelişme risk ilişkisi(26)

PSA seviyesi (ng/ml)	Prostat kanseri riski (%)	Gleason≥7 PCa olma riski (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

**2.2.4.2 Dijital rektal muayene:** Serum PSA ölçümünden sonra en sık kullanılan tanısıl değerlendirme aracı DRE'dir. Kendi başına tanısıl etkinliğinin (deneyime de bağlı olarak) %60'ın altında(27) olduğu belirtilen DRE'nin mutlaka PSA ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Prostat kanserlerinin %70'inin periferik zon yerleşimli olması, rektal muayenede lezyonun saptanabilmesine olanak vermektedir. Olguların ~%18'inde PCa, PSA düzeyinden bağımsız olarak tek başına şüpheli DRE ile tespit edilebilir(28). Ancak DRE'nin PSA ile kombine edilmesi önerilmektedir.

**2.2.4.3. Biyopsi:** Prostat biyopsisi ihtiyacına PSA düzeyine, şüpheli DRE bulgusuna veya görüntüleme sonuçlarına göre karar verilirken bunların öncesinde mutlaka hasta yaşı, risk faktörleri, komorbiditeleri gibi etkenler değerlendirilmelidir. Yukarıda da bahsedildiği gibi gereksiz biyopsilerden kaçınmak bu aşamada en önemli sorunlardan birisidir ve bu açıdan iyi bir risk sınıflaması şarttır(29). PSA'daki sınırlı yükselmelerin, olası yalancı pozitiflikleri ekarte edebilmek amacıyla, uygun süre sonra tekrarlanan PSA ölçümleriyle doğrulanması faydalı bir yaklaşımdır. Her ne kadar benign hastalıklarda PSA değerleri yükselebilsede herhangi bir semptomu olmayan hastalarda PSA'yı düşürmek amacıyla ampirik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir(30). Ultrason kılavuzluğunda biyopsi günümüzde biyopside uygulanan standart yaklaşımdır ve transrektal ya da transperineal yollarla yapılabilir(30).

Tablo 3: Prostat kanserinde TNM sınıflaması(32)

<b>T -Primer Tümör</b>
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
To: Primer tümör yok
T1: Görüntüleme ile saptanamayan, palpe edilemeyen tümör
<p>T1a: Rezeke edilen dokuda saptanan tümör spesmenin %5'inde veya daha azında mevcut.</p> <p>T1b: Rezeke edilen dokuda saptanan tümör spesmenin %5'ten daha fazlasında mevcut.</p> <p>T1c: PSA yüksekliği nedeniyle yapılan prostat iğne biyopsisinde tümör saptanması.</p>
T2: Prostata sınırlı palpabl tümör
<p>T2a: Tümör bir lobun yarısını ya da daha azını kaplıyor.</p> <p>T2b: Tümör bir lobun yarısından fazlasını kaplıyor.</p> <p>T2c: Tümör her iki lobu da kaplıyor.</p>
T3: Prostatik kapsüle uzanan tümör
<p>T3a: Tek veya çift taraflı ekstrakapsüler yayılım.</p> <p>T3b: Seminal vezikül invazyonu.</p>
T4: Tümör seminal vezikül haricindeki komşu dokulara (mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvar) fikse ya da yayılmış.
<b>N- Bölgesel (pelvik) Lenf Nodlar</b>
Nx: Değerlendirilemiyor
N0: Lenf nodu metastazı yok
N1: Metastatik bölgesel lenf nodları
<b>M - Uzak Metastaz Varlığı</b>
Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var
<p>M1a: Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var.</p> <p>M1b: Kemik tutulumu var.</p> <p>M1c: Kemik tutulumu olsun olmasın başka bölgelere metastaz var.</p>

Bu yaklaşımların tanısal doğruluklarının yaklaşık olarak birbirlerine eşit oldukları(31) belirtilmektedir. İşlem öncesinde multiparametrik MR (mpMR) yapılması, işlemin tanısal etkinliğini arttırmaktadır. Avrupa Üroloji Birliği'nin (EAU) son kılavuzunda da biyopsi öncesinde mpMR önerilmektedir(16).

### 2.2.5 Evreleme

Tanı aşamasında hastalığın yaygınlığını ve risk durumunu belirlemek bu basamağın ardından yapılacak görüntülemeleri, tedavinin içeriğini ve tedavi hedefini de belirlemek açısından son derece önemlidir. Hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi 3 temel özellikten oluşmaktadır; lokal yayılım, lenf nodları ve uzak metastazlar. Hastalığın riskine dair değerlendirme ise yaygınlık değerlendirmesi ile birlikte patoloji sonucu ve PSA değerini de kullanarak yapılmaktadır. PCa'da kullanılan tüm evreleme ve risk değerlendirme sistemleri bu verileri üzerine kurulmuştur. Tümör sınıflandırma sistemlerinin amacı, benzer klinik sonucu olan hastaları bir araya getirmektir. Bu, nispeten homojen hasta popülasyonları üzerinde klinik deneylerin tasarlanmasına, farklı merkezlerden elde edilen klinik ve patolojik verilerin karşılaştırılmasına ve bu hasta popülasyonlarının tedavisi için uygun tavsiyelerin geliştirilmesine olanak sunar. Bunların sonucu olarak da benzer yaygınlık ve risk durumundaki hastaların aynı tedavilere erişimi mümkün olur.

Tablo 4: Prostat kanseri TNM prognostik evre grupları AJCC UICC(32)

T	N	M	PSA	Grade Grup	Evre Grubu
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1	I
pT2	N0	M0	<10	1	I
cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	≥10 <20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20	3	IIC
T1-2	N0	M0	<20	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Herhangi bir	1-4	IIIB
Herhangi bir T	N0	M0	Herhangi bir	5	IIIC
Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi bir	Herhangi bir	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir	Herhangi bir	IVB

Prostat kanseri için American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilen Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflandırması(32) ve D'Amico'nun sınıflandırma sistemine(33) dayanan EAU risk grubu sınıflandırması kullanılmaktadır.

Tablo 5: Lokal ve lokal ileri prostat kanserinin biyokimyasal nüksü için EAU risk grupları(16)

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA < 10 ng/mL ve GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grade 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS > 7 (ISUP grade 4/5) veya cT2c	Herhangi bir PSA, GS ve ISUP grade cT3-4 veya cN+
<b>Lokal hastalık</b>			<b>Lokal ileri hastalık</b>

**2.2.5.1. T evresi:** Konvansiyonel yaklaşımda PCa'nın yayılımı, DRE ve PSA ile değerlendirilirken ihtiyaç halinde mpMR, kemik taraması ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile desteklenmektedir. Risk değerlendirmesinde kullanılan klinik T kategorisi yalnızca DRE bulgusuna atıfta bulunur. Transrektal USG hastalığın yayılımı konusunda güvenilir bilgi sunamazken T evresine dair en fazla veriyi sunan görüntüleme modalitesi mpMR'dır. Buna karşın milimetrik ekstra prostatik yayılım konusundaki yetersizliği nedeniyle mpMR da T evresi açısından yetersiz kalabilmektedir.

T evresi TNM sınıflandırması içerisindeki parametreler arasında lokal hastalığın riskinin belirlenmesinde de kullanılan bir parametre olduğu için özellikle önemlidir. T evresinin nihai değerlendirmesi radikal prostatektomi materyalinin patolojik olarak incelenmesine dayanır.

**2.2.5.2. N evresi:** Lenf nodu metastazı açısından sadece lokal yani intrapelvik lenf nodu metastazı N evresini belirlerken ekstrapelvik lenfatik metastazlar N evresinin değil M evresinin yani uzak metastazın konusudur. Bu nedenle N evresinin belirlenmesi için yapılan görüntüleme işlemleri pelvik görüntülemelerdir. Pelvik lenf nodlarının durumunu belirleyecek nihai değerlendirme radikal prostatektomi ile

birlikte yapılan pelvik lenf nodu diseksiyonu olmakla birlikte bunun öncesinde görüntüleme işlemleri ile değerlendirme yapılmaktadır.

Abdominal BT ve MR, lenf nodlarının çapı ve morfolojisini kullanarak nodal invazyonu dolaylı olarak değerlendirir. Boyutu büyük benign lenf nodları ve küçük metastatik lenf nodları bu görüntüleme modellerinde yalancı pozitiflik ve yalancı negatifliğe neden olmaktadır. Genellikle kısa eksen pelvis içinde  $> 8$  mm ve pelvis dışında  $> 10$  mm olan lenf nodları malign olarak kabul edilmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda, BT ve MR'ın duyarlılığının % 40'ın altında olduğu belirtilmektedir(34,35). Diffüzyon ağırlıklı MR sekansları normal boyutlu lenf nodlarındaki metastazları saptayabilse de negatif difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri lenf nodu metastazını dışlamamaktadır.

Avrupa Üroloji Derneği'nin kılavuzu orta ve yüksek riskli hasta gruplarında metastaz riski düşük riskli gruba göre daha yüksek olduğu için, abdominopelvik kesitsel görüntüleme yapılmasını önermektedir(16).

Bölgesel lenf nodu metastazını değerlendirme açısından bir diğer önemli araç olan Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi (PET BT) modaliteleri ayrı bir başlık altında tartışılacağı için bu bölümde bunlardan bahsedilmemiştir.

**2.2.5.3 M evresi:** Uzak metastazın değerlendirmesinde klasik yaklaşım abdominopelvik kesitsel görüntüleme ve kemik sintigrafisidir(16). Ancak literatürdeki çalışmalar MR, Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) PET BT, Kolin PET BT gibi görüntüleme yöntemlerinin daha yüksek doğrulukta veri sağladığına dikkat çekmektedir(36–38). Bu alandaki gelişmeler hastalığın uzak metastazlarının değerlendirilmesi için yakın tarihte yeni görüntüleme araçlarının da rutin kullanımda yer alacağını düşündürmekle birlikte henüz yeterince netleşmemiş bazı alanlar bulunmaktadır. Örneğin, bu daha hassas testlerle metastatik olarak teşhis edilen hastaların prognozu ve ideal yönetimi henüz bilinmemektedir. Özellikle, yalnızca PET BT veya MR ile saptanabilen metastazı olan hastaların sistemik tedaviler kullanılarak mı yoksa agresif lokal ve metastazlara yönelik tedavilerle mi takip edilmesi gerektiği henüz yeterince net değildir(39) ve bu konuda süren birçok çalışma mevcuttur(40).

### 2.2.6 Prostat Kanserinin Tedavisi

Prostat kanserinin tedavisinde başlangıç tedavi yaklaşımları hastalığın evresine ve risk grubuna göre belirlenir. Bu açıdan örneğin EUA kılavuzu lokal hastalıklar için kendileri tarafından tanımlanmış olan yukarıdaki risk sınıflamasını (Tablo 5) kullanmaktadır. Tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde lokal hastalıklar genellikle düşük, orta yüksek risk olarak sınıflanmakta ve bu şekilde tedavi yaklaşımları belirlenmektedir, özgün olarak NCCN kılavuzu çok düşük, düşük, orta, yüksek, çok yüksek risk kategorileri içermektedir(41).

**2.2.6.1. Düşük riskli hastalığın tedavisi:** Bu grupta temel risk hastaların gereğinden fazla tedaviye maruz bırakılmasıdır. Düşük riskli lokalize hastalar için ilk seçenek aktif gözlemdir. Bu yaklaşımda hastalar yakın gözlemlenir ve herhangi bir progresyon bulgusu tespit edildiğinde kesin tedavi yaklaşımları uygulanır. Ayrıca bu gruptaki hastalar için gereği halinde radyoterapi ya da cerrahi tedavi de önerilebilir. Bu grupta cerrahi yaklaşımda pelvik lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir(16).

**2.2.6.2. Orta riskli hastalığın tedavisi:** Bu grupta aktif gözlem sadece seçilmiş çok dar bir grupta uygulanabilir. Temel yaklaşımı radikal prostatektomi (metastaz riski %5'in üzerindeyse pelvik lenf nodu diseksiyonuyla birlikte) oluştururken bu tedavi 10 yılın üstünde yaşam beklentisi olan hastalara önerilmektedir. Eksternal beam radyoterapi (EBRT) ve/veya brakiterapi ile radyoterapi uygulaması bu gruptaki tedavi seçenekleri arasındadır, ancak nüks veya yaygın hastalık riskinin artması nedeniyle, androjen yoksunluğu tedavisinin (ADT) bu tedavilerle birleştirilmesi önerilmektedir. Ayrıca cerrahi tedavi uygulanan hastalarda patoloji sonuçlarına göre adjuvan radyoterapi ve/veya ADT uygulanması da bir seçenektir(16).

**2.2.6.3. Yüksek riskli hastalığın tedavisi:** Radyoterapide, brakiterapi ile birlikte EBRT veya yalnızca EBRT uygulanırken ardından uzun süreli (18 - 36 ay) ADT tavsiye edilir. Cerrahi yaklaşımda genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu ile radikal prostatektomi, komşu organlara/dokulara fiksasyonu olmayan yüksek riskli hastalar için bir seçenektir. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen yüksek riskli hastalar için, cerrahi spesimdeki kötü patolojik özelliklerin varlığı adjuvan (postoperatif) RT ihtiyacının göstergesi olabilir. Benzer bir şekilde nod pozitif hastalığı olanlar için ADT ihtiyacı söz konusu olabilir. Bununla birlikte tek başına

ADT yaklaşımı, eğer hasta lokal definitif tedaviye aday değilse (örneğin, hastanın sınırlı bir yaşam beklentisi varsa) ve lokal semptomları varsa, makul bir yaklaşım olabilir. Klinik evrelemeye dayanan lenf nodu metastazı olan ancak uzak metastazı olmayan hastalar (lokal ileri evre hastalık) genellikle definitif RT + ADT ile tedavi edilir. Ancak, minimal bölgesel lenfatik yayılım şüphesi olan genç erkekler için, ameliyat sonrası ADT ve/veya RT'yi içeren bir kombinasyon stratejisinin bir parçası olarak radikal prostatektomi bir seçenektir(16).

**2.2.6.4. Metastatik hormona duyarlı hastalığın tedavisi:** Bu alanda mevcut olan neredeyse tüm prospektif veriler, BT görüntülemesi ve kemik sintigrafisine dayalı M1 hastalığının tanımına dayanmaktadır. Yeni tanı almış metastazlı hastaların medyan sağ kalımı yaklaşık 42 aydır, ancak bu grup oldukça heterojendir. Metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mCSPC) hastaların sağ kalımı üzerinde etkili olabilecek birçok etken öne sürülmüştür: Kemik metastazlarının sayısı ve yeri, viseral metastazların varlığı, ISUP derecesi, Gleason Skoru ve başlangıç PSA düzeyi gibi. Ancak bu prediktörlerden yalnızca birkaçı doğrulanmıştır. CHAARTED(2,42) çalışmasının verileri, hastalığın hacminin önemli bir prediktör olduğunu ortaya koyarken SWOG kohortunun(43) verileri de 7 aylık ADT'den sonraki PSA seviyesinin bir sağ kalım belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir(Tablo 6).

Tablo 6: SWOG çalışmasına göre ADT sonrası PSA değeri ile sağ kalım ilişkisi(43)

7 aylık ADT sonrası PSA	Ortalama sağ kalım
< 0.2 ng/mL	75 ay
0.2 < 4 ng/mL	44 ay
> 4 ng/mL	13 ay

Metastatik PCa hastalarında yaklaşık 50 yıldır standart başlangıç tedavisi ADT'dir(44). Hangi androjen yoksunluk tedavisinin daha etkili olduğu ya da medikal ya da cerrahi ADT arasında hangisinin seçilmesinin daha faydalı olacağı konusunda net veri bulunmamaktadır.

Son iki dekatta yapılan birçok prospektif çalışma kombine tedavilerin bu hasta grubunda faydalı olduğunu göstermiştir. Olası kombinasyon adayları olarak ADT'nin

yanına kemoterapötik olarak Dosetaksel; antiandrojen ilaçlardan Abirateron, Enzalutamid veya Apalutamid ve radyoterapi gibi tedaviler sayılabilir. ADT'nin radyoterapi ile kombinasyonu sadece düşük hacimli hastalar için önerilebilmektedir(16,41). Bu hasta grubunda ayrıca metastazlara yönelik palyatif radyoterapi yaklaşımlarının da ihtiyaç halinde göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir. Yüksek hacimli hastalıkta ise kemoterapi ve ikinci kuşak antiandrojenler öne çıkmaktadır.

**2.2.6.4. Metastatik hormona dirençli hastalığın tedavisi:** PCa'da kastrasyona direnç gelişmesi hastalığın prognozu açısından kötü bir göstergedir. Kastrasyon direnci gelişmiş hasta grubu için birçok tedavi ajanı denenmekle birlikte beklenen sağ kalım çok uzun değildir. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) hasta grubunda ilk sıra tedavi alternatifleri Abirateron, Enzalutamid, Dosetaksel, Sipuleucel-T'dir. İkinci ve üçüncü sıra tedaviler için Abirateron, Radyum-223, Kabazitaksel, Enzalutamid, Olaparib sayılmaktadır. Bunun dışında Lu-177 PSMA tedavisi de henüz kılavuzlarda önerilmemekle birlikte bu hasta grubunda uygulanan, toksisitesi düşük bir tedavi ajanı olarak öne çıkmaktadır. Hastanın performans skoru, daha önce aldığı tedaviler, semptomları, komorbiditeleri, hastalığın yayılımı gibi etkenler tedavi kararını verirken mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır(16).

## **2.3 PROSTAT KANSERİNDE PET BT GÖRÜNTÜLEME**

### **2.3.1 PET BT**

21. yüzyılın ilk yılları itibariyle kullanımı yaygınlaşan PET güncel onkoloji pratiğini önemli ölçüde etkilemiştir. Anihilasyon fotonlarının oluşması prensibine dayanan PET görüntülemeleri güncel nükleer tıp pratiğinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Onkolojik hastalıkların tanısı, tedavi değerlendirmesi, takibi gibi basamaklarda konvansiyonel-anatomik görüntüleme yöntemlerinin ötesinde metabolik veri de sağlayan ve pek çok kanser türü için anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha yüksek bir tanısal doğruluğa sahip olan PET görüntülemeleri günümüzde klinik onkolojinin temel araçlarından birisi haline gelmiştir. İlk dönemde sadece PET cihazı olarak tasarlanan cihazlar günümüzde artık neredeyse tamamen entegre PET BT cihazlarına dönüşmüştür. Bu durum, iki görüntü modalitesinin daha

iyi entegrasyonunu sağladığı gibi PET görüntülerinde daha başarılı atenüasyon düzeltmelerine de olanak sunmaktadır.

Pozitron pozitif yüklü bir elektrondur. Çekirdeğinde proton fazlalığı olan izotopların kararlı hale gelebilmek için yaydıkları  $\beta^+$  (pozitron) pozitif yüklü bir elektrondur. Hastaya PET görüntüleme amacıyla uygulanan radyofarmasötüğün atomları parçalandıkça pozitron ( $\beta^+$ ) radyasyonu çıkar. Uygulanan radyofarmasötiklerden yayılan pozitronlar, içerdikleri enerjiye göre dokuda belli mesafeleri kat ederler. Pozitronlar, doku içinde çarptığı hücrelerin atom ve moleküllerinin öncelikle elektronları ile etkileşime girerler. Çünkü pozitron (+) yüklü, çarptığı elektron da (-) yüklü olup iki zıt yük birbirini çektiği için etkileşim (çarpışma) sağlanır. Bu çarpışmadan birbirine zıt yönlü iki adet 511 keV enerjili anihilasyon fotonu salınır. PET sistemleri, bu iki zıt yönlü fotonun algılanması ve anihilasyonun gerçekleştiği yerin 3 boyutlu bir matrikste gösterilmesine dayanan sistemlerdir.

