

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

**PROSTAT KANSERİNİN LOKAL EVRELEMESİNDE
⁶⁸Ga-PSMA PET/MR GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. EDANUR TUNÇAY İBİŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. LÜTFİYE ÖZLEM ATAY

ANKARA
ARALIK 2025

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

**PROSTAT KANSERİNİN LOKAL EVRELEMESİNDE
⁶⁸Ga-PSMA PET/MR GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. EDANUR TUNÇAY İBİŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. LÜTFİYE ÖZLEM ATAY**

**ANKARA
ARALIK 2025**

KABUL VE ONAY

Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Arş. Gör. Dr. olarak çalışan Edanur Tunçay İbiş'in "Prostat Kanserinin Lokal Evrelemesinde ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR Görüntülemenin Rolü" isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuş ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

BAŞKAN

Prof. Dr. Lutfiye Özlem ATAY

Gazi Üniversitesi

ÜYE

Prof. Dr. Ümit Özgür AKDEMİR

ÜYE

Doç. Dr. Uğuray AYDOS

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez sürecindeki yönlendirmeleri ve katkıları için tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr.Lütfiye Özlem Atay’a;

Tez çalışmalarım sırasındaki yardımlarıyla sürecimi kolaylaştıran, gerek akademik birikimi gerekse hayat tecrübesiyle bana ilham vererek zihnimde bir pusula olarak kalacak olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Uğuray Aydos’a;

En sıkıntılı anlarda kapısını tereddüt etmeden çalabildiğim ve sorunlarıma ortak olup çözüm üreten kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Seda Gülbahar Ateş’e;

Mesleki tecrübelerini paylaşmaktan hiç çekinmeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Ümit Özgür Akdemir, Prof. Dr. Neşe İlgin Karabacak, Prof. Dr. Mustafa Ünlü’ye;

Akademik hayatımın ilk adımlarında beni teşvik eden ve her zorluğa çözüm üretebilen değerli hocam Öğr. Üyesi Erdem Balcı’ya;

Asistanlığın tüm zorluklarını omuz omuza göğüslediğimiz, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve ihtiyaç duyduğum her an desteğe koşan arkadaşlarım Dr. Yasemin Ünlüer Ateş, Dr. Eda Nur Erbil Çapçı ve Dr. Selahattin Barış Küçükali’ye;

Asistanlık yolculuğuna beraber başladığımız; asistanlığın yükünü paylaştığım ve desteğini her an yanımda hissettiğim eş kıdemlim Dr. Salih Demir’e;

Her zaman birbirimizin eksikliğini kapatıp karşılıklı destekle ilerlediğimiz, tez aşamasındaki yoğunluğumda yanımda olan ve bu süreci kolaylaştıran Dr. Ramazan Kalkan, Dr. Hüseyin Sezgin ve Dr. Merve Bozyiğit’e;

Asistanlık sürecimin son döneminde ekibimize güzel enerjileri ile katılan tanımaktan büyük keyif aldığım Dr. Berke Tosun ve Dr. Janberk Güzel'e;

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız sekreterlerimize, teknisyenlerimize, radyofarmasi ekibine, hemşirelerimize ve personelimize;

Fiziken ayrı şehirlerde olsak da desteklerini her an yanımda hissettiğim, asistanlığın en zorlu anlarında bana güç veren Dr. Sevde, Dr. Merve, Dr. Lamia, Dr. Esra, Dr. İrem, Dr. Tuba ve Dr. Gülşah'a;

Bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahibi olan, hayallerime benden daha çok inanan, sevgisini ve duasını hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Yasemin Tunçay'a; hayatı boyunca büyük bir özveriyle çalışan ve bana her zaman güvenen canım babam Tahir Tunçay'a; hayatındaki düzen ve tertibiyle bana örnek olan, sonunu düşünmeden aldığı cesur kararlarıyla ufkumu açan canım ablam Kübra Tunçay'a;

En umutsuz anlarımda dahi bana kendimi her şeyi başarabilecek kadar güçlü hissettiren, bir sözüyle içimdeki yaşam enerjisini yeniden canlandıran, koşulsuz desteğiyle bu yolculuğun her adımını benimle paylaşan, hayatımın en büyük motivasyon kaynağı sevgili yol arkadaşım Dr. Hasan İbiş'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltma	Açılımı
ADC	Apparent diffusion coefficient (görünür difüzyon katsayısı)
ADCmin	Minimum ADC değeri
ADT	Androjen deprivasyon tedavisi
Aİ	Aktif izlem
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	Area under the curve (eğri altında kalan alan)
BCR	Biochemical recurrence (biyokimyasal rekürrens)
BPH	Benign prostat hiperplazisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
CAPRA	Cancer of the Prostate Risk Assessment
csPK	Klinik olarak anlamlı prostat kanseri
CZ	Central zone (santral zon)
D'Amico	D'Amico klinik risk sınıflaması
DRE	Dijital rektal muayene
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E-PSMA	EANM PSMA PET standardize raporlama kılavuzu (E-PSMA)

EANM	European Association of Nuclear Medicine
EAU	European Association of Urology
ePLND	Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu
EPE	Extraprostatic extension (ekstrakapsüler yayılım)
EPN	Eksternal pelvik lenf nodu
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDG	Florodeoksiglukoz
FOV	Field of view (görintüleme alanı)
f/t PSA	Serbest/total PSA oranı
Ga	Galyum
GA	Güven aralığı (confidence interval)
GG	Grade group (derece grubu)
ISUP	International Society of Urological Pathology
kcSUVort	Karaciğer ortalama standart tutulum değeri
LN	Lenf nodu
LNİ	Lenf nodu invazyonu/metastazı
M	Uzak metastaz (TNM sınıflaması)
MBq	Megabecquerel

miTNM	Molecular Imaging Tumor-Node-Metastasis sınıflaması
mpMR	Multiparametrik manyetik rezonans
MR	Manyetik rezonans
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
N	Bölgesel lenf nodu metastazı (TNM sınıflaması)
NaF	Sodyum florür
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPV	Negative predictive value (negatif prediktif değer)
n-csPK	Klinik olarak anlamlı olmayan prostat kanseri
OCD	Organa sınırlı hastalık
OR	Odds ratio (olasılık oranı)
PASS	Prostate Cancer Active Surveillance Study protokolü
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi–bilgisayarlı tomografi hibrit görüntüleme
PET/MR	Pozitron emisyon tomografisi–manyetik rezonans hibrit görüntüleme
PI-RADS	Prostate Imaging–Reporting and Data System
PK	Prostat kanseri

PLND	Pelvik lenf nodu diseksiyonu
PMT	Photomultiplier tube (fotoçoğaltıcı tüp)
PPV	Positive predictive value (pozitif prediktif değer)
PRIAS	Prostate Cancer Research International: Active Surveillance
PRIMARY	PSMA tabanlı intraprostatik görsel skor (1–5)
PROMISE	Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation
prostatTV	İntraprostatik tümör volümü (PSMA tümör volümü)
PSA	Prostat spesifik antijen
PSAD	PSA yoğunluğu (PSA/prostat hacmi)
PSMA	Prostat spesifik membran antijeni
PSMA-TV	PSMA tümör volümü
PZ	Periferik zon
RLT	Radioligand therapy
ROC	Receiver operating characteristic
RP	Radikal prostatektomi
RT	Radyoterapi
S-PI-RADS	Simplified-Prostate Imaging–Reporting and Data System
SD	Standard deviation (standart sapma)

SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SUV	Standardized uptake value (standart tutulum değeri)
SUVmaks	Maksimum standart tutulum değeri (SUVmax)
SUVmean	Ortalama standardize tutulum değeri
SUVort	Ortalama standart tutulum değeri
SUL	Yağsız vücut kütesine düzeltilmiş SUV (lean body mass-corrected SUV)
SULmaks	Maksimum SUL
SULort	Ortalama SUL
SVİ	Seminal vezikül invazyonu
T	Tümör (TNM sınıflaması)
TZ	Transizyonel zon
parotisSUVort	Parotis bezinin ortalama standart tutulum değeri

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xvi
TABLolar DİZİNİ.....	xvii
1. GİRİŞ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi, Anatomisi.....	6
2.1.1 Prostat Embriyolojisi	6
2.1.2 Prostat Histolojisi	7
2.1.3 Prostat Fizyolojisi	8
2.1.4 Prostat Anatomisi	10
2.2 Prostat Kanseri.....	14
2.2.1 Epidemiyoloji	14
2.2.2 Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	16
2.2.3 Tarama Programları ve Tanı.....	17
2.2.4 Patoloji.....	19

2.2.5	Klinik Evreleme.....	24
2.2.6	Görüntüleme Yöntemleri	30
2.2.7	Tedavi Seçenekleri	33
2.3	Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	39
2.3.1	PET/BT ve PET/MR sistemleri	39
2.3.2	Prostat Kanserinde PET radyofarmasötikleri	42
2.3.3	PSMA PET Raporlama Standardizasyonu Önerileri.....	47
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	55
3.1	Hasta Seçim Kriterleri	55
3.2	⁶⁸ Ga- PSMA PET/MR Görüntüleme Protokolü	55
3.3	⁶⁸ Ga- PSMA PET/MR Görüntülerinin Değerlendirilmesi.....	56
3.4	Hastaların Klinik Bilgilerinin Değerlendirilmesi	60
3.5	İstatistiksel Değerlendirme	61
4.	BULGULAR	63
4.1	Demografik, Klinik Bulgular ve Görüntüleme Bulguları.....	63
4.2	RP Sonrası Histopatolojiye göre csPK ve n-csPK Gruplarının Karşılaştırılması.....	69
4.2.1	Biyopsi ve RP patolojilerinin Karşılaştırılması	76
4.3	Klinik Risk Sınıflamalarına Göre Bulgular (D’Amico, NCCN, EAU)	79

4.3.1	D'Amico Risk grupları	79
4.3.2	NCCN Risk Grupları	87
4.3.3	EAU Risk Grupları	99
4.4	PRIMARY Skor 4 için Alt grup Analizleri	110
4.5	Aktif İzleme Uygun Hasta Grubunda Analizler	112
4.5.1	PASS Kriterlerine Göre	112
4.5.2	PRIAS Kriterlerine Göre	117
4.6	PK'nın Lokal Değerlendirilmesi.....	122
4.6.1	T evresi	122
4.6.2	Ekstraprostatik Yayılımın Değerlendirilmesi.....	123
4.6.3	Seminal Vezikül İnvazyonunun Değerlendirilmesi.....	125
4.6.4	Lenf Nodu İnvazyonunun Değerlendirilmesi	128
5.	TARTIŞMA.....	130
5.1	csPK Hakkında Tartışma	130
5.2	Klinik Risk Sınıflamaları Hakkında Tartışma	139
5.2.1	D'amico	139
5.2.2	NCCN	141
5.2.3	EAU	144
5.3	PRIMARY 4 alt grubu Hakkında Tartışma	147
5.4	Aktif İzleme Uygun Hasta Grubu Hakkında Tartışma	150

5.5	PK'nın Lokal Değerlendirilmesi Hakkında Tartışma.....	154
6.	SONUÇ	161
7.	KAYNAKÇA	165
	ÖZET	175
	SUMMARY.....	178
	ETİK ONAY.....	180
		181

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. PROSTAT HİSTOLOJİSİ.....	8
ŞEKİL 2. PROSTAT BEZİNİN ZONAL ANATOMİSİ. A.AXİAL KESİT, B.SAGİTTAL KESİT. AFS: ANTERİOR FİBROMUSKÜLER STROMA, TZ: TRANSİZYONEL ZON, CZ. SANTRAL ZON, PZ: PERİFERİK ZON.[55].....	12
ŞEKİL 3. PROSTATIN LENFATİK DRENAJİ [57]	13
ŞEKİL 4. PASTA GRAFİKLERİ, 2018'DE EN YAYGIN 10 KANSER TÜRÜNE AİT VAKA VE ÖLÜM DAĞILIMINI A: HER İKİ CİNSİYET, B: ERKEKLER İÇİN SUNMAKTADIR. GLOBOCAN 2018.	15
ŞEKİL 5. GLEASON DERECELENDİRME SİSTEMİNİN ŞEMATİK GÖSTERİMİ. SAYILAR GLEASON DERECELERİNİ İFADE EDER. [70]	21
ŞEKİL 6. PET GANTRİ VE DETEKTÖR YAPISI. SOLDA BİR DETEKTÖR BLOĞU VE ARKASINDA DÖRT TANE PMT. SAĞDA DETEKTÖR BLOKLARININ HALKA ŞEKLİNDE DİZİLİMİ. [21]	41
ŞEKİL 7. PSMA-LİGANDLARININ NORMAL VÜCUT DAĞILIMI. ⁶⁸ GA-PSMA-11, ⁶⁸ GA-PSMA-I&T, ¹⁸ F-DCFPYL VE ¹⁸ F-RHPSMA-7.3 [19]	45
ŞEKİL 8. PRIMARY SKORU – PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEME ÖRNEKLERİ.	50
ŞEKİL 9. BİRLEŞİK P SKORU	52

GRAFİKLER DİZİNİ

GRAFİK 1. CSPK'YI AYIRT ETMEYE YÖNELİK SKORLAMA SİSTEMLERİNİN ROC ANALİZİ	75
GRAFİK 2. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA RİSK GRUBUNU AYIRT ETMEYE YÖNELİK ROC ANALİZİ	86
GRAFİK 3. NCCN OLUMLU ORTA RİSK GRUBUNU AYIRT ETMEYE YÖNELİK ROC ANALİZİ.....	97
GRAFİK 4. EAU OLUMLU ORTA RİSK GRUBUNU AYIRT ETMEDE SKORLAMA SİSTEMLERİNİN ROC EĞRİLERİ	108
GRAFİK 5. PASS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞUNUN ROC ANALİZİ	115
GRAFİK 6. PRIAS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞUNUN ROC ANALİZİ	120

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1. DSÖ 2016'YA GÖRE PROSTATİK TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI.....	20
TABLO 2. PROGNOSTİK DERECE GRUPLARI	23
TABLO 3. AJCC PROSTAT 8. BASKI PATOLOJİK T EVRELEMESİ PT.....	24
TABLO 4. AJCC PROSTAT 8. BASKI KLİNİK T EVRELEMESİ CT	25
TABLO 5. AJCC 8. BASKI PROSTAT KLİNİK NODAL EVRELEMESİ	25
TABLO 6. AJCC 8. BASKI PROSTAT METASTAZ EVRELEMESİ	25
TABLO 7. AJCC PROGNOSTİK EVRE GRUPLARI	26
TABLO 8. D'AMICO PROSTAT KANSERİ RİSK SINIFLANDIRMASI.....	26
TABLO 9. LOKAL VE LOKAL İLERİ PROSTAT KANSERİNİN BİYOKİMYASAL REKÜRRENS İÇİN EAU RİSK GRUPLARI	27
TABLO 10. KLİNİK OLARAK LOKALİZE HASTALIK İÇİN NCCN BAŞLANGIÇ RİSK SINIFLAMASI	28
TABLO 11. CAPRA SKORU.	29
TABLO 12. S-PI-RADS	32
TABLO 13. NCCN PROSTAT KANSERİ TEDAVİ YÖNETİMİ (VERSİYON 2.2025)	37
TABLO 14. ESMO PROSTAT KANSERİ TEDAVİ YÖNETİMİ	38
TABLO 15. PROMISE V2 PSMA EKSPRESYON SKORLAMASI.	49
TABLO 16. PRIMARY SKORU, PSMA EKSPRESYON SKORU VE KARŞILIK GELEN MİT KATEGORİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	50
TABLO 17. PSMA PET BULGULARININ DİKKATE ALINDIĞI SINIFLANDIRMA MİTNM (MOLECULAR İMAGING TNM)	54
TABLO 18. DEMOGRAFİK VE KLİNİK TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ	63
TABLO 19. İĞNE BİYOPSİ VE RADİKAL PROSTATEKTOMİ ISUP DERECE GRUBU	64
TABLO 20. KILAVUZLARA GÖRE BAŞLANGIÇ RİSK SINIFLAMALARI	65
TABLO 21. RADİKAL PROSTATEKTOMİ (RP) ÖRNEKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	66

TABLO 22. PROSTATA YÖNELİK LOKAL PELVİK ⁶⁸ GA- PSMA PET/MR GÖRÜNTÜLERİNDEN ELDE EDİLEN PRİMER TÜMÖRE AİT SAYISAL PARAMETRELER	66
TABLO 23. TÜM VÜCUT ⁶⁸ GA-PSMA PET/MR GÖRÜNTÜLERİNDEN ELDE EDİLEN, KARACİĞER, PAROTİS VE GLUTEUS KASI BÖLGELERİNDEN ÖLÇÜLEN SUVORT DEĞERLERİNDEN TÜRETİLEN LEZYON SUV PARAMETRELERİ	67
TABLO 24. PROMISE V2'YE GÖRE MİT EVRELERİ, PRIMARY SKORU VE TÜMÖR PSMA EKSPRESYON SKORU DAĞILIMI (N=207)	67
TABLO 25. S-PI-RADS VE BİRLEŞİK P SKORLARI DAĞILIMI	68
TABLO 26. PSMA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI: SVİ/EPE/LNİ	68
TABLO 27. RP SONRASI CSPK DURUMUNA GÖRE PSA GÖSTERGELERİ.	69
TABLO 28. RP SONRASI CSPK DURUMUNA GÖRE PSMA PET PARAMETRELERİ.	70
TABLO 29. PSMA EKSPRESYON SKORU VE CSPK İLİŞKİSİ.....	70
TABLO 30. PSMA EKSPRESYON GRUBU VE CSPK İLİŞKİSİ	71
TABLO 31. PRIMARY SKORU VE CSPK İLİŞKİSİ	71
TABLO 32. PRIMARY GRUBU VE CSPK İLİŞKİSİ	72
TABLO 33. S-PI-RADS SKORU VE CSPK İLİŞKİSİ	72
TABLO 34. BİRLEŞİK P SKORU VE CSPK İLİŞKİSİ	73
TABLO 35. RADİKAL PROSTATEKTOMİDE KLİNİK ANLAMLI PROSTAT KANSERİNİN ÖNGÖRÜLMESİ: TEK VE ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON SONUÇLARI	74
TABLO 36. RP'DE CSPK'YI SAPTAMADA PSMA PET/MR TABANLI SKORLAMA SİSTEMLERİNİN ROC EĞRİSİ ANALİZİ VE TANISAL PERFORMANS PARAMETRELERİ	75
TABLO 37. BİYOPSİDE ISUP GG2 OLUP RP'DE GG1'E GERİLEYEN (DOWNGRADE) OLGULAR İLE HER İKİ AŞAMADA DA GG2 OLARAK KALAN (STABİL GG2) OLGULARIN PSMA PET GÖRÜNTÜLEME PARAMETRELERİ.	77
TABLO 38. DOWNGRADE (GG2→GG1) VE STABİL GG2 OLGULARINDA PSMA EKSPRESYON GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	77

TABLO 39. DOWNGRADE (GG2→GG1) VE STABİL GG2 OLGULARINDA PRIMARY GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.	78
TABLO 40. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA VE YÜKSEK RİSK GRUPLARINDA SUV PARAMETRELERİNİN MEDYAN [IQR] DEĞERLERİ VE GRUP KARŞILAŞTIRMALARI (MANN-WHITNEY U TESTİ, İKİ YÖNLÜ)	80
TABLO 41. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA VE YÜKSEK RİSK GRUPLARINDA PSMA EKSPRESYON SKORU DAĞILIMI	80
TABLO 42. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA VE YÜKSEK RİSK GRUPLARINDA PSMA EKSPRESYON GRUBU DAĞILIMI	81
TABLO 43. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA VE YÜKSEK RİSK GRUPLARINDA PRIMARY SKORU DAĞILIMI ..	81
TABLO 44. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA VE YÜKSEK RİSK GRUPLARINDA PRIMARY GRUBU DAĞILIMI .	82
TABLO 45. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA VE YÜKSEK RİSK GRUPLARINDA MODİFİYE PRIMARY (MPRIMARY) SKORU DAĞILIMI	82
TABLO 46. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA VE YÜKSEK RİSK GRUPLARINDA S-PI-RADS SKORU DAĞILIMI .	83
TABLO 47. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA VE YÜKSEK RİSK GRUPLARINDA BİRLEŞİK P SKORU DAĞILIMI	84
TABLO 48. D'AMICO RİSK GRUPLARINA (DÜŞÜK-ORTA VS YÜKSEK) GÖRE AYIRICI DEĞİŞKENLERİN ÖZETİ	84
TABLO 49. D'AMICO DÜŞÜK-ORTA RİSKLİ HASTALARI SAPTAMADA PSMA TABANLI SKORLAMA SİSTEMLERİNİN ROC EĞRİSİ ANALİZİ VE TANISAL PERFORMANS PARAMETRELERİ	86
TABLO 50. NCCN RİSK GRUPLARINDA SUV PARAMETRELERİNİN MEDYAN [IQR] DEĞERLERİ VE GRUP KARŞILAŞTIRMALARI (KRUSKAL-WALLİS TESTİ)	88
TABLO 51. NCCN RİSK GRUPLARI İLE PSMA EKSPRESYON SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	89
TABLO 52. NCCN RİSK GRUPLARI İLE PSMA EKSPRESYON GRUBU ARASINDAKİ İLİŞKİ	90
TABLO 53. NCCN RİSK GRUPLARI İLE PRIMARY SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	91
TABLO 54. NCCN RİSK GRUPLARI İLE PRIMARY GRUBU ARASINDAKİ İLİŞKİ	92
TABLO 55. NCCN RİSK GRUPLARI İLE MPRIMARY SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	93

TABLO 56. NCCN RİSK GRUPLARI İLE S-PI-RADS SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	94
TABLO 57. NCCN RİSK GRUPLARI İLE BİRLEŞİK P SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	94
TABLO 58. NCCN RİSK GRUPLARINI ÖNGÖREN TEK VE ÇOK DEĞİŞKENLİ ORDİNAL LOJİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ	96
TABLO 59. NCCN OLUMLU ORTA RİSKLİ HASTALARI SAPTAMADA PSMA TABANLI SKORLAMA SİSTEMLERİNİN ROC EĞRİSİ ANALİZİ VE TANISAL PERFORMANS PARAMETRELERİ	98
TABLO 60. EAU RİSK GRUPLARINDA SUV PARAMETRELERİNİN MEDYAN [IQR] DEĞERLERİ VE GRUP KARŞILAŞTIRMALARI (KRUSKAL-WALLİS TESTİ).....	100
TABLO 61. EAU RİSK GRUPLARI İLE PSMA EKSPRESYON SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	101
TABLO 62. EAU RİSK GRUPLARI İLE PSMA EKSPRESYON GRUBU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	102
TABLO 63. EAU RİSK GRUPLARI İLE PRIMARY SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	103
TABLO 64. EAU RİSK GRUPLARI İLE PRIMARY GRUBU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	104
TABLO 65. EAU RİSK GRUPLARI İLE MPRIMARY SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	104
TABLO 66. EAU RİSK GRUPLARI İLE S-PI-RADS SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	105
TABLO 67. EAU RİSK GRUPLARI İLE BİRLEŞİK P SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ	106
TABLO 68. EAU RİSK GRUPLARINI ÖNGÖREN TEK VE ÇOK DEĞİŞKENLİ ORDİNAL LOJİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ	107
TABLO 69. EAU OLUMLU ORTA RİSKLİ HASTALARI SAPTAMADA PSMA TABANLI SKORLAMA SİSTEMLERİNİN ROC EĞRİSİ ANALİZİ VE TANISAL PERFORMANS PARAMETRELERİ	109
TABLO 70. PASS KRİTERLERİNE GÖRE AKTİF İZLEM UYGUNLUĞU İLE PSMA PET/MR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI	112
TABLO 71. PSMA EKSPRESYON SKORU İLE PASS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	112
TABLO 72. PSMA EKSPRESYON GRUBU İLE PASS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	113
TABLO 73. PRIMARY SKORU İLE PASS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ..	113

TABLO 74. PRIMARY GRUBU İLE PASS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ	114
TABLO 75. MPRIMARY GRUBU İLE PASS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ	114
TABLO 76. PASS KRİTERLERİNE GÖRE AKTİF İZLEME UYGUN HASTALARI AYIRT ETMEDE PSMA	
TABANLI SKORLAMALARIN ROC ANALİZİ VE TANISAL PERFORMANS PARAMETRELERİ	115
TABLO 77. PRIAS KRİTERLERİNE GÖRE AKTİF İZLEM UYGUNLUĞU İLE PSMA PET/MR	
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI	117
TABLO 78. PSMA EKSPRESYON SKORU İLE PRIAS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU	
ARASINDAKİ İLİŞKİ	117
TABLO 79. PSMA EKSPRESYON GRUBU İLE PRIAS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU	
ARASINDAKİ İLİŞKİ	118
TABLO 80. PRIMARY SKORU İLE PRIAS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ	118
TABLO 81. PRIMARY GRUBU İLE PRIAS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ	119
TABLO 82. MPRIMARY SKORU İLE PRIAS KRİTERLERİNE GÖRE Aİ UYGUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ	119
TABLO 83. PRIAS KRİTERLERİNE GÖRE AKTİF İZLEME UYGUN HASTALARI AYIRT ETMEDE PSMA	
TABANLI SKORLAMALARIN ROC ANALİZİ VE TANISAL PERFORMANS PARAMETRELERİ	120
TABLO 84. RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI PT EVRESİ İLE TANI ANINDAKİ MİT EVRESİ	
ARASINDAKİ İLİŞKİ	122
TABLO 85. PSMA-PET/MR BULGULARINA GÖRE EKSTRAPROSTATİK YAYILIM (EPE)	
DEĞERLENDİRMESİNİN, RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI PATOLOJİK EPE İLE	
KARŞILAŞTIRILMASI.	123
TABLO 86. SADECE PSMA PET VE PSMA PET/MR BULGULARINA GÖRE SVİ DEĞERLENDİRMESİNİN,	
RP SONRASI PATOLOJİK SVİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI. A. SADECE PSMA PET- B. PSMA PET/MR	
.....	125

TABLO 87. PSMA PET (A.) VE PET/MR (B.) BULGULARINA GÖRE LİNİ DEĞERLENDİRMESİNİN, RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI PATOLOJİK LİNİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI.	128
--	-----



1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), erkeklerde en sık görülen malignitelerden biri olup, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde insidans ve mortalite açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.[1-3] Türkiye verileri de benzer şekilde prostat kanseri insidansının son yıllarda belirgin artış gösterdiğine işaret etmektedir.[4] Tanı alan hastaların önemli bir kısmı lokalize hastalık evresinde olsa da, klinik olarak anlamlı prostat kanseri (csPK)'nin doğru tanımlanması ve lokal yayılımın isabetli biçimde ortaya konması, hem küratif tedavi stratejilerini belirleyen hem de uzun dönem onkolojik sonuçları etkileyen kritik bir basamaktır.[5-7]

D'Amico, NCCN ve EAU risk sınıflamaları; PSA, klinik evre ve Gleason/ISUP derece grubu gibi klinik ve patolojik parametreleri kullanarak metastaz, biyokimyasal rekürrens ve mortalite riskini öngörmeyi amaçlayan yaygın kullanılan araçlardır.[6, 8-12]

Multiparametrik MR, prostat kanserinin lokalizasyonu ve lokal evrelemesinde önemli bir standart hâline gelmiş; PIRADS temelli raporlama ile klinik pratiğe girmiştir.[13-15] Bununla birlikte, mpMR'ın özellikle ektrakapsüler yayılım (EPE), seminal vezikül invazyonu (SVİ) ve pelvik lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılığının orta düzeyde kalması, gözlemciler arası değişkenlik ve bazı olgularda csPK'yi atlayabilmesi gibi kısıtlılıkları devam etmektedir.[15-18]

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat epitelinde yüksek düzeyde eksprese edilen ve prostat kanserinde özellikle csPK ve yüksek riskli hastalıkta belirgin olarak artan bir transmembran glikoproteindir. PSMA'yı

hedefleyen radyoligandlarla yapılan PET görüntülemeler, hem biyokimyasal rekürrens hem de primer evrelemede prostat kanserine özgü yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle kısa sürede klinik pratiğe girmiştir.[17, 19, 20]

PET/MR sistemleri, aynı seansta hem yüksek çözünürlüklü anatomik/fonksiyonel MR verisi hem de moleküler PSMA PET bilgisinin elde edilmesine imkân sağlayarak, lokalize prostat kanserinin çok boyutlu değerlendirilmesi açısından benzersiz bir olanak sunmaktadır.[19, 21] Son yıllarda, intraprostatik PSMA tutulum paternlerini kantitatif ve görsel ölçeklerle puanlayan çeşitli skorlamalar tanımlanmıştır. PROMISE çerçevesi, PSMA ekspresyonunu referans organlara göre derecelendiren görsel skorlar ve miTNM sınıflaması ile standardizasyon sağlamayı amaçlarken [22-24] Emmett ve ark. tarafından geliştirilen PRIMARY skoru intraprostatik PSMA tutulumunun lokalizasyonu, paterni ve yoğunluğunu birleştiren 5 basamaklı bir görsel ölçek olarak csPK'yi tanımlamak üzere önerilmiştir.[25]

Aktif izlem (AI), özellikle düşük ve seçilmiş orta riskli prostat kanserli hastalarda aşırı tedaviden kaçınmayı ve yaşam kalitesini korumayı amaçlayan bir yönetim stratejisi olup, PASS ve PRIAS gibi protokollerle standardize edilmeye çalışılmaktadır. Ancak bu protokoller ağırlıklı olarak PSA, biyopsi bulguları ve klinik evreye dayanmaktadır ve biyolojik olarak daha agresif davranışlı hastaları başlangıçta düşük risk olarak sınıflandırma riski taşımaktadır.[26-28] Son dönem çalışmalar, PSMA PET'in aktif izlem altındaki hastalarda klinik olarak anlamlı hastalığı öngörmeye ya da aktif izlem uygunluğunu belirlemede ek değer

sağlayabileceğini, özellikle yüksek intraprostatik PSMA yoğunluğunun daha olumsuz patolojik özelliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.[29-31]

Lokal evrelemede EPE, SVİ ve lenf nodu metastazının doğru öngörülmesi, cerrahi planlama ve pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) endikasyonlarının belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.[5, 6] Multiparametrik MR, EPE/SVİ değerlendirmesinde standart görüntüleme yöntemi hâline gelmiş olsa da, çalışmalar mpMR'ın EPE ve SVİ saptanmasında genellikle orta düzey duyarlılık ve yüksek özgüllük sunduğunu göstermektedir.[13, 14, 18] Konvansiyonel BT ve MR ile lenf nodu evrelemesinde boyut temelli kriterlere dayanılması, normal boyutlu metastatik lenf nodlarının gözden kaçmasına yol açmakta ve pelvik lenf nodu metastazlarını saptamada duyarlılığın sınırlı kalmasına neden olmaktadır.[32, 33] Buna karşılık PSMA temelli nükleer tıp yöntemleri, özellikle orta-yüksek riskli hastalarda başlangıç evrelemede lenf nodu ve uzak metastaz saptanmasında konvansiyonel görüntülemeye göre daha yüksek doğruluk sağlaması nedeniyle giderek daha fazla klinik pratiğe girmektedir.[19, 34, 35]

Bu tez çalışması, lokalize prostat kanserinde ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR temelli görsel ve kantitatif parametrelerin klinik ve patolojik bilgilerle entegrasyonunu amaçlamaktadır. Radikal prostatektomi öncesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR görüntülemesi yapılan 207 hastalık kohortta, intraprostatik PSMA ekspresyon skoru ve PRIMARY skoru ile SUV/SUL temelli kantitatif metriklerin; csPK varlığı, D'Amico, NCCN ve EAU risk grupları, aktif izleme uygunluğu (PASS, PRIAS) ve lokal yayılım göstergeleri (EPE, SVİ, LNİ) ile ilişkisi araştırılmaktadır. Bu yönüyle

Çalışma, PSMA PET/MR'ın lokal evrelemedeki rolünü netleştirmeyi ve klinik karar süreçlerinde risk katmanlamasını rafine etmeyi hedeflemektedir.

Hipotezlerimiz;

İntraprostatik PSMA tutulumunu yansıtan görsel skorlar (PSMA ekspresyon skoru ve PRIMARY skoru) ile SUV/SUL temelli kantitatif parametreler (SUVmaks, SULmaks, prostat tümör volümü vb.), radikal prostatektomi sonrası saptanan klinik olarak anlamlı prostat kanseri (csPK) ile güçlü ve bağımsız biçimde ilişkilidir.

PSMA PET/MR temelli parametreler, D'Amico, NCCN ve EAU risk sınıflamalarında daha yüksek risk kategorilerinde yer alan hastalarda anlamlı olarak daha olumsuz bir görüntüleme fenotipi ortaya koyar ve klasik klinik değişkenlere (PSA, biyopsi GG, klinik evre) ilave prognostik bilgi sağlar.

PASS ve PRIAS kriterlerine göre aktif izleme için uygun bulunan hastalar, PSMA PET/MR'da olumlu bir görüntüleme fenotipine sahiptir; belirgin PSMA pozitifliği ise aktif izleme için biyolojik olarak uygun olmayan bir alt grubu işaret eder.

PSMA PET/MR, ekstrakapsüler yayılım ve seminal vezikül invazyonunu öngörmede mpMR kadar etkili; pelvik lenf nodu metastazını saptamada ise konvansiyel görüntüleme yöntemlerinden daha yüksek doğruluk sağlayarak lokal evreleme performansını artırır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi, Anatomisi

2.1.1 Prostat Embriyolojisi

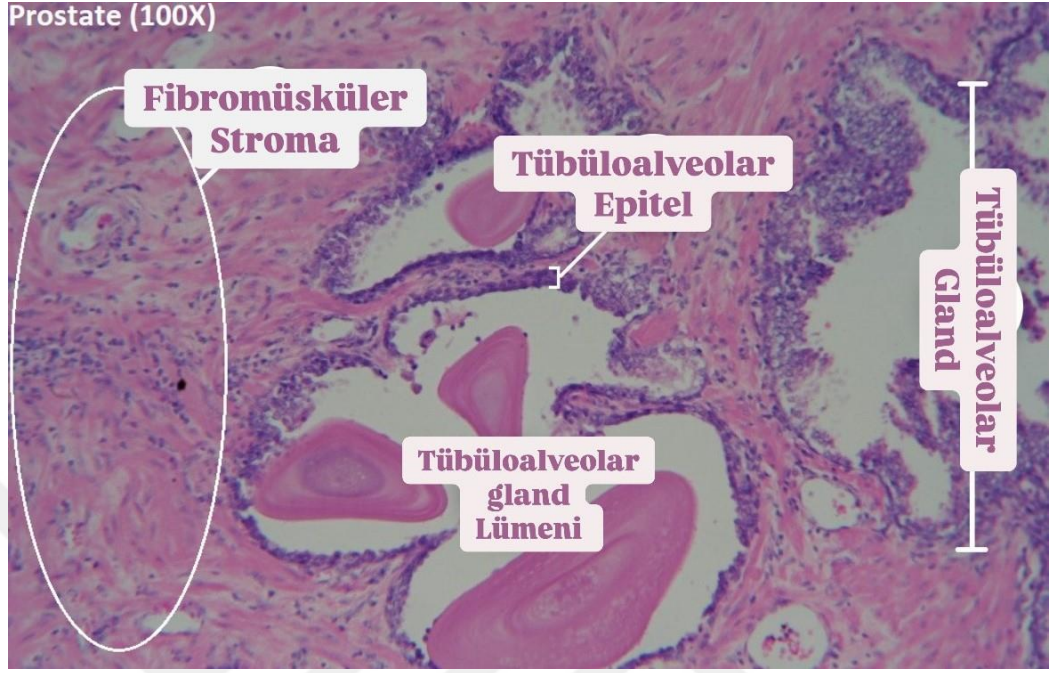
Cinsel farklılaşma, farklılaşmamış embriyonik yapılardan erkek veya dişi fenotipler geliştirmeye yönelik gelişimsel bir süreçtir. Cinsiyet farklılaşması tipik olarak embriyonun kromozomal cinsiyetiyle tutarlı bir yol boyunca gelişir. Cinsiyet farklılaşması birden fazla seviyeyi içerir: kromozomal, gonadal, hormonal, fenotipik ve psikolojik farklılaşma. Genetik düzeyde, kromozomal cinsiyet, döllenmeden sonra kromozomal tamamlayıcı tarafından belirlenir, burada XY kromozomal cinsiyetin erkek olduğunu gösterir. Başlangıçta bipotansiyel olan gonadlar XY kromozomunda var olan SRY geni etkisiyle testise dönüşür. [36, 37] SRY geni TDF denilen testis belirleyici proteini kodlar. Bu sayede gonad testise farklılaşır ve ürettiği hormonlar iç genital, dış genital organlarının ve ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimini ve farklılaşmasını etkiler. Gelişimin erken evresinde, hem XX hem de XY embriyoların iki çift genital kanalı vardır: paramezonefrik kanallar (veya Müllerian kanalları) ve mezonefrik kanallar (veya Wolffian kanalları). Kromozomal erkeklerde, Wolffian kanallarının erkek farklılaşması testis kökenli androjenler tarafından sağlanır ve epididim, vas deferens ve seminal vezikülü oluşturur. Testiste yer alan ve sertoli hücrelerinden salgılanan anti-müllerian hormon nedeniyle Müllerian kanallar geriler.[38] Wolff kanallarının bu gelişimine paralel olarak, prostat bezi de fetal dönemde şekillenmeye başlar. Prostat, gebeliğin

9.-11. haftalarında ürogenital sinüsün endodermal epitelinden tomurcuklanan bir dizi katı yapının gelişimiyle ortaya çıkar. Prostat epiteli, üretral tomurcuğun endodermal epitelinden köken alırken, çevre mezenşim prostat stroma ve kas kısmını oluşturur.[39] Fetal dönemdeki bu ilk gelişim tamamlandıktan sonra, prostat doğumdan puberteye kadar göreceli olarak küçük kalır. Puberteyle birlikte artan androjen seviyeleri, prostat bezinin yeniden büyümeye başlamasını ve yetişkin boyutuna ulaşmasını tetikler.[40]

2.1.2 Prostat Histolojisi

Prostat esas olarak fibromusküler bir stroma tarafından desteklenen parankimden oluşur. Stroma, organın kasılma ve prostatik sıvıları salgılama yeteneğine katkıda bulunan düz kas lifleri ve elastik lifler içerir. Prostat parankimi ise 30 ila 50 tübüloalveolar bezden oluşur.

Tübüloalveolar bez epiteli yalancı çok katlı görünür ve iki temel hücre tipinden oluşur: bazal hücreler ve daha sütun şeklinde olan sekretuar hücreler.[41] Sekretuar hücreler prostatın bez yapılarını oluşturan androjenlere duyarlı ana hücrelerdir. Kübik veya psödo-kolumnar şeklinde izlenebilmektedir ve bazal zar üzerindeki bazal hücre tabakasına oturur. Bazal hücreler ise düz veya kübik şekilli, salgı yapmayan; ancak epitel bütünlüğünün korunmasında ve epitel yenilenmesinde rol oynayan rejeneratif (progenitör) özellikte hücrelerdir.



