

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA PRİMER EVRELEMEDE
VE NÜKS HASTALIĞIN SAPTANMASINDA ⁶⁸GA-PSMA PET-
BT'NİN YERİ**

Dr. ELİF NESLİHAN AKDEMİR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2017**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA PRİMER EVRELEMEDE
VE NÜKS HASTALIĞIN SAPTANMASINDA ⁶⁸GA- PSMA PET-
BT'NİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ELİF NESLİHAN AKDEMİR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MURAT TUNCEL

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşum, çalışma ve sonuçlandırma aşamalarında değerli katkı ve emeklerinden dolayı en başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Murat Tuncel'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin analiz ve sonuçlandırma kısımlarındaki destekleri için Prof. Dr. Meltem ağlar Tuncalı ve Doç. Dr. Erdem Karabulut'a teşekkür ederim. Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince her birinden çok şey öğrendiğim başta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Pınar Özgen Kıratlı olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Belkıs Erbaş, , Prof. Dr. Meltem ağlar Tuncalı, Prof. Dr. Ömer Uğur, Prof. Dr. Eser Lay Ergün, Doç. Dr. M. Fani Bozkurt ve Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber alıştığım Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim görevlisi ve araştırma görevlisi tüm arkadaşlarıma, tüm teknik ve idari personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili aileme ve yakın arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Elif Neslihan Akdemir, Prostat Kanserli Hastalarda Primer Evrelemede ve Nüks Hastalığın Saptanmasında Ga-68 PSMA PET-BT' nin Yeri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Prostat- spesifik membran antijeni (PSMA) prostat kanserli hücrelerde yüksek düzeyde sentezlenen bir yüzey proteinidir. Son dönemde PSMA ligandının ⁶⁸Ga ile işaretlenerek ajanın PET görüntülemeye kullanılmasıyla prostat kanserinin tanısında ve takibinde önemli bir yol alınmıştır. Bu çalışmada ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT' nin, başarısını etkileyen klinik değişkenler ve tetkiğin tedavi kararı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda, Temmuz 2014 – Haziran 2016 tarihleri arasında primer ya da nüks prostat kanseri nedeniyle ⁶⁸Ga- PSMA PET-BT çekimi gerçekleştirilen 170 prostat kanserli hastanın (49 primer evreleme, 121yeniden evreleme-biyokimyasal nüks) verileri prospektif olarak incelendi. ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT sonuçlarına triger PSA, PSA kinetikleri (ikilenme zamanı (PSAdt), hızı (PSAv)), Gleason skoru (GS) ve Androjen blokaj tedavisi (ABT) gibi faktörlerin etkileri incelendi. Çok değişkenli analizde klinik parametreler (GS, PSA, PSA kinetikleri) ile PET görüntülemenin kantitatif parametreleri (maksimum boyut (MB), SUVmaks, metabolik tümör hacmi (MTV) ve tümör indeksi (TI)) arasındaki korelasyona bakıldı. Son olarak ⁶⁸Ga- PSMA PET-BT ile görüntülemenin tedavi kararındaki etkisi incelendi. Yeniden evreleme hastalarında, PET tutulumu olan ve olmayan hasta grupları arasında, PSA seviyesi, PSA kinetikleri ve GS açısından anlamlı farklılık gözlenirken, evreleme hastalarında iki grup arasında farklılık izlenmedi. Yeniden evreleme hastalarında PET'de pozitif bulgu saptama oranları, yüksek triger PSA, PSAv & GS ve düşük PSAdt olanlarda daha yüksek olarak bulundu. ABT alan hastalarda deteksiyon oranı anlamlı olarak yüksekti (p:0,001). Çok değişkenli analizde, yeniden evreleme hastalarında PET görüntülemeden elde edilen kantitatif parametreler ile PSA, PSA kinetikleri ve GS ile anlamlı korelasyon elde edildi. Evreleme grubunda ise GS ve PSA ile SUVmaks, MTV ve TI arasında anlamlı korelasyon vardı. Yeniden evreleme hastalarında, hastalık yaygınlığı PSAv ile anlamlı ilişkili bulunurken (p:0,01), evreleme hastalarında GS ile anlamlı ilişkisi olduğu görüldü (p: 0,002). ROC analizlerinde PSA, PSAdt ve PSAv için kesim değerleri sırasıyla 0,5 ng/ml, 8,65 ay, 2,25 ng/ml/yıl olarak bulundu.

Evreleme hastalarının 43' ünde (%87,7) ve nüks hastalarının 72' sinde (% 59,5) ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT' de konvansiyonel görüntülemeye saptanmayan lezyon saptadı. Hastaların 60' ında (% 35.2), ⁶⁸Ga- PSMA PET-BT görüntülemenin ardından tedavi değişikliğine gidildiği, görüldü. Sonuç olarak çalışmamız ⁶⁸Ga- PSMA PET-BT'nin prostat kanseri tanı ve takibinde konvansiyonel yöntemlere kıyasla tedavi kararını etkileyen, etkin bir yöntem olduğunu ve başarısının PSA kinetikleri, gleason skor ve aldığı hormon tedavisi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: PET-BT, prostat kanseri, PSMA, biyokimyasal rekürrens, androjen baskılayıcı tedavi, PSA, PSA kinetikleri

ABSTRACT

Elif Neslihan Akdemir, The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in primer staging and recurrence of prostate cancer, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Ankara 2017. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a cell surface protein which shows high expression in prostate carcinoma cells. Recently introduced ⁶⁸Ga labelled PSMA ligands has made tremendous advances in prostate cancer imaging. The aim of this study was to analyse clinical variables that could influence the diagnostic accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT and investigate the clinical impact of this imaging modality on patients' management. We performed a prospective analysis in 170 patients suffering from prostate cancer (49 staging, 121 restaging-biochemical recurrence) who underwent ⁶⁸Ga-PSMA-ligand PET/CT between July 2014 to June 2016 at our department. Influence of clinical variables like prostate-specific antigen (PSA) level, PSA kinetics (doubling time (dt), velocity(v)), Gleason score (GSC), and androgen deprivation therapy (ADT) on the results of ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT were investigated. In multivariate analysis correlation between clinical features(GSC, PSA, PSA kinetics) and quantitative parameters of PET imaging (maximum lesion size (MLS), SUVmax, metabolic tumor volume (MTV), tumor index (TI)) were evaluated. Finally, we analyzed clinical impact of PSMA-imaging on the patient management. In patients with biochemical recurrence, PSA level, PSA kinetics and GSC were significantly different between PET-positive patients and PET-negative patients. PET-positive patients had higher PSA,GSC,PSAv and lower PSA_{dt} in this patient group. There was no difference between the two groups in patients referred for staging. Patients who received ADT had higher rate of PET positivity (p:0.001). In multivariate analysis, SUVmax, MLS, MTV, TI was correlated with PSA, PSA_v and GSC in patients with biochemical recurrence. In staging group, there was a significant correlation between GSC, PSA and SUVmax, MTV and TI. Disease extent was positively correlated with PSA_v in patients with biochemical recurrence(p:0,01) and with GSC in newly diagnosed group (p: 0.002). ROC analysis showed that PSA 0.5 ng/mL, PSA_{dt} 8.65 months and PSA_v 2.25 ng/mL/yr were optimal cut-off values in patients with biochemical recurrence. ⁶⁸Ga-PSMA-ligand PET/CT detected additional

lesions in 43 (87,7 %) of primer staging group and 72 (59,5 %) of patients with biochemical recurrence who would have been missed using conventional morphological criteria. In 60 patient (35.2 %) therapy was changed based on ^{68}Ga -PSMA-PET examination. In conclusion, ^{68}Ga -PSMA-ligand PET/CT has been found to be more accurate than conventional imaging for diagnosis & follow-up of prostate cancer and significantly influenced patient management. The success of the modality was influenced by PSA kinetics, GSC and ADT.

Keywords: PET/CT, prostate cancer, PSMA, biochemical recurrence, androgen deprivation therapy, PSA, PSA kinetics.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostatın Anatomisi	3
2.1.1. Prostatın vasküler dolaşımı	5
2.1.2. Prostatın lenf sistemi	5
2.1.3. Prostatın sinir innervasyonu	6
2.2. Prostat Kanseri	6
2.2.1. İnsidans	6
2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.2.3. Tanı Yöntemleri	7
2.2.4. Evreleme	10
2.2.5. Risk Sınıflaması ve Tedavi Yaklaşımları[56]	15
2.2.6. Görüntüleme	20
2.3. PET BT Görüntüleme	21
2.3.1. PET BT görüntüleme sistemi	22
2.3.2. FDG PET	23
2.3.3. Kolin analogları	24
2.3.4. ¹¹ C-Asetat	27
2.3.5. ¹¹ C-Metionin	28
2.3.6. ¹⁸ F-florid [17]	28
2.3.7. ⁶⁸ Ga-PSMA	29
3. BİREYLER VE YÖNTEM	35

3.1. Hastalar	35
3.2. PET BT görüntüleme	37
3.2.1. Hasta hazırlığı	37
3.2.2. Radyofarmasötik hazırlığı	38
3.2.3. Görüntüleme protokolü	38
3.3. Ga-68 PSMA PET/ BT de Veri Analizi	38
3.3.1. Görsel Değerlendirme	38
3.3.2. Semikantitatif Analiz	39
3.3.3. Klinik Etkiyi Değerlendirme	39
3.4. İstatiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1. Fizyolojik Tutulumlar	41
4.2. ⁶⁸ Ga-PSMA PET-BT Bulguları	42
4.3. ⁶⁸ Ga PSMA PET-BT ile Hastaların Klinik Parametrelerinin Kıyaslanması	44
4.4. ⁶⁸ Ga PSMA PET-BT Bulguları ile ABT Arasındaki İlişki	44
4.5. ⁶⁸ Ga PSMA PET-BT Parametreleri ile Klinik Parametreler Arasında Korelasyon	46
4.6. Klinik Parametreler ile Hastalık Yaygınlığı Arasında İlişki	48
4.7. Klinik Parametreler ile ⁶⁸ GaPSMA PET-BT’de Pozitiflik Arasında Farklı Eşik Değerler Arasındaki İlişki	49
4.8. ⁶⁸ GaPSMA PET-BT ile Konvansiyonel Görüntülemeler Arasında Kıyaslama	53
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	66

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABT	: Androjen baskılama tedavisi
Adp	: Adapted
ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
AUC	: Area under curve (eğri altında kalan alan).
BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EBRT	: Eksternal beam radyoterapi
FDA	: Food and Drug Administration
FDG	: Florodeoksiglukoz
⁶⁸Ga-DOTANOC	: Ga-68 işaretli[1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasetik asit]-1-Nal3-oktreotit)
GMP	: Good manufacturing practice
GS	: Gleason skoru
KeV	: Kiloelektronvolt
KS	: Kemik sintigrafisi
LN	: Lenf nodu
^{99m}Tc-MDP	: Tc-99m Perteknetat işaretli Metilen Difosfonat
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mpMRG	: Multiparametrik MRG
mGluR3	: metabotropik glutamat reseptörü 3
MS	: Multipl skleroz
MTV	: Metabolik volüm
NAAG	: N-asetil-aspartil-glutamat
NAALADaz	: N-asetil-alfa bağlı asedik dipeptidaz
¹⁸F- NaF	: F-18 işaretli Sodyum florid
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NPD	: Negatif prediktif değer
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PIRADS	: The Prostate Imaging Reporting and Data System
PLND	: Pelvik lenf nodu diseksiyonu

PPD	: Pozitif prediktif değer
PRM	: Parmakla rektal muayene
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAdt	: PSA ikilenme zamanı
PSAv	: PSA yükselme hızı
PSAD	: PSA dansitesi
PSMA	: Prostat spesifik membran antijeni
RNA	: Ribonükleik asit
ROI	: Region of interest (Bölgesel İlgi Alanı)
RP	: Radikal prostatektomi
SVİ	: Seminal vezikül invazyonu
SUV	: Standart Tutulum Değeri
SUVmax bw	: Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan maksimum standart tutulum değeri
SUVmeanbw	: Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan ortalama standart tutulum değeri
SUVpeak	: Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan, SUVmax ölçülen alan merkez alınarak çizilen, önceden belirlenmiş boyuttaki ROI içerisindeki ortalama standart tutulum değeri
TOF	: Time of flight
TUR-P	: Transüretral prostatektomi
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TI	: Tümör indeksi
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviyole

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Prostatın zonal anatomisi	5
Şekil 2.2. Dr. Gleason' un derecelendirme sistemi.	10
Şekil 2.3. T2a (a), T2b (b) ve T2c (c) tümörler	11
Şekil 2.4. T3a tümör	12
Şekil 2.5. N1 lenf nodu metastazı	12
Şekil 2.6. M1a hastalık	13
Şekil 2.7. Prostat kanserinde uzak metastaz dağılımı	15
Şekil 2.8. Gleason skoru 8 olan bir prostat kanseri hastasında prostat sağ lobunda patolojik ¹⁸ F-FDG tutulumu	24
Şekil 2.9. 66 yaşında, az farklılaşmış prostat kanserli (GS 7, 3+4, PSA: 6,3 ng/ml) hastaya ait radikal prostatektomi öncesi PET (A), BT (B), PET-BT (C) ve kemik sintigrafisi görüntüleri (D,E).	26
Şekil 2.10. ¹⁸ F florokolin PET ve PET-BT'de tutulum gösteren pelvik lenf nodları	27
Şekil 2.11. Aynı hastaya ait yakın zaman aralıklarında çekilmiş kemik sintigrafisi (A) ve ¹⁸ F-NaF (B) görüntüleri	29
Şekil 2.12. PSMA' nın şematik görünümü.	30
Şekil 4.1. Yeniden evreleme hastalarında Triger PSA ve PSAv' ye ait ROC eğrileri.	50
Şekil 4.2. Yeniden evreleme hastalarında PSAdt' ye ait ROC eğrisi.	50
Şekil 4.3. Yeniden evreleme hastalarında, PSA ve kinetiklerinin, önceki çalışmalarda belirlenmiş değerlerinde hastalık saptama oranları.	52
Şekil 4.4. 75 yaşında rekürren prostat kanserli hastada intramedüller alanda patolojik tutulum	55
Şekil 4.5. 70 yaşında prostat kanserli (GS:7) hastaya ait PET-BT görüntüleri.	56
Şekil 4.6. 76 yaşında PSA rekürrensi izlenen hastada ⁶⁸ Ga-PSMA PET BT görüntülerinde sol supraklaviküler bölge lenf nodunda patolojik tutulum.	57

Şekil 4.7. 76 yaşında yeni tanı prostat kanseri (GS: 7, PSA: 8,3) hastasına ait kemik sintigrafisi (A), SPECT BT (B) ve PET-BT (C, D ve E) görüntüleri

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Düşük PSA seviyelerinde Prostat kanseri riski	8
Tablo 2.2. Prostat kanserinde pelvik lenf nodlarına metastaz oranları	13
Tablo 2.3. Prostat kanserinde uzak metastaz oranları	15
Tablo 2.4. Prostat kanseri risk sınıflaması	16
Tablo 2.5. Çok düşük riskli prostat kanserinde tedavi algoritması	17
Tablo 2.6. Düşük riskli prostat kanserinde tedavi algoritması	17
Tablo 2.7. Orta riskli prostat kanserinde tedavi algoritması	18
Tablo 2.8. Yüksek risk gruplarında tedavi algoritması	19
Tablo 2.9. Tümör hacmi ve gleason skoruna göre mpMRG' nin kanser saptama oranları	20
Tablo 3.1. Hasta karakteristikleri	36
Tablo 3.2. Nüks hastalarda tedavi grupları. RP: Radikal prostatektomi, RT: Radyoterapi, HT: Hormonoterapi, KT: Kemoterapi	37
Tablo 4.1. Vücuttaki değişik organ/bölgelerde fizyolojik Ga-68 PSMA tutulumları	41
Tablo 4.2. Hastalık bölgelerine göre evreleme ve yeniden evreleme hastalarının dağılımı	43
Tablo 4.3. Yeniden evreleme hastalarında PET tutulumuna göre Gleason Skoru, PSA ve kinetiklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.4. Evreleme hastalarında PET tutulumuna göre Gleason Skoru, PSA ve kinetiklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.5. Yeniden evreleme hastalarında PET sırasında hormon tedavisi altında olup olmama durumuna göre PSA, PSA kinetikleri ve PET-BT kantitatif ölçümlerinin kıyaslaması	45
Tablo 4.6. Yeniden evreleme hastalarında hormon tedavisi alıp almama durumuna göre PSA, PSA kinetikleri ve PET-BT kantitatif ölçümlerinin kıyaslaması	46
Tablo 4.7. Yeniden evreleme hastalarında Sperman korelasyon katsayıları	47
Tablo 4.8. Evreleme hastalarında Sperman korelasyon katsayıları	47

Tablo 4.9. Yeniden evreleme hastalarında PSA ve kinetikleri ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki	48
Tablo 4.10. Evreleme hastalarında gleason skorları ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki	49
Tablo 4.11. PSA ve PSA kinetiklerinin PET tutulumuyla ilişkisine ait ROC analiz sonuçları	51
Tablo 4.12. Yeniden evreleme hastalarında, PSA ve kinetiklerinin, önceki çalışmalarda belirlenmiş değerlerinde duyarlılık ve özgüllükleri	51
Tablo 4.13. Etki skorları ve hasta dağılımları	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri Avrupa’da ve Amerika Birleşik Devletleri’nde erkeklerde en sık izlenen malignitedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 2014 yılı itibariyle 233,000 yeni tanı alan vaka ve 29,480 prostat kanserine bağlı ölüm rapor edilmiştir [1]. Hastanın yaşı, yaşam beklentisi, tümörün TNM evresi, gleason skoru ve serum PSA değerleri gibi parametreler tedavi yönteminin ve hasta prognozunun belirlenmesinde önemli rol oynar [2]. Uygun tedavi planlanması için hastalığın lokal yayılım derecesi ve uzak metastaz olup olmadığının saptanması kritiktir. TRUS, MRG, BT ve KS rutin evreleme için kullanılan metodlar arasındadır. Ancak her tetkiğin kendi içinde limitasyonları vardır ve bu limitasyonlar ve tüm hastalığı değerlendirmek için çok farklı tetkik gerekliliği ve klinik uygulamada sorunlar çıkarmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren PET-BT primer tümörü, lokal ve uzak metastazlarını tek tekikte gösterme özelliğine sahiptir. Literatürde PET-BT’de farklı radyofarmasötikler kullanılmıştır. Bunlardan en çok kullanılan FDG günümüzde pek çok tümörün evrelemesinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Prostat kanserli hastalarda tetkikin hassasiyeti tümörün boyutuna, Gleason skoruna ve PSA değerine göre değişmektedir [3, 4]. Son yıllarda FDG’nin prostat kanserindeki hassasiyetindeki düşüklüğünü (%31) gidermek için farklı radyofarmasötikler kullanılmıştır [3, 4]. Bu radyofarmasötikler arasında $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ işaretli kolin ve Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[^{68}Ga (HBED-CC)](^{68}Ga -PSMA) en çok başarılı bulunan radyofarmasötikler olup, klinik uygulamada NCCN kılavuzuna girmiştir [5, 6].

^{11}C veya ^{18}F işaretli kolin PET-BT’nin literatürde yer etmiş başarısına rağmen radyofarmasötik sentezi için siklotrona ihtiyaç duyulması bu ajanların kullanımını kısıtlamıştır. Bu nedenle günümüzde yaklaşık 1 yıllık ömrü olan jeneratörler ve sentez modülleri yardımı ile hastane içinde GMP kurallarına uygun olarak sentezlenen ^{68}Ga işaretli bileşikler popülerlik kazanmıştır. Bu bileşiklerden prostat kanseri görüntülenmesi için kullanılan ^{68}Ga işaretli PSMA PET, kolin PET-BT’ nin yerine giderek artan oranda kullanılmaktadır.

^{68}Ga ile işaretlenen PSMA, tip 2 hücre zarı glikoproteini olup, prostat kanserinde sentezi artmıştır. Geçmişte bu glikoproteine karşı geliştirilen ligandlar farklı radyonüklidlerle bağlanıp prostat kanseri görüntülenmesi için kullanılmıştır [7, 8].

Ancak bu çalışmalarda kullanılan radyofarmasötiklerin sadece gama kameralarda çekim için uygun oluşları ve sınırlı ulaşılabilirlikleri yaygın kullanımlarını sınırlamıştır. ^{68}Ga PSMA ise son 5 yılda kullanım alanı bulmuş, ruhsatlı ve GMP standartlarında sentez yapan jeneratör ve sentez modülleri sayesinde prostat kanseri görüntülemesinde standart hale gelmek üzeredir. Kolin PET kıyaslı yapılan sınırlı sayıda çalışmada ^{68}Ga PSMA metastatik lezyon saptamada ve lezyon kontrastında ^{18}F -kolin PET-BT'e üstün olarak bulunmuştur [9, 10]. Radyonüklidin ^{68}Ga olması hastanın PET-BT ile görüntülenmesine izin vererek daha üstün hassasiyet, çözünürlük ve kantifikasyon imkanı sağlamıştır.

Bu çalışma ile ^{68}Ga PSMA PET-BT'nin yüksek risk prostat kanserli hastalarda primer evrelemede ve nüks hastalıktaki başarısının, klinik parametreler ve hastaya rutin olarak yapılan diğer görüntüleme yöntemleriyle kıyaslanarak saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostatın Anatomisi

Prostat glandüler ve stromal dokudan oluşan erkek genital sisteminin en büyük aksesuar ekzokrin bezidir. Tabanı yukarıda tepesi aşağıda konik bir yapıdadır. Ortalama ağırlığı 8 gr' dır.

Prostatın tabanı mesanenin tabanına oturur, apeksi ise kısmen ürogenital diaframı oluşturan eksternal üretral sfinkterin üzerindedir. Retropubik bölge prostatın önünde yer alır. Bu yapı prostatın venöz pleksusunu (santorini) ve puboprostatik bağı içerir. Prostatın arkasında rektumla bez arasında denonviller fasiyası vardır. Levator ani kası prostatın yan yüzlerine karışır.

Anatomik olarak iki yan lobun ortasındaki bir medial lobdan oluşur. Prostat kanseri yönünden lobar değil zonal anatomi daha kullanışlıdır. Buna göre glandüler yapı içeren prostat dokusu MRG kesitlerine göre üretrayı çevreleyen 3 glandüler zona ayrılır. Periferik zon prostat dokusunun %70'ini içerir ve diğer zonları arkadan ve yanlardan sarar. Transizyonel zon periüretral glandüler doku kümesinden oluşan iki küçük alandır. Prostatik dokunun %5' ini oluşturmasına rağmen BPH' nın geliştiği yerdir ve yaşlılarda büyük boyutlara erişir. Santral zon prostatın tabanında, içerisinden ejakülatuar kanalların geçtiği glandüler dokudur. Prostat bezinin önünde glandüler doku içermeyen ve fibromusküler stroma adı verilen bir bölge vardır [11].

Prostatın proksimalinde mesane, distalinde eksternal sfinkter, posteriorunda rektum, posterolateralinde damar sinir paketi yer alır. Ereksiyondan sorumlu sinirleri içerir. Süperiorunda vezikülo seminalis yerleşmiştir. İçinden prostatik üretra (3 cm) ve ejakülatuar kanallar geçer [12].

McNeal 1968'de glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır.

Anterior Fibromusküler Stroma: Stroma tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Detrüsör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tamamiyle kaplar.

Distaldeki apikal yarısı çizgili kastan zenginken, proksimali istemsiz sfinkter fonksiyonunda etkilidir. Apekte, dış sfinktere lifler veren düz kas vardır. Bu alan prostatik üretranın ön kesiminde bir sfinkter oluşturur. Anterior fibromuskuler glandüler yapı içermez [13]

Preprostatik Sfinkter: Prostatik üretrayı tümü ile saran düz kas sfinkteridir. Retrograd ejakülasyonu önleyen bir sfinkter görevi görür. Glandüler ve glandüler olmayan elemanlar taşır. Bu düz kas sfinkteri ile üretra arasında çok ince periüretral glandlar vardır [13].