Modern PET BT sistemleri aynı kızıak üzerine yerleştirilmiş PET ve BT cihazlarından oluşmaktadır. Her iki cihaz ardışık olarak PET ve BT görüntülerini oluşturur. Bunlar birbirlerinden bağımsız veri dosyalarıdır. BT'den elde edilen yoğunluk haritaları, PET görüntülerinde atenüasyonların düzeltilmesi için kullanılır ve bu düzeltilmiş PET görüntüleri BT görüntüleri ile karşılaştırılarak incelenir/raporlanır.

Güncel pratikte en çok kullanılan Flor-18 (F-18) ile bağlı bir şeker analogu olan florodeoksiglukoz'dur (FDG). Bununla birlikte PCa'da kullanılan prostat spesifik membran antijen (PSMA) ve DOTA Peptitler başta olmak üzere birçok ajan bulunmaktadır.

### **2.3.2. Ga-68 PSMA PET BT**

Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijen PET BT (Ga-68 PSMA PET BT) son dekatta PCa'nın tanısında kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Bir jeneratör ürünü olan Ga-68, yarı ömrü 271 gün olan Germanyum-68'den bozunmaktadır. Ga-68'in yarı ömrü 67,83 dakika olup, %88.88 oranında pozitron, %11.11 oranında da elektron yakalama bozunması ile stabil ürün olan Çinko-68'e (Zn-68) bozunur.

Prostat spesifik membran antijen, kromozom 11 üzerinde FOLH1 geni tarafından kodlanan, hücre zarına bağlı bir glikoproteindir. Bu protein prostat, böbrek ve tükürük bezleri gibi bir dizi dokuda eksprese edilir. PCa hücrelerinde PSMA'nın sentezinin arttığı bilinmektedir ve bu mekanizma PCa'nın tanısı açısından önemli bir avantajdır. PCa'da izlenen aşırı ekspresyon, kanser hücrelerinin %90'ından fazlasında bulunur. PSMA ekspresyon seviyeleri evre ve tümör derecesinin yanı sıra kastrasyona rezistans gelişmesi durumunda da artar. Bu nedenle daha yüksek seviyelerde PSMA ekspresyonu, daha kötü prognostik sonuçlarla ilişkilidir(45).

**2.3.2.1 Tanı:** Ga-68 PSMA PET BT PCa'nın primer tanısında hiçbir kılavuzda önerilmemektedir. Bununla birlikte özellikle birden çok biyopsi yapılmış ve negatif gelmiş hastalarda Ga-68 PSMA PET MR'ın faydalı olabileceğini savunan yayınlar bulunmaktadır(46).

**2.3.2.2. Evreleme:** PCa'nın primer evrelemesinde kılavuzlarda Ga-68 PSMA PET BT'nin etkili olabileceğine dair kimi yorumlar bulunmakla birlikte henüz yeterli prospektif veri olmadığına dikkat çekilmektedir(16). Buna karşın ülkemizde özellikle orta-yüksek riskli hastaların primer evrelemesinde ürologlar tarafından her geçen gün daha yüksek sayılarda Ga-68 PSMA PET BT istenmektedir. Ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) evreleme aşamasında ve RT planlaması amacıyla da görüntülemeyi kapsam dahilinde tutmaktadır. Buradaki temel ölçütlerden birisi metastaz şüphesidir. Bununla paralel bir şekilde 2020 Aralık'ta Ga-68 PSMA PET BT'yi ilk kez onaylayan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kesin tedavi planlanan evreleme hastalarında ve şüpheli PSA nüksü olan olgularda kullanılmak üzere Ga-68 PSMA PET BT için onay vermiştir(47).

**2.3.2.3. Biyokimyasal nüks:** Ga-68 PSMA PET BT'nin üzerinden en çok hemfikir olunan endikasyon biyokimyasal nükslü olgulardır. Ga-68 PSMA PET BT'nin konvansiyonel görüntüleme tekniklerine göre, primer tedavi sonrası özellikle düşük PSA düzeylerinde (0,2-2,0 ng/mL) rekürrens odak ya da odaklarını saptamada, daha uygun bir teknik olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(48-51). Ga68 PSMA PET BT'nin duyarlılığı, Gleason skoru ve PSA kinetiği (PSA ikilenme zamanı) ile ilişkili olarak artmaktadır(52). Güncel PCa kılavuzlarında biyokimyasal nükste Ga-68 PSMA PET BT henüz güçlü öneri grubunda olmasa da önerilmektedir(16).

**2.3.2.4. Tedavi yanıtı:** Tedavi yanıtı değerlendirmesi, Ga-68 PSMA PET BT için halen yeterince netleşmemiş alanlardan birisidir. Tedavi yanıtını değerlendirmeye dair en önemli sorun, tedavi yanıt kriterlerinde henüz bir standardizasyon sağlanamamış olmasıdır. Ancak literatürde tedavi yanıtı kriterlerinin oluşturulmasına dair kimi denemeler de mevcuttur(53).

### **2.3.3. Prostat Kanseriinde Diğer PET BT Ajanları**

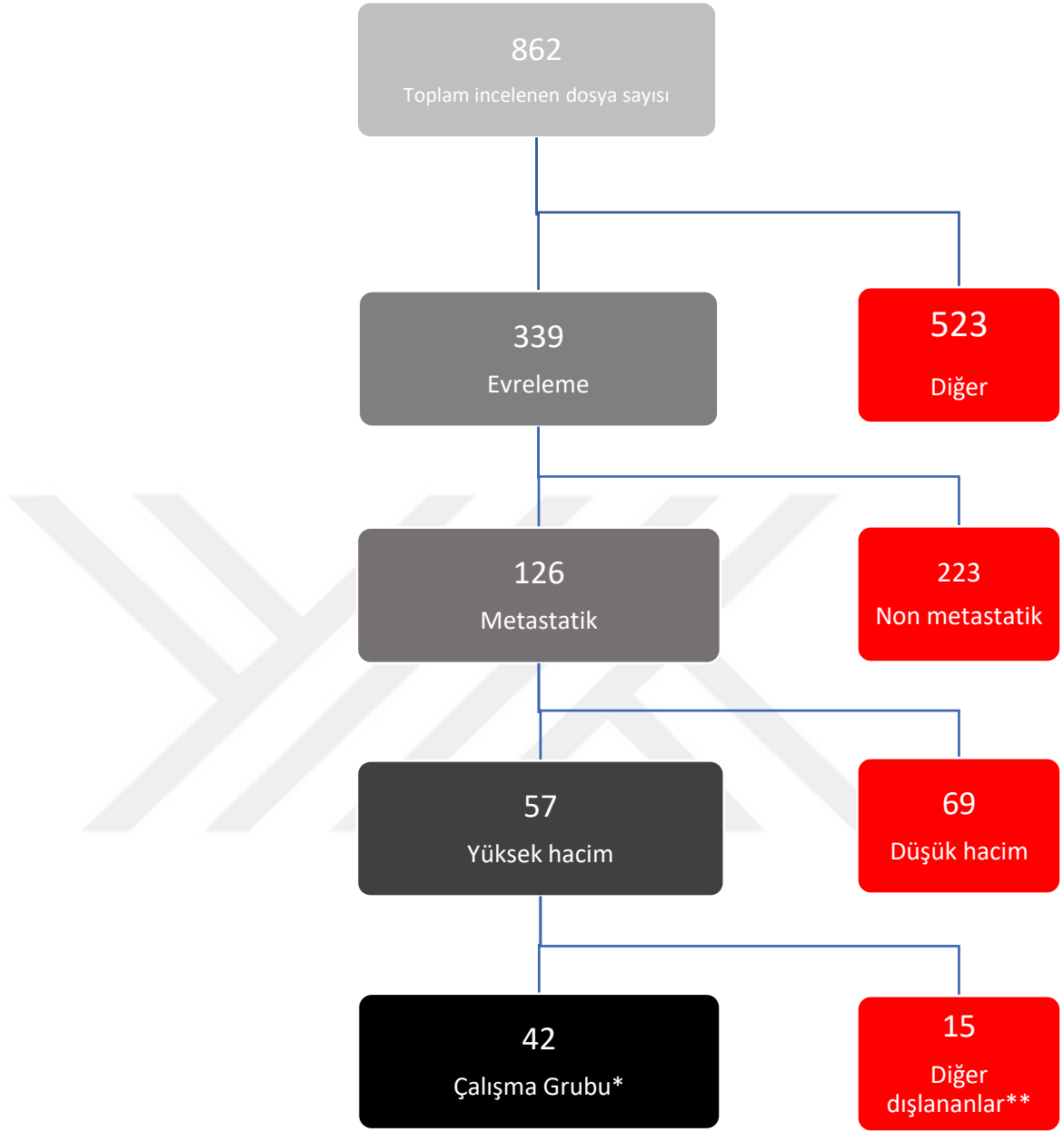
Prostat kanserinin tanısal değerlendirmesinde birçok PET BT ajanı denenmiştir ve halen üzerinde çalışılmaya devam edilen çeşitli ajanlar mevcuttur. En yaygın kullanılan ve genel PET ajanı denilebilecek F-18 FDG uzun yıllar PCa'da kullanılmıştır. Duyarlılığı düşük, FDG atılım yolu nedeniyle yalancı negatifliği yüksek olan F-18 FDG, özellikle mCRPC olgularında ve nöroendokrin değişiklik gösteren vakalarda fayda sağlamaktadır. Geçtiğimiz yılın sonlarında Ga-68 PSMA PET BT'nin onaylanmasına kadar ABD'de kullanılan en yaygın PCa PET BT radyofarmasötüğü olan kolin; PCa'da, primer tümörün saptanmasında, evrelemede, lenf nodu tutulumun belirlenmesinde ve biyokimyasal relapsta rekürrensini saptanmasında kullanılabilir. Özellikle rekürren hastalıkta kullanımı Avrupa ve Amerika tedavi rehberlerinde önerilmektedir(16). Bu alanda kullanılan diğer PET radyofarmasötikleri, C11-Asetat, C11 – Metionin, F-18 FACBC (flusiklovin) ve kemik metastazlarını göstermek üzere F-18 NAF'dır(54).

## **3. GEREÇ YÖNTEM**

### **3.1. ETİK İLKELER**

Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nin yanı sıra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ile uyumlu bir şekilde planlanmış ve yürütülmüştür.

Araştırma, Sağlık Bakanlığı İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu'nun 391 sayılı onayı ile yapılmıştır(EK-1).



\*Tanı anında yüksek hacimli metastazı olan ve kemoterapi başlanan hastalar.

\*\*5'i 6 kür tedaviyi almadan eksitus olduğu için, 3'ü düzensiz takipli olduğu için 2'si de patolojisi uyumlu olmadığı için çalışma dışında tutuldu. Ayrıca 5 hasta da öncelikle radyoterapi görüp nüks geliştikten sonra kemoterapiye dahil edildiği için çalışma grubunun dışında bırakıldı. Toplam 15 hasta.

Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen vakalar

### 3.2. HASTA SEÇİMİ

Eylül 2017-Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'nde evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET BT çekilen hastaların dosyaları tarandı. Taranan toplam 862 hasta dosyasında 339'u evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET BT çekilen hastalardı. Bu hastaların tamamının TRUS eşliğinde yapılmış biyopsileri ve patoloji sonuçları dosyalarında mevcuttu. Toplam 339 hastanın 213'ü evreleme aşamasında metastatik olmadığı için çalışma dışı tutuldu. Geri kalan 126 hastanın ise sadece 57'si yüksek hacim metastaza sahipti. Bu nedenle geri kalan 69 hasta çalışma dışı tutuldu. Yüksek hacimli olarak değerlendirilen 57 hastanın 5'i 6 kür tedaviyi almadan eksitus olduğu için, 3'ü düzensiz takipli olduğu için 2'sinin de patolojisi uyumlu olmadığı için çalışma dışında tutuldu. Ayrıca 5 hasta da öncelikle radyoterapi görüp nüks geliştikten sonra kemoterapiye dahil edildiği için çalışma grubunun dışında bırakıldı. Bu haliyle çalışmaya bilinen herhangi bir ikinci malignitesi olmayan, tanısı biyopsi sonucu ile doğrulanmış, yüksek hacimli denovo metastatik kastrasyon duyarlı PCa olan 42 hasta dahil edilmiş oldu. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun tamamı rutin ADT ile birlikte en az 6 kür Dose-taksel kemoterapisi alan hastalardan oluşmaktaydı.

### 3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada etik kurul onayı alındıktan sonra Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) hasta taraması yapılarak uygun hasta grubu belirlendi. Uygun olan hastalardan ve/veya yakınlarından aydınlatılmış onam alındıktan sonra araştırma sürecine başlandı. Kliniğimizde görüntülemesi yapılmış olan uygun hastaların PSA testleri, patoloji sonuçları gibi rutin tanı işlemlerinin sonuçları ve demografik verileri hastane bilgi yönetim sisteminden alındı. Ayrıca Ölüm Bildirim Sistemi'nden (ÖBS) hastaların hayatta olup olmadığı bilgisi ile ölmüşlerse ölüm tarihleri alındı. Hastaların sistemdeki görüntüleme sonuçları ve PSA değerleri ile nüks durumuna dair değerlendirmeler yapıldı.

Progresyon tanımı için Prostat Kanseri Çalışma Grubu 2'nin (PCWG-2) kriterlerinde belirlendiği üzere ardışık 3 PSA ölçümünde yükselmenin gösterilmesi ve PSA değerinin 2,0 ng/ml'nin üstüne çıkmış olması kullanıldı(55). Çalışma grubumuzda PSA progresyonu olmaksızın anatomik görüntüleme ile saptanan progresyon olmadığı için ayrıca radyolojik progresyon kriterlerine ihtiyaç duyulmadı.

Hastaların çalışmaya dahil edilmesi sırasında yüksek hacim ve düşük hacim ayrımında CHARTED çalışmasında tanımlanan kriterler kullanıldı. Buna göre en az birisi vertebral kolon ve pelvis dışında olmak üzere 4 veya daha fazla kemik metastazı olması ve/veya viseral organ metastazı olması hastaların yüksek hacimli hastalık olarak değerlendirilmesi için yeterli kabul edildi(2).

Hasta dosyalarından edinilen biyopsi sonuçlarından Gleason skorları ve ISUP skorları alındı. Hastaların onkoloji departmanında aldığı tedaviler ve varsa aldığı radyoterapi bilgileri not edildi.

Hastaların Ga-68 PSMA PET BT görüntüleri incelendi ve kantitatif değerler not edildi. Ga-68 PSMA PET BT görüntüleme bulgular, biyopsi sonuçları, hastanın aldığı tedaviler ve PSA değerleri ile sağ kalım verileri arasındaki ilişki uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Elde edilen istatistiksel sonuçlar, güncel literatür bilgisi ile karşılaştırılarak yorumlandı.

### **3.4. Ga-68 PSMA BİLEŞİĞİNİN SENTEZLENMESİ, HASTA HAZIRLIĞI ve ÇEKİM PROTOKOLÜ**

Galyum<sup>68</sup> radyonüklidi içerisinde 30 mCi (milicurie) Germanyum<sup>68</sup> (Ge) içeren Ge<sup>68</sup>/Ga<sup>68</sup> jeneratöründen (iThemba LABS<sup>®</sup>, Güney Afrika) sağılarak elde edildi. Tam otomatik sentez cihazında (Scintomics<sup>®</sup>, Almanya) 25 µg PSMA I&T bileşiği prosedüre uygun olarak Ga<sup>68</sup> ile işaretlendi. İşaretleme işlemi sonrasında radyokimyasal saflık, likid kromatografi testinde değerlendirilerek %95 ve üzeri sonuç elde edilen radyofarmasötik hastaya uygulama için uygun kabul edildi.

Çekimden 6 saat öncesinde hastalara, bağırsak kontrastı yaratmak amacıyla kontrast madde (Omnipaque<sup>®</sup> 350 mg/50ml) 1,5 litre suyla oral yoldan içirilmeye başlandı. Başka bir ek hazırlığa gerek duyulmadı. Ga-68 işaretli PSMA bileşiği

intravenöz yoldan 1,8-2,2 MBq/kg (0,049-0,060 mCi/kg) dozunda uygulandı. Görüntüleme öncesi miksiyon yaptırılan hastalar 60. dakikada; supin pozisyonda kollar yukarda olacak şekilde verteks-üst uyluk proksimali (gerek halinde alt ekstremitte dahil edilerek), atenüasyon düzeltilmesi ve anatomik korelasyon amacıyla düşük doz BT ile tarandı. Hemen sonrasında yatak başına 3 dk olacak şekilde PET görüntülemesi yapıldı. Bütün görüntülemeler Siemens Biograph 6 LSO HI-RES entegre PET/BT cihazında (Siemens Medical Solutions, Chicago, IL, ABD) gerçekleştirildi. Tüm PET görüntüleri 3B modunda elde edildi ve atenüasyon ağırlıklı OSEM algoritması (dört iterasyon, sekiz alt grup) ile rekonstrüksiyonu yapıldı. Post-rekonstrüksiyon görüntülerine düzleştirici Gaussian filtreleme (yarı genişlikte 5 mm tam genişlik) işlemi yapıldı.

### 3.5. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Galyum-68 PSMA PET BT görüntüleri MIP (maximum intensity projection) görüntüler ve kesitler halinde incelendi. Bu görüntülerde vizüel olarak normal arka plan aktivite tutulumlarını aşan tüm alanlar eğer bilinen fizyolojik tutulum alanlarına uymuyorsa ve tarif edilen alan malignite dışı bilinen herhangi bir aktivite tutulumuna da karşılık gelmiyorsa (enflamasyon, idrar göllenmesi gibi) prostat dışında olduğunda metastaz, prostat yatağında olduğunda ise primer tümör lehine değerlendirildi. Ga-68 PSMA PET BT görüntülerinde pozitif kabul edilen tüm lezyonlar 3 boyutlu ilgi hacim alanının (VOI) içerisinde kalacak şekilde çizildi.

Her lezyon için SUVpeak, SUVmax, SUVmean ve PSMA-TV (cm<sup>3</sup>) iş istasyonu tarafından VOI'lerden otomatik olarak üretildi. VOI içindeki hedef lezyonun sınırları izokontür eğrileri ile otomatik olarak çizildi ve VOI'deki SUVmax'ın %45'lik eşiğinden daha büyük vokseller PSMA-TV(PSMA Tümör Volüm) ve SUVmean'ı ölçmek için tanımlandı.

Lezyon alanı ile çizilen VOI'nın uyumsuz olduğu durumlarda eşik değer lezyonun tamamını kapsayacak ve lezyon dışı dokuyu içermeyecek şekilde yeniden ayarlandı. PSMA pozitif lezyonların sınırlarının komşu organların fizyolojik tutulum alanları ile örtüştüğü durumlarda, VOI'de çizilen alanların sınırları BT görüntüleri kullanılarak manuel olarak belirlendi.

Her hastanın PSMA-TV(tüm vücut) değeri, tüm lezyonların PSMA-TV'sinin toplamı olarak tanımlandı. Tüm vücut Total Lezyon PSMA yani TL-PSMA(tüm vücut), izokontür ile seçilen hacimde belirlenen SUVmean ile PSMA-TV(tüm vücut)'un çarpımından elde edildi. Primer lezyon için ise belirlenen VOI alanında elde edilen SUVmean(primer) ile PSMA-TV(primer) değerinin çarpımından TL-PSMA(primer) değeri elde edildi. Ayrıca her hasta için hem primer lezyona ait hem de tüm vücutta saptanan en yüksek SUVpeak değerleri not edildi. FDG bazlı birçok çalışmada tümör agresivitesini SUVmax'dan daha iyi gösterdiği belirtilen SUVpeak, bu çalışmada bir değişken olarak analize eklenmek üzere not edildi.