Şekil 1. Prostat histolojisi.

Kaynak: Minnesota State Pressbooks – “Prostate Tutorial”,

McNeal tarafından 1968’de tanımlandığı üzere prostat bezi; periferik, santral ve transizyonel olmak üzere üç histolojik zondan oluşur.[42] Bu zonlar; glandüler yoğunluk, stromal oran ve androjen duyarlılığı açısından farklı özellikler sergiler. Özellikle periferik zon, prostat kanserlerinin büyük çoğunluğunun köken aldığı bölge olması bakımından klinik olarak önem taşır.

2.1.3 Prostat Fizyolojisi

Prostat bezi, total ejakülatın yaklaşık %20-30’unu oluşturan, hafif alkali (pH 6.5-7.5) ve sütsü görünümlü bir sıvı olan prostat sıvısını üretir. Prostat sıvısının hafif alkali yapısı, ejakülasyon sonrası vajinanın asidik ortamını tamponlayarak spermilerin hayatta kalma süresini uzatır ve optimal motilite koşulları yaratır.

Prostatik sıvılar, çinko, sitrat, kolin ve asit fosfataz gibi yüksek konsantrasyonlarda çeşitli bileşenlerden meydana gelir. Prostat sıvısındaki çinko, güçlü antimikrobiyal özellikleriyle prostat bezini ve tüm genito-üriner sistemi bakterilerden korur. Prostatik sıvı içerisinde ayrıca seminin, plazminojen aktivatörü ve Prostat Spesifik Antijen (PSA) gibi proteinler de bulunur. PSA, ejakülata viskozitesini azaltan bir serin proteaz olarak görev yaparak spermelerin hareketliliğini kolaylaştırır. PSA prostat hacminin ve proliferasyonunun önemli bir kan belirtecidir. [43]

Prostat, hem gelişimi hem de yapısal ve işlevsel bütünlüğünün sürdürülmesi için tamamen testis androjenlerine bağımlıdır. Vücutta en bol bulunan androjen olan testosteron, kandan prostat hücrelerine girer. Prostat hücreleri içinde, özellikle 5-alfa redüktaz adı verilen bir enzim bulunur. Bu enzim, testosteronu daha potent bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürür. DHT'nin androjen reseptörlerine (AR) bağlanma afinitesi testosterondan çok daha yüksektir. DHT, hücre sitoplazmasında bulunan ve nükleer reseptörler ailesine ait olan androjen reseptörlerine (AR) bağlanır. AR-DHT kompleksi hücre proliferasyonu, farklılaşması ve salgı fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar.[44, 45] Androjen kaynaklı hücre çoğalması ile apoptozis arasındaki dengesizliğin, neoplastik prostat bezi hastalıklarının (benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri) gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir.[44, 46]

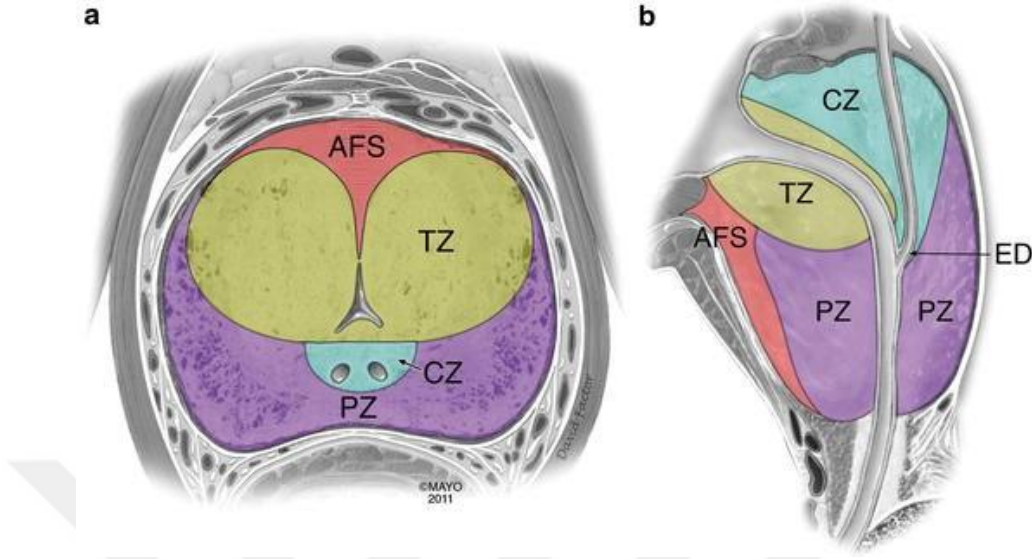
Trombosit aktive edici faktör (PAF), inflamasyonun fosfolipid aracısı olarak bilinir ve daha ileri çalışmalar, PAF'ın kanser de dahil olmak üzere birçok hastalıkta önemli bir rol oynadığını kanıtlamıştır. [47] Prostat kanserinde PAF'ın fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da yapılan çalışmalar PAF'ın

PAFR(Trombosit aktive edici faktör Reseptörü) aktivasyonu üzerinden prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını uyardığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur.[48] Bu bulgular PAFR'nin prostat kanseri tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olarak hizmet edebileceğini göstermektedir. [49]

2.1.4 Prostat Anatomisi

Prostat bezi erkek üreme sisteminin en büyük yardımcı bezidir. Şekli ters bir koniye benzer, bazal kesimi üstte mesane boynunu çevreler, apeksi altta dış üretra sfinkterinin üzerinde yer alır. Anterior yüzey, retropubik boşluğun arka sınırını oluşturur. Prostat, puboprostatik bağlarla pubik kemiğe bağlanır. Alt lateral yüzeyleri levator ani fasyası üzerinde durur. Posterior yüzeyi rektumun önündedir ve rektovezikal fasya (Denonvilliers fasyası) ile rektumdan ayrılır. Seminal veziküller prostat bezinin üstünde ve arkasındadır. Prostat gerçek ve fibröz psödokapsüle sahiptir. Gerçek kapsül prostat periferinde ince konnektif dokudan oluşur. Psödokapsül üç fasya tabakasıyla oluşturulur: anterior, lateral ve posterior fasya. Anterolateral fasya gerçek kapsülle direkt devamlılık gösterir. Lateralde fasya levator fasya ile birleşir. Prostatik venöz pleksus gerçek ve yalancı kapsül arasında uzanır. Prostatik kapsül apekte ve ejakulatuar kanalların girdiği yerde anatomik defekt içerir. Prostatik arterler, venler ve kavernöz sinirler nörovasküler demet olarak adlandırılır ve prostatın posterolateralinde saat 5-7 arasında uzanır ve apekte ve bazalde prostat içine dallar verirler. Penetre dalların kapsüle girdiği bu alanlar ekstraprostatik tümör yayılımı için de anatomik bir yol oluşturur. [50-52]

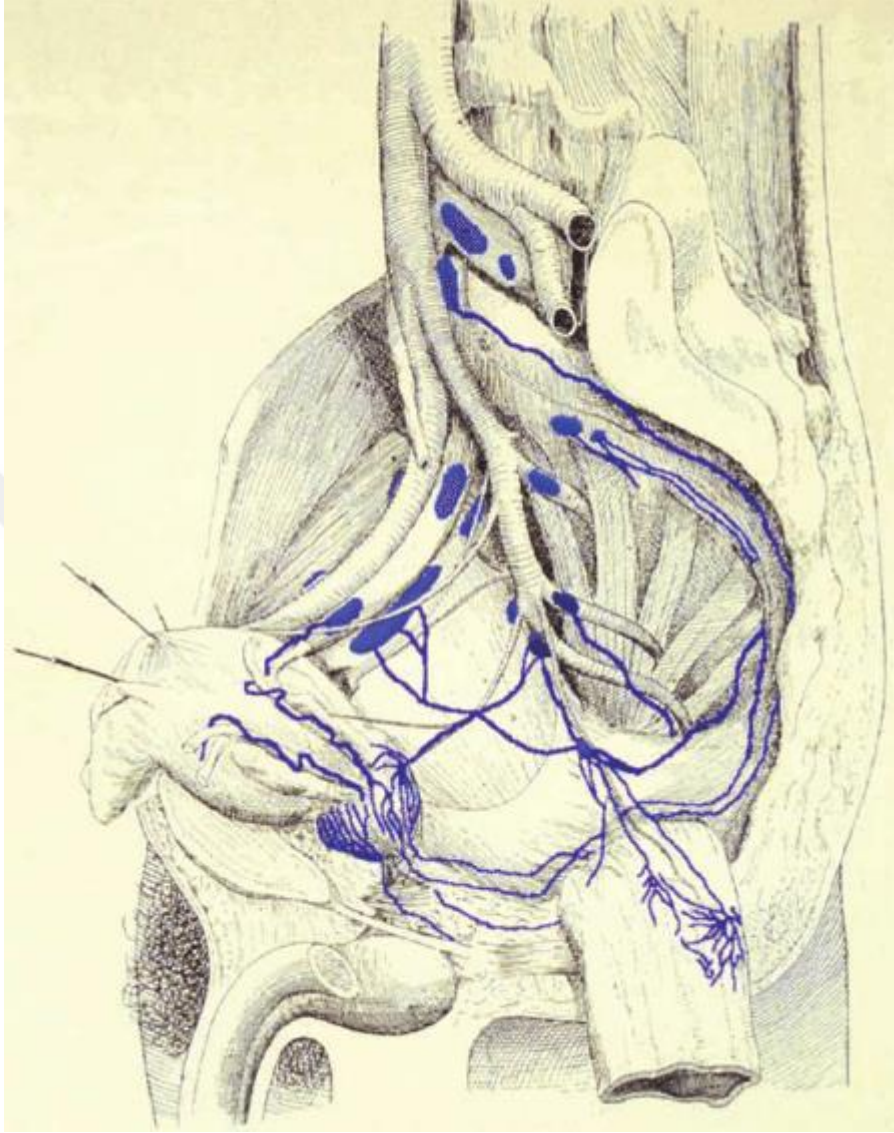
Prostat, glandüler olmayan anterior fibromüsküler stroma ve farklı embriyolojik kökenlere sahip üç ayrı glandüler bölgeden oluşur.[42] **Periferik zon**, prostatın en büyük kısmını oluşturur; glandüler dokunun yaklaşık %70-75'ini kapsar. Prostatın posterior ve lateral kısımlarında yer alır ve rektuma en yakın bölgedir. Prostat kanserlerinin büyük çoğunluğu (%70-80) bu zonda ortaya çıkar. Bu nedenle, rektal tuşe (DRE) sırasında en kolay palpe edilebilen bölgedir. Histolojik olarak, glandüler yapılar genellikle uniformdur. **Santral zon**, küçük kama şeklindedir, bezin bazal kesiminde yer alır. Prostat hacminin %25'ini oluşturur ve ejakülatör kanallarını içerir. Histolojik olarak periferik zondan farklıdır; glandüler yapıların hücre nükleusları büyüktür. Prostat kanserleri bu zonda daha nadir görülür (yaklaşık %5-10). Bu zonda gelişen kanserlerin, periferik zonda gelişenlere göre biyolojik olarak daha agresif olma eğiliminde olduğu ve seminal vezikül invazyonu riskinin daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.[53] **Transizyonel zon** prostat hacminin yaklaşık %5'ini oluşturur. Prostatik üretrayı çevreler. Histolojik olarak glandüler yapılar daha küçük ve daha kompakttır. Benign Prostat Hiperplazisinin (BPH), birincil oluşum yeridir. Prostat kanserlerinin yaklaşık %10-20'si bu zonda gelişebilir. [54] **Anterior fibromüsküler stroma (AFS)** glandüler yapı içermez. Bağ doku ve düz kastan oluşur. Prostat bezinin apikal kısmını çevreler.[50]



Şekil 2. Prostat bezinin zonal anatomisi. a.axial kesit, b.sagittal kesit. AFS: Anterior fibromusküler Stroma, TZ: Transizyonel zon, CZ. Santral zon, PZ: Periferik zon.[55]

Prostatın ana arteriyel kanlanması, genellikle internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterden köken alır. Bununla birlikte, prostatın kanlanmasına orta rektal arter ve internal pudendal arter de katkıda bulunur. Venöz drenaj esas olarak prostat venöz pleksusundan inferior vezikal vene, bu ven de internal iliak vene boşalır.[50] Prostatik venöz pleksusun, vertebral venöz pleksus (Batson pleksusu) ile bağlantılı olduğu düşünülmekte ve prostat vertebraya metastaz yapma yollarından biri olarak kabul edilmektedir. [56]

Prostatın lenfatik drenajı, bezin çevresindeki periprostatik subkapsüler ağ aracılığıyla gerçekleşir. Bu ağdan kaynaklanan lenfatik kanallar üç ana gruba ayrılır: kraniyal prostattan çıkan asendan kanallar ekternal iliak lenf nodlarına drene olurken; lateral kanallar internal iliak lenf nodlarına gider. Kaudal prostattan kaynaklanan posterior kanallar ise sakral lenf nodlarına drene olur.[32, 57]



Şekil 3. Prostatın lenfatik drenajı [57]

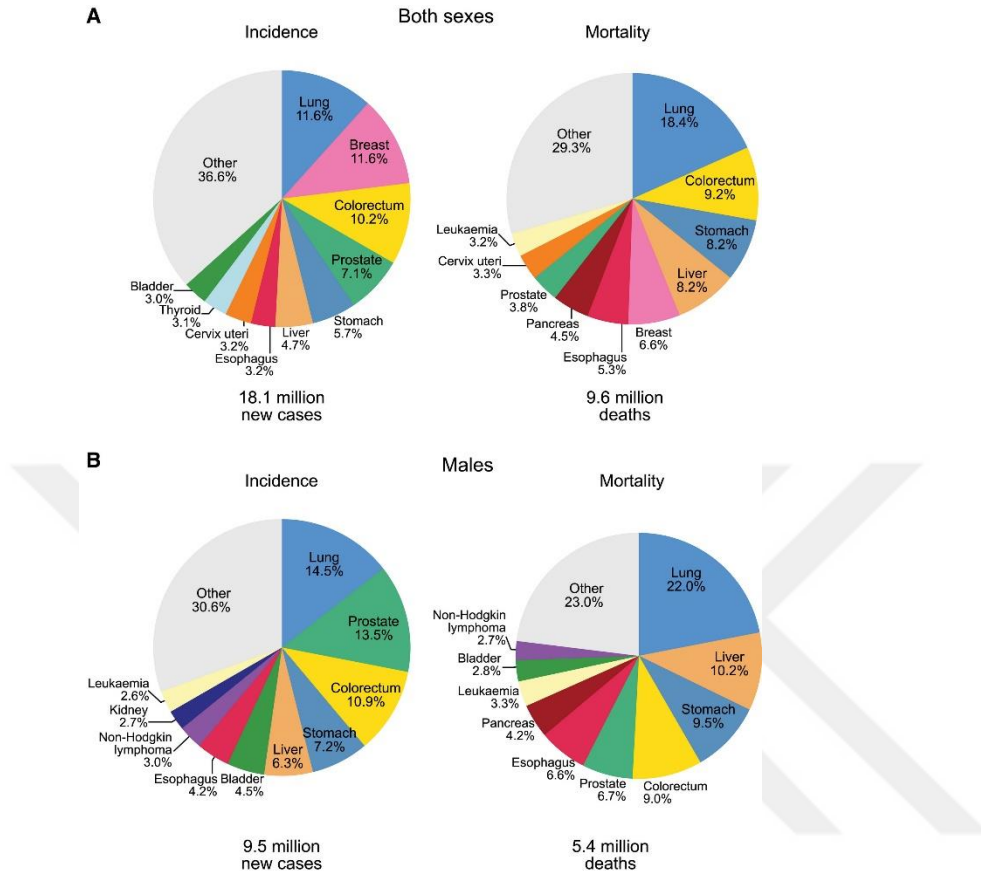
Prostat bezini çevreleyen prostatik plexus hipogastrik sinir yoluyla sempatik girdi ve pelvik sinir yoluyla parasempatik girdi alır. Ayrıca, hipogastrik ve pelvik sinirler beze duysal girdiler de sağlar. Prostat kanseri hücrelerinin sinirler boyunca veya sinir kılıfları etrafında yayılmasına perinöral invazyon (PNI) denir. PNI, prostat kanserinde yaygın görülen bir histopatolojik özelliktir ve genellikle Gleason skoru, prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri veya ekstraprostatik yayılım gibi olumsuz klinikopatolojik parametrelerle ilişkilidir.

Birkaç sistematik inceleme ve meta-analiz, PNI'nin aslında lokalize PK'nın biyokimyasal nüksü (BCR) için önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir.[58]

2.2 Prostat Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji

2018 yılı GLOBOCAN verilerine göre, prostat kanseri yeni vaka sayısı açısından (her iki cinsiyet dahil edildiğinde) akciğer, meme ve kolorektal kanserden sonra dördüncü sırada gelmektedir. Kanser nedeniyle ölen olgulara baktığımızda ise 8. sırada yer almaktadır. Erkeklerde dünyada akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 5. Sırada yer almaktadır.[1]



Şekil 4. Pasta Grafikleri, 2018'de En Yaygın 10 Kanser Türüne Ait Vaka ve Ölüm Dağılımını
A: Her iki cinsiyet, B: Erkekler İçin Sunmaktadır. GLOBOCAN 2018.

Prostat kanseri 105 ülkede en sık teşhis edilen kanser türüdür. Prostat kanseri insidansının en yüksek olduğu bölgeler başta Avustralya/Yeni Zelanda (86.4) olmak üzere gelişmiş ülke ve bölgelerdir. Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey ve Batı Avrupa (örneğin Norveç, İsveç, İrlanda) ve Kuzey Amerika'da (özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde) insidans oranları yüksek olmasına rağmen, ölüm oranları insidans oranlarını paralel biçimde takip etmemektedir. Bu, bu bölgelerde prostat kanseri teşhisinin çok daha yaygın olduğunu gösterir. Bu yüksek oranlar, genellikle daha iyi tarama programlarına (örneğin PSA testi gibi) ve sağlık

hizmetlerine erişime bağlanabilir, bu da daha fazla vakanın erken evrede tespit ve tedavi edilmesini sağlar.[1]

Zorlu ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımladığı çalışma, Türkiye'de prostat kanserinin görülme sıklığını gösteren ilk nüfusa dayalı ulusal veri olması nedeniyle önemlidir. Bu çalışmada insidans hızı 100.000 kişi başına 35 vaka olarak belirlenmiş olup; olguların ortalama yaşı 68, ortalama PSA seviyesi ise 10.0 ng/mL olarak ölçülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğu (%54,4) klinik evre T1c olarak saptanmıştır.[4]

2.2.2 Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Prostat kanseri kadar yaygın bir hastalık için, etiyolojisi hakkında nispeten az şey bilinmektedir. Prostat kanseri 40 yaş altında çok nadir görülürken, bu yaştan sonra görülme sıklığı hızla artmaktadır. Karayipler ve ABD'deki afrika kökenli insanlarda daha yüksek insidansla görülmesi nedeniyle etnik sebeplerin etiyojide rolü olduğu bilinmektedir. Aile öyküsü, önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabasında prostat kanseri öyküsü bulunan bireylerde, prostat kanseri gelişme riski yaklaşık %60 oranında artmıştır. Genetik yatkınlık açısından en iyi tanımlanmış mutasyonlardan biri BRCA2 gen mutasyonudur. BRCA2 taşıyıcısı erkeklerde prostat kanseri gelişme riski artmış olup, bu olgularda genellikle daha agresif seyirli tümörler bildirilmiştir.

Prostat kanseri riskini etkileyen daha az belirgin faktörler arasında diyet, kimyasal maruziyet ve kronik inflamatuvar süreçler yer almaktadır. Doymuş ve trans yağ asitlerinden zengin diyet, işlenmiş et ürünleri ve yüksek kalorili beslenme

alışkanlıkları prostat kanseri riskini artırabilir. Pestisitler gibi çevresel kimyasallara uzun süreli maruziyetin de hastalık gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, kronik prostatit gibi inflamatuvar durumların da prostat kanseri riskini artırmaya yardımcı olmaktadır.[1, 59-62]

2.2.3 Tarama Programları ve Tanı

Prostat kanseri tarama programları, klinik olarak anlamlı prostat kanserine erken tanı konulmasını sağlarken; klinik olarak önemsiz kanserlerin aşırı tanısını (overdiagnosis) ve buna bağlı gereksiz tedavileri önleyerek sağlık sistemine binen yükü dengelemeyi amaçlamaktadır.

Prostat kanseri için tek ve spesifik bir test yoktur; ancak geleneksel olarak, prostat bezinin boyutunu ve herhangi bir anormalliği değerlendirmek için dijital rektal muayene (DRE) ile teşhis edilmektedir. Vakaların yaklaşık %18'i normal PSA düzeylerine rağmen anormal muayene bulguları ile tespit edilir. Anormal rektal muayene bulguları özellikle yüksek gleason skorlu tümörlerle ilişkilendirilmiştir.[5, 63] Bununla birlikte, prostat spesifik antijen (PSA) testi prostat kanseri taraması için temel taşı olmaya devam etmektedir.[2]

Özellikle prostat kanseri riski yüksek olan erkek hastalara PSA testi önerilmesi önemlidir. Bu yüksek risk grubuna dahil olanlar şunlardır:

50 yaşının üstünde erkek hastalar

Aile öyküsü olan 45 yaş üstü erkek hastalar

Afro-Amerikan olan 45 yaş üstü erkek hastalar

PSA düzeyi 1 ng/mL'nin üzerinde olan 40 yaşında erkek hastalar

PSA düzeyi 2 ng/mL'nin üzerinde olan 60 yaşında erkek hastalar

Bu kriterler, potansiyel kanser riskini erken evrede tespit etme ve uygun yönetimi planlama açısından kritik öneme sahiptir.[5]

PSA testi sırasında, PSA seviyesini test etmek için kan örnekleri alınır. Ardından, kan örnekleri 4 ng/mL'lik bir PSA kesme noktasında analiz edilir. PSA seviyesinin 4 ng/mL'nin üzerinde olması hastanın daha ileri testlere ihtiyacı olduğunu gösterir. PSA seviyesi 4 ng/mL ile 10 ng/mL arasında olan hastaların prostat kanseri olma ihtimali yaklaşık dörtte birdir. PSA 10 ng/mL'nin üzerindeyse prostat kanseri olma olasılığı %50'nin üzerindedir. [3] PSA prostat bezine özgüdür ve prostat kanserine özgü değildir; bu nedenle PSA seviyeleri prostat kanserini değil benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi benign patolojileri gösterebilir. Kanser varlığını doğrulamak için genellikle bir prostat dokusu biyopsisi yapılır.[64]

Prostat spesifik antijen yoğunluğu (PSAD), serum PSA seviyesinin prostat hacmine bölünmesiyle elde edilir. PSAD ne kadar yüksekse, klinik olarak önemli PK varlığı o kadar olasıdır; özellikle daha küçük prostatlarda PSAD kesme değeri 0,15 ng/mL/cc uygulandığında. Birkaç çalışma, 0,1-0,15 ng/mL/cc'nin üzerindeki PSAD'nin PK'yı öngördüğünü bulmuştur. PSAD değeri 0,09 ng/mL/cc'nin altında olan hastaların klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı alma olasılığının düşük olduğu (%4) bulunmuştur. PSAD ayrıca biyopsi kararları için risk hesaplayıcılarına dahil edilen en güçlü öngörücü faktörlerden biridir.[6]

Total PSA serumda 3 izoformda bulunur: intakt PSA, serbest PSA ve pro-PSA. Serbest PSA/total PSA oranı (f/t PSA), total PSA değeri 4 ile 10 ng/mL

arasında olduğunda prostat kanseri tespitinin duyarlılığını artırmak için kullanılabilir. f/t PSA değeri azaldıkça kanser riski artmaktadır.[65] Ancak PSAD biliniyorsa, f/t PSA'nın klinik olarak anlamlı prostat kanserini ayırt etmede herhangi bir değer katmadığı gösterilmiştir.[6]

Prostat biyopsisi transperineal veya transrektal yaklaşımla yapılabilir. Hedefleme için önceden görüntüleme kullanılmayan sistematik biyopsiler için, numune bölgeleri 12 kadrandan alınması önerilir. MR'ın şüpheli bir lezyon gösterdiği durumlarda, biyopsi yapılmamış hastalarda sistematik biyopsiye hedefli biyopsi eklenmesi, tespit edilen ISUP derece ≥ 2 ve derece ≥ 3 PK vakalarının sayısını sırasıyla yaklaşık %20 ve %30 artırır. Daha önce biyopsi yapılmış ve sonuç negatif çıkmış ancak hala şüphe devam eden hastalarda, MR hedefli biyopsinin eklenmesi, ISUP derece grubu ≥ 2 ve derece grubu ≥ 3 PK vakalarının tespitini sırasıyla yaklaşık %40 ve %50 oranında artırır.[7]

Prostat biyopsilerinde pozitif kor yüzdesi ve kanser içeren doku oranı, tümör yükünü ve biyolojik agresifliği yansıtan önemli prognostik belirteçlerdir. Çeşitli çalışmalarda, biyopsi örneklerinde kanser içeren doku oranının ve pozitif kor yüzdesinin artmasının, ekstrakapsüler yayılım (EPE) ve biyokimyasal rekürrens riskiyle anlamlı biçimde ilişkili olduğu gösterilmiştir.[66, 67]

2.2.4 Patoloji

Prostat tümörlerinin histopatolojik sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.[68]

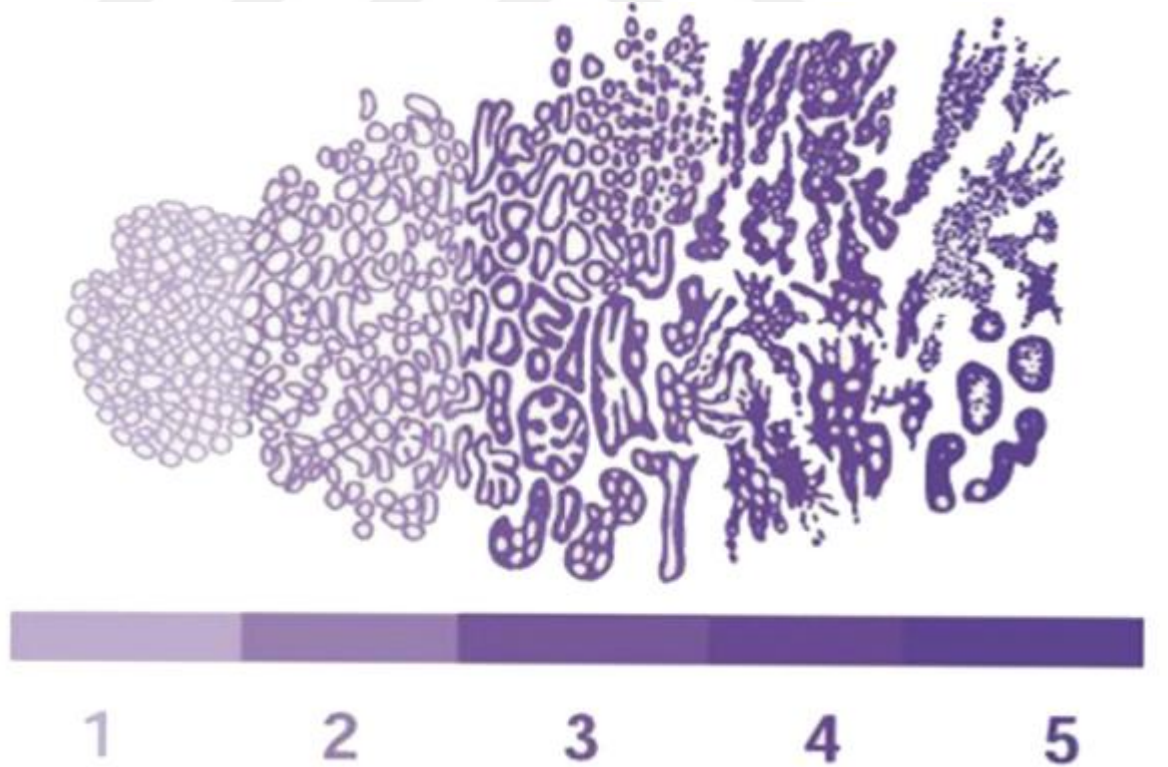
Tablo 1.DSÖ 2016’ya göre prostatik tümörlerin histopatolojik sınıflaması.

I. Epitelyal Tümörler	III. Mezenkimal Tümörler
A. Glandüler neoplazmlar	Leiomyosarkom
Asiner adenokarsinom	Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör
- Atrofik	Stromal sarkom
- Pseudohiperplastik	Rabdomyosarkom
- Mikrokistik	Leiomyom
- Köptüksü gland	Anjiosarkom
- Müsinöz (kolloid)	Sinovyal sarkom
- Taşlı yüzük benzeri hücre	İnflamatuar myofibroblastik tümör
- Pleomorfik dev hücre	Osteosarkom
- Sarkomatoid	Undiferansiye pleomorfik sarkom
B. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), yüksek dereceli	Soliter fibröz tümör
C. İntraduktal karsinom	Soliter fibröz tümör, malign
D. Duktal adenokarsinom	Hemanjiom
- Kribriform	Granüler hücreli tümör
- Papiller	IV. Hematolenfoid Tümörler
- Solid	V. Diğer Tümörler
E. Ürotelyal karsinom	Kistadenom
F. Skuamöz neoplazmlar	Nefroblastom
- Adenoskuamöz karsinom	Rabdoid tümör
- Skuamöz hücreli karsinom	Germ hücreli tümörler
G. Bazal hücreli karsinom	Şeffaf hücreli adenokarsinom
II. Nöroendokrin Tümörler	Melanom
Nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom	Paraganglioma
İyi diferansiye nöroendokrin tümör	Nöroblastom
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom	VI. Metastatik Tümörler
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	

Tüm prostat tümörlerinin %90-95’ini klasik asiner adenokarsinomlar oluşturur. Prostat asiner adenokarsinomları, prostatın çeşitli derecelerde glandüler farklılaşma gösteren primer malign epitel kökenli bir neoplazmıdır. Asiner tip adenokarsinomun tanısının temeli, glandüler yapı, bazal hücre kaybı ve döşeyen hücrelerin nükleer özellikleri olmak üzere üç önemli kriterin değerlendirilmesine

dayanır. Diğer daha az yaygın tümör tipleri arasında duktal adenokarsinom ve küçük hücreli nöroendokrin karsinom bulunur. [68, 69]

Prostat kanserinin agresifliğini derecelendirmek için Donald F. Gleason tarafından 1969-1974 yılları arasında geliştirilen ve yaygın kabul görmüş Gleason derecelendirme sistemi, tümörün küçük büyütmede tespit edilen glandüler diferansiyasyonu ve büyüme paterninin stroma ile ilişkisine dayanır. 4000'den fazla prostat kanseri örneğinden elde edilen verilerle oluşturulan bu sistemde küçük büyütmede tespit edilen mimari desenler ile mortalite verileri bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Sıklıkla birlikte görülen ve aynı sonuçlarla ilişkilendirilen desenler birlikte gruplandırılarak beş sınıf elde edilmiştir.(Şekil 5) [69-72]



Şekil 5. Gleason derecelendirme sisteminin şematik gösterimi. Sayılar Gleason derecelerini ifade eder. [70]

Gleason derecelendirme sisteminde prostat kanserinin agresifliği, bez yapılarının morfolojisine göre 1'den 5'e kadar derecelendirilir. Derece 1, en düzenli bez yapısına sahipken, Derece 2'de bezler hafif düzensizlik ve sınırlı invazyon gösterir. Derece 3, en yaygın olanıdır ve bezlerde daha belirgin düzensizlikler ve dağınlık görülür. Derece 4'te bezler birleşerek solid yapılar oluşturur ve daha kötü diferansiyasyonu işaret ederken, Derece 5'te bez yapısı tamamen kaybolmuştur ve bu en agresif patern olarak kabul edilir.[73]

Prostat kanserleri sıklıkla heterojen bir yapı gösterir; bu da, aynı tümör içerisinde farklı agresiflik derecelerine sahip Gleason paternlerinin (1-5) bir arada bulunabileceği anlamına gelir. Gleason skoru, tümörde en yaygın olarak gözlenen ve ikinci sıklıkta karşılaşılan patern derecelerinin toplanmasıyla elde edilir. En yaygın desen skorlamada ilk sıraya yazılır, dolayısıyla 4+3=7'lik bir Gleason skoru 3+4=7'lik bir Gleason skorundan daha agresiftir. Eğer üç patern görülürse, skorun ilk rakamı en sık görülen patern derecesi, ikinci rakamı ise en yüksek dereceye sahip patern olacaktır. Örneğin, en sık görülen patern 2 ve ikinci sıklıkta karşılaşılan patern derecesi 3 ama bazı hücrelerin derece 4 olduğu tespit edilirse, Gleason skoru 2+4=6 olacaktır.[74]

Gleason skoru, yeni teşhis edilmiş ve daha önce tedavi görmemiş prostat adenokarsinomlarında kullanılması önerilir. Tedavi görmüş (özellikle radyoterapi almış) tümörlerde, tedavinin neden olduğu histolojik değişiklikler nedeniyle Gleason derecelendirmesi kullanılmamalıdır.[69]

Rutin pratikte kullanılan Gleason skorları (2-10), prognozu daha iyi belirlemek ve hasta yönetimini optimize etmek amacıyla farklı prognostik gruplar

halinde yeniden birleştirilmiştir. Epstein ve diğerleri, bu skorların beş prognostik kategoriye (derece grupları, 1-5) ayrılmasını önermiştir.[74] (Tablo 2.)

Tablo 2. Prognostik Derece Grupları

Prognostik Derece Grubu	Gleason Skoru
1	≤ 6
2	$3 + 4 = 7$
3	$4 + 3 = 7$
4	8
5	9–10

Radikal prostatektomi (RP) örneklerinde Ekstraprostatik Yayılım (EPE), Seminal Vezikül İnvazyonu (SVİ), Perinöral İnvazyon (PNİ) ve Mesane Boynu İnvazyonu (BNI), Lenfovasküler İnvazyon (LVI) gibi patolojik özelliklerin raporlanması kritik öneme sahiptir çünkü bunlar, prostat kanserinin prognozu ve hastanın ameliyat sonrası yönetimi için çok önemli bilgiler sağlayan belirteçlerdir.

Ekstraprostatik Yayılım (EPE) en basit tanımıyla tümörün prostat sınırlarının ötesinde bulunmasıdır.

Seminal Vezikül İnvazyonu (SVİ) Partin ve arkadaşlarının önerdiği anatomik tanımlamaya göre seminal vezikülün kas duvarının invazyonu demektir.[75]

Perinöral İnvazyon (PNİ) kanser hücrelerinin sinir ve çevre dokulara yayılımını gösteren histopatolojik bir bulgudur.

Mesane Boynu İnvazyonu (BNI), konik mesane boynunun düz kas demetleri içinde neoplastik hücrelerin varlığı olarak tanımlanır.

Lenfovasküler İnvazyon (LVI), lenf veya kan damarları içerisinde neoplastik hücrelerin gelişmesi olarak tanımlanır. Özellikle karsinomlarda

lenfovasküler invazyon genellikle tümörün olduğu dokuyu drene eden lenf nodlarına yayılmadan önce gerçekleşir. Tümörün olduğu dokuyu drene eden lenf nodlarına yayılım gerçekleşirse Lenf nodu metastazından (LNİ) bahsedilebilir.[5, 76]

Patolojik Evre radikal prostatektomi sonrasında tanımlanır.

Tablo 3. AJCC Prostat 8. Baskı Patolojik T Evrelemesi pT

pT2	Prostata sınırlı
pT3a	Ekstraprostatik yayılım (unilateral ya da bilateral) ya da mikroskobik mesane boynu invazyonu
pT3b	Seminal vezikül invazyonu (unilateral ya da bilateral)
pT4	Tümör fiksedir veya seminal veziküller dışındaki komşu yapılara invaze olur: mesane (mikroskobik mesane boynu invazyonu hariç), rektum, levator kasları, pelvis duvarı.

NOT: Patolojik T1 (pT1) kategorisi yoktur. Klinik T2'nin (cT2) alt kategorileri (cT2a, cT2b, cT2c) patolojik evrelemede kullanılmaz.[11]

2.2.5 Klinik Evreleme

Prostat kanserinin klinik evrelemesi, hastanın fizik muayenesi (özellikle dijital rektal muayene - DRE), PSA değeri ve görüntüleme yöntemleri (MR, BT, kemik sintigrafisi, PET gibi) kullanılarak yapılan evrelemedir. Bu evreleme, hastalığın lokal yayılımını ve uzak metastaz varlığını değerlendirerek tedavi planlamasına rehberlik eder.

TNM evrelemesi uluslararası kabul görmüş, standardize edilmiş ve prognostik açıdan en kapsamlı anatomik evreleme sistemidir. Prostat kanserinin TNM evrelemesi 2018 yılında yürürlüğe giren AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8. Baskısı ile güncellenmiştir.[11]

Tablo 4. AJCC Prostat 8. Baskı Klinik T Evrelemesi cT

cT Kategorisi	cT Kriterleri
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümöre dair kanıt yok.
T1	Klinik olarak belirgin olmayan, palpe edilemeyen tümör.
T1a	Rezeke edilen dokunun %5'inde veya daha azında tesadüfi histolojik tümör bulgusu.
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında tesadüfi histolojik tümör bulgusu.
T1c	İğne biyopsisi ile bir veya her iki tarafta tespit edilen, ancak palpe edilemeyen tümör.
T2	Palpe edilebilen ve prostat içinde sınırlı tümör.
T2a	Tümör bir lobun yarısını veya daha azını tutar.
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutar ancak her iki lobu da tutmaz.
T2c	Tümör her iki lobu da tutar.
T3	Tümör prostat kapsülünü aşar ve fiks değildir veya komşu yapılara invaze olmaz.
T3a	Ekstraprostatik yayılım (tek taraflı veya iki taraflı).
T3b	Tümör seminal vezikülü invaze eder. (tek taraflı veya iki taraflı).
T4	Tümör fiksdir veya seminal veziküller dışındaki komşu yapılara invaze olur; örneğin dış sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve/veya pelvis duvarı.

NOT: T kategorisi belirlemek için görüntüleme testi gerekmez. Görüntüleme, klinik T kategorisi standardı olarak DRE'nin yerini alamaz.[11]

Tablo 5. AJCC 8. Baskı Prostat Klinik Nodal Evrelemesi

N Kategorisi	N Kriterleri
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel pozitif lenf nodu yok.
N1	Bölgesel lenf nodu(ları)nda metastaz.

NOT: Nodal metastaz 0,2 cm'den büyük değilse pNmi olarak adlandırılabilir.

Tablo 6. AJCC 8. Baskı Prostat Metastaz Evrelemesi

M Kategorisi	M Kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu(ları)
M1b	Kemik(ler)
M1c	Uzak organ

NOT: Birden fazla metastaz bölgesi mevcut olduğunda, en ileri kategori kullanılır.