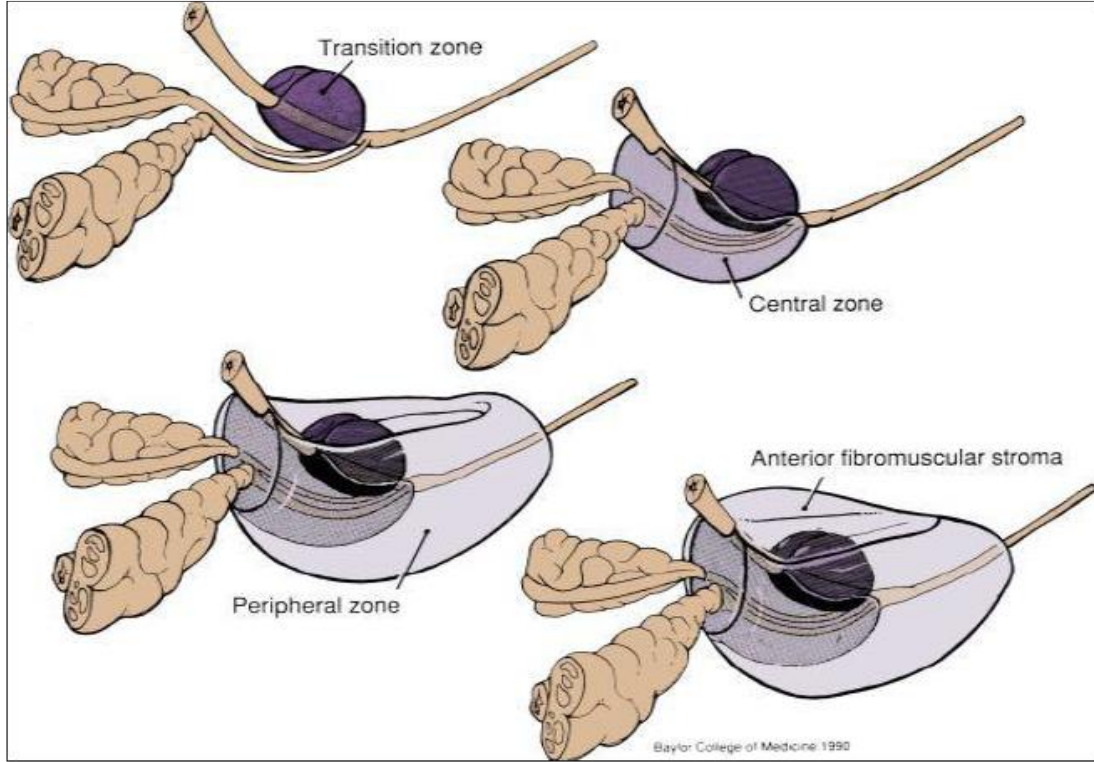
Santral Zon: Glandüler yapılardan oluşur. Verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Ejekulatuar kanalların içinden geçtiği zondur. Prostat kanserlerinin yaklaşık %5-10'u santral zondan gelişir. Vezikülo seminalisler ve duktus deferensler bu zonda birleşirler ve verumontanumdan üretraya açılırlar [13].

Transizyonel Zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde. üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir glandüler elemandan oluşmuştur. Cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler doku ile santral ve periferik zonlardan ayırımı yapılır. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturur. Prostat kanserinin %10-20'si transizyonel zondan çıkar.

Transizyonel zon benign prostat hiperplazisinin köken aldığı zondur. Yaş ile görülme sıklığı artan BPH gelişim bölgesidir. BPH'nin tümü buradan kaynaklanır BPH geliştikten sonra bu zonun kapladığı alan artar.

Periferik Zon: Glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Glandüler dokunun %75'i bu zonda yer alır. Prostat karsinomu sıklıkla bu zondan gelişir (%75-80).

Periferik zon kronik prostatit ve postinflamatuar atrofi gelişim alanıdır. Prostat apeksinde prostat kapsülü ince olması nedeniyle özellikle prostat kanserleri yayılımı için anatomik olarak zayıf bir bölgedir [13].



Şekil 2.1. Prostatın zonal anatomisi [14].

2.1.1. Prostatın vasküler dolaşımı

Prostatı besleyen arterler pudental internal, inferior vezikal ve *middle* rektal arterlerdir. Prostatik venler ise lateral ve bazis kesiminde belirgin olan venöz pleksuslardır. Bu venöz pleksus yapısına derin dorsal penil vende katılır ve bu pleksus internal iliyak venlere açılır.

Prostat çevresinde belirgin bir ven ağı vardır. Periprostatik venöz ağ vertebral venlerle bağlantılıdır (Batson pleksusu). Prostat kanseri metastazları aksiyel iskelete bu yolla yayılır[15].

2.1.2. Prostatın lenf sistemi

Lenf drenajı daha çok prostatın posteriorda yerleşimli lenfatiklerle sağlanmaktadır. Prostatın anterior kesiminde ise az miktarda lenf damarı bulunur ve bunlar mesanenin lenfatiklerine karışır.

2.1.3. Prostatın sinir innervasyonu

Sempatik ve parasempatik innervasyonu pelvik pleksustan kavernöz sinüsler vasıtasıyla sağlanır. Parasempatik lifler asinuslarda sonlanmaktadır ve sekresyondan sorumludur. Sempatik lifler ise prostatik kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olur [16]. Fibromuskuler yapının orijini detrüsor kası olduğu için prostatik üretranın üriner sfinkter fonksiyonuna katılımını sağlar [17].

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. İnsidans

Prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı ölümlerin, akciğer kanserinden sonra en sık nedenidir. Yapılan istatistiksel bir çalışmada 2014 yılında 233.000 yeni tanı vakasının geldiği, bu sayının 2014 yılındaki tüm vakaların % 27' sini oluşturduğu belirtilmektedir [18].

2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanserine neden olan birkaç etken tanımlanmasına rağmen, tüm risk faktörleri net olarak belirlenememiştir. İleri yaş, etnik köken ve kalıtsallık prostat kanseriyle kuvvetli ilişkisi olan risk faktörlerindedir.

Birinci derece akrabasında prostat kanseri olan hastalarda risk iki katına çıkmaktadır. Eğer birinci derece akrabalar arasında hasta sayısı 2 veya daha fazla ise risk 5-11 katına çıkar [19, 20]. Prostat kanserli olguların sadece küçük bir kısmında (% 9) gerçek kalıtsal geçiş söz konusudur. Gerçek genetik yatkınlık ise ailede 3 veya daha fazla akrabada prostat kanseri olması ya da en az 2 kişide erken başlangıçlı (örn. 55 yaşından önce) hastalık olmasıdır [20]. Herediter prostat kanserli olgularda hastalık, spontan başlangıçlılara göre yaklaşık 6-7 yıl önce başlar ancak iki grup arasında hastalık gidişatıyla ilgili başka farklılık yoktur [20].

İnsidental saptanan prostat kanserlerinde, dünyada bölgeler arasında anlamlı farklılık yoktur [21]. Ancak kliniğe başvuran vakalara bakıldığında, ABD ve kuzey Avrupa ülkelerinde oranın yüksek, Güneydoğu Asya'da ise düşük olduğu görülmektedir [22].

Bu bulgular, ekzojen faktörlerin, latent prostat kanserinden klinik prostat kanserine progresyonda önemli olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, yeme alışkanlıkları, seksüel davranış paterni, alkol tüketimi, UV maruziyeti, kronik inflamasyon ve mesleksi maruziyetler etiolojide önemli olabilir [23, 24].

Özetle, herediter faktörler klinik prostat kanseri gelişiminde önemliyken, çevresel faktörler daha çok progresyon üzerinde etkilidir. Günümüzde yaşam biçimi değişikliğinin (örn. hayvansal yağın azaltılması, meyve, sebze ve tahıl açısından zengin beslenme) riski etkilediğine dair yeterli veri bulunmamaktadır [25].

2.2.3. Tanı Yöntemleri

Prostat kanseri tanısı için genelde PRM ya da serum PSA seviyeleri ilk basamağı oluşturur. Kesin tanı ise prostat biyopsisi ya da BPH nedeniyle prostatektomi veya TUR-P yapılan hastaların spesmenlerinin histopatolojik incelemesiyle konur.

2.2.3.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Prostat kanseri çoğunlukla periferik zon yerleşimlidir ve tümör hacmi 0,2 ml' nin üzerine çıktığında rektal muayene ile saptanabilir. Olguların yaklaşık % 18' inde serum PSA seviyelerinden bağımsız olarak, PRM ile tümör detekte edilmektedir [26]. Serum PSA seviyesi 2 ng/ml nin altında olan hastalarda, şüpheli PRM bulgusu varlığının pozitif öngörü değeri % 5-30 civarındadır [27]. Anormal PRM bulguları, yüksek gleason skoruyla ilişkili olup, biyopsi için endikasyon oluşturmaktadır [28, 29].

2.2.3.2. Prostat spesifik antijen (PSA)

Serum PSA seviyesinin prostat kanseri tanısında kullanılması önemli, bir adım oluşturmuştur [30]. PSA kanser spesifik değil, organ spesifik bir belirteçtir. Bu nedenle BPH, prostatit gibi malign olmayan durumlarda da yükselebilir. Bağımsız bir değişken olarak, PSA, PRM ve transrektal USG' den daha iyi bir prediktördür [31].

PSA ölçümlerinde, uzlaşmış standartlar mevcut değildir [32]. PSA devamlılığı olan bir belirteç olup, yüksek seviyeleri prostat kanseri olasılığının yüksek olduğuna işaret eder. Çoğu erkekte düşük PSA seviyelerine rağmen prostat kanseri gelişmiş olduğu gözlemlenmiştir [33]. Tablo 1. düşük PSA seviyelerinde Gleason ≥ 7 prostat kanseri gelişme riskini göstermektedir. Hastalığın evresi, gleason skoru ve PSA

değerini dikkate alarak hesaplanan normogramlar da yavaş seyirli, non palpabl kanserlerin tespitinde yardımcı olabilmektedir [34].

Tablo 2.1. Düşük PSA seviyelerinde Prostat kanseri riski (European Association of Urology, 2015)

PSA seviyesi (ng/ml)	Prostat kanseri riski (%)	Gleason \geq 7 PKa 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

PSA dansitesi: Total PSA düzeyinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle hesaplanır. Prostat kanserini saptamada yüksek PSAD değerlerinin klinik açıdan anlamlı olduğu belirtilmiştir.

PSA hızı ve ikilenme zamanı: PSA kinetiğini ölçmede iki metod kullanılmaktadır.

PSA hızı: serum PSA seviyesindeki yıllık, mutlak yükselme miktarı (ng/ml/yıl)[35]. 0,75 ng/ml/yıl' ın üstündeki değerlerde prostat kanseri olma riskinin arttığı düşünülmekle birlikte, bu değer 4 ng/ml/yıl üstüne çıkmasıyla, parametrenin spesifitesi belirgin ölçüde arttığını (% 60' tan % 90' a) gösteren çalışmalar mevcuttur[35].

PSA ikilenme zamanı (doubling-time): Serum PSA seviyesinin zaman içerisinde üssel artışının ölçülmesiyle hesaplanan bir parametredir[36]. PSA ikilenme zamanına ilişkin yapılan 8669 serilik bir çalışmada 3 aydan daha kısa ikilenme zamanına sahip hastalarda, hastalığa bağlı ölüm riskinin 20 kat daha fazla olduğu görülmüştür [37].

PSA hızının ve ikilenme zamanının prostat kanserinde, tedavi sonrasında prognostik öneminin olmasına rağmen, tanıdaki değeri düşüktür. Tanıda, sadece PSA değeriyle kıyaslandığında, ek bilgi sağlamamaktadır[38-42].

Serbest/total PSA oranı

Serbest/total (s/t) PSA oranı genelde BPH-prostat kanseri ayırıcı tanısında kullanılır. PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan ve PRM' si negatif olan hastaların sınıflandırılmasında kullanılır. s/t PSA oranı <0,1 olan hastalarda biyopsi ile prostat kanseri saptanma yüzdesi % 56 iken, s/t PSA > 0,25 olduğunda bu oran yalnızca % 8' e düşmektedir[43]. PSA seviyesinin 10 ng/ml' nin üzerinde olduğu durumlarda veya izlemde prostat kanserli hastalarda s/t PSA oranının klinik kullanımı yoktur.

s/t PSA birçok preanalitik ve klinik faktörden (örn/ 4°C de serbest PSA nın instabil hale gelmesi, oda sıcaklığı, değişken analiz karakteristikleri ve eş zamanlı BPH varlığı) etkilendiği için dikkatli değerlendirilmelidir[44].

2.2.3.3. Prostat Biyopsisi

Yüksek PSA seviyeleri ve şüpheli PRM bulgusu sonucunda bir sonraki adım prostat biyopsisidir. Yaş, komorbidite ve terapötik etkiler önceden değerlendirilmelidir[45]. Risk sınıflaması, gereksiz biyopsilerin önlenmesi açısından önemlidir[45].

Tek başına sınırlı PSA yüksekliğinde hemen biyopsiye başvurulmamalıdır. PSA seviyesinin yüksek geldiği durumlarda, birkaç hafta sonra aynı koşullar sağlanarak (örn/ öncesinde ejakülasyon, manüplasyon ve üriner enfeksiyon olmamalı) ve aynı laboratuvar ortamında PSA değerine tekrar bakılmalıdır[46,47]. PSA seviyelerinde düşüklüğe neden olduğu için, asemptomatik bir hastada amprik antibiyotik kullanımı dışlanmalıdır[48].

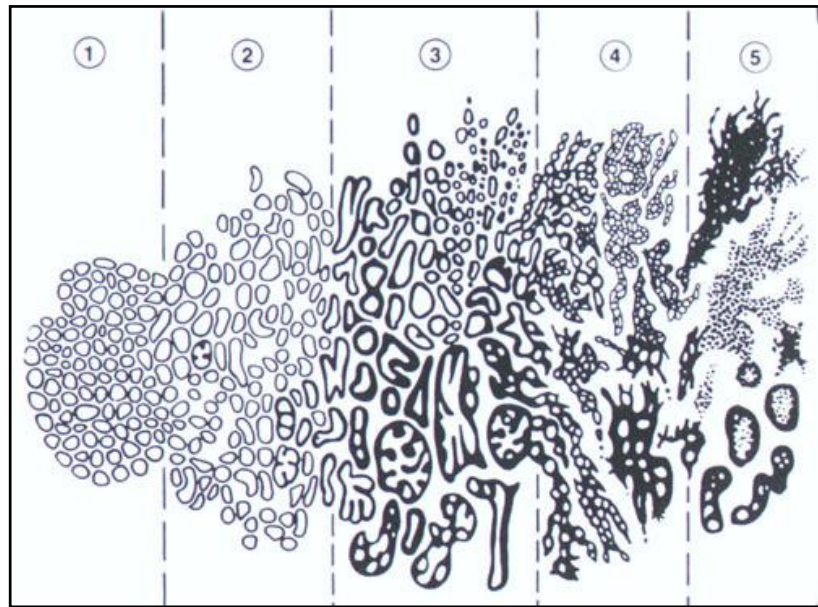
USG eşliğinde biyopsi standart uygulamadır. Bazı klinisyenler perineal girişimi tercih etse de biyopsilerin çoğunda transrektal girişim ön plandadır. Kanser deteksiyon oranında ise iki uygulama arasında belirgin fark yoktur[49, 50].

Gleason Skorlaması:

Gleason skorlama sistemi, prostat kanserinde bezlerin yapısal paternine dayalı bir derecelendirme sistemidir. Kanser hücrelerinin normal prostat dokusuna benzeyebilme yeteneklerini, yani farklılaşma oranını değerlendirir. Çalışmalar, farklılaşma oranı yüksek kanserlerin (iyi farklılaşmış), biyolojik olarak normal organa yakın davranışta bulunduğunu ve agresif malign seyretmediğini göstermektedir.

Gleason skorlama sisteminde, bu basit prensibe dayanarak, çok iyi farklılaşmıştan (grade 1), çok kötü farklılaşmışa (grade 5) olmak üzere 5 derece tanımlanmıştır. Hastanın her bir spesimeni için, o spesimen içerisinde en yaygın görülen iki derece toplanarak bir skor verilir.

Gleason skoru 6 veya daha az olan kanserler iyi farklılaşmış kabul edilirler ve genelde iyi prognozla ilişkilidirler [51]. Skorun 8-10 olduğu hastalarda, prognoz oldukça kötüdür ve rekürrens riski yüksektir [51]. Gleason skorunun 7 olduğu olgularda ise prognoz değişiklik göstermektedir [51].



Şekil 2.2. Dr. Gleason' un derecelendirme sistemi. (Gleason DF. The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma).

2.2.4. Evreleme

Prostat kanseri yayılımı temel olarak PRM ve PSA ile değerlendirilmekle birlikte, gerekli durumlarda kemik sintigrafisi, BT veya MRG' ye başvurulabilir.

Prostat kanserinin klinik evrelemede TNM sınıflama sistemi kullanılmaktadır.

Prostat Kanseri TNM Evrelemesi[52]

Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

To: Primer tümör yok

T1: Görüntüleme ile saptanamayan, palpe edilemeyen tümör

T1a: TUR materyalinde saptanan tümör spesmenin %5’de veya daha azında mevcut T1b: TUR materyalinde saptanan tümör spesmenin %5’den daha fazlasında mevcut T1c: PSA yüksekliği nedeniyle yapılan prostat iğne biyopsisinde tümör saptanması

T2: Prostata sınırlı palpabl tümör

T2a: Tümör bir lobun yarısını ya da daha azını kaplıyor (Şekil 2a.)

T2b: Tümör bir lobun yarısından fazlasını kaplıyor (Şekil 2b.)

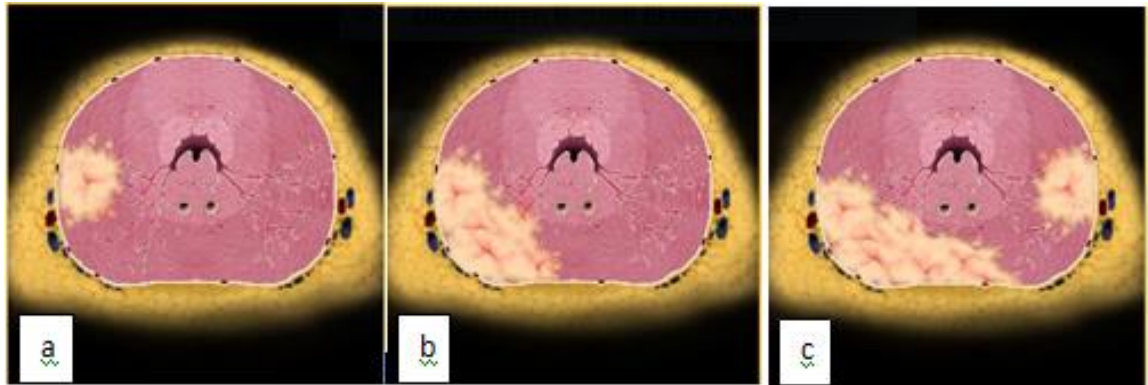
T2c: Tümör her iki lobu da kaplıyor (Şekil 3a.)

T3: Prostatik kapsüle uzanan tümör

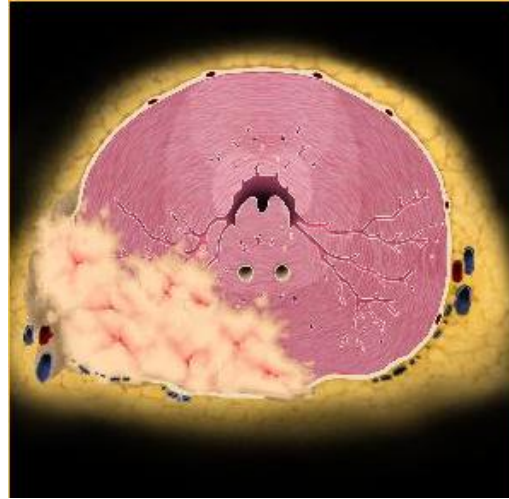
T3a: Tek veya çift taraflı ekstrakapsüler yayılım (Şekil 4.)

T3b: Seminal vezikül invazyonu

T4: Tümör seminal vezikül haricindeki komşu dokulara (mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvar) fikse ya da yayılmış



Şekil 2.3. T2a (a), T2b (b) ve T2c (c) tümörler [53].



Şekil 2.4. T3a tümör [53].

Bölgesel Lenf Düğümleri

Nx Değerlendirilemiyor

N0 Lenf nodu metastazı yok

N1 Metastatik bölgesel lenf nodları (Şekil 5.).



Şekil 2.5. N1 lenf nodu metastazı. T evresinden bağımsız olarak, N1 lenf nodu metastazı evre 4 hastalık kabul edilir [53].

Tablo 2.2. Prostat kanserinde pelvik lenf nodlarına metastaz oranları [54].

Lenf nodu bölgesi	Metastaz oranları (%)
<i>İnternal ilyak arter</i>	27
<i>Eksternal ilyak ven</i>	23
<i>Obturator fossa</i>	17
<i>İnternal ilyak arter</i>	
+ <i>eksternal ilyak ven</i>	8
+ <i>obturator fossa</i>	4
+ <i>eksternal ilyak ven+ obturator fossa</i>	4
+ <i>pararektal alan</i>	4
+ <i>eksternal ilyak ven+pararektal alan</i>	4
<i>Diğer kombinasyonlar</i>	10

Uzak Metastaz:

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

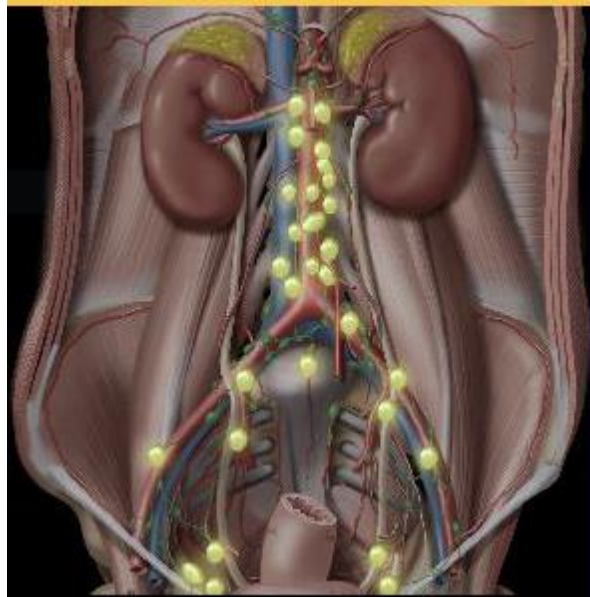
M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastazlar

M1a: Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu (Şekil 6.)

M1b: Kemik tutulumu

M1c: Kemik tutulumu olsun olmasın başka bölgelere metastaz var



Şekil 2.6. M1a hastalık [53].

Genelde kanserlerin derecesi, evreden ayrı olarak değerlendirilir. Ancak prostat kanserinde, derecelendirme, TNM evreleme sistemi ile kombine edilerek total bir evreleme sistemi oluşturulmuştur.

Gx: derece değerlendirilemiyor.

G \leq 6: iyi farklılaşmış

G7: orta farklılaşmış

G8-10: kötü farklılaşmış

TNM sınıflaması, PSA değerleri ve Gleason skoru kombine edilerek, aşağıda listelenmiş total bir prognostik gruplama yapılır.

GRUP I

T1a-c N0 M0, PSA<10, G \leq 6

T2a N0 M0, PSA<10, G \leq 6

T1-2a N0 M0, PSAx, Gx

GRUP IIA

T1a-c N0 M0, PSA<20, G7

T1a-c N0 M0, PSA \geq 10 <20, G \leq 6

T2a-b N0 M0, PSA<20, G \leq 7

T2b N0 M0, PSAx, Gx

GRUP IIB

T2c N0 M0, Herhangi bir PSA, Herhangi bir G

T1-2 N0 M0, PSA \geq 20, Herhangi bir G

T1-2 N0 M0, Herhangi bir \geq 20, G \geq 8

GRUP III

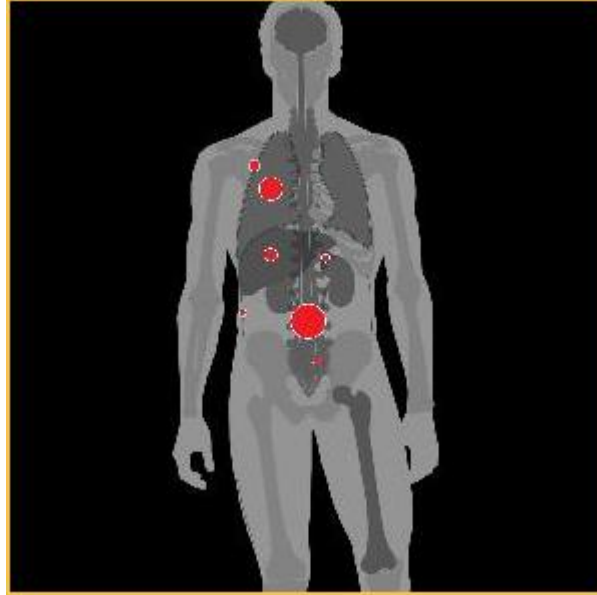
T3a-b M0, Herhangi bir PSA, Herhangi bir G

GRUP IV

T4, N0 M0, Herhangi bir PSA, Herhangi bir G

Herhangi bir T, N1 M0, Herhangi bir PSA, Herhangi bir G

Herhangi bir T, Herhangi bir N M1, Herhangi bir PSA, Herhangi bir G



Şekil 2.7. Prostat kanserinde uzak metastaz dağılımı [53].