Her hasta için SUVmax(primer), SUVmean(primer), SUVpeak(primer), PSMA-TV(primer), TL-PSMA(primer) ve SUVmax(tüm vücut), SUVmean(tüm vücut), SUVpeak(tüm vücut), PSMA-TV(tüm vücut), TL-PSMA(tüm vücut) verileri ADW4.7 (GE Healthcare) konsolları üzerinden hesaplandı.

### 3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Windows için SPSS 24.0 (IBM New York) paket programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak belirlendi. Tanımlayıcı istatistiklerin sunumu normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde yapılırken kategorik değişkenler, ordinal değişkenler ve normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan(minimum, maksimum) şeklinde sunuldu.

Sürekli değişkenlerde uygun eşik değerini belirlemek için ROC eğrileri çizildi. Bu işlem her bir değişken için genel sağ kalım(OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) verilerinde ayrı ayrı yapıldı. Çizilen ROC eğrilerinde Youden endeksi kullanılarak eşik değerler belirlendi. Sürekli değişkenlerin eşik değerleri belirlendikten sonra ROC eğrilerinde uygun eğri altı alana sahip (AUC) değişkenlerle genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım verileri için ayrı ayrı sağ kalım grafikleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak çizildi. Bu aşamada log-rank yöntemiyle univaryant analizler yapıp istatistiksel anlamlılıklar değerlendirildi. Univaryant analizi istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametrelerin çoklu doğrusallık olasılığını değerlendirmek açısından Spearman korelasyonu analizi kullanıldı. Univaryant analizdeki istatistiksel olarak anlamlı değişkenlerin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerindeki

potansiyel bağımsız etkilerini değerlendirmek için multivaryant analiz olarak Cox hazard-ratio modeli uygulandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1 HASTA KARAKTERİSTİKLERİ

Çalışmamıza, ilk tanı anında yüksek hacimli metastaz saptanmış olan, tanıları transrektal USG eşliğinde biyopsi ile doğrulanmış, PSA sonuçlarına ulaşılabilen, takipleri hastanemiz onkoloji kliniğinde yapılmış; en az 6 kür dosetaksel tedavisiyle birlikte ADT almış toplam 42 hormon duyarlı metastatik PCa hastası dahil edildi. Bu anlamda hastalarımızın tamamı yüksek hacimli denovo metastatik hormon duyarlı PCa vakalarıydı. Bu hastaların tümüne tedavi öncesi dönemde evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET BT çekilmişti. Hastaların biyopsileri ile Ga-68 PSMA PET BT çekimleri arasında ortalama süre  $20.12 \pm 8.45$  gündür. Ga-68 PSMA PET BT çekim tarihi ile Dosetaksel tedavisi başlanması arasında geçen süre ise  $16.82 \pm 6.46$  gün olarak hesaplandı.

Hasta grubunun yaş ortalaması  $63.52 \pm 9.36$  olarak hesaplanmış olup bazal PSA değerleri  $77.75(0,37-2314,64)$  olarak bulunmuştur. Hastaların ECOG skorları ECOG 0 ve 1 olup ilk grupta 15, ikinci grupta ise 27 hasta bulunmaktadır. Hasta grubunun biyopsi sonuçlarına bakıldığında 3 hasta ISUP skor 3; 13 hasta ISUP skor 4 ve 26 hasta da ISUP skor 5 olarak bulunmuştur (Tablo 7). Hastaların 29'u toplam 6 kür tedavi almış olup 13'ü 6'dan fazla kür tedavi almıştır (3 hasta 7 kür, 3 hasta 8 kür, 3 hasta 9 kür, 1 hasta 10 kür, 1 hasta 11 kür, 1 hasta 12 kür ve 1 hasta da 18 kür).

Çalışma grubu içindeki hastalardan 14'ü kemoterapi öncesinde palyatif radyoterapi almış hastalardan oluşurken toplam 16 hasta ise kemoterapi sonrasındaki dönemlerde kemiklere yönelik palyatif radyoterapi almıştı. Çalışma grubumuzda toplam 15 hasta da kemoterapi sonrası dönemde 2. kuşak antiandrojen tedavi almış hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmanın sonuç değişkenleri açısından bakıldığında 42 hastanın 28'inde takip dönemi içerisinde progresyon gelişirken bu hastaların 13'ünde ölüm olayı gerçekleşmiştir. Dosetaksel tedavisine yanıt verme açısından bakıldığında ise çalışma grubundaki hastaların 41'i dosetaksel tedavisine yanıt verirken sadece 1 hasta

Dosetaksel tedavisi sonrası PSA sonucunda herhangi bir gerileme göstermedi. Bu hasta aynı zamanda çalışma takip süresi içerisinde yaşamını kaybeden hasta grubunda yer alıyordu.

Tablo 7:Kategorik değişkenlerin Progresyon ve Ölüm değişkenleri için çalışma grubundaki dağılımları

		Progresyon Durumu				Ölüm Durumu			
		YOK		VAR		YOK		VAR	
		Sayı	N %	Sayı	N %	Sayı	N %	Sayı	N %
ECOG Skoru	0	7	46,7%	8	53,3%	15	100,0%	0	0,0%
	1	7	25,9%	20	74,1%	14	51,9%	13	48,1%
	2	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
ISUP Skoru	3	1	33,3%	2	66,7%	2	66,7%	1	33,3%
	4	6	46,2%	7	53,8%	9	69,2%	4	30,8%
	5	7	26,9%	19	73,1%	18	69,2%	8	30,8%
T Skoru	T2a	1	50,0%	1	50,0%	2	100,0%	0	0,0%
	T2b	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	T2c	2	28,6%	5	71,4%	4	57,1%	3	42,9%
	T3a	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	T3b	2	25,0%	6	75,0%	4	50,0%	4	50,0%
	T3c	5	41,7%	7	58,3%	9	75,0%	3	25,0%
	T4a	4	36,4%	7	63,6%	8	72,7%	3	27,3%
	T4b	0	0,0%	2	100,0%	2	100,0%	0	0,0%
İntrapelvik	YOK	2	50,0%	2	50,0%	3	75,0%	1	25,0%
Lenfatik Metastaz	VAR	12	31,6%	26	68,4%	26	68,4%	12	31,6%
Ekstrapelvik	YOK	2	20,0%	8	80,0%	7	70,0%	3	30,0%
Lenfatik Metastaz	VAR	12	37,5%	20	62,5%	22	68,8%	10	31,3%
Kemik	YOK	5	83,3%	1	16,7%	6	100,0%	0	0,0%
Metastazı	VAR	9	25,0%	27	75,0%	23	63,9%	13	36,1%
Viseral Organ	YOK	12	36,4%	21	63,6%	24	72,7%	9	27,3%
Metastazı	VAR	2	22,2%	7	77,8%	5	55,6%	4	44,4%

#### 4.2 Ga-68 PSMA PET BT BULGULARI

Hastaların evreleme amacıyla çekilen Ga-68 PSMA PET BT görüntülerinde, çalışma grubuna dahil edilen tüm hastalarda Ga-68 PSMA pozitif metastazlar mevcuttu. PET BT görüntüleri değerlendirilirken primer lezyona ait metabolik veriler,

tüm lezyonlara (primer + metastaz) ait metabolik verilerin yanı sıra hastalığın yaygınlığını göstermesi açısından pelvik lenf nodu metastazı, ekstra pelvik lenf nodu metastazı, kemik metastazı ve viseral organ metastazı ile ilgili veriler kaydedildi. Bunların yanı sıra literatürdeki çalışmalarda prognostik değeri olabileceği belirtilen T skoru da BT ve MR görüntülerinden tespit edildi.

Çalışma grubumuzdaki hastaların 38'inde intrapelvik lenf nodu metastazı izlenirken sadece 4'ünde intrapelvik lenfatiklerde metastatik tutulum yoktu. Ekstrapelvik lenf nodu metastazları açısından bakıldığında da 32 ekstrapelvik lenfatik metastazı olan hastaya karşılık 10 tane ekstrapelvik lenfatik metastazı olmayan hasta mevcuttur. Çalışma grubumuzda kemik metastazı izlenmeyen sadece 6 hasta bulunurken 36 hastada kemik metastazı mevcuttur. 9 hastada viseral organ metastazı izlenirken 33 hastada viseral organ metastazı bulunmuyordu. Çalışma grubumuzdaki kemik metastazı olmayan hastaların tamamında viseral organ metastazı mevcuttu. T skorları açısından bakıldığında hastaların büyük çoğunluğu T3b ve üzerindedir. 2 hasta T2a, 7 hasta T2c, 8 hasta T3b, 12 hasta T3c, 11 hasta T4a, 2 hasta T4b olarak saptandı (Tablo 7).

Çalışmaya dahil edilen her bir hasta için Ga-68 PSMA PET BT görüntüleri üzerinden 5'i primer 5'i de tüm vücut verilerini yansıtmak üzere toplam 10 farklı semikantitatif parametre hesaplandı. Bu değişkenler SUVmax(primer), SUVmean(primer), SUVpeak(primer), PSMA-TV(primer), TL-PSMA(primer) ve SUVmax(tüm vücut), SUVmean(tüm vücut), SUVpeak(tüm vücut), PSMA-TV(tüm vücut), TL-PSMA(tüm vücut) idi. Çalışma grubunun genelinde elde edilen metabolik verilerin dağılımı normal dağılıma uymadığı için medyan(minimum-maksimum) olarak tabloda sunulmuştur (Tablo 8). Buna göre SUVmax(primer) 14.08(3.39-77.38), SUVmean(primer) 6.71(1.76-26.73), SUVpeak(primer) 10.52(2.96-55.95), PSMA-TV(primer) 16.35(5.33-421.0), TL-PSMA(primer) 136.95(10.28-1371.31) ve SUVmax(tüm vücut) 29.26(4.33-113.53), SUVmean(tüm vücut) 7.1(1.46-20.66) SUVpeak(tüm vücut) 20.30(5.19-88.91), PSMA-TV(tüm vücut) 243.20(41.74-2967.0), TL-PSMA(tüm vücut) 1356.65(131.54-26020.59) olarak bulunmuştur.

Tablo 8: Ga-68 PSMA PET BT bazlı metabolik verileri tüm çalışma grubundaki dağılımı

<b>Değişkenler</b>	<b>Medyan</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Minimum</b>
SUVmax(primer)	14,08	77,34	3,39
SUVmean(primer)	6,71	26,53	1,76
SUVpeak(primer)	10,52	55,95	2,96
PSMA – TV(primer)	16,35	421,00	5,33
TL-PSMA(primer)	136,95	1371,31	10,28
SUVmax(tüm vücut)	29,26	113,53	4,33
SUVmean(tüm vücut)	7,01	20,66	1,46
SUVpeak(tüm vücut)	20,30	88,91	5,19
PSMA-TV(tüm vücut)	243,20	2967,00	41,74
TL-PSMA(tüm vücut)	1356,65	26020,59	131,54

Çalışmada ölüm olayı gerçekleşen hastalar ile gerçekleşmeyen hastalar arasında Ga-68 PSMA PET BT bazlı metabolik verileri karşılaştığımızda eldeki 10 değişkenden sadece PSMA-TV(tüm vücut) ve PSMA-TV(primer) değişkenleri için (p değerleri sırasıyla 0.026 ve 0.014) istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 9). Benzer bir şekilde Doksetaksel tedavisi sonrasında takip süremiz içerisinde progresyon ya da ölüm olayı gerçekleşmiş hasta grubu ile progresyonsuz devam eden hasta grubu karşılaştırılmıştır. Takip süresi içerisinde progresyon gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında PSMA-TV(primer), TL-PSMA(primer), PSMA-TV(tüm vücut), TL-PSMA(tüm vücut) değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p değerleri sırasıyla 0.013, 0.004, 0.001, 0.003) saptanmıştır.

Hastaların evreleme aşamasında çekilen Ga-68 PSMA PET BT görüntüsünde elde edilen metabolik verilerin hastalık yaygınlığı ile ilişkisi de incelendi. Viseral organ metastazı olan ve olmayan gruplar arasında ve intrapelvik lenfatik metastazı olan ve olmayan gruplar arasında metabolik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Kemik metastazı olan ve olmayan gruplar arasında sadece PSMA-TV(tüm vücut) değişkeni istatistiksel olarak anlamlı(p:0.043) farka sahip olarak bulundu. Ekstrapelvik lenfatik metastazı olan ve olmayan hasta grupları arasında SUVpeak(tüm vücut) ve TL-PSMA(tüm vücut) değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve p değerleri sırasıyla 0,031 ve 0,013 olarak hesaplandı.

Tablo 9: Ga-68 PSMA PET BT bazlı metabolik veriler ve ölüm

	Ölüm Durumu						p değeri
	Yaşıyor			Öldü			
	Medyan	Maksimum	Minimum	Medyan	Maksimum	Minimum	
SUVmax(primer)	16,59	77,34	3,39	11,16	29,35	5,61	0,204
SUVmean(primer)	8,66	26,53	1,76	6,04	14,92	2,66	0,136
SUVpeak(primer)	11,21	55,95	2,96	8,90	21,74	4,15	0,185
PSMA – TV(primer)	14,26	116,41	5,33	28,37	421,00	9,56	0,014*
TL-PSMA(primer)	90,50	1371,31	10,28	196,00	1119,86	40,10	0,159
SUVmax(tüm vücut)	32,70	113,53	4,33	28,81	57,04	5,82	0,707
SUVmean(tüm vücut)	6,80	20,66	1,93	7,50	10,27	1,46	0,321
SUVpeak(tüm vücut)	22,23	88,91	5,27	18,77	44,47	5,19	0,707
PSMA-TV(tüm vücut)	233,20	2061,00	41,74	1296,00	2967,00	72,49	0,026*
TL-PSMA(tüm vücut)	1149,7	14662,23	131,54	3102,50	26020,59	495,11	0,092

Tablo 10: Ga-68 PSMA PET BT bazlı metabolik veriler ve progresyon

	Progresyon Durumu						p değeri
	Yok			Var			
	Medyan	Maksimum	Minimum	Medyan	Maksimum	Minimum	
SUVmax(primer)	12,39	43,86	4,33	14,36	77,34	3,39	0.405
SUVmean(primer)	6,05	25,25	1,93	7,47	26,53	1,76	0.376
SUVpeak(primer)	9,35	33,44	5,02	11,00	55,95	2,96	0.501
PSMA – TV(primer)	13,92	25,35	5,33	20,19	421,00	6,58	0.013*
TL-PSMA(primer)	59,02	406,20	10,28	190,50	1371,31	14,10	0.004*
SUVmax(tüm vücut)	24,81	72,21	4,33	29,26	113,53	5,82	0.260
SUVmean(tüm vücut)	6,48	20,66	1,93	7,59	20,27	1,46	0.626
SUVpeak(tüm vücut)	17,43	58,54	5,27	20,30	88,91	5,19	0.420
PSMA-TV(tüm vücut)	91,85	887,00	41,74	374,89	2967,00	53,69	0.001*
TL-PSMA(tüm vücut)	898,75	7566,11	163,97	3426,72	26020,59	131,54	0.003*

### 4.3 UNİVARYANT ANALİZ VE SAĞ KALIM EĞRİLERİ

Örnekleme, progresyona kadar geçen medyan süre  $296 \pm 74,72$  (149-442) gün olarak hesaplanırken ölüme kadar geçen median süreye ulaşamamış olup hesaplanan ortalama(mean) sağ kalım ve sınır değerler  $1217,76$  (987,79-1447,73) gün olarak

bulunmuştur. Çalışmanın ortalama takip süresi 759 (196-1771) gündür (Tablo 11).

Tablo 11: Takip süreleri ve PFS, OS zamanları(gün)

	Ortalama( $\pm$ standart sapma) / Medyan	Aralık (range)
Örneklem Takip Süresi	759 gün	196-1771 gün
Progresyona Kadar Geçen süre	296 $\pm$ 74,72*	149-442 gün
Ölüme Kadar Geçen Süre	1217 gün	987-1447 gün

\*İşaretili veri ortalama değeri, diğerleri medyan değeri temsil etmektedir.

Çalışma grubumuzun genelinde 1 yıllık PFS %46.1( $\pm$ 7,9) iken 4 yıllık PFS %20,5( $\pm$ 8,4) olarak hesaplanmıştır. 1 yıllık OS %92,5( $\pm$ 4,2) iken 4 yıllık OS %52,4( $\pm$ 10,5) olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12: Çalışma grubunda 1. ve 4. yılda gerçekleşen sağ kalım oranları

	1. Yıl	4. Yıl
Progresyonsuz Sağ Kalım	%46.1( $\pm$ 7,9)	%20,5( $\pm$ 8,4)
Genel Sağ Kalım	%92,5( $\pm$ 4,2)	%52,4( $\pm$ 10,5)

Çalışmamızda Ga-68 PSMA PET BT görüntülemelerinden elde edilen metabolik verilerin sağ kalıma etkisini değerlendirebilmek için bu sürekli değişkenlerle birlikte yaş ve PSA gibi tüm sürekli değişkenlerde uygun eşik değerleri bulmak amacıyla çizilen ROC eğrilerinde elde edilen eğri altındaki alan (EAA), duyarlılık, özgüllük ve belirlenen eşik değerler tablolarda gösterilmektedir (Tablo 13 ve Tablo 14).

Progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım için tüm değişkenlerde Kaplan-Meier yöntemi ile sağ kalım eğrileri çizilip log-rank yöntemi ile eşik değerinin altında ve üstündeki hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığına bakıldı. Medyan sağ kalım süresine ulaşamayan alt gruplarda süreler ortalama ve sınır değerler şeklinde sunuldu.

#### 4.3.1. Değişkenlerin PFS Açısından Univaryant Analizi ve Sağ Kalım Eğrileri

Progresyonsuz sağ kalım açısından yaş değişkeninde belirlenen 58,5 yaşlık eşik değerinin altında ve üstünde kalan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,803).