M1c en ileri kategoridir.[11]

Tablo 7. AJCC Prognostik Evre Grupları

T ... olduğunda	N ... olduğunda	M ... olduğunda	PSA ... olduğunda	Derece Grubu ... olduğunda	Evre grubu şu olur.
cT1a-c, cT2a	N0	M0	< 10	1	I
pT2	N0	M0	< 10	1	I
cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	≥ 10 - < 20	1	IIA
cT2b	N0	M0	< 20	1	IIA
T1-2	N0	M0	< 20	2	IIB
T1-2	N0	M0	< 20	3	IIC
T1-2	N0	M0	< 20	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥ 20	1-4	IIA
T3-4	N0	M0	Herhangi	1-4	IIIA
Herhangi T	N0	M0	Herhangi	5	IIIC
Herhangi T	N1	M0	Herhangi	Herhangi	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi	Herhangi	IVB

NOT: PSA veya Derece Grubu mevcut olmadığında, gruplandırma mevcut olan T kategorisi ve/veya PSA veya Derece Grubu tarafından belirlenmelidir.

Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM), PSMA PET bulgularını dikkate alarak moleküler görüntüleme TNM ('miTNM') sınıflandırması önermiştir.

Risk Sınıflandırma Sistemleri:

D'Amico: 1998 yılında geliştirilen bu test, PSA düzeyi, Gleason Skoru ve tümör evresine göre prostat kanseri rekürrens riskini (düşük, orta veya yüksek) tahmin etmektedir.[8]

Tablo 8. D'Amico Prostat Kanseri Risk Sınıflandırması

Risk Düzeyi	PSA ng/mL	Gleason Skoru Toplamı	Klinik Evre	5 yıl içerisinde rekürrens oranı
Düşük risk	≤ 10	≤ 6	≤ T2a	<%25
Orta risk	10–20	7	T2b	%25-%50
Yüksek risk	≥ 20	8–10	≥ T2c	>%50

EAU (European Association of Urology): Lokal ve lokal ileri prostat kanserinin biyokimyasal rekürrensi için EAU risk grupları tabloda gösterilmiştir. Bu sınıflamada T evresi DRE'ye ve nodal/uzak metastatik evre BT/kemik sintigrafisine dayanır.[6, 7]

Tablo 9. Lokal ve lokal ileri prostat kanserinin biyokimyasal rekürrens için EAU risk grupları

Düşük Risk	Orta Risk		Yüksek Risk	
ISUP GG 1 ve PSA < 10 ng/mL ve cT1-2a	Olumlu-Orta	Olumsuz-Orta	ISUP GG 4/5 Veya PSA > 20 ng/mL Veya cT2c	cT3-4 ve/veya cN+ herhangi bir ISUP GG, herhangi bir PSA değeri
	ISUP GG 2 ve PSA < 10 ng/mL ve cT1-2b	ISUP GG 2 ve PSA 10–20 ng/mL ve cT1-2b		
	Veya ISUP GG 1 ve PSA 10–20 ng/mL ve cT1-2b Veya ISUP GG 1 ve PSA < 10 ng/mL ve cT2b	Veya ISUP GG 3 ve cT1-2b		
Lokal				Lokal İleri

NCCN (National Comprehensive Cancer Network): 2025 yılında yürürlüğe giren Prostat kanserinde onkolojik uygulama kılavuzunda klinik olarak lokalize hastalık için başlangıç risk sınıflamasından bahsedilmiştir. NCCN Kılavuzları, uzun yıllardır hastaları risk gruplarına atamak için kullanan bir risk sınıflandırma sistemidir. Risk grubu sınıflandırması geniş çapta yayınlanmış ve doğrulanmıştır ve tedavi önerileri için tek başına klinik evreden daha iyi bir temel sağlamaktadır.[9]

Tablo 10. Klinik Olarak Lokalize Hastalık İçin NCCN Başlangıç Risk Sınıflaması

Risk Grubu	Klinik/Patolojik Özellikler		
Düşük	Aşağıdakilerin tümü ancak çok düşük riske uygun değil: • cT1-cT2a • Derece Grubu 1 • PSA < 10 ng/mL		
Orta	Aşağıdakilerin tümü: • Yüksek risk grubu özelliği yok • Çok yüksek riskli grup özelliği yok • Bir veya daha fazla orta risk faktörüne (IRF) sahip: - cT2b-cT2c - Derece grubu 2 veya 3 - PSA 10-20 ng/mL	Olumlu Orta	Aşağıdakilerin tümü: • 1 IRF • Derece Grubu 1 veya 2 • <%50 biyopsi çekirdeği pozitif (örneğin, 12 çekirdekten <6'sı)
		Olumsuz Orta	Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası: • 2 veya 3 IRF • Derece Grubu 3 • ≥%50 biyopsi korları pozitif (örneğin, 12 kordan ≥ 6'sı)
Yüksek	Aşağıdakilerden herhangi biri: • cT3-cT4 • Derece Grubu 4 veya Derece Grubu 5 • PSA > 20 ng/mL		
Çok Yüksek	Aşağıdakilerden en az ikisi: • cT3-cT4 • Derece Grubu 4 veya 5 • PSA > 40 ng/mL		

CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment): CAPRA, 0 ila 10 arasında basit bir puanlama sistemidir. CAPRA skorunun 0 ila 2 arasında olması düşük riskli olduğunu gösterir ve 5 yılda hastalıksız sağkalım oranı yaklaşık %85'tir. CAPRA skorunun 3 ila 5 arasında olması orta riskli olduğunu gösterir ve 5 yılda hastalıksız sağkalım oranı yaklaşık %61'dir. CAPRA skorunun 6 ila 10 arasında olması yüksek riskli olduğunu gösterir ve 5 yılda hastalıksız sağkalım oranı yaklaşık %8-20 arasındadır. [10]

Tablo 11. CAPRA skoru.

Değişken	Aralıklar	Puanlar
Tanı Anındaki Yaş	50 yaş altı	0
	50 yaş ve üzeri	1
Tanı Anındaki PSA (ng/ml)	≤ 6	0
	6.1 ile 10 arası	1
	10.1 ile 20 arası	2
	20.1 ile 30 arası	3
	> 30	4
Biyopsinin Gleason Skoru (birincil/ikincil)	Patern 4 veya 5 yok	0
	İkincil patern 4 veya 5	1
	Birincil patern 4 veya 5	3
Klinik Evre (T-evresi)	T1 veya T2	0
	T3a	1
Kanser İçeren Biyopsi Kollarının Yüzdesi (kanser için pozitif)	%34'ten az	0
	%34 veya daha fazla	1

Risk sınıflandırma sistemleri, prostat kanseri yönetiminde temel bir rol oynar. Elde edilen risk grupları ile hastalara kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunulur ve aktif izlemden agresif tedaviye kadar uzanan yelpazede kararların alınmasında rehber görevi görür.

Risk sınıflandırma sistemi tanımı, belirli bir hastalığın seyrini veya tedavi sonucunu tahmin etmek amacıyla, hastanın ve hastalığın önceden belirlenmiş, kategorik özelliklerini kullanarak hastaları belirli, ayrık risk gruplarına atayan bir sistemdir. Doğrudan bir "risk sınıflandırma sistemi" tanımına uymayan ancak prognostik değeri yüksek başka araçlar da vardır: Nomogramlar.

-Partin Tabloları: Partin Nomogramı hastanın peroperatif klinik evresi, tPSA ve biyopsi skoru ile tüm dört patolojik sonucu; 1-organa sınırlı hastalık

(OCD), 2- ekstraprostatik yayılım (EPE), 3-seminal vezikül yayılımı (SV+), 4- lenf nodu pozitifliği (LNİ+) ön görebilmektedir.[77]

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Nomogramları:

MSKCC Nomogramları, prostat kanseri hastalarında çeşitli klinik senaryolar için prognostik tahminler sunan araçlardır. Radikal prostatektomi öncesinde, MSKCC nomogramları tümörün patolojik evresini ve ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu veya lenf nodu metastazı gibi postoperatif patolojik bulguların olasılığını predikte edebilir. Radikal prostatektomi sonrası ise biyokimyasal rekürrens olasılığının yanı sıra, kurtarma radyasyon tedavisine yanıt oranı, radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü gözlenen hastalarda prostat kanserine spesifik mortalite riski ve biyopsi ile yüksek dereceli kanser saptanma riski gibi çeşitli prognostik ve prediktif parametreler de diğer MSKCC nomogramları aracılığıyla tahmin edilebilir.[78]

2.2.6 Görüntüleme Yöntemleri

Manyetik rezonans görüntüleme: Serum PSA düzeyine ve/veya DRE'ye dayanarak yapılan sistemik biyopsiler klinik olarak anlamlı ve klinik olarak önemsiz kanserler arasında iyi bir ayırım yapamadığı için prostat kanseri şüphesi varlığında MR görüntüleme yapılır.[16] PROMIS denemesi, MR'ın %93 duyarlılığa sahip olduğunu bulmuş ve tanı algoritmasına girmesinin, hastaların %27'sine ilk prostat biyopsisi yapılmasını önleyeceğini ve klinik olarak önemsiz kanser tanılarının daha az olmasını sağlayacağını tahmin etmiştir.[13] Prostat kanseri, T2 ağırlıklı görüntülemelerde düşük sinyal yoğunluğuna sahip alanlar,

difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde difüzyon kısıtlaması ve kontrastlı görüntülemelerde ise erken ve yoğun kontrast tutulumu gösteren alanlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, prostat kanseri ile bazı benign prostat patolojileri görünümüleri arasında önemli ölçüde benzerlik vardır. Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS), yorumu standartlaştırır ve prostat kanseri şüphesi olan erkekleri klinik anlamlı prostat kanserine sahip olma riskine ilişkin 1 ila 5'lik bir ölçek üzerinde sınıflandırır.[14] Klinik pratikte kontrastsız protokollere (biparametrik MR; bpMR) yönelik artan ilgi, mpMR'da kullanılan PIRADS sisteminin doğrudan uygulanmasında bazı kısıtlılıkları beraberinde getirmiştir. Bu nedenle, özellikle kontrast madde kullanılmayan taramalarda değerlendirmeyi standardize etmek amacıyla basitleştirilmiş PIRADS (Simplified –PIRADS; S-PI-RADS) yaklaşımı önerilmiştir.[79] S-PI-RADS, bpMR'da yalnızca difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve T2 ağırlıklı sekanslara dayanarak lezyon skorlaması yapılmasını sağlar ve klinik olarak anlamlı prostat kanserini öngörmede PIRADS ile karşılaştırılabilir performans gösterebildiği bildirilmiştir.[80] MR görüntüleme kanser varlığını göstermenin yanı sıra, hedefe yönelik prostat biyopsisinde rehberlik sağlar ve lokal evreleme bilgisi verir.

Tablo 12. S-PI-RADS

	DWI/ADC	T2A	Lezyon volümü
1	Hiçbir anormallik yok.	Homojen, orta düzeyde sinyal intensitesi (normal).	-
2	Difüzyonda kısıtlılık yok.	Fokal yuvarlak, lentiküler veya düzensiz, hafif/orta derecede veya belirgin hipointensite	-
3a	ADC haritasında fokal yuvarlak, lentiküler veya düzensiz orta derecede homojen hipointensite ve yüksek b-değerli DWI'da hiperintensite	Fokal yuvarlak, lentiküler veya düzensiz heterojen veya homojen hafif/orta derecede hipointensite	< 0.5 cc
3b	ADC haritasında fokal yuvarlak, lentiküler veya düzensiz orta derecede homojen hipointensite ve yüksek b-değerli DWI'da hiperintensite	Fokal yuvarlak, lentiküler veya düzensiz heterojen veya homojen hafif/orta derecede hipointensite	≥ 0.5 cc
4	ADC haritasında fokal yuvarlak, lentiküler veya düzensiz, belirgin homojen veya heterojen hipointensite ve yüksek b-değerli DWI'da hiperintensite	Fokal yuvarlak, lentiküler veya düzensiz heterojen veya homojen belirgin hipointensite	Herhangi bir hacim

Transrektal ultrason (TRUS): Standart TRUS, prostat kanserini saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü çok düşüktür ve bu nedenle TRUS'un temel kullanım alanları, prostat hacminin değerlendirilmesi ve biyopsi prosedürlerinde anatomik rehberlik sağlamaktır.[81]

Kemik Sintigrafisi: Teknesyum-99m-MDP enjeksiyonundan sonra yapılan kemik taraması, PSA değeri 20 ng/mL'nin üzerinde olan, Gleason skoru 4+3 veya daha yüksek olan veya olası kemik metastazına atfedilebilecek semptomları olan hastalarda prostat kanserinden kaynaklanan potansiyel kemik metastazlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Zhou ve ark. tarafından yapılan sistematik bir incelemede, PSMA-PET/BT'nin, hasta bazında kemik metastazlarını tespit

etmede tüm vücut MR'a veya kemik sintigrafisine kıyasla en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur.[17] PSMA PET, hem ilk evrelemede hem de biyokimyasal rekürrenste BT, MR ve kemik sintigrafisine kıyasla mikrometastatik hastalığı tespit etmede artan duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle, PSMA PET/BT veya PSMA PET/MR bu hastalar için daha etkili bir birinci basamak görüntüleme aracı olarak kullanılabilir.[9]

PSMA PET/BT veya PET/MR: 2.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kısmında detaylı ele alınacaktır.

2.2.7 Tedavi Seçenekleri

Prostat kanseri tedavisinde, hastaların risk gruplarına ve genel sağlık durumlarına göre çeşitli yaklaşımlar benimsenir. Bu yaklaşımlar, cerrahi (radikal prostatektomi), radyoterapi ve hormonal tedavinin tek başına veya bir arada uygulanması şeklinde olabilir. Tedavi kararları, sadece kanserin özellikleri değil, aynı zamanda hastanın bireysel durumu dikkate alınarak verilir. Bu süreçte hastanın yaşam beklentisi, eşlik eden diğer hastalıkları, semptomlarının olup olmadığı ve genel performans düzeyi göz önünde bulundurulur. Tedavi seçimi, multidisipliner bir ekip yaklaşımıyla, hasta ve hekimin ortak kararıyla şekillenir. Benzer klinik durumlarda bile, hastanın yaşı, yaşam beklentisi, genel sağlık durumu ve aile öyküsü gibi faktörler, uygulanacak tedavinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Bu sayede, farklı tedavi seçenekleri hastanın ihtiyaçlarına en uygun şekilde belirlenebilir.[6]

NCCN'nin Prostat Kanseri için Onkolojik Uygulama Kılavuzu'nun en güncel versiyonunda (Versiyon 2.2025), başlangıç risk sınıflamasına göre hastalar klinik olarak lokalize hastalık için dört gruba ayrılmışlardır: düşük, orta, yüksek ve çok yüksek. Her grup için başlangıç tedavi seçenekleri önerilmektedir.

Yaşam beklentisi ≥ 10 yıl olan düşük riskli grupta üç farklı tedavi seçeneği mevcuttur: aktif izlem, radyoterapi (RT) ve radikal prostatektomi (RP).

Yaşam beklentisi ≤ 10 yıl olan düşük riskli grupta ise gözlem önerilmektedir.

Aktif izlemin takip stratejisi, seri PSA (en az 6 ayda bir), DRE ve MR (en az yılda bir) ve tekrar biyopsiyi içermektedir. Aktif izlem seçeneği için tümörün belirli biyopsi özellikleri gibi ek kriterlerin karşılanması önemlidir. Gözlem ise prostat kanserini tedavi etmeden takip etmenin daha az agresif bir yöntemidir. Düzenli biyopsi veya diğer sık testleri gerektirmez. Aktif izlem ile gözlem birbirinden farklı stratejilerdir.

Aktif izlem (Aİ) için hasta seçimi, düşük progresyon riski taşıyan lokalize prostat kanserini güvenle izlemeye olanak veren standartlaştırılmış ölçütlere dayanır. Bu bağlamda en sık başvuru alan çerçevelerden ikisi PASS ve PRIAS kriterleridir; klinik evre, PSA düzeyi ve yoğunluğu, histopatolojik derece ve pozitif biyopsi korlarının oranı gibi parametreleri bütüncül biçimde değerlendirir.

PASS kriterleri; serum PSA ≤ 20 ng/mL, PSA yoğunluğu (PSAD) $\leq 0,15$ ng/mL/g, klinik evre $\leq T2c$, Gleason skoru $\leq 3+4$ ve pozitif biyopsi korlarının toplam korların $\leq 1/3$ 'ü olması koşullarını içerir.[26]

PRIAS kriterleri (MR eşliğinde hedefe yönelik ve sistematik biyopsilerin kullanılabildiği genişletilmiş sürüm); cT ≤ 2 , ISUP derece grubu 1 ya da invaziv

kribriform büyüme ve intraduktal karsinom yoksa ISUP derece grubu 2, PSA $\leq$ 20 ng/mL ve PSA yoğunluğu $< 0,25$ ng/mL/cc eşiklerini tanımlar. Pozitif kor sayımı açısından ISUP 1 için üst sınır yoktur; ISUP 2 için sistematik biyopsi korlarının $\leq$ %50'sinin pozitif olması beklenir; ayrıca MR'da aynı lezyondan elde edilen birden fazla pozitif kor tek pozitif kor olarak sayılır.[6]

Bu iki çerçeve, AI'de hasta seçiminde tutarlılık sağlar ve aşırı tedaviden kaçınırken onkolojik güvenliği korumaya yardımcı olur.

Yaşam beklentisi >10 yıl olan olumlu orta riskli grupta üç farklı tedavi seçeneği mevcuttur: aktif izlem, radyoterapi (RT) ve radikal prostatektomi (RP).

Yaşam beklentisi 5-10 yıl olan olumlu orta riskli grupta ise RT ya da gözlem önerilmektedir.

Yaşam beklentisi >10 yıl olan olumsuz orta riskli grupta iki farklı tedavi seçeneği mevcuttur: Birinci seçenek RT'ye ek 4-6 ay ADT tedavisi, ikinci seçenek RP.

Yaşam beklentisi 5-10 yıl olan olumsuz orta riskli grupta ise RT'ye ek 4-6 ay ADT tedavisi ya da gözlem önerilmektedir.

Yüksek riskli ve çok yüksek riskli grupta tedavi seçenekleri ortaktır. Bu gruptaki hastaların eğer 5 yıldan fazla yaşam beklentisi varsa ya da semptomatiklerse RP tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. RP dışındaki opsiyon ise iki farklı şekilde uygulanabilir. Birinci seçenek 12-36 ay süreli ADT'nin eşlik ettiği radyoterapi, ya da sadece çok yüksek riskli grup için geçerliliği olan 24 ay ADT + RT + Abiraterondur.

Yüksek riskli ve çok yüksek riskli gruptaki asemptomatik hastaların yaşam beklentisi <5 yıl ise üç farklı tedavi seçeneği mevcuttur. Birinci seçenek gözlem, ikinci seçenek RT ve üçüncü seçenek ADT (ADT'ye RT eklenebilir).[9]

Lokal ileri prostat kanseri varlığında (herhangi bir T, N1, M0) hastaların eğer 5 yıldan fazla yaşam beklentisi varsa ya da semptomatiklerse üç farklı tedavi seçeneği mevcuttur. Birincisi RT + 24 ay ADT + abiraterondur. İkinci seçenek ADT + abiraterondur. Üçüncü seçenek ise seçilmiş hastalarda RP'dir.

Beklenen yaşam süresi 5 yıl veya daha az olan ve asemptomatik olan hastalar için ise gözlem, sadece RT veya sadece ADT(ADT'ye RT eklenebilir) gibi daha az agresif tedavi yöntemleri önerilir.

Tedavi kararları, tüm seçenekler multidisipliner bir ekip (ürologlar, radyasyon onkologları, tıbbi onkologlar, patologlar ve radyologlar dahil) ile tartışıldıktan sonra ve her bir tedavi yönteminin yararları ve yan etkileri ile hastaların görüş ve tercihleri arasında denge sağlamak için ortak bakım yaklaşımı kullanılarak alınmalıdır.[7]

Tablo 13. NCCN Prostat Kanseri Tedavi Yönetimi (Versiyon 2.2025)

Risk Grubu	Yaşam Beklentisi	Tedavi Seçenekleri
Düşük Riskli	≥10 yıl	Aktif izlem, RT veya RP
	≤10 yıl	Gözlem
Olumlu Orta Riskli	>10 yıl	Aktif izlem, RT veya RP
	5-10 yıl	RT veya Gözlem
Olumsuz Orta Riskli	>10 yıl	RT + 4-6 ay ADT veya RP
	5-10 yıl	RT + 4-6 ay ADT veya Gözlem
Yüksek ve Çok Yüksek Riskli	>5 yıl veya semptomatik	RP (düşünülebilir) veya RT + 12-36 ay ADT veya RT + 24 ay ADT + Abirateron (çok yüksek riskli grup için)
	<5 yıl (asemptomatik)	Gözlem veya RT veya ADT (RT eklenebilir)
Lokal İleri (Herhangi T, N1, M0)	>5 yıl veya semptomatik	RT + 24 ay ADT + Abirateron veya ADT + Abirateron veya Seçilmiş hastalarda RP
	≤5 yıl veya asemptomatik	Gözlem veya RT veya ADT (RT eklenebilir)

ESMO (European Society For Medical Oncology) kılavuzunda lokalize hastalıkta risk sınıflarına göre, lokal ileri hastalıkta ve metastatik ileri evre hastalıkta tedavi seçenekleri sunulmuştur.[12]

Tablo 14. ESMO Prostat Kanseri Tedavi Yönetimi

Hastalık Durumu	Risk Grubu	Tedavi Stratejileri
Lokalize Hastalık	Düşük Risk	Aktif izlem Brakiterapi RP RT
	Orta Risk	RP Radikal RT ± neoadjuvan ADT Brakiterapi Aktif izlem
	Yüksek Risk	Uzun süreli ADT + radikal RT ± neoadjuvan dosetaksel RP + pelvik lenfadenektomi
Lokal İleri Hastalık		Neoadjuvan ADT + radikal RT + adjuvan ADT ± neoadjuvan dosetaksel RP + pelvik lenfadenektomi
M0 KRPC	Yüksek Risk	ADT + apalutamid ADT + darolutamid ADT + enzalutamid
Metastatik Hastalık	Hormon Duyarlı	ADT + abirateron ADT + dosetaksel ADT + enzalutamid ADT + apalutamid RT düşük hacim için ADT-Yukarıdaki tedavilere tolerans gösteremeyen hastalar için Kemik hedefli ajanlar
	Kastrasyona Dirençli (Birinci Basamak)	Abirateron Dosetaksel Enzalutamid ²²³ Ra-Yukarıdaki tedavilere uygun olmayan (ve sadece kemik metastazları olan) hastalar için
	Kastrasyona Dirençli (İkinci Basamak veya Dosetaksel Sonrası)	Abirateron Kabazitaksel Enzalutamid ²²³ Ra

Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu: Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND), orta riskli prostat kanseri olan hastalarda düşünülebilir. PLND, olumsuz orta, yüksek, çok yüksek riskli ve lokal ileri prostat kanseri olan hastalarda önerilir. Nomogramlarla lenf nodu metastazı olasılığı düşük olan hastalarda PLND uygulanmayabilir, ancak bu durumda lenf nodu metastazı olan bazı hastalar gözden kaçabilir. PLND uygulaması için tek bir kanıta dayalı eşik değeri yoktur. PLND ile

ilişkili komplikasyon riski ve prosedürün uygulanması için gereken ek süre göz önüne alındığında, yayınlanan eşik değerler %2 ile %7 arasında değişmektedir. PLND yapılması için eşik değerin üzerinde olan, ancak PSMA PET taraması negatif çıkan bir hasta yine de PLND'ye tabi tutulmalıdır. PLND kararının negatif PSMA'ya dayandırılması, pozitif lenf nodu olan hastaların %19'unun gözden kaçırılmasına neden olabilir. NCCN, PLND uygulanacaksa genişletilmiş PLND'yi (ePLND) uygulamayı önerir. Çünkü bu sayede tam bir evreleme yapılabilir ve olası mikrometastazlar tedavi edilebilir. [9] EAU, PLND'nin kapsamı konusunda genellikle ePLND'yi tercih eder. Bu, obturator, internal iliak, eksternal iliak ve bazen de ana iliak bölgeleri içerir.[7]

2.3 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) tarihi, radyoaktif maddelerin tıbbi görüntüleme potansiyelinin ilk kez fark edildiği 1950'li yılların başlarına dayanır. 1980'lerin ortalarına gelindiğinde, rekonstrüksiyon algoritmalarındaki ve dedektör teknolojisindeki iyileşmelerle PET tıbbi teşhis ve insan metabolizmasının dinamik çalışmaları için önemli bir araç haline gelmiştir.[82]

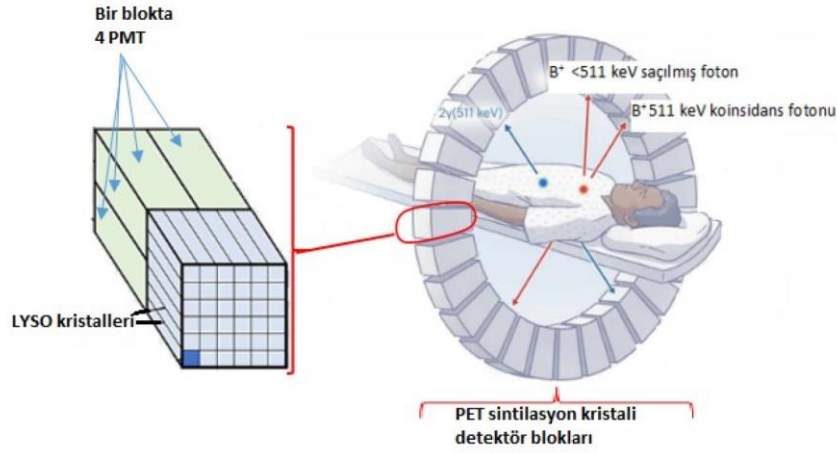
2.3.1 PET/BT ve PET/MR sistemleri

PET/BT: PET/BT sistemleri, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) olmak üzere iki ayrı görüntüleme ünitesini (gantri) entegre bir yapıda barındırır. Bu sistemler birbirinden bağımsız olarak çalışır ve

genellikle ardışık görüntüleme yapar; öncelikle hastanın BT verileri alınır ve kaydedilir, ardından PET taraması gerçekleştirilir.

PET görüntülerinin oluşumu, hastaya enjekte edilen radyonüklidin çekirdeklerinin bozunmasıyla açığa çıkan pozitronların (β^+) doku içindeki elektronlarla (e^-) karşılaşması ve bunun sonucunda meydana gelen yok olma (annihilasyon) olayına dayanır. Bu pozitron-elektron etkileşimi sırasında kütle enerjiye dönüşerek, birbirine tam zıt yönlerde yayılan iki 511 keV'lik gama fotonu üretir. Bu yok olma fotonları PET gantrisi içerisindeki detektörler tarafından eşzamanlı olarak algılanır ve görüntü oluşturma sürecinin temelini teşkil eder.

Detektörlere ulaşan annihilasyon fotonları, sintilasyon kristalleriyle etkileşime girerek ışık (sintilasyon fotonları) yayar. Bu ışık fotonları, dedektör bloklarının arkasındaki Fotoçoğaltıcı Tüpler (PMT) aracılığıyla analog elektrik sinyallerine dönüştürülür. Elde edilen sinyaller dijital formata çevrilerek koincidens devrelerinde işlenir ve görüntü yeniden yapılandırma algoritmaları (ör. OSEM, TOF-PET) aracılığıyla nicel PET görüntüleri oluşturulur. PET/BT sisteminde, BT taramasından elde edilen doku yoğunluğu verileri (atenüasyon katsayıları) kullanılarak PET görüntülerinde foton zayıflaması (atenüasyon) düzeltilmesi gerçekleştirilir. Bu düzeltme, nicel PET verilerinin doğruluğunu artırmak için hayati öneme sahiptir.[21]



Şekil 6. PET gantri ve detektör yapısı. Solda bir detektör bloğu ve arkasında dört tane PMT. Sağda detektör bloklarının halka şeklinde dizilimi. [21]

PET/MR: PET/MR sistemlerinin, PET/BT'den temel teknik farklılıklarından biri, her iki modalitenin de eş zamanlı (simultan) olarak çalışabilmesi, aynı anda hem PET hem de MR sinyallerini toplayabilmesidir. Bu entegre yapı, görüntü alımı sırasında meydana gelebilecek organ hareketlerinin etkisini azaltarak daha hassas görüntü füzyonu ve anatomik korelasyon sağlar. Bir diğer fark ise gantri çaplarıdır. PET/BT'nin 80 cm olan gantri çapına karşılık, PET/MR'da bu çap 60 cm olup hasta konforu açısından bir dezavantaj oluşturabilir.

MR görüntüleri, vücuttaki hidrojen atomlarının protonlarının rezonans sinyalleri kullanılarak oluşturulur. Hasta güçlü bir manyetik alan içine girdiğinde, hidrojen protonları manyetik alan çizgisine paralel ve antiparalel yönlerde hizalanır. Görüntüleme yapılacak bölgeye uygulanan radyofrekans (RF) sinyalleri, bu protonları uyarak hizalanma yönlerini değiştirir. RF sinyali kesildiğinde, protonlar eski konumlarına dönmek için rezonansa girerek aldıkları enerjiyi sinyal

olarak geri salar. Bu sinyaller, RF bobinleri tarafından algılanarak işlenir ve nihai MR görüntüsü elde edilir.

TOF (Time-of-Flight) teknolojisi, iki 511 keV gama fotonunun detektörlere ulaşma zaman farkını (Δt) ölçerek, annihilasyon olayının olasılıkla gerçekleştiği konumu doğrusal eksen üzerinde daha hassas biçimde belirler. Bu zaman farkı, genellikle 400–500 pikosaniye (ps) aralığında ölçülür. Böylece, görüntü rekonstrüksiyonu sırasında sinyal-gürültü oranı (SNR) artar, uzaysal çözünürlük iyileşir ve özellikle düşük aktivite bölgelerinde lezyon-kontrastı belirginleşir. TOF teknolojisi, PET/MR sistemlerinde MR tabanlı atenüasyon düzeltmesinin potansiyel sınırlamalarını kısmen telafi ederek daha doğru “standardized uptake value” (SUV) hesaplamalarına katkı sağlar.[21]

2.3.2 Prostat Kanserinde PET radyofarmasötikleri

Genel olarak neoplastik hastalıkları değerlendirmek için kullanılan en yaygın PET radyoizotop ^{18}F -florodeoksiglukoz (^{18}F -FDG) 'dur. FDG, glikozun bir analogudur ve tümörlerdeki artan alımı, artan metabolik aktiviteyi temsil eder. Ancak, PK'nın çoğu erken vakasında glikoz metabolizmasının düşük olması nedeniyle, ^{18}F -FDG prostat kanserinin doğal seyri ve biyolojisi nedeniyle sınırlı bir fayda göstermiştir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında, tümör kastrasyon dirençli hale geldiğinde, FDG-PET anlamlı bir prognostik gösterge olur. PK'da ^{18}F -FDG'nin sınırlamaları nedeniyle, glikoz alımı dışında tümör metabolizmasının farklı yönlerini hedefleyen $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ Kolin ve ^{18}F -flusiklovin (ticari adı Axumin) gibi yeni PET radyoizotopları geliştirilmiştir. Daha yakın zamanda, prostat spesifik membran

antijeni (PSMA) hedefleyen radyoizotoplar (^{68}Ga PSMA, ^{18}F -DCFBC, ^{18}F -DCFPyl, ^{18}F -PSMA-1007) daha büyük bir başarıyla piyasaya sürülmüştür. Daha da yeni PSMA hedefli izleyiciler piyasaya sürülmeye devam etmekte ve erken klinik araştırmalarda umut vaat etmektedir. Diğer yeni PET görüntüleme yöntemleri arasında kemik metastazlarını lokalize etmek için ^{18}F -sodyum florür (NaF) ve yüksek derecede gelişmiş nöroendokrin prostat kanserlerini tespit etmek için ^{68}Ga -DOTATATE bulunmaktadır.

PSMA'yı hedefleyen PET izleyicileri: Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat kanserinde aşırı eksprese edilen bir transmembran proteindir.[83] PSMA ekspresyonu genellikle prostat kanserinin agresifliği ile artar, ancak prostat kanserinin ilerleyen aşamalarında nöroendokrin özelliklere sahip olanlar gibi yüksek derecede farklılaşmış tümörlerde azalır. [84] PSMA sadece prostat dokusunda eksprese edilmez. PSMA, proksimal renal tübüller, ince bağırsak, tükürük ve gözyaşı bezlerinde de eksprese edilir.

^{68}Ga ile işaretlenmiş üre bazlı PSMA ligandları: PSMA11, PSMA I&T ve PSMA 617. (yarı ömür 68 dakika)

^{18}F ile işaretlenmiş PSMA ligandları: ^{18}F -DCFPyL ve ^{18}F -PSMA-1007 (yarı ömür 109 dakika)

PSMA11, PSMA I&T ve PSMA 617: Üç ^{68}Ga -PSMA ligandı da küçük farklılıklar dışında benzer özellikte olması nedeniyle birbiri yerine kullanılabilir.[85] ^{68}Ga -PSMA izleyicilerinin dağılımı böbreklerde ve tükürük bezlerinde yüksek konsantrasyon ve çeşitli diğer organlarda orta düzeyde birikim vardır. PSMA-11'in böbreklere nispeten yüksek oranda bağlandığı

bildirilmiş ve bu durum, bu bileşiğin spesifik kortikal bağlanmasına ve böbreklerden daha yavaş temizlenmesine bağlanmıştır. PSMA-11 ligandı, lakrimal bezlerde, tükürük bezleri, bağırsak ve karaciğerde daha yüksek birikim gösterir. Bu durum, prostat kanseri için nadir bir metastaz bölgesi olan karaciğerdeki lezyonların tespitinde dezavantaj yaratabilir. Buna karşılık, PSMA-11'in iskeletteki düşük tutulumu, kemik metastazlarının saptanması için PSMA-617'ye göre teorik bir avantaj sunabilir. PSMA-11'in kan havuzu ve yumuşak doku tutulumu düşük olduğundan tümör/arka plan oranı yüksektir bu durumda lokal nüks ve lenf nodu metastazlarının saptanmasında teorik bir avantaj oluşturabilir.[85] PSMA-11, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylandıktan sonra ^{68}Ga etiketli izleyicilerin mevcut klinik standardı haline gelmiştir.[86] Hipotez olarak, PSMA-11'in yüksek organ bağlanması, PSMA-RLT(radyoligand terapi) sırasında radyasyon maruziyeti ve toksisite açısından dezavantajlı olabilir, ancak yapısal radyofarmasötik nedenlerden dolayı bu ligand RLT için kullanılmaz.[85]

^{18}F -DCFPyL, ^{18}F -PSMA-1007 ve ^{18}F -rhPSMA-7.3: ^{18}F ile işaretli PSMA ajanlarının daha uzun yarı ömrü (109 dakika), bu ajanların merkezi tesislerde üretilip uzak mesafelerdeki kurumlara dağıtılmasına olanak tanır. Buna karşın, ^{68}Ga ajanları daha kısa yarı ömürleri (68 dakika) nedeniyle, jeneratör kullanılarak yerinde hazırlanmayı gerektirir. Bu durum, kendi nükleer tıp üretim altyapısı olan büyük kurumlar için uygunken, hazır ürünlere bağımlı küçük merkezler için ^{18}F -ajanlarını daha erişilebilir bir seçenek haline getirir. ^{18}F -DCFPyL, ^{68}Ga -PSMA-11'den sonra FDA onayı alan ikinci PSMA ligandı olmuştur. ^{68}Ga -PSMA-11 ve ^{18}F -DCFPyL'nin dağılımları oldukça benzer olmakla birlikte dağılım yoğunluk

derecesinde bazı farklılıklar mevcuttur.[87] ^{18}F -PSMA-1007 çoğunlukla hepatobiliyer sistem yoluyla atılırken minimal üriner ekskresyon gösterir. Bu durum pelvik görüntüleme için idealdir.[88] ^{18}F -rhPSMA-7.3 ise FDA onayı almış bir diğer ajandır. Üriner ekskresyonu olmasına rağmen mesanedeki tutulum düşük düzeydedir. Bu nedenle özellikle lokal rekürrens ve pelvik metastazların değerlendirilmesinde avantajlıdır.



Şekil 7. PSMA-ligandlarının normal vücut dağılımı. ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -PSMA-I&T, ^{18}F -DCFPyL ve ^{18}F -rhPSMA-7.3 [19]

PSMA ligandı dışı diğer PET izleyicileri:

^{18}F -Flusiklovin: Flor-18 Flusiklovin (^{18}F -FACBC), prostat kanseri hücrelerinde artmış olan amino asit taşıyıcılarını hedef alan sentetik bir amino asit analogudur. Biyokimyasal nüks (BCR) durumundaki erkeklerde görüntüleme için FDA onayı almıştır. Özellikle yüksek PSA'lı nüks hastalarında faydalı bir araçtır ancak lokalize hastalığı saptama özgüllüğü sınırlıdır.[88]

^{18}F -FDG: Asiner hücreler sperm sağlığını korumak için aerobik glikoliz kullanarak sitrat üretirler. Prostat kanserlerinin büyük çoğunluğu asiner hücre kaynaklı olup, bu hücreler başlangıçta metabolizmalarını sitrat üretiminden oksidatif fosforilasyona kaydırır. Erken prostat kanseri hücresi esasen metabolik

olarak daha verimli hale gelir, ya da bir başka deyişle “Ters Warburg etkisi” yaşar. Bu nedenle erken evre prostat kanseri hücreleri düşük glikoz metabolizması sergilediğinden, ^{18}F -FDG PET ile saptanabilirlikleri düşüktür. Ancak hastalık ilerledikçe ek mutasyonlar nedeniyle kanser hücreleri yeniden aerobik glikoliz metabolizmasına yönelir. Bu metabolik değişim, tümörlerde belirgin ^{18}F -FDG tutulumuna ve PET'te hipermetabolik lezyonlar olarak görüntülenmesine yol açar ki, bu da daha agresif hastalık ve daha kötü prognozun göstergesidir.[20]

^{18}F -NaF: Yeni kemik oluşum bölgelerine bağlanarak osteoblastik aktiviteyi gösterir ve etiyolojiye bakılmaksızın artmış kemik döngüsü alanlarını tanımlamak için FDA tarafından onaylanmıştır. ^{18}F -NaF PET, kemik metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.[89]

^{68}Ga -DOTATATE: ^{68}Ga -DOTATATE, somatostatin reseptörü 2'ye (SSTR2) yüksek afinite ile bağlanan bir somatostatin analogudur. PSMA hedefli radyoizotoplar, çoğu prostat adenokarsinomunu lokalize etmedeki başarıları nedeniyle ilgi görse de, PSMA'yı eksprese etmeyen nöroendokrin dediferansiyasyona uğramış tümörler, PSMA-PET ajanları ile lokalize edilemezler. Nöroendokrin prostat kanseri tümörleri (NEPK) SSTR2'yi eksprese ettiğinden, NEPK'nın görüntülenmesinde yararlı olduğu gösterilen ^{68}Ga -DOTATATE gibi SSTR hedefli izleyicilerle kullanılabilir.[84]

PET radyofarmasötiklerinin seçimi, prostat kanserinin biyolojik davranışına, evresine ve önceki tedavi geçmişine göre değişmektedir. Bu nedenle uygun ajan seçimi, hem tanısal doğruluk hem de tedavi planlamasında optimal sonuçlar elde edilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.3.3 PSMA PET Raporlama Standardizasyonu Önerileri

PSMA-PET görüntülemesi, prostat kanserinde tanı, evreleme, biyokimyasal rekürrens (BCR) ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde giderek artan oranda kullanılmaktadır. Bu klinik yaygınlığa rağmen, PSMA PET bulgularının yorumlanması merkezler arasında farklılık gösterebildiğinden, standart raporlama sistemlerinin oluşturulması gerekliliği doğmuştur. Bu amaçla son yıllarda, Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) ve Amerikan Nükleer Tıp Derneği (SNMMI) tarafından çeşitli raporlama ve değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. [19, 22, 23]

Bu sistemler arasında E-PSMA raporlama kılavuzu ve PROMISE (Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation) en yaygın kullanılanlardır.