Tablo 2.3. Prostat kanserinde uzak metastaz oranları [55]

Organ	Metastaz sıklığı (%)
<i>Kemik</i>	90
<i>Akciğer</i>	46
<i>Karaciğer</i>	25
<i>Plevra</i>	21
<i>Adrenal bez</i>	13
<i>Periton</i>	7
<i>Meninks</i>	6

2.2.5. Risk Sınıflaması ve Tedavi Yaklaşımları[56]

Prostat kanserinde başlıca, tümörün T evresi, gleason skoru/ histopatolojik karakteri ve PSA değerleri baz alınarak bir risk sınıflamasına gidilebilir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Prostat kanseri risk sınıflaması.

Çok düşük	<ul style="list-style-type: none"> • T1c, • GS ≤ 6, • PSA < 10 ng/dl • Biyopside 3 core' dan daha az pozitiflik olması ve her core' un %50' si veya daha azında kanser bulunması • PSA dansitesi < 0.15 ng/ml/g
Düşük	<ul style="list-style-type: none"> • T1-2a • GS ≤ 6 • PSA < 10 ng/dl
Orta	<ul style="list-style-type: none"> • T2b-2c veya • GS: 7 veya • PSA > 20 ng/dl
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • GS: 8-10 veya • PSA > 20 ng/dl
Lokal İleri	
Çok Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • T 3b-4 veya • Primer Gleason derecesinin 5' ten büyük olması veya • 4' ten daha fazla core' da GS' nun 8-10 olması
Metastatik	<ul style="list-style-type: none"> • Herhangi bir T, N1 veya • Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

Çok düşük, düşük ve orta risk gruplarında, tedavi alma ya da tedavisiz izlem kararını belirleyen en önemli faktörü hastanın beklenen yaşam süresi oluşturmaktadır (Tablo 2.5-7).

Tablo 2.5. Çok düşük riskli prostat kanserinde tedavi algoritması.

	Yaşam Beklentisi	Başlangıç Tedavi	Adjuvan Tedavi
Çok düşük risk	≥ 20y	Aktif izlem 6 ayda bir PSA 12 ayda bir PRM 12 ayda bir bx.	
		EBRT veya brakiterapi	
		RP± PLND (LN met. ihtimali ≥ %2 ise)	Pozitif cerrahi sınır, SVİ, ekstrakapsüler uzanım ve PSA yükselmesi →EBRT veya gözlem LN met. →ABT± EBRT veya gözlem
	10-20 y	Aktif izlem 6 ayda bir PSA 12 ayda bir PRM 12 ayda bir bx.	
	< 10 y	Gözlem	

Aktif izlem ‘Active surveillance’: Hastalığın seyrini monitorize etmeyi ve ilerleme olduğunda kuratif tedaviyi uygulamayı tanımlamaktadır. **Gözlem:** Hastalığın seyrini monitorize etmeyi ve hasta semptomatik olduğunda veya olacağına dair PRM ve PSA artışı olduğunda palyatif tedavi vermeyi tanımlamaktadır.

Tablo 2.6. Düşük riskli prostat kanserinde tedavi algoritması.

	Yaşam Beklentisi	Başlangıç Tedavi	Adjuvan Tedavi
Düşük risk	>10 y	Aktif izlem 6 ayda bir PS 12 ayda bir PRM 12 ayda bir bx.	
		EBRT veya brakiterapi	
		RP± PLND (LN met. İhtimali ≥ %2 ise)	Pozitif cerrahi sınır, SVİ, ekstrakapsüler uzanım ve PSA yükselmesi →EBRT veya gözlem LN met. →ABT± EBRT veya gözlem
	<10 y	Gözlem	

Tablo 2.7. Orta riskli prostat kanserinde tedavi algoritması.

	Yaşam Beklentisi	Başlangıç Tedavi	Adjuvan Tedavi
Orta risk	$\geq 10y$	<i>RP± PLND (LN met. İhtimali \geq %2 ise)</i>	<i>Pozitif cerrahi sınır, SVİ, ekstrakapsüler uzanım ve PSA yükselmesi →EBRT veya gözlem</i> <i>LN met. →ABT± EBRT veya gözlem</i>
		<i>EBRT±ABT (4-6 ay)±brakiterapi veya yalnız brakiterapi</i>	
	$<10y$	<i>EBRT±ABT (4-6 ay)±brakiterapi veya yalnız brakiterapi</i> <i>Aktif izlem</i>	

Yüksek risk gruplarında ise, hastanın yaşından bağımsız olarak, cerrahi, radyoterapi yahut medikal tedavi seçeneklerinden bir veya birkaçı uygulanmaktadır (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. Yüksek risk gruplarında tedavi algoritması.

Risk Grupları	Başlangıç tedavisi	Adjuvan tedavi
Yüksek risk	<i>EBRT+ABT (2-3y)</i>	
	<i>EBRT+brakiterapi±ABT (2-3 y)</i>	
	<i>EBRT+ABT (2-3 y)+ dosetaksel</i>	
	<i>RP+PLND</i>	<i>Pozitif cerrahi sınır, SVİ, ekstrakapsüler uzanım ve PSA yükselmesi →EBRT veya gözlem</i> <i>LN met.→ABT± EBRT veya gözlem</i>
Çok yüksek risk	<i>EBRT+ABT (2-3y)</i>	
	<i>EBRT+brakiterapi±ABT (2-3 y)</i>	
	<i>EBRT+ABT (2-3 y)+dosetaksel</i>	
	<i>RP+PLND</i>	<i>Pozitif cerrahi sınır, SVİ, ekstrakapsüler uzanım ve PSA yükselmesi →EBRT veya gözlem</i> <i>LN met.→ABT± EBRT veya gözlem</i>
Metastatik <i>Bölgesel</i> <i>Uzak</i>	<i>ABT (seçili hastalarda)</i>	
	<i>EBRT+ABT (2-3y) veya ABT</i> <i>ABT</i>	

2.2.6. Görüntüleme

TRUS:

Kanserli dokularda izlenen periferik prostatta klasik hipoekojen görünüm her zaman olmayabilir. Gri skala TRUS prostat kanserini saptamada yeterli değildir [57]. Bu nedenle günümüzde sistematik biyopsiler hala önemini korumaktadır. Sonoelastografi, kontrastlı USG veya bilgisayarlı USG sistemleri gibi yeni sonografik modaliteler geliştirilmekle birlikte, rutin kullanımları için yeterli çalışma mevcut değildir.

Multiparametrik MRG (mpMRG):

Radikal prostatektomiyle korele edildiğinde, mpMRG de elde edilen, difüzyon ağırlıklı T2 görüntülerin, kontrastlı dinamik görüntülerin veya H1-spektroskopinin, gleason skoru 7' nin üzerinde olan tümörlerde duyarlılığının çok iyi olduğu gösterilmiştir [58-61]. Endorektal coil kullanılarak alınan T2 ağırlıklı görüntülerde, yüksek sinyalli normal periferik zon içerisinde düşük sinyalli alanın görülmesi prostat kanseri için şüphe uyandırır [62, 63].

Tablo 2.9. Tümör hacmi ve gleason skoruna göre mpMRG' nin kanser saptama oranları [58].

Gleason skoru	Tümör Hacmi (ml)		
	<0,5	0,5-2	>2
GS6	% 21-29	% 43-54	% 67-75
GS7	% 63	% 82-88	% 97
GS>7	% 80	% 93	% 100

mpMRG sistemik biyopside kaçırılan, anterior yerleşimli tümörlerin saptanmasında da başarılıdır [64, 65]. Ayrıca MRG rehberliğinde yapılan biyopsilerin, hastalığın agresifliğini değerlendirmede sistemik biyopsilere oranla daha başarılı olduğu görülmüştür [66]. Bazı araştırmacılar, mpMRG'nin, bir triyaj test olarak kullanılabileceğini, bu bağlamda agresif kanserlerin saptanma oranının yükseleceğini ve önemsiz odakların gereksiz tespitinin azaltılabileceğini öne sürmüşlerdir [67-69]. Ancak okuyucular arası değişkenlik sorun oluşturmaktadır. Bunu azaltmak ve

değerlendirmeyi standardize etmek amacıyla PIRADS (The Prostate Imaging Reporting and Data System) skorlaması geliştirilmiştir [70].

- PI-RADS 1- Çok düşük-Klinik olarak anlamlı hastalık yüksek ihtimalle yok
- PI-RADS 2- Düşük-Klinik olarak anlamlı kanser muhtemelen yok
- PI-RADS 3- Orta-Klinik olarak anlamlı kanser olması şüpheli
- PI-RADS 4- Yüksek-Klinik olarak anlamlı kanser olması muhtemel
- PI-RADS 5- Çok yüksek-Klinik olarak anlamlı kanser olması kuvvetli ihtimal

2.3. PET BT Görüntüleme

Prostat kanserli hastalar; tanı almamış ancak prostat kanseri riski taşıyan, lokalize hastalığı olan primer tedavi ardından biyokimyasal relaps gelişmiş ve konvansiyonel görüntülemeleri negatif olan hastalar olmak üzere 3 klinik gruba ayrılabilir. Tariflenen bu klinik gruplar ayrıca her klinik grubun tedavi hedefinin oluşmasında önemlidir. İlk grup hastalarda görüntülemenin amacı, kanserli dokuyu benign dokudan ayırmak suretiyle biyopsi endikasyonu koymak ve hastalığı olmayan kişilerde riski belirlemektir. Lokalize hastalığı olan kişilerde, görüntüleme hastalık uzanımını göstermenin yanı sıra, PSA yüksekliği izlenen hastalarda tedavi sonrası hastalığın lokal ya da metastatik olup olmadığı hakkında da bilgi verebilmektedir [71].

Bu bağlamda görüntüleme için birçok konvansiyonel yöntem mevcuttur. TRUS (biyopsili veya biyopsisiz), MRG, BT ve ^{99m}Tc-MDP kemik sintigrafisi bunlardan öne çıkan birkaçını oluşturmaktadır. Her yöntemin kendine has üstünlükleri ve limitasyonları mevcuttur ve bu sebeple hedefini gerçekleştirebileceği seçilmiş hasta gruplarına uygulanmalıdır.

Lokal hastalığın tespitinde TRUS hassasiyeti ve özgüllüğü düşüktür. TRUS eşliğinde yapılan biyopsilerde, tanıdan önce 2 veya daha fazla negatif sonuç gelmesi nadir olmayan bir durumdur [72-74]. TRUS' la prostat hacminin hesaplanması, özellikle diğer görüntüleme yöntemleri ile füzyon yapılarak biyopsiye yardımcı olması nedeniyle sık kullanılmaya devam etmektedir. Diğer görüntüleme yöntemi olan endorektal coil ile yapılan MRG ve spektroskopisi, kanseri lokalize etmede TRUS' tan daha başarılıdır [75-77]. Ancak bu teknolojiye ulaşım, gerek cihaz gerekse de konunun uzmanı radyolog bulma yönünden kısıtlıdır. Ayrıca biyopsi alınmasına imkan

tanımaması ve biyopsi sonrası erken dönemde doğruluğunun düşük olması da diğer limitasyonlarıdır [78, 79]. Tanı ve evreleme aşamasında lenf nodlarını saptamada MRG ve BT’de esas olarak kullanılan kriter lenf nodunun büyüklüğüdür. Son yıllarda paramagnetik kontrast maddeler ve difüzyon görüntüleme ile MRG’ nin başarısı artmakta iken, BT’ nin doğruluk oranının düşük olduğu görülmektedir [62, 80]. Radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrasında, değişen anatomi ve tedavi etkilerine bağlı olarak bahsedilen konvansiyonel metodların relapsı saptamadaki duyarlılıkları oldukça düşüktür [81][82]. Prostat kanserinin en sık uzak metastaz yaptığı yerlerden biri de kemiktir. Uzak metastaz taramasında kemik sintigrafisi bu nedenle sıklıkla kullanılmaktadır, ancak metastazın yarattığı osteoblastik aktiviteyi gösteren bu yöntemin yaşlı hastalarda görülen dejeneratif değişiklikler ve travmalara bağlı gelişen osteoblastik reaksiyonlar yüzünden özgüllüğü düşüktür.

Yukarıda bahsettiğimiz sıkıntılar nedeniyle, prostat kanserini saptamada yüksek doğruluğa ulaşmak adına yeni görüntüleme metodlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu metodlardan günümüzde en popüler olanlarından biri de temel olarak PET aracılığıyla yapılan fonksiyonel görüntülemedir.

Fonksiyonel görüntüleme, konvansiyonel metodların sağlamayacağı bilgileri verme açısından faydalıdır. PET görüntülemede diğer modalitelerde izlenemeyen, moleküler fonksiyon ve aktivite hakkında fikir edinilebilir. Morfolojik ve yapısal bilginin dışında, yapısal değişiklikten önce oluşabilen fonksiyonel anormalliklerin saptanması, PET ile konvansiyonel görüntüleme arasındaki temel farklılığı oluşturmaktadır [83].

2.3.1. PET BT görüntüleme sistemi

Pozitron Emisyon Tomografisi, anihilasyon fotonu ışıması prensibine dayanan bir Nükleer Tıp görüntüleme yöntemidir.

Pozitron pozitif yüklü bir elektrondur. Çekirdeğinde proton fazlalığı olan izotoplar, kararlı hale gelebilmek için β^+ (pozitron) yayarlar. Hastaya pozitron yayımı yapan radyoizotoplar enjekte edildiğinde, vücuttaki elektronlar bu pozitronlar ile etkileşime girdiğinde birbirine zıt yönde eşdeğer enerjide (511keV) iki anihilasyon fotonu oluşur. Bu fotonlar dedekte edilerek kaynak organ görüntüsü elde edilir.

Pozitron anihilasyonu sonucunda dedektör halkasına birbirine zıt yönde, kabaca eş zamanlı olarak iki foton çarpar. Anihilasyon olayı ve dolayısıyla radyoaktif molekül iki foton algılama noktasını birleştiren çizginin üzerinde bir yerde olacaktır. İki fotonun karşılıklı olarak aynı koinsidans zaman penceresi içinde saptanması durumunda, fotonların aynı anihilasyon olayından oluştuğu kabul edilir ve duyarlı görüş hacmindeki iki deteksiyon noktasını birleştiren yanıt hattı adına bir adet anihilasyon olayı kaydedilir

PET-BT sistemleri, bağımsız PET ve BT tarayıcılarının tek bir kızak (Gantry) üzerinde hasta yatağını paylaştığı bir bileşimdir. Her iki sistemin de çok kesin bir şekilde hızlanabilir olması şarttır, çünkü BT ve PET sistemlerini tek bir tarayıcıda birleştirmenin temel amacı PET görüntülerinde radyoaktif madde tutulumu saptanan alanların kesin anatomik konumunu belirlemektir.

PET ve BT görüntüleri her zaman ayrı veri kümelerinden oluşurlar. Verilerin füzyone şekilde gösterilmesi yeni bir görüntü yaratmaktan çok bir süperpoze etme (üst üste bindirme) sürecidir.

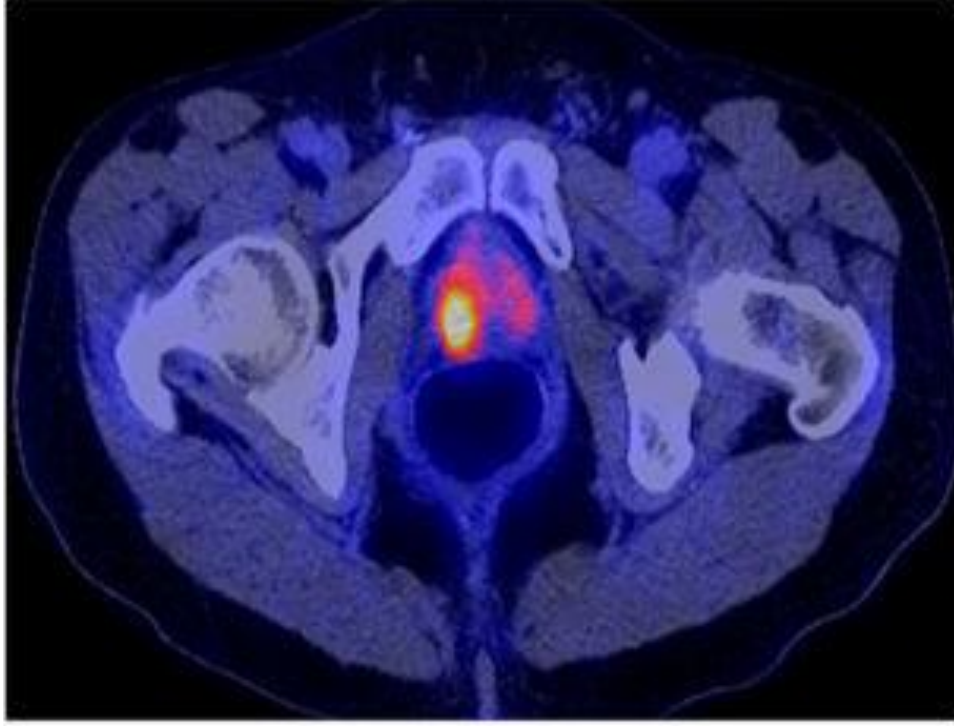
PET-BT sistemleri kullanılarak pek çok metabolik olay görüntülenebilir. Prostat kanseri özelinde çeşitli metabolik yolları hedefleyen radyofarmasötikler kullanarak tümörün yaygınlığını saptanmaya ve hastanın prognozunu öngörülme çalışılmıştır.

2.3.2. FDG PET

Primer prostat kanseri tanısında, düşük glukoz metabolizmasına ikincil düşük FDG tutulumuna bağlı olarak FDG PET görüntüleme faydalı bir yöntem değildir [84]. Mesane ve prostatik üretradaki radyoaktivite de değerlendirmeyi zorlaştıran bir diğer faktörlerdir[85, 86]. Ayrıca bazalde BPH olması değerlendirmeyi zorlaştıracak gibi, prostatiti olan hastalarda yanlış pozitiflik görülebilir [87].

Prostat kanseri metastazlarının birçoğu da yine düşük glukoz metabolizmasına bağlı olarak FDG tutulumu göstermemektedir [85, 86, 88]. FDG PET' in metastazları tespit etmedeki duyarlılığı % 50 civarındadır (% 18-65) [88]. Prostat kanserinde FDG tutulumu, yüksek histolojik evre (az differansiye tümör, Gleason>7), yüksek serum PSA seviyeleri ve PSA seviyelerindeki hızlı yükselişle doğru orantılıdır [71, 85, 87].

Prostat kanserinde FDG PET görüntülemenin faydası, tedavi sonrası tümör yükünü [88] ve agresif seyirli ya da hormona dirençli olguları değerlendirmek [71] olabilir.



Şekil 2.8. Gleason skoru 8 olan bir prostat kanseri hastasında prostat sağ lobunda patolojik ^{18}F -FDG tutulumu (SUVmaks: 7.7)[87].

Biyokimyasal rekürrensi değerlendirme ve yeniden evrelemede duyarlılık ve özgüllük açısından FDG PET ile en uyumlu değerler; PSA eşik değeri olarak 2,4 ya da artış oranı olarak 1,3 ng/ml/yıldır [87]. Bazı araştırmacılar ise PSA yüksekliği olan (0,5-40,2 ng/ml) ve konvansiyonel görüntülemesi negatif olan hastalarda FDG PET' in de sınırlı rolünün olduğunu belirtmektedir [89].

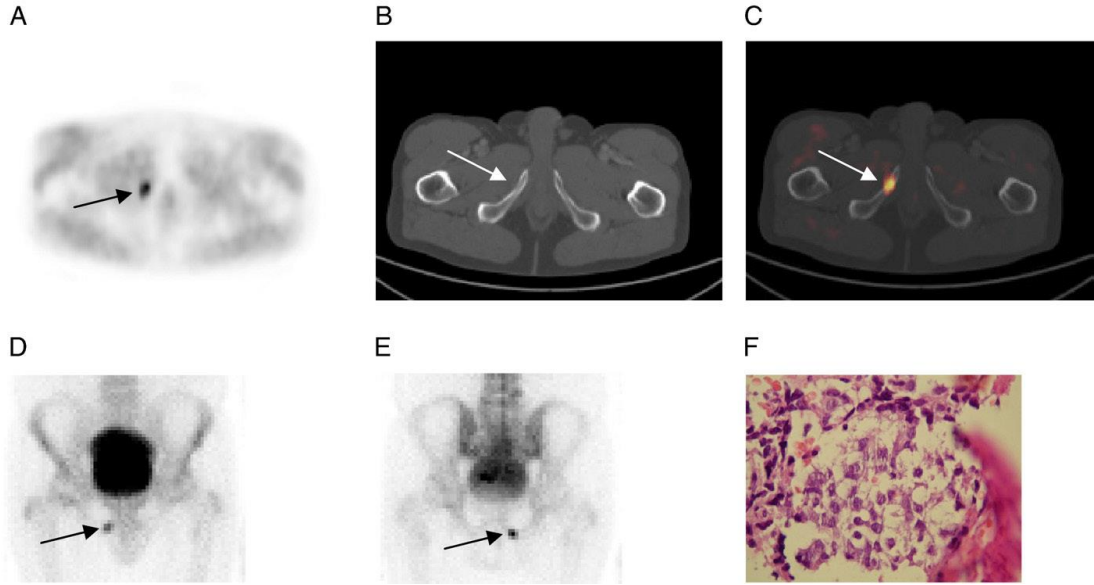
2.3.3. Kolin analogları

Prostat kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda, en uygun PET ajanının bulunabilmesi için, birçok molekül, pozitron yayıcılarla işaretlenmiştir. ^{18}F -FDG [90], ^{11}C - Kolin ve ^{18}F -Florokolin, ^{11}C -asetat [91]ve ^{18}F - Floroasetat, ^{18}F -Florodihidrotestosteron [92], ^{11}C -Metionin [93] ve ^{68}Ga -DOTANOC [94] bunlardan bazılarıdır. Fonksiyonel görüntülemede en sık kullanılan ajan olan ^{18}F -FDG' nin

görüntülemedeki düşük başarısı nedeniyle yeni radyofarmasötikler geliştirilmiştir. Hücre zarının major komponenti olan fosfotidilkolin sentezinde substrat olarak kullanılan kolin, ^{11}C veya ^{18}F ile işaretlenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir [95]. Tümör hücrelerinde kolin kinaz aktivitesinde artış izlenmektedir [96][97]. Müller ve arkadaşlarının yaptığı *in vitro* çalışmada, hücreye kolin alımının, selektif kolin taşıyıcısı ile gerçekleştiği gösterilmiştir [98]. ^{11}C -Kolin kanser deteksiyonunda ilk olarak 1997’ de kullanılmaya başlamıştır [99]. Bu ajan için ideal görüntüleme zamanı, enjeksiyondan yaklaşık 3-5 dk sonradır. Fizyolojik tutulum yerleri, tükürük bezleri, karaciğer, kemik iliği ve kaslardır. Barsak ve mesane aktivitesi nadiren görülebilir.