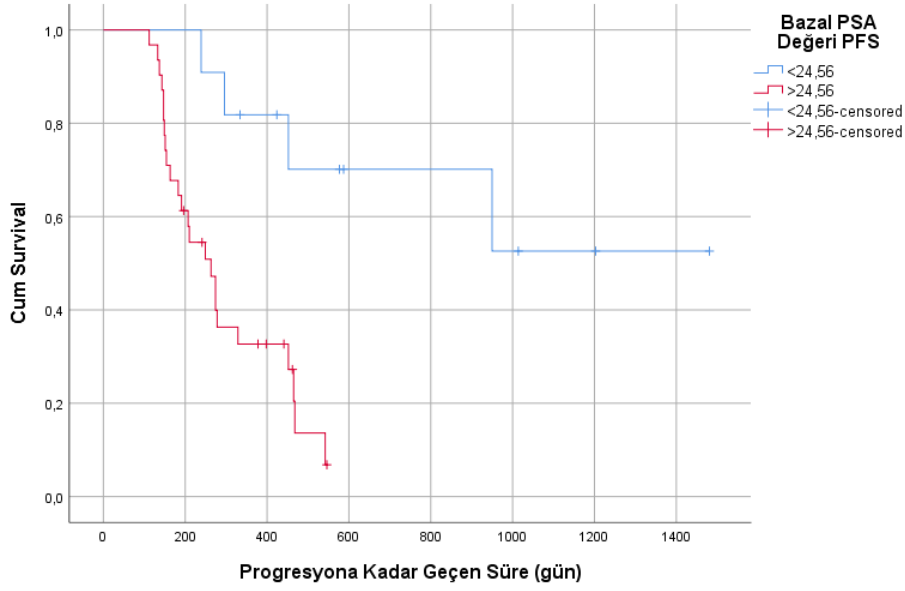
Tablo 13: Progresyonsuz sağ kalım verisi açısından sürekli değişkenler için belirlenen eşik değerler

Sürekli Değişkenler	Eğri Altındaki Alan	Duyarlılık	Özgüllük	Eşik değer
Yaş	0,504	% 78.6	%28.6	58,5 yıl
Bazal PSA Değeri	0,594	%85.7	%50	24,56 ng/ml
Nadir PSA Değeri	0,753	%82.1	%64.3	0,26 ng/ml
SUVmax(primer)	0,582	%67.9	%05	10,52
SUVmean(primer)	0,585	%89.3	%35.7	3,64
SUVpeak(primer)	0,566	%78.6	%42.9	7,17
PSMA-TV(primer)	0,735	%57.1	%92.9	18,83 cc
TL-PSMA(primer)	0,77	%82.1	%78.6	91,75
SUVmax(tüm vücut)	0,61	%89.3	%50	17,74
SUVmean(tüm vücut)	0,548	%64.3	%64.3	6,75
SUVpeak(tüm vücut)	0,578	%82.1	%50	12,07
PSMA-TV(tüm vücut)	0,798	%75	%71.4	169,35 cc
TL-PSMA(tüm vücut)	0,778	%71.4	%85.7	1173,61

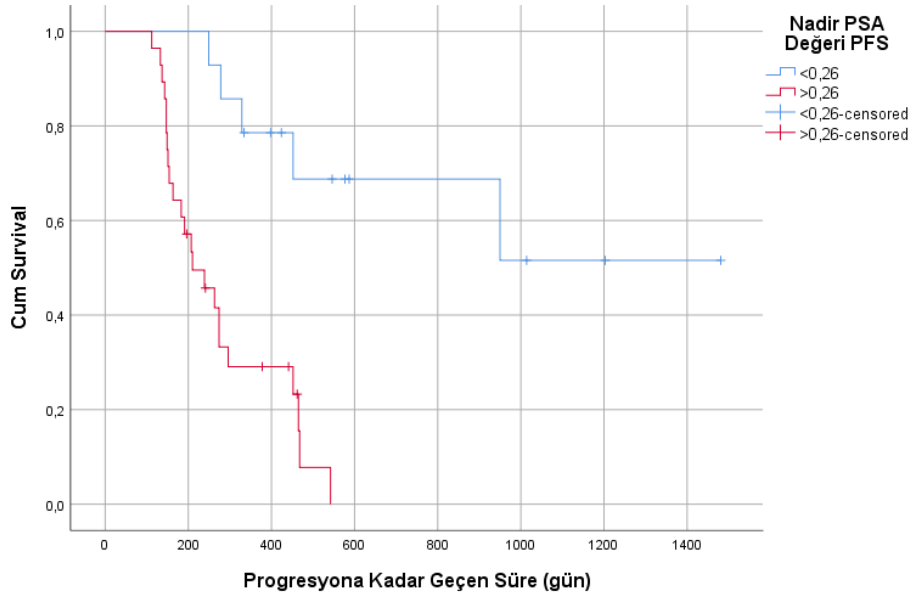
Progresyonsuz sağ kalım açısından Bazal PSA değeri değişkeninde belirlenen 24,6 ng/ml eşik değerinin altında ve üstünde kalan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(P:0,001). Bazal PSA >24,6 grubunda medyan PFS 263±34,19 gün olarak bulundu. Bazal PSA<24,6 olan grupta ortalama PFS ve sınır değerler 1046,99(717,88-1376,10) gün olarak hesaplandı (şekil 7).

Hastaların PSA değerinin tedavi sonrasında düştüğü en düşük noktayı temsil eden Nadir PSA değerinde PFS için belirlenen eşik değer 0,26 ng/ml idi. Bu değerinin üstünde ve altındaki hasta gruplarında PFS açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı(p:0,000). Nadir PSA> 0,26 grubunda medyan PFS 296±74,72 gün olurken

Nadir PSA < 0,26 grubunda ortalama ve sınır değerler 276,36(220,70-332,01) gün olarak hesaplandı (Şekil 8).



Şekil 7: Bazal PSA açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi

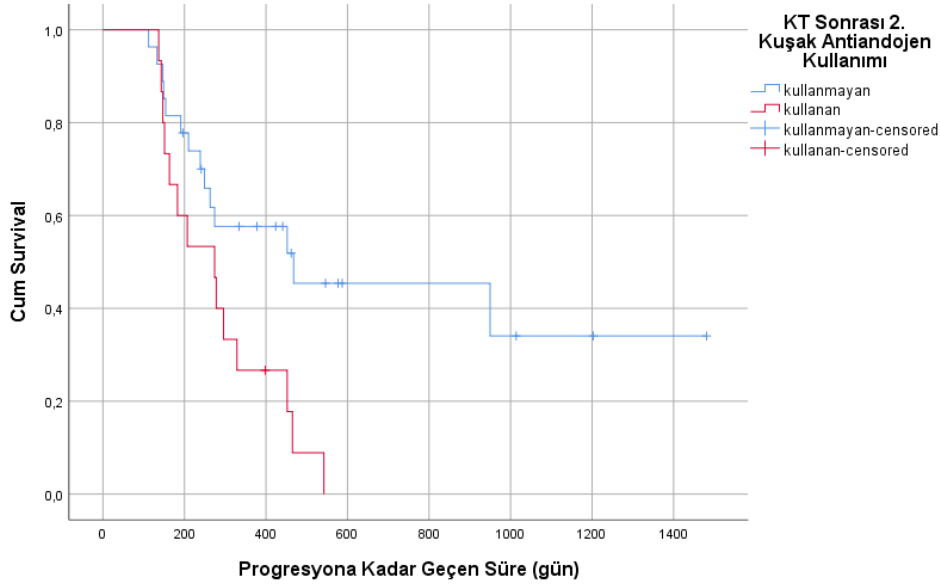


Şekil 8: Nadir PSA açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi

Hastaların aldıkları Dozetaksel tedavi sayısının PFS ile ilişkisi incelenirken 6 kür tedavi eşik değeri olarak belirlenmiştir. 6 kürden fazla ve 6 kür tedavi alan gruplar arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,295).

Dosetaksel tedavisi öncesinde metastazlara yönelik radyoterapi almış olma durumunun PFS açısından bir fark oluşturup oluşturmadığına bakıldı. Dosetaksel tedavisi öncesi palyatif RT alan hastalarla almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p:0,546). Dosetaksel tedavisi sonrası prostat yatağına ya da metastatik lezyonlara yönelik RT alan ve almayan gruplar arasında PFS açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,328).

Dosetaksel tedavisi sonrası 2. kuşak antiandrojen kullanan ve kullanmayan gruplar arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark (p:0,012) saptandı (Şekil 9)



Şekil 9: 2. kuşak antiandrojen kullanımı açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi

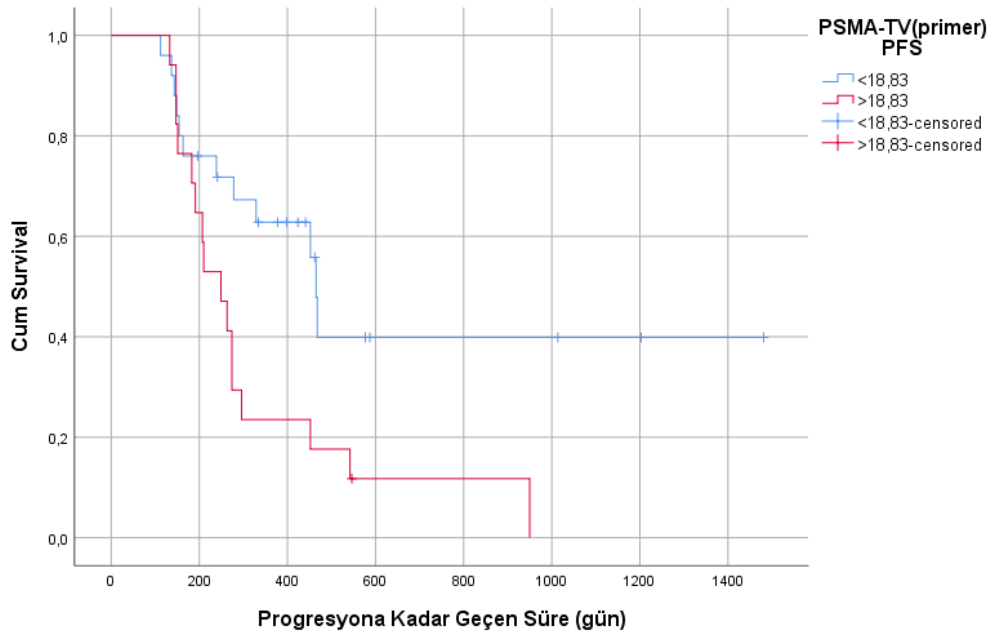
2. kuşak antiandrojen kullanan grup istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha kısa PFS'ye sahipti: 274±61,18 gün. Buna karşın 2. kuşak antiandrojen kullanmayan grupta PFS 468±312,35 gün olarak hesaplandı.

Progresyonsuz sağ kalım açısından SUVmax(primer) değişkeninde belirlenen 10,52'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(0,817).

Progresyonsuz sağ kalım açısından SUVmean(primer) değişkeninde belirlenen 3,64'lük eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmadı (0,352). Progresyonsuz sağ kalım açısından SUVpeak(primer) değişkeninde belirlenen 7,17'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (0,751).

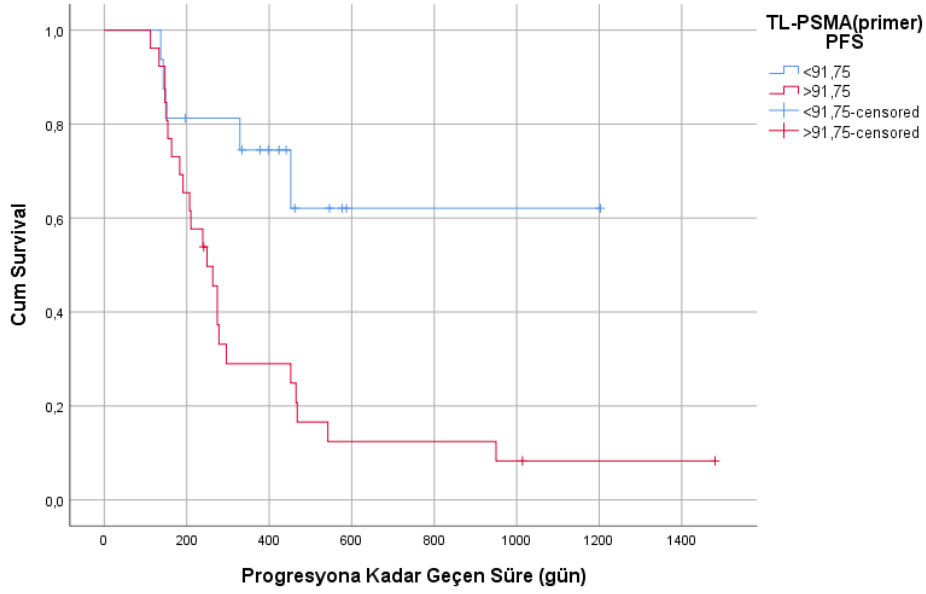
Progresyonsuz sağ kalım açısından PSMA-TV(primer) değişkeninde belirlenen 18,83 cc'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(0,012). Eşik değerin altındaki grupta PFS 465±12 gün olarak hesaplanırken bu süre eşik değerin üstündeki grupta hesaplanan 249±38,41 günlük PFS'den belirgin derecede uzundur (Şekil 10).



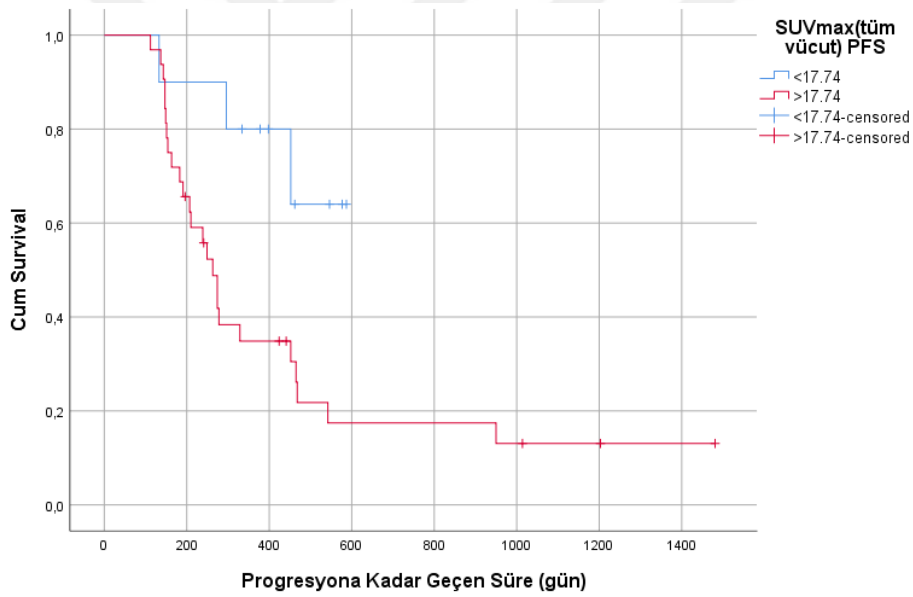
Şekil 10: PSMA-TV(primer) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi

Progresyonsuz sağ kalım açısından TL-PSMA(primer) değişkeninde belirlenen 91,75'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(0,005). Eşik değerin üstündeki grupta PFS 249±30,92 olarak hesaplanırken TL-PSMA(primer) <91,75 grubunda ortalama PFS 851 (597,45-1106,24) gün olarak hesaplandı (Şekil 11).

Progresyonsuz sağ kalım açısından SUVmax(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 17,74'lük eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark(0,019) saptandı. Eşik değerin üstündeki grupta PFS 263±22,62 gün olarak hesaplanırken medyan SUVmax(tüm vücut) <17,74 grubunda ortalama PFS 490 (394,56-587,24) gün olarak hesaplandı (Şekil 12).



Şekil 11:TL-PSMA(primer) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi

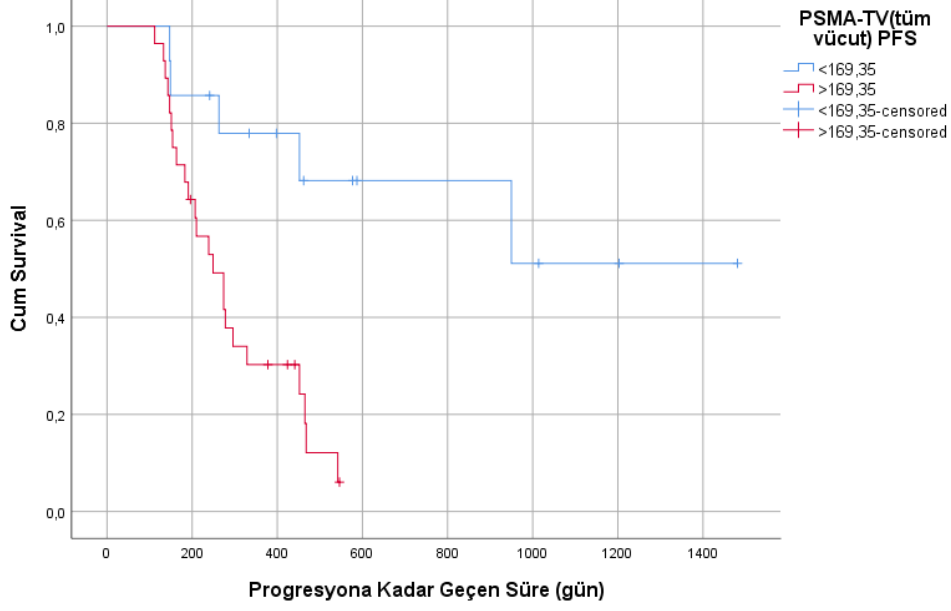


Şekil 12:SUVmax(tüm vücut) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi

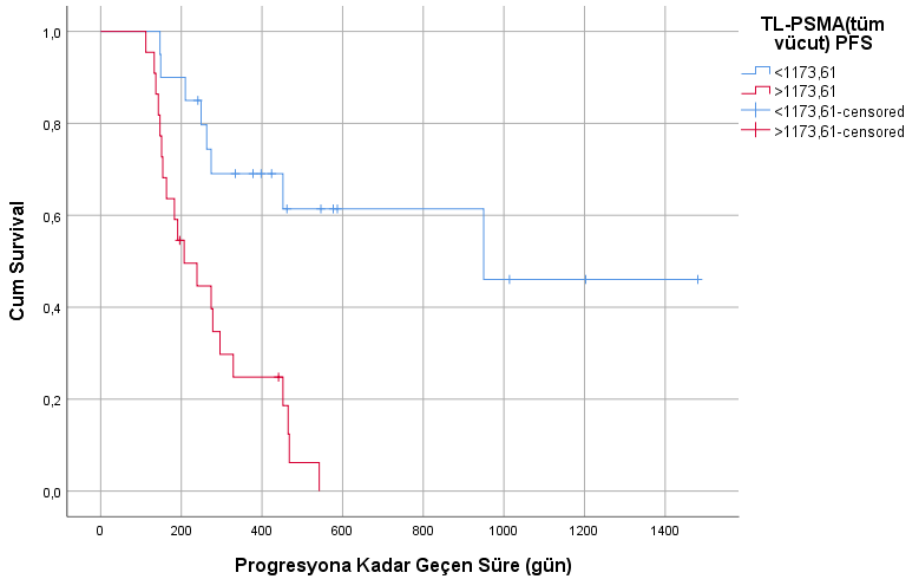
Progresyonsuz sağ kalım açısından SUVmean(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 6,75'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(0,274). PFS açısından SUVpeak(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 12,07lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(0,112).

Progresyonsuz sağ kalım açısından PSMA-TV(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 169,35 cc'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptandı(0,001). Eşik değerin üstündeki grupta PFS  $249 \pm 40,51$  gün olarak hesaplanırken PSMA-TV(tüm vücut)  $<169,35$  grubunda ortalama PFS  $1004,92$  ( $684,16-1325,68$ ) gün olarak hesaplandı (Şekil 13).



Şekil 13: PSMA-TV(tüm vücut) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi



Şekil 14: TL-PSMA(tüm vücut) açısından eşik altı ve üstü gruplarda PFS eğrisi

Progressyonsuz sağ kalım açısından TL-PSMA(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 1171,61'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptandı(0,000). Eşik değerin üstündeki grupta PFS 207±41,61 gün olarak hesaplanırken TL-PSMA(tüm vücut) <1171,61 grubunda ortalama PFS 929,41 (645,41-1213,42) gün olarak hesaplandı (Şekil 14).