E-PSMA v1.0: PSMA PET raporlamasında uluslararası bir standardizasyon oluşturmak amacıyla, Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) tarafından 2021 yılında E-PSMA (EANM standardized reporting guidelines v1.0) kılavuzu yayımlanmıştır.[22] Bu kılavuz, PSMA PET raporlarının içerik ve format açısından tutarlılığını sağlamayı hedefleyerek, yapılandırılmış raporlama anlayışını teşvik etmektedir. E-PSMA sistemine göre her raporda, hasta kimlik bilgileri, PSA düzeyi, klinik evre, endikasyon ve önceki tedavilerin açıkça belirtilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, kullanılan radyofarmasötik ajanın tipi (örneğin ^{68}Ga -PSMA-11 veya ^{18}F -PSMA-1007), uygulanan aktivite (MBq), enjeksiyon ile görüntüleme arasındaki süre, kullanılan cihaz tipi ve rekonstrüksiyon parametreleri gibi teknik ayrıntıların da yer alması gerekmektedir.

Raporlamada ayrıca fizyolojik PSMA dağılımının tanımlanması, özellikle böbrekler, tükürük bezleri, karaciğer ve ince bağırsak gibi PSMA ekspresyonu yüksek dokuların doğru şekilde ayırt edilmesi, büyük önem taşır. Patolojik tutulumlar ise anatomik lokalizasyonlarına göre tanımlanmalı ve SUV parametreleri ile desteklenmelidir. E-PSMA sistemi, bu ölçümlere ek olarak moleküler evrelemenin PROMISE sistemine (miTNM sınıflaması) dayandırılmasını önermektedir.[22, 23] Son olarak raporun, saptanan bulguların klinik bağlamda yorumlandığı bir değerlendirme bölümü ile tamamlanması tavsiye edilmektedir.

Bu yapılandırılmış yaklaşım, merkezler arası yorum farklılıklarını azaltarak PSMA PET bulgularının daha objektif ve karşılaştırılabilir biçimde raporlanmasına olanak tanır. Böylece hem klinik uygulamalarda hem de çok merkezli araştırmalarda PSMA PET sonuçlarının standardize edilmesi ve metodolojik güvenilirliğin artırılması mümkün olmaktadır.

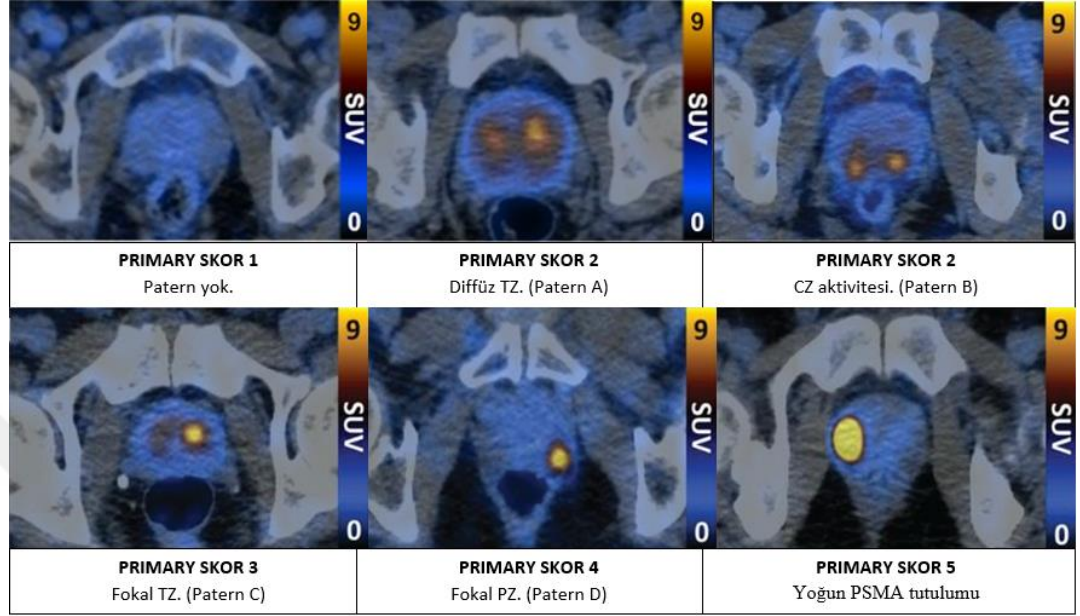
PROMISE v2: PROMISE (Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation) sistemi, PSMA PET görüntülerinin standardize edilmesi amacıyla geliştirilmiş olup, ilk versiyonu 2018’de yayımlanmıştır.[24] 2023 yılında Seifert ve arkadaşları tarafından tanımlanan PROMISE V2, mevcut sistemin klinik ve araştırma uygulamalarına daha uyumlu hale getirilmiş kapsamlı bir güncellemesidir.[23] Bu versiyonda güncellenmiş moleküler görüntüleme TNM (miTNM) evreleme sisteminden bahsedilmektedir.

PROMISE V2 sisteminde miT evresi, prostat içi tümör tutulumunun kapsamını, dağılımını ve PSMA aktivitesinin derecesini tanımlayan moleküler

görüntüleme temelli bir değerlendirme kategorisidir. miT sınıflaması, prostat içindeki PSMA tutulum paternlerinin hem morfolojik hem de kantitatif özelliklerine dayanır ve PRIMARY skorlama sistemi (Skor 1–5) ile doğrudan ilişkilidir. PRIMARY skorlaması, intraprostatik PSMA dağılımını düşük düzey fizyolojik aktiviteden (Skor 1) yoğun, klinik olarak anlamlı tutulumlara (Skor 5, görsel olarak çok yüksek yoğunlukta veya SUVmaks >12) kadar derecelendirerek, miT evresinin objektif ve yeniden üretilebilir biçimde tanımlanmasını sağlar.[25] miT evrelemesi PSMA PET görüntülemeye saptanan intraprostatik aktivite paternlerini anatomik yayılım ile entegre ederek hem tanısal hem prognostik açıdan klinik anlam taşıyan bir sınıflama oluşturur. Bu yapı, geleneksel anatomik T evrelemesinin ötesinde, tümörün biyolojik aktivitesini ve agresiflik potansiyelini de yansıtabilmektedir.

Tablo 15. PROMISE v2 PSMA ekspresyon skorlaması.

Skor	Tutulum
0	Negatif (Kan havuzuna eşit veya daha düşük)
1	Düşük (Karaciğer ile eşit veya daha düşük ve kan havuzundan daha yüksek)
2	Orta (Parotis bezine eşit veya daha düşük ve karaciğerden daha yüksek)
3	Yüksek (Parotis bezinden daha yüksek)



Şekil 8. PRIMARY Skoru – PSMA PET/BT Görüntüleme Örnekleri.

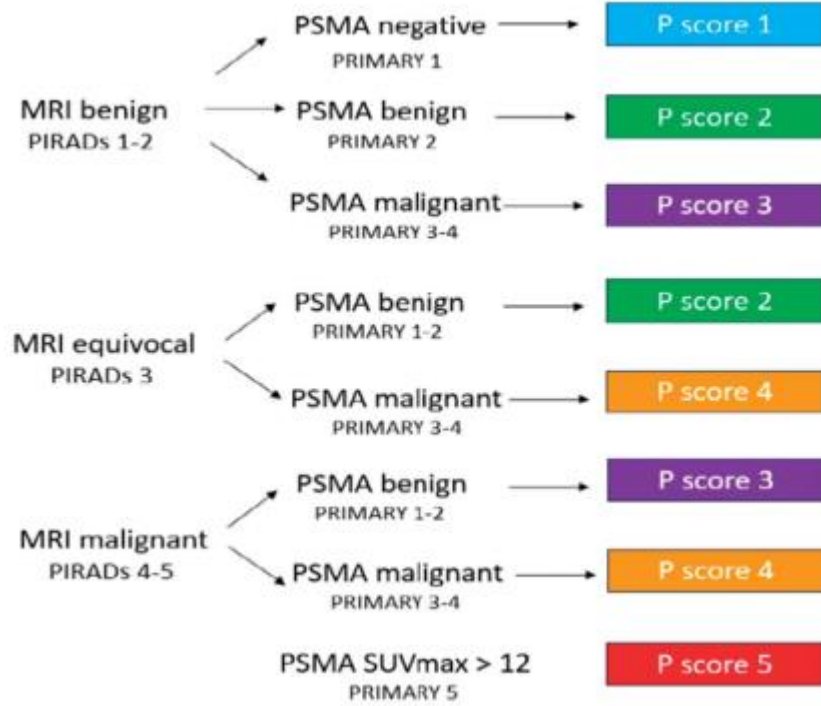
TZ: Transizyonel zon, CZ: Santral zon, PZ: Periferik Zon. Görüntüler Emmett, L. ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yazılan makaleden alınmıştır. [25]

Tablo 16. PRIMARY skoru, PSMA ekspresyon skoru ve karşılık gelen miT kategorisi arasındaki ilişki.

PRIMARY Skoru	Patern ve Yoğunluk	PSMA ekspresyon Skoru	Lokal Tümör (T) Yayılımı
1	PSMA’da belirgin intraprostatik tutulum paterni yok. Düşük düzeyde aktivite.	0–1	miT0
2	Diffüz transizyonel zon aktivitesi veya simetrik santral zon aktivitesi mevcut, ancak BT’de prostatın periferik kenarına uzanmaz.	1–2	miT0
3	Transizyonel zonda fokal aktivite; arka plan TZ aktivitesine göre görsel olarak en az iki kat daha yüksek yoğunlukta.	2–3	miT2, miT3 veya miT4
4	Periferik zonda fokal aktivite (minimum yoğunluk şartı olmadan).	1–3	miT2, miT3 veya miT4
5	Yoğun PSMA tutulumu (görsel olarak çok yüksek yoğunlukta veya SUVmaks >12).	3	miT2, miT3 veya miT4

PROMISE V2’de prostat içi tümör yayılımının değerlendirilmesinde, önceki versiyonda yer alan “sextant-bazlı” prostatın altı anatomik bölgeye (sağ-sol bazal, orta, apikal) ayrılarak değerlendirilmesi yöntemi, gözlemciler arası tutarlılığın düşük ve klinik güvenilirliğin yetersiz bulunması nedeniyle kaldırılmıştır.[24] Bunun yerine, prostat içi PSMA tutulum paternleri ve yoğunluğu, PRIMARY skoru ve PSMA ekspresyon skorlamasıyla birlikte değerlendirilmektedir.

Birleşik P skoru (PIRADS + PRIMARY), prostat kanserinde MR’dan elde edilen PIRADS ile PSMA PET’ten elde edilen intraprostatik PRIMARY skorunu entegre ederek 5 basamaklı tek bir ölçekte birleştiren skorlamadır. Bu skorlama klinik olarak anlamlı prostat kanserini ($ISUP \geq 2$) saptamada doğruluğu arttırmaktadır.[90]



Şekil 9. Birleşik P skoru

Prostat kanserinde ekstraprostatik yayılım (EPE), seminal vezikül invazyonu (SVİ) ve lenf nodu metastazı (LNİ) tespiti, hastalığın doğru evrelendirilmesi ve cerrahi stratejinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Görüntüleme EPE, SVİ, LNİ tespitinde hayati rol oynar ve son yıllarda PSMA hedefli PET modaliteleri bu alanda giderek öne çıkmaktadır. Bir sistematik derleme ve meta-analiz, prostat kanserinin lokal evrelemesinde PSMA tabanlı görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluğunu karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. PSMA-PET/MR'ın EPE ve SVİ tespitinde mpMR'dan daha duyarlı olduğunu, PSMA-PET/BT'nin ise SVİ tespitinde mpMR'dan daha az duyarlı olduğunu saptamıştır. Aynı meta-analizde, PSMA-PET'in nodal evrelemede hem BT hem de mpMR'ye kıyasla daha yüksek tanısal performans sergilediği de vurgulanmıştır.[34]

PROMISE V2’de miN, PSMA-PET’te pelvik lenf nodu tutulumunu önceden tanımlı pelvik istasyonlara (obturator, internal/eksternal iliak, presakral, vb.) göre raporlamayı hedefler. miN0 nodal tutulum yokluğunu; miN1 tek pelvik nodal bölgede metastazı; miN2 ise birden fazla pelvik nodal bölgede metastazı ifade eder.

PROMISE V2’de miM metastatik yayılımı PSMA-PET bulgularına göre ayırır: miM0 (uzak metastaz yok), miM1a (pelvis dışı uzak lenf nodları; ör. Ana iliak, retroperitoneal, mediastinal), miM1b (kemik), miM1c (nodal olmayan visseral organlar; ör. karaciğer, akciğer). PROMISE V2 sınıflamasında kemik metastazları, yalnızca varlık veya yokluk üzerinden değil, yayılım paternine göre de detaylandırılır. Kemik metastazı saptandığında, tutulumun tipi şu dört kategoriden biri olarak belirtilmelidir: unifokal (uni) — tek bir kemik odağında sınırlı tutulum; oligometastatik (oligo) — üç veya daha az kemik odağında sınırlı tutulum; dissemine (diss) — çoklu, yaygın kemik tutulum paternini ifade eder; diffüz kemik iliği tutulumu (dmi) — yaygın kemik iliği düzeyinde PSMA aktivitesinin gözlendiği, genellikle ileri evre tümör yükünü yansıtan patern olarak tanımlanır. Bu standardizasyon, PSMA PET raporlarının objektifliğini artırarak metastatik yükün izlenmesini mümkün kılar.

Tablo 17. PSMA PET bulgularının dikkate alındığı sınıflandırma miTNM (molecular imaging TNM)

Sınıf	Açıklama
Lokal tümör (T)	
miT0	Lokal tümör yok
miT2	Organla sınırlı tümör
u	Unifokal
m	Multifokal
miT3a	Organla sınırlı olmayan tümör (kapsül dışı yayılım)
miT3b	Organla sınırlı olmayan tümör (seminal vezikül invazyonu)
miT4	Komşu yapılara invazyon yapan tümör (seminal veziküller hariç)
miTr	Radikal prostatektomi sonrası lokal nüks varlığı
Bölgesel nodlar (N)	
miN0	Pozitif bölgesel lenf nodu yok
miN1	Tek lenf nodu bölgesinde lenf nodu metastazları mevcut. Lenf nodu bölgeleri: II internal iliak (L/R) EI eksternal iliak (L/R) OB obturator (L/R) PS presakral OP diğer pelvik
miN2	Birden fazla lenf nodu bölgesinde lenf nodu metastazı bulunmaktadır.
Uzak metastazlar (M)	
miM0	Uzak metastaz yok
miM1	Uzak metastaz var
a	Pelvis dışı lenf nodları miM1a bölgeleri: CI ana iliak (L/R) RP retroperitoneal SD supradiyafragmatik OE inguinal ve diğer ekstrapelvik
b	Kemik metastazı Kemik tutulum paternleri: uni tek odaklı oligo oligometastatik (n≤3) diss yaygın dmi yaygın kemik iliği tutulum
c	Nodal olmayan visseral metastaz

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Etik Komisyonundan onay (Araştırma no: 2025 - 1530) alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında kurulu GE Signa 3T PET/MR cihazı (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) kullanılarak Temmuz 2017 ile Mayıs 2025 tarihleri arasında tedavi öncesinde rutin evreleme amaçlı prostata yönelik lokal ve tüm vücut ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR görüntülemesi yapılan PK tanısı alan 207 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

3.1 Hasta Seçim Kriterleri

Histopatolojik olarak PK tanısı almış, primer evreleme amacıyla tüm vücut ve prostata yönelik lokal ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR görüntülemesi yapılmış; görüntüleme öncesinde cerrahi uygulanmamış; KT, RT veya hormonoterapi almamış; tüm vücut ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR görüntülerinde bölgesel hastalık dışında hastalığı (uzak metastazı) olmayan ve görüntüleme sonrasında radikal prostatektomi yapılmış 40 yaş üstü erkek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2 ⁶⁸Ga- PSMA PET/MR Görüntüleme Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET/MR görüntülemeleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart PET/MR görüntüleme protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi.

Germanyum-68/Galyum-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) jeneratöründen elde edilen ^{68}Ga , PSMA peptidi ile kompleks haline getirilerek ^{68}Ga -PSMA-11 radyofarmasötiği sentezlendi. Görüntüleme öncesinde hastalara özel bir hazırlık protokolü uygulanmadı. Hazırlanan radyofarmasötik intravenöz yoldan 0,05-0,06 mCi/kg dozunda enjekte edildi. Enjeksiyondan yaklaşık 45–60 dakika sonra hastaların mesane boşaltımı sağlanarak öncelikle prostata yönelik lokal PET/MR görüntüleme, ardından verteksten ayak ucuna kadar tüm vücut PET/MR görüntülemesi gerçekleştirildi. PET görüntülerinin atenüasyon düzeltmesinde MR görüntülerinden elde edilen Dixon temelli ayırıştırma yöntemi kullanıldı. Prostata yönelik lokal ^{68}Ga - PSMA PET/MR görüntülemesinde alt abdomene yönelik aksiyel, koronal ve sagittal T2 ağırlıklı sekanslar, diffüzyon ağırlıklı görüntüler ($b = 50$ ve 1000) ve statik PET görüntüleri elde edildi. Tüm vücut ^{68}Ga - PSMA PET/MR görüntülemesinde ise aksiyel T1 ağırlıklı sekanslar, koronal T2 ağırlıklı sekanslar, diffüzyon ağırlıklı görüntüler ve tüm vücut PET görüntüleri kaydedildi.

3.3 ^{68}Ga - PSMA PET/MR Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Hastaların ^{68}Ga -PSMA PET/MR görüntüleri, GE Healthcare Volume Share 5 (Advantage Workstation 4.6, Buc, Fransa) yazılımı kullanılarak, biri yaklaşık 3 yıllık klinik deneyime, diğeri ise 10 yılı aşkın ileri düzey akademik ve klinik deneyime sahip iki nükleer tıp uzmanı tarafından birlikte değerlendirildi. Görüntüleme öncesinde her hastaya uygulanan ^{68}Ga -PSMA dozu (mCi) ve enjeksiyon ile görüntüleme arası süre (dakika) kaydedildi.

Prostata yönelik lokal ^{68}Ga -PSMA PET/MR kesitlerinde, primer prostat tümörünü tamamen kapsayacak şekilde ilgi alanı (ROI) manuel olarak çizildi. Her olguda maksimum standart tutulum değeri (SUVmaks), ortalama standart tutulum değeri (SUVort) ve %41 rölatif SUV eşiği kullanılarak PSMA tutulumuna sahip primer tümörün hacmini (cm^3) temsil eden PSMA tümör volümü (prostatTV) hesaplandı. Bununla birlikte, maksimum yağsız vücut kütleğine göre düzeltilmiş SUV (SULmaks) ve ortalama SUL (SULort) değerleri de ölçüldü.

Primer prostat tümörleri için PROMISE v2 sistemine göre PSMA ekspresyon skoru ve PRIMARY skoru belirlendi. Tümör lokalizasyonu periferik zonda yer alan olgularda lezyonun uzun çapı ADC görüntüleri üzerinden, transizyonel zonda yer alan olgularda ise T2 ağırlıklı görüntüler üzerinden ölçüldü. Her olguda tümöre ait minimum görünür diffüzyon katsayısı (ADCmin) değeri hesaplanarak kaydedildi. Ayrıca SUVmaks değerinin ADCmin değerine oranı (SUVmaks/ADCmin) hesaplandı.

Birleşik P skoru, PI-RADS ve PRIMARY sistemlerinin birlikte değerlendirilmesine dayanan bir bileşik skorlamadır. Çalışmamızda, PET/MR incelemelerinin MR komponenti aracılığıyla her olgu için S-PI-RADS skoru hesaplandı. Klasik PI-RADS sistemi 1–5 arasında beş kategori içerirken, S-PI-RADS sistemi 1, 2, 3a, 3b ve 4 şeklinde beş düzeyden oluşmaktadır. Bu nedenle, Birleşik P skoru oluşturulurken standardizasyonu sağlamak adına S-PI-RADS kategorileri şu dönüşüm şemasına göre standart PI-RADS karşılıklarına uyarlandı: S-PI-RADS 1, PI-RADS 1; S-PI-RADS 2, PI-RADS 2; S-PI-RADS 3a, PI-RADS

3; S-PI-RADS 3b, PI-RADS 4 ve S-PI-RADS 4, PI-RADS 5 olarak kabul edildi.

Böylece tüm olgular için tutarlı bir bileşik değerlendirme sağlanmış oldu.

Birden fazla PSMA-pozitif prostat lezyonu bulunan olgularda, en yüksek PSMA aktivitesine (SUVmaks) sahip lezyondan ölçüm yapıldı.

Çalışmada PSMA ekspresyon skoru 0-1 negatif; 2-3 pozitif ve PRIMARY skoru 1-2 negatif; 3-5 pozitif olacak şekilde sırasıyla PSMA ekspresyon grubu ve PRIMARY grubu oluşturuldu.

Ayrıca PRIMARY (1–5) skorlaması yeniden gruplanarak dört düzeyli bir “modifiye PRIMARY (mPRIMARY)” değişkeni oluşturuldu. Öncelikle PRIMARY 4, PSMA ekspresyon skoru (0–3) dikkate alınarak iki alt gruba ayrıldı: 0–1 → 4a, 2–3 → 4b. Ardından mPRIMARY şu şekilde tanımlandı: Grup 1: PRIMARY 1–2; Grup 2: PRIMARY 3; Grup3: PRIMARY 4a; Grup 4: PRIMARY 4b–5.

Ek olarak, prostata yönelik lokal ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR incelemelerinin MR bileşeninden yararlanılarak her hasta için anatomik yayılım özelliklerine göre klinik T evresi (cT2a, cT2b, cT2c, cT3a, cT3b) ve PROMISE v2 sistemine göre moleküler görüntüleme temelli T evresi (miT0, miT2, miT3a, miT3b) belirlendi. PROMISE v2 sisteminde miT2 olarak sınıflandırılan olgularda, prostat bezindeki PSMA tutulum paternine göre tek odakta sınırlı tutulum unifokal, birden fazla odakta tutulum varlığı ise multifokal olarak tanımlandı.

Sonuç olarak, her hastada SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, prostatTV, PSMA ekspresyon skoru-grubu, PRIMARY skoru-grubu, birleşik P

skoru, lezyon uzun çapı ve ADCmin değerleri ile klinik T evresi ve miT evresi elde edilip kayda geçirildi.

Prostat tümörünün lokal yayılımı; ekstrakapsüler yayılım (EPE), seminal vezikül invazyonu (SVİ) ve lenf nodu invazyonu (LNİ) açısından prostata yönelik lokal ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR görüntülerinden değerlendirildi.

EPE için; PET ve MR görüntüleri birlikte incelendiğinde EPE'nin pozitif kabul edilmesi için PET'te aktivite tutulumunun prostat konturundan taşması, MR'da prostat bezi konturunda bombeleşme olması veya rektoprostatik aralığın daralması kriterlerinden en az birinin sağlanması şartı arandı. EPE, PSMA PET ve MR bulgularının birlikte yorumlandığı entegre bir PSMA PET/MR yaklaşımı ile değerlendirildi ve modalitelerin tanısal performansı ayrı ayrı analiz edilmedi.

SVİ için; sadece PET görüntüleri incelendiğinde aktivite tutulumunun seminal veziküllere uzanması durumunda SVİ pozitif kabul edildi. PET ve MR görüntüleri birlikte incelendiğinde ise eğer PSMA tutulumu seminal veziküllere uzanmıyorsa SVİ'nin pozitif kabul edilmesi için seminal veziküllerde T2 görüntülerde fokal sinyal düşüklüğü, >b1000 görüntülerde yüksek yoğunluklu difüzyon kısıtlaması ve düşük ADC değerleri kriterlerini sağlanması şartı arandı. Bu MR kriterleri sağlanmasa da eğer PSMA tutulumu seminal veziküllere uzanıyorsa PET ve MR görüntüleri birlikte incelendiği için SVİ pozitif kabul edildi.

LNİ için; sadece PET görüntüleri incelendiğinde bölgesel lenf nodlarına karşılık gelen aktivite tutulumları PROMISE V2'ye göre PSMA ekspresyon skorları 2 ya da 3 ise pozitif olarak kabul edildi. PET ve MR görüntüleri birlikte incelendiğinde ise LNİ'nin pozitif kabul edilmesi için, PSMA PET görüntülerinden

bağımsız bir şekilde, nodal morfolojik kriterler dikkate alındı; oval şekilli lenf nodlarında kısa aks çapının >10 mm, sferik nodlarda ise >8 mm olması durumunda LNİ pozitif kabul edildi.

Tüm vücut ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR görüntülerinde, karaciğer (kcSUVort), parotis (parotisSUVort) ve gluteus kası (gluteusSUVort) bölgelerinde referans olarak ortalama standart tutulum değerleri (SUVort) ölçüldü. Karaciğer için ölçüm, segment 8 düzeyinde 3 cm çapında tanımlanan üç boyutlu ilgi alanı (ROI) içerisinde gerçekleştirildi. Parotis ve gluteus kası için ise 1 cm çapında üç boyutlu ROI kullanılarak SUVort değerleri hesaplandı. Elde edilen tüm ölçümler kayıt altına alındı.

3.4 Hastaların Klinik Bilgilerinin Değerlendirilmesi

Hastalara ait demografik veriler, tanı tarihleri, tanı anındaki total PSA, serbest PSA, serbest/total PSA oranı (f/tPSA) ve PSA dansitesi (PSAD) gibi biyokimyasal parametreler kaydedildi. Hastane arşiv kayıtları ve hastane bilgi sistemi taranarak hastaların prostat iğne biyopsisi sonuçlarından Gleason skoru, pozitif kor sayısı, kanser içeren doku oranı ve pozitif kor yüzdesi elde edildi. Radikal prostatektomi raporlarından elde edilen Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım (EPE), seminal vezikül invazyonu (SVİ), mesane boynu invazyonu (BNİ), lenf nodu metastazı (LNİ) varlığı, patolojik T evresi, prostat hacmi ve tümör hacmi gibi histopatolojik veriler de hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Tüm verilere hastanenin elektronik arşiv sistemi üzerinden erişilmiştir ve etik kurul onayı kapsamında değerlendirilmiştir.

Total PSA düzeyi, iğne biyopsisinden elde edilen Gleason skoru ve klinik T evresi verileri kullanılarak, Partin tabloları aracılığıyla her hasta için RP öncesi organa sınırlı hastalık, ekstraprostatik yayılım (EPE), seminal vezikül invazyonu (SVİ) ve lenf nodu invazyonu (LNİ) olasılık yüzdeleri hesaplandı ve kaydedildi. Partin tablosuna göre olasılık hesaplamaları yalnızca klinik T evresi cT2a, cT2b veya cT2c olan hasta grubunda gerçekleştirildi.

Ayrıca, yaş total PSA düzeyi, iğne biyopsisi Gleason skoru, klinik T evresi ve pozitif kor yüzdesi değişkenlerini içeren MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) nomogramı kullanılarak, RP öncesi organa sınırlı hastalık, EPE, SVİ ve LNİ olasılık yüzdeleri her hasta için ayrı ayrı hesaplandı ve kaydedildi.

Çalışmaya katılan hastalar aktif izleme uygunluğu açısından PASS ve PRIAS kriterlerine göre değerlendirildi.

3.5 İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmanın istatistik analizleri için “IBM SPSS Statistics 25.0” istatistik paket programı kullanılmıştır. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, dağılım istatistikleri ise ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık şeklinde belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi için Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Pearson Ki-kare testi için uygun olmayan karşılaştırmalar için Fisher’s exact test kullanılmıştır. Ordinal eğilim için Linear-by-Linear Association raporlandı. Testte anlamlılık saptanan tablolarda, farkın hangi hücrelerden kaynaklandığını belirlemek üzere düzeltilmiş standartlaştırılmış artıklar (Adjusted

Standardized Residuals, ASR) raporlanmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler için gruplar arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesinde; normal dağılıma uyan iki bağımsız grup için Student t-testi, normal dağılıma uymayan iki bağımsız grup için Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmasında normal dağılıma uymayanlar için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal-Wallis testinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan gruplarda, anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunun değerlendirilmesi için Bonferroni düzeltmesi yapılmış ikili karşılaştırmalar test edilmiştir. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri varlığını, aktif izleme uygunluğu, D'amico risk sınıflarını öngören değişkenlerin belirlenmesi için ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Öncelikle her bir değişken, tek değişkenli regresyon analizinde test edilmiş, istatistiksel anlamlılık gösteren değişkenler, bağımsız öngörücülerin belirlenmesi için çok değişkenli regresyon analizine dahil edilmiştir. Bağımlı değişkenler üç ve üzeri sıralı kategoriden oluşuyorsa ordinal lojistik regresyon (kümülatif olasılık / proportional odds LOGIT modeli) kullanılmıştır. Paralel doğrular varsayımı "Test of Parallel Lines" ile değerlendirilip; varsayım sağlandığında kümülatif logit katsayıları raporlanmış, OR (kümülatif) ve %95 GA verilmiştir. Paralel doğrular varsayımını karşılamayan ($p \leq 0,05$) modeller veya değişkenler ordinal regresyon sonuçlarına dahil edilmemiş ve bu değişkenler için OR ve GA raporlanmamıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık için tip 1 hata değeri %5'in altında olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0,050$).

4. BULGULAR

2017-2025 yıllarında, prostat kanseri (PK) tanısı almış, tanı sonrasında tedavi almayan ve tedavi öncesinde rutin evreleme amacı ile ⁶⁸Ga PSMA PET/MR görüntülemesi yapılmış, görüntüleme sonrası radikal prostatektomi (RP) yapılan toplam 207 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1 Demografik, Klinik Bulgular ve Görüntüleme Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 207 hastanın yaş medyanı 65 (IQR: 9) olarak bulunmuştur. En genç hastanın yaşı 46, en yaşlı hastanın yaşı ise 78'dir. Total PSA medyan değeri 8,2 ng/mL (IQR: 6,74) saptanmış; olguların %64,3'ünde <10 ng/mL, %25,1'inde 10–20 ng/mL ve %10,6'sında ise >20 ng/mL değerleri izlenmiştir. Serbest PSA medyanı 1,2 ng/mL (IQR: 1,0), f/tPSA medyanı 0,15 (IQR: 0,10) ve PSAD medyanı 0,19 ng/mL/cc (IQR: 0,21) olarak kaydedilmiştir. Serbest PSA ve f/tPSA ölçümleri 198 hastada mevcuttur.

Tablo 18. Demografik ve Klinik Tanımlayıcı Özellikleri

Hasta Özellikleri	Veri
Hasta sayısı	207
Yaş (yıl) <i>Medyan [IQR]</i>	65 [9]
Total PSA (ng/mL) <i>Medyan [IQR]</i>	8,2 [6,74]
0-10 ng/mL (n, %)	133 (%64,3)
10–20 ng/mL (n, %)	52 (%25,1)
>20 ng/mL (n, %)	22 (%10,6)
Serbest PSA* (ng/mL) <i>Medyan [IQR]</i>	1,2 [1,0]
f/tPSA* <i>Medyan [IQR]</i>	0,15 [0,10]
PSAD <i>Medyan [IQR]</i>	0,19 [0,21]

* Hastaların 198'inde serbest PSA değerine ulaşılmıştır.

Bireylerin iğne biyopsisi ve radikal prostatektomi materyallerine ait ISUP Gleason derece grubu (GG) dağılımları Tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19. İğne biyopsi ve Radikal Prostatektomi ISUP Derece Grubu

Patoloji (n, %)		
İğne Biyopsi		
ISUP GG 1	6	(2,9)
ISUP GG 2	104	(50,2)
ISUP GG 3	42	(20,3)
ISUP GG 4	37	(17,9)
ISUP GG 5	18	(8,7)
Radikal Prostatektomi		
ISUP GG 1	25	(12,1)
ISUP GG 2	98	(47,3)
ISUP GG 3	35	(16,9)
ISUP GG 4	16	(7,7)
ISUP GG 5	33	(15,9)

Çalışmaya dahil edilen 207 hastanın iğne biyopsi ve radikal prostatektomi ISUP GG değerleri karşılaştırıldığında, %27,1’inde derece artışı (upgrade), %18,4’ünde derece düşüşü (downgrade), %54,6’sında ise uyumlu olduğu saptanmıştır. RP sonrası hastaların %45,3’ünde başlangıç (iğne biyopsi) GG değişmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 207 hastanın D’Amico risk sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde, %0,5’inin düşük risk, %61,8’inin orta risk ve %37,6’sının yüksek risk grubunda yer aldığı görüldü.

NCCN risk sınıflamasına göre ise hastaların %0,5’i düşük, %7,7’si olumlu orta, %33,3’ü olumsuz orta, %36,2’si yüksek ve %22,2’si çok yüksek risk grubunda sınıflandırıldı.

EAU risk sınıflamasına göre %24,6’sı olumlu orta, %11,6’sı olumsuz orta ve %63,8’i yüksek risk grubunda sınıflandırıldı.

Tablo 20. Kılavuzlara göre başlangıç risk sınıflamaları

D'Amico risk Sınıflaması (n, %)	
Düşük	1 (0,5)
Orta	128 (61,8)
Yüksek	78 (37,6)
NCCN risk Sınıflaması (n, %)	
Düşük	1 (0,5)
Olumlu Orta	16 (7,7)
Olumsuz Orta	69 (33,3)
Yüksek	75 (36,2)
Çok yüksek	46 (22,2)
EAU risk Sınıflaması (n, %)	
Düşük	0
Olumlu Orta	51 (24,6)
Olumsuz Orta	24 (11,6)
Yüksek	132 (63,8)

Çalışmaya dahil edilen 207 hastanın radikal prostatektomi örnekleri incelendiğinde, patolojik T evresi dağılımı T2 evresi için %47,3 (n=98), T3a için %39,1 (n=81) ve T3b için %13,5 (n=28) olarak belirlendi. Patolojik seminal vezikül invazyonu (SVİ) hastaların %13,5'inde (n=28) saptanırken, ekstrakapsüler yayılım (EPE) %48,3 (n=100) oranında izlendi. Lenf nodu invazyonu (LNİ) %4,3 (n=9) oranında pozitif olarak değerlendirildi. Hastaların %34,3'üne pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) uygulanmıştı. RP örneklerinin histopatolojik özellikleri tablo 21'de özetlenmiştir.

Ayrıca RP örneklerinde prostatın total hacmi ortalaması $59,3 \pm 22$, total tümör hacmi ortalaması ise $5,2 \pm 2$ idi.

Tablo 21. Radikal Prostatektomi (RP) Örneklerinin Histopatolojik Özellikleri

Değişken	Veri (n, %)
Patolojik T evresi	
T2	98 (47,3)
T3a	81 (39,1)
T3b	28 (13,5)
Patolojik SVİ	
Yok	179 (86,5)
Var	28 (13,5)
Patolojik EPE	
Yok	107 (51,7)
Var	100 (48,3)
Patolojik LNI*	
Negatif	62 (30)
Pozitif	9 (4,3)

* Hastaların %34,3'üne PLND yapılmıştır.

Prostata yönelik lokal pelvik ⁶⁸Ga- PSMA PET/MR görüntülerinden elde edilen primer tümöre ait ortalama SUVmaks değeri $8,9 \pm 10,6$; ortalama SUVort değeri $5,3 \pm 6,4$; ortalama prostatTV değeri $3,3 \pm 3,6$; ortalama SULmaks değeri $6,8 \pm 7,8$; ortalama SULort değeri $4,0 \pm 4,7$; ortalama ADCmin değeri $671,7 \times 10^{-6} \pm 186,3 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$; ortalama SUVmaks/ADCmin değeri $0,015 \pm 0,018$; ortalama lezyon uzun çapı $14,4 \pm 7,5 \text{ mm}$ idi. Çalışmaya dahil edilen 207 hastanın 41'inde (%19,8) primer prostat lezyonu ⁶⁸Ga- PSMA tutulumu göstermemektedir. (Bu hasta grubunda SUV temelli parametreleri 0 kabul edilmiştir.)

Tablo 22. Prostata yönelik lokal pelvik ⁶⁸Ga- PSMA PET/MR görüntülerinden elde edilen primer tümöre ait Sayısal Parametreler

Sayısal Parametre	Değer (ortalama+SD) (Medyan [IQR])
SUVmaks	$8,9 \pm 10,6$ (6,13 [6,61])
SUVort	$5,3 \pm 6,4$ (3,57 [3,80])
prostatTV	$3,3 \pm 3,6$ (2,47 [4,52])
SULmaks	$6,8 \pm 7,8$ (4,73 [5,21])
SULort	$4,0 \pm 4,7$ (2,77 [2,93])
ADCmin ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	$671,7 \pm 186,3$ (654,0 [221,0])
SUVmaks/ADCmin	$0,015 \pm 0,018$ (0,009055 [0,0139])
Lezyon uzun çap (mm)	$14,4 \pm 7,5$ (13,0 [9,0])

Tablo 23. Tüm vücut ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR görüntülerinden elde edilen, karaciğer, parotis ve gluteus kası bölgelerinden ölçülen SUVort değerlerinden türetilen lezyon SUV parametreleri

Türetilmiş SUV Parametreleri	Değer (ortalama+SD) (Medyan [IQR])
SUVmaks/kcSUVort	2,18 ± 2,54 (1,4022 [1,97])
SUVort/kcSUVort	1,30 ± 1,54 (0,8534 [1,15])
SUlmaks/kcSUVort	1,66 ± 1,88 (1,1161 [1,44])
SUList/kcSUVort	0,994 ± 1,143 (0,6408 [0,87])
SUVmaks/parotisSUVort	0,572 ± 0,696 (0,3731 [0,48])
SUVort/parotisSUVort	0,342 ± 0,426 (0,2356 [0,28])
SUlmaks/parotisSUVort	0,435 ± 0,518 (0,3056 [0,37])
SUList/parotisSUVort	0,260 ± 0,316 (0,1792 [0,22])
SUVmaks/gluteusSUVort	23,23 ± 28,71 (16,7400 [20,11])
SUVort/gluteusSUVort	13,88 ± 17,40 (9,7400 [11,72])
SUlmaks/gluteusSUVort	17,76 ± 21,55 (12,9000 [16,39])
SUList/gluteusSUVort	10,63 ± 13,04 (7,4800 [9,63])

PROMISE v2'ye göre 207 hastanın miT evreleri sırasıyla miT0 (%19,8), miT2 (%32,9), miT3a (%34,8) ve miT3b (%12,6) olarak belirlendi. PRIMARY skor dağılımı incelendiğinde; hastaların %13,5'inde Skor 1, %6,3'ünde Skor 2, %3,9'unda Skor 3, %54,1'inde Skor 4 ve %22,2'sinde Skor 5 saptandı. Tümör PSMA ekspresyon skoruna göre değerlendirmede ise hastaların %19,8'inde Skor 0, %41,5'inde Skor 1, %26,6'sında Skor 2 ve %12,1'inde Skor 3 olarak tespit edildi.