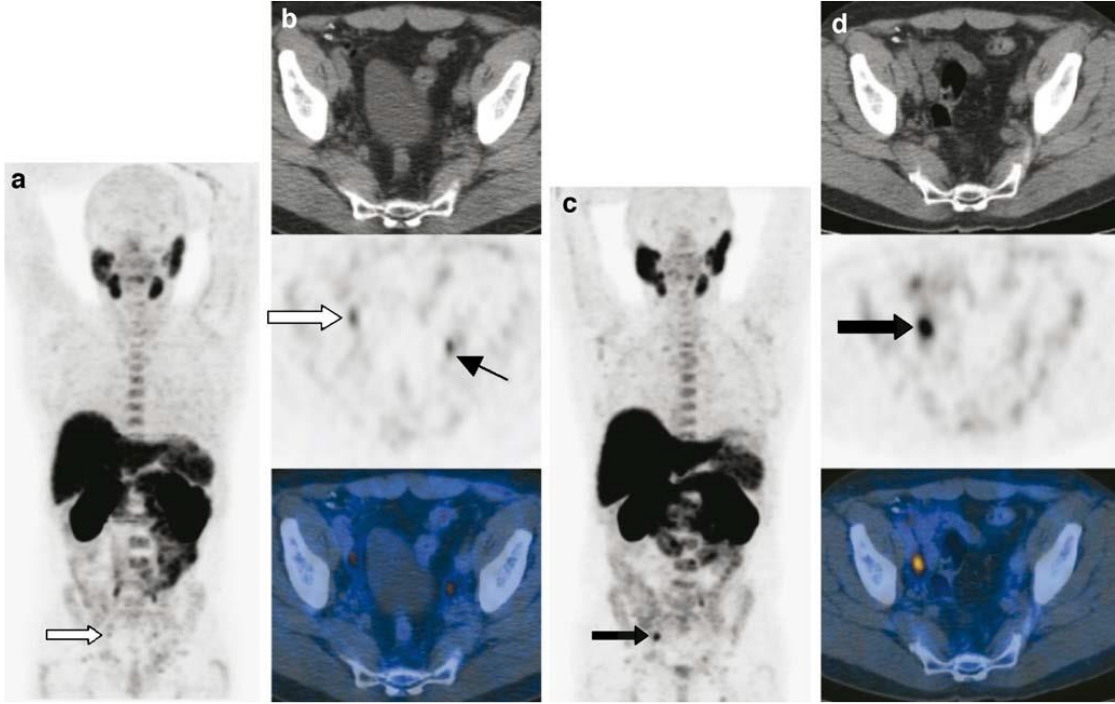
^{11}C -kolin’ in yarı ömrü yaklaşık 20 dakikadır ve bu nedenle üretimin ardından hızlıca kullanılmalıdır. Bunun sonucu olarak, ajan için siklotrona ihtiyaç duyulması başlıca dezavantajı oluşturmaktadır. ^{11}C ’ nun bu dezavantajı nedeniyle, alternatif olarak flor işaretli kolin (^{18}F -florokolin) ajanları üretilmiştir. İki ajan arasındaki en önemli fark, ^{18}F -Florokolin’ in mesane aktivitesinin, muhtemelen yetersiz tübüler reabsorbsiyona bağlı, fazla olmasıdır[100]. Kolin PET görüntüleme, prostat kanserinde, primer tümörün saptanmasında, evrelemede, lenf nodu tutulumun belirlenmesinde ve biyokimyasal relapsta rekürrensin saptanmasında kullanılabilir. Özellikle rekürren hastalıkta kullanımı Avrupa ve Amerika tedavi rehberlerinde önerilmektedir [101].

^{11}C -kolin PET, kanser odağını saptamada, % 55-81 duyarlılığa, % 43-87 özgüllüğe ve % 55-84 doğruluğa sahiptir [102-104]. Nüks kanserde PSA değerleri temel alındığında, ^{11}C - kolinin duyarlılığı, artan PSA seviyeleri ile artmaktadır (PSA<1 ng/ml iken saptama oranı % 19, PSA> 5 ng/ml iken, % 67) [105]. Başka bir çalışmada ise, PSA< 1 ng/ml iken saptama oranı % 36, 1-2 ng/ml iken % 43, 2-3 ng/ml iken % 62 ve >3 ng/ml olduğunda ise % 73 bulunmuştur.



Şekil 2.9. 66 yaşında, az farklılaşmış prostat kanserli (GS 7, 3+4, PSA: 6,3 ng/ml) hastaya ait radikal prostatektomi öncesi PET (A), BT (B), PET-BT (C) ve kemik sintigrafisi görüntüleri (D,E). Tüm görüntülerde sağ iskiümde patolojik odak görülmektedir. Metastaz varlığı histopatolojik olarak da gösterilmiş (F) [106].

Rekürren hastalıkta, ^{18}F -florokolin saptama oranları ve PSA ilişkisine bakıldığında ise, özellikle PSA' nın ≥ 2 ng/ml olduğu değerlerde, saptama oranının, ^{11}C -kolin PET' e göre bir miktar daha yüksek olduğu görülmektedir (≥ 2 ng/ml iken % 79, > 5 ng/ml iken % 82) [107].



Şekil 2.10. ^{18}F florokolin PET ve PET-BT’de tutulum gösteren pelvik lenf nodları [100].

2.3.4. ^{11}C -Asetat

^{11}C -Asetat, rekürren prostat kanserinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır [86]. Asetat, yağ asidi metabolizmasında kullanılan bir bileşiktir ve prostat kanserinde yağ asidi metabolizmasının artış gösterdiği bilinmektedir [108]. Prostat kanser hücre dizilerinde, radyo işaretli asetatin retansiyona uğramasının primer nedeni, radyokarbonun hücredeki fosfotidilkolin’ in ve nötral lipidlerin yapısına girmesi ve yağ asidi sentezinde bir nevi indirekt biyomarker görevi görmesidir [87, 109]. Yağ asidi sentetaz, prostat kanserinde ^{11}C -asetat tutulumunda rol oynamaktadır [110]. Yağ asidi sentetaz yağ asidi biyosentezini katalizleyen multifonksiyonel enzimatik bir proteindir. Diğer tümörlerde olduğu gibi prostat kanserinde de sentezi artarken normal dokularda çok düşük seviyededir ya da yoktur [110]. Ancak yalnızca yağ asidi sentezindeki bu artış, ajanın prostat dokusundaki tutulum nedenini açıklamada yeterli değildir [109].

Ajanın üriner atılımının az olması prostat kanserinde görüntülemeye avantaj sağlamaktadır [87, 108]. FDG ile kıyaslandığında, prostat kanserinde, daha fazla

hastalık bölgesi saptayabildiği gösterilmiştir [86]. FDG tutulumu uzak metastazlarda daha fazla iken, ¹¹C-asetat tutulumunun, lokal rekürrens ve bölgesel lenf nodlarında FDG' den daha fazla olduğu belirtilmiştir [87].

¹¹C-asetatın dezanvatajı, BPH' lı hastalarda ve normal prostat dokusunda da tutulumunun olmasıdır [84, 111]. BPH' da tutulum intensitesi, prostat kanseriyle hemen hemen aynı olup, yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir [109]. Ayrıca prostatitte de tutulum izlenebilir [112].

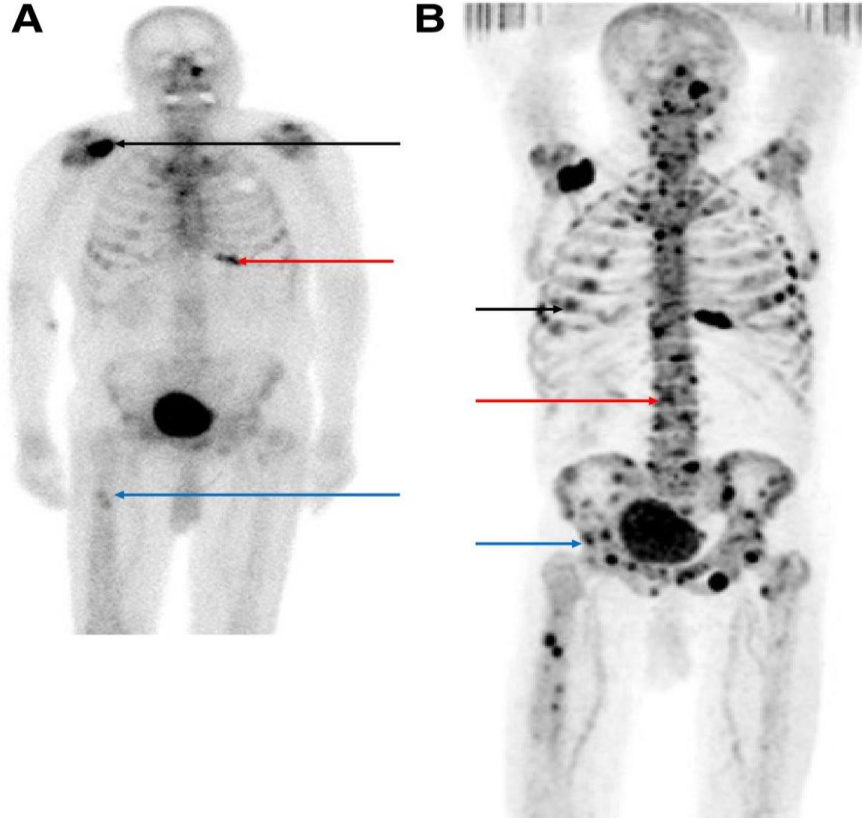
Yapılan bir çalışmada primer hastalıkta, PSA değeri 3 ng/ml' nin üstünde olduğunda, ¹¹C-asetat PET-BT' de, hastaların % 59' unda hastalık lehine bulgular saptanmıştır[113]. Lokal rekürrenste, prostat lojunda ajanın duyarlılığı % 83, özgüllüğü % 92 bulunurken, bölgesel lenf nodları için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 82 ve % 94' tür[114]. Başka bir çalışmada ise serum PSA ve PSAv değerleri arttıkça, patolojik tutulum görülen çalışma oranında artış olduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada PSAv için eşik değer 1,32 ng/ml/yıl, PSA için eşik değer ise 1,24 ng/ml bulunmuştur [115].

2.3.5. ¹¹C-Metionin

¹¹C-metionin, konvansiyonel görüntülemeyle kıyaslandığında % 72 duyarlılığa sahip olup, FDG' den daha fazla lezyonu saptayabilmektedir [88]. ¹¹C-metioninin tümör hücrelerinde tutulumu, artmış aminoasit transportuna ve metabolizmasına bağlıdır [88]. Ajanın başlıca metabolizması, karaciğer ve pankreasta gerçekleşip, renal atılımı oldukça düşüktür.

2.3.6. ¹⁸F-florid [17]

Günümüzde yüksek riskli prostat kanseri hastalarında, kemik metastazı varlığını değerlendirme için sıklıkla kullanılan tetkik kemik sintigrafisidir [116]. Başlangıç evrelemede kemik sintigrafisi endikasyonları: Gleason \geq 8, T1 tümör ve PSA > 20, T2 tümör ve PSA > 10, T3 ya da T4 tümör veya semptomatik kemik ağrısı varlığıdır [117]. ¹⁸F-florid, yüksek kemik tutulumu, kan kleransinin yüksek olması, düşük radyasyon dozu ve yüksek görüntü kalitesi gibi özellikleri sayesinde kemik sintigrafisine üstünlük sağlamaktadır[118].



Şekil 2.11. Aynı hastaya ait yakın zaman aralıklarında çekilmiş kemik sintigrafisi (A) ve ^{18}F -NaF (B) görüntüleri Kemik sintigrafisinde sağ skapula (siyah ok), Sol ön kosta (kırmızı ok) ve sağ femur proksimal diafizinde (mavi ok) patolojik tutulumlar izlenirken, ^{18}F -NaF görüntülerinde tümör yükünün oldukça fazla olduğu dikkat çekmektedir [119].

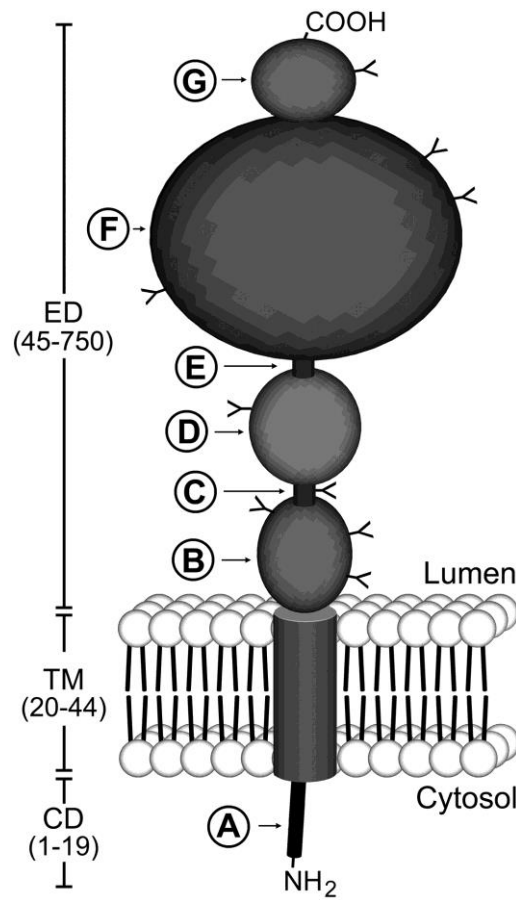
Ne yazık ki, ^{18}F -NaF tümör spesifik bir ajan değildir ve benign kemik lezyonları ile dejeneratif değişiklikler de NaF tutulumu gösterebilirler. Yöntemin özgüllüğü, PET/CT ile yükseltilebilir. Böylece füzyon görüntüleri sayesinde benign tutulumların karakterizasyonu en doğru biçimde yapılabilir [116].

2.3.7. ^{68}Ga -PSMA

2.3.7.1. PSMA' nın yapısı

İlk olarak 1993' te tanımlanan PSMA' nın yapısal olarak, jejunal hücrelerdeki fırçamsı kenarlarda yer alan folat hidrolaz 1 ve sinir sisteminde yer alan N-asetil-alfa bağlı asedik dipeptidaz (NAALADaz) ile hemen hemen aynı olduğu gösterilmiştir

[120][121]. Bu enzimlerin hepsi birden tek bir isimle adlandırılmak istenmiş (örn. glutamat karboksipeptidaz tip 2) ancak literatürde kabul görmemiştir. İsminden bağımsız olarak, PSMA N-terminal sitoplazmik ucu, C-terminal ekstraselüler ucu olan, helikal transmembran yapısında bir tip 2 transmembran proteindir. Ekstraselüler parça, 2 çinko iyonlu motif içermekte ve çoğunluğu proteinden oluşmaktadır. Bu ekstraselüler kısmın, glutamat ve glutamat benzeri yapılara bağlandığı gösterilmiştir. PSMA' nın hücre içine alım mekanizmasında ise, sitoplazmik N- terminal ucun, kalveolin-1 ve klatrin kaplı veziküllerin rol oynadığı düşünülmektedir[122].



Şekil 2.12. PSMA' nın şematik görünümü CD (cytoplasmic domain): sitoplazmik parça. TM: transmembran bölge. ED (extracellular domain): ekstraselüler parça. A: filamin A bağlanma bölgesi. B-E: aminoasit rezidüleri. F: görevi tam bilinmeyen aminoasit yapıda son parça. G: helikal dimerize parça [123].

Daha önce de bahsedildiği gibi, PSMA zaman içerisinde, bulunduğu lokalizasyona göre farklı isimlerle anılmıştır. Fizyolojik olarak PSMA'yı eksprese ettiği keşfedilen 4 farklı bölge vardır: prostat (sekretuar asiner epitel), böbrek (proksimal tübül), sinir sistemi gliaları (astrozit ve schwan hücreleri) ve ince barsak (jejunal fırçamsı kenarlar) [124, 125]. Tüm bu bölgelerde ekspresyonu olduğu kabul edilmesine rağmen, yalnızca sinir sistemi ve ince barsaktaki fonksiyonu tanımlanabilmiştir. Jejunal fırçamsı kenarlarda, PSMA folat hidrolaz 1 olarak adlandırılır ve folat absorpsiyonuna yardımcı bir enzim olarak görev yapmaktadır. İnsanlarda ve domuzlarda, diyet folatından C-terminal glutamata uzaklaştırmak suretiyle, folil-poli-gamma-glutamata, monoglutamata çevirerek jejunal entrositlerden emilimini sağlamaktadır [126].

Sinir sistemindeyse NAALADaz olarak bilinen PSMA, NAAG'ı hidrolize eden enzimdir. NAAG, memelilerde sinir sisteminde en çok bulunan peptid nörotransmitterdir [127]. Presinaptik nöron ve astrozitlerde, mGluR3'ün agonistidir ve presinaptik veziküllerden kalsiyum bağımlı bir mekanizmayla salınır [128]. mGluR3'ün aktivasyonu glutamat'ın salınımı inhibe eder [129]. Bu nöronları glutamat toksisitesinden koruyan nöroprotektif bir mekanizmadır. PSMA, NAAG'yi parçalayarak N-asetilaspartata ve glutamata çevirmekte ve mGluR3 üzerindeki agonist etkiyi kaldırmaktadır [130]. Bu şekilde PSMA, nöronlar üzerinde glutamat aracılı, eksitotoksik bir etki oluşturmaktadır. Glutamat eksitotoksitesinin görüldüğü MS, inme, ALS, şizofreni, travmatik beyin hasarı ve nöropatik ağrı gibi birçok hastalıkta PSMA'nın inhibe edilmesi hastalığın gidişatında yararlı etkiler ortaya çıkaracaktır [131, 132][133].

Prostatta ve renal tübüler epitelde bulunan PSMA'nın görevi henüz tanımlanamamakla birlikte da büyük olasılıkla, folat transferinde rol oynadığı düşünülmektedir [134].

2.3.7.2. PSMA ve prostat kanseri

PSMA prostatta, ilk olarak LNCaP prostat kanser hücre serilerine karşı oluşturulan, 7E11-C5.3 isimli IgG1 monoklonal antibodileriyle bulunmuştur [135]. Daha sonraları PSMA'nın BPH'den yüksek dereceli prostat adenokanserlerine geçildikçe arttığı gösterilmiştir [136]. Ayrıca malign tümörlerde grade'in arttıkça daha

güçlü PSMA salgılandığı fark edilmiştir[137]. In vitro olarak PSMA ekspresyonunun, artmış hücre içi folat miktarıyla ilişkili olduğu ve folat artışının da hızlı proliferasyon olan hücrelerde daha fazla olduğu gözlenmiştir [138, 139]. Bunlardan yola çıkarak PSMA'nın görüntüleme ve tedavide kullanılması amaçlanmıştır.

2.3.7.3. PSMA ve prostat kanseri görüntüleme

PSMA temelli prostat kanseri görüntüleme 2 kategoriye ayrılabilir: antikor ve düşük molekül ağırlıklı bileşikler. İlk kullanılan monoklonal antikor, Indium-111 işaretli 7E11/CYT-356'dır ve ¹¹¹In-capromab ya da ProstaScint® olarak adlandırılmıştır [140]. Aslında bu ajan, PSMA-temelli prostat kanseri görüntülemesinde FDA onaylı tek moleküldür. Biyopsiyle kanser olduğu yeni kanıtlanmış ve pelvik LN metastazı açısından yüksek riskli bireylerde ve post-prostatektomili, PSA'sı yükselen hastalarda metastaz riskini değerlendirme endikasyonlarıyla görüntüleme yapılmaktadır [141]. Indium-111 capromab'ın, primer prostat kanseri evrelemesinde, PPD % 68, NPD % 72, sensitivitesi % 62, ve spesifitesi % 72 bulunmuştur [8]. Son dönemlerde, diğer görüntüleme modaliteleriyle (örn. Difüzyon ağırlıklı MRG) kombine edilmek suretiyle, doğruluk oranının artırılmasına yönelik çalışmalar mevcuttur [142]. Ancak, hedef molekülünün intraselüler yerleşimli olması ve bu nedenle yaşayan hücrelere bağlanamaması, bu molekülün kullanım alanını başka ajanlara bırakmasına neden olmuştur [143, 144]. Bu eksiklikleri aşmak için, 2. jenerasyon antikorlar geliştirilmiştir. Bu antikorlardan biri olan J591, PSMA'nın ekstraselüler parçasına spesifik olup, canlı hücrelere de bağlanabilmektedir. J591 1,4,7,10-tetraazasiklododesan-1,4,7,10-tetraasetik asit(DOTA) ile konjuge edilip sonrasında radyoizotoplaştırma yapılır [145]. ¹¹¹In işaretli J591, kemik metastazlarının saptanmasında, konvensiyonel görüntüleme yöntemleriyle (BT ve kemik sintigrafisi) karşılaştırılmış ve konvensiyonel yöntemlerin bulduğu lezyonların 93,7%'sini bulmuştur. Ayrıca 18 kemik lezyonundan 13'ü sadece antikor yöntemiyle tespit edilmiş, sonradan bunların metastaz olduğu onaylanmıştır [146]. PSMA'ya karşı başka antikorlarda geliştirilmiş olup, bazıları prelinik prostat kanseri modellerinde umut vaat etmektedir [147]. Antikor bazlı görüntüleme, antikorun hedef olmayan dokulardan, birkaç günü bile bulabilen, temizlenme süresini beklemek, büyük bir dezavantajdır[141]. Bu problemi aşmak için

yeni çıkan RNA aptamerleri ve küçük moleküllü PSMA inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede PET görüntülemeye kullanılan ajanlar elde edilmiştir.

Üre bazlı PSMA inhibitörleri, dolaşımdan hızlıca temizlenir ve bu sayede daha net kontrasta sahip görüntüler elde edilir [148-153]. Ayrıca PSMA inhibitörlerinin, affinite, spesifite ve radyoışaretlenme özelliklerinin geliştirilmesi, lezyonların erken saptanması ve ajanın daha kolay elde edilebilmesi gibi klinik faydalar sağlayacaktır. Tüm bu bilgiler ışığında, Eder ve arkadaşları tarafından, PSMA hedefli farmakofor olan Glu-üreido-Lys' in, HBED-CC şelatörüyle dimerizasyonu, ve bu dimerin ⁶⁸Ga ile işaretlenmesi sonucunda PET görüntüleme ajanı olan ⁶⁸Ga işaretli PSMA ligandı elde edilmiştir [154].

⁶⁸Ga-PSMA' nın biyodağılımına ilişkin yapılan bir çalışmada böbrek ve tükürük bezlerinde yoğun, lakrimal bez, karaciğer, dalak ve kalın bağırsakta orta düzeyde tutulum görülmüştür [155].

Primer prostat kanserinde, ⁶⁸Ga-PSMA' nın prostat tutulumuyla, tümörün prostat yerleşimi ve uzanımı arasında iyi korelasyon olduğu ifade edilmektedir[156, 157]. Yapılan histopatolojik bir çalışmada, ajanın tümör lokalizasyonunu belirlemedeki duyarlılığı % 67, özgüllüğü % 92 ve doğruluğu % 72 bulunmuştur. Yanlış negatif sonuçlar genelde GS≤7 ya da tümör yükü tüm prostatın % 25' inden az olan olgularda görülmektedir[156].

⁶⁸Ga-PSMA, ayrıca biyokimyasal rekürrensini değerlendirilmesinde de tercih edilen bir ajandır[158]. Özellikle düşük PSA seviyelerinde, ¹⁸F-florometilkoline kıyasla, hastalık saptama oranının anlamlı yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. PSA seviyesi<0,5 ng/ml olan hastaların % 50' sinde ⁶⁸Ga-PSMA görüntülemeye hastalık saptanırken, bu oran ¹⁸F-florometilkolinde % 12,5' tir. PSA seviyeleri yükseldikçe ⁶⁸Ga-PSMA çalışmasında hastalık saptama olasılığı da artmaktadır (PSA> 2 ng/ml iken % 88)[159]. Yine ⁶⁸Ga-PSMA ve ¹⁸F-florometilkolin' in karşılaştırıldığı bir çalışmada, ⁶⁸Ga-PSMA' nın tümör saptama oranının, ¹⁸F-florometilkoline göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Toplam 37 hasta, ⁶⁸Ga-PSMA 32 hastada 78 lezyon, ¹⁸F-florometilkolin 26 hastada 56 lezyon) [10].

Biz, bu çalışmada, primer ve rekürrent prostat kanserli hastalarda, ⁶⁸Ga işaretli PSMA ligandı ile yapılan tüm vücut PET BT görüntüleri üzerinden, ajanın fizyolojik

dağılımını, patolojik lezyonları saptamadaki yerini ve tetkikin tedavi sürecine katkısını inceledik.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Temmuz 2014 – Haziran 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı' na primer ya da nüks prostat kanseri nedeniyle ⁶⁸Ga- PSMA PET-BT çekimi için yönlendirilen hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma Hacettepe Üniversitesi GO 14/484-17 nolu etik kurul onayı alınarak yapıldı.

Toplamda 170 hasta çalışmaya dahil edildi. ⁶⁸Ga- PSMA PET-BT, hastaların 49'unda primer, 121' inde ise nüks hastalık değerlendirme amacıyla elde olundu.