Progresyonsuz sağ kalım açısından intrapelvik lenfatik metastaz olan ve olmayan(p:0,639), ekstrapelvik lenfatik metastaz olan ve olmayan (p:0,14), kemik metastazı olan ve olmayan (p:0,051), viseral organ metastazı olan ve olmayan(p:0,48) gruplar arasında ve ISUP grupları arasında(p:0,73), Farklı T skorlu gruplar arasında(p:0,35), ECOG grupları arasında(p:0,18) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

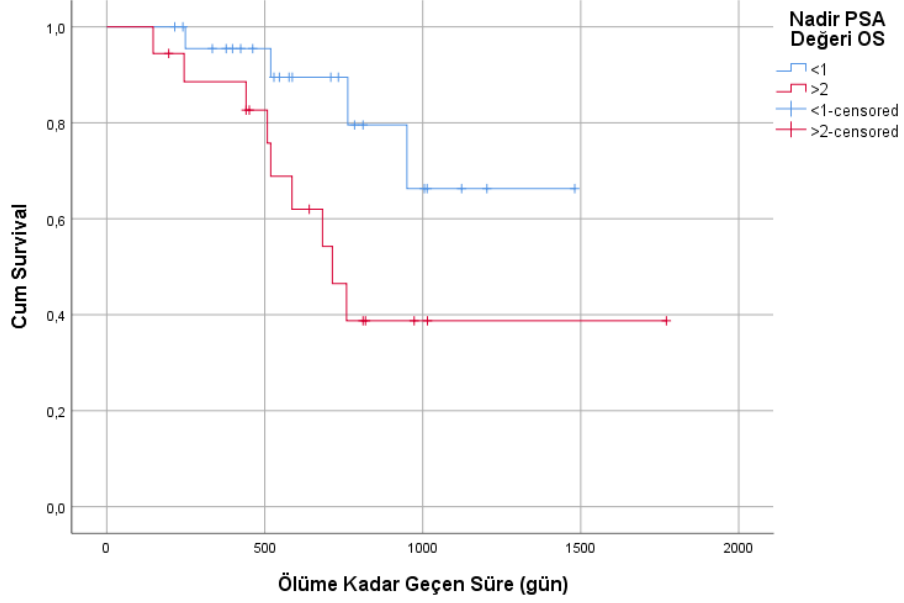
#### 4.3.2. Değişkenlerin OS Açısından Univaryant Analizi ve Sağ Kalım Eğrileri

Genel sağ kalım açısından yaş değişkeninde belirlenen 65,5 yaşlık eşik değerin altında ve üstünde kalan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi(p:0,228). OS açısından Bazal PSA değişkeninde belirlenen 24.56 ng/ml'lik değerin altında ve üstünde kalan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi(p:0,096).

Tablo 14: Genel sağ kalım verisi açısından sürekli değişkenler için belirlenen eşik değerler

Sürekli Değişkenler	Eğri Altındaki Alan	Duyarlılık	Özgüllük	Eşik değer
Yaş	0,646	%61.5	%72.4	65.5 yıl
Bazal PSA Değeri	0,515	%84.6	%31.2	24.56 ng/ml
Nadir PSA Değeri	0,631	%69.2	%69.1	1 ng/ml
Nükse Kadar Geçen Süre	0,288	%100.0	%3.4	122,5 gün
SUVmax(primer)	0,374	%100.0	%8.97	5,42
SUVmean(primer)	0,354	%84.5	%24.1	3,84
SUVpeak(primer)	0,37	%100.0	%9.6	3,55
PSMA-TV(primer)	0,737	%76.9	%79.3	19,91 cc
TL-PSMA(primer)	0,639	%92.3	%51.7	91,75
SUVmax(tüm vücut)	0,462	%84.5	%34.5	20,21
SUVmean(tüm vücut)	0,472	%61.5	%48.3	6,75
SUVpeak(tüm vücut)	0,463	%76.9	%37.9	13,43
PSMA-TV(tüm vücut)	0,716	53.8%	%89.7	1226.5 cc
TL-PSMA(tüm vücut)	0,666	38,50%	%93.1	10828.5

Nadir PSA değerinde OS için belirlenen eşik değer 1 ng/ml idi. Bu değer in üstünde ve altındaki hasta gruplarında OS açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark (p:0,038) saptandı (Şekil 15)

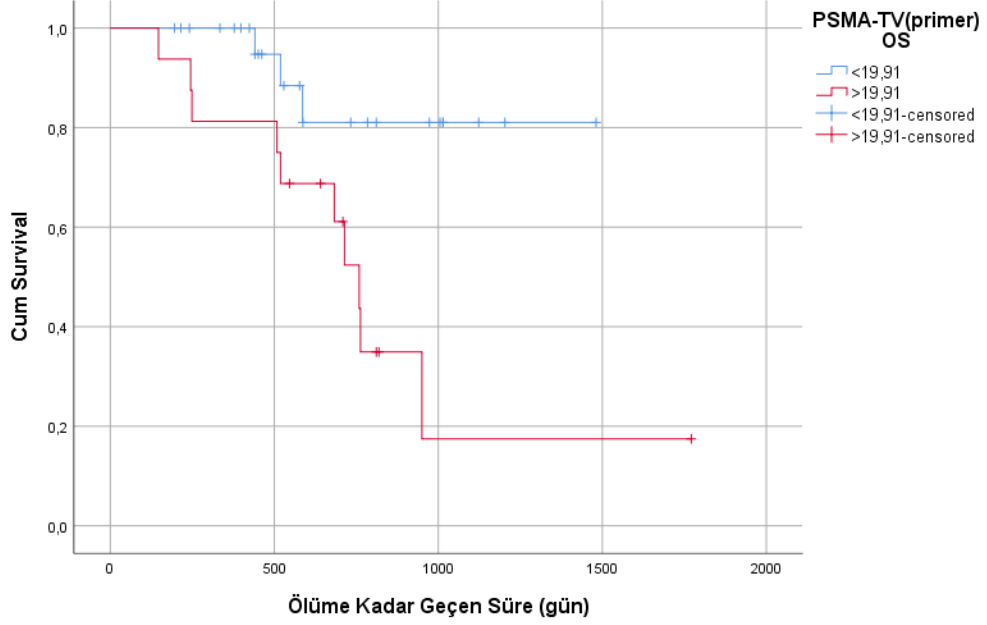


Şekil 15:Nadir PSA değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi

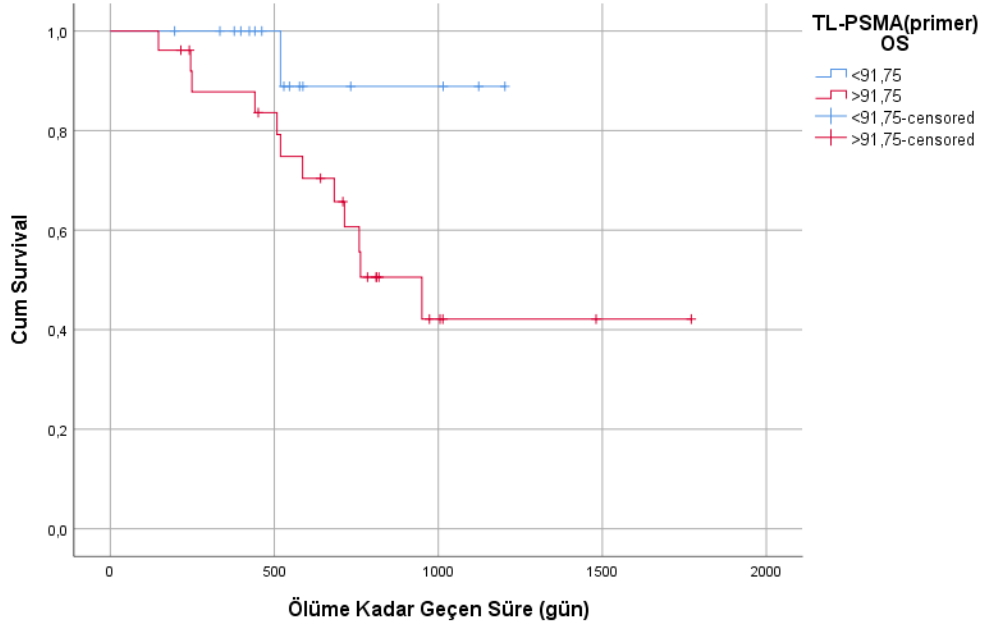
Nadir PSA > 1 ng/ml grubunda medyan OS 714±98,86 gün olurken Nadir PSA <1 ng/ml grubunda ortalama ve sınır değerler 1225,81 (1012,61-1439,01) gün olarak hesaplandı.

Hastaların aldıkları Dositaksel tedavi sayısının OS ile ilişkisi incelenirken 6 kür tedavi eşik değeri olarak belirlenmiştir. 6 kürden fazla ve 6 kür tedavi alan gruplar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p:0,320). Dositaksel tedavisi öncesinde metastazlara yönelik radyoterapi almış olma durumunun OS açısından bir fark oluşturup oluşturmadığına bakıldı. Dositaksel tedavisi öncesi palyatif RT alan hastalarla almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p:0,350). Benzer bir şekilde Dositaksel tedavisi sonrası prostat yatağına ya da metastatik lezyonlara yönelik RT alan ve almayan gruplar arasında OS açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı(p:0,836). Dositaksel tedavisi sonrası 2. kuşak antiandrojen kullanan ve kullanmayan gruplar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,786). OS açısından SUVmax(primer) değişkeninde belirlenen 5,42'lik eşik değerin altında ve üstündeki

gruplar arasında (0,454), SUVmean(primer) değişkeninde belirlenen 3,84'lük eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında (0,743) ve SUVpeak(primer) değişkeninde belirlenen 3,55'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında (0,633) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 16: PSMA-TV(primer) değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi

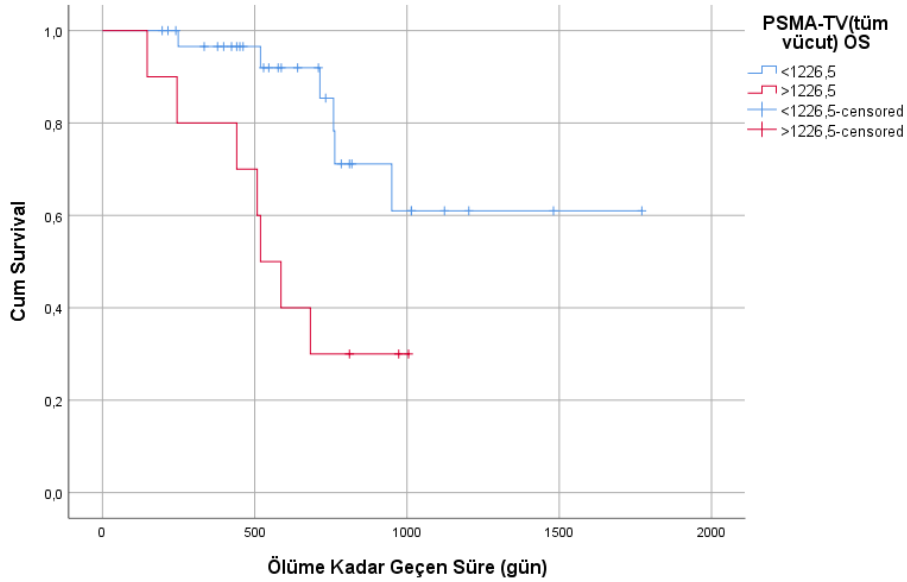


Şekil 17: TL-PSMA(primer) değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi

Genel sağ kalım açısından PSMA-TV(primer) değişkeninde belirlenen 19,91 cc'lik eşik değerinin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(0,006). Eşik değerinin üstündeki grupta OS  $759 \pm 59,91$  gün olarak hesaplanırken PSMA-TV(primer)  $<19,91$  cc'lik grupta ortalama OS  $1299,55$  ( $1112,85-1486,26$ ) gün olarak hesaplanmıştır (Şekil 16).

Genel sağ kalım açısından TL-PSMA(primer) değişkeninde belirlenen 91,75'lik eşik değerinin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(0,007). Eşik değerinin üstündeki grupta OS  $950 \pm 167,87$  gün olarak hesaplanırken TL-PSMA(primer)  $<91,75$  grubunda ortalama OS  $1127$  ( $986,55-1267,44$ ) gün olarak hesaplandı (Şekil 17).

Genel sağ kalım açısından SUVmax(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 20,21'lik eşik değerinin altında ve üstündeki gruplar arasında (0,413), SUVmean(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 6,75'lik eşik değerinin altında ve üstündeki gruplar arasında (0,921) ve SUVpeak(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 13,43'lük eşik değerinin altında ve üstündeki gruplar arasında (0,452) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

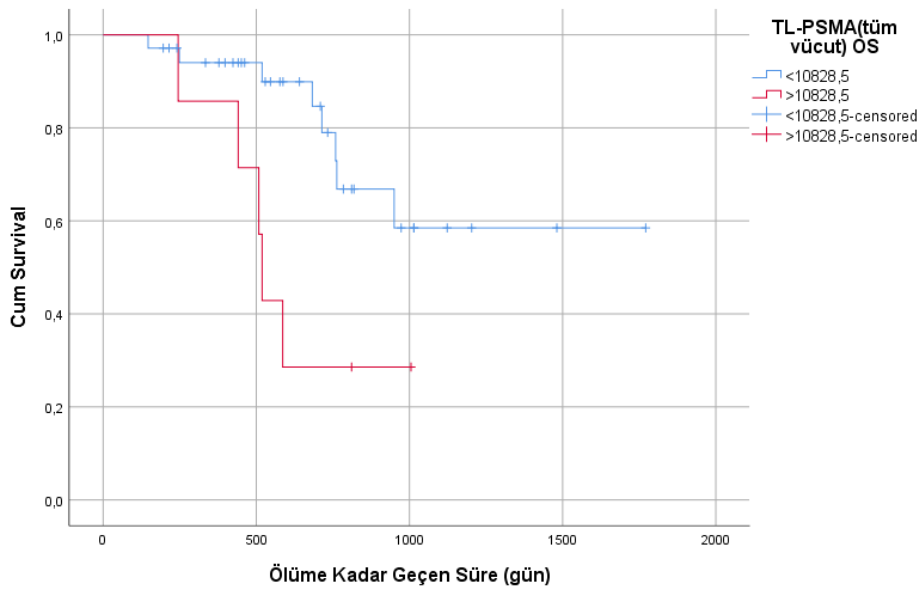


Şekil 18: PSMA-TV(tüm vücut) değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi

Genel sağ kalım açısından PSMA-TV(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 1226,5 cc'lik eşik değerinin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(0,006). Eşik değerinin üstündeki grupta OS  $519 \pm 61,66$  gün olarak

hesaplanırken PSMA-TV(tüm vücut) <1226,5 grubunda ortalama OS 1364,34 (1097,95-1630,72) gün olarak hesaplandı (Şekil 18).

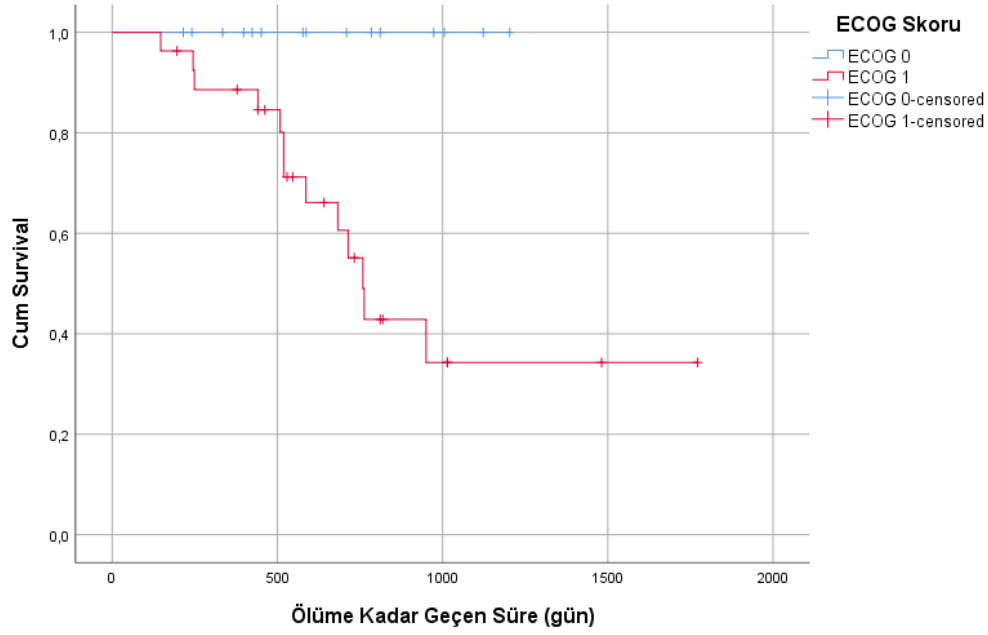
Genel sağ kalım açısından TL-PSMA(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 10828,5'lik eşik değerinin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(0,016). Eşik değerinin üstündeki grupta OS 519±14,40 gün olarak hesaplanırken TL-PSMA(tüm vücut) <10828,5 grubunda ortalama OS 1317,21 (1064,78-1569,54) gün olarak hesaplandı (Şekil 19).



Şekil 19: TL-PSMA(tüm vücut) değeri açısından eşik altı ve üstü gruplarda OS eğrisi

Genel sağ kalım açısından “progresyona kadar geçen süre” değişkeninde belirlenen 122,5 günlük eşik değerinin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (0,364).

Çalışmaya dahil olan hastalar ECOG 0 ve 1 grubundaki hastalardı. Bu iki grup arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi(p:0,006). ECOG 0 grubunda hiç ölüm gerçekleşmediği için bu gruplarda ortalama ya da medyan sağ kalım süreleri hesaplanamadı (Şekil 20).



Şekil 20: ECOG 0 ve ECOG 1 gruplarda OS eğrisi

Genel sağ kalım açısından intrapelvik lenfatik metastaz olan ve olmayan(p:0,858), ekstrapelvik lenfatik metastaz olan ve olmayan (p:0,640), kemik metastazı olan ve olmayan (p:0,235), viseral organ metastazı olan ve olmayan(p:0,291) gruplar arasında, ISUP grupları arasında(p:0,808) ve Farklı T skorlu gruplar arasında(p:0,646), istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Progresyonsuz sağ kalım süresi için çalışılan değişkenlerden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilenler Bazal PSA, Nadir PSA, 2. Kuşak Antiandrojen Kullanım Durumu, PSMA-TV(primer), TL-PSMA(primer), SUVmax(tüm vücut), PSMA-TV(tüm vücut), TL-PSMA(tüm vücut) değişkenleri olup hesaplanan p değerleri sırasıyla 0,001, 0,000, 0,012, 0,012, 0,005, 0,019, 0,001, 0,000'dır.

Genel sağ kalım süresi için çalışılan değişkenlerden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilenler Nadir PSA, PSMA-TV(primer), TL-PSMA(primer), PSMA-TV(tüm vücut), TL-PSMA(tüm vücut) ve ECOG değişkenleri olup hesaplanan p değerleri sırasıyla 0,038, 0,006, 0,007, 0,006, 0,016, 0,006'dır.

Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım için univaryant analize dahil edilen tüm değişkenler ve her bir değişkende hesaplanan p değerleri aşağıdaki tabloda toplu olarak verilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: Değişkenlerle OS ve PFS arasındaki ilişkiyi değerlendiren univaryant analiz sonuçları

Değişkenler	p değeri	
	PFS için	OS için
Yaş	0,803	0,228
Bazal PSA	0,001*	0,096
Nadir PSA	0,000*	0,038*
Dosetaksel Kür Sayısı	0,29	0,32
Tedavi Öncesi RT durumu	0,54	0,350
Tedavi Sonrası RT durumu	0,32	0,836
2. Kuşak Antiandrojen Kullanım Durumu	0,012*	0,786
SUVmax(primer)	0,817	0,454
SUVmean(primer)	0,352	0,743
SUVpeak(primer)	0,751	0,633
PSMA-TV(primer)	0,012*	0,006*
TL-PSMA(primer)	0,005*	0,007*
SUVmax(tüm vücut)	0,019*	0,413
SUVmean(tüm vücut)	0,274	0,921
SUVpeak(tüm vücut)	0,112	0,452
PSMA-TV(tüm vücut)	0,001*	0,006*
TL-PSMA(tüm vücut)	0,000*	0,016*
İntrapelvik Lenfatik Metastaz Varlığı	0,639	0,858
Eksrapelvik Lenfatik Metastaz Varlığı	0,148	0,640
Kemik Metastazı Varlığı	0,051	0,235
Viseral Organ Metastazı Varlığı	0,483	0,291
ECOG Skoru	0,185	0,006*
ISUP Skoru	0,733	0,808
T Skoru	0,356	0,646
Progresyona Kadar Geçen Süre	-	0,364

\*: p<0,05

#### 4.4. MULTİVARYANT ANALİZ

Univaryant analiz sonucunda anlamlı çıkan değişkenlerle birlikte p değeri <0,25 olan değişkenler regresyon analizinde kullanılan modele eklendi(56). PFS ve OS için ayrı ayrı gruplar halinde Cox hazard ratio regresyon analiz yapıldı.