Tablo 24. PROMISE v2'ye göre miT evreleri, PRIMARY skoru ve tümör PSMA ekspresyon skoru dağılımı (n=207)

Değişken	Veri (n, %)
miT evresi	
miT0	41 (19,8)
miT2	68 (32,9)
miT3a	72 (34,8)
miT3b	26 (12,6)
PRIMARY skoru	
1	28 (13,5)
2	13 (6,3)
3	8 (3,9)
4	112 (54,1)
5	46 (22,2)
Tümör PSMA ekspresyon Skoru	
0	41 (19,8)
1	86 (41,5)
2	55 (26,6)
3	25 (12,1)

Tablo 25. S-PI-RADS ve Birleşik P skorları dağılımı

Değişken	Veri (n, %)
S-PI-RADS skoru	
1	1 (0,5)
2	15 (7,2)
3	28 (13,5)
4	68 (32,9)
5	95 (45,9)
Birleşik P Skoru	
1	5 (2,4)
2	11 (5,3)
3	31 (15,0)
4	114 (55,1)
5	46 (22,2)

PK'nın lokal değerlendirme bulguları tablo 26'da özetlenmiştir.

Tablo 26. PSMA görüntüleme bulguları: SVİ/EPE/LNİ

Değişken	Veri (n, %)
Sadece PSMA PET ile değerlendirme	
SVİ	
Yok	188 (90,8)
Var	19 (9,2)
LNİ*	
Yok	63 (88,8)
Var	8 (11,2)
PSMA PET/MR ile değerlendirme	
SVİ	
Yok	183 (88,4)
Var	24 (11,6)
EPE	
Yok	118 (57,0)
Var	89 (43,0)
PET/MR ile değerlendirme (Sadece morfolojik özellikler)	
LNİ*	
Yok	61 (86,0)
Var	10 (14,0)

*Hastaların %34,3'üne (n=71) PLND uygulandığından LNİ değerlendirilmesi

sadece bu hasta grubunda yapılmıştır.

4.2 RP Sonrası Histopatolojiye göre csPK ve n-csPK Gruplarının

Karşılaştırılması

RP sonrası 25 hastada (%12,1) klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptanmazken (n-csPK), 182 (%87,9) hastada klinik olarak anlamlı prostat kanseri (csPK) saptanmıştır.

Tablo 27. RP sonrası csPK durumuna göre PSA göstergeleri.

Değişken	n-csPK- Medyan [IQR]	csPK- Medyan [IQR]	p (MWU, iki yönlü)
Total PSA (ng/mL)	6,90 [7,70]	8,60 [6,67]	0,239
Serbest PSA (ng/mL)	1,40 [0,60]	1,20 [1,10]	0,293
f/t PSA	0,200 [0,14]	0,150 [0,09]	0,012
PSAD (ng/mL/cc)	0,150 [0,18]	0,200 [0,23]	0,046

NOT: Veriler Medyan [IQR] olarak sunulmuştur; karşılaştırmalar iki yönlü Mann–Whitney U testiyle yapılmıştır. Gruplar: n-csPK (klinik olarak anlamlı olmayan prostat kanseri; n=25) ve csPK (klinik olarak anlamlı prostat kanseri; n=182).

İki yönlü Mann–Whitney U testine göre total PSA ve serbest PSA açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,239 ve p=0,293). f/t PSA, n-csPK grubunda daha yüksekti ve fark anlamlıydı (p=0,012). PSAD, csPK grubunda daha yüksek olup fark sınırda anlamlı bulundu (p=0,046).

Biyopsi metrikleri, iki yönlü Mann–Whitney U testiyle karşılaştırıldı. Biyopsi doku oranı, csPK grubunda daha yüksekti [medyan 27,0% (IQR: 27,0) vs 15,0% (IQR: 27,2)] ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,045). Pozitif kor oranı csPK grubunda daha yüksek olsa da [68,0% (38,0) vs 50,0% (57,5)] fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,106).

Radikal prostatektomi sonrası değerlendirilen tümör hacmi ve tümör hacminin toplam prostat hacmine oranı (%) csPK grubunda belirgin olarak daha yüksekti. Tümör hacmi 3,465 (IQR: 4,79) vs 1,250 (IQR: 2,54); p=0,001. Tümör

hacminin toplam prostat hacmine oranı (%) da %6,55 (IQR: %8,90) vs %2,00 (IQR: %4,71); $p<0,001$.

Tablo 28. RP sonrası csPK durumuna göre PSMA PET parametreleri.

Değişken	n-csPK- Medyan [IQR]	csPK- Medyan [IQR]	p (MWU, iki yönlü)
SUVmaks	0,000 [7,20]	6,315 [7,03]	0,002
SUVort	0,000 [4,08]	3,850 [3,90]	0,002
prostatTV	0,000 [2,80]	2,630 [4,08]	0,001
SULmaks	0,000 [5,69]	4,925 [4,98]	0,001
SULort	0,000 [3,22]	2,885 [3,44]	0,001
ADCmin ($\times 10^{-6}$ mm ² /sn)	736,0 [245,0]	648,5 [223,5]	0,110
SUVmaks/ADCmin oranı	0,000000 [0,0097]	0,009745 [0,0149]	0,001
Lezyon uzun çapı (mm)	9,0 [8]	14,0 [8]	0,001

PSMA PET temelli metrikler csPK grubunda daha yüksekti (tümü için $p\leq 0,002$). Örneğin SUVmaks medyanı csPK’da 6,315 (IQR: 7,03), n-csPK’da 0,000 (IQR: 7,20) idi ($p=0,002$). Benzer biçimde SUVort, SULmaks, SULort, prostatTV ve lezyonun en uzun çapı csPK lehine daha yüksekti (tümü $p\leq 0,001$). ADCmin için fark gözlenmedi ($p=0,110$). SUVmaks/ADCmin oranı csPK’da daha yüksekti ($p=0,001$).

Tablo 29. PSMA ekspresyon skoru ve csPK ilişkisi

		n-csPK	csPK	Total
PSMA ekspresyon Skoru	0	13	28	41
	1	5	81	86
	2	5	50	55
	3	2	23	25
Total		25	182	207

PSMA ekspresyon skoru arttıkça n-csPK oranı azalmaktadır: 0’da %31,7 (13/41), 1’de %5,8 (5/86), 2’de %9,1 (5/55) ve 3’te %8,0 (2/25). Bu dağılım csPK durumu ile anlamlı ilişki göstermektedir ($p<0,001$).

Tablo 30. PSMA ekspresyon grubu ve csPK ilişkisi

		n-csPK	csPK	Total
PSMA Ekspresyon Grubu	Negatif Skor 0-1	18	109	127
	Pozitif Skor 2-3	7	73	80
Total		25	182	207

PSMA ekspresyon grubu ile csPK varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, negatif (0–1) gruptaki 127 hastanın 109’unda (%85,8) csPK saptanırken, pozitif (2–3) gruptaki 80 hastanın 73’ünde (%91,3) csPK mevcuttu. Her iki grup arasında csPK oranları benzer bir dağılım göstermiştir. Yapılan Ki-kare testi sonucunda PSMA ekspresyon grupları ile csPK arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p = 0,244)

Tablo 31. PRIMARY skoru ve csPK ilişkisi

		n-csPK	csPK	Total
PRIMARY Skoru	1	9	19	28
	2	4	9	13
	3	1	7	8
	4	8	104	112
	5	3	43	46
Total		25	182	207

PRIMARY ile csPK arasında doğrusal eğilim istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2(1)=16,627$, $p<0,001$; Linear-by-Linear Association, $n=207$). Değişkenler arasındaki genel ilişki de anlamlı bulundu (Pearson $\chi^2(4)=18,801$, $p=0,001$; Cramér’in $V=0,301$). Hücrelerin %30’unda beklenen frekans <5 olduğundan yorumda trend testi önceliklendirildi. csPK oranı PRIMARY düzeyi arttıkça yükseldi (1: %67,9; 2: %69,2; 3: %87,5; 4: %92,9; 5: %93,5).

Tablo 32. PRIMARY Grubu ve csPK ilişkisi

		n-csPK	csPK	Total
PRIMARY Grubu	Negatif Skor 1-2	13	28	41
	Pozitif Skor 3-4-5	12	154	166
Total		25	182	207

PRIMARY skorunu 1–2 “negatif” ve 3–5 “pozitif” olarak gruplayarak csPK ile ilişkisi incelendi. PRIMARY grubu negatif olanlarda n-csPK oranı %31,7 (13/41) iken, PRIMARY grubu pozitif olanlarda n-csPK oranı %7,2 (12/166) olarak saptandı. Pearson ki-kare testi sonucunda bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p<0,001$). ASR incelemesinde negatif grupta n-csPK olgularının beklenenden fazla, csPK olgularının ise beklenenden az olduğunu; pozitif grupta ise tam tersi bir dağılım bulunduğunu gösterdi.

PRIMARY 4 grubunda csPK dağılımı incelendiğinde, PRIMARY 4a grubunda toplam 79 olgunun 75’inde (%94,9) csPK saptanırken, PRIMARY 4b grubunda 33 olgunun 29’unda (%87,9) csPK mevcuttu. Her iki grupta da csPca oranlarının yüksek olduğu ve dağılımların benzer bir pattern gösterdiği görüldü. İki grup arasındaki dağılım istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Fisher’in kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p=0,232$).

Tablo 33. S-PI-RADS skoru ve csPK ilişkisi

		n-csPK	csPK	Total
S-PI-RADS Skoru	1	0	1	1
	2	4	11	15
	3	5	23	28
	4	11	57	68
	5	5	90	95
Total		25	182	207

S-PI-RADS skoru ile radikal prostatektomi patolojisinde csPK varlığı arasında sınırda anlamlı bir ilişki saptandı (Fisher’ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p = 0,028$) S-PI-RADS skorları arttıkça csPK görülme oranlarında belirgin bir artış izlendi; özellikle PI-RADS 5 grubunda csPK oranı anlamlı derecede yüksekti.

S-PI-RADS skoru için lojistik regresyon analizi yapılamamıştır; çünkü değişken kategorileri ile csPCa varlığı arasında belirgin ‘separation’ (ayrışma) gözlenmiş ve bu durum modelin konverge olmasını engelleyerek katsayıların güvenilir biçimde hesaplanmasına izin vermemiştir.

Tablo 34. Birleşik P skoru ve csPK ilişkisi

		n-csPK	csPK	Total
Birleşik P Skoru	1	2	3	5
	2	4	7	11
	3	7	24	31
	4	9	105	114
	5	3	43	46
Total		25	182	207

Birleşik P skoru arttıkça csPK oranı belirgin biçimde yükseliyor: Grup 1’de %60 (3/5), Grup 2’de %63,6 (7/11), Grup 3’te %77,4 (24/31), Grup 4’te %92,1 (105/114) ve Grup 5’te %93,5 (43/46). Bu artan eğilim toplamda anlamlı ($p=0,003$; Linear-by-Linear $p<0,001$) ve ayırım gücüne esas katkı, düşük gruplar (1–2) ile yüksek gruplar (4–5) arasındaki belirgin farktan kaynaklanmakla birlikte Grup 3 ise ara düzeyde kalmaktadır.

Tek değişkenli analizde anlamlı bulunanlar; f/t PSA oranı (azaldıkça risk artışıyla uyumlu), SUVmaks, SULmaks/karaciğer oranı, lezyon uzun çapı, PSMA ekspresyon skoru için 1, 2 ve 3 düzeylerinin 0’a göre karşılaştırmaları, PRIMARY skoru için 3 ve 4’ün 1’e göre karşılaştırmaları ve PRIMARY Grubu, Birleşik P

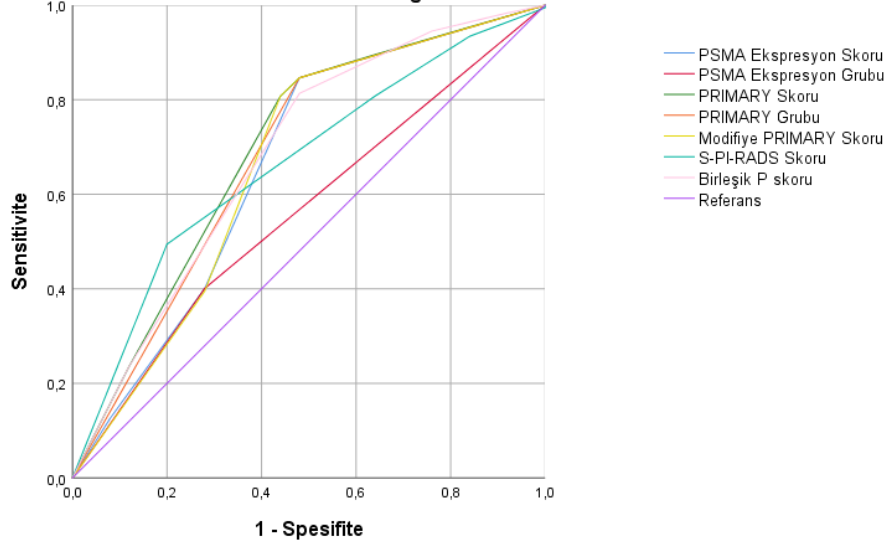
skoru için 4 ve 5 düzeylerinin 1'e göre karşılaştırmaları. Anlamlı olmayanlar: ADCmin, PSMA ekspresyon skoru grubu (pozitif vs negatif), PRIMARY 2 vs 1 ile 5 vs 1 ve Birleşik P skoru 2 vs 1 ile 3 vs 1.

Tablo 35. Radikal Prostatektomide Klinik Anlamlı Prostat Kanserinin Öngörülmesi: Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları

	Tek Değişkenli Regresyon Analizi (OR; 95% GA; p)	Çok Değişkenli Regresyon Analizi (aOR; 95% GA; p)
f/t PSA oranı	0,013; 0,000–0,779; 0,037	
PSAD	4,49; 0,44–46,18; 0,206	1,76; 0,29–10,62; 0,538
ADCmin ($\times 10^{-6}$ mm ² /sn)	0,998; 0,996–1,000; 0,057	1,00; 0,998–1,002; 0,949
SUVmaks	1,105; 1,012–1,207; 0,026	
SULmaks/kcSUVort	2,123; 1,234–3,654; 0,007	
Lezyon uzun çapı (mm)	1,129; 1,039–1,225; 0,004	1,07; 0,98–1,17; 0,109
PSMA ekspresyon Skoru 0 vs 1 0 vs 2 0 vs 3	7,521; 2,46–22,92; <0,001 4,643; 1,508–14,290; 0,008 5,339; 1,085–26,279; 0,039	
PSMA ekspresyon Skoru Grubu (negatif [0–1] vs pozitif [2–3])	1,723; 0,686–4,328; 0,248	
PRIMARY Skoru 1 vs 2 1 vs 3 1 vs 4 1 vs 5	3,316; 0,363–30,256; 0,294 6,158; 2,109–17,966; 0,001 6,789; 1,653–27,892; 0,008 1,066; 0,258–4,404; 0,930	
PRIMARY Grubu	5,96; 2,47–14,40; <0,001	4,09; 1,55–10,76; 0,004
Birleşik P skoru 1 vs 2 1 vs 3 1 vs 4 1 vs 5	1,17; 0,13–10,37; 0,889 2,29; 0,32–16,31; 0,413 7,78; 1,16–52,03; 0,036 9,56; 1,13–80,88; 0,039	

Çok değişkenli modele PRIMARY Grubu, PSAD, lezyon uzun çapı ve ADCmin birlikte dahil edildiğinde, yalnızca PRIMARY Grubu csPK için bağımsız bir belirleyici olarak anlamlılığını korudu (OR: 4,09, GA %95: 1,55–10,76; p=0,004). Buna karşın PSAD (OR: 1,76; GA %95: 0,29–10,62; p=0,538), lezyon uzun çapı (OR: 1,07; GA %95: 0,98–1,17; p=0,109) ve ADCmin (OR: 1,00; GA %95: 0,998–1,002; p=0,949) çok değişkenli modelde csPK ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermedi.

Grafik 1. csPK'yı ayırt etmeye yönelik skorlama sistemlerinin ROC analizi



Tablo 36. RP'de csPK'yı Saptamada PSMA PET/MR tabanlı skorlama sistemlerinin ROC Eğrisi Analizi ve Tanısal Performans Parametreleri

	AUC	Kesme Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Doğruluk (%)
PSMA Ekspresyon Skoru	0,663	≥ 1	84,6	52,0	93,7	29,5	80,2
PSMA Ekspresyon Grubu	0,561	≥ 2	40,1	72,0	91,1	14,2	45,9
PRIMARY Skoru	0,695	≥ 4	80,8	56,0	93,3	21,9	77,8
PRIMARY Grubu	0,683	≥ 2	84,6	52,0	93,7	29,5	80,2
mPRIMARY Skoru	0,665	≥ 2	84,6	52,0	93,7	29,5	80,2
S-PI-RADS Skoru	0,664	≥ 4	80,8	36,0	88,0	24,0	73,4
Birleşik P Skoru	0,683	≥ 4	81,3	52,0	93,3	22,4	77,8

csPK'yı ayırt etmeye yönelik yapılan ROC analizinde, değerlendirilen tüm skorlama sistemlerinin orta düzeyde ayırt edicilik sağladığı görülmüştür. En yüksek ayırt edicilik PRIMARY skorunda (AUC = 0,695) izlenmiş olup, bunu Birleşik P Skoru (AUC = 0,683) ve PRIMARY grubu (AUC = 0,683) takip etmiştir.

PRIMARY skoru ≥ 4 eşik değeri kullanıldığında duyarlılık %80,8, özgüllük %56,0 olarak hesaplanmış ve dengeli bir performans göstermiştir. PSMA

ekspresyon skoru ise benzer duyarlılık düzeyine (%84,6) rağmen özgüllüğünün daha düşük olması nedeniyle (%52,0) ayırım gücü sınırlı kalmıştır.

S-PI-RADS skoru için elde edilen AUC değeri 0,664 olup, ≥ 4 eşik değerinde duyarlılık %80,8 ve özgüllük %36,0 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, S-PI-RADS'ın csPK'yı saptamada duyarlılığının yüksek, ancak özgüllüğünün sınırlı olduğunu göstermektedir.

Genel olarak, ROC analizi özellikle PRIMARY skorunun csPK'yı ayırt etmede nispeten daha yüksek klinik kullanılabilirlik sunduğunu; PSMA ekspresyon grubu ve S-PI-RADS skorlamasının ise özgüllük açısından daha zayıf kaldığını ortaya koymuştur.

4.2.1 Biyopsi ve RP patolojilerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 207 olguda biyopsi ve radikal prostatektomi (RP) patoloji sonuçları arasındaki ISUP Gleason derece grubu (GG) uyumu incelendiğinde, 3/207 olguda (%1,4) biyopside n-csPK iken RP'de csPK saptandı. (derece artışı-upgrade). 22/207 olguda (%10,6) biyopside csPK iken RP'de n-csPK saptandı. (derece düşüşü-downgrade) saptandı. Uyumlu olguların 179/207'sinde (%86,5) hem biyopsi hem RP örneklerinde klinik anlamlı prostat kanseri (csPK; ISUP ≥ 2) bulunurken, 3/207 olguda (%1,4) her iki aşamada da klinik olarak anlamsız prostat kanseri (n-csPK) saptandı. Derece düşüşü (downgrade) saptanan 22 olgunun 16'sında biyopsi ISUP GG 2 iken, RP'de ISUP GG 1 olarak raporlanmıştır. Bu nedenle, söz konusu downgrade (GG2→GG1) alt grubu ile hem biyopsi hem RP'de GG 2 saptanan olgular arasında PSMA PET parametreleri karşılaştırılmıştır (n=90).

Tablo 37. Biyopside ISUP GG2 olup RP’de GG1’e gerileyen (downgrade) olgular ile her iki aşamada da GG2 olarak kalan (stabil GG2) olguların PSMA PET görüntüleme parametreleri.

Değişken	Downgrade (GG2→GG1) Medyan [IQR]	Stabil (GG2→GG2) Medyan [IQR]	p (MWU, iki yönlü)
SUVmaks	0,0000 [4,62]	5,0000 [5,07]	0,013
SUVort	0,0000 [3,08]	2,9050 [2,81]	0,021
prostatTV	0,0000 [2,51]	3,1300 [5,12]	0,003
SULmaks	0,0000 [3,42]	3,8400 [3,73]	0,011
SULort	0,0000 [2,27]	2,2800 [2,18]	0,018
ADCmin (x10 ⁻⁶ mm ² /sn)	729,0000 [396,50]	659,5000 [277,00]	0,712
SUVmaks/ADCmin	0,000000 [0,0066]	0,006951 [0,0087]	0,015
Lezyon uzun çapı (mm)	8,00 [9]	12,00 [7]	0,006
SUVmaks/kcSUVort	0,0000 [0,85]	1,0587 [1,10]	0,003

Biyopside ISUP GG2 olup RP’de GG1’e gerileyen (downgrade) olgular ile her iki aşamada da GG2 olarak kalan (stabil GG2) olgular karşılaştırıldığında, downgrade grubunda PSMA tutulum yoğunluğunu yansıtan SUV ve SUL parametrelerinin, prostatTV’nin, SUVmaks/kcSUVort oranının ve lezyon uzun çapının anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (p<0,05). Buna karşılık ADCmin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

Olgulardaki düşük örneklem sayısı ve gruplar arası dengesiz dağılım nedeniyle PSMA ekspresyon skoru ile PRIMARY skorunun doğrudan analiz edilmesi uygun bulunmamıştır. Bu nedenle değerlendirmeler PSMA ekspresyon grubu ve PRIMARY grubu temelinde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 38. Downgrade (GG2→GG1) ve stabil GG2 olgularında PSMA ekspresyon gruplarının karşılaştırılması.

		Downgrade (GG2→GG1)	Stabil (GG2→GG2)	Total
PSMA Ekspresyon Grubu	Negatif Skor 0-1	14	61	75
	Pozitif Skor 2-3	2	13	15
Total		16	74	90

Biyopsi ISUP GG2 olan olgularda RP sonrası GG değişiminin PSMA ekspresyon grupları (0-1= negatif, 2-3=pozitif) ile ilişkisi incelendi. Negatif PSMA ekspresyon grubunda derece düşüş (downgrade) oranı %18,7 (14/75) iken, pozitif PSMA ekspresyon grubunda bu oran %13,3 (2/15) olarak izlendi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 39. Downgrade (GG2→GG1) ve stabil GG2 olgularında PRIMARY Gruplarının karşılaştırılması.

		Downgrade (GG2→GG1)	Stabil (GG2→GG2)	Total
PRIMARY Grubu	Negatif Skor 1-2	10	18	28
	Pozitif Skor 3-4-5	6	56	62
Total		16	74	90

PRIMARY grubu negatif olanlarda RP sonrası GG2 → GG1 derece düşüş (downgrade) oranı %35,7 (10/28), GG2'nin korunma oranı %64,3 (18/28) iken; PRIMARY grubu pozitif olanlarda (skor 3–5) derece düşüş (downgrade) oranı %9,7 (6/62), GG2'nin korunma oranı ise %90,3 (56/62) olarak saptandı. Pearson ki-kare testi bu dağılımın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi (p=0,003).

Biyopsi ISUP GG2 olan 90 olguda, radikal prostatektomi sonrası derece düşüşünü (GG2 → GG1 downgrade) öngören faktörler lojistik regresyon analizi ile incelendi. Analiz sonucunda, PRIMARY grubu negatif olan hastalarda derece düşüşü (downgrade) gelişme olasılığının, PRIMARY grubu pozitif olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (OR: 5,19, GA %95: 1,65–16,26; p=0,005).

Biyopsi ISUP GG2 olan olgularda RP sonrası derece düşüşünü öngörmedeki ayırt edici performansı değerlendirmek amacıyla PRIMARY grubu

için ROC analizi yapıldı. PRIMARY grubu için hesaplanan eğri altında kalan alan (AUC) 0,691 olup, bu değer derece düşüşünü öngörmeye orta düzeyde diskriminatif bir güç olduğunu göstermektedir (standart hata: 0,077; GA %95: 0,541–0,841; $p=0,017$). PRIMARY grubunun negatif olduğu durum test pozitif olarak kabul edildiğinde, derece düşüşünü öngörmeye duyarlılık %62,5, özgüllük ise %75,7 olarak bulunmuştur.

4.3 Klinik Risk Sınıflamalarına Göre Bulgular (D’Amico, NCCN, EAU)

4.3.1 D’Amico Risk grupları

Düşük-orta risk grubunda f/t PSA oranı medyanı 0,16 (IQR 0,11), yüksek risk grubunda 0,13 (IQR 0,09) bulundu. İki grup Mann–Whitney U testiyle karşılaştırıldığında fark anlamlıydı ($p=0,010$).

PSAD, düşük-orta risk grubunda medyan 0,16 (IQR 0,15), yüksek risk grubunda medyan 0,26 (IQR 0,35) bulundu. İki grup Mann–Whitney U testiyle karşılaştırıldığında fark anlamlıydı ($p<0,001$)

Pozitif kor oranı ve biyopsi doku oranı, düşük-orta ve yüksek risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

D’Amico düşük-orta ve yüksek risk grupları karşılaştırıldığında, SUV türevli tüm parametrelerin (SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, prostatTV ve özellikle SULmaks/kcSUVort başta olmak üzere karaciğer/parotis/gluteus SUVort değerlerine oranlanmış SUVlar) medyanları yüksek risk grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (Mann–Whitney U, iki yönlü; $p=0,028$). Buna karşılık ADCmin

yüksek riskte daha düşüktü ($p=0,002$) ve beklenen ters yönlü ilişkiyi destekledi. Ayrıca lezyon uzun çapı da yüksek risk grubunda anlamlı biçimde daha büyüktü ($p<0,001$).

Tablo 40. D’Amico düşük-orta ve yüksek risk gruplarında SUV parametrelerinin medyan [IQR] değerleri ve grup karşılaştırmaları (Mann–Whitney U testi, iki yönlü)

Değişken	Düşük/Orta Risk Medyan [IQR]	Yüksek Risk Medyan [IQR]	p (MWU, iki yönlü)
SUVmaks	5,2300 [5,73]	7,6100 [8,56]	0,001
SUVort	3,1900 [3,12]	4,3850 [5,03]	<0,001
prostatTV	1,9100 [4,35]	2,9700 [4,26]	0,028
SULmaks	4,0400 [4,54]	5,8800 [6,96]	<0,001
SULort	2,4000 [2,47]	3,3900 [4,14]	<0,001
ADCmin ($\times 10^{-6}$ mm ² /sn)	680,00 [250,50]	608,0 [253,75]	0,002
SUVmaks/ADCmin oranı	0,008000 [0,0098]	0,008000 [0,0098]	<0,001
Lezyon uzun çapı (mm)	12,00 [9]	15,00 [9]	<0,001
SULmaks/kcSUVort	0,9086 [1,27]	1,5148 [1,91]	<0,001

Tablo 41. D’Amico düşük-orta ve yüksek risk gruplarında PSMA ekspresyon skoru dağılımı

		Düşük/Orta Risk	Yüksek Risk	Total
PSMA ekspresyon Skoru	0	31	10	41
	1	58	28	86
	2	30	25	55
	3	10	15	25
Total		129	78	207

D’Amico düşük-orta ve yüksek risk grupları arasında PSMA ekspresyon skoru dağılımı anlamlı biçimde farklıydı ($p=0,013$) Yüksek risk grubunda skorların üst kategorilere kaydığı görüldü: düşük-orta riskte sırasıyla %24,0 (0), %45,0 (1), %23,3 (2) ve %7,8 (3) iken; yüksek riskte %12,8 (0), %35,9 (1), %32,1 (2) ve %19,2 (3) oranları izlendi.

PSMA ekspresyon skorunun D’Amico risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Skor 0 referans alındığında; skor 2 olan hastaların yüksek risk grubunda yer alma olasılığı yaklaşık 2,6 kat, skor 3 olanların ise 4,6 kat daha yüksektir.

Tablo 42. D’Amico düşük-orta ve yüksek risk gruplarında PSMA ekspresyon grubu dağılımı

		Düşük-Orta Risk	Yüksek Risk	Total
PSMA Ekspresyon Grubu	Negatif Skor 0-1	89	38	127
	Pozitif Skor 2-3	40	40	80
Total		129	78	207

D’Amico sınıflamasına göre yüksek risk grubunda PSMA ekspresyon Skoru pozitifliği (2–3) oranı, düşük-orta riske göre anlamlı derecede yüksekti (%51,3 vs %31,0; $p=0,004$). Yüksek riskte pozitiflik olasılığı ~2,34 kat fazlaydı (OR=2,34; %95 GA 1,31–4,18).

PSMA ekspresyon grubunun D’Amico risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda, pozitif ekspresyon gösteren olgularda (skor 2–3), yüksek risk grubunda yer alma olasılığı negatif gruptaki hastalara kıyasla yaklaşık 2.3 kat fazladır.

Tablo 43. D’Amico düşük-orta ve yüksek risk gruplarında PRIMARY skoru dağılımı

		Düşük-Orta Risk	Yüksek Risk	Total
PRIMARY Skoru	1	22	6	28
	2	9	4	13
	3	7	1	8
	4	72	40	112
	5	19	27	46
Total		129	78	207

PRIMARY skoru ile D’Amico risk sınıflaması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. (Pearson ki-kare $p = 0,006$). Linear-by-linear association testinin de anlamlı çıkması ($p = 0,002$), PRIMARY skorundaki artışla birlikte yüksek riskli hastalık görülme olasılığının doğrusal olarak arttığını göstermektedir.

PRIMARY skorunun D’Amico risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Skor 1

referans alınarak değerlendirildiğinde, skor 5 için yüksek riskte yer alma olasılığı yaklaşık 5,2 kat daha yüksektir.

Tablo 44. D’Amico düşük-orta ve yüksek risk gruplarında PRIMARY grubu dağılımı

		Düşük-Orta Risk	Yüksek Risk	Total
PRIMARY Grubu	Negatif Skor 1-2	31	10	41
	Pozitif Skor 3-4-5	98	68	166
Total		129	78	207

Çalışmaya dahil edilen 207 hastanın 41’i (%19,8) PRIMARY Grubu negatif (skor 1–2), 166’sı (%80,2) ise PRIMARY Grubu pozitif (skor 3–4–5) grubunda yer almaktaydı. PRIMARY Grubu negatif grupta hastaların 31’i (%75,6) D’Amico düşük-orta risk, 10’u (%24,4) yüksek risk grubunda iken; PRIMARY Grubu pozitif grupta 98 hasta (%59,0) düşük-orta risk, 68 hasta (%41,0) yüksek risk grubunda saptandı. Bu dağılım, PRIMARY grubu ile D’Amico risk sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bir ilişkiye işaret etmekteydi (Pearson ki-kare $p=0,050$).

PRIMARY grubunun D’Amico risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda, pozitif PRIMARY grubu (skor 3-5), D’Amico yüksek risk grubunda yer alma olasılığını yaklaşık 2.1 kat artırmıştır; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlılık eşiğinde kalmıştır ($p = 0.053$).

Tablo 45. D’Amico düşük-orta ve yüksek risk gruplarında modifiye PRIMARY (mPRIMARY) skoru dağılımı

		Düşük-Orta Risk	Yüksek Risk	Total
mPRIMARY Skoru	1	31	10	41
	2	7	1	8
	3	51	28	79
	4	40	39	79
Total		129	78	207

mPRIMARY ile D'Amico risk grubu arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (Fisher'in kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p = 0,017$) Ayrıca linear-by-linear association testinin anlamlı olması ($p = 0,004$), mPRIMARY skorundaki artış ile yüksek riskli hastalık arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir.

mPRIMARY skorunun D'Amico risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Skor 1 referans alınarak değerlendirildiğinde, skor 4 için yüksek riskte yer alma olasılığı yaklaşık 3 kat daha yüksektir.

Tablo 46. D'Amico düşük-orta ve yüksek risk gruplarında S-PI-RADS skoru dağılımı

		Düşük-Orta Risk	Yüksek Risk	Total
S-PI-RADS Skoru	1	0	1	1
	2	14	1	15
	3	22	6	28
	4	46	22	68
	5	47	48	95
Total		129	78	207

S-PI-RADS skoru ile D'Amico risk sınıflaması arasındaki ilişki anlamlı bulundu (Pearson ki-kare $p=0,001$). Düşük-orta risk grubunda daha çok düşük S-PI-RADS skorları (2-3-4) görülürken, yüksek risk grubunda özellikle S-PI-RADS 5 kategorisinin belirgin biçimde daha yüksek oranda yer aldığı saptandı. Bu dağılım, artan S-PI-RADS skorunun D'Amico yüksek risk sınıfı ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermektedir.

S-PI-RADS skoru için lojistik regresyon analizi yapılamamıştır; çünkü değişken kategorileri ile D'Amico risk grupları arasında belirgin 'separation' (ayrışma) görülmüş, bu durum model katsayılarının hesaplanmasını engellemiştir.

Tablo 47. D’Amico düşük-orta ve yüksek risk gruplarında Birleşik P skoru dağılımı

		Düşük-Orta Risk	Yüksek Risk	Total
Birleşik P Skoru	1	5	0	5
	2	9	2	11
	3	22	9	31
	4	74	40	114
	5	19	27	46
Total		129	78	207

Birleşik P Skoru ile D’Amico yüksek risk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. (Fisher’in kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p = 0,004$) Ayrıca linear-by-linear association testinin anlamlı olması ($p < 0,001$), Birleşik P skorundaki artış ile yüksek riskli hastalık arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Birleşik P skoru için lojistik regresyon analizi yapılamamıştır; çünkü değişken kategorileri ile D’Amico risk grupları arasında belirgin ‘separation’ (ayrışma) görülmüş, bu durum model katsayılarının hesaplanmasını engellemiştir.

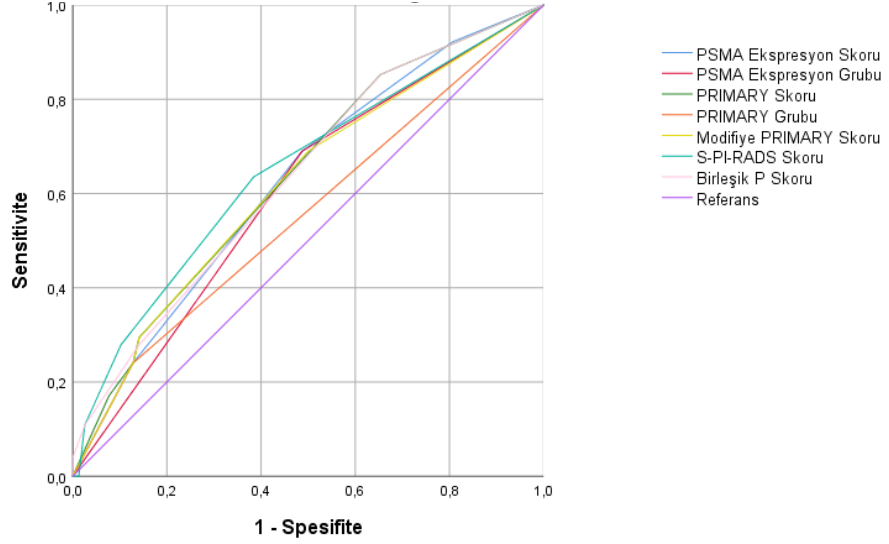
Tablo 48. D’Amico risk gruplarına (düşük–orta vs yüksek) göre ayırıcı değişkenlerin özeti

	Tek Değişkenli Regresyon Analizi (OR; 95% GA; p)	Çok Değişkenli Regresyon Analizi (aOR; 95% GA; p)
PSAD	1,94; 1,09–3,47; 0,025	1,53; 0,90–2,62; 0,117
ADCmin ($\times 10^{-6}$ mm ² /sn)	0,997; 0,995–0,999; 0,001	0,998; 0,996–1,000; 0,03
Lezyon uzun çapı (mm)	1,095; 1,049–1,144; <0,001	1,07; 1,01–1,12; 0,011
PSMA ekspresyon Skoru		
0 vs 1	1,50 [0,64–3,50]; $p=0,349$	
0 vs 2	2,58; 1,06–6,29; $p=0,036$	
0 vs 3	4,65; 1,59–13,58; $p=0,005$	
PSMA ekspresyon Grubu	2,342; 1,310–4,178; 0,004	1,25; 0,64–2,45; 0,515
PRIMARY Skoru		
1 vs 2	1,63; 0,37–7,17; 0,519	
1 vs 3	0,52; 0,05–5,12; 0,579	
1 vs 4	2,04; 0,76–5,44; 0,156	
1 vs 5	5,21; 1,7–15,28; 0,003	
PRIMARY Grubu	2,151; 0,992–4,672; 0,053	
mPRIMARY Skoru		
1 vs 2	0,44; 0,05–4,04; 0,471	
1 vs 3	1,70; 0,73–3,98; 0,220	
1 vs 4	3,02; 1,31–6,99; 0,010	

Tek değişkenli analizlerde PSA yoğunluğu (PSAD) yükseldikçe, ADCmin azaldıkça (ters yönlü), lezyon uzun çapı arttıkça yüksek risk grubunda yer alma olasılığı anlamlı biçimde artmıştır. Kategorik skorlamalarda (PSMA ekspresyon skoru ve PRIMARY/mPRIMARY) da referans düzeylere kıyasla üst düzeylerde artış eğilimi izlenmiştir.

D'Amico yüksek risk grubunda yer alma olasılığını öngören çok değişkenli lojistik regresyon analizine PSAD, ADCmin, lezyon uzun çapı ve PSMA ekspresyon grubu birlikte dahil edildi. Modelde ADCmin düzeyinin artması yüksek riskte yer alma olasılığını hafif ancak anlamlı düzeyde azalttı (OR=0,998; %95 GA: 0,996–1,000; p=0,030). Lezyon uzun çapındaki her 1 mm'lik artışın ise D'Amico yüksek risk grubunda yer alma olasılığını anlamlı olarak artırdığı saptandı (OR=1,07; %95 GA: 1,01–1,12; p=0,011). Buna karşın PSAD (OR=1,53; %95 GA: 0,90–2,62; p=0,117) ve PSMA ekspresyon grubu pozitifliği (OR=1,25; %95 GA: 0,64–2,45; p=0,515) D'Amico yüksek risk sınıflaması ile bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi gösterilemedi.