Hastaların bilgileri, PET-BT ünitesine başvuru sırasındaki sorgulama formu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane bilgi sistemi (*Nucleus*), Hacettepe Hastanesi hasta dosyası veya Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi bölümündeki dosyalarında yer alan tetkikleri incelenerek elde edildi. Hastaların PET öncesi ve sonrası tedavi durumları, Gleason skorları, PET çekimi esnasındaki PSA değerleri ve dinamikleri (tanı anındaki PSA değerleri (triger PSA, ng/ml), PSA ikilenme zamanı (PSA dt, ay), PSA hızı (PSAv, ng/ml/yıl)) incelendi. Tüm hastaların hasta karakteristiklerine ait bilgiler Tablo 10. da özetlenmiştir.

Nüks hastaların aldıkları tedaviler gruplandırılarak kaydedildi. Nüks düşünülen hastalar aldıkları tedavilere göre 12 gruba ayrıldı (Tablo 11). Yetmiş altı hastanın ise çekim sırasında androjen baskılayıcı tedavi aldığı tespit edildi. Hastanın androjen baskılayıcı tedavi altında olup olmadığına ise serum testosteron (ng/dl) düzeylerine bakılarak karar verildi. Serum testesteron düzeyleri <50 ng/dl olan hastalar ve sorgulamada ilaç aldığı kesin olarak rapor edilen hastalar ABT alıyor olarak kabul edildi.

Ayrıca 71 hastada değişik bölge/organlarda hastaliksız bölgelerden ilgi alanları ROI çizilerek (region of interest) ölçülmek suretiyle fizyolojik tutulumlar kaydedildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Hasta karakteristikleri.

Özellikler	Evreleme (n=49)	Nüks (n=121)
<i>Yaş (yıl), ortalama±SD/Aralık</i>	66±7,4/ 52-83	69±8/ 51-92
<i>Trigger PSA(ng/ml), ortalama±SD/Aralık</i>	46,2±78,4/ 4,5-431	51,35±231,79/ 0,01-2370,6
<i>PSA İklenme</i>	(n=17)	(n=92)
0-1 ay	1 (% 5,8)	6 (% 6,5)
1-3 ay	1 (% 5,8)	32 (% 34,7)
3-6 ay	3 (% 17,6)	24 (% 26)
6-12 ay	4 (% 23,5)	13 (% 14,1)
>1 yıl	7 (% 41,1)	17 (% 18,4)
<i>PSA hızı</i>		
<1 ng/ml/yıl	1 (% 13,8)	14 (% 15)
1-4,99 ng/ml/yıl	6 (% 28,7)	25 (% 27,1)
>5 ng/ml/yıl	9 (% 57,4)	53 (% 57,6)
<i>Gleason skoru</i>		
<7	4	17
7	15	30
8	13	19
9	5	40
10	11	8
<i>Gleason primer</i>		
3	4	19
4	28	47
5	16	48
<i>Çekim esnasında ABT altında (test<50 ng/dl)</i>	yok	76

Tablo 3.2. Nüks hastalarda tedavi grupları. RP: Radikal prostatektomi, RT: Radyoterapi, HT: Hormonoterapi, KT: Kemoterapi.

Tedavi Grupları	Sayı (%)
<i>Sadece RP</i>	23 (13,5)
<i>Sadece RT</i>	9 (5,3)
<i>Sadece HT</i>	12 (7,1)
<i>Sadece KT</i>	2 (1,2)
<i>RP + HT</i>	10 (5,9)
<i>RT + HT</i>	18 (10,6)
<i>KT + HT</i>	20 (11,8)
<i>RP + RT</i>	8 (4,7)
<i>RP + RT + HT</i>	9 (5,3)
<i>RT + HT + KT</i>	3 (1,8)
<i>RP + HT + KT</i>	5 (2,9)
<i>RP + RT + HT + KT</i>	2 (1,2)
TOPLAM	121 (100)

3.2. PET BT görüntüleme

3.2.1. Hasta hazırlığı

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, 2-3 saat aç olmaları istendi. Optimal abdominal görüntüleme için hastalara çekimden 1,5 saat önceden başlamak üzere oral kontrast verildi. Oral kontrast olarak, Omnipaque 350 mg/50 ml; iyot konsantrasyonu 6 mg/ml olacak şekilde içme suyu ile dilue edilerek kullanıldı. Hiçbir hastaya BT taraması sırasında intravenöz kontrast uygulanmadı. Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme için gereken doz erişkin için hasta başına ortalama 170 ± 32 MBq (ranj: 111-222 MBq) olacak şekilde intravenöz olarak verildi. Hastalardan mesane aktivitesini azaltmak için çekim öncesi idrarlarını yapmaları istendi.

3.2.2. Radyofarmasötik hazırlığı

Hastalarda kullanılan ^{68}Ga işaretli PSMA, Moltek, Türkiye firması tarafından Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC (DKFZ-PSMA-11 veya PSMA-HBED) olarak sentezlendi. Sentez için gerekli bileşikler sorumlu firma tarafından ABX GmbH (Radeberg, Almanya) ve Sigma, EMD Millipore, Hospira, Akorn) firmalarından elde edildi. Radyosentez tam otomatik sentez sistemi tarafından tek kullanımlık kasetler kullanılarak yapıldı. (Modular Lab PharmTracer, Eckert & Ziegler Eurotope GmbH). Sentez için gerekli $^{68}\text{GaCl}_3$ Eckert & Ziegler firmasının FDA onaylı jeneratöründen 6 mL, 0.1 M HCl kullanılarak elde edildi. HPLC ile yapılan kalite kontrolde $>90\%$ üzerinde başarılı bağlanma oranı sağlanan ürünler hastaya intravenöz olarak verildi.

3.2.3. Görüntüleme protokolü

Hastalara enjeksiyon sonrası ortalama 63 ± 23 . (ranj: 45-90) dakikada bölümümüzde bulunan GE Discovery ST PET-BT cihazı ile kafa tabanından uyluk orta kesimine kadar sırtüstü pozisyonda 3D PET-BT görüntüleri elde edildi. PET görüntüleme, her yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde, toplam 6-7 yatak pozisyonunda ve 128×128 matriste görüntüler elde edildi. Görüntülere iteratif görüntü işleme uygulandı (2 iterasyon, 21 subset). Elde edilen BT görüntüleri PET görüntülerinde soğrulma düzeltilmesi işlemi için kullanıldı. BT görüntüleri düşük dozda aynı cihazda bulunan smart A doz ayar sistemi kullanılarak elde edildi. Bu program sayesinde hastalara BT'de X ışını 120 kV ve 100-300 mA arasında gürültü indeksi: 15 olacak şekilde ayarlanarak verildi.

3.3. Ga-68 PSMA PET/ BT de Veri Analizi

3.3.1. Görsel Değerlendirme

Görüntüler AW46 iş istasyonunda (Advantage Workstation; GE Healthcare, Chicago, IL, A.B.D.) bir öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi ile birlikte ortak karara ulaşılarak değerlendirildi. İnceleme sonrası varsa primer odağın lokalizasyonu, sayısı, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz varlığı, lokalizasyonları ve sayıları kaydedildi. Ayrıca hastalardaki fizyolojik tutulumlar kaydedildi.

3.3.2. Semikantitatif Analiz

PET-BT görüntülemesinde patolojik tutulumu olan hastaların lezyonlarına ilgi alanları çizildi. Çizilen ilgi alanlarının transaksiyel, koronal ve sagittal görüntülerde lezyonu tamamen kapsamasına dikkat edildi. Farklı bölgelerde birden fazla lezyonu olan hastalar için ise her bir bölgeden en büyük ve en küçük lezyon seçilerek ROI'ler çizildi. Bu şekilde lezyonların boyutları, maksimum (SUVmaks(bw)) ortalama (SUVmean(bw)) ve pik SUV (SUVpeak) değerleri ayrı ayrı hesaplandı.

Tutulum gösteren lezyonların metabolik volümleri (MTV) üç boyutlu ilgi alanları aracılığı ile ölçüldü. Bunun için lezyonun SUV maks değerinin % 42' si eşik değer kullanılarak ölçülen hacmi (MTV-42) ve görsel olarak tümörün metabolik aktif kısmının hacmi (MTV-adp) olmak üzere 2 farklı değerlendirme yöntemi kullanıldı. $SUVmean(bw) \times metabolik\ volüm$ formülü kullanılarak total tümör indeksi (TI) hesaplandı.

Ajanın fizyolojik tutulum alanlarını değerlendirmek üzere beyin parankimine, sagittal sinuse, nazofarenkse, nazal kaviteye, yumuşak damağa, preepiglottik bölgeye, lakrimal bezlere, parotis, submandibular ve sublingual bezlere, arkus aortaya, özefagusa, sol ventriküle, hiler bölgeye, meme parankimine, karaciğer sağ lobuna, dalağa, pankreas başına, adrenal bezlere, böbreklere, gluteus maksimus kasına ve L5 korpusuna çizilen ilgi alanlarından SUVmaks (bw) ve SUVmean (bw) değerleri ölçüldü.

3.3.3. Klinik Etkiyi Değerlendirme

Hastaların, ⁶⁸Ga-PSMA çalışması ile eş zamanlı yapılan (maksimum 3 ay içinde), konvansiyonel görüntülemeleri (KS, kontrastlı BT ve MRG) kullanılarak ⁶⁸Ga- PSMA sonuçları sonrası tedavi değişiklikleri incelendi. Hesaplanan bu etki skorunun geçerliliği histopatolojik sonuçlar (%9 hasta), dosya ve hasta takibi (%84 hasta ortalama:10±7 ay) ve tedavi yanıtı değerlendirilmesi ile oluşturuldu.

Hastaların klinik durumları gereğince, %15'inde eş zamanlı KS, %16'sında eş zamanlı MRG mevcuttu. Geri kalan hastalarda konvansiyonel görüntüleme olarak BT kullanıldı. Ga-68 PSMA PET BT çalışmasının etki skorları 4 grupta toplandı 0: PET BT' de ek lezyon yok, rutin uygulamaya katkı yok, 1: PET BT' de ek lezyon görüldü ancak tedaviye ek katkı yok, 2: Minor tedavi değişikliği (örn: Zoledronik asit

başlanması)veya ¹⁷⁷Lu- PSMA tedavi uygunluğu saptanması, 3: Tedavi sürecinde ve modalitesinde majör değişiklik var.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics version 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.)paket programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak belirlendi. Hastalar evreleme ve yeniden evreleme olmak üzere iki gruba ayrıldı ve her grup ayrı ayrı değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma verilerek yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise ortanca ve sınır değerleri verildi. Çalışmada hesaplanan parametreler normal dağılım gösteriyorsa parametrik, göstermiyorsa nonparametrik testler kullanılarak karşılaştırıldı. Nonparametrik test olarak çoklu gruplarda Kruskal-Wallis analizi yapıldı. İkili parametreler arasındaki ilişki varlığı Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Spearman korelasyon katsayılarına göre parametreler arasındaki ilişki ($r < 0,2$ = çok zayıf ilişki ya da korelasyon yok, $0,2-0,4$ = zayıf korelasyon, $0,4-0,6$ = orta şiddette korelasyon, $0,6-0,8$ = yüksek korelasyon, $>0,8$ = çok yüksek korelasyon)olarak tanımlandı. Hormon tedavisi alma ile PET tutulum ilişkisini göstermede yerine göre Ki-kare, Fisher, t-testi veya Mann-Whitney U testleri kullanıldı. PSA ve kinetiklerinin (PET tutulumunu) hastalık varlığını öngörmedeki karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi.

4. BULGULAR

4.1. Fizyolojik Tutulumlar

Yetmiş bir hastada, hastada fizyolojik tutulumlar incelendi. Bu hastalarda enjeksiyon sonrası bekleme süresi 64 ± 10 dk idi. Ajan tutulumu en yüksek böbrek korteksleri ve tükrük bezlerinde görülürken, lakrimal bez ve dalakta orta düzeydeydi. Hastalar arasında tutulumda en fazla değişkenlik gözlenen bölgeler, renal korteksler, parotis ve submandibular bezlerdi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Vücuttaki değişik organ/bölgelerde fizyolojik Ga-68 PSMA tutulumları.

Organ/Bölge	SUVmaks (Ortalama \pm SD)	SUVmean (Ortalama \pm SD)
Beyin (n=70)	0,04 \pm 0,06	0,01 \pm 0,03
Sagittal sinus (n=69)	0,34 \pm 0,22	0,2 \pm 0,15
Nazofarenks (n=70)	4 \pm 1,82	2,37 \pm 1,11
Nazal kavite (n=70)	2,76 \pm 1,39	2,24 \pm 1,12
Yumuşak damak (n=70)	1,82 \pm 0,86	1,36 \pm 0,59
Sol lakrimal bez (n=69)	5,47 \pm 3,02	3,56 \pm 1,96
Sağ lakrimal Bez (n=69)	6,11 \pm 3,49	4 \pm 2,37
Sol parotis (n=70)	10,68 \pm 4,57	6,29 \pm 2,39
Sağ parotis (n=70)	11,25 \pm 4,81	6,6 \pm 2,43
Sol submandibular bez (n=71)	10,52 \pm 5,3	6,55 \pm 2,94
Sağ submandibular bez (n=71)	10,92 \pm 5,42	6,72 \pm 2,97
Sunlingual bez (n=70)	4,75 \pm 3,01	2,82 \pm 1,71
Preepiglottis (n=70)	1,78 \pm 1,07	1,26 \pm 0,69
Mediastinel kan havuzu (n=71)	0,9 \pm 0,34	0,61 \pm 0,2
Hiler bölge (n=69)	1,17 \pm 0,68	0,85 \pm 0,33
Özefagus (n=71)	1,33 \pm 0,44	1,03 \pm 0,33
Sol ventrikül (n=71)	0,59 \pm 0,21	0,41 \pm 0,14
Meme (n=71)	0,38 \pm 0,76	0,26 \pm 0,61
Karaciğer (n=71)	5,76 \pm 0,91	2,78 \pm 1,32
Dalak (n=70)	4,36 \pm 1,85	3,32 \pm 1,48
Sol renal korteks (n=71)	26,31 \pm 12,1	20,67 \pm 9,32
Sağ renal korteks (n=70)	27,53 \pm 12,65	22,25 \pm 10,04
Pankreas (n=71)	1,05 \pm 0,48	0,75 \pm 0,31
Sol adrenal bez (n=71)	0,93 \pm 0,59	0,63 \pm 0,37
Sağ adrenal bez (n=71)	1,39 \pm 0,63	0,9 \pm 0,39
Gluteus maximus kası (n=71)	0,3 \pm 0,15	0,21 \pm 0,09
L5 korpus (n=71)	0,65 \pm 0,31	0,47 \pm 0,2
Testis (n=63)	0,21 \pm 0,44	0,93 \pm 0,32
Prostat (n=46)	1,52 \pm 0,51	1,13 \pm 0,43

4.2. ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT Bulguları

Çalışmaya alınan hastaların 49' una evreleme, 121' ine ise yeniden evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET-BT tetkiki yapıldı. Toplam 170 hastanın, 135' inde (43 evreleme, 92 yeniden evreleme) PET' de hastalığa bağlı en az bir tutulum izlenirken, 35' inde (6 evreleme, 29 yeniden evreleme) herhangi bir patolojik tutulum görülmedi.

Hastalık bölgeleri, evreleme ve yeniden evreleme hastalarında ayrı ayrı detaylı olarak kaydedildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastalık bölgelerine göre evreleme ve yeniden evreleme hastalarının dağılımı.

Hastalık bölgesi	Rekürrens (%)	Evreleme (%)
<i>Yok</i>	29 (23,9)	6 (12,2)
<i>Prostat</i>	12 (9,9)	21 (42,8)
<i>Pelvik LN</i>	13 (10,7)	
<i>Pelvik LN+prostat</i>	2 (1,6)	13 (26,5)
<i>Ekstrapelvik LN</i>	2 (1,6)	
<i>Pelvik+ekstrapelvik LN</i>	2 (1,6)	
<i>Pelvik+ekstrapelvik LN+prostat</i>	4 (3,3)	
<i>Diafram üstü LN</i>	1 (0,8)	
<i>Kemik</i>	15 (12,3)	1 (2)
<i>Kemik+ pelvik LN</i>	6 (4,9)	1 (2)
<i>Kemik+ pelvik LN+ prostat</i>	3 (2,4)	1 (2)
<i>Ekstrapelvik LN+kemik</i>	1 (0,8)	
<i>Prostat+kemik</i>	5 (4,1)	3 (6,1)
<i>Pelvik+ekstrapelvik LN+kemik+prostat</i>	1 (0,8)	2 (4)
<i>Kemik+akciğer</i>	1 (0,8)	
<i>Prostat+ pelvik LN+karaciğer</i>	1 (0,8)	
<i>Prostat loj lokal</i>	1 (0,8)	
<i>Prostat loj lokal+kemik</i>	1 (0,8)	
<i>Prostat loj lokal+pelvik ln</i>	2 (1,6)	
<i>Pelvik+ekstrapelvik LN+diyafram üstüLN+kemik+prostat+akciğer+karaciğer</i>	1 (0,8)	
<i>Prostat loj lokal+pelvik ln+kemik</i>	1 (0,8)	
<i>Ekstrapelvik LN+prostat</i>	2 (1,6)	
<i>Kemik+diyafram üstü LN+pelvik+ekstrapelvik LN</i>	2 (1,6)	
<i>Kemik+diyafram üstü LN+ekstrapelvik LN</i>	2 (1,6)	
<i>Diyafram üstü LN+pelvik+ekstrapelvik LN</i>	3 (2,4)	
<i>Diyafram üstü LN+kemik+prostat+karaciğer</i>	1 (0,8)	
<i>Diyafram üstü LN+ekstrapelvik LN</i>	1 (0,8)	
<i>Diyafram üstü LN+kemik</i>	2 (1,6)	
<i>Diyafram üstü+pelvik+ekstrapelvik LN+kemik+prostat</i>	1 (0,8)	1 (2)
<i>Akciğer+diyafram üstü LN</i>	1 (0,8)	
<i>Diyafram üstü+pelvik+ekstrapelvik LN+kemik+akciğer</i>	1 (0,8)	
<i>Diyafram üstü+pelvik LN+prostat</i>	1 (0,8)	
TOPLAM	121	49

4.3. ⁶⁸Ga PSMA PET-BT ile Hastaların Klinik Parametrelerinin Kıyaslanması

Yeniden evreleme hastalarında PET görüntüleme patolojik tutulumu olan ve olmayan hastalar klinik özellikleri açısından karşılaştırıldığında, tutulumu olan hastalarda, Gleason skorlarının, PSA seviyesi ve yükselme hızının anlamlı şekilde yüksek olduğu, PSA ikilenme zamanının yine anlamlı şekilde daha az olduğu izlendi (Tablo 4.3). Evreleme hastalarında ise, klinik parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4.4). Evreleme hastalarında Gleason skorları ile PET pozitifliği arasında ilişki eğilimi olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p:0.069).

Tablo 4.3. Yeniden evreleme hastalarında PET tutulumuna göre Gleason Skoru, PSA ve kinetiklerinin karşılaştırılması.

Parametreler	PET tutulumu var	PET tutulumu yok	P değeri
<i>Gleason skoru*</i>	8 (n=87)	7 (n=27)	0,04
<i>Triger PSA (ng/ml)**</i>	66,46 ±263,90 (n=90)	2,70 ±6,45 (n=29)	<0,0001
<i>PSAv (ng/ml/yıl)**</i>	432,13 ±2640,56 (n=76)	6,24 ±15,62 (n=16)	0,003
<i>PSA dt (ay)**</i>	6,60 ±9,83 (n=76)	16,19 ±16,88 (n=16)	<0,0001

Tablo 4.4. Evreleme hastalarında PET tutulumuna göre Gleason Skoru, PSA ve kinetiklerinin karşılaştırılması.

Parametreler	PET tutulumu var	PET tutulumu yok	P değeri
<i>Gleason skoru*</i>	8 (n=42)	7 (n=6)	0,069
<i>Triger PSA (ng/ml)**</i>	50,45 ±82,04 (n=42)	10,72 ±2,06 (n=5)	0,167
<i>PSAv (ng/ml/yıl)**</i>	115,64 ±265,34 (n=12)	9,90 ±17,40 (n=4)	0,101
<i>PSA dt (ay)**</i>	12,15 ±12,31 (n=12)	61,97 ±53,55 (n=4)	0,146

4.4. ⁶⁸Ga PSMA PET-BT Bulguları ile ABT Arasındaki İlişki

Yeniden evreleme hastalarında ABT alımıyla PET tutulumları karşılaştırıldığında, hastalığının herhangi bir döneminde hormon tedavisi alan

hastalarda PET tutulum oranlarının anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,0001$). Hormon tedavisi alan 77 hastanın 68 inde (%88,3) PET de en az bir patolojik tutulum görürken, herhangi bir hormonal tedavi almayan 43 hastanın 23'ünde (% 53,5) PET' de tutulum gözlemlendi. PET çekimi esnasında hormon tedavisi etkisi altında olup olmama ile PET tutulumu ilişkisine bakıldığında ise, çekim sırasında hormon tedavisi altında olan hastalarda PET pozitifliği, almayanlara göre yine anlamlı şekilde yüksekti. ($p:0,001$). Çekimler esnasında hormon tedavisi gören 49 yeniden evreleme hastasının 47'inde (% 95,9) patolojik tutulum mevcuttu. Çekim esnasında tedavi almayan 37 hastanın ise 26'inde (% 70,3) patolojik tutulum görüldü. .

Yeniden evreleme hastalarında, PET öncesinde herhangi bir zamanda hormonoterapi almış hastalarda PSA ve kinetiklerinde, tedavi almayan hastalara kıyasla anlamlı farklılık izlendi. PET çekimi esnasında hormon tedavisi etkisi altında olan hastalarda ise, tedavi etkisinde olmayanlara göre triger PSA ve PSA hızının anlamlı şekilde yüksek olduğu görülürken, PSA ikilenme zamanında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca her iki grubun ABT almış hastalarında, PET-BT görüntüleme tutulum gösteren lezyonlara ilişkin kantitatif ölçümler (SUVmaks, maksimum boyut, tümör volüm, tümör indeksi) anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Yeniden evreleme hastalarında PET sırasında hormon tedavisi altında olup olmama durumuna göre PSA, PSA kinetikleri ve PET-BT kantitatif ölçümlerinin kıyaslaması.

Parametreler	PET anında HT var	PET anında HT yok	P değeri
<i>Triger PSA (ng/ml)</i>	97,7 ±352,79 (n=48)	10,58 ±29,34 (n=37)	0,005
<i>PSAv (ng/ml/yıl)</i>	700,4 ±3605,92 (n=40)	22,35 ±92,39 (n=32)	0,000
<i>PSA dt (ay)</i>	7,27 ±10,80 (n=40)	8,87 ±13,92 (n=32)	0,896
<i>SUVmaks</i>	29,27 ±17,47 (n=44)	17,13 ±11,35 (n=23)	0,001
<i>Maks. Boyut (mm)</i>	24,44 ±23,98 (n=47)	10,74 ±10,58 (n=27)	0,001
<i>Tümör hacmi</i>	221,36 ±555,16 (n=46)	9,85 ±20,83 (n=26)	<0,0001
<i>Tümör indeksi</i>	1490,64 ±3425,37 (n=47)	42,77 ±112,94 (n=30)	<0,0001

Tablo 4.6. Yeniden evreleme hastalarında hormon tedavisi alıp almama durumuna göre PSA, PSA kinetikleri ve PET-BT kantitatif ölçümlerinin kıyaslaması.

Parametreler	HT var	HT yok	P değeri
<i>Triger PSA (ng/ml)</i>	77,65 ±287,84 (n=75)	5,01 ±17,30 (n=43)	0,000
<i>PSAv (ng/ml/yıl)</i>	520,55 ±2896,23 (n=63)	5,06 ±7,71 (n=29)	0,000
<i>PSA dt (ay)</i>	8,12 ±11,92 (n=63)	8,58 ±11,84 (n=29)	0,496
<i>SUVmaks</i>	29,16 ±23,83 (n=60)	18,36 ±12 (n=22)	0,042
<i>Maks. Boyut (mm)</i>	19,59 ±21,90 (n=69)	10,71 ±10,46 (n=24)	0,046
<i>Tümör hacmi</i>	201,62 ±551,61 (n=67)	10,18 ±21,29 (n=25)	0,001
<i>Tümör indeksi</i>	1224,89 ±3106,6 (n=70)	48,25 ±125,49 (n=32)	<0,0001

4.5. ⁶⁸Ga PSMA PET-BT Parametreleri ile Klinik Parametreler Arasında Korelasyon

Hastaların bakılan klinik parametreleri ile görüntülerden elde edilen sayısal veriler arasındaki korelasyon Sperman yöntemiyle incelendi. Buna göre yeniden evreleme hastalarının Gleason skoru, Triger PSA, PSAv değerleri ile SUVmaks, maksimum boyut, total tümör hacmi ve total tümör indeksleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Evreleme hastalarında korelasyonlara bakıldığında ise, PSA kinetikleri ile PET görüntülemenin kantitatif değerleri arasında anlamlı korelasyon elde edilmedi. Bu grupta Gleason skoru ve triger PSA ile SUVmaks, tümör hacmi ve tümör indeksi arasında anlamlı korelasyon elde edildi (Tablo 4.7. ve 4.8).