##### 4.4.1 Progresyonsuz Sağ Kalım İçin Değişkenlerin Multivaryant Analizi

Progresyonsuz sağ kalım için çalışılan modele dahil edilen değişkenler açısından model istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p:0.000). Bu modele dahil edilen değişkenler içerisinde sadece SUVmax(tüm vücut) değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,037. SUVmax(tüm vücut) değişkeni için hesaplanan Hazard Ratio (HR):16,24 olup, %95'lik güven aralığı (CI) 1,18-22,76 olarak bulundu. Elde edilen bu veriye göre çalışma grubunda takip süresi içerisinde SUVmax(tüm vücut) >17,74 olan grupta progresyon gelişme olasılığı SUVmax(tüm vücut) <17.74 olan gruptakinin 16,24 katı olarak hesaplanmıştır.

Tablo 16: PFS için Cox hazard ratio analizine dahil edilen değişkenler ve analiz sonuçları

Değişkenler	p değeri	HR	HR için 95,0% CI	
			Alt sınıır	Üst Sınıır
Bazal PSA Değeri	,244	2,604	,520	13,035
ECOG Skoru	,355	,606	,210	1,753
Nadir PSA Değeri	,120	3,905	,701	21,769
KT Sonrası 2. Kuşak Antiandrojen Kullanımı	,268	,570	,211	1,542
PSMA-TV(primer)	,105	2,695	,812	8,946
TL-PSMA(primer)	,597	,639	,121	3,364
SUVmax(tüm vücut)	<b>,037*</b>	<b>16,241</b>	<b>1,184</b>	<b>222,767</b>
SUVpeak(tüm vücut)	,055	,102	,010	1,053
PSMA-TV(tüm vücut)	,777	,747	,100	5,607
TL-PSMA(tüm vücut)	,192	2,847	,591	13,723
Ekstrapelvik Lenfatik Metastaz	,148	2,342	,740	7,413
Kemik Metastazı	,145	6,390	,527	77,505

\*: p<0,05

##### 4.4.2 Genel Sağ Kalım İçin Değişkenlerin Multivaryant Analizi

Genel sağ kalım için çalışılan modele dahil edilen değişkenler açısından modelin geneli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.001). Bu modele dahil edilen

değişkenler içerisinde sadece PSMA-TV(primer) ve PSMA-TV(tüm vücut) değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla 0,048 ve 0,011).

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerden PSMA-TV(primer) için hesaplanan Hazard Ratio (HR):6.31, %95'lik güven aralığı (CI) 1,01-39,18 olarak bulundu. Elde edilen bu veriye göre çalışma grubunda takip süresi içerisinde PSMA-TV(primer) >19,91 cc olan grupta ölüm olayı gelişme olasılığı PSMA-TV(primer) <19,91 olan gruptakinin 6,31 katı olarak bulunmuştur.

Anlamlı bulunan bir diğer değişken olan PSMA-TV(tüm vücut) için hesaplanan Hazard Ratio (HR):58.62, %95'lik güven aralığı (CI) 2,55-1344,43 olarak bulundu. Elde edilen bu veriye göre çalışma grubunda takip süresi içerisinde PSMA-TV(tüm vücut) >1226,5 cc olan grupta ölüm olayı gelişme olasılığı PSMA-TV(tüm vücut) <1226,5 cc olan gruptakinin 58,26 katıdır.

Elde edilen bu verilere göre çalışma grubunda değerlendirilen değişkenler arasında PSMA-TV(primer) ve PSMA-TV(tüm vücut) değişkenleri genel sağ kalım açısından birer bağımsız negatif prediktör olarak öne çıkmaktadır.

Tablo: OS için Cox hazard ratio analizine dahil edilen değişkenler ve analiz sonuçları

Değişkenler	p değeri	HR	HR için 95,0% CI	
			Alt sınır	Üst Sınır
Yaş	,162	1,084	,968	1,213
Bazal PSA Değeri	,427	2,313	,292	18,339
Nadir PSA Değeri	,218	,286	,039	2,093
PSMA-TV(primer)	<b>,048*</b>	<b>6,318</b>	<b>1,019</b>	<b>39,187</b>
TL-PSMA(primer)	,767	1,427	,136	15,001
PSMA-TV(tüm vücut)	<b>,011*</b>	<b>58,629</b>	<b>2,557</b>	<b>1344,439</b>
TL-PSMA(tüm vücut)	,869	1,237	,099	15,500
Kemik Metastazı	,984	3785,491	,000	a
ECOG Skoru	,936	1519397,2	,000	a

a: Hesaplanamadı

\*: p<0,05

## 5. TARTIŞMA

Prostat kanseri hastalarının çok büyük bölümü ilk tanı anında metastatik olmadığı için tedavi yaklaşımı radyoterapi ya da cerrahi gibi kesin tedavileri içermektedir. Ancak tanı anında ya da sonradan metastatik olan hasta grubu, tedavi açısından farklı bir yaklaşımı gerektirir. Uzun yıllardır bu grubun temel tedavi yaklaşımı ADT ile takip ve progresyon geliştikten sonra klinisyenin uygun gördüğü tedavi yaklaşımı şeklindeydi. Bu grupta beklenen genel sağ kalım STAMPEDE çalışmasının kontrol koluna odaklanan bir çalışmada 42 ay (medyan) olarak bulunmuştur(57). Progresyonsuz sağ kalım ise 11 ay olarak hesaplanmıştır. Oldukça heterojen olan bu grupta sağ kalımı etkileyen birçok farklı etken bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda kemik metastazlarının yerleşimi ve sayısı, viseral metastaz varlığı, ISUP skoru, Gleason skoru, performans skoru, tanı anındaki PSA düzeyi gibi birçok etken öne sürülmüş olmakla birlikte metastatik hastalığın hacmi bunlar arasında öne çıkan en önemli faktördür(16).

Metastatik prostat kanserli hastaların uygun sınıflaması, etkili tedavi yaklaşımının belirlenmesi ve gerçekçi tedavi beklentilerin ortaya konulabilmesi açısından önemlidir. Günümüzde kullanılan hacim bazlı sınıflandırma yaklaşımlarının büyük çoğunluğunun öncülü olarak değerlendirilebilecek modelleme Glass ve arkadaşları tarafından SWOG çalışmasının verilerine dayanılarak yapılan çalışmada tanımlanmıştır. Metastazların yerleşimi, performans skoru, PSA düzeyi ve Gleason skoruna dayanan modelde metastaz paterni; metastatik olmayan, minimal metastatik ve yaygın metastatik olarak 3 grup halinde tanımlanmıştır. Toplam 1076 hastanın verilerinin dahil edildiği sonuç değişkeni olarak 5 yıllık genel sağ kalımın kullanıldığı çalışmada risk grupları iyi, orta ve kötü prognostik olarak tanımlanmış ve bu grupların 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %42, %21 ve %9 olarak bulunmuştur(58).

Glass ve arkadaşları tarafından önerilen bu model, mCSPC hastaları için uzun süre neredeyse tek sınıflandırma sistemi olması açısından da önemlidir. 2003 yılında yayımlanan bu çalışmaya dahil edilen hastaların tedavileri 1989-1994 yılları arasında gerçekleşmişti. 2015 yılında yayımlanan bir çalışmada Glass modelinin etkinliğini yeni veriler ile değerlendiren Gravis ve arkadaşları, 5 yıllık sağ kalım oranlarını aynı gruplar için sırasıyla %60.7, %39,4 ve %32,1 olarak bulmuşlardır. Aradan geçen

dönemde tedavi yaklaşımında belirgin bir değişiklik olmadığına değinilen bu çalışmada temel farkın daha iyi hasta yönetimi, destekleyici tedavideki gelişmeler, hastalıkların daha erken aşamada tanı alabilmesi gibi dolaylı nedenlerden kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir(59). Aynı çalışmada kötü prognozlu grubun medyan sağ kalım süresi 36,6 ay olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmanın dikkat çeken bir diğer özelliği ise Glass modeline ek olarak ALP'nin de prognostik modele dahil edilmesini önermesidir.

Standart tedavi olarak ADT ile kombine tedavileri karşılaştıran ilk prospektif çalışma olan ve 2013 yılında yayımlanan GETUG-AFU 15 çalışması ADT'ye karşı ADT + Dosetaksel olacak şekilde iki kolda toplam 385 hastayı karşılaştırmıştır. Bu çalışmada ADT kolunda 54.2 aylık medyan OS'ye karşılık ADT + Dosetaksel kolunda 58.9 aylık OS elde edilmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (HR: 1.01, p = 0.9) PFS açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(60). Bu çalışmanın sonucunda yazarlar mCSPC hastalarında ADT'ye Dosetaksel'in eklenmemesinin daha uygun olacağını vurgulamışlardır. Çalışmanın yazarlarının daha sonra yazdığı bir başka çalışmada da belirttiği gibi burada OS açısından istatistiksel olarak anlamsız bulunan farklılık düşük toplam hasta sayısına, çalışmaya dahil edilen yüksek riskli hasta sayısının az olmasına ve yüksek metastatik hacme sahip hasta oranının düşük olmasına bağlanabilir(59). Alt grup analizleri olmayan bu çalışmada yüksek hacimli hastalığa dair özel bir değerlendirme yapılmamıştı.

Bu çalışmanın yürütücüleri, CHARTED çalışmasının sonuçlarının yayımlanması ve yüksek hacimli hastalık grubunun daha çok fayda gördüğünün gösterilmesinin ardından kendi çalışma gruplarının verilerini retrospektif olarak yeniden inceledikleri bir çalışma yayımladılar. Bu çalışmada CHARTED çalışmasında belirtilen kriterlerle tanımlanan yüksek hacimli hastalık (n:183) ve düşük hacimli hastalık (n:202) grupları oluşturulurken hastaların tanı anındaki görüntülemeleri incelenerek karar verildi. Bu tanımlamayı baz alan analiz sonucunda yüksek hacimli hastalık alt grubu için kombine tedavi kolunda 39,8 aylık medyan OS'ye karşılık ADT kolunda 35,1 aylık medyan OS tespit edildi. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (HR: 0.78; 95% CI, 0.56–1.09; p = 0.14). Dosetaksel tedavisinin etkisinin halen aktif olarak tartışılmayı hak ettiğine dikkat

çekilen bu çalışmada, gruplar arasında anlamlı fark bulunamamasının önemli nedeninin çalışmanı gücünün düşük olması ve ilk planlama sırasında alt grupların analizinin hedeflenmemesine bağlı olarak hasta alt gruplarının buna göre belirlenmemiş olması olabileceği belirtildi(61).

Androjen yoksunluk tedavisi (ADT) ile ADT + Dosetaksel kolunu karşılaştıran bir diğer önemli prospektif çalışma olan CHAARTED çalışması toplam 790 hasta üzerinde (2006-2012 yılları arasında) yürütülen, primer sonlanım noktası olarak OS'yi alan bir çalışmadır. Bu çalışmada medyan OS, ADT + Dosetaksel (kombinasyon tedavisi, kemohormonal tedavi) grubunda tek başına ADT'ye göre 13.6 ay daha uzun bulundu (44.0 aya karşılık 57.6 ay; kemohormonal tedavi grubunda ölüm için HR, 0.61; %95 CI, 0.47 - 0.80) ;P<0.001). Biyokimyasal, semptomatik veya radyolojik progresyona kadar geçen medyan süre, tek başına ADT grubunda 11.7 ay ile karşılaştırıldığında, kombinasyon grubunda 20.2 ay olarak bulundu (HR, 0.61; %95 CI, 0.51 - 0.72; P< 0,001)(2). Bu çalışmanın en önemli çıktılarından birisi alt gruplar düzeyinde yapılan analizleriydi. Yapılan alt grup analizleri, yüksek hacimli hastalık olan grubun (n:513) ADT + Dosetaksel tedavisinden daha yüksek fayda gördüğünü ortaya koydu. Çalışmanın alt grup analizine göre yüksek hacimli hastalık alt grubu için kombinasyon tedavisi kolunun medyan OS'si sadece ADT grubundan 17 ay daha uzun bulundu (49.2 ay ve 32.2 ay; ölüm için HR, 0.60; %95 CI, 0.45 - 0.81; P<0.001). Bu makalede henüz düşük hacimli hastalık alt grubuna(n:277) ait medyan OS'ye ulaşamadığı için bu kola dair veri yayımlanmamıştı(2).

Bu çalışmanın uzun dönem analizleri ise 2018 yılında yayımlandı. Bu çalışmada grubun geneli için kemohormonal tedavi kolunda medyan 57,6 aylık OS'ye karşılık ADT kolunda 47.2 aylık OS hesaplandı (HR, 0.72; 95%CI, 0,59 - 0.89; p= 0.0018). 513 hastadan oluşan yüksek hacimli hastalık grubunda bu değerler kemohormonal tedavi grubu için 51,2 aya karşılık ADT kolunda 34,4 ay olarak bulundu (HR, 0.63; 95% CI, 0.50 - 0.79; p, <0.001). Çalışmada analizi yapılan bir diğer alt grup ise tanı anında metastatik olan yüksek hacimli hastalık grubuydu. Bu grupta OS, kemohormonal tedavi kolunda 48 aya karşılık ADT kolunda 33,1 ay olarak bulundu (HR, 0.63; 95% CI, 0.49 – 0.81; p, <0.001). Çalışmanın önemli bulgularından bir diğeri ise düşük hacimli hastalık grubunda kemohormonal tedavi kolunun istatistiksel olarak anlamlı bir fayda göstermemiş olmasıydı (HR, 1.04; 95% CI, 0.70-

1.55; p=0.86). Benzer bir şekilde öncesinde primer tümörüne tedavi almış olan yüksek hacimli hastalık(p:0,37) ve düşük hacimli ilk tanı anında metastatik hastalık(p:0,55) alt gruplarında da iki tedavi kolu arasında anlamlı fark izlenmedi(42).

Bu alanda yürütülen bir diğer prospektif çalışma olan STAMPEDE çalışmasının standart tedaviye Dosetaksel eklenmesinin etkisini inceleyen ilk verileri 2016 yılında yayımlandı. Standart tedavi kolunu (SOC) (n:1184) standart tedavi + Zolendronik asit (SOC + ZA) (n:593), standart tedavi + Dosetaksel (SOC+DOS) (n:592) ve standart tedavi + Dosetaksel + Zoledronik Asit (SOC+DOS+ZA) (n:593) kollarıyla karşılaştıran bu çalışma sağ kalım verilerine ve yan etki profillerine odaklanıyordu. Takip döneminde 201 hastanın öldüğü SOC + ZA grubu, sadece SOC ile karşılaştırıldığında sağ kalıma dair hiçbir avantaja sahip değildi (HR 0.94, %95 CI 0.79-1.11; p=0.450). Bununla birlikte, 175 ölüm gerçekleşen SOC + DOS grubunda ise sağ kalıma dair anlamlı avantaj mevcuttu (HR 0.78, %95 CI 0.66–0.93; p=0.006). SOC + ZA + DOS grubunda ise 187 ölüm gerçekleşirken bu grupta da SOC grubuna göre anlamlı sağ kalım avantajı mevcuttu (HR 0.82, %95 CI 0.69–0.97; p=0.022). Zolendronik asitin standart tedavi + Dosetaksel tedavisine eklenmesinin ise genel sağ kalım açısından anlamlı bir fayda sağlamadığı (p:0,592) gösterilmiştir(62).

Bu çalışmanın 2019 yılında yayımlanan bir makalesinde yüksek ve düşük hacimli hastalıklar için Dosetaksel tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Araştırma grubundaki M1 metastatik hastaların uzun dönem takiplerine dayanan bu makalede toplam 830 metastatik hastanın 362'si yüksek hacimli, 468'i de düşük hacimli hastalık olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada Dosetaksel tedavisinin (medyan 59.1 ay OS) tüm metastatik hastalarda standart tedaviye (medyan 43.1 ay OS) göre OS açısından (HR 0.81, 95% CI 0.69–0.95, p:0.009) ve PFS açısından (HR 0.69, 95% CI 0.59–0.81, p<0.001) anlamlı sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Dosetaksel alan yüksek hacimli hastalık grubunda medyan OS 39,9 ay bulunurken bu değer düşük hacimli hastalık grubunda 93,2 ay olarak bulunmuştur. Ancak CHARTED çalışmasının aksine yüksek ve düşük hacimli metastatik alt gruplar arasında Dosetaksel tedavisinin genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık sağladığı gösterilememiştir(p:0,827)(63).

Daha sonra geriye doğru GETUG-AFU 15 ve CHAARTED çalışmalarının verilerini birlikte değerlendiren bir meta analizde her iki çalışmanın verilerinin birleştirilmesiyle elde edilen verilerde ADT ile ADT + Doksetaksel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu(p:0,017)(64).

Hormona duyarlı metastatik prostat kanserli hastalarda kılavuzlarda ADT'ye ek olarak Doksetaksel, Abirateron, Enzalutamid ve Aptalutamid gibi ajanlar önerilmekle birlikte bunların birebir karşılaştırmasını yapan elimizdeki tek araştırma henüz STAMPEDE çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Abirateron PFS açısından daha etkili bir tedavi rejimi gibi görünmekle birlikte OS'de anlamlı bir fayda sağlamamaktadır(HR, 1.16; p:0.40)(65).

Çalışma grubumuzda hepsi tanı anında yüksek hacimli metastatik hastalığa sahip olan hormon duyarlı prostat kanseri hastaları değerlendirildi. Hastaların tamamı ADT ile birlikte en az 6 kür Doksetaksel tedavisi almıştı. Çalışma grubumuzda progresyona kadar geçen median süre  $296 \pm 74,72$  (149-442) gün yani 9,86 ay olarak hesaplanırken ortalama (mean) OS ve sınır değerler  $1217,76$  (987,79-1447,73) gün (ortalama OS 40.56 ay) olarak bulunmuştur. Bu veriler mevcut literatür ile karşılaştırıldığında, CHAARTED çalışmasında Doksetaksel tedavisi almış yüksek hacimli grup için elde edilen medyan sağ kalım 51,2; GETUG-AFU 15 çalışmasında ise 39,8 aydır. Ancak öncesinde lokale herhangi bir tedavi almamış gruplar açısından bakıldığında aynı değerler sırasıyla 52 ve 52.6 aydır. Bu açıdan bakıldığında çalışma grubumuzda elde edilen 40,56 aylık ortalama sağ kalımın literatürde elde edilenlerden düşük olması, çalışma grubumuzun ağırlıklı olarak yoğun metastazlı ve yüksek tümör hacmine sahip olmasına bağlanabilir.

Hormona duyarlı metastatik prostat kanseri hastaları ile ilgili literatürde yer alan yukarıdaki çalışmaların neredeyse tamamı kombine tedavilerin etkinliğine ve düşük hacimli ile yüksek hacimli hasta gruplarının tedaviden gördükleri farklı fayda profillerine odaklanmaktadır. Ancak burada önemli olan bir diğer konu ile bu grupların kendi içerisinde göstermiş oldukları heterojenitedir. Mevcut çalışmamız yüksek hacimli grubu kendi içinde değerlendirmesi ve bu heterojeniteye dikkat çekmesi açısından literatürden farklılaşmaktadır. OS açısından bakıldığında yüksek hacim tanımlamasının kendi başına yeterli olmadığı kolayca anlaşılmaktadır. Örneğin

çalışmamızda PSMA-TV (tüm vücut) değerinde elde edilen 1226,5 cc'lik eşik değerinin üstünde ve altındaki gruplar arasında genel sağ kalım açısından hesaplanan HR:58.62, %95'lik CI 2,55-1344,43 olarak bulunmuştur. Bu bulgu genel hatlarıyla tarif edilen yüksek hacimli hastalık grubu içerisinde standart tedaviye rağmen grubun genelinden daha kötü prognoz gösteren bir alt grubun (vücuttaki toplam tümör hacmi >1226,5 cc olan grup) ayrıştırılabileceğini göstermektedir.