Grafik 2. D'Amico Düşük–Orta Risk Grubunu Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi



Tablo 49. D'Amico düşük-orta Riskli Hastaları Saptamada PSMA tabanlı skarlama sistemlerinin ROC Eğrisi Analizi ve Tanısal Performans Parametreleri

	AUC	Kesme Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Doğruluk (%)
PSMA Ekspresyon Skoru	0,626	≤ 1	69,0	51,3	75,3	44,4	63,8
PSMA Ekspresyon Grubu	0,601	≤ 1	69,0	51,3	75,3	44,4	63,8
PRIMARY Skoru	0,635	≤ 4	85,3	34,6	74,6	50,0	69,1
PRIMARY Grubu	0,556	≤ 1	24,0	87,2	81,8	33,6	43,5
mPRIMARY Skoru	0,618	≤ 3	69,0	50,0	74,6	43,1	63,3
S-PI-RADS Skoru	0,648	≤ 4	63,6	61,5	81,8	38,3	62,7
Birleşik P Skoru	0,635	≤ 4	85,3	34,6	74,6	50,0	69,1

D'Amico düşük-orta riski ayırt etmeye yönelik yapılan ROC analizinde, değerlendirilen tüm skarlama sistemlerinin sınırlı ancak anlamlı düzeyde ayırt edicilik gösterdiği saptandı. AUC değerleri 0,556 ile 0,648 arasında değişmekte olup, en yüksek ayırt etme gücü S-PI-RADS skorunda (AUC = 0,648) elde edilmiştir.

S-PI-RADS skoru ≤4 eşik değerinde duyarlılık %63,6 ve özgüllük %61,5 olup, düşük-orta risk grubunu ayırt etmede görece dengeli bir performans sundu.

PSMA ekspresyon skoru ve PRIMARY/mPRIMARY skorları ise daha yüksek duyarlılık göstermelerine rağmen özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle yalancı pozitif oranları artmıştır.

Genel olarak, D'Amico düşük-orta risk sınıfının öngörülmesinde S-PI-RADS skorlamasının daha dengeli ayırt edici özellik gösterdiği dikkati çekmektedir.

4.3.2 NCCN Risk Grupları

f/t PSA oranı, medyanları NCCN gruplarında sırasıyla 0,23 (IQR 0,12) (olumlu orta), 0,15 (IQR 0,09) (olumsuz orta), 0,15 (IQR 0,11) (yüksek) ve 0,13 (IQR 0,09) (çok yüksek) bulundu. Gruplar arasında fark anlamlıydı (Kruskal-Wallis H=9,248, sd=3, p=0,026; n=198).

PSAD medyanları, NCCN risk gruplarında sırasıyla 0,13 (IQR 0,06) (olumlu orta), 0,15 (IQR 0,18) (olumsuz orta), 0,20 (IQR 0,24) (yüksek) ve 0,26 (IQR 0,35) (çok yüksek) bulundu. Gruplar arasında fark anlamlıydı (Kruskal-Wallis H=23,096, sd=3, p<0,001; n=207).

Biyopsi doku oranı medyanları, NCCN gruplarında sırasıyla 5,5 (IQR 8,1) (olumlu orta), 20,3 (IQR 25,1) (olumsuz orta), 27,0 (IQR 24,6) (yüksek) ve 38,2 (IQR 38,4) (çok yüksek) bulundu. Gruplar arasında fark anlamlıydı (Kruskal-Wallis H=25,396, sd=3, p<0,001; n=162).

Tablo 50. NCCN risk gruplarında SUV parametrelerinin medyan [IQR] değerleri ve grup karşılaştırmaları (Kruskal-Wallis testi)

RİSK DEĞİŞKEN	Olumlu Orta Medyan [IQR]	Olumsuz Orta Medyan[IQR]	Yüksek Medyan[IQR]	Çok Yüksek Medyan[IQR]	p (Kruskal- Wallis)
SUVmaks	0,00 [5,35]	4,84 [6,14]	7,84 [7,61]	11,99 [15,52]	< 0,001
SUVort	0,00 [2,87]	2,85 [3,62]	4,35 [4,43]	6,43 [8,87]	< 0,001
prostatTV	0,00 [3,42]	1,91 [5,10]	2,15 [3,55]	3,11 [4,06]	0,013
SULmaks	0,00 [4,27]	3,55 [4,58]	6,02 [5,78]	8,55 [12,05]	< 0,001
SULort	0,00 [2,29]	2,14 [2,66]	3,40 [3,50]	5,47 [7,17]	< 0,001
ADCmin ($\times 10^{-6}$ mm ² /sn)	797 [378]	736 [249]	630 [223]	558 [210]	< 0,001
SUVmaks/ADCmin oranı	0,0000 [0,0061]	0,006759 [0,0090]	0,012439 [0,0152]	0,022145 [0,0286]	< 0,001
Lezyon uzun çapı (mm)	7,0 [8]	11,0 [6]	15,0 [9]	17,5 [14]	< 0,001
SULort/parotis	0,0000 [0,14]	0,1197 [0,19]	0,2251 [0,21]	0,3556 [0,52]	< 0,001

NCCN risk grupları karşılaştırıldığında, SUV türevli tüm parametrelerin (SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, prostatTV ve özellikle SULort/parotis oranı başta olmak üzere karaciğer/parotis/gluteus referanslarına oranlanmış SUV ölçütleri ile) medyanları, yüksek risk grubunda belirgin biçimde daha yüksekti (Kruskal–Wallis; $p=0,013$ – $<0,001$). Buna karşılık ADCmin yüksek riskte daha düşüktü ($p<0,001$) ve beklenen ters yönlü ilişkiyi destekledi. Ayrıca lezyon uzun çapı da yüksek risk grubunda anlamlı olarak daha büyüktü ($p<0,001$).

NCCN risk gruplarının ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yapılan analiz sonucunda (a. olumlu orta – olumsuz orta; b. olumlu orta – yüksek; c. olumlu orta – çok yüksek; d. olumsuz orta – yüksek; e. olumsuz orta – çok yüksek; f. yüksek – çok yüksek olacak şekilde.)

f/t PSA oranı için; a ($p=0,050$) ve c ($p=0,016$) anlamlı iken, b ($p=0,058$), d ($p=1,000$), e ($p=1,000$) ve f ($p=1,000$) anlamlı değildi.

PSAD için; b ($p=0,044$), c ($p=0,002$), d ($p=0,031$) ve e ($p<0,001$) grupları arasındaki farklar anlamlı, a ($p=1,000$) ve f ($p=0,715$) grupları arasındaki farklar ise anlamlı değildi.

Biyopsi doku oranı için; a ($p=0,006$), b ($p<0,001$), c ($p<0,001$) ve e ($p=0,050$) anlamlı iken, d ($p=0,900$) ve f ($p=0,875$) anlamlı değildi.

SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, SUVmaks/ADCmin oranı ve lezyon uzun çapı için; b, c, d ve e grupları arasındaki farklar anlamlı, a ve f grupları arasındaki farklar ise anlamlı değildi.

ProstatTV için; c ($p=0,012$) anlamlı iken, a ($p=0,601$), b ($p=0,227$), d ($p=1,000$), e ($p=0,137$) ve f ($p=0,522$) anlamlı değildi.

ADCmin için; c ($p=0,006$), d ($p=0,017$) ve e ($p<0,001$) anlamlı; a ($p=1,000$), b ($p=0,127$) ve f ($p=0,592$) anlamlı değildi.

SULort/parotisSUVort için; b ($p<0,001$), c ($p<0,001$), d ($p<0,001$), e ($p<0,001$) ve f ($p=0,032$) anlamlı; a ($p=0,535$) ise anlamlı değildi.

Tablo 51. NCCN risk grupları ile PSMA ekspresyon Skoru arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Çok yüksek	Total
PSMA ekspresyon Skoru	0	9	20	11	1	41
	1	8	38	26	14	86
	2	0	10	28	17	55
	3	0	1	10	14	25
Total		17	69	75	46	207

PSMA ekspresyon skoru ile NCCN risk grupları arasındaki ilişki, çapraz tablo analizinde anlamlı bulundu (Pearson ki-kare, $p<0,001$). Ayrıca, risk düzeyi arttıkça PSMA ekspresyon skorunun yükseldiği gösterildi (Linear-by-Linear Association, $p<0,001$). Olumlu-orta grupta skor 2–3 hiç izlenmemiş, yüksek PSMA ekspresyon skorları ise yüksek/çok yüksek risk gruplarında yoğunlaşmıştır;

bulgular Linear-by-Linear Association ile saptanan yukarı yönlü trendle uyumludur ($p < 0,001$). Tablo 51'deki dağılım, daha yüksek NCCN riskinin daha yüksek PSMA ekspresyon skorlarıyla birlikte seyrettiğini desteklemektedir.

PSMA ekspresyon skorunun NCCN risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştır ($p=0,196$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir. PSMA ekspresyon skoru 0 referans alındığında; skorun artmasıyla birlikte daha yüksek NCCN risk kategorisinde yer alma olasılığının anlamlı şekilde arttığı görüldü. Skor 1 için bu olasılık 2,65 kat ($p=0,008$), Skor 2 için 10,4 kat ($p < 0,001$) ve Skor 3 için 28,5 kat ($p < 0,001$) artış göstermektedir.

Tablo 52. NCCN risk grupları ile PSMA ekspresyon Grubu arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Çok yüksek	Total
PSMA ekspresyon Grubu	Negatif Skor 0-1	17	58	37	15	127
	Pozitif Skor 2-3	0	11	38	31	80
Total		17	69	75	46	207

PSMA ekspresyon grubu ile NCCN risk sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki bulundu (Pearson ki-kare, $p < 0,001$). Linear-by-linear association testinin anlamlılığı ($p < 0,001$). Ayrıca, olumlu orta risk grubunda pozitif PSMA ekspresyonuna rastlanmamıştır.

PSMA ekspresyon grubunun NCCN risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştır ($p=0,069$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir. PSMA pozitif hastaların daha yüksek NCCN risk kategorilerinde yer alma olasılığı, PSMA negatif hastalara kıyasla yaklaşık 6,9 kat daha fazladır ($OR\approx 6,9$; %95 GA: 3,9–12,4; $p<0,001$).

Tablo 53. NCCN risk grupları ile PRIMARY Skoru arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Çok Yüksek	Total
PRIMARY Skoru	1	6	13	8	1	28
	2	3	7	3	0	13
	3	1	4	3	0	8
	4	7	42	41	22	112
	5	0	3	20	23	46
Total		17	69	75	46	207

PRIMARY skoru dağılımı, NCCN grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (Fisher’in kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$). Ayrıca, risk düzeyi arttıkça PRIMARY skorunun yükseldiği gösterilmiştir (Linear-by-Linear Association $p<0,001$). Adjusted standardized residuals (ASR) incelemesi; olumlu-orta grupta düşük PRIMARY paternlerinin (özellikle 1) beklenenden daha sık, çok yüksek risk grubunda ise yüksek PRIMARY paterninin (5) beklenenden daha sık olduğunu; buna karşılık çok yüksek riskte PRIMARY 1–2’nin, olumlu-orta ve olumsuz-orta gruplarda PRIMARY 5’in beklenenden daha seyrek olduğunu göstermiştir.

PRIMARY skorunun NCCN risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştır ($p=0,500$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir.

Analizde PRIMARY skoru 1 olan hastalar referans kategori olarak alınmıştır. Buna göre, PRIMARY skoru arttıkça, hastaların daha yüksek NCCN risk kategorilerinde yer alma olasılığında kademeli bir artış izlendi. Özellikle PRIMARY 4 düzeyinde, PRIMARY 1'e göre daha yüksek NCCN risk grubunda yer alma olasılığı yaklaşık 3,5 kat artmıştı (OR=3,47; %95 GA: 1,56–7,74; p=0,002). En çarpıcı fark ise PRIMARY 5 grubunda görüldü; bu hastalarda yüksek NCCN risk kategorilerinde yer alma olasılığı, PRIMARY 1'e kıyasla yaklaşık 19 kat daha yüksekti (OR=19,45; %95 GA: 7,40–51,16; p<0,001).

Tablo 54. NCCN risk grupları ile PRIMARY Grubu arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Çok yüksek	Total
PRIMARY Grubu	Negatif	9	20	11	1	41
	Pozitif	8	49	64	45	166
Total		17	69	75	46	207

PRIMARY Grubu ile NCCN risk sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (Pearson ki-kare p<0.001). PRIMARY pozitif (3-5) olan hastalar yüksek ve çok yüksek risk gruplarında anlamlı şekilde daha fazla görülürken; PRIMARY negatif (1-2) olanlar daha çok orta kategoride yer almıştır.

PRIMARY grubunun NCCN risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Negatif PRIMARY grubunun (skor 1–2) referans alındığı modelde pozitif PRIMARY grubunda (skor 3–5) yer almak, daha yüksek NCCN risk kategorilerinde bulunma olasılığını anlamlı şekilde artırmıştır. (OR = 5.27, %95 GA: 2.67–10.39, p < 0.001)

Tablo 55. NCCN risk grupları ile mPRIMARY Skoru arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Çok Yüksek	Total
mPRIMARY Skoru	1	9	20	11	1	41
	2	1	4	3	0	8
	3	7	34	24	14	79
	4	0	11	37	31	79
Total		17	69	75	46	207

mPRIMARY skoru dağılımı, NCCN grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (Pearson ki-kare, $p<0,001$). Ayrıca, risk düzeyi arttıkça mPRIMARY skorunun yükseldiği gösterilmiştir (Linear-by-Linear Association $p<0,001$). ASR incelemesi bulguları destekler niteliktedir: olumlu-orta risk grubunda mPRIMARY skor 1 beklenenden sık; çok yüksek risk grubunda mPRIMARY skor 4 beklenenden siktir. Buna karşılık, çok yüksek risk grubunda mPRIMARY skor 1; olumlu-orta/olumsuz-orta risk gruplarında mPRIMARY skor 4 beklenenden seyrektir.

Modifiye PRIMARY skorunun NCCN risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştır ($p=0,179$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir. mPRIMARY 4 grubunda yer alan hastalarda, mPRIMARY 1 grubuna kıyasla daha yüksek NCCN risk grubunda bulunma olasılığı yaklaşık 13,9 kat artmaktadır. Benzer şekilde, mPRIMARY 3 düzeyinde olmak da NCCN riskinin yaklaşık 2,8 kat artışı ile ilişkilidir.

Tablo 56. NCCN risk grupları ile S-PI-RADS skoru arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Çok Yüksek	Total
S-PI-RADS Skoru	1	0	0	1	0	1
	2	4	11	0	0	15
	3	3	16	8	1	28
	4	8	29	25	6	68
	5	2	13	41	39	95
Total		17	69	75	46	207

S-PI-RADS skoru ile NCCN risk grupları arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Fisher'in kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$). S-PI-RADS skoru arttıkça, olumlu orta gruptan olumsuz orta ve yüksek risk gruplarına doğru belirgin bir kayma olduğu izlenmiştir. En yüksek S-PI-RADS kategorisi olan skor 5'in özellikle yüksek ve çok yüksek risk gruplarında yoğunlaştığı görülmüştür. Buna karşılık S-PI-RADS 2 ve 3 skorları daha çok olumlu ve olumsuz orta risk gruplarında yer almıştır.

S-PI-RADS skorunun NCCN risk gruplarını öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ordinal lojistik regresyon analizi anlamlı bulunmuş ve paralel doğrular varsayımı sağlanmıştır. Ancak bazı S-PI-RADS ve NCCN seviyelerinde hücre frekanslarının düşük olması nedeniyle kategori düzeyindeki katsayılar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (Bu nedenle S-PI-RADS tek değişkenli regresyon analizi tablosunda gösterilmemiştir.)

Tablo 57. NCCN risk grupları ile Birleşik P Skoru arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Çok Yüksek	Total
Birleşik P Skoru	1	1	4	0	0	5
	2	3	5	3	0	11
	3	6	15	9	1	31
	4	7	42	43	22	114
	5	0	3	20	23	46
Total		17	69	75	46	207

Birleşik P skoru dağılımı, NCCN grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (Fisher'ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p < 0,001$). Ayrıca, risk düzeyi arttıkça Birleşik P skorunun yükseldiği gösterilmiştir (Linear-by-Linear Association $p < 0,001$).

Birleşik P skorunun NCCN risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştır ($p = 0,408$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir. Birleşik P skor 4 düzeyinde, skor 1'e göre yüksek NCCN risk grubunda yer alma olasılığı yaklaşık 7,7 kat artmış görünmektedir. En çarpıcı fark ise Birleşik P skor 5 grubunda izlenmiş; bu grupta yer alan hastaların daha yüksek NCCN risk kategorilerinde bulunma olasılığı, skor 1 grubuna kıyasla yaklaşık 43 kat daha yüksektir ($OR \approx 42,9$; %95 GA yaklaşık 6,9–266).

Tablo 58. NCCN Risk Gruplarını Öngören Tek ve Çok Değişkenli Ordinal Lojistik Regresyon Analizleri

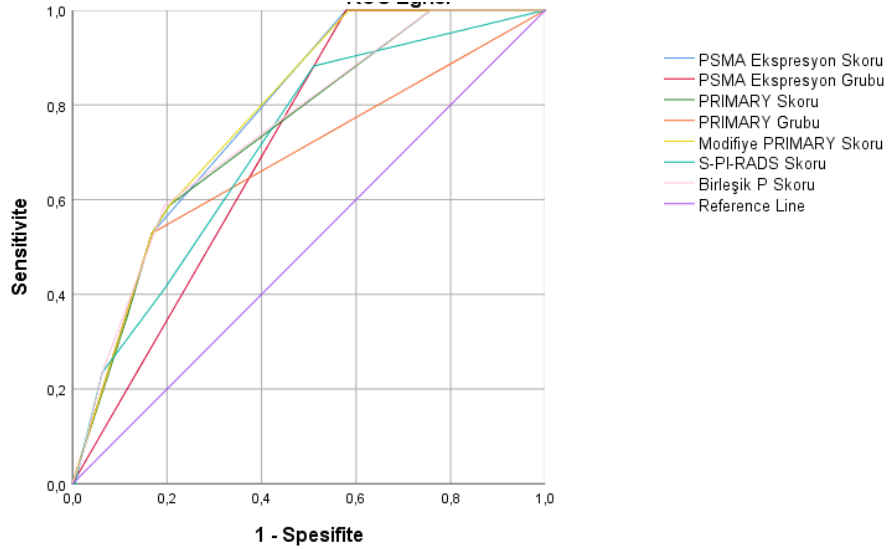
	Tek Değişkenli Regresyon Analizi (OR; 95% GA; p)	Çok Değişkenli Regresyon Analizi (aOR; 95% GA; p)
ADCmin (x10 ⁻⁶ mm ² /sn)	0,996; 0,995-0,998; <0,001	0,998; 0,996-0,999; 0,008
Lezyon uzun çapı (mm)	1,13; 1,09-1,18; 0,001	1,08; 1,04-1,13; 0,001
PSMA ekspresyon Skoru 0 vs 1 0 vs 2 0 vs 3	2,65; 1,29-5,44; 0,008 10,39; 4,56-23,71; <0,001 28,47; 9,96-81,29; <0,001	
PSMA ekspresyon Grubu (negatif [0-1] vs pozitif [2-3])	6,9; 3,9-12,4; <0,001	3,7; 2,0-6,9; 0,001
PRIMARY Skoru 1 vs 2 1 vs 3 1 vs 4 1 vs 5	0,73; 0,21-2,54; 0,619 1,37; 0,31-6,00; 0,678 3,47; 1,56-7,74; 0,002 19,45; 7,40-51,16; <0,001	
PRIMARY Grubu	5,27; 2,67-10,39; < 0,001	
mPRIMARY Skoru 1 vs 2 1 vs 3 1 vs 4	1,53; 0,37-6,37; 0,563 2,85; 1,37-5,92; 0,005 13,88; 6,29-30,70; <0,001	
Birleşik P Skoru 1 vs 2 1 vs 3 1 vs 4 1 vs 5	1,55; 0,20-11,63; 0,672 2,27; 0,37-13,82; 0,375 7,70; 1,35-43,87; 0,021 42,95; 6,93-267,22; <0,001	

NCCN risk sınıflaması ile PSMA ekspresyon durumu, difüzyon özellikleri ve tümör boyutu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Analizde bağımlı değişken olarak dört kategorili NCCN risk grubu, bağımsız değişkenler olarak ise ADCmin, lezyon uzun çapı ve PSMA ekspresyon skoruna göre tanımlanan ikili PSMA durumu (0-1: PSMA negatif; 2-3: PSMA pozitif) modele dahil edilmiştir. Modelin genel uyumu anlamlı bulunmuştur (p<0,001) Paralel çizgiler varsayımı da sağlanmıştır (p=0,271).

Çok değişkenli modelde ADCmin, lezyon uzun çapı ve PSMA ekspresyon durumu NCCN risk sınıflaması ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. ADCmin

için katsayının negatif ve anlamlı olması ($\beta=-0,002$; $p=0,008$), ADCmin değerindeki azalma ile daha yüksek NCCN risk kategorilerinde yer alma olasılığının arttığını göstermektedir (OR=0,998; %95 GA: 0,996–0,999). Lezyon uzun çapındaki her bir birim artış, daha yüksek NCCN risk grubunda yer alma olasılığını yaklaşık %8 oranında artırmaktadır ($\beta=0,077$; OR=1,08; %95 GA: 1,04–1,13; $p<0,001$). PSMA durumu açısından bakıldığında, PSMA pozitif (PSMA ekspresyon skoru 2–3) hastaların daha yüksek NCCN risk kategorilerinde yer alma olasılığı, PSMA negatif (PSMA ekspresyon skoru 0–1) hastalara kıyasla yaklaşık 3,7 kat daha fazla bulunmuştur (OR $\approx$ 3,7; %95 GA: 2,0–6,9; $p<0,001$). Bu sonuçlar, PSMA pozitifliğinin, difüzyon parametreleri ve tümör boyutundan bağımsız olarak NCCN temelli risk sınıflamasının güçlü bir görüntüleme biyobelirteci olduğunu desteklemektedir.

Grafik 3. NCCN olumlu orta Risk Grubunu Ayırt Etmeye Yönelik ROC Analizi



Tablo 59. NCCN Olumlu Orta Riskli Hastaları Saptamada PSMA tabanlı skorlama sistemlerinin ROC Eğrisi Analizi ve Tanısal Performans Parametreleri

	AUC	Kesme Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Doğruluk (%)
PSMA Ekspresyon Skoru	0,780	≤ 1	100	42,1	13,4	100	46,9
PSMA Ekspresyon Grubu	0,711	≤ 1	100	42,1	13,4	100	46,9
PRIMARY Skoru	0,745	≤ 3	58,8	79,5	20,4	95,6	77,8
PRIMARY Grubu	0,680	≤ 1	52,9	83,2	22	95,2	80,7
mPRIMARY Skoru	0,782	≤ 3	100	41,6	13,3	100	46,4
S-PI-RADS Skoru	0,714	≤ 4	88,2	48,9	14,5	97,5	52,7
Birleşik P Skoru	0,750	≤ 3	58,8	80,5	21,2	95,6	78,7

NCCN olumlu–orta risk grubunu ayırt etmeye yönelik yapılan ROC analizinde, incelenen tüm skorlama sistemlerinin belirli düzeyde ayırt edicilik sağladığı görülmüştür. En yüksek AUC değeri mPRIMARY skorunda (AUC=0,782) saptanmış olup, skorlama sistemleri arasında en iyi genel ayırt edici performansı göstermiştir. PRIMARY grubu ise %80,7 doğruluk oranı ile test doğruluğu açısından en yüksek performansa sahip değişken olmuştur.

PSMA ekspresyon skoru ve grubu, düşük özgüllüklerine rağmen %100 duyarlılık göstermeleri nedeniyle pozitif olguları yakalama konusunda güçlü bulunmuştur; ancak bu skorlama sistemlerinin düşük özgüllük değerleri (yaklaşık %42) yalancı pozitif oranını artırmaktadır.

Buna karşılık PRIMARY skoru, PRIMARY grubu ve Birleşik P skoru, duyarlılık ve özgüllük arasında daha dengeli bir performans profili sergilemiş; özellikle PRIMARY skoru ve Birleşik P skoru hem duyarlılık (%58–59) hem özgüllük (%79–81) açısından daha tutarlı bir ayırt edicilik sunmuştur.

Genel olarak bulgular, değerlendirilen skorlama sistemlerinin NCCN olumlu–orta risk grubunu belirlemede klinik olarak kullanılabilir olduğunu, ancak

özellikle mPRIMARY skoru ile PRIMARY grubunun daha güçlü ayırt edici değer sunduğunu göstermektedir.

4.3.3 EAU Risk Grupları

f/t PSA oranı, EAU risk grupları arasında anlamlı olarak farklıydı (Kruskal–Wallis $p=0,013$, analiz $n=198$). Medyan [IQR] değerleri sırasıyla olumlu orta: 0,170 [0,10], olumsuz orta: 0,160 [0,11], yüksek risk: 0,135 [0,09] olup, risk düzeyi arttıkça f/t PSA oranında azalma eğilimi izlendi.

PSAD, EAU risk grupları arasında anlamlı olarak farklıydı (Kruskal–Wallis $p<0,001$). Medyan [IQR] değerleri sırasıyla olumlu orta: 0,130 [0,09], olumsuz orta: 0,205 [0,29], yüksek risk: 0,220 [0,25] olup, risk düzeyi arttıkça PSAD’da artış eğilimi izlendi.

Biyopsi doku oranı, EAU risk grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (Kruskal–Wallis $p=0,011$, analiz $n=162$). Medyan [IQR] değerleri sırasıyla olumlu-orta: 14,4 [24,2], olumsuz-orta: 16,6 [23,7], yüksek risk: 28,25 [27,7] olup, risk düzeyi arttıkça biyopsi doku oranında artış eğilimi izlendi.

Tablo 60. EAU risk gruplarında SUV parametrelerinin medyan [IQR] değerleri ve grup karşılaştırmaları (Kruskal-Wallis testi)

RİSK DEĞİŞKEN	Olumlu Orta Medyan [IQR]	Olumsuz Orta Medyan[IQR]	Yüksek Medyan[IQR]	p (Kruskal- Wallis)
SUVmaks	3,75 [5,46]	5,04 [6,26]	8,335 [8,36]	<0,001
SUVort	2,54 [3,19]	3,06 [3,98]	4,72 [4,85]	<0,001
prostatTV	1,74 [4,98]	1,585 [4,30]	2,63 [3,82]	0,035
SULmaks	2,91 [4,19]	3,615 [4,77]	6,325 [6,37]	<0,001
SULort	1,83 [2,51]	2,205 [2,98]	3,68 [3,90]	<0,001
ADCmin (x10 ⁻⁶ mm ² /sn)	738 [270]	742 [190]	615 [243,5]	<0,001
SUVmaks/ADCmin oranı	0,005736 [0,0084]	0,006954 [0,0097]	0,013656 [0,0183]	<0,001
Lezyon uzun çapı (mm)	9 [7]	10 [5]	15 [8]	<0,001
SULmaks/kcSUVort	0,616 [0,91]	0,747 [1,29]	1,587 [1,70]	<0,001

EAU risk grupları karşılaştırıldığında, SUV türevli tüm parametrelerin (SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, prostatTV ve özellikle SULmaks/kcSUVort başta olmak üzere karaciğer/parotis/gluteus referanslarına oranlanmış ölçütlerin) medyanları yüksek risk grubunda belirgin olarak daha yüksekti (Kruskal–Wallis; p=0,035–<0,001). Buna karşılık ADCmin yüksek riskte daha düşüktü (p<0,001) ve beklenen ters yönlü ilişkiyi destekledi. Ayrıca lezyon uzun çapı da yüksek risk grubunda anlamlı biçimde daha büyüktü (p<0,001).

EAU risk gruplarının ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yapılan analiz sonucunda (a. olumlu orta – olumsuz orta; b. olumlu orta – yüksek; c. olumsuz orta –yüksek olacak şekilde.)

f/t PSA oranı için; b (p=0,010) anlamlı, a (p=0,329) ve c (p=1,000) anlamlı değildi.

PSAD için; a (p=0,023) ve b (p<0,001) grupları arasındaki farklar anlamlı, c (p=0,945) ise anlamlı değildi.

Biyopsi doku oranı için; b ($p=0,010$) anlamlı iken, a ($p=1,000$) ve c ($p=0,580$) anlamlı değildi.

SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, SUVmaks/ADCmin oranı, ADCmin, SULmaks/kcSUVort ve lezyon uzun çapı için; b ve c anlamlı iken, a anlamlı değildi.

ProstatTV için; a ($p=1,000$), b ($p=0,095$) ve c ($p=0,192$) grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 61. EAU risk grupları ile PSMA ekspresyon Skoru arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Total
PSMA ekspresyon Skoru	0	19	7	15	41
	1	29	12	45	86
	2	3	5	47	55
	3	0	0	25	25
Total		51	24	132	207

PSMA ekspresyon skoru ile EAU risk grupları arasındaki ilişki, çapraz tablo analizinde anlamlı bulundu (Pearson ki-kare, $p<0,001$). Ayrıca, risk düzeyi arttıkça PSMA ekspresyon skorunun yükseldiği gösterildi (Linear-by-Linear Association, $p<0,001$). Yapılan ASR analizinde, gruplar arasındaki farkların yönü incelendiğinde, yüksek risk grubunda yüksek PSMA ekspresyon skorlarının beklenenden daha sık, düşük skorların ise beklenenden daha az görüldüğü saptandı. Buna karşılık, orta olumlu risk grubunda düşük PSMA ekspresyon skorları daha sık, yüksek skorlar ise daha seyrek izlendi. Orta olumsuz grupta ise belirgin bir fark gözlenmedi. Bu bulgular, PSMA ekspresyon skoru arttıkça EAU risk düzeyinin de artma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

PSMA ekspresyon skorunun EAU risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds

modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştır ($p=0,733$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir. PSMA ekspresyon skoru 2 düzeyi PSMA ekspresyon skoru 0'a göre EAU yüksek risk grubunda yer alma olasılığını anlamlı olarak artırırken, PSMA ekspresyon skoru 1 düzeyi için artış istatistiksel olarak anlamlı değildi; PSMA ekspresyon skoru 3 düzeyi için ise veri dengesizliği nedeniyle güvenilir OR tahmini yapılamadı.

Tablo 62. EAU risk grupları ile PSMA ekspresyon Grubu arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Total
PSMA ekspresyon Grubu	Negatif	148	19	60	127
	Pozitif	3	5	72	80
Total		51	24	132	207

PSMA ekspresyon grubu ile EAU risk sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki bulundu (Pearson ki-kare, $p < 0.001$). Linear-by-linear association testinin anlamlılığı ($p < 0.001$). PSMA ekspresyon pozitifliğinin daha yüksek EAU risk kategorilerinde görülme olasılığının arttığını desteklemektedir.

PSMA ekspresyon grubunun EAU risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştır ($p=0,304$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir. PSMA pozitif hastaların daha yüksek EAU risk kategorilerinde yer alma olasılığı, PSMA negatif hastalara kıyasla yaklaşık 10,5 kat daha fazladır ($OR \approx 10,47$; %95 GA: 4,65–23,57)

Tablo 63. EAU risk grupları ile PRIMARY Skoru arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Total
PRIMARY Skoru	1	14	4	10	28
	2	5	3	5	13
	3	4	1	3	8
	4	27	15	70	112
	5	1	1	44	46
Total		51	24	132	207

PRIMARY skoru dağılımı, EAU grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (Fisher'in kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p < 0,001$). Ayrıca, risk düzeyi arttıkça PRIMARY skorunun yükseldiği gösterilmiştir (Linear-by-Linear Association $p < 0,001$). ASR incelemesi, yüksek risk grubunda PRIMARY skor 5'in beklenenden daha sık, PRIMARY skor 1'in ise daha seyrek olduğunu; orta olumlu grupta ise bunun tersine PRIMARY skor 1'in görece fazla, PRIMARY skor 5'in görece az olduğunu göstermektedir.

PRIMARY skorunun EAU risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştır ($p = 0,968$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir.

PRIMARY 1 referans kategori olarak alındığında, daha yüksek EAU risk kategorilerinde yer alma olasılığını kademeli olarak artırdığı görülmüştür. PRIMARY 2 ve PRIMARY 3 düzeylerinde yüksek EAU risk grubunda yer alma olasılığı, PRIMARY 1'e kıyasla sırasıyla yaklaşık 1,3 kat ($OR \approx 1,35$) ve 1,0 kat ($OR \approx 1,03$) olup, bu ara kategorilerde artış görece sınırlıdır. Buna karşılık, PRIMARY 4 düzeyinde, PRIMARY 1'e göre daha yüksek EAU risk grubunda bulunma olasılığı yaklaşık 3,1 kat artmıştır ($OR \approx 3,10$). En belirgin fark ise

PRIMARY 5 kategorisinde izlenmiş; bu gruptaki hastaların daha yüksek EAU risk kategorilerinde yer alma olasılığı PRIMARY 1’e göre yaklaşık 41 kat daha fazladır (OR $\approx$ 41,1; %95 GA: 8,4–201,3).

Tablo 64. EAU risk grupları ile PRIMARY Grubu arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Total
PRIMARY Grubu	Negatif	19	7	15	41
	Pozitif	32	17	117	166
Total		51	24	132	207

PRIMARY grubu ile EAU risk sınıflaması arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Pearson ki-kare $p < 0.001$). PRIMARY negatif (skor 1–2) olguların daha çok olumlu orta kategorisinde yer aldığı, PRIMARY pozitif (skor 3–4–5) olguların ise büyük ölçüde yüksek risk grubunda yoğunlaştığı görüldü. Linear-by-linear association testinin anlamlı olması ($p < 0.001$), PRIMARY grubu pozitifliğinin daha yüksek EAU risk kategorilerinde görülme olasılığının arttığını desteklemektedir.

Tablo 65. EAU risk grupları ile mPRIMARY Skoru arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Total
mPRIMARY Skoru	1	19	7	15	41
	2	4	1	3	8
	3	25	11	43	79
	4	3	5	71	79
Total		51	24	132	207

mPRIMARY skoru dağılımı, EAU grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (Fisher’in kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p < 0,001$). Ayrıca, risk düzeyi arttıkça mPRIMARY skorunun yükseldiği gösterilmiştir (Linear-by-Linear Association $p < 0,001$). ASR incelemesi bulguları destekler niteliktedir: olumlu orta risk grubunda mPRIMARY skor 1 beklenenden sık; yüksek risk grubunda mPRIMARY skor 4 beklenenden siktir. Buna karşılık, yüksek risk grubunda

mPRIMARY skor 1; olumlu-orta orta risk gruplarında mPRIMARY skor 4 beklenenden seyrektr. Olumsuz orta grupta belirgin bir sapma izlenmemiştir.

Modifiye PRIMARY skorunun EAU risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştr ($p=0,763$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir.

mPRIMARY 1 referans kategori olarak alındığında, mPRIMARY kategorilerindeki artışın daha yüksek EAU risk düzeylerinde yer alma olasılığını kademeli olarak artırdığı görülmüştür. mPRIMARY 3 grubundaki hastaların yüksek EAU risk grubunda yer alma olasılığı, mPRIMARY 1'e kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksektir. En belirgin fark ise mPRIMARY 4 grubunda izlenmiş; bu sınıfta yer alan hastaların daha yüksek EAU risk kategorilerinde bulunma olasılığı, mPRIMARY 1 grubuna göre yaklaşık 15 kat artmıştır ($OR \approx 15,4$; %95 GA: 6,0–39,6; $p<0,001$).

Tablo 66. EAU risk grupları ile S-PI-RADS Skoru arasındaki ilişki

		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Total
S-PI-RADS Skoru	1	0	0	1	1
	2	8	5	2	15
	3	13	5	10	28
	4	24	8	36	68
	5	6	6	83	95
Total		51	24	132	207

S-PI-RADS skoru ile EAU risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Fisher'ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$). Skor arttıkça hastaların daha yüksek risk kategorilerinde yer alma olasılığı belirgin şekilde artmıştır. Düşük S-PI-RADS skorları (1-2-3) olumlu orta ve olumsuz orta

risk gruplarında daha sık görülürken, yüksek S-PI-RADS skorları (özellikle skor 5) büyük ölçüde yüksek risk kategorisinde yoğunlaşmıştır.

S-PI-RADS skorunun EAU risk gruplarını öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ordinal lojistik regresyon analizi anlamlı bulunmuş ve paralel doğrular varsayımı sağlanmıştır. Ancak bazı S-PI-RADS ve EAU seviyelerinde hücre frekanslarının düşük olması nedeniyle kategori düzeyindeki katsayılar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (Bu nedenle S-PI-RADS tek değişkenli regresyon analizi tablosunda gösterilmemiştir.)

Tablo 67. EAU risk grupları ile Birleşik P Skoru arasındaki ilişki

Birleşik P Skoru		Olumlu Orta	Olumsuz Orta	Yüksek	Total
		1	2	0	5
	2	6	2	3	11
	3	13	5	13	31
	4	28	14	72	114
	5	1	1	44	46
Total		51	24	132	207

Birleşik P skoru dağılımı, EAU grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (Fisher'in kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p < 0,001$). Ayrıca, risk düzeyi arttıkça Birleşik P skorunun yükseldiği gösterilmiştir (Linear-by-Linear Association $p < 0,001$).

Birleşik P skorunun EAU risk sınıflaması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Modelin genel uygunluğu başarılı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca paralel çizgiler varsayımı sağlanmıştır ($p = 0,372$), bu da tüm risk seviyelerinde benzer yönlü bir etki olduğunu göstermektedir. Birleşik P skor 4 düzeyinde, skor 1'e göre yüksek EAU risk grubunda yer alma olasılığı yaklaşık 6,8 kat artmış görünmektedir. En çarpıcı fark ise Birleşik P skor 5 grubunda izlenmiş;

bu grupta yer alan hastaların daha yüksek EAU risk kategorilerinde bulunma olasılığı, skor 1 grubuna kıyasla yaklaşık 90 kat daha yüksektir .