Tablo 4.7. Yeniden evreleme hastalarında Sperman korelasyon katsayıları.

	GS prim	GS	Trig. PSA	PSA dt (ay)	PSA v (ng/ml/yıl)	Maks. boyut	SUV Maks.	Tüm. hacmi	TI
GS prim	1	,947**	,185	-,280**	,302**	,380**	,341**	,435**	,358**
GS	,947**	1,000	,231*	-,292**	,340**	,404**	,332**	,482**	,391**
Trig. PSA	,185	,231*	1,000	-,198	,856**	,436**	,482**	,658**	,672**
PSA dt (ay)	-,280**	-,292**	-,198	1,000	-,494**	-,001	,078	-,141	-,131
PSA v (ng/ml/yıl)	,302**	,340**	,856**	-,494**	1,000	,570**	,463**	,728**	,722**
Maks. boyut	,380**	,404**	,436**	-,001	,570**	1,000	,539**	,758**	,772**
SUV Maks.	,341**	,332**	,482**	,078	,463**	,539**	1,000	,679**	,836**
Tüm. hacmi	,435**	,482**	,658**	-,141	,728**	,758**	,679**	1,000	,944**
TI	,358**	,391**	,672**	-,131	,722**	,772**	,836**	,944**	1,000

* p:0,05 sınır alındığında anlamlı korelasyon

** p:0,01 sınır alındığında anlamlı korelasyon

Tablo 4.8. Evreleme hastalarında Sperman korelasyon katsayıları.

	GS prim	GS	Trig. PSA	PSA dt (ay)	PSA v (ng/ml/yıl)	Maks. boyut	SUV Maks.	Tüm. hacmi	TI
GS prim	1,000	,903**	,245	-,226	,094	-,129	,357*	,426**	,491**
GS	,903**	1,000	,236	-,200	,070	-,118	,361*	,457**	,503**
Trig. PSA	,245	,236	1,000	-,071	,568*	,287	,465**	,573**	,609**
PSA dt (ay)	-,226	-,200	-,071	1,000	-,792**	-,000	,248	-,429	-,223
PSA v (ng/ml/yıl)	,094	,070	,568*	-,792**	1,000	,206	,499	,503	,440
Maks. boyut	-,129	-,118	,287	-,000	,206	1,000	,291	,409*	,399*
SUV Maks.	,357*	,361*	,465**	,248	,499	,291	1,000	,587**	,783**
Tüm. hacmi	,426**	,457**	,573**	-,429	,503	,409*	,587**	1,000	,929**
TI	,491**	,503**	,609**	-,223	,440	,399*	,783**	,929**	1,000

* p:0,05 sınır alındığında anlamlı korelasyon

** p:0,01 sınır alındığında anlamlı korelasyon

4.6. Klinik Parametreler ile Hastalık Yaygınlığı Arasında İlişki

Hastaların triger PSA, PSA_{dt} ve PSA_v değerleri ile, hastalık yaygınlıkları arasındaki ilişki her iki grup için ayrı ayrı incelendi. Bunun için hastalık durumları Yeniden evreleme hastaları için 5 grup altında toplandı (0: yok, 1: sadece prostata sınırlı hastalık, 2: pelvik lenf nodu met. 3: ekstrapelvik lenf nodu met. 4: Uzak met.). Analiz sonucunda yeniden evreleme hastalarında PSA_v' nin hastalık yaygınlığı ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu görülürken (p:0,01), triger PSA ve PSA_{dt} ile hastalık yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p: 0,101, p: 0,71).

Tablo 4.9. Yeniden evreleme hastalarında PSA ve kinetikleri ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki.

Hastalık Yaygınlığı	Triger PSA	PSA dt	PSA _v
<i>Yok</i>	2,67 ±6,57 (n= 28)	16,19 ±16,88 (n= 16)	6,24 ±15,62 (n= 16)
<i>Prostat</i>	11,12 ±21,74 (n= 13)	8,50 ±5,55 (n= 10)	21,62 ±40,62 (n= 10)
<i>Pelvik LN</i>	6,65 ± 10,51 (n= 18)	10,64 ±17,69 (n= 15)	5,04 ±3,42 (n= 15)
<i>Ekstrapelvik LN</i>	14,72 ± 27,74 (n= 16)	7,20 ±10,98 (n= 12)	14,83 ±14,02 (n= 12)
<i>Uzak Met</i>	124,65 ±370,02 (n= 44)	4,37 ± 4,56 (n= 39)	830,05 ±3664,33 (n= 39)
<i>P value</i>	0,101	0,071	0,01

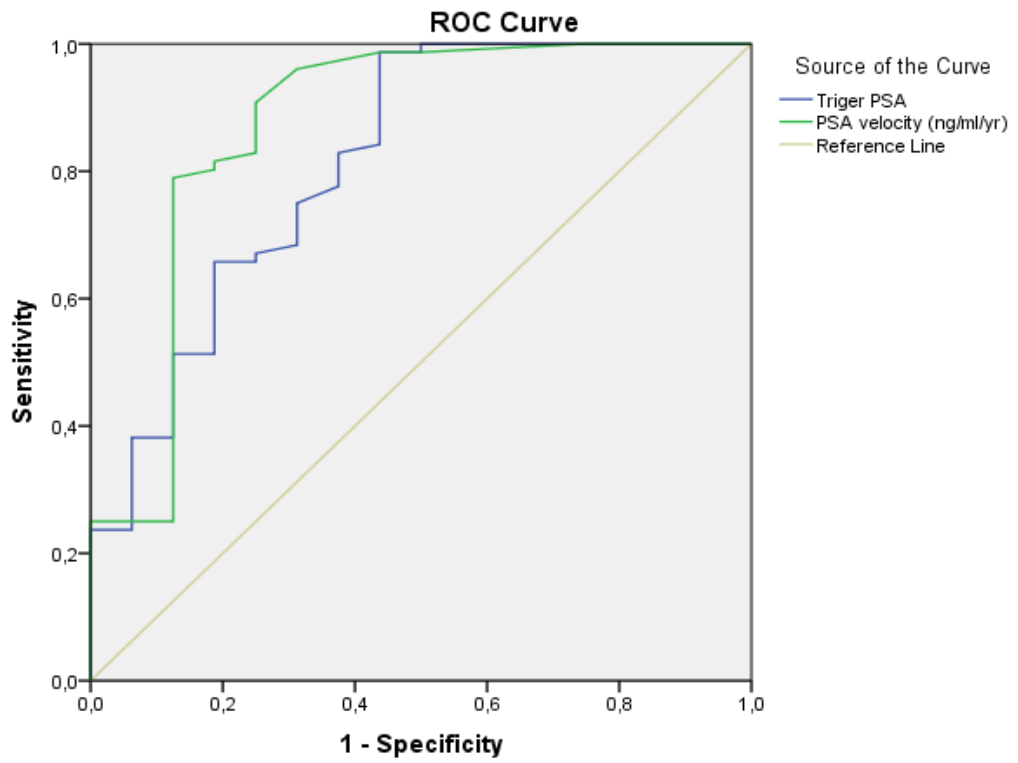
Evreleme hastalarında hastalık yaygınlığı ile PSA ve kinetikleri arasında anlamlı bir ilişki görülmezken, hastaların Gleason skorları ile hastalık yaygınlığı arasında elde edilen ilişki anlamlıydı (p: 0,002). Bu grupta hastalık yaygınlığı, gruplarda ideal denek sayısına ulaşmak adına 4 gruba ayrıldı (0: yok, 1: sadece prostata sınırlı hastalık, 2: pelvik lenf nodu met. 3: Uzak met.). Gleason skorları ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki Tablo 4.10' da verilmiştir.

Tablo 4.10. Evreleme hastalarında gleason skorları ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki.

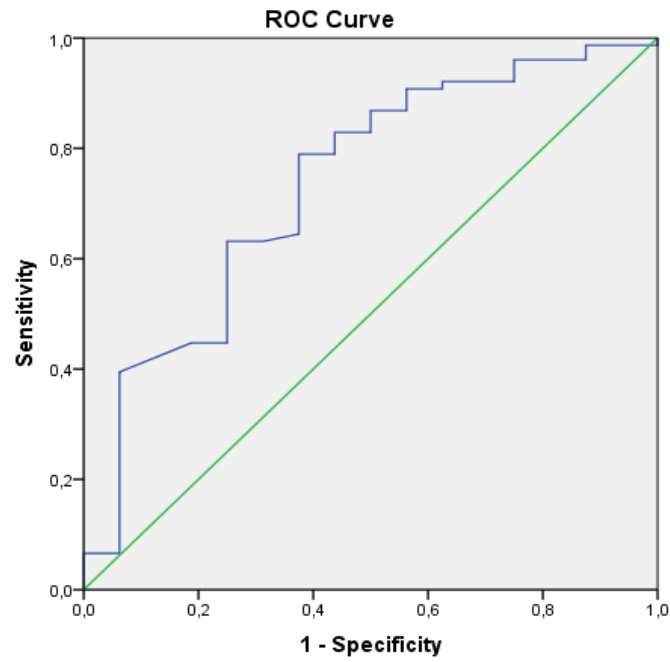
Gleason Skoru	Hastalık yok	Prostata sınırlı hastalık	Pelvik LN met.	Uzak met.
6	1	3	0	0
7	1	10	3	1
8	1	8	2	2
9	0	2	2	1
10	0	1	6	4

4.7. Klinik Parametreler ile ⁶⁸GaPSMA PET-BT’de Pozitiflik Arasında Farklı Eşik Değerler Arasındaki İlişki

Evreleme ve yeniden evreleme hastalarında (Şekil 4.1-4.2) yapılan ROC analizinde Triger PSA, PSAdt ve PSAv’ nin PET tutulumunu (hastalık varlığını) öngörmedeki duyarlılık ve özgüllükleri karşılaştırıldı. Eğriye göre belirlenen, kesim değerlerinde testlerin duyarlılık ve özgüllükleri saptandı. Yeniden evreleme hastalarında, AUC (Eğri altında kalan alan), değerleri karşılaştırıldığında, hastalık varlığını öngörmeye en faydalı parametrenin PSAv olduğu görüldü (Tablo 4.11)



Şekil 4.1. Yeniden evreleme hastalarında Triger PSA ve PSAv' ye ait ROC eğrileri.



Şekil 4.2. Yeniden evreleme hastalarında PSAdt' ye ait ROC eğrisi.

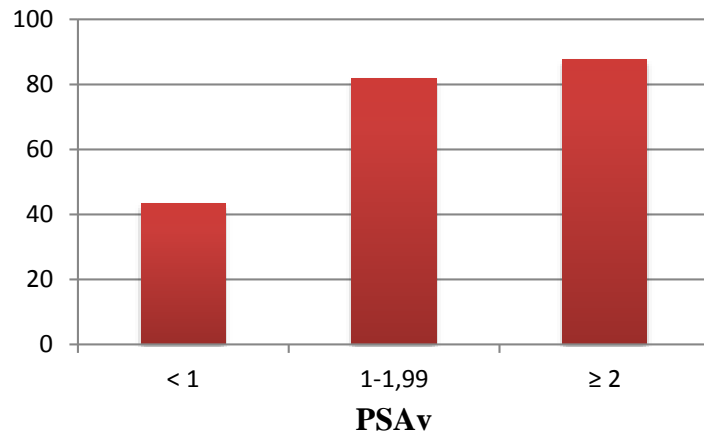
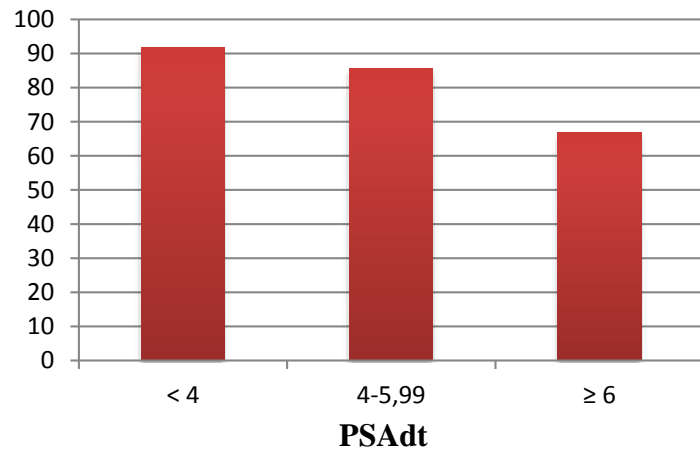
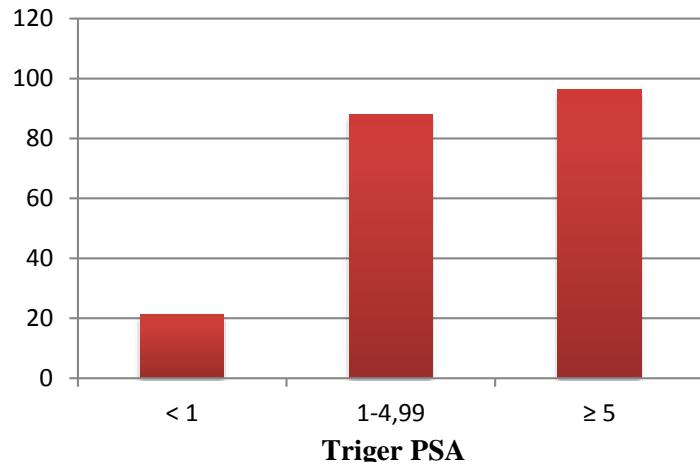
Tablo 4.11. PSA ve PSA kinetiklerinin PET tutulumuyla ilişkisine ait ROC analiz sonuçları.

	AUC	Kesim değeri	Deteksiyon oranı (%)
Trigger PSA			
<i>Yeni.Evr.</i>	0,816	$\geq 0,5$	87,6
<i>Evreleme</i>	0,500	$\geq 12,1$	96,6
PSAdt			
<i>Yeni.Evr.</i>	0,735	$\geq 8,65$	90,9
<i>Evreleme</i>	1,000	$\geq 62,5$	0
PSAv			
<i>Yeni.Evr.</i>	0,873	$\geq 2,25$	96,8
<i>Evreleme</i>	0,979	$\geq 1,7$	100

Ayrıca yapılan benzer çalışmalarda, PSA ve kinetikleri için elde edilen kesim değerleri baz alınarak da yeniden evreleme hastalarında, her 3 parametre için duyarlılık ve özgüllük değerleri bulundu (Tablo 4.12. ve Şekil 4.13).

Tablo 4.12. Yeniden evreleme hastalarında, PSA ve kinetiklerinin, önceki çalışmalarda belirlenmiş değerlerinde duyarlılık ve özgüllükleri.

		PET tutulumu	
		Yok (%)	Var (%)
PSA velocity	< 1	78,6	21,4
	1-4,99	12	88
	≥ 5	3,8	96,2
PSA doubling time	< 4	8,3	91,7
	4-5,99	14,3	85,7
	≥ 6	33,3	66,7
Triger PSA	< 1	56,7	43,3
	1-1,99	18,2	81,8
	≥ 2	12,8	87,8



Şekil 4.3. Yeniden evreleme hastalarında, PSA ve kinetiklerinin, önceki çalışmalarda belirlenmiş değerlerinde hastalık saptama oranları.

4.8. ⁶⁸GaPSMA PET-BT ile Konvansiyonel Görüntülemeler Arasında Kıyaslama

Çalışmaya alınan hastaların 49' una evreleme, 121' ine ise yeniden evreleme amacıyla ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT tetkiki yapıldı. Toplam 170 hastanın, 135' inde (43 evreleme, 92 yeniden evreleme) PET' de hastalığa bağlı en az bir tutulum izlenirken, 35' inde (6 evreleme, 29 yeniden evreleme) herhangi bir patolojik tutulum görülmedi.

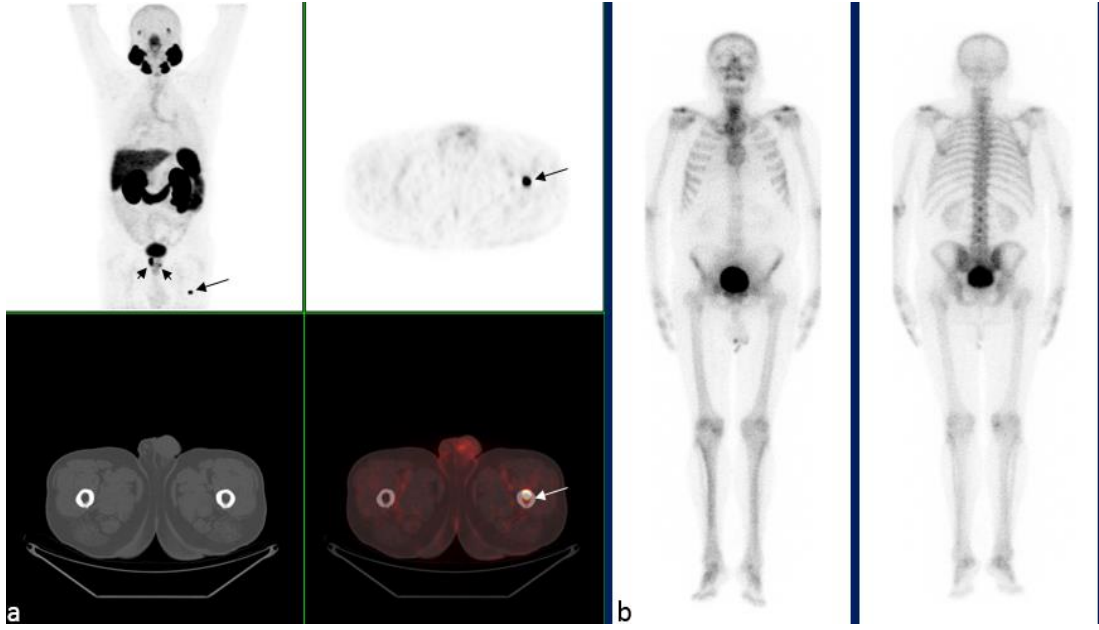
Evreleme hastalarının 43' ünde (%87,7) ve nüks hastalarının 72' sinde (% 59,5) ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT' de konvansiyonel görüntülemeye saptanmayan lezyon saptadı (Şekil 4.6).

Ek olarak tüm hastaların PET-BT görüntüleri incelendiğinde, konvansiyonele ek 75 hastada prostatta, 67 hastada lenf nodlarında ve 21 hastada kemikte patolojik tutulum izlendi. Prostat tutulumu dışında, en çok farklılık lenf nodlarındaydı ve ⁶⁸Ga-PSMA PET BT ile toplamda tespit edilen 699 lenf nodunun 352 tanesinin konvansiyel görüntülemeye ek olarak izlendiği görüldü. Bu lenf nodlarının boyutları tüm lenf nodlarına göre daha küçüktü $7.5 \pm vs$ (ranj:4-12) vs 14.8 ± 7.5 (4-45mm) (p:0.01).

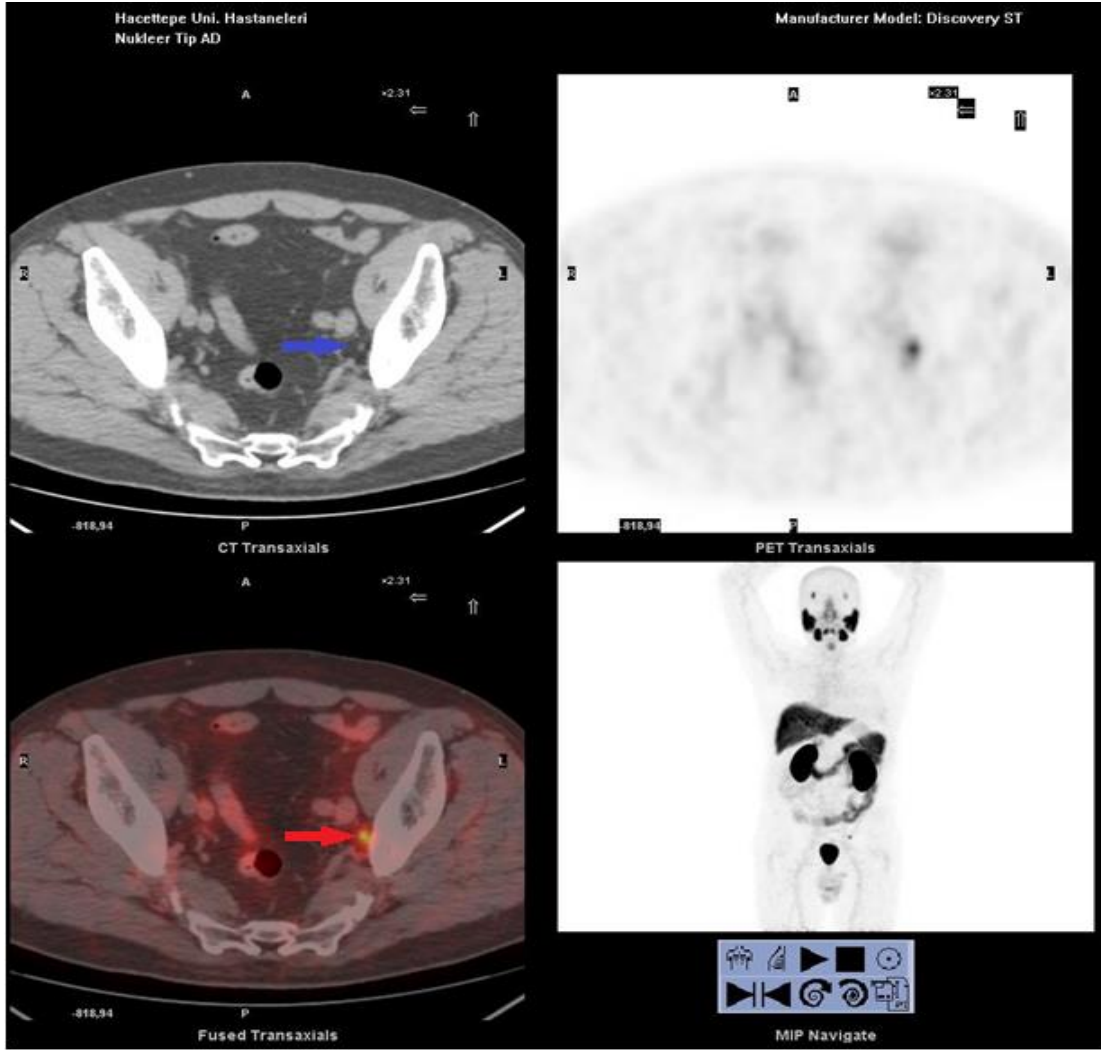
Yapılan tüm istatistiksel çalışmaların yanında, son olarak etki skoru oluşturularak, hastalara yapılan ⁶⁸Ga-PET BT çalışmasının klinik etkilerinin görülmesi amaçlandı. PET BT çalışması, hastanın var olan diğer tanısal görüntüleme yöntemleriyle kıyaslanarak (özellikle BT), tedavi sürecinde ek katkısının olup olmadığı görüldü. Buna göre PET BT çalışmasının etkileri 4 grupta toplandı (0: PET BT' de ek lezyon yok, 1: PET BT' de ek lezyon görüldü ancak tedaviye ek katkı yok, 2: Majör tedaviye ek Lu-177 PSMA tedavi uygunluğu var, 3: Tedavi sürecinde majör değişiklik var.). Etki skorlarına göre hasta dağılımı Tablo 4.12' de verilmiştir.

Tablo 4.13. Etki skorları ve hasta dağılımları.