Prostat kanserinin tanı ve takibi açısından yeni bir dönem açan Ga-68 PSMA PET BT özellikle biyokimyasal nüks olgularındaki tanısal üstünlüğü ile öne çıkmaktadır. Amerikan sağlık otoritesi FDA'nın da 2020 sonlarında Ga-68 PSMA PET BT'nin kullanımını onaylarken belirlediği endikasyonlarda ilk sırada biyokimyasal nüks yer almaktadır. Bunun dışında FDA açısından endikasyon dahilindeki bir diğer durum kesin tedaviye aday olan ancak metastaz şüphesi olan hastalardır(47). Her iki başlık da Ga-68 PSMA PET BT'nin klasik görüntüleme ve laboratuvar testlerine üstünlüğünü gösteren birçok çalışmanın bulunduğu alanlar olması açısından da önemlidir. Örneğin Von Eyben ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde Ga-68 PSMA PET BT ile PSA'nın 0,20-0,49 düzeyinde olduğu hasta grubunda %50, 0,50-0,99 olduğu grupta ise %53 oranında tümör odağının saptanabildiği gösterilmiştir. Bu oran artan PSA değerleri ile birlikte yükselmektedir. Genel olarak, yalnızca PSA nüksü söz konusu olan hastalarda Ga-68 PSMA PET, görüntülenen 983 hastanın 799'unda (%81) nüks bölgelerini saptamıştır(66). Bu oranlar Ga-68 PSMA'nın konvansiyonel görüntülemeye üstünlüğünü ortaya koymaktadır.

Aynı meta-analiz, PSMA'nın primer evreleme hastalarında 273 hastanın 203'ünde (%74) odak saptandığını ve havuzlanmış duyarlılığın %70, özgüllüğün ise %84 olarak hesaplandığını belirtmiştir(66). Bu alanda yapılan önemli prospektif çalışmalardan birisi olan proPSMA çalışması küratif tedavi öncesi yüksek riskli PCa hastalarında çekilen Ga-68 PSMA PET BT görüntülerinin etkinliğini incelemiştir. Bu iki kollu randomize çalışmada Ga-68 PSMA PET BT, konvansiyonel görüntülemeye göre %27 (%95 CI 23-31) daha fazla doğruluğa sahip bulunmuş (%92 [88-95] 'e karşı %65 [60-69]; p<0,0001). Ga-68 PSMA PET BT ile karşılaştırıldığında konvansiyonel görüntüleme için daha düşük bir duyarlılık (%38 [24-52] 'e karşı %85 [74-96]) ve özgüllük (%91 [85-97] 'e karşı %98 [95-100]) tespit edilmiş(67).

Avustralya’da 4 merkezde yürütülen bir diğer prospektif çalışmada, klinisyenlerden Ga-68 PSMA PET BT öncesinde yapılan klasik görüntüleme yöntemleri ile tedavi planları alınmış ve ardından Ga-68 PSMA PET BT çekildikten sonraki tedavi planları not edilmiş. Bu iki tedavi şeması arasındaki farklılığı analiz eden çalışmada hastalarında %51’inde Ga-68 PSMA PET BT’nin tedavi planı değişikliğine yol açtığı belirtilmiş. Bunun yanı sıra elde edilen verilerle hastaların prognostik beklentilerinin de değerlendirildiği bu çalışmada Ga-68 PSMA PET BT sonrasında biyokimyasal nüks grubunda %36 hastada primer evreleme grubunda ise %10 hastada daha kötü prognoz beklentisi elde edilmiş(68).

Wong ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir çalışmada Ga-68 PSMA PET BT’nin hastaların %68’inde evreyi değiştirdiği (hastaların %13’inde evre yükselirken %15’inde düşmüş), %18’inde ise tedavi planını değiştirdiği belirtilmiştir(69). Yine evreleme hastalarında yapılan bir diğer önemli çalışmada hastaların Ga-68 PSMA PET BT bulguları cerrahi sonuçlarıyla karşılaştırılmış. Ga-68 PSMA PET BT’nin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri incelenen çalışmada Ga-68 PSMA PET BT’nin negatif prediktif değeri oldukça yüksek çıkmış olup araştırmacılar bu aşamada yapılan Ga-68 PSMA PET BT’nin negatif gelmesinin yüksek oranda güvenilirliğe sahip olduğuna dikkat çekmişlerdir(70). Yine evreleme aşamasında çekilen Ga-68 PSMA PET BT görüntüleri ile cerrahi sonrası elde edilen verileri karşılaştıran bir diğer çalışmada bu modalitenin konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre üstün olduğuna dikkat çekildikten sonra Ga-68 PSMA PET BT’de prostat dışı tutulum saptanmasının cerrahi sonrası başarının düşük olması açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır(71).

Tüm bu verilere karşın literatürdeki çalışmaların çok büyük bölümü konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalara dayandığı için Ga-68 PSMA PET BT’nin evreleme aşamasındaki etkisini sağ kalım gibi alanlarda gösterecek yeterli prospektif çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle evreleme aşamasında Ga-68 PSMA PET BT’nin yeri henüz elde edilen bu verilerle uyumlu değildir(16).

Prostat spesifik membran antijen bazlı görüntülemelerde son yıllarda kullanılmaya başlanan önemli bir parametre de hacim ve metabolizmayı birlikte

değerlendiren TL-PSMA ve PSMA-TV'dir. Bu alanda yapılan ilk çalışmalardan birisi Schmuck ve arkadaşları tarafından 2017'de yayımlandı. Multivaryant analiz sonuçlarında PSMA-TV'nin PSA ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu ancak Gleason skoru ile benzer ilişkinin olmadığı ortaya konmuştur. Benzer bir şekilde TL-PSMA için yapılan multivaryant analizlerde PSA güzeyleri ve Gleason skorları (Gleason 7 ve 8 grupları hariç) TL-PSMA ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın önemli bulgularından birisi, PSA düzeylerinin SUVmax ve SUVmean değerleri ile anlamlı korelasyon göstermemesidir. Çalışmanın bir diğer önemli çıktısı ise görece dar bir grupta olsa da (toplam 10 tedavi hastası) tedavi sonrasında PSA düzeyinde gerçekleşen değişiklikler ile TL-PSMA (r:0.85, p:0.01) ve PSMA-TV(r:0.90, p:0.001) değerlerinin anlamlı düzeyde korelasyon göstermesidir(72).

Volümetrik değişkenlerin PSA ve Gleason skoru ile ilişkisini inceleyen bir diğer önemli çalışma aynı zamanda tedavi yanıtı açısından da konuyu incelemiştir. Bu çalışmada da PSMA-TV ve TL-PSMA'nın PSA ile korele olduğu, TL-PSMA'nı ise farklı Gleason skorlu gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuş. Tedavi yanıtı açısından bakıldığında ise biyokimyasal yanıt ile uyumluluk değerlendirilmiş ve SUVmax, TL-PSMA için sırasıyla %74 ve %87 olarak bulunmuştur. Bu değerler BT bazlı tedavi yanıtı değerlendirmesinden daha yüksek bulunurken araştırmacılar BT-PET arasındaki bu uyumsuzluğun BT'nin limitasyonlarına, kemik kezyonlarına ve küçük lenf nodlarına bağlı olabileceğine dikkat çekmiştir(73).

Primer evreleme aşamasında TL-PSMA ve PSMA-TV'nin kullanıldığı bir diğer alan da metastaz prediksyonudur. Önceki çalışmaların aksine tüm vücut değil primer lezyonun volümetrik verilerine odaklanan bu çalışmalardan birinde Liu ve arkadaşları metastatik grupta SUVmax, TL-PSMA ve PSMA-TV'yi diğer gruptan daha yüksek bulmuşlardır. Ancak istatistiksel olarak SUVmax'ta anlamlı fark saptanmamış TL-PSMA ve PSMA-TV istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(74). Kliniğimizde bu konuda yürütülen bir çalışmada toplam 55 evreleme hastası incelenmiş olup metastatik ve non-metastatik gruplar arasında Ga-68 PSMA PET BT parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı incelenmiştir. Bu çalışmada, TL-PSMA(p:0,002) ve PSMA-TV(p:0,000) değerleri metastatik grupta metastaz olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken

SUV<sub>max</sub>(p:0,46) ve SUV<sub>mean</sub>(p:0,42) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(75).

Galyum-68 PSMA PET BT'den elde edilen hacim bazlı değişkenlerin tedavi başarısını öngörmeye kullanılması, evreleme aşamasında yapılan görüntülemenin kullanılmaya başlandığı görece yeni alanlardan birisidir. Bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğu Lu-177 tedavisi alan hastalarda yürütülen çalışmalardır. Örneğin Seifert ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir çalışmada Lu-177 PSMA tedavisi almış 110 hastanın verileri incelenmiş. Bu çalışmada PSMA-TV ve TL PSMA'ya ek olarak PSMA-TV/SUV<sub>mean</sub> işlemi ile elde edilen PSMA-TLQ(total lesion quotient – toplam lezyon bölümü) de analize dahil edilmiştir. Univaryant analizde lezyon sayısı, PSMA-TV, ve PSMA-TLQ'nun genel sağ kalım açısından prognostik değişkenler olduğu bulunmuş (sırasıyla HR = 1.255, p = 0.009; HR = 1.299, p = 0.005; HR = 1.326, p = 0.002). Yapılan multivaryant analizde ise LDH, ve PSMA-TLQ, sağ kalım üzerinde etkili bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir (sırasıyla HR = 1.632, p = 0.011; HR = 1.239, p = 0.024). Bu çalışmanın sonucunda araştırmacılar PSMA-TLQ'nun, PSMA-TV'den daha güçlü bir prognostik belirteç olduğuna dikkat çekmişlerdir(76).

Ülkemizden Emine Acar ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada Lu-177 PSMA tedavisi alan 19 hastanın PSMA-TV, TL-PSMA, SUV<sub>max</sub>, PSA, ve PERCIST kriterleri genel sağ kalım verisi açısından incelenmiştir. PSMA-TV ve TL-PSMA değerlerinde düşüş olan hastaların sağ kalım verileri düşüş olmayan hastalardan anlamlı derecede farklı (sırasıyla p:0.001, p<0,001) bulunurken PERCIST, SUV<sub>max</sub> ve PSA'ya göre göre yanıtı yanıtı olmayan gruplarda OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır(sırasıyla p:0,232, p:0,140, p:0,206)(77).

En yüksek tutulum gösteren lezyonların PSMA ekspresyonlarını 4 puanlık bir skala üzerinden puanlandıran ve bu puanlama sisteminin genel sağ kalım verisi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada (tüm tedavi grupları için) medyan OS 16.8 (95%CI: 14.9–19.3) olarak bulunurken karaciğer ve üzerinde PSMA tutulumu gösteren lezyonlardan oluşan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük OS tespit edilmiş 15.8 ay (95%CI 13.0–18.1). Buna karşın düşük PSMA tutulumu izlenen hasta gruplarında 22.7 (95%CI: 17.7– 30.7) aylık bir GSS tespit edilmiş (p:0.002)(78).

Literatürde, Ga-68 PSMA PET BT'nin tedavi yanıtını değerlendirmede kullanıldığı bir diğer grup ise Dosetaksel tedavisi alan metastatik PCa hastalarıdır. Kliniğimizde bu alanda yapılan bir çalışmada en az 3 kür Dosetaksel tedavisi almış 16 hasta değerlendirilmiş olup çalışma sonucunda Ga-68 PSMA PET BT görüntüleme sonuçları ile özellikle yanıtlu gruptaki PSA değerleri arasında güçlü bir ilişki olduğuna dikkat çekilmiştir. Ayrıca bu çalışmada PSA düşüşüne rağmen progrese olan hastaların saptanması açısından da Ga-68 PSMA PET BT'nin etkili olduğu vurgulanmıştır(79).

Bu konuda literatürdeki önemli çalışmalardan birisi ülkemizden Duygu Has Şimşek ve arkadaşları tarafından bu yıl içerisinde yayımlanmıştır. mCRPC hastalarının Dosetaksel tedavisine yanıtının ve sağ kalım verilerinin incelendiği çalışmada yapılan univaryant analizde TV-PSMA (p:0,001), TL-PSMA (p:0,001), tedavi öncesi PSA (p:0,012), LDH (p:0,003), Hg (p:0,035) değişkenleri ile PSA cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Ardından yapılan multivaryant analizde ise yüksek TV-PSMA (> 107 cm<sup>3</sup>) (p = 0.04) ve yüksek LDH (> 234 U/L) (p = 0.017) tedavi başarısızlığı açısından(sırasıyla 8,2 kez ve 12,2 kez daha yüksek tedavi başarısızlığı riski) en güçlü prediktörler olarak bulundu(80).

Metastatik hastaların tedavisindeki bir diğer seçenek olan ikinci kuşak antiandrojen tedavilerin değerlendirilmesi konusunda da literatürde çeşitli çalışmalar yer almaktadır. Bu konuda kliniğimizde yapılan bir çalışmada PSMA ekspresyon parametrelerinin, Enzalutamid tedavisine yanıtlu ve yanıtız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka sahip olup olmadığı değerlendirildi. Toplam 34 hastalık çalışma grubunda 24 yanıtlu 12 yanıtız hasta incelendi. Enzalutamid sonrası yanıtlu olan grupta PSMA-TV değerleri yanıtız gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı(p:0,028). Yanıtlu ve yanıtız gruplar arasında ISUP skoru, SUVmax, SUVmean, TL-PSMA, tedavi öncesi PSA değerleri, lokal nüks ya da metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi(81).

Tanı anında yüksek hacimli olan mCSPC olgularına odaklanan çalışmamızda en az 6 kür Dosetaksel tedavisi almış olan 42 hasta değerlendirildi. Ga-68 PSMA PET BT'den elde edilen veriler ile genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamız tarif edilen hasta grubunda Ga-68 PSMA PET BT verileri ile sağ kalım ilişkisini inceleyen ilk çalışma olma özelliğine sahip. Bu açıdan

bakıldığında verilerin çapraz değerlendirmesine olanak verecek literatürler açısından çok geniş bir yelpaze mevcut değil.

Çalışmamızın sonuç değişkenlerinden birisi progresyonsuz sağ kalım süresiydi. Bu kavramı PCWG 2’de belirtilen kriterlere göre belirledik. Çalışmamıza dahil edilen bağımsız değişkenlerin tamamı incelendiğinde yapılan univaryant analizde bazal PSA değeri, nadir PSA değeri, 2. kuşak antiandrojen kullanmış olma durumu, PSMA-TV(primer), TL-PSMA(primer), SUVmax(tüm vücut), PSMA-TV(tüm vücut) ve TL-PSMA(tüm vücut) değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu değişkenler cox regresyon analizi ile multivaryant analize sokulduğunda SUVmax(tüm vücut) progresyonsuz sağ kalım için bağımsız bir negatif prediktör olarak ortaya çıktı. SUVmax(tüm vücut) için eşik değer 17.74 olarak hesaplanırken SUVmax(tüm vücut)>17.74 olan grupta medyan PFS 263±22,62(218,64-307,35) gün yani 8.76 aydı. SUVmax(tüm vücut) <17,74 grubunda ortalama PFS 490±49,15(394,56-587,24)gün yani 16,33 ay olarak hesaplandı. SUVmax(tüm vücut) değişkeni için hesaplanan Hazard Ratio (HR):16,24 olup, %95’lik güven aralığı (CI) 1,18-22,76 olarak bulundu. Elde edilen bu veriye göre çalışma grubunda takip süresi içerisinde SUVmax(tüm vücut) >17,74 olan grupta progresyon gelişme olasılığı SUVmax(tüm vücut) <17.74 olan gruptakinin 16,24 katı olarak bulunmuştur.

Literatürdeki Ga-68 PSMA PET BT’den elde edilen SUV parametreleri ile sağ kalım verilerini karşılaştıran çalışmalardan birisi Kömek ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yayımlanmıştır. 148 hastanın verilerinin incelendiği bu çalışmada en yüksek SUVmax değerinin dalak SUVmax değerine oranından elde edilen değişkenin ölüm riski açısından istatistiksel olarak anlamlı farka sahip olduğu gösterilmiştir(p:0,004)(82). Tedavi içeriği oldukça heterojen olan bu çalışmanın aksine Seifert ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayımlanan bir diğer çalışmada, Lu-177 PSMA tedavisi alan hastaların SUV bazlı değişkenleri ile sağ kalım verileri arasındaki ilişki incelenmiş olup bu ilişkide düşük PSMA tutulumu gösteren lezyon varlığı kötü prognostik prediktör olarak öne çıkmıştır(83). Bu çalışma sonuçları göz önüne alındığında, Lu-177 PSMA’nın sadece yüksek tutulum gösteren hastalarda etkili olabileceği, aksi durumda tedavinin etkili olmasının mümkün olmadığı bilinmektedir(84). Bu nedenle düşük tutulum gösteren hastaların kötü prognozla ilişkili bulunmasının beklenene uygun olduğunu belirtmek gerekir. Her ne kadar

yüksek PSMA tutulumu literatürdeki birçok çalışmada tümör agresivitesi ile ilişkili gösterilse de burada göz önünde tutulması gereken bir diğer konu da tümörün nöroendokrin diferansiyasyonudur. Bu durum PSMA ekspresyonunun baskılanmasına(85) yol açtığı gibi tümörün agresivitesinde artış anlamına gelir ve tedavi yaklaşımında değişiklik gerektirmektedir. Bu nedenle nöroendokrin diferansiyasyon gelişmiş hastalarda düşük PSMA tutulumunun kötü prognozla ilgili olabileceğinin akılda tutulması gerekir.

Zou ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir diğer çalışmada ise TL-PSMA(tüm vücut) ve Gleason skoru PFS açısından prediktif değere sahip değişkenler olarak bulunmuş(86). Ancak çalışma grubunun bileşimi incelendiğinde toplam 59 hastanın 29'unun sadece prostatta tutulum gösterdiği görülmektedir. Bu açıdan bakıldığında hem tümör yükü ve evresi hem de uygulanan tedavi yaklaşımı farklı olan bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki sonuçların farklılığı daha net anlaşılmaktadır.

Tedavi grubu açısından çalışmamız ile benzer içeriğe sahip olan ancak mCRPC olgularını inceleyen bir diğer çalışmada ise yüksek TV-PSMA ( $p = 0.038$ ) ve yüksek yaş ( $p = 0.006$ ) daha kısa "progresyona kadar geçen süre" ile ilişkili bulunmuştur(80). Ancak bu hasta grubunun detayları incelendiğinde çalışma grubunun sadece yüksek hacimli hastalardan oluşmadığı, çalışma grubunda düşük hacimli hastaların da yer aldığı görülmektedir. Ayrıca çalışma grubunda yer alan hastaların neredeyse tamamının daha önce çeşitli lokal/sistemik tedaviler aldığı anlaşılmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda yer alan hastalar ise ilk tedavi olarak ADT + Doseetaksel alan hastalardan oluşmaktaydı, kimi metastatik odaklara uygulanan palyatif radyoterapi haricinde daha önce tedavi almış olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmemişti. Bu farklılıkların iki çalışmanın bulguları arasındaki uyumsuzluğun nedenleri arasında sayılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın primer sonuç değişkeni olan genel sağ kalım açısından yapılan univaryant analizde bazal PSA değeri, nadir PSA değeri, PSMA-TV(primer), TL-PSMA(primer), PSMA-TV(tüm vücut), TL-PSMA(tüm vücut) ve ECOG skoru istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu değişkenler cox regresyon analizi ile multivaryant analize sokulduğunda OS açısından PSMA-TV(primer) ve PSMA-TV(tüm vücut) değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla 0,048 ve 0,011).