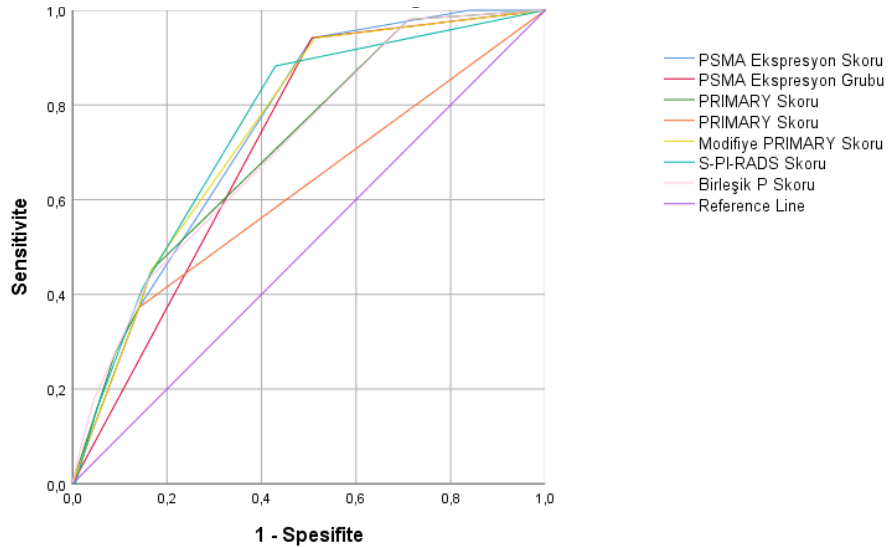
Tablo 68. EAU Risk Gruplarını Öngören Tek ve Çok Değişkenli Ordinal Lojistik Regresyon Analizleri

	Tek Değişkenli Regresyon Analizi (OR; 95% GA; p)	Çok Değişkenli Regresyon Analizi (aOR; 95% GA; p)
ADCmin ($\times 10^{-6}$ mm ² /sn)	0,996; 0,994 – 0,998; <0,001	0,998; 0,996–1,000; 0,081
Lezyon uzun çapı (mm)	1,23; 1,15–1,31; <0,001	1,17; 1,09–1,25; <0,001
PSMA ekspresyon Grubu (negatif [0–1] vs pozitif [2–3])	10,47; 4,65–23,57; <0,001	5,0; 2,1–12,1; <0,001
PRIMARY Skoru 1 vs 2 1 vs 3 1 vs 4 1 vs 5	1,35; 0,39–4,66; 0,637 1,03; 0,23–4,58; 0,965 3,10; 1,39–6,89; 0,006 41,10; 8,40–201,34; <0,001	
mPRIMARY Skoru 1 vs 2 1 vs 3 1 vs 4	0,93; 0,22–3,92; 0,927 1,98; 0,97–4,06; 0,061 15,46; 6,02–39,70; < 0,001	
Birleşik P Skoru 1 vs 2 1 vs 3 1 vs 4 1 vs 5	1,68; 0,19–14,72; 0,640 2,94; 0,41–20,89; 0,281 6,85; 1,04–45,10; 0,045 90,18; 8,72–929,30; < 0,001	

EAU risk sınıflaması ile PSMA ekspresyon durumu, difüzyon özellikleri ve tümör boyutu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ordinal lojistik regresyon analizi (proportional odds modeli) uygulanmıştır. Analizde bağımlı değişken olarak üç kategorili EAU risk grubu, bağımsız değişkenler olarak ise ADCmin, lezyon uzun çapı ve PSMA ekspresyon skoruna göre tanımlanan ikili PSMA durumu (0–1: PSMA negatif; 2–3:PSMA pozitif) modele dahil edilmiştir. Modelin genel uyumu anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) Paralel çizgiler varsayımı da sağlanmıştır ($p=0,306$).

Çok değişkenli modelde lezyon uzun çapı ve PSMA ekspresyon durumu EAU risk sınıflaması ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Lezyon uzun çapı için katsayının pozitif ve anlamlı olması ($\beta=0,154$; $p<0,001$), lezyon boyutundaki her bir birim artışın daha yüksek EAU risk kategorilerinde yer alma olasılığını yaklaşık %17 oranında artırdığını göstermektedir (OR=1,17; %95 GA: 1,09–1,25). ADCmin'deki azalma daha yüksek EAU riski ile ilişkili bir eğilim gösterse de ($\beta=-0,002$; $p=0,081$), bu ilişkinin çok değişkenli modelde sınırda istatistiksel anlamlılık düzeyinde olduğu görülmüştür. PSMA durumu açısından bakıldığında, PSMA pozitif (PSMA ekspresyon skoru 2–3) hastaların daha yüksek EAU risk kategorilerinde yer alma olasılığı, PSMA negatif (PSMA ekspresyon skoru 0–1) hastalara kıyasla yaklaşık 5 kat daha fazla bulunmuştur (OR $\approx$ 5,0; %95 GA: 2,1–12,1; $p<0,001$). Bu bulgular, PSMA pozitifliğinin, tümör boyutu ve difüzyon özelliklerinden bağımsız olarak EAU riskinin güçlü bir görüntüleme biyobelirteci olduğunu desteklemektedir.

Grafik 4. EAU Olumlu Orta Risk Grubunu Ayırt Etmede Skorlama Sistemlerinin ROC Eğrileri



Tablo 69. EAU Olumlu Orta Riskli Hastaları Saptamada PSMA tabanlı skorlama sistemlerinin ROC Eğrisi Analizi ve Tanısal Performans Parametreleri

	AUC	Kesme Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Doğruluk (%)
PSMA Ekspresyon Skoru	0,750	≤ 1	94,1	49,4	31,8	97,1	59,4
PSMA Ekspresyon Grubu	0,717	≤ 1	94,1	49,4	31,8	97,1	59,4
PRIMARY Skoru	0,715	≤ 3	45,1	83,3	39,1	86,5	74,4
PRIMARY Grubu	0,616	≤ 1	37,3	85,9	38,5	85,2	75,4
mPRIMARY Skoru	0,751	≤ 3	94,1	48,7	31,5	97,0	58,9
S-PI-RADS Skoru	0,750	≤ 4	88,2	57,1	40,1	93,7	64,7
Birleşik P Skoru	0,714	≤ 3	43,1	84,0	38,6	86,1	74,4

EAU olumlu orta risk grubunu ayırt etmeye yönelik yapılan ROC analizinde, değerlendirilen tüm skorlama sistemlerinin belirli düzeyde ayırt ediciliğe sahip olduğu görüldü. En yüksek AUC değerleri mPRIMARY skoru (AUC = 0,751), PSMA ekspresyon skoru (AUC = 0,750) ve S-PI-RADS skoru (AUC = 0,750) için saptanarak bu üç değişkenin genel ayırt edicilik açısından öne çıktığı belirlendi. Bununla birlikte, PRIMARY skoru ve grubu, %75,4 doğruluk oranı ile test doğruluğu bakımından en yüksek performansı gösteren skorlama sistemleri oldu.

PSMA ekspresyon skoru, mPRIMARY skoru ve S-PI-RADS skoru nispeten düşük özgüllük düzeylerine rağmen $\geq$ %88 duyarlılık oranları ile pozitif olguları yakalamada güçlü performans sergiledi. Bu yüksek duyarlılık profili yalancı negatif oranını azaltırken, özgüllüğün daha düşük olması beklenen şekilde yalancı pozitif oranlarını artırdı.

Buna karşılık PRIMARY skoru, PRIMARY grubu ve Birleşik P skoru, duyarlılık ve özgüllük arasında daha dengeli bir dağılım göstererek klinik açıdan daha tutarlı bir tanısal performans ortaya koydu. PRIMARY grubunun

özgüllüğünün (%85,9) yüksek olması, özellikle pozitif olguların aşırı sınıflandırılmasını engellemesi açısından önemli bir avantaj sundu.

Genel olarak bu bulgular, PSMA PET/MR temelli skorlama sistemlerinin EAU olumlu orta risk grubundaki hastaların saptanmasında kullanılabilir olduğunu; özellikle S-PI-RADS, mPRIMARY skorunun ve PSMA ekspresyon skor/grubunun bu risk kategorisini ayırt etmede daha güçlü tanısal performans sunduğunu göstermektedir.

4.4 PRIMARY Skor 4 için Alt grup Analizleri

PRIMARY 4 grubu PSMA ekspresyon skorlarına göre ikiye ayrıldı: PSMA ekspresyon skoru 0-1 olanlar 4a olarak, 2-3 olanlar 4b olarak adlandırılmıştı. 112 hasta PRIMARY 4 olup, 79 hasta (%70,5) 4a; 33 hasta (%29,5) 4b idi.

PRIMARY 4 alt grubunda yapılan karşılaştırmada, pozitif kor oranı 4b’de daha yüksekti (medyan 80 [IQR 26] vs 60 [35]; $p=0,048$). ADCmin değerleri 4b’de daha düşüktü (medyan 591 [193,5] vs 670 [266]; $p=0,008$). Lezyon uzun çapı ise 4b’de daha büyüktü (medyan 15 mm [7] vs 12 mm [7]; $p=0,004$). Tüm p-değerleri Mann–Whitney U testine göredir.

PRIMARY 4 alt grubu klinik risk sınıflamalarına göre değerlendirildiğinde;

4a-4b dağılımı ile D’Amico risk grupları arasındaki ilişki anlamlı değildir. ($p=0.926$)

4a-4b dağılımı, NCCN grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi (Fisher’in kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p=0,033$). ASR incelemesinde farkı en çok

“yüksek risk” kategorisi oluşturmaktadır: bu sınıfta 4b beklenenden daha sık, 4a ise daha seyrek.

4a-4b dağılımı, EAU grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,010$). ASR incelemesine göre farkı özellikle yüksek risk kategorisi oluşturmaktadır: bu sınıfta 4b beklenenden daha sık, 4a ise daha seyrek; buna karşılık orta olumlu grupta 4a beklenenden daha sık, 4b daha seyrek (orta olumsuz grupta belirgin sapma yok).

PRIMARY skor 4 içinde PSMA ekspresyonunun daha yüksek olduğu 4b alt grubu, daha yüksek pozitif kor oranı, daha düşük ADCmin ve daha büyük lezyon uzun çapı ile karakterize olup; NCCN ve EAU açısından daha yüksek risk kategorileri ile uyumlu bir dağılım göstermektedir.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ADCmin ve lezyon uzun çapının 4b grubunda yer alma ile anlamlı ilişkili olduğu görüldü. Buna göre ADCmin için olasılık oranı (OR) 0,996 ($p=0,006$) olup, ADCmin değerindeki azalma 4b grubunda yer alma olasılığının arttığına işaret etmektedir. Lezyon uzun çapı için OR 1,11 ($p=0,006$) bulunarak, lezyon uzunluğundaki her 1 birim artışın 4b grubunda yer alma olasılığını yaklaşık %11 oranında artırdığı gözlemlendi. Pozitif kor oranı için tek değişkenli analizde OR 1,022 ($p=0,052$) olup, 4b lehine sınırda anlamlı bir eğilim saptandı.

Üç değişkenin birlikte değerlendirildiği çok değişkenli modelde ise pozitif kor oranı (OR=1,020; $p=0,103$), ADCmin (OR=0,997; $p=0,090$) ve lezyon uzun çapı (OR=1,076; $p=0,094$) yalnızca eğilim düzeyinde ilişkili bulunmuş, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bu sonuçlar, ADCmin’in düşmesi ile lezyon

uzunluğu ve pozitif kor oranının artmasının daha yüksek PSMA ekspresyonu (4b) ile ilişkili olduğunu düşündürmekle birlikte, sınırlı örneklem büyüklüğü ve olası değişkenler arası korelasyon nedeniyle bu parametreler çok değişkenli modelde bağımsız prediktör olarak doğrulanamamıştır.

4.5 Aktif İzleme Uygun Hasta Grubunda Analizler

Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde aktif izleme aday olabilecek hastalar değerlendirildi. PASS kriterlerine göre olguların % 7,7'si (16/ 207); PRIAS kriterlerine göre % 15,9'u (33/ 207) aktif izleme uygundu.

4.5.1 PASS Kriterlerine Göre

Tablo 70. PASS kriterlerine göre aktif izlem uygunluğu ile PSMA PET/MR bulgularının karşılaştırılması

Değişken	Aİ uygun değil Medyan [IQR]	Aİ uygun Medyan [IQR]	p (MWU, iki yönlü)
SUVmaks	6,33 [7,18]	0,00 [4,47]	< 0,001
SUVort	3,90 [3,93]	0,00 [2,76]	< 0,001
prostatTV	2,63 [4,09]	0,00 [2,49]	0,002
SULmaks	4,96 [5,14]	0,00 [3,23]	< 0,001
SULort	3,02 [3,50]	0,00 [1,95]	<0,001
ADCmin ($\times 10^{-6}$ mm ² /sn)	654,0 [221,0]	801,5 [486,5]	0,020
SUVmaks/ADCmin oranı	0,00977 [0,0149]	0,00000 [0,0059]	<0,001
Lezyon uzun çapı (mm)	14,0 [8]	7,5 [8]	<0,001
SUVmaks/kcSUVort	1,5788 [1,90]	0,0000 [0,71]	<0,001

Tablo 71. PSMA Ekspresyon Skoru ile PASS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
PSMA ekspresyon Skoru	0	31	10	41
	1	80	6	86
	2	55	0	55
	3	25	0	25
Total		191	16	207

PASS kriterlerine göre Aİ uygunluğu, PSMA ekspresyon skoruyla ters yönde ilişkilidir; PSMA ekspresyon skoru 0’da PASS kriterlerine göre aktif izleme uygun olgu oranı %24,4 iken PSMA ekspresyon skoru 2 ve 3’te hiç PASS kriterlerine göre aktif izleme uygun olgu saptanmadı (Fisher’ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$).

Tablo 72.PSMA Ekspresyon Grubu ile PASS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
PSMA ekspresyon Grubu	Negatif (0-1)	111	16	127
	Pozitif (2-3)	80	0	80
Total		191	16	207

PASS kriterlerine göre Aİ uygunluğu, PSMA ekspresyon grubuyla ters yönde ilişkilidir; Negatif grupta PASS kriterlerine göre aktif izleme uygun olgu oranı %12,6 iken pozitif grupta hiç PASS kriterlerine göre aktif izleme uygun olgu saptanmamıştır. (Fisher’ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$).

Tablo 73.PRIMARY skoru ile PASS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
PRIMARY skoru	1	20	8	28
	2	11	2	13
	3	7	1	8
	4	107	5	112
	5	46	0	46
Total		191	16	207

PASS kriterlerine göre Aİ uygunluğu, PRIMARY skoruyla ters yönde ilişkilidir. (Fisher’ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$). ASR incelemesinde PRIMARY skor 1’de PASS kriterlerine göre aktif izleme uygunluk beklenenden yüksektir, PRIMARY skor 5’te ise hiç PASS kriterlerine göre aktif izleme uygun olgu saptanmamıştır.

Tablo 74. PRIMARY Grubu ile PASS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
PRIMARY Grubu	Negatif (1-2)	31	10	41
	Pozitif (3-5)	160	6	166
Total		191	16	207

PASS kriterlerine göre Aİ uygunluğu, PRIMARY grubuyla ters yönde ilişkilidir. (Fisher'ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$). Negatif PRIMARY grubunda (skor 1-2) aktif izleme için uygun hastalar anlamlı derecede daha yüksek oranda temsil edilirken, pozitif PRIMARY grubunda (skor 3-5) aktif izleme uygunluk olasılığının belirgin biçimde azaldığı dikkat çekmektedir.

Tablo 75. mPRIMARY Grubu ile PASS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

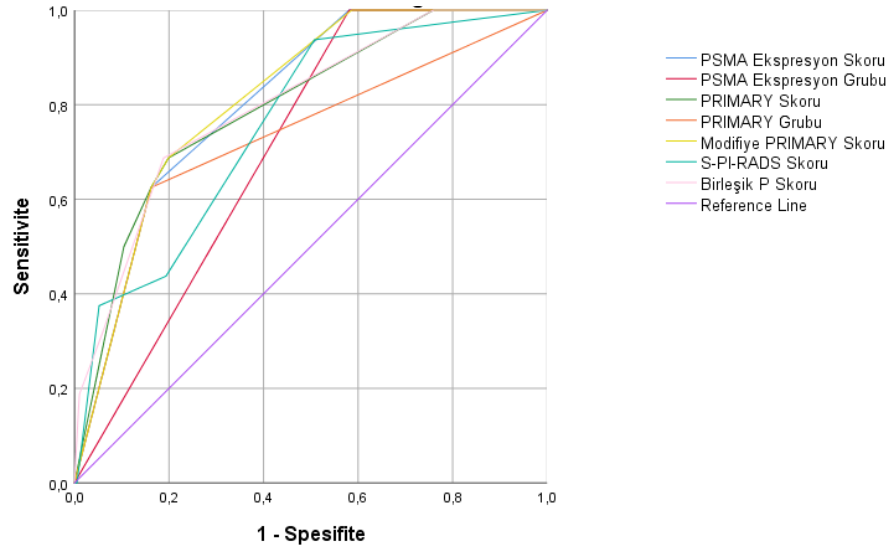
		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
mPRIMARY skoru	1	31	10	41
	2	7	1	8
	3	74	5	79
	4	79	0	79
Total		191	16	207

PASS kriterlerine göre Aİ uygunluğu, mPRIMARY skoruyla ters yönde ilişkilidir. (Fisher'ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$). ASR incelemesinde mPRIMARY 1 grubunda PASS kriterlerine göre aktif izleme uygunluk beklenenden fazlaydı, mPRIMARY 4 grubunda ise aktif izlemeye uygun hiçbir hastanın yer almaması istatistiksel olarak anlamlı negatif sapma ile ilişkilidir.

PASS kriterlerine göre aktif izlem için uygun olguların RP patolojisinde pT2 oranı daha yüksektir (%81,3; 13/16) ve pT3 oranı daha düşüktür (%18,8; 3/16); buna karşın PASS kriterlerine göre aktif izlem için uygun olmayan grupta pT2 %44,5 (85/191), pT3 %55,5 (106/191) saptanmıştır. Değişkenler arasında anlamlı ilişki vardır (Pearson ki-kare $p=0,005$). ASR incelemesi, PASS kriterlerine göre

aktif izleme uygun grupta pT2 fazlalığını (ASR=+2,8) ve pT3 eksikliğini (ASR=-2,8) doğrulamaktadır.

Grafik 5. PASS Kriterlerine Göre Aİ Uygunluğunun ROC Analizi



Tablo 76. PASS kriterlerine göre aktif izleme uygun hastaları ayırt etmede PSMA tabanlı skorlamaların ROC analizi ve tanısal performans parametreleri

	AUC	Kesme Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Doğruluk (%)
PSMA Ekspresyon Skoru	0,810	≤ 0	62,5	83,8	39,0	93,4	81,2
PSMA Ekspresyon Grubu	0,709	≤ 1	100	41,9	12,4	100	46,4
PRIMARY Skoru	0,796	≤ 1	50,0	89,5	43,8	91,8	85,5
PRIMARY Grubu	0,731	≤ 1	62,5	83,8	39,0	93,4	81,2
mPRIMARY Skoru	0,815	≤ 3	100	41,4	12,3	100	46,1
S-PI-RADS Skoru	0,759	≤ 4	93,8	49,2	13,4	98,9	52,6
Birleşik P Skoru	0,801	≤ 3	68,8	81,2	35,0	94,3	79,2

PASS kriterlerine göre Aİ'ye uygun olan hastaları ayırt etmeye yönelik yapılan ROC analizinde, değerlendirilen tüm skorlama sistemlerinin belirli düzeyde ayırt edicilik sağladığı, ancak özellikle PSMA ekspresyon skoru (AUC = 0,810) ve mPRIMARY (AUC = 0,815) skorunun daha güçlü performans sergilediği görülmüştür.

PSMA ekspresyon skoru, ≤ 0 kesme değeri ile hem özgüllüğü (%83,8) hem de duyarlılığı (%62,5) dengeleyen ve %81,2 doğruluk sağlayan en dengeli test olarak öne çıkmıştır. PRIMARY skoru da yüksek özgüllük (%89,5) ve yüksek doğruluk (%85,5) düzeyi ile klinik olarak güçlü bir performans göstermiştir.

Buna karşılık PSMA ekspresyon grubu, mPRIMARY skoru ve S-PI-RADS skoru çok yüksek duyarlılık (≥ 93) göstermelerine rağmen düşük özgüllük değerleri (%41–49) nedeniyle daha fazla yalancı pozitif üretmekte ve genel doğruluk oranları düşmektedir.

Aktif İzlem (AI) kararı verilirken karşılaşılan en kritik klinik risk, agresif bir tümörün düşük riskli olarak sınıflandırılması sonucunda hastanın ihtiyaç duyduğu tedaviyi alamamasıdır (yetersiz tedavi). Bu nedenle, çalışmamızda mPRIMARY skoru için kesme değeri belirlenirken, AI'ye uygun olmayan hastaların hatalı şekilde sürece dahil edilmesini önlemek amacıyla yüksek özgüllük (spesifite) stratejisi benimsenmiştir. $mPRIMARY \leq 1$ kesme değeri temel alındığında; testin özgüllüğü %83,8, duyarlılığı %62,5 ve genel doğruluğu %82,1 olarak hesaplanmıştır. mPRIMARY skorunun 1 olarak alınması, yüksek özgüllük sayesinde AI için uygun olmayan hastaları büyük bir doğrulukla dışlayabilmektedir; ancak nispeten düşük duyarlılık nedeniyle aslında uygun olabilecek bazı hastaların gözden kaçmasına yol açabilmektedir. Onkolojik riskler ve hasta güvenliği göz önüne alındığında; uygun olmayan bir hastanın takibe alınmasındansa, AI'ye uygun bir hastanın tedaviye (cerrahi/radyoterapi) yönlendirilmesi klinik olarak daha kabul edilebilir olarak değerlendirilmiştir.

Genel olarak bulgular, Aİ'e uygun hastaların ayırt edilmesinde özellikle PSMA ekspresyon skoru, PRIMARY skoru ve Birleşik P skorunun klinik olarak kullanılabilir olduğuna işaret etmektedir. Bu üç skor hem duyarlılık hem özgüllük arasındaki dengeyle öne çıkarken, PSMA ekspresyon grubu, mPRIMARY skoru ve S-PI-RADS skoru daha yüksek duyarlılık pahasına düşük özgüllük profili sergilemiştir.

4.5.2 PRIAS Kriterlerine Göre

Tablo 77. PRIAS kriterlerine göre aktif izlem uygunluğu ile PSMA PET/MR bulgularının karşılaştırılması

Değişken	Aİ uygun değil Medyan [IQR]	Aİ uygun Medyan [IQR]	p (MWU, iki yönlü)
SUVmaks	7,01 [7,48]	3,34 [5,21]	< 0,001
SUVort	4,01 [4,31]	2,22 [3,07]	< 0,001
prostatTV	2,64 [3,87]	0,40 [4,27]	0,004
SULmaks	5,47 [5,89]	2,33 [4,03]	< 0,001
SULort	3,09 [3,51]	1,73 [2,30]	<0,001
ADCmin ($\times 10^{-6}$ mm ² /sn)	642 [220,75]	795 [339,50]	<0,001
SUVmaks/ADCmin oranı	0,010468 [0,0153]	0,004340 [0,0064]	<0,001
Lezyon uzun çapı (mm)	14,0 [8]	8,0 [6]	<0,001
SUVmaks/kcSUVort	1,6644 [1,92]	0,6101 [0,93]	<0,001

Tablo 78. PSMA Ekspresyon Skoru ile PRIAS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
PSMA ekspresyon Skoru	0	26	15	41
	1	69	17	86
	2	54	1	55
	3	25	0	25
Total		174	33	207

PRIAS kriterlerine göre aktif izlem uygunluğu, PSMA ekspresyon skoru ile ters yönde ilişkilidir. PSMA ekspresyon skoru 0 olan olgularda PRIAS kriterlerine göre aktif izlem için uygunluk oranı %36,6 iken, skor 2 olanlarda bu oran %1,8,

skor 3 olanlarda ise %0 olarak saptanmıştır. Bu bulguya göre PSMA ekspresyon skoru arttıkça aktif izlem için uygunluk anlamlı biçimde azalmaktadır (Pearson ki-kare $p<0,001$; Linear-by-Linear Association, $p<0,001$).

Tablo 79. PSMA Ekspresyon Grubu ile PRIAS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
PSMA ekspresyon Grubu	Negatif (0-1)	95	32	127
	Pozitif (2-3)	79	1	80
Total		174	33	207

PRIAS kriterlerine göre Aİ uygunluğu, PSMA ekspresyon grubuyla ters yönde ilişkilidir; Negatif grupta PASS kriterlerine göre aktif izleme uygun olgu oranı %25,1 iken pozitif grupta sadece bir hasta PRIAS kriterlerine göre aktif izleme uygun saptanmıştır. (Pearson ki-kare $p<0,001$).

Tablo 80. PRIMARY Skoru ile PRIAS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
PRIMARY skoru	1	18	10	28
	2	8	5	13
	3	6	2	8
	4	97	15	112
	5	45	1	46
Total		174	33	207

PRIAS kriterlerine göre Aİ uygunluğu, PRIMARY skoruyla ters yönde ilişkilidir. (Fisher'ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$). ASR incelemesi sonucunda, PRIMARY skoru 1 olan olgularda PRIAS kriterlerine göre aktif izlem uygunluğu beklenenden anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (ASR=+3,1). Buna karşılık, PRIMARY skoru 5 olan olgularda aktif izlem uygunluğu beklenenden belirgin derecede düşük bulunmuştur (ASR=-2,9).

Tablo 81. PRIMARY grubu ile PRIAS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
PRIMARY Grubu	Negatif (1-2)	26	15	41
	Pozitif (3-5)	148	18	166
Total		174	33	207

PRIAS kriterlerine göre Aİ uygunluğu, PRIMARY grubuyla ters yönde ilişkilidir. (Pearson ki-kare $p<0,001$). Negatif PRIMARY grubunda (skor 1-2) aktif izleme için uygun hastalar anlamlı derecede daha yüksek oranda temsil edilirken, pozitif PRIMARY grubunda (skor 3-5) aktif izleme uygunluk olasılığının belirgin biçimde azaldığı dikkat çekmektedir. (sırasıyla %36,5 ve %10,8) Negatif PRIMARY grubunda (1-2) PRIAS kriterlerine göre aktif izleme uygun olma olasılığının anlamlı derecede arttığı; buna karşın pozitif PRIMARY grubunda (3-5) aktif izleme uygunluk olasılığının belirgin biçimde azaldığı dikkati çekmektedir.

Tablo 82. mPRIMARY skoru ile PRIAS kriterlerine göre Aİ Uygunluğu Arasındaki İlişki

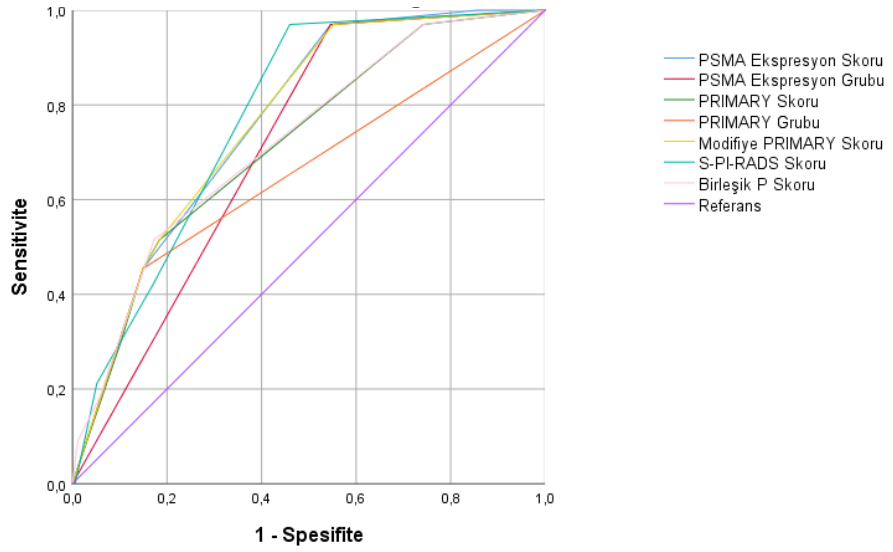
		Aİ uygun değil	Aİ uygun	Total
mPRIMARY skoru	1	26	15	41
	2	6	2	8
	3	64	15	79
	4	78	1	79
Total		174	33	207

PRIAS kriterlerine göre Aİ uygunluğu, mPRIMARY skoruyla ters yönde ilişkilidir (Pearson ki-kare $p<0,001$). ASR incelemesinde mPRIMARY 1 grubunda PASS kriterlerine göre aktif izleme uygunluk beklenenden fazlaydı, mPRIMARY 4 grubunda ise aktif izleme uygun sadece 1 hastanın olması istatistiksel olarak anlamlı negatif sapma ile ilişkilidir.

PRIAS kriterlerine göre Aİ uygun olguların RP patolojisinde pT2 oranı daha yüksektir (%63,6, 21/33) ve pT3 oranı daha düşüktür (%36,4, 12/33); buna karşın

PRIAS kriterlerine göre Aİ'ye uygun olmayan grupta pT2 %44,3 (77/174), pT3 %55,7 (97/174) bulunmuştur. İki değişken arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Pearson ki-kare $p=0,041$). Bu ilişki PRIAS kriterlerine göre Aİ'ye uygun grupta pT2 fazlalığı lehinedir.

Grafik 6. PRIAS Kriterlerine Göre Aİ Uygunluğunun ROC Analizi



Tablo 83. PRIAS kriterlerine göre aktif izleme uygun hastaları ayırt etmede PSMA tabanlı skorlamaların ROC analizi ve tanısal performans parametreleri

	AUC	Kesme Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Doğruluk (%)
PSMA Ekspresyon Skoru	0,766	≤ 0	45,5	85,1	37,0	89,9	79,2
PSMA Ekspresyon Grubu	0,712	≤ 1	97,0	45,4	26,7	98,7	52,2
PRIMARY Skoru	0,718	≤ 4	97,0	25,9	22,7	97,9	33,8
PRIMARY Grubu	0,653	≤ 1	45,5	85,1	37,0	89,9	79,2
mPRIMARY Skoru	0,765	≤ 3	97,0	44,8	26,3	98,7	51,7
S-PI-RADS Skoru	0,776	≤ 4	97,0	54,0	28,6	98,9	60,9
Birleşik P Skoru	0,724	≤ 4	97,0	25,9	22,7	97,9	33,8

PRIAS kriterlerine göre aktif izlem için uygun hastaları ayırt etmede yapılan ROC analizinde, değerlendirilen tüm PSMA PET/MR temelli skorlama sistemlerinin belirli düzeyde ayırt edicilik sağladığı görülmüştür. En yüksek AUC

değerleri S-PI-RADS skoru (AUC = 0,776), PSMA ekspresyon skoru (AUC = 0,766) ve mPRIMARY skoru (AUC = 0,765) için saptanmış olup, bu üç değişken aktif izlem uygunluğunu öngörmede en güçlü performansı göstermiştir.

PSMA ekspresyon skoru (≤ 0) ve PRIMARY grubu (≤ 1), yüksek özgüllük düzeyleri (%85,1) sayesinde yalancı pozitif oranını sınırlayan skorlar olarak öne çıkmıştır. Bu iki skorun doğruluk oranları %79,2 olup klinik karar destek açısından güçlü bir denge sunmaktadır.

Öte yandan S-PI-RADS skoru (≤ 4), mPRIMARY (≤ 3) ve PSMA ekspresyon grubu (≤ 1) çok yüksek duyarlılık (≥ 97) göstermiş, bu durum PRIAS'a uygun hastaların büyük kısmının doğru şekilde tanımlandığını göstermiştir. Ancak bu yüksek duyarlılık özgüllük pahasına gerçekleşmiş ve PPV değerlerinin görece düşük (%22–29) kalmasına yol açmıştır.

PRIMARY skoru (≤ 4) ve Birleşik P skoru (≤ 4) ise yüksek duyarlılık profiline rağmen düşük özgüllük (%25,9) ve düşük doğruluk (%33,8) nedeniyle daha sınırlı bir ayırt edicilik performansı sergilemiştir.

Aktif İzlem (Aİ) kararı verilirken karşılaşılan en kritik klinik risk, agresif bir tümörün düşük riskli olarak sınıflandırılması sonucunda hastanın ihtiyaç duyduğu tedaviyi alamamasıdır (yetersiz tedavi). Bu nedenle, çalışmamızda mPRIMARY skoru için kesme değeri belirlenirken, Aİ'ye uygun olmayan hastaların hatalı şekilde sürece dahil edilmesini önlemek amacıyla yüksek özgüllük (spesifite) stratejisi benimsenmiştir. $mPRIMARY \leq 1$ kesme değeri temel alındığında; testin özgüllüğü %85,1, duyarlılığı %45,5 ve genel doğruluğu %78,7 olarak hesaplanmıştır. mPRIMARY skorunun 1 olarak alınması, yüksek özgüllük

sayesinde AI için uygun olmayan hastaları büyük bir doğrulukla dışlayabilmektedir; ancak nispeten düşük duyarlılık nedeniyle aslında uygun olabilecek bazı hastaların gözden kaçmasına yol açabilmektedir. Onkolojik riskler ve hasta güvenliği göz önüne alındığında; uygun olmayan bir hastanın takibe alınmasındansa, AI'ye uygun bir hastanın tedaviye (cerrahi/radyoterapi) yönlendirilmesi klinik olarak daha kabul edilebilir olarak değerlendirilmiştir.

Genel olarak bu bulgular, PRIAS kriterlerine göre aktif izlem uygunluğunun değerlendirilmesinde özellikle S-PI-RADS skoru, PSMA ekspresyon skoru, PRIMARY grubu ve mPRIMARY skorunun klinik olarak daha uygulanabilir ve dengeli tanısal performans sunduğunu göstermektedir.

4.6 PK'nın Lokal Değerlendirilmesi

4.6.1 T evresi

Tablo 84. Radikal prostatektomi sonrası pT evresi ile tanı anındaki miT evresi arasındaki ilişki

		pT2	pT3	Total
miT evresi	miT0	26	15	41
	miT2	42	26	68
	miT3	30	68	98
Total		98	109	207

pT3a ve pT3b birlikte pT3; miT3a ve miT3b birlikte miT3 olarak değerlendirildiğinde, RP patolojisinde T evresi ile miT dağılımı arasında anlamlı ilişki saptandı (Pearson ki-kare $p < 0,001$). pT2 olgularında miT0 (%25,5) ve miT2

(%43,9) oranları daha yüksekken, pT3 olgularında miT3 baskındı (%62,4). ASR incelemesi de bu paterni destekledi (pT2’de miT0 ve miT2 beklenenden fazla; pT3’te miT3 beklenenden fazla)

4.6.2 Ekstraprostatik Yayılımın Değerlendirilmesi

Tablo 85. PSMA-PET/MR bulgularına göre ekstraprostatik yayılım (EPE) değerlendirmesinin, radikal prostatektomi sonrası patolojik EPE ile karşılaştırılması.

		Patolojik EPE yok	Patolojik EPE var	Total
PSMA PET/MR	EPE yok	75	43	118
	EPE var	32	57	89
Total		107	100	207

PSMA PET/MR’da ekstraprostatik yayılım (EPE) bulgusu ile radikal prostatektomi (RP) patolojisinde EPE varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Pearson ki-kare $p=0,001$). PSMA PET/MR ile patolojik EPE arasındaki tanısal uyum incelendiğinde, görüntülemeye EPE saptanan olguların %64,0’ında (57/89) patolojik EPE varlığı doğrulanmıştır. Buna karşın, PSMA PET/MR’da EPE saptanmayan olguların %63,6’sında (75/118) patolojik EPE negatif bulunmuştur. PSMA PET/MR ile histopatoloji arasındaki uyum Cohen kappa katsayısı kullanılarak analiz edilmiş ve $\kappa=0,272$ ($p<0,001$) olarak saptanmıştır; bu değer, yöntemler arasında sınırlı düzeyde uyuma işaret etmektedir.

RP patolojisinde EPE var/yok değerlendirmesi altın standart kabul edilerek, PSMA PET/MR’de EPE varlığının patolojik EPE’yi öngörmedeki değeri lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Modelde referans kategori PSMA PET/MR’de EPE saptanmayan olgular olacak şekilde tanımlandığında, PSMA PET/MR’da EPE varlığı patolojik EPE ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (OR=3,107; $p<0,001$).

Buna göre, PSMA PET/MR’da EPE saptanan hastalarda patolojik EPE görülme olasılığı, EPE saptanmayan hastalara göre yaklaşık üç kat artmaktadır. Söz konusu modelin sınıflama performansı incelendiğinde duyarlılık %57,0, özgüllük %70,1, pozitif prediktif değer (PPV) %64,0, negatif prediktif değer (NPV) %63,6 ve doğruluk oranı %63,8 olarak hesaplanmıştır. ROC analizinde PSMA PET/MR’in EPE varlığını öngörmedeki ayırt ediciliğini gösteren AUC değeri 0,635 (SE=0,039; %95 GA: 0,559–0,712; p=0,001) olarak bulunmuş ve bu sonuç PSMA PET/MR’in EPE’yi öngörmede orta düzeyde diskriminatif güce sahip olduğunu düşündürmüştür.

MSKCC nomogramından elde edilen EPE olasılığı (MSKCCEPE), RP patolojisinde EPE varlığını öngörmedeki değeri açısından incelendi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde MSKCCEPE artışı ile patolojik EPE varlığı arasında anlamlı ve pozitif yönde ilişki saptandı ($B=0,036\pm0,008$; OR=1,037; $p<0,001$); buna göre nomogram skorundaki her 1 birimlik artış, patolojik EPE olasılığını yaklaşık %3,7 oranında artırmaktadır. ROC analizinde MSKCC nomogramının EPE’yi öngörmedeki ayırt ediciliğini gösteren AUC değeri 0,684 (SE=0,037; %95 GA: 0,612–0,756; $p<0,001$) olup, bu sonuç nomogramın EPE varlığını öngörmede orta düzeyde diskriminatif güce sahip olduğunu göstermektedir. Youden indeksine göre optimal kesim noktası yaklaşık %85 EPE olasılığı olarak saptandı. Bu eşik değeri kullanıldığında, MSKCC için duyarlılık yaklaşık %54, özgüllük %75, pozitif prediktif değer %67, negatif prediktif değer %64 ve genel doğruluk oranı %65 olarak bulundu.

4.6.3 Seminal Vezikül İnvazyonunun Değerlendirilmesi

Tablo 86. Sadece PSMA PET ve PSMA PET/MR bulgularına göre SVİ değerlendirmesinin, RP sonrası patolojik SVİ ile karşılaştırılması. A. Sadece PSMA PET- B. PSMA PET/MR

A.		Patolojik SVİ yok	Patolojik SVİ var	Total
Sadece PSMA PET	SVİ yok	173	15	188
	SVİ var	6	13	19
Total		179	28	207

B.		Patolojik SVİ yok	Patolojik SVİ var	Total
PSMA PET/MR	SVİ yok	171	11	182
	SVİ var	8	17	25
Total		179	28	207

PSMA PET’te SVİ varlığı, RP patolojisinde SVİ pozitifliği ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu (Fisher’ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$). Görüntülemelerde SVİ pozitif saptanan olguların %68,4’ünde (13/19) patolojik olarak da SVİ varlığı doğrulandı. PSMA PET ile histopatoloji arasındaki uyum, Cohen kappa katsayısı kullanılarak analiz edildi ve $\kappa=0,498$ ($p<0,001$) olarak saptandı. RP patolojisinde seminal vezikül invazyonu (SVİ) var/yok değerlendirmesi altın standart kabul edilerek, PSMA PET’te SVİ bulgusunun patolojik SVİ’yı öngörmedeki tanısal değeri lojistik regresyon analizi ile incelendi. Modelde referans kategori PSMA PET’te SVİ saptanmayan olgular olacak şekilde tanımlandığında, görüntülemelerde SVİ varlığının patolojik SVİ ile güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterildi ($B=3,218\pm0,562$; $Wald=32,776$; $p<0,001$). Buna göre PSMA PET’te SVİ saptanan hastalarda

patolojik SVİ görülme olasılığı, SVİ saptanmayan hastalara kıyasla yaklaşık 25 kat artmıştı (OR=24,989). Modelin sınıflama performansı değerlendirildiğinde, PSMA PET'in patolojik SVİ'yı öngörmedeki duyarlılığı %46,4, özgüllüğü %96,6, pozitif prediktif değeri %68,4, negatif prediktif değeri %92,0 ve genel doğruluk oranı %89,9 olarak hesaplandı. ROC analizinde PSMA PET'in SVİ varlığını öngörmedeki ayırt ediciliğini gösteren AUC değeri 0,715 (SE=0,062; %95 GA: 0,593–0,838; $p<0,001$) bulunmuş olup, bu sonuç PSMA PET'in patolojik SVİ'yı öngörmeye iyi düzeye yakın orta derecede diskriminatif güce sahip olduğunu göstermektedir.