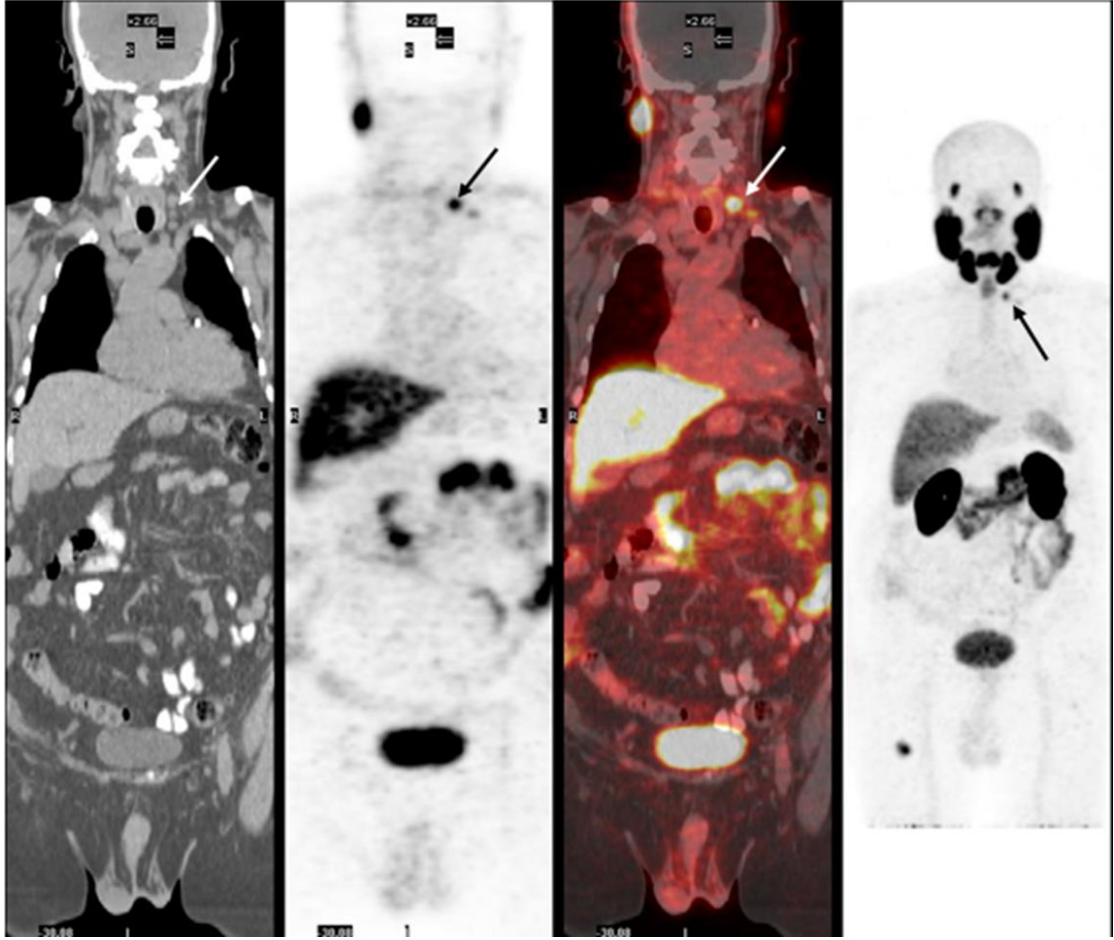
Etki Skoru	Sayı	Açıklama
0	73	PET BT' de ek lezyon yok
1	21	PET BT' de ek lezyon var ancak tedaviye ek katkı yok <i>Prostat+Lenf nodu → 7 (% 33,3)</i> <i>Lenf nodu → 14 (% 66,6)</i>
2	16	Majör tedaviye ek Lu-177 PSMA tdv uygunluğu var. <i>Tedavi alan → 4 (%25)</i>
3	60	Tedavi sürecinde majör değişiklik var: <i>HT yerine yaygın hastalık nedeniyle KT veriliyor: 10 (17%)</i> <i>HT 'ye ek hedefe yönelik RT alıyor: 13 (22%)</i> <i>HT yerine radikal prostatektomi: 2 (3%)</i> <i>RT alanı değişikliği: 10 (17%)</i> <i>Cerrahi yerine HT: 6 (10%)</i> <i>Cerrahi yerine KT: 3(5%)</i> <i>Cerrahi yerine RT 5(8%)</i> <i>RT yerine KT:5(8%)</i> <i>HT yerine takip: 1(2%)</i> <i>Sistemik hastalık dışlanıp RT veriliyor: 2(3%)</i> <i>Sistemik hastalık dışlanıp cerrahi yapılıyor: 3(5%)</i>



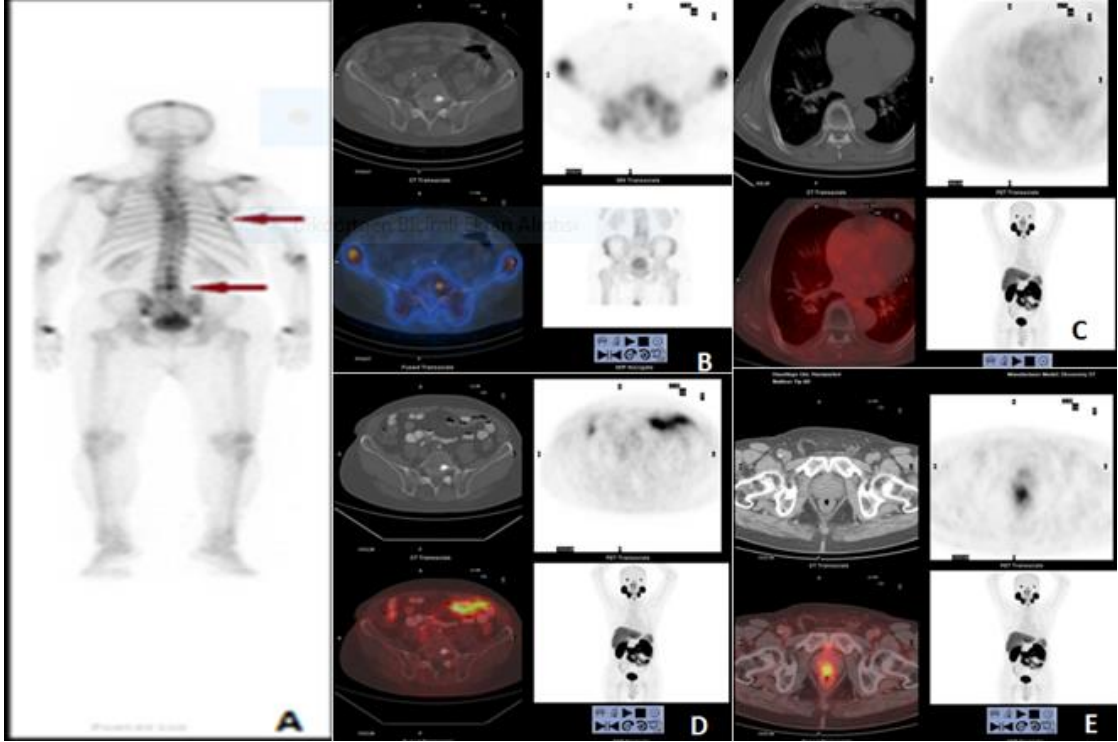
Şekil 4.4. 75 yaşında rekürren prostat kanserli hastada intramedüller alanda patolojik tutulum (a). RT sonrası büyükyasal rekürrens (triger PSA: 3 ng/ml, PSA_{dt}: 7 ay, PSA_v: 1,6 ng/ml/yıl) izlenen hastanın çekilen kemik sintigrafisinde normal fizyolojik dağılım göstermekte (b). Sonradan ABT ve femura RT alan hastanın tedavi yanıtı mevcut (tedavi sonrası PSA: 0,01 ng/ml).



Şekil 4.5. 70 yaşında prostat kanserli (GS:7) hastaya ait PET-BT görüntüleri. Hastaya RT ve HT sonrası PSA yüksekliği (PSA: 1,3 mg/dl, PSAv: 1 ng/ml/yıl, PSAdt: 6,1 ay) nedeniyle Ga-68 PSMA PET-BT çekiliyor. PET-BT' de sol obturator bölgedeki 3 milimetrik lenf nodunda patolojik tutulum saptanıyor. Hastaya hedefe yönelik RT veriliyor.



Şekil 4.6. 76 yaşında PSA rekürrensi izlenen hastada 68Ga-PSMA PET BT görüntülerinde sol supraklaviküler bölge lenf nodunda patolojik tutulum. RT ve hormonal tedavi gören hastanın tedaviden 2 yıl sonra sonra PSA seviyesinde yükselme mevcut (triger PSA: 5,8 ng/ml, PSA_{dt}: 2 ay, PSA_v: 12 ng/ml/yıl). Hasta PET-BT sonuçlarına göre Radyasyon Onkolojisi bölümüme yönlendirildi.



Şekil 4.7. 76 yaşında yeni tanı prostat kanseri (GS: 7, PSA: 8,3) hastasına ait kemik sintigrafisi (A), SPECT BT (B) ve PET-BT (C, D ve E) görüntüleri. Kemik sintigrafisinde sol 7. kosta ve L5 vertebradaki sklerotik lezyonda tutulum mevcut. PET görüntülerde ise yalnızca prostatta tutulumu saptanarak, kemik sintigrafisinde tariflenen bölgelerde tutulum izlenmemiş ve olası kemik met. ekarte edilmiştir.

5. TARTIŞMA

⁶⁸Ga işaretli PSMA ligandının bulunması ve PET ajanı olarak kullanılmasından bu yana, prostat kanserinin görüntülenmesinde önemli bir mesafe katedilmiştir. Bu görüntüleme yöntemi prostat adenokarsinomlarında transmembran bir protein olan PSMA sentezlemedeki artış olasına dayanmaktadır. Son 2-3 yılda yapılan çalışmalarla Ga-68 PSMA PET-BT klinikte kolin PET'in yerini almış ve rutin uygulamaya özellikle nüks hastalık düşünülen hastalarda girmiştir. Bizim çalışmamızda, ⁶⁸GaPSMA PET-BT'deki fizyolojik dağılımlar, saptadığı hastalık bulguları ile klinik özellikleri arasındaki ilişki, diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla avantaj/dezavantajı ve tedavi sürecine etkisi araştırıldı. Homojenliği sağlamak adına hastalar, evreleme ve yeniden evreleme olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Çalışmamızda 71 hastada fizyolojik tutulumlar kaydedildi. Afshar ve ekibinin yaptığı 37 hastadan oluşan benzer çalışmayla uyumlu olarak böbrek korteksleri ve tükrük bezlerinde belirgin, lakrimal bez ve dalakta orta düzeyde ajan tutulumu izlendi [155]. Krohn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 85 prostat kanserli hastanın görüntüleri incelenmiş ve hastaların % 89,4' ünde çölyak bölgede en az bir gangliyon tutulumu görülmüştü [160]. Aynı çalışmada immünohistokimyasal olarak gangliyonlarda PSMA ekspresyonunun olduğu belirtilmişti. Ancak yaptığımız çalışmada çölyak bölgede gangliyon tutulumu izlenmedi. Bunun nedenini yazarlar yaptıkları yeni çalışmalarında time of flight teknolojisine (TOF) sahip PET-BT cihazlarda çekim yapılmasına ve ileri gelişmiş rekonstrüksiyon algoritmasına (BLOB-OS-TF) bağlamıştır. Bu çalışmada TOF olmayan ve eski nesil 3D-RAMLA ile rekonstrüksiyon yapılan görüntülerde çölyak gangliyonda tutulumun görülme sıklığı ve intensitesinin düşük olduğunu bildirmiştir (p:001) [161]. Bizim kullandığımız PET-BT cihazı GE Discovery ST olup, TOF özelliği bulunmamaktadır.

Hastalık yaygınlıklarına bakıldığında, 49 evreleme hastasının % 87,8' inde en az 1 adet patolojik tutulum mevcuttu. Bu tutulumların büyük çoğunluğunu (% 79) ise yalnızca prostat ya da prostat ve eşlik eden pelvik lenf nodu oluşturmaktaydı. Geri kalan % 21' de ise kemiğe ve ekstrapelvik lenf nodlarına metastaz olduğu görüldü. Evreleme hastalarında hastalık yaygınlıkları ile PSA ve PSA kinetikleri arasında anlamlı bir ilişki elde edilmedi ancak, hastaların Gleason skorları yükseldikçe hastalık

yaygınlığında da anlamlı bir artış olduğu saptandı. Bu bulgu evreleme hastalarında hastalığın ne kadar agresif olduğunu öngörmeye, PSA seviyelerinden ziyade Gleason skorunun dikkate alınması gerektiği vurgusunu yapmaktadır. Yeniden evreleme hastalarına bakıldığında ise 121 hastanın % 75,9' unda en az bir hastalık bölgesi mevcuttu. Özellikle yeniden evreleme hastalarında, oranın yapılan diğer çalışmalara göre daha düşük olduğu görüldü [162]. Bu durum, tetkikin birimimizde uygulanmaya başladıktan sonra, başarısının görülmesine ikincil çok düşük PSA seviyelerinde de tercih edilmesine bağlandı. Tutulum görülen hastaların yalnızca % 30' unda hastalık pelvik bölgeye lokalizeydi. Evreleme hastalarına kıyasla farklı olarak, PSAv değerinin hastalık yaygınlığı ile anlamlı ilişkisi olduğu görüldü. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Verbug ve arkadaşları yüksek PSA ve kısa PSA ikilenme zamanının hastalık pozitifliğini saptamada ve ekstrapelvik hastalık saptamada başarılı olduğunu göstermişlerdir [163]. Yazarlar kendi çalışmalarında PSAv ile hastalık yayılımı ilişkisini incelememişlerdir. Çalışmalar arasındaki farklar, hasta grubundaki farklılara bağlı olabilir ancak özellikle nüks hastalarda PSA kinetiklerinin hastalık yayılımı ile ilişkisi olduğu anlaşılmaktadır. Bu bilgi ⁶⁸Ga-PSMA PET tetkiğinden beklentinin yüksek olabilecek hasta grubunu belirleyebilecektir.

PET tutulumuyla, hastaların Gleason skorları, PSA seviyeleri ve PSA dinamikleri incelendiğinde, yeniden evreleme hastalarında, PET görüntülemeye tutulum görülen hastalarda, tutulum olmayanlara göre, Gleason skorlarının, PSA seviyelerinin, PSA yükselme hızının daha yüksek olduğu, PSA ikileme zamanının ise daha az olduğu görüldü. Bahsi geçen klinik parametrelerin, PET tutulumuyla ilişkisinin incelendiği diğer çalışmalara baktığımızda, bu çalışmalarda da bizimki ile uyumlu olarak PET tutulumuyla PSA seviyelerinin ilişkili olduğu görüldü. Afshar ve arkadaşlarının 319 hastalık serisinde, tümör deteksiyonuyla, PSA seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunurken, Gleason skoru ve PSA ikilenme zamanı arasında ilişki bulunmamıştı[162]. Eiber ve ekibi tümör deteksiyonuyla PSA ve PSA yükselme hızı ile ilişki bulurken, PSA ikilenme zamanı ile ilişki izlemedi [164]. Ceci ve arkadaşları ise PET tutulumunun PSA seviyesi ve PSA ikilenme zamanı ile ilişkili olduğunu belirtti [165]. Çalışma sonuçları arasındaki bu çeşitliliğin, hasta sayısına ve kullanılan istatistiksel yöntemlerin farklılığına bağlı olabileceği düşünüldü. Evreleme hastalarında ise tutulum olan grup ile olmayan grup arasında farklılık bulunmadı. Bu

durum, evreleme grubundaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği gibi, hastalık yaygınlıkları arasında her iki grup arasındaki farklılık da dikkate alındığında, yeniden evreleme grubundaki olguların bir kısmında, hastalığın ilerleyen dönemlerinde tümörün biyolojik davranışının değişmesine ikincil, agresifliğinin artmasına dayandırılabilir.

Güncel tedavi rehberlerinin çoğunda, rekürren hastalıkta, klinik olarak tespit edilebilir bir lezyon olmadıkça ya da PSA seviyeleri çok yükselmedikçe herhangi bir görüntüleme yöntemi önermemektedir. Ancak uygun tedavinin seçiminde ve tedavi başarısında rekürrensi mümkün olan en erken dönemde saptamak oldukça önemlidir [165]. Bu bağlamda, çalışmamızda, PSA, PSAdt ve PSAv için eşik değerler belirlendi (sırasıyla, 0,5/8,65/ 2,25 ng/ml) ve elde edilen eşik değerler baz alınarak bu değerler altında ve üstündeki PET tutulum oranları verildi. Buna göre PSAv değeri $\geq 2,25$ ng/ml/yıl iken $^{68}\text{Ga-PSMA}$ görüntülemeye deteksiyon oranı % 96,8' ti. $\text{PSA} \geq 0,5$ ng/ml iken ise deteksiyon oranı % 87,6, $\text{PSAdt} < 8,65$ ay iken oran % 90,9 bulundu. PSA ve PSAdt için elde edilen yüzdeler, Ceci ve ekibinin sonuçlarıyla ($\text{PSA} \geq 0,83$ ng/ml iken % 85,7, $\text{PSAdt} < 6,5$ ay iken % 93) benzerdi. Elde edilen bu sonuçlar, $^{68}\text{Ga-PSMA}$ görüntülemenin biyokimyasal rekürrensin erken dönemlerinde dahi başarılı bir görüntüleme yöntemi olduğunun sinyallerini vermektedir.

Yeniden evreleme hastalarında, hastalığın herhangi de döneminde hormon tedavisi alan ya da çekim esnasında hormon tedavisi etkisinde olan gruplarda, almayanlara göre PET tutulum yüzdesinin ve PET-BT görüntülemeye tutulum gösteren lezyonlara ilişkin kantitatif ölçümlerin (SUVmaks, maksimum boyut, tümör volüm, tümör indeksi) daha yüksek olduğu görülmüştü. Bu sonuç, Afshar ve arkadaşlarının, 319 yeniden evreleme hastasıyla yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir[162]. Adı geçen çalışmada, çekim esnasında ABT altında olmanın tutulum etkisi incelenmiş ve ABT altında olan hastalarda daha fazla PET tutulumu saptanmıştı. Bu durumun sebepleri arasında, ileri evre hastaların daha çok ABT' ye yönlendirilmesi sayılabilir. Ancak ABT seçeneği klinikte yalnızca ileri evre hastalıklarda kullanılmamaktadır. Çoğu etkene bağlı olarak erken evre hastaların da hormonoterapiye yönlendirildiği bilinmektedir. Ayrıca, ABT' nin tümör yükünü azaltarak PSA seviyelerini düşürmesi dolayısıyla PET tutulumunda azalmaya yol açabileceği öngörüsü de bizim sonuçlarımızla çelişmektedir. Keza, Eiber ve ekibinin

yaptığı çalışmada, ABT alan ve almayan hasta grupları arasında PET tutulumu açısından anlamlı farklılık bulunmaması da bu varsayımla uyumluydu[164]. Tüm bunların yanı sıra, yapılan bazı prelinik çalışmalarda PSMA ekspresyonunun, antiandrojen tedaviyle arttığı gösterilmiştir [166, 167]. Bu durumun mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte, ABT' ye ilişkin sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Ayrıca hormonoterapisi alırken PSA artışı nedeniyle ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT istenen hastaların standart hormon tedavisine tam yanıt vermeyen daha agresif ve PSMA tutulumu daha yüksek prostat kanserine sahip olduğu düşünülmektedir. Bahsi geçen çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda, ABT ile PSA ve kinetiklerinin ilişkisini de değerlendirildi. Buna göre ABT alan hastalarda PSA ve PSA_v değerinin daha yüksek, PSA_d' nin ise daha düşük olduğu görüldü bu bulgular da ve hormon tedavisi alan hastaların daha çok ileri evre ve agresif tümörü olan hastalar olduğunu ortaya koymaktadır.

Hastaların bakılan klinik parametreleri ile görüntülerden elde edilen sayısal veriler arasındaki korelasyon Sperman yöntemiyle incelendi. Yeniden evreleme hastalarında Gleason skoru, Triger PSA, PSA_v değerleri ile SUV_{max}, maksimum boyut, total tümör hacmi ve total tümör indeksleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Bu ilişkiler arasında, triger PSA ve PSA_v ile tümör hacmi ve tümör indeksi arasında yüksek korelasyon mevcuttu ($r=0,6-0,8$). PSA_d ile hiçbir kantitatif parametre arasında anlamlı korelasyon yoktu. Evreleme hastalarında Gleason skoru ve triger PSA ile SUV_{max}, tümör hacmi ve tümör indeksi arasında anlamlı korelasyon elde edildi. Bunların içinde ise yalnızca triger PSA ile tümör indeksleri arasında yüksek korelasyon vardı. Bu sonuç bize yeniden evreleme hastalarında çekim esnasındaki PSA ve PSA_v değerlerinin tümör yükü hakkında fikir verebileceğini gösterirken, evreleme hastalarında tümör indeksini tahmin etmede Gleason skoru ve triger PSA' nın daha faydalı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, son olarak etki skoru oluşturularak, hastalara yapılan Ga-68 PET BT çalışmasının klinik etkilerinin görülmesi amaçlandı. PET BT çalışması özellikle BT ile kıyaslanarak tedavi sürecinde ek katkısının olup olmadığı görüldü. Buna göre hastaların % 42,9' unda BT' ye ek lezyon görülmedi. % 12,3' ünde tedavi planında değişiklik olmamakla birlikte BT' den daha fazla lezyon görüldü. Bu gruptaki hastaların hepsinde PET-BT' de fazladan lenf nodları ve bir kısmında ayrıca prostata

lokalize hastalık mevcuttu. BT görüntülemenin prostat görüntülemeindeki başarısızlığı primer tümör veya radyoterapi sonrası prostattaki nüksü değerlendirmede ⁶⁸Ga-PSMA'yı üstün kılmaktadır. Multiparametrik MRG prostat değerlendirmesinde ek bilgi verebilse de bu tetkiğe ve doğru olarak yorumlayabilecek Radyolog'a ulaşmada zorluklar yaşanmaktadır. Prostat dışı ⁶⁸Ga-PSMA'nın en büyük katkısı BT ile net olarak patolojik olarak değerlendirilemeyen lenf nodlarında olmuştur. ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha çok lenf nodu saptamıştır. Bu lenf nodlarının boyutları ise beklenebileceği gibi tüm lenf nodlarına göre daha küçüktü $7.5 \pm vs$ (ranj:4-12) vs 14.8 ± 7.5 (4-45mm) (p:0.01).

Hastaların % 9,4' ünün ⁶⁸Ga-PSMA' da görülen lezyonların ajanı tutma derecelerine bağlı olarak, ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisine uygun olduğu tespit edildi. Ancak bu tedavinin çalışmamız sırasında yeni veriliyor olması nedeniyle hastaların sadece %25'de tedavi verilebilmiştir. ⁶⁸Ga-PSMA PET tüm hastaların %35,2'sinde tedavi planında majör değişiklik sağladı. Tüm bu verilere bakıldığında hastaların yarısından fazlasında ⁶⁸Ga-PSMA görüntülemenin BT' ye kıyasla hastalık deteksiyonunda üstünlüğü ve hastaların 3' te 1' inde tedavi planını değiştirdiği dikkati çekmektedir. Benzer çalışmalardan, Sterzing ve arkadaşlarının radyoterapi planlanan 57 hastalık retrospektif çalışmasında, ⁶⁸Ga-PSMA görüntüleme sonucunda hastaların % 50,7' sinde TNM evresinin ve dolayısıyla tedavi planının değiştiği tespit edilmiştir [168]. Eiber ve ekibinin 248 hastada yaptığı çalışmada ise ⁶⁸Ga-PSMA' nın PET tutulumu gösteren 222 hastanın % 57,3' ünde, BT' ye göre daha fazla lezyon gösterdiği saptanmıştır [164].

Çalışmanın Limitasyonları:

1. Çalışmada tüm hastaların klinik verilerine ulaşamadığı için klinik parametreler ile ajanın tutulum ilişkilerinin incelenmesinde hasta sayısı sınırlı kalmıştır.
2. PET-BT'de patolojik olduğu düşünülen tüm odakların histopatolojik olarak doğrulanması mümkün olmamıştır. Ancak literatürdeki çalışmalar düşünüldüğünde değerlendirme yöntemimizin %95'in üzerinde spesifik olduğu öngörülebilir.