Çalışmamızda PSMA-TV(primer) değişkeni için hesaplanan Hazard Ratio (HR):6,31 %95'lik güven aralığı (CI) 1,01-39,18 olarak bulundu. Elde edilen bu veriye göre çalışma grubunda takip süresi içerisinde PSMA-TV(primer) >19,91 cc olan grupta ölüm olayı gelişme olasılığı PSMA-TV(primer) <19,91 olan gruptakinin 6,31 katı olarak bulunmuştur. OS açısından PSMA-TV(primer) değişkeninde belirlenen 19,91 cc'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(0,006). Eşik değerin üstündeki grupta medyan OS  $759 \pm 59,91$ (641,56-876,43) gün yani 25,3 ay olarak hesaplanırken PSMA-TV(primer) <19,91 cc grubunda ortalama OS  $1299,55 \pm 95,25$ (1112,85-1486,26) gün (43,31 ay) olarak hesaplanmıştır.

Örnekleminizde PSMA-TV(tüm vücut) değişkeni için hesaplanan Hazard Ratio (HR):58,62 %95'lik güven aralığı (CI) 2,55-1344,43 olarak bulundu. Elde edilen bu veriye göre çalışma grubunda takip süresi içerisinde PSMA-TV(tüm vücut) >1226,5 cc olan grupta ölüm olayı gelişme olasılığı PSMA-TV(tüm vücut) <1226,5 cc olan gruptakinin 58,26 katıdır. OS açısından PSMA-TV(tüm vücut) değişkeninde belirlenen 1226,5 cc'lik eşik değerin altında ve üstündeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(0,006). Eşik değerin üstündeki grupta OS  $519 \pm 61,66$ (398,13-639,86) gün yani 17,32 ay olarak hesaplanırken PSMA-TV(tüm vücut) <1226,5 grubunda ortalama OS  $1364,34 \pm 135,91$ (1097,95-1630,72) gün (45,47 ay) olarak hesaplandı.

Literatürdeki çalışmalardan birçoğu tüm vücut tümör hacmine odaklanırken primer tümör hacminin prediktif değeri olup olmadığı konusunda tartışma mevcuttur. Düşük Gleason skorlu gruplarda primer tümör hacminin sağ kalıma etkisi olmadığı ya da sağ kalım verisi ile paralellik göstermediği çalışmalarda gösterilmiştir(87,88). Ancak hastalığın Gleason skoru yükseldiğinde özellikle orta ve yüksek riskli lokal hastalıklarda sağ kalım ile tümör hacmi arasında anlamlı ilişki olduğu patoloji preparatları üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur(88,89). Örneğin Knoedler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 13687 hasta ortalama 9.4 yıl

boyunca takip edilmiş ve primer tümör hacminin ölüm riski ile ilişkili olduğu (HR 1.29; P<0.0001) gösterilmiştir(90).

Burada önemli noktalardan birisi tümör hacminin nasıl ölçüldüğüdür. Literatürde primer tümör hacminin sağ kalım verileri açısından bir prediktör olmadığını belirten çalışmaların büyük çoğunluğu patoloji raporlarında yer verilen vizüel değerlendirmeye dayanırken(91) istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin gösterildiği çalışmalarda genelde bilgisayar bazlı yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir(88,90). Bu nedenle primer tümör hacminin değerlendirmesinde yeterli doğruluğa sahip olmayan vizüel değerlendirme gibi yöntemlerle yapılan çalışmalara bir kuşku payı koymak gerekir. Bizim çalışmamızda en yüksek PSMA tutulum odağını baz alan ve bunun üzerinden belirlenen PSMA tutulum alanlarını bağımsız vokseller olarak hesaplayan bilgisayar algoritmaları kullanılmış olduğu için geçmiş literatürde görülen sorunların çalışmamız açısından sınırlayıcı olmadığını söyleyebiliriz.

Hastaların tümör yükü ile sağ kalım arasında ters bir ilişki olduğu uzun süredir bilinen temel bir olgudur. Ga-68 PSMA PET BT sayesinde tüm vücut tümör yükünü hesaplamaya yarayan PSMA-TV(tüm vücut) parametresi bu açıdan tümör biyolojisine dair temel bilgimizi destekleyen ve kullanılabilir kılan sonuçlar sunmuştur. Özellikle daha önce tedavi almamış evreleme hastalarında çalışma grubumuzdaki gibi tedavi açısından da homojenizasyon sağlandığında bazaldeki tüm vücut tümör yükünün OS açısından bağımsız bir prediktör olduğu görülmektedir. Elde edilen Hazard Ratio'lar açısından da bakıldığında PSMA-TV(tüm vücut), PSMA-TV(primer)'den çok daha güçlü bir prediktördür.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde Duygu Has Şimşek ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir çalışmada PSMA-TV'nin yanı sıra TL-PSMA, yaş ve LDH da bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır(80). LDH değerlerinin birer değişken olarak eklenmediği çalışmamızda bu durum bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. İki çalışma arasında en dikkat ekici farklılık ise TL-PSMA'nın bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamış olmasıdır. Bu durumun, yaygın kemik metastazı olan ve hafif-orta düzeyde PSMA tutulumu gösteren 3 hastanın ölen hastalar grubunda olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda sadece 42 hasta olması ve

karşılaştırılan çalışmada 52 hasta olması, çalışmaların gücünü azaltan önemli bir sınırlayıcı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları açısından önemli olan bir bulgu, çok yüksek hacime sahip hasta grubunda ADT + Dosetaksel tedavisine rağmen sağkalımın kötü olduğudur. Bu veri daha önce yürütülmüş olan CHARTED gibi prospektif çalışmalara ters düşmektedir. Bu çalışmalarda konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine dayanan düşük-yüksek hacimli hastalık tanımlamaları yapılmış olup yüksek hacimli hastalık, hastalığın hacminden ziyade yaygınlığını tarif eden bir kriter olarak tanımlanmıştır. CHARTED çalışmasının temel çıktılarından birisi yüksek hacimli hastalıkta düşük hacimli hastalıkla karşılaştırıldığında ADT'ye Dosetaksel eklenmesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sağ kalım faydası sağladığını göstermesidir. Ancak bizim çalışmamız, yüksek hacimli hastalık grubunun da homojen bir hasta grubu gibi değerlendirilmesinin uygun bir yaklaşım olmadığını, çok yüksek hacimli hastalık grubunda sağ kalımın Dosetaksel tedavisine rağmen belirgin daha kötü olduğunu göstermektedir. Yeni prospektif çalışmalar ve daha geniş serilerle desteklenmesi gereken bu veri aynı zamanda farklı tedavi alternatiflerinin bu grupta göz önünde bulundurulması gerektiğine de işaret etmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Galyum-68 PSMA PET BT PCa hastalarının primer evrelemesinde güvenle kullanılacak etkili bir görüntüleme modalitesidir. Güncel literatürün de gösterdiği gibi duyarlılık ve özgüllük açısından lenfatik ve uzak organ metastazlarını göstermede konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine üstündür.

Galyum-68 PSMA PET BT'den elde edilen metabolik veriler PFS ve OS açısından prediktif değere sahiptir. PFS açısından SUVmax(tüm vücut) OS açısından ise PSMA-TV(primer) ve PSMA-TV(tüm vücut) değişkenleri prediktif değere sahiptir. Genel sağ kalım açısından PSMA-TV(tüm vücut) değişkeni, PSMA-TV(primer) değişkeninden çok daha güçlü bir negatif prediktördür.

Kombine tedavi uygulanan tanı anında metastatik, yüksek hacimli, mCSPC hastalarının kendi içinde heterojen bir grup olduğunun göz önünde bulundurulması

gerekir. Özellikle çok yüksek tümör yüküne sahip hasta grubunun mevcut tedavilerden daha az fayda görebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu bağlamda, hasta grubu sınıflandırılırken konvansiyonel yöntemlere dayanan ve hastalık yaygınlığı üzerine kurulmuğ olan dğk-yüksek hacimli hastalık tanımlamaları yetersiz kalmaktadır. Ga-68 PSMA PET BT gibi daha yüksek tanısal doğruluğa sahip ve tümör yükünü gösterme konusunda bağarılı görüntüleme modalitelerini temel alan sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesi hastalar açısından daha yüksek fayda sağlayabilir.



## KAYNAKLAR

1. Bernard B, Burnett C, Sweeney CJ, Rider JR, Sridhar SS. Impact of age at diagnosis of de novo metastatic prostate cancer on survival. *Cancer*. 2020;126(5):986–93.
2. Sweeney CJ, Yu-Hui Chen, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, vd. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(20):737–46.
3. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, editörler. Elsevier; 2020.
4. Mydlo JH, Godec CJ. *Prostate Cancer: Science and Clinical Practice*. Second Edi. Mydlo JH, Godec CJ, editörler. Elsevier. 2015. 1–652 s.
5. Batson O V. The Function Of The Vertebral Veins And Their Role In The Spread Of Metastases. *Clin Orthop Relat Res*. 1940;112(1):138–49.
6. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968;49(3):347–57.
7. Bhavsar A, Verma S. Anatomic Imaging of the Prostate. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
8. 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>
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
10. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–57.

11. Kutnar K, Marušič D, Pisanski T. Rubin's Pathology. C. 2, Art of Discrete and Applied Mathematics. 2020. I.
12. T.C. Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 [Internet]. İltis H, Keskinlik B, editörler. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın; 2018. 1–64 s. Available at: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2015.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf)
13. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012;30(2):143–8.
14. Tan DSW, Mok TSK, Rebbeck TR. Cancer genomics: Diversity and disparity across ethnicity and geography. *J Clin Oncol.* 2016;34(1):91–101.
15. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: Age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol.* 2012;4(1):1–11.
16. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, van den Bergh R, Bolla M, van Casteren N, vd. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol.* 2020;(April):1–182.
17. Ertoy Baydar D. Prostat Kanser Patolojisi. *Türk Radyoloji Semin.* 2017;5:370–82.
18. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J. The histology and prognosis of prostatic cancer. *J Urol* [Internet]. 1967;97(2):331–7. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)63039-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)63039-8)
19. Gleason DF, Mellinger GT, Ardvig LJ. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58–64.
20. Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. *J Urol* [Internet]. 2010;183(2):433–40. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.046>
21. Barakzai MA. Prostatic adenocarcinoma: A grading from gleason to the new

- grade-group system: A historical and critical review. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(3):661–6.
22. 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;40(2):244–52.
  23. 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.
  24. Carroll PR, J. Kellogg Parsons, Andriole G, Robert R. Bahnson, Sigrid Carlsson, Castle EP, vd. NCCN Guidelines Version 2.2019 Prostate Cancer Early Detection. American Cancer Society. 2019. 1–62 s.
  25. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, vd. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol [Internet].* 1994;151(5):1283–90. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35233-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35233-3)
  26. Ian M. Thompson, Pauler DK, Goodman PJ, Catherine M. Tangen, Lucia MS, Parnes HL, vd. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239–46.
  27. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, vd. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2018;16(2):149–54.
  28. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, vd. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993;42(4):365–74.
  29. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN,

- Bangma CH, vd. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen-Driven Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2010;57(1):79–85.
30. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, vd. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: A randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int*. 2013;112(7):925–9.
  31. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, vd. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8(14):23322–36.
  32. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8. Amin MB, editör. *Radiation Therapy for Head and Neck Cancers: A Case-Based Review*. Chicago: Springer; 2017. 1–1024 s.
  33. D’Amico A V., Whittington R, Bruce Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick GA, vd. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc*. 1998;280(11):969–74.
  34. Harisinghani MG, Barentsz J, F. Hahn P, M. Deserno W, Tabatabaei S, van de Kaa CH. Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer Mukesh. *N Engl J Med*. 2015;348(25):687–96.
  35. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, vd. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63(4):387–95.
  36. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* [Internet]. 2018;36(4):519–27. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2182-1>
  37. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels JP, vd. One-step

- TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): Toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *Prostate*. 2014;74(5):469–77.
38. 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(11):1503–13.
  39. Hicks RJ, Murphy DG, Williams SG. Seduction by sensitivity: Reality, illusion, or delusion? The challenge of assessing outcomes after PSMA imaging selection of patients for treatment. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1969–71.
  40. Hofman MS, Murphy DG, Williams SG, Nzenza T, Herschtal A, De Abreu Lourenco R, vd. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int*. 2018;122(5):783–93.
  41. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, vd. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. NCCN. 2021. 1–178 s.
  42. Kyriakopoulos CE, Chen Y, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, vd. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer : Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080–7.
  43. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, vd. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3984–90.
  44. Pagliaruloa V, Bracardab S, Eisenbergerc MA, Mottetd N, Schrödere FH, Sternbergf CN, vd. Contemporary Role of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2012;61(1):11–25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.p>

df

45. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, vd. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1626–38.
46. Demirci E, Kabasakal L, Şahin EO, Akgün E, Gültekin MH, Doğanca T, vd. Can suvmax values of ga68 PSMA PET CT scan predict the clinically significant prostate cancer. *Nucl Med Communi*. 2018;40(1):86–91.
47. FDA. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Approval Letter. 2020. s. 0–13.
48. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, vd. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56(5):668–74.
49. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, vd. 68Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8):1284–94.
50. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, vd. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):197–209.
51. Morigi JJ, Stricker PD, Van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, vd. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185–90.
52. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, vd. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [68Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J*

- Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(3):397–403.
53. Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med*. 2020;61(5):678–82.
  54. Annunziata S, Pizzuto DA, Treglia G. Diagnostic performance of pet imaging using different radiopharmaceuticals in prostate cancer according to published meta-analyses. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):1–14.
  55. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, vd. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *C. 26, Journal of Clinical Oncology*. 2008. s. 1148–59.
  56. Hayran M, Hayran M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. Omega Araştırma. Ankara; 2011. 385 s.
  57. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, vd. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the docetaxel era: Data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*. 2015;67(6):1028–38.
  58. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: Identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*. 2003;169(1):164–9.
  59. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, vd. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol*. 2015;68(2):196–204.
  60. Gravis G, Karim Fizazi, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, vd. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:149–58.

61. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, vd. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 01 Şubat 2016;17(2):243–56.
62. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, vd. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1163–77.
63. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, vd. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- And high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1992–2003.
64. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, vd. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol.* 01 Haziran 2018;73(6):847–55.
65. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, vd. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: Directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1235–48.
66. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68 Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus [Internet].* 2018;4(5):686–93. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.002>
67. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, vd. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a

- prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10231):1208–16. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)
68. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, vd. The impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an australian prospective multicenter study. *J Nucl Med*. 2018;59(1):82–8.
  69. Wong HS, Leung J, Bartholomeusz D, Sutherland P, Le H, Nottage M, vd. Comparative study between 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging in the initial staging of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018;62(6):816–22.
  70. Kopp J, Kopp D, Bernhardt E, Manka L, Beck A, Gerullis H, vd. 68Ga-PSMA PET/CT based primary staging and histological correlation after extended pelvic lymph node dissection at radical prostatectomy. *World J Urol* [Internet]. 2020;38(12):3085–90. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03131-0>
  71. Nandurkar R, Leeuwen P Van, Stricker P, Woo H, Kooner R, Yuen C, vd. Ga-HBEDD PSMA-11 PET / CT staging prior to radical prostatectomy in prostate cancer patients : Diagnostic and predictive value for the biochemical response to surgery. *Br J Radiol*. 2019;92(1095).
  72. Schmuck S, Von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester HJ, vd. 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(12):1962–8.
  73. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bäuerle T, Goetz TI, Beck M, vd. 68Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1862–72.
  74. Liu C, Liu T, Zhang N, Liu Y, Li N, Du P, vd. 68Ga-PSMA-617 PET/CT: a promising new technique for predicting risk stratification and metastatic risk of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;

75. Karyagar SS, Karyagar S, Guven O. Correlations of the 68 Ga-PSMA PET/CT derived primary prostate tumor PSMA expression parameters and metastatic patterns in patients with Gleason Score >7 prostate cancer. *Hell J Nucl Med.* 2020;23(2):120–4.
76. Seifert R, Kessel K, Schlack K, Weber M, Herrmann K, Spanke M, vd. PSMA PET total tumor volume predicts outcome of patients with advanced prostate cancer receiving [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy in a bicentric analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(4):1200–10.
77. Acar E, Özdoğan Ö, Aksu A, Derebek E, Bekiş R, Kaya GÇ. The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of Lu-177 PSMA I&T therapy response and survival. *Ann Nucl Med.* 2019;33(9):681–8.
78. Vlachostergios PJ, Niaz MJ, Sun M, Mosallaie SA, Thomas C, Christos PJ, vd. Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake and Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2021;11(February):1–8.
79. Özülker T, Özülker 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 Española Med Nucl e Imagen Mol (English Ed [Internet].* 2020;39(5):292–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnie.2020.01.004>
80. Simsek DH, Kuyumcu S, Karadogan S, Oflas M, Isik EG, Ozkan ZG, vd. Can PSMA - based tumor burden predict response to docetaxel treatment in metastatic castration - resistant prostate cancer ? *Ann Nucl Med [Internet].* 2021;35(6):680–90. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01610-x>
81. Karyagar S, Güven O, Karyagar SS, Arici S, Selvi O, Geredeli Ç, vd. Can 68Ga-PSMA PET/CT-derived prostate-specific membrane antigen expression parameters predict prostate-specific antigen response to enzalutamide treatment? *Nucl Med Commun.* 2021;
82. Komek H, Can C, Yilmaz U, Altindag S. Prognostic value of 68 Ga PSMA I&T PET/CT SUV parameters on survival outcome in advanced prostat cancer. *Ann Nucl Med [Internet].* 2018;32(8):542–52. Available at:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12149-018-1277-5>

83. Seifert R, Seitzer K, Herrmann K, Kessel K, Schäfers M, Kleesiek J, vd. Analysis of PSMA expression and outcome in patients with advanced Prostate Cancer receiving <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. *Theranostics*. 2020;10(17):7812–20.
84. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, vd. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. Şubat 2021; Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621002373>
85. Bakht MK, Derecichei I, Li Y, Ferraiuolo RM, Dunning M, Oh SW, vd. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(2):131–46.
86. Zou Q, Jiao J, Zou M hong, Li M zhao, Yang T, Xu L, vd. Semi-automatic evaluation of baseline whole-body tumor burden as an imaging biomarker of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT in newly diagnosed prostate cancer. *Abdom Radiol* [Internet]. 2020;45(12):4202–13. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02745-7>
87. Merrill MM, Lane BR, Reuther AM, Zhou M, Magi-Galluzzi C, Klein EA. Tumor Volume Does Not Predict for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in Patients with Surgical Gleason Score 6 or Less Prostate Cancer. *Urology*. 2007;70(2):294–8.
88. Brooks JD, Tibshirani R, Ferrari M, Presti Jr. JC, Gill H, King CR. The Impact of Tumor Volume on Outcomes after Radical Prostatectomy: Implications for Prostate Cancer Screening. *Open Prost Cancer J*. 2014;1(1):1–8.
89. Chung BI, Tarin T V., Ferrari M, Brooks JD. Comparison of prostate cancer tumor volume and percent cancer in prediction of biochemical recurrence and cancer specific survival. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2011;29(3):314–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.06.017>

90. Knoedler JJ, Karnes RJ, Thompson RH, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Boorjian SA. The association of tumor volume with mortality following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2014;17(2):144–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/pcan.2013.61>
91. Porten SP, Cooperberg MR, Carroll PR. The independent value of tumour volume in a contemporary cohort of men treated with radical prostatectomy for clinically localized disease. *BJU Int*. 2010;105(4):472–5.