PSMA PET/MR ile seminal vezikül invazyonu (SVİ) saptanmasının, RP patolojisinde SVİ varlığıyla güçlü biçimde ilişkili olduğu görüldü (Pearson ki-kare $p<0,001$; $\Phi=0,590$). PSMA PET/MR ile histopatoloji arasındaki uyum, Cohen kappa katsayısı kullanılarak analiz edildi ve $\kappa=0,589$ ($p<0,001$) olarak saptandı. RP patolojisinde seminal vezikül invazyonu (SVİ) var/yok değerlendirmesi altın standart kabul edilerek, PSMA PET/MR'da SVİ varlığının patolojik SVİ'yı öngörmedeki tanısal değeri lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. PET ve MR bulgularının birlikte değerlendirildiği modelde, referans kategori PSMA PET/MR'da SVİ saptanmayan olgular olacak şekilde tanımlanmıştır. PSMA PET/MR'da SVİ varlığı patolojik SVİ ile güçlü ve istatistiksel olarak son derece anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur ($B=3,498\pm0,530$; Wald=43,598; $p<0,001$). Buna göre, PSMA PET/MR'da SVİ saptanan hastalarda patolojik SVİ görülme olasılığı, SVİ saptanmayan hastalara kıyasla yaklaşık 33 kat artmaktadır (OR=33,034). Modelin sınıflama performansı incelendiğinde, duyarlılık %60,7,

özgüllük %95,5, pozitif prediktif değer (PPV) %68,0, negatif prediktif değer (NPV) %94,0 ve genel doğruluk oranı %90,8 olarak hesaplanmıştır. ROC analizinde PSMA PET/MR'in SVİ varlığını öngörmedeki ayırt ediciliğini gösteren AUC değeri 0,781 (SE=0,058; %95 GA: 0,668–0,895; $p<0,001$) bulunmuş olup, bu sonuç PSMA PET/MR'in patolojik SVİ'yı öngörmeye iyi düzeye yakın bir diskriminatif güce sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, sadece PSMA PET verisine dayalı modele kıyasla PET ve MR bulgularının birlikte değerlendirilmesi AUC'nin 0,715'ten 0,781'e yükselmesine ve duyarlılığın artmasına katkı sağlamıştır.

MSKCC nomogramından elde edilen SVİ olasılığı (MSKCCSVİ), RP patolojisinde seminal vezikül invazyonu varlığını öngörmedeki değeri açısından incelendi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde MSKCCSVİ artışı ile patolojik SVİ varlığı arasında anlamlı ve pozitif yönlü ilişki saptandı ($B=0,052\pm0,010$; OR=1,053; $p<0,001$); buna göre nomogram skorundaki her 1 birimlik artış, patolojik SVİ olasılığını yaklaşık %5,3 oranında artırmaktadır. ROC analizinde MSKCC nomogramının SVİ'yı öngörmedeki ayırt ediciliğini gösteren AUC değeri 0,795 (SE=0,048; %95 GA: 0,702–0,889; $p<0,001$) olup, bu sonuç nomogramın SVİ varlığını öngörmeye iyi düzeyde diskriminatif güce sahip olduğunu göstermektedir. Youden indeksine göre optimal kesim noktası yaklaşık %35 SVİ olasılığı düzeyinde saptandı. Bu eşik değeri kullanıldığında, MSKCCSVİ için yaklaşık duyarlılık %75, özgüllük %77, pozitif prediktif değer %33, negatif prediktif değer %95 ve genel doğruluk oranı %76 olarak hesaplandı.

4.6.4 Lenf Nodu İnvazyonunun Değerlendirilmesi

Tablo 87. PSMA PET (A.) ve PET/MR (B.) bulgularına göre LNİ değerlendirmesinin, radikal prostatektomi sonrası patolojik LNİ ile karşılaştırılması.

A.		Patolojik LNİ yok	Patolojik LNİ var	Total
PSMA PET	LNİ yok	59	4	63
	LNİ var	2	6	8
Total		61	10	71

B.		Patolojik LNİ yok	Patolojik LNİ var	Total
PET/MR (Sadece morfolojik özellikler)	LNİ yok	55	8	63
	LNİ var	6	2	8
Total		61	10	71

NOT: Analiz patolojik doğrulaması bulunan alt küme ile sınırlıdır (n=71; %34,3)

PSMA PET’te LNİ pozitifliği, patolojik LNİ ile anlamlı biçimde ilişkilidir (Fisher’ın kesin testi; Monte Carlo, iki yönlü $p<0,001$). PSMA PET ile histopatoloji arasındaki uyum, Cohen kappa katsayısı kullanılarak analiz edildi ve $\kappa=0,619$ ($p<0,001$) olarak saptandı. PSMA PET bulgularının lenf nodu (LN) metastazını öngörmedeki performansı, pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanan ve patolojik LN durumu bilinen 71 hastada değerlendirildi. RP patolojisinde LN durumu (pozitif/negatif) altın standart kabul edilerek yapılan ikili lojistik regresyon analizinde, PSMA PET’te LN pozitifliğinin patolojik LN metastazı ile güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterildi ($B=3,790\pm0,966$; Wald=15,384; $p<0,001$). Buna göre PSMA PET’te LN pozitif saptanan hastalarda patolojik LN metastazı görülme olasılığı, PET’te LN negatif olan hastalara kıyasla yaklaşık 44 kat artmaktadır (OR=44,250). Modelin sınıflama performansı incelendiğinde duyarlılık %60,0, özgüllük %96,7, pozitif prediktif değer (PPV)

%75,0, negatif prediktif değer (NPV) %93,7 ve genel doğruluk oranı %91,5 olarak hesaplanmıştır. ROC analizinde PSMA PET'in patolojik LN pozitifliğini öngörmedeki ayırt edici gücünü gösteren AUC değeri 0,784 (SE=0,098; %95 GA: 0,592–0,975; p=0,004) bulunmuş olup, bu sonuç PSMA PET'in LN metastazını öngörmeye iyi düzeyde diskriminatif güce sahip olduğunu, ancak nispeten düşük olay sayısı nedeniyle güven aralıklarının geniş olduğunu düşündürmektedir.

Buna karşın, PET/MR'da yalnızca morfolojik kriterlere göre değerlendirilen lenf nodu invazyonu (LNİ) pozitifliği, patolojik LNİ ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. PET/MR ile histopatoloji arasındaki uyum Cohen kappa katsayısı ile değerlendirildiğinde, $\kappa=0,111$ (p=0,346) saptanmış ve bu değer zayıf düzeyde uyuma işaret etmiştir. RP patolojisinde LNİ varlığı altın standart kabul edilerek yapılan ikili lojistik regresyon analizinde de, morfolojik PET/MR'da LNİ varlığı ile patolojik LNİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (B=0,829±0,900; OR=2,292; p=0,357).

MSKCC nomogramından elde edilen lenf nodu invazyonu olasılığı (MSKCCLNİ), pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanan 71 hastada patolojik lenf nodu invazyonunu öngörmedeki değeri açısından incelendi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde MSKCCLNİ ile patolojik lenf nodu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (B=0,017±0,016; OR=1,017; p=0,296). ROC analizinde MSKCCLNİ'nin patolojik lenf nodu invazyonunu öngörmedeki ayırt ediciliğini gösteren AUC değeri 0,567 (SE=0,102; %95 GA: 0,368–0,766; p=0,498) olarak hesaplanmış ve şansa yakın, zayıf bir diskriminatif güce işaret etmiştir.

5. TARTIŞMA

5.1 csPK Hakkında Tartışma

RP sonrası histopatolojik değerlendirmede olguların %87,9’unda klinik olarak anlamlı prostat kanseri (csPK), %12,1’inde ise klinik olarak anlamlı olmayan prostat kanseri (n-csPK) saptandı. PSA temelli parametrelerde total ve serbest PSA açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmezken, csPK grubunda f/t PSA oranının daha düşük, PSAD’nin ise daha yüksek olması csPK ile ilişkili bir biyokimyasal profil ortaya koydu. Biyopsi bulguları incelendiğinde, csPK grubunda biyopsi doku oranının anlamlı olarak daha yüksek, pozitif kor oranının ise daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak sınırda kaldığı görüldü. RP örneklerinde csPK grubunda hem tümör hacmi hem de tümör hacminin toplam prostat hacmine oranı belirgin şekilde artmış olup, csPK’nın daha büyük ve volümetrik olarak baskın tümörlerle karakterize olduğunu gösterdi. PSMA PET/MR görüntüleme temelli parametreler (SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, prostatTV, lezyon uzun çapı ve SUVmaks/ADCmin oranı) csPK grubunda anlamlı derecede yüksek bulunurken, ADCmin açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. PSMA ekspresyon skoru, PRIMARY ve modifiye PRIMARY (mPRIMARY) skorları csPK ile güçlü ilişki gösterdi; skor düzeyi arttıkça csPK oranı belirgin olarak yükseldi. Lojistik regresyon analizlerinde tek değişkenli düzeyde f/t PSA, bazı PSMA PET parametreleri, PSMA ekspresyon skoru/grubu, PRIMARY skoru/grubu csPK’yı öngörmede anlamlı bulunurken, çok değişkenli modelde PRIMARY grubu csPK için bağımsız belirleyici olarak kaldı ve pozitif

PRIMARY grubunda (3-5) csPK riskinde yaklaşık 5 kata varan artış ile ilişkilidi. ROC analizinde PRIMARY grubu için elde edilen AUC değerinin orta düzeyde ayırt edici performansa işaret etmesi, özellikle pozitif PRIMARY grubunun csPK açısından klinik olarak anlamlı bir risk belirteci olabileceğini desteklemektedir.

PSAD, total PSA düzeyinin prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen bir parametredir. PSA'nın hem benign prostat hiperplazisi (BPH) hem de prostat kanseri kaynaklı artabileceği bilinmektedir; PSAD, PSA değerini bez hacmine göre normalize ederek benign doku yükünü düzeltmeyi ve böylece kanser kaynaklı PSA bileşenini daha iyi yansıtmayı amaçlar. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, PSAD'nin PSA'ya göre csPK'yı öngörmede daha güçlü bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. MR ve biyopsi verilerini içeren geniş serilerde PSAD'nin csPK için en güçlü klinik prediktörlerden biri olduğu ve özellikle 0,15–0,20 ng/mL/cc üzerindeki değerlerde csPK oranlarının belirgin yükseldiği bildirilmiştir.[91, 92] Bizim çalışmamızda da RP sonrası histopatolojiye göre csPK saptanan grupta PSAD daha yüksek bulundu. Bu bulgu, PSAD'nin csPK ile ilişkisini gösteren literatürle uyumludur ve PSAD arttıkça RP'de klinik olarak anlamlı kanser saptanma olasılığının yükseldiğini desteklemektedir. Ek olarak, çalışmamızda csPK grubunda tümör hacmi ve tümör hacminin toplam prostat hacmine oranının anlamlı derecede yüksek bulunması, PSAD kavramının biyolojik temelini de dolaylı olarak desteklemektedir; zira daha yüksek tümör hacmi ve daha büyük tümör/prostat oranı, PSA üretiminin daha büyük kısmının malign dokudan kaynaklanmasına ve dolayısıyla PSAD'nin artmasına yol açmaktadır.

f/t PSA oranının düşmesi şöyle açıklanabilir: benign prostat dokusundan kana sızan PSA'nın daha büyük kısmı serbest formda iken, prostat kanserinde mimari bozulma ve daha aktif PSA formlarının doğrudan dolaşıma geçmesi nedeniyle PSA, kanda proteaz inhibitörlerine (özellikle α 1-antichymotrypsin) kompleks yapma eğiliminde olur; bu da bağlı PSA fraksiyonunu artırır ve serbest/total PSA oranının düşmesine yol açar. Literatürde birçok çalışma f/t PSA oranının düşmesini csPK ile ilişkili bulmuştur.[93, 94] Ancak EAU kılavuzunda PSAD biliniyorsa, f/t PSA'nın klinik olarak anlamlı prostat kanserini ayırt etmede herhangi bir değer katmadığı vurgulanmıştır.[6] Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak f/t PSA oranı csPK grubunda daha düşük olarak saptanmıştır.

Biyopsi doku oranı (toplam biyopsi çekirdekleri içinde tümörle kaplı doku yüzdesi) csPK grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, pozitif kor yüzdesi csPK lehine daha yüksek olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum, pozitif kor sayısı veya yüzdesinin tümörün sadece yaygınlığını ve multifokalitesini yansıttığını, buna karşın biyopsi doku oranının toplam tümör yükünü daha iyi temsil ettiğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, biyopsi örneklerinde tümör uzunluğu veya tümörle kaplı doku yüzdesinin, radikal prostatektomi spesimenindeki tümör volümü ve klinik olarak anlamlı hastalıkla güçlü ilişki gösterdiği, hatta pozitif kor sayısından daha iyi bir öngördürücü olabildiği bildirilmiştir.[95, 96] Bizim serimizde csPK grubunda biyopsi doku oranının anlamlı şekilde yüksek bulunması, csPK'nın daha büyük tümör yükü ile seyreden bir alt grup olduğunu ve biyopsi temelli tümör oranı parametrelerinin bu biyolojik farklılığı yansıtmakta kullanışlı olabileceğini desteklemektedir.

Lezyon boyutunun artması ile csPK riskinin artması, csPK'nın daha volümlü ve makroskopik olarak daha belirgin odaklarla seyretme eğilimiyle uyumludur. Bu bulgu, PIRADS skorlamasının mantığıyla da uyumludur; zira sistemde daha büyük lezyonlar daha yüksek PI-RADS skorlarıyla (özellikle 4–5) ilişkilendirilmektedir.[15, 97] Dolayısıyla bizim serimizde lezyon çapının csPK ile ilişkili bulunması, tümör hacmi ve volümetrik yük artışıyla, görüntüleme ile klinik olarak anlamlı tümör arasındaki boyut-bağımlı ilişkiyle biyolojik ve radyolojik olarak uyumlu görünmektedir.

ADCmin değeri, teorik olarak artmış hücresellik ve azalmış ekstrasellüler boşluk nedeniyle daha agresif prostat kanserlerinde daha düşük beklenmektedir. Çok sayıda çalışma, ADCmin değerinin benign lezyonlara kıyasla prostat kanserinde ve özellikle daha yüksek ISUP GG'de anlamlı olarak azaldığını, ADC değerleri ile tümör agresifliği arasında ters korelasyon bulunduğunu göstermiştir.[98] Bizim çalışmamızda csPK grubunda ADCmin daha düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum kullanılan b-değerleri, manyetik alan gücü, ROI yerleşimi gibi teknik nedenlerle açıklanabileceği gibi tümörün büyüme paterni ve stromal yapısıyla da ilişkili olduğu bildirilmektedir.[99]

SUVmaks PSMA ligandı tutulumunun şiddetini yansıtan ve tümör yükü ile ilişkili yarı-kantitatif bir parametredir. Birçok çalışma intraprostatik lezyon SUVmaks değerlerinin csPK'yı öngörmeye güçlü bir ayırt edici güce sahip olduğu göstermiştir.[100-102] SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort gibi parametreler de primer tümör derecesi ile ilişkili bulunmuş, ancak SUL'un SUV'a belirgin bir

üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir.[103] Buna ek olarak, intraprostatik PSMA tümör volümünün (prostatTV) hem ISUP GG ile ilişkili hem de lokalize hastalıkta tedavi başarısızlığını öngören önemli bir biyogösterge olduğu gösterilmiştir.[104, 105]

SUVmaks/ADCmin oranı, PSMA PET ile difüzyon MR bilgisini tek bir hibrit parametrede birleştiren yeni bir moleküler görüntüleme biyobelirteci olarak tanımlanmaktadır. Chinnappan ve ark.nın biyopsi-naif hastalarda yaptığı çalışmada PSMA PET ve difüzyon MR'ın birlikte kullanıldığı bu bileşik parametrenin, tek başına SUVmaks veya ADC'ye kıyasla biyopsi-naif olgularda primer prostat kanserinin saptanmasında daha üstün bir doğruluk sunduğu ve özellikle prostatit gibi enflamatuvar durumlarda MR'ın özgüllük sorununu kısmen aşabildiği vurgulanmıştır.[106] Bizim çalışmamızda da csPK grubunda intraprostatik PSMA tutulumunu yansıtan tüm SUV temelli metrikler (SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, prostatTV ve SUVmaks/ADCmin oranı) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

PSMA ekspresyon skoru, PROMISE çerçevesiyle tanımlanan ve primer tümördeki PSMA tutulumunun kan havuzu, karaciğer ve parotis gibi referans organlara göre görsel olarak derecelendirildiği 4 basamaklı (0–1–2–3) bir skorlamadır. Çalışmalarda, bu görsel PSMA ekspresyon skorunun yüksek ISUP GG ve kötü risk gruplarıyla birlikte seyrettiği; özellikle 2–3 düzeyindeki tutulumun csPK lehine kabul edildiği gösterilmiştir. PSMA ekspresyon skorunu kullanan yakın tarihli bir kohortta, 0–1 skorunun benign/n-csPK, 2–3 skorunun ise csPK için güçlü göstergeler olduğu; PSMA ekspresyon skorunun csPK tanısında SUVmaks'a

kıyasla daha yüksek tanısal doğruluk sağladığı bildirilmiştir.[107] Liu ve arkadaşlarının tek merkezli retrospektif çalışmasında, PK şüphesi olan 125 hastada, PSMA ekspresyon skorlarına göre prostat kanseri saptama oranları 0 düzeyinde %14,3, 1 düzeyinde %60,0, 2 düzeyinde %96,7 ve 3 düzeyinde %100 olarak rapor edilmiştir.[108] Bizim çalışmamızda da PSMA ekspresyon skoru arttıkça n-csPK oranının belirgin şekilde azaldığı (skor 0'da %31,7 iken skor 1–3 düzeylerinde %5,8–9,1) ve csPK oranının skor düzeyiyle birlikte arttığı gösterilmiştir ($p<0,001$). Tek değişkenli lojistik regresyonda skor 1, 2 ve 3'ün, skor 0'a kıyasla csPK ile anlamlı derecede ilişkili bulunması, görsel PSMA ekspresyon skorunun csPK açısından güçlü bir risk belirteci olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular, literatürle uyumlu olarak, PSMA ekspresyon skorunun sadece radyoligand tedavi uygunluğunu değil, aynı zamanda RP sonrası klinik olarak anlamlı tümör varlığını da yansıtan basit, tekrarlanabilir ve klinik olarak uygulanabilir bir görüntüleme biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir.

PRIMARY skoru, intraprostatik PSMA tutulumunun anatomik lokalizasyonu, patern ve şiddetini birleştiren, 1–5 basamaklı bir görsel ölçek olarak csPK'yı tanımlamak üzere geliştirilmiştir. PRIMARY çalışmasının post-hoc analizinde tanımlanan bu skorun, ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de csPK'yı saptamada mpMR ile benzer tanısal doğruluk sağladığı ve skoru arttıkça csPK olasılığının belirgin biçimde yükseldiği gösterilmiştir.[25] Yapılan çalışmalarda PRIMARY skorunun csPK, daha yüksek ISUP GG ve yüksek riskli hastalıkla anlamlı biçimde ilişkili olduğu rapor edilmiştir. [29, 109] Bizim serimizde de RP sonrası csPK oranı PRIMARY skoru ile paralel olarak artmıştır: PRIMARY 1 düzeyinde csPK oranı

%67,9 iken, skor 3, 4 ve 5'te sırasıyla %87,5, %92,9 ve %93,5'e yükselmiş; doğrusal eğilim analizi csPK ile PRIMARY arasında anlamlı bir trend olduğunu göstermiştir (Linear-by-Linear Association $p<0,001$). Ayrıca tek değişkenli lojistik regresyonda PRIMARY 3 ve 4 düzeylerinin, PRIMARY 1'e kıyasla csPK ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunması, PRIMARY skorunun artan intraprostatik PSMA tutulum paternlerini yansıtarak klinik olarak anlamlı tümör varlığını gösteren güçlü bir görüntüleme belirteci olduğunu ve literatürde bildirilen bulgularla uyumlu olduğunu desteklemektedir. PRIMARY skoru temelde 5 basamaklı bir ölçek olmasına rağmen, hem özgün PRIMARY çalışmasında hem de güncel doğrulama serilerinde klinik pratikte sıklıkla 1–2 “negatif”, 3–5 “pozitif” olarak ikili sınıflama ile yorumlanmaktadır; bu yaklaşımda görüntüleme incelemesi PRIMARY 1–2 ise csPK açısından düşük, 3–5 ise yüksek olasılıklı kabul edilmektedir.[25] Bizim çalışmamızda da PRIMARY skoru 1–2 olan “negatif” grupta csPK oranı %48,0 iken, 3–5 düzeylerini içeren “pozitif” grupta bu oran %84,6'ya yükselmiş; tek değişkenli analizde PRIMARY Grubu csPK için yaklaşık 6 kat artmış riskle ilişkili bulunmuş (OR=5,96; %95 GA: 2,47–14,40; $p<0,001$) ve çok değişkenli modelde PSAD, lezyon uzun çapı ve ADCmin'e göre üstün gelerek csPK için bağımsız belirleyici olarak kalmıştır (aOR=4,09; %95 GA: 1,55–10,76; $p=0,004$). PRIMARY Grubunun ROC analizinde saptanan AUC değerinin 0,683 olması ve pozitif grup için duyarlılığın %84,6 düzeyinde bulunması, literatürde bildirilen ikili (1–2 vs 3–5) PRIMARY sınıflamasının csPK'yı öngörmedeki performansı ile uyumlu olup, intraprostatik PSMA tutulum paternine dayalı bu basit gruplamanın RP sonrası klinik olarak anlamlı tümör varlığını yansıtan pratik ve

klirik olarak uygulanabilir bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle, özellikle sınırda risk profiline sahip hastalarda, PRIMARY temelli sınıflamanın klinik karar süreçlerinde (biyopsi tekrarı, odak tedavi veya aktif izlem seçimleri gibi) risk katmanlamasına katkı sağlayabilecek bir araç olduğu düşünölmektedir.

Çalışmamızda S-PI-RADS skorlamasının csPK'yı saptamada yüksek duyarlılığa (%80,8) sahip olmasına rağmen özgüllüğünün (%36,0) sınırlı kaldığı görölmüşür. Bu durum, MR'ın prostatit veya BPH nodülleri gibi benign süreçleri maligniteden ayırmadaki zorluğu ve 'yalancı pozitiflik' oranının yüksekliği ile açıklanabilir.[110] PSMA PET temelli parametrelerin (özellikle PRIMARY skoru) eklenmesi, bu özgüllük açığıını kapatmada kritik rol oynamaktadır.[90] Bizim çalışmamızda S-PI-RADS skoruna PRIMARY skorunun entegre edilmesiyle ulaşılan Birleşik P skorunda csPK'yı saptamadaki özgüllüğün %52 olduğu görölmüşür.

Birleşik P skoru, PIRADS ve PRIMARY skorlarının birlikte değeriendirilmesiyle oluşturulan bir skarlama sistemidir. Yapılan çalışmalarda Birleşik/Birleşik P skorunun kullanılmasıyla özellikle yüksek P skorlarında (4–5) csPK saptama olasılığının çok yüksek düzeylere ulaştığı bildirilmiştir.[90] Bizim serimizde Birleşik P skoru için saptanan anlamlı doğrusal eğilim ve Grup 4–5'teki yüksek csPK oranları, bu kompozit yaklaşımın intraprostatik PSMA tutulumu ile mpMR bulgularını bütünleştirerek klinik olarak anlamlı tümör varlığını yansıttığını ve düşük skorlu (1–2) hastalar ile yüksek skorlu (4–5) hastalar arasında belirgin bir risk ayrımı sağladığını göstermekte; böylece csPK odaklı biyopsi stratejilerinin

planlanmasında ve aktif izlem/definitif tedavi kararlarında klinik olarak kullanılabilir bir görüntüleme temelli risk aracı olabileceğini düşündürmektedir.

Biyopsi ISUP GG2 olgularında RP sonrası GG1'e gerileyen hastalarda saptadığımız PSMA PET/MR profili, bu alt grubun gerçekte daha düşük dereceli, csPK sınırında hatta n-csPK biyolojiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, biyopside Gleason 4 patern yüzdesi düşük olan (özellikle <10–20) GG2 olgularda, radikal prostatektomi sonrası patolojik evre düşüşünün sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu fenomenin en yaygın açıklaması, biyopsi sırasında iğnenin Gleason 3 asinusunu teyetsel kesmesi ve lümeni olmayan, daha yoğun hücre kümesi görünümüyle yanlışlıkla daha yüksek derece (Gleason 4) olarak yorumlanmasıdır.[111] Literatürde PSMA PET kullanılarak yüksek riskli (örneğin Gleason 4+4) hastalarda patolojik derece düşüşünü (yüksek riskten orta riske yeniden sınıflama) öngörülmesine odaklanan ya da derece artışı (upgrade) araştıran çalışmalar bulunmakta, ancak spesifik olarak biyopsi GG2'den RP'de GG1'e ve dolayısıyla csPK'dan n-csPK'ya düşüşü hedefleyen, GG2→GG1 alt grubunu ayrı analiz eden bir seri bildirilmemiştir.[112, 113] Bizim çalışmamızda da, biyopsi ISUP GG2 olup PSMA tutulumu düşük ve PRIMARY Grubu negatif olan olgularda RP'de GG1 ve dolayısıyla n-csPK saptanma olasılığının belirgin olarak daha yüksek bulunması, PSMA PET'in csPK'dan n-csPK'ya doğru derece düşüşünü öngörmede kullanılabilecek özgün bir görüntüleme biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir ve bu bulgu, uygun seçilmiş GG2 hastalarda radikal tedavi yerine aktif izlem gibi daha konservatif yaklaşımların gündeme getirilebilmesi açısından klinik olarak anlamlı olabilir. Sonuç olarak, biyopside

GG2 tanısı alan ancak PSMA PET/MR'da düşük PRIMARY skoru veya negatif PRIMARY grubu saptanan hastalarda, radikal cerrahi öncesinde 'derece düşüşü' ihtimalinin güçlü olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bulgu, gereksiz tedaviden kaçınmak (overtreatment) ve hastayı güvenle Aktif İzlem protokolüne dahil edebilmek adına klinisyene ek bir güven aralığı sağlayabilir.

5.2 Klinik Risk Sınıflamaları Hakkında Tartışma

5.2.1 D'amico

Bu çalışmada, PSMA PET/MR temelli moleküler aktivite göstergelerinin D'Amico risk sınıflamasıyla anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır. Yüksek risk grubunda SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort ve özellikle organ-normalize moleküler oranlar (SULmaks/kcSUVort) anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, yüksek risk kategorisindeki tümörlerin artmış PSMA tutulumu ve dolayısıyla daha agresif biyolojik davranış sergileyebileceğine işaret etmektedir. Literatürde de yüksek D'Amico riskinin artmış SUVmaks ile ilişkili olduğu, SUV değerlerinin risk stratifikasyonunda prognostik katkı sağlayabileceği gösterilmiştir.[114, 115] Ek olarak, yüksek risk grubunda ADCmin değerinin belirgin düşüşü difüzyon kısıtlanması, artmış hücresel yoğunluk ve stromal zenginleşmeye işaret etmekte olup moleküler görüntüleme bulgularını fonksiyonel düzeyde desteklemektedir. Lezyon uzun çapının yüksek risk grubunda daha büyük olması da bu agresif biyolojik profilin morfolojik yansıması olarak düşünülebilir. Çok değişkenli analizimizde, PSMA ekspresyon grubunun bağımsız etkisi

istatistiksel sınıra ulaşmasa da, ADCmin düşüklüğü ve lezyon boyut artışının D'Amico yüksek risk grubunu öngörmede bağımsız belirleyiciler olarak kalması, klinik risk sınıflamasında tümör yükü ve hücrel yoğunluğun moleküler aktiviteden daha baskın faktörler olabileceğini düşündürmektedir. D'Amico sınıflaması doğası gereği tümörün yapısal ve histolojik özelliklerine dayandığı için, bu özelliklerin doğrudan karşılığı olan MR parametreleri (Boyut ve ADC) ile, tümörün moleküler profilini yansıtan PSMA ekspresyon grubuna kıyasla daha güçlü bir korelasyon göstermesi beklenen bir sonuçtur. Çalışmamız, yalnızca SUVmaks değil, ortalama moleküler aktivite (SUVort, SULort) ve doku normalizasyonu yapılmış moleküler parametreler (SULmaks/kcSUVort) ile de anlamlı ilişki göstermesi açısından literatüre ek katkı sunmaktadır. Kantitatif parametrelerin yanı sıra, çalışmamızda değerlendirilen görsel skorlama sistemleri (PSMA ekspresyon skoru, PRIMARY, mPRIMARY ve Birleşik P skoru) ile D'Amico risk grupları arasında da güçlü ve doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Özellikle mPRIMARY skorunun artışı ile yüksek riskli hastalık arasında saptanan doğrusal ilişki ($p=0,004$), bu yeni skorlama sisteminin sadece csPK tanısında değil, risk belirlemede de kullanılabileceğini göstermektedir. ROC analizimizde D'Amico düşük-orta risk grubunu ayırt etmede S-PI-RADS skorunun ($AUC=0,648$) diğer skorlara kıyasla daha dengeli bir tanısal performans sergilemesi, risk sınıflamasında morfolojik MR bulgularının ağırlığını koruduğuna işaret etmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma PSMA PET/MR'dan elde edilen geniş parametre setinin D'Amico risk sınıflamasıyla uyumlu olduğunu göstermiştir. Bulgularımız, D'Amico gibi tamamen klinik parametrelere dayalı sınıflamaların,

PSMA PET/MR'dan elde edilen moleküler veriler ve görsel skorlarla desteklenebileceğini, ancak D'Amico özelinde morfolojik (boyut) ve fonksiyonel (ADC) verilerin moleküler verilerden (SUV) daha belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

5.2.2 NCCN

Bu çalışmada NCCN risk düzeyi olumlu orta gruptan çok yüksek riske doğru ilerledikçe; f/t PSA oranında belirgin azalma, PSAD ve biyopsi doku oranında artışın yanı sıra, intraprostatik PSMA PET/MR parametrelerinde de kademeli bir “yüksek risk fenotipi” izlendi. SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, prostatTV ve özellikle referans organlara oranlanmış moleküler göstergeler (örneğin SULort/parotisSUVort) risk basamakları boyunca anlamlı biçimde yükselirken, ADCmin değerinde düzenli azalma ve lezyon uzun çapında belirgin artış saptanması; NCCN sınıflamasının tümörün hem biyokimyasal hem morfolojik hem de agresivitesini yansıttığını göstermektedir. PSMA ekspresyon skoru, PRIMARY, mPRIMARY ve Birleşik P skorundaki yukarı yönlü trend ile ordinal lojistik regresyonda PSMA pozitifliği (skor 2–3), daha düşük ADCmin ve daha uzun lezyon çapının birbirinden bağımsız olarak daha yüksek NCCN kategorileriyle ilişkili bulunması, PSMA tabanlı görüntüleme bulgularının klinik risk sınıflamasını tamamlayan güçlü bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir. Özellikle çok değişkenli analizimizde, PSMA pozitifliği gösteren hastaların daha yüksek bir NCCN risk kategorisine geçiş olasılığının, negatif hastalara kıyasla

yaklaşık 3,7 kat ($p=0,001$) artmış olması, moleküler görüntülemenin klinik risk belirlemedeki bağımsız katkısını sayısal olarak ortaya koymaktadır.

Literatürde de NCCN'ye göre olumsuz orta–çok yüksek risk aralığında yer alan hastalarda PSMA PET/BT'nin N1/M1 hastalık saptama oranlarının ve duyarlılığının, olumsuz orta riske kıyasla özellikle yüksek/çok yüksek risk gruplarında belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir; örneğin LIGHTHOUSE faz 3 çalışmasında 18F-rhPSMA-7.3 PET/BT'nin yüksek/çok yüksek risk hastalarda olumsuz orta grupta yer alan hastalara göre daha yüksek sensitiviteyle N1–M1 hastalık tanımladığı bildirilmiştir.[35] Yine büyük bir ulusal sağlık sistemi kohortunda Miller ve ark., tanı anındaki PSMA PET evrelemesinde N1 veya M1'e upstaging oranlarının, NCCN'ye göre olumlu orta riskte yaklaşık %6 iken çok yüksek riskte %30'un üzerine çıktığını göstermiştir.[116] 18F-PSMA-1007 kullanan serilerde de primer tümöre ait SUVmaks, tümör volümü ve tümör PSMA yükünün yüksek riskli hastalarda anlamlı biçimde arttığı ve bu semikantitatif parametrelerin risk stratifikasyonu için objektif görüntüleme indeksleri sağlayabileceği rapor edilmiştir.[117, 118]

Son yıllarda klinik risk sınıflamalarının tümör biyolojisini yeterince yansıtmadığı yönündeki eleştiriler doğrultusunda, PSMA PET temelli yeni prognostik modeller geliştirilmektedir. PPP2 çalışması, PET bulgularından türetilerek oluşturulan üç basamaklı PPP2 (AUC 0,84) skorunun, metastaz ilişkili ölüm riskini öngörmede geleneksel NCCN (AUC 0,76) ve EAU (AUC ~0,73) risk sınıflamalarından daha yüksek doğruluk sağladığını göstermiştir.[119] Klinik parametreleri doğrudan yeniden tanımlamasa da, PSMA PET'in sağkalım tahmini

üzerindeki ek değerini ortaya koyan bu çalışma, PSMA PET'in mevcut risk gruplarını tamamlayan biyolojik bir katman olarak entegrasyon potansiyeline işaret etmektedir. Bu yönüyle PPP2 modeli, risk sınıflamasının kişiselleştirilmesi ve yüksek riskli hastaların daha doğru ayrıştırılması için önemli bir kanıt sunmaktadır.

Mevcut çalışmalar çoğunlukla NCCN'i "olumsuz orta vs yüksek/çok yüksek" şeklinde daha geniş bloklar hâlinde ele alırken, bu tez NCCN'in dört basamaklı yapısı (olumlu orta, olumsuz orta, yüksek, çok yüksek) üzerinden SUV/SUL, difüzyon parametreleri ve PSMA tabanlı skorlamaları değerlendirmiştir. Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar, NCCN basamakları arasındaki genel yukarı yönlü trendin tüm parametrelerde aynı derecede belirgin olmadığını göstermiştir. SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, SUVmaks/ADCmin oranı ve lezyon uzun çapı olumlu/olumsuz orta gruplara kıyasla yüksek ve çok yüksek risk basamaklarını belirgin olarak ayırmış, ancak olumlu–olumsuz orta veya yüksek–çok yüksek gibi komşu basamakları tek başına ayırt etmede daha sınırlı kalmıştır. SULort/parotis oranı olumlu orta–olumsuz orta dışındaki tüm ikililerde anlamlı bulunarak NCCN spektrumu boyunca en tutarlı ayırım gücüne sahip parametre olarak öne çıkmıştır. Ayrıca çalışmamızda, aktif izlem için potansiyel aday olan NCCN 'Olumlu Orta' risk grubunu ayırt etmede mPRIMARY (AUC=0,782), PSMA Ekspresyon Skoru (AUC=0,780) ve S-PI-RADS (AUC=0,714) skorlarının yüksek performans sergilediği görülmüştür. Bu bulgu, PSMA PET/MR hibrit görüntülemenin sadece yüksek riskli hastaları değil, aynı zamanda düşük riskli hastaların güvenli takibi için gerekli ayrımı yapmada da değerli olabileceğini düşündürmektedir.

Bu tezde bahsedilen SUV temelli parametrelerin ve skorlamaların NCCN risk gruplarıyla olan gradyan ilişkisi PSMA PET'in klinik risk sınıflamasını zenginleştiren kantitatif bir araç olarak kullanılabileceğini ve ileride NCCN temelli tedavi algoritmalarına entegre edilmeye aday olduğunu düşündürmektedir.

5.2.3 EAU

EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG kılavuzları, lokalize prostat kanserinde klinik evre, PSA ve ISUP derece grubuna dayalı EAU risk sınıflamasını temel almakta; özellikle olumsuz orta ve yüksek riskli hastalarda PSMA PET/BT'nin evreleme ve tedavi planlamasında giderek daha fazla rol oynadığını vurgulamaktadır.[6] Ancak mevcut literatür incelendiğinde, PSMA PET çalışmalarının çoğunun riski NCCN veya D'Amico sınıflamasına göre tanımladığı; EAU risk sınıflamasını kullanan çalışmaların ise büyük ölçüde biyokimyasal rekürrens (BCR) kohortlarına odaklandığı görülmektedir. Örneğin Dong ve ark., EAU yüksek risk BCR grubunda PSMA PET/BT ile saptanan lezyon oranının belirgin biçimde arttığını ve bu hastalarda daha yaygın metastatik yük izlendiğini göstermişlerdir.[120] Benzer şekilde Poterszman ve ark. ile Falkenbach ve ark., EAU risk sınıflamasının PSMA PET pozitiflik oranlarını ve özellikle kemik/pelvik dışı tutulum sıklığını öngördüğünü bildirmiştir.[121, 122] Ancak bu çalışmaların tamamı RP sonrası BCR bağlamında olup, primer tanı anında olumlu orta–olumsuz orta–yüksek EAU risk gruplarını PSMA tabanlı kantitatif parametrelerle sistematik olarak karşılaştırmamaktadır. Primer evreleme alanında ise Chikatamarla ve ark., ¹⁸F-PSMA-1007 PET/BT'de primer tümör SUVmaks değerinin EAU yüksek risk

kriterlerini (PSA >20 ng/mL veya ISUP >3) karşılayan hastalarda, EAU orta risk grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu hastalarda nodal/iskelet metastaz oranlarının arttığını göstermiştir.[123] Bununla birlikte, söz konusu çalışma da EAU orta risk alt grubunu olumlu–olumsuz şeklinde ayırmamış; sadece intermediate vs high risk ayırımına gitmiştir. Bu bağlamda, çalışmamız EAU risk sınıflamasını olumlu orta, olumsuz orta ve yüksek risk olarak üç düzeyde ele alması ve bu tabakalamayı hem SUV/SUL türevli parametreler (SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, oranlanmış SUV’lar) hem de ADCmin, lezyon uzun çapı, PSMA ekspresyon skoru, PRIMARY/mPRIMARY ve