3. Hastalar istatistiksel çalışmalar için çeşitli özelliklere göre gruplandırılırken gruplar arasındaki denek sayıları yakın tutulamamıştır.
4. Hasta sayıları kısıtlaması nedeniyle tedavilere özgü alt grup çalışmaları yeterince yapılamamıştır

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastalık tutulum bölgeleri incelendiğinde evreleme hastalarının çoğunda hastalığın pelvise sınırlı olduğu görüldü. Yeniden evreleme grubunda ise nüksün çoğunlukla pelvis dışında geliştiği dikkati çekti.
2. Yeniden evreleme hastalarında PET tutulumu ile klinik parametreler arasında ilişki bulunması, hastaların takibinde özellikle PSA ve kinetiklerinin kullanımının faydalı olduğunu gösterdi. Bu parametreler arasında PSAv değerinin ayrıca hastalık yaygınlığı ile ilişkili olduğu görüldü.
3. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre evreleme hastalarında tutulum varlığını öngörmede, herhangi bir klinik parametre fayda sağlamamasına rağmen, Gleason skoru, hastalık yaygınlığını, dolayısıyla agresifliğini tahmin etmektedir.
4. ABT alan hastalarda PET tutulumunun oranının daha yüksek olması ve PET tutulumu gösteren hastalar arasında ABT alanlarda PET-BT den elde edilen kantitatif parametreler daha yüksekti. Buna göre hormon tedavisinin öncelikle agresif seyirli hastalarda tercih edildiği söylenebilir.
5. ROC analizleri ile elde edilen PSA ve kinetiklerine ait kesim değerleri klinikte görüntülemeye fayda sağlanacak hasta grubunu belirlemede yardımcı olabilir. Ancak belirlenen değerlerin altında, az da olsa, PET-BT’ de patolojik tutulum gösteren hastaların olması bu kesim değerlerinin hasta seçiminde tek kriter olarak kullanılmaması gerekliliğine dikkat çekmektedir.
6. ⁶⁸Ga-PSMA PET-BT görüntülemenin hastaların tedavi sürecindeki etkisine bakıldığında hastaların yarısında ek tedavi ya da tedavi değişikliği gerekliliğini sağladığı görülmektedir.
7. Bulgularımızın farklı hasta alt gruplarında doğrulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 10-29.
2. Mohler, J., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer*. J Natl Compr Canc Netw, 2010. **8**(2): p. 162-200.
3. Jadvar, H., *Imaging evaluation of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40 Suppl 1**: p. S5-10.
4. Watanabe, H., et al., *Preoperative detection of prostate cancer: a comparison with 11C-choline PET, 18F-fluorodeoxyglucose PET and MR imaging*. J Magn Reson Imaging, 2010. **31**(5): p. 1151-6.
5. Fox, J.J., H. Schoder, and S.M. Larson, *Molecular imaging of prostate cancer*. Curr Opin Urol, 2012. **22**(4): p. 320-7.
6. Mohler, J.L., et al., *Prostate cancer, version 2.2014*. J Natl Compr Canc Netw, 2014. **12**(5): p. 686-718.
7. Eder, M., et al., *PSMA as a target for radiolabelled small molecules*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40**(6): p. 819-23.
8. Rosenthal, S.A., M.K. Haseman, and T.J. Polascik, *Utility of capromab pendetide (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer*. Tech Urol, 2001. **7**(1): p. 27-37.
9. Afshar-Oromieh, A., et al., *Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(5): p. 887-97.
10. Afshar-Oromieh, A., et al., *Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(1): p. 11-20.
11. Collins, K.S., *An evaluation of the contouring abilities of medical dosimetry students for the anatomy of a prostate cancer patient*. Med Dosim, 2012. **37**(3): p. 245-9.
12. Cheung, M.R. and K. Krishnan, *Using manual prostate contours to enhance deformable registration of endorectal MRI*. Comput Methods Programs Biomed, 2012. **108**(1): p. 330-7.

13. Stamey, T.A., et al., *The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years?* J Urol, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1297-301.
14. http://www.aboutcancer.com/zonal_anatomy_0608.jpg
15. McNeal, J.E., *The anatomic heterogeneity of the prostate.* Prog Clin Biol Res, 1980. **37**: p. 149-60.
16. Tanagho, E.A., *Legends in urology.* Can J Urol, 2010. **17**(2): p. 5058-62.
17. Anafarta, K., O. Yaman, and K. Aydos, *Clinical experience with Dynaflex penile prostheses in 120 patients.* Urology, 1998. **52**(6): p. 1098-100.
18. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014.* CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 9-29.
19. Jansson, K.F., et al., *Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer.* Eur Urol, 2012. **62**(4): p. 656-61.
20. Hemminki, K., *Familial risk and familial survival in prostate cancer.* World J Urol, 2012. **30**(2): p. 143-8.
21. Lawrentschuk, N., et al., *'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging.* BJU Int, 2010. **105**(9): p. 1231-6.
22. Breslow, N., et al., *Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France.* Int J Cancer, 1977. **20**(5): p. 680-8.
23. Nelson, W.G., A.M. De Marzo, and W.B. Isaacs, *Prostate cancer.* N Engl J Med, 2003. **349**(4): p. 366-81.
24. Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, *Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates.* Clin Epidemiol, 2012. **4**: p. 1-11.
25. Richman, E.L., et al., *Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival.* Cancer Prev Res (Phila), 2011. **4**(12): p. 2110-21.
26. Richie, J.P., et al., *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination.* Urology, 1993. **42**(4): p. 365-74.
27. Carvalhal, G.F., et al., *Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less.* J Urol, 1999. **161**(3): p. 835-9.

28. Okotie, O.T., et al., *Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only*. Urology, 2007. **70**(6): p. 1117-20.
29. Gosselaar, C., et al., *The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam*. Eur Urol, 2008. **54**(3): p. 581-8.
30. Stamey, T.A., et al., *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*. N Engl J Med, 1987. **317**(15): p. 909-16.
31. Catalona, W.J., et al., *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1283-90.
32. Semjonow, A., et al., *Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values*. Prostate Suppl, 1996. **7**: p. 3-16.
33. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2239-46.
34. Dong, F., et al., *Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice*. J Urol, 2008. **180**(1): p. 150-4; discussion 154.
35. Carter, H.B., et al., *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease*. JAMA, 1992. **267**(16): p. 2215-20.
36. Schmid, H.P., J.E. McNeal, and T.A. Stamey, *Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume*. Cancer, 1993. **71**(6): p. 2031-40.
37. D'Amico, A.V., et al., *Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(18): p. 1376-83.
38. Arlen, P.M., et al., *Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time*. J Urol, 2008. **179**(6): p. 2181-5; discussion 2185-6.
39. Heidenreich, A., *Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity*. Eur Urol, 2008. **54**(5): p. 976-7; discussion 978-9.
40. O'Brien, M.F., et al., *Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy*. J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3591-7.

41. Ramirez, M.L., et al., *Current applications for prostate-specific antigen doubling time*. Eur Urol, 2008. **54**(2): p. 291-300.
42. Vickers, A.J., et al., *Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(3): p. 398-403.
43. Catalona, W.J., et al., *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. JAMA, 1998. **279**(19): p. 1542-7.
44. Stephan, C., et al., *The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia*. Cancer, 1997. **79**(1): p. 104-9.
45. Roobol, M.J., et al., *A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer*. Eur Urol, 2010. **57**(1): p. 79-85.
46. Eastham, J.A., et al., *Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations*. JAMA, 2003. **289**(20): p. 2695-700.
47. Stephan, C., et al., *Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update*. Clin Chem, 2006. **52**(1): p. 59-64.
48. Eggener, S.E., et al., *Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial*. BJU Int, 2013. **112**(7): p. 925-9.
49. Hara, R., et al., *Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy*. Urology, 2008. **71**(2): p. 191-5.
50. Takenaka, A., et al., *A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2008. **11**(2): p. 134-8.
51. Kelloff, G.J., et al., *Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(6): p. 1455-70.
52. Tunç M, Prostat kanserinin tanısı ve evrelendirmesi. Campbell Urology Türkçe çeviri.(Anafarta k, Yaman Ö, çeviri ed).Ankara, Güneş Kitabevi. Dördüncü cilt, 3055,2005.
53. Shaaban, Blodgett, Diagnostic Imaging Oncology published by amyrasis.
54. Weckermann, D., et al., *Reliability of preoperative diagnostics and location of lymph node metastases in presumed unilateral prostate cancer*. BJU Int, 2007. **99**(5): p. 1036-40.

55. Bubendorf, L., et al., *Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients*. Hum Pathol, 2000. **31**(5): p. 578-83.
56. NCCN Guidelines Version 1.2016 Prostate Cancer
57. Lee, F., et al., *Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma*. Radiology, 1989. **170**(3 Pt 1): p. 609-15.
58. Bratan, F., et al., *Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study*. Eur Radiol, 2013. **23**(7): p. 2019-29.
59. Selnaes, K.M., et al., *Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology*. Invest Radiol, 2012. **47**(11): p. 624-33.
60. Turkbey, B., et al., *Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds*. J Urol, 2011. **186**(5): p. 1818-24.
61. Turkbey, B., et al., *Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation*. Radiology, 2010. **255**(1): p. 89-99.
62. Hricak, H., et al., *Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective*. Radiology, 2007. **243**(1): p. 28-53.
63. Verma, S. and A. Rajesh, *A clinically relevant approach to imaging prostate cancer: review*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(3 Suppl): p. S1-10 Quiz S11-4.
64. Hoeks, C.M., et al., *Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging*. Radiology, 2013. **266**(1): p. 207-17.
65. Lemaitre, L., et al., *Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings*. Eur Radiol, 2009. **19**(2): p. 470-80.
66. Hambrock, T., et al., *Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort*. Eur Urol, 2012. **61**(1): p. 177-84.
67. Ahmed, H.U., et al., *Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy?* Nat Rev Clin Oncol, 2009. **6**(4): p. 197-206.

68. Moore, C.M., et al., *Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review*. Eur Urol, 2013. **63**(1): p. 125-40.
69. Sciarra, A., et al., *Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer*. Eur Urol, 2011. **59**(6): p. 962-77.
70. Barentsz, J.O., et al., *ESUR prostate MR guidelines 2012*. Eur Radiol, 2012. **22**(4): p. 746-57.
71. Apolo, A.B., N. Pandit-Taskar, and M.J. Morris, *Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer*. J Nucl Med, 2008. **49**(12): p. 2031-41.
72. Cornud, F., et al., *Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **175**(4): p. 1161-8.
73. Halpern, E.J., et al., *Prostate: high-frequency Doppler US imaging for cancer detection*. Radiology, 2002. **225**(1): p. 71-7.
74. Otori, M., et al., *Do impalpable stage T1c prostate cancers visible on ultrasound differ from those not visible?* J Urol, 2003. **169**(3): p. 964-8.
75. Akin, O., et al., *Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging*. Radiology, 2006. **239**(3): p. 784-92.
76. Buckley, D.L., et al., *Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging--initial experience*. Radiology, 2004. **233**(3): p. 709-15.
77. Engelbrecht, M.R., et al., *Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 2003. **229**(1): p. 248-54.
78. Ikonen, S., et al., *Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate*. Acta Radiol, 2001. **42**(1): p. 70-3.
79. Qayyum, A., et al., *Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(4): p. 1079-83.
80. Katz, S. and M. Rosen, *MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management*. Radiol Clin North Am, 2006. **44**(5): p. 723-34, viii.
81. Naya, Y., et al., *Efficacy of prostatic fossa biopsy in detecting local recurrence after radical prostatectomy*. Urology, 2005. **66**(2): p. 350-5.

82. Choueiri TK, Dreicer R, Paciorek A, Carroll PR, Konety B. A model that predicts the probability of positive imaging in prostate cancer cases with biochemical failure after initial definitive local therapy. *J Urol* 2008;179(March (3)): 906–10.
83. Phelps, M.E., *Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(16): p. 9226-33.
84. Kumar, R., H. Zhuang, and A. Alavi, *PET in the management of urologic malignancies*. Radiol Clin North Am, 2004. **42**(6): p. 1141-53, ix.
85. Oyama, N., et al., *11C-acetate PET imaging of prostate cancer*. *J Nucl Med*, 2002. **43**(2): p. 181-6.
86. Oyama, N., et al., *11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse*. *J Nucl Med*, 2003. **44**(4): p. 549-55.
87. Jadvar, H., *Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline*. *J Nucl Med*, 2011. **52**(1): p. 81-9.
88. Nunez, R., et al., *Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer*. *J Nucl Med*, 2002. **43**(1): p. 46-55.
89. Jadvar, H., *Molecular imaging of prostate cancer: PET radiotracers*. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. **199**(2): p. 278-91.
90. Schoder H, Herrmann K, Gonen M, et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2005;11:4761–9.
91. Sandblom, G., et al., *Positron emission tomography with C11-acetate for tumor detection and localization in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy*. *Urology*, 2006. **67**(5): p. 996-1000.
92. Dehdashti, F., et al., *Positron tomographic assessment of androgen receptors in prostatic carcinoma*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005. **32**(3): p. 344-50.
93. Toth, G., et al., *Detection of prostate cancer with 11C-methionine positron emission tomography*. *J Urol*, 2005. **173**(1): p. 66-9; discussion 69.
94. Maecke, H.R., M. Hofmann, and U. Haberkorn, *(68)Ga-labeled peptides in tumor imaging*. *J Nucl Med*, 2005. **46 Suppl 1**: p. 172S-8S.
95. Zeisel, S.H., *Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology*. *Annu Rev Nutr*, 1981. **1**: p. 95-121.
96. Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwala ZM. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy

- subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer Res* 2001;61:3599–603.
97. Sutinen, E., et al., *Kinetics of [(11)C]choline uptake in prostate cancer: a PET study*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004. **31**(3): p. 317-24.
 98. Muller, S.A., et al., *Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following bicalutamide and docetaxel treatment*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. **36**(9): p. 1434-42.
 99. Hara, T., N. Kosaka, and H. Kishi, *PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline*. *J Nucl Med*, 1998. **39**(6): p. 990-5.
 100. Husarik, D.B., et al., *Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. **35**(2): p. 253-63.
 101. European Association of Urology 2015, Guidelines on Prostate Cancer
 102. Farsad, M., et al., *Detection and localization of prostate cancer: correlation of 11C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2005. **46**(10): p. 1642-1649.
 103. Reske, S.N., et al., *Imaging prostate cancer with 11C-choline PET/CT*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2006. **47**(8): p. 1249-1254.
 104. Testa, C., et al., *Prostate Cancer: Sextant Localization with MR Imaging, MR Spectroscopy, and 11C-Choline PET/CT 1*. *Radiology*, 2007. **244**(3): p. 797-806.
 105. Castellucci, P., et al., *Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2009. **50**(9): p. 1394-1400.
 106. Tuncel, M., et al., *[11 C] Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer*. *Nuclear medicine and biology*, 2008. **35**(6): p. 689-695.
 107. Cimitan, M., et al., *Gleason score at diagnosis predicts the rate of detection of 18F-choline PET/CT performed when biochemical evidence indicates recurrence of prostate cancer: experience with 1,000 patients*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2015. **56**(2): p. 209-215.
 108. Haseebuddin, M., et al., *11C-acetate PET/CT before radical prostatectomy: nodal staging and treatment failure prediction*. *J Nucl Med*, 2013. **54**(5): p. 699-706.

109. Mena, E., et al., *11C-Acetate PET/CT in localized prostate cancer: a study with MRI and histopathologic correlation*. J Nucl Med, 2012. **53**(4): p. 538-45.
110. Vavere, A.L., et al., *1-11C-acetate as a PET radiopharmaceutical for imaging fatty acid synthase expression in prostate cancer*. J Nucl Med, 2008. **49**(2): p. 327-34.
111. Dimitrakopoulou-Strauss, A. and L.G. Strauss, *PET imaging of prostate cancer with 11C-acetate*. J Nucl Med, 2003. **44**(4): p. 556-8.
112. Park, H., et al., *Introducing parametric fusion PET/MRI of primary prostate cancer*. J Nucl Med, 2012. **53**(4): p. 546-51.
113. Oyama, N., et al., *11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse*. Journal of Nuclear Medicine, 2003. **44**(4): p. 549-555.
114. Wibmer, A.G., et al., *Molecular imaging of prostate cancer*. Radiographics, 2015. **36**(1): p. 142-159.
115. Jadvar, H., *PET of glucose metabolism and cellular proliferation in prostate cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2016. **57**(Supplement 3): p. 25S-29S.
116. Even-Sapir, E., et al., *The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT*. J Nucl Med, 2006. **47**(2): p. 287-97.
117. Segall, G.M., *PET/CT with sodium 18F-fluoride for management of patients with prostate cancer*. J Nucl Med, 2014. **55**(4): p. 531-3.
118. Hillner, B.E., et al., *Impact of 18F-fluoride PET in patients with known prostate cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry*. J Nucl Med, 2014. **55**(4): p. 574-81.
119. Kulshrestha, R.K., et al., *The role of 18F-sodium fluoride PET/CT bone scans in the diagnosis of metastatic bone disease from breast and prostate cancer*. Journal of Nuclear Medicine Technology, 2016. **44**(4): p. 217-222.
120. Israeli, R.S., et al., *Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen*. Cancer Res, 1993. **53**(2): p. 227-30.
121. Carter RE, Feldman AR, Coyle JT. Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. Proc Natl Acad Sci U S America 1996;93:749–53.
122. Barinka, C., et al., *Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer*. Curr Med Chem, 2012. **19**(6): p. 856-70.

123. Rajasekaran, A.K., G. Anilkumar, and J.J. Christiansen, *Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein?* Am J Physiol Cell Physiol, 2005. **288**(5): p. C975-81.
124. Mhaweche-Fauceglia, P., et al., *Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique.* Histopathology, 2007. **50**(4): p. 472-83.
125. Sacha, P., et al., *Expression of glutamate carboxypeptidase II in human brain.* Neuroscience, 2007. **144**(4): p. 1361-72.
126. Zhao, R., L.H. Matherly, and I.D. Goldman, *Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues.* Expert Rev Mol Med, 2009. **11**: p. e4.
127. Neale, J.H., T. Bzdega, and B. Wroblewska, *N-Acetylaspartylglutamate: the most abundant peptide neurotransmitter in the mammalian central nervous system.* J Neurochem, 2000. **75**(2): p. 443-52.
128. Zollinger M, Amsler U, Do KQ, Streit P, Cuenod M. Release of N-acetylaspartylglutamate on depolarization of rat brain slices. J Neurochem 1988;51:1919–23. Fig. 2. Confocal microscopy after immunohistochemical staining for PSMA on LNCaP cells with GFP-marked mitochondria. Green ¼ mitochondria; Red ¼ PSMA; Blue ¼ nuclei. B.T. Ristau et al. / Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 32 (2014) 272–279 277
129. Niswender, C.M. and P.J. Conn, *Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease.* Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2010. **50**: p. 295-322.
130. Robinson MB, Blakely RD, Couto R, Coyle JT. Hydrolysis of the brain dipeptide N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate. Identification and characterization of a novel N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity from rat brain. J Biol Chem 1987;262:14498–506.
131. Feng, J.F., et al., *NAAG peptidase inhibitor reduces cellular damage in a model of TBI with secondary hypoxia.* Brain Res, 2012. **1469**: p. 144-52.
132. Thomas, A.G., et al., *Glutamate carboxypeptidase II (NAALADase) inhibition as a novel therapeutic strategy.* Adv Exp Med Biol, 2006. **576**: p. 327-37; discussion 361-3.
133. Zuo D, Bzdega T, Olszewski RT, Moffett JR, Neale JH. Effects of N-acetylaspartylglutamate (NAAG) peptidase inhibition on release of glutamate and dopamine in prefrontal cortex and nucleus accumbens in phencyclidine model of schizophrenia. J Biol Chem 2012;287: 21773–82.

134. Ristau, B.T., D.S. O'Keefe, and D.J. Bacich, *The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research*. Urol Oncol, 2014. **32**(3): p. 272-9.
135. Horoszewicz, J.S., E. Kawinski, and G.P. Murphy, *Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients*. Anticancer Res, 1987. **7**(5B): p. 927-35.
136. Bostwick, D.G., et al., *Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases*. Cancer, 1998. **82**(11): p. 2256-61.
137. Wright, G.L., Jr., et al., *Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues*. Urol Oncol, 1995. **1**(1): p. 18-28.
138. Yao, V. and D.J. Bacich, *Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression gives prostate cancer cells a growth advantage in a physiologically relevant folate environment in vitro*. Prostate, 2006. **66**(8): p. 867-75.
139. Yao, V., et al., *Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid*. Prostate, 2010. **70**(3): p. 305-16.
140. Murphy, G.P., et al., *Comparison of serum PSMA, PSA levels with results of Cytogen-356 ProstaScint scanning in prostatic cancer patients*. Prostate, 1997. **33**(4): p. 281-5.
141. Foss, C.A., et al., *GCPII imaging and cancer*. Curr Med Chem, 2012. **19**(9): p. 1346-59.
142. Hardie AD, Rieter WJ, Bradshaw ML, Gordon LL, Young MA, Keane TE. Improved performance of SPECT-CT In-111 capromab pendetide by correlation with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for identifying metastatic pelvic lymphadenopathy in prostate cancer. World journal of urology. Apr 18.2013
143. Akin, O. and H. Hricak, *Imaging of prostate cancer*. Radiol Clin North Am, 2007. **45**(1): p. 207-22.
144. Troyer, J.K., et al., *Biochemical characterization and mapping of the 7E11-C5.3 epitope of the prostate-specific membrane antigen*. Urol Oncol, 1995. **1**(1): p. 29-37.
145. Smith-Jones, P.M., et al., *In vitro characterization of radiolabeled monoclonal antibodies specific for the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen*. Cancer Res, 2000. **60**(18): p. 5237-43.

146. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Morris MJ, et al. Antibody mass escalation study in patients with castration-resistant prostate cancer using ¹¹¹In-J591: lesion detectability and dosimetric projections for ⁹⁰Y radioimmunotherapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Jul; 2008 49(7):1066–1074.
147. Alt, K., et al., *High-resolution animal PET imaging of prostate cancer xenografts with three different ⁶⁴Cu-labeled antibodies against native cell-adherent PSMA*. *Prostate*, 2010. 70(13): p. 1413-21.
148. Banerjee, S.R., et al., *Synthesis and evaluation of technetium-99m- and rhenium-labeled inhibitors of the prostate-specific membrane antigen (PSMA)*. *J Med Chem*, 2008. 51(15): p. 4504-17.
149. Banerjee, S.R., et al., *⁶⁸Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer*. *J Med Chem*, 2010. 53(14): p. 5333-41.
150. Chen, Y., et al., *Radiohalogenated prostate-specific membrane antigen (PSMA)-based ureas as imaging agents for prostate cancer*. *J Med Chem*, 2008. 51(24): p. 7933-43.
151. Hillier, S.M., et al., *Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer*. *Cancer Res*, 2009. 69(17): p. 6932-40.
152. Kularatne, S.A., et al., *Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted (^{99m}Tc)-radioimaging agents*. *Mol Pharm*, 2009. 6(3): p. 790-800.
153. Zaheer, A., S.Y. Cho, and M.G. Pomper, *New agents and techniques for imaging prostate cancer*. *J Nucl Med*, 2009. 50(9): p. 1387-90.
154. Eder, M., et al., *⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging*. *Bioconjug Chem*, 2012. 23(4): p. 688-97.
155. Afshar-Oromieh, A., et al., *PET imaging with a [⁶⁸Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. 40(4): p. 486-95.
156. Fendler, W.P., et al., *⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2016. 57(11): p. 1720-1725.
157. Rahbar, K., et al., *Correlation of intraprostatic tumor extent with ⁶⁸Ga-PSMA distribution in patients with prostate cancer*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2016. 57(4): p. 563-567.

158. Jadvar, H., *PSMA PET in prostate cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(8): p. 1131-1132.
159. Morigi, J.J., et al., *Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy*. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(8): p. 1185-1190.
160. Krohn, T., et al., *[(68)Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(2): p. 210-4.
161. Krohn, T., et al., *The reconstruction algorithm used for [68Ga] PSMA-HBED-CC PET/CT reconstruction significantly influences the number of detected lymph node metastases and coeliac ganglia*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2016: p. 1-8.
162. Afshar-Oromieh, A., et al., *The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(2): p. 197-209.
163. Verburg, F.A., et al., *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*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2016. **43**(3): p. 397-403.
164. Eiber, M., et al., *Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*. J Nucl Med, 2015. **56**(5): p. 668-74.
165. Ceci, F., et al., *(68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(8): p. 1284-94.
166. Liu, T., et al., *Prolonged androgen deprivation leads to downregulation of androgen receptor and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cells*. Int J Oncol, 2012. **41**(6): p. 2087-92.
167. Wright, G.L., Jr., et al., *Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy*. Urology, 1996. **48**(2): p. 326-34.
168. Sterzing, F., et al., *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(1): p. 34-41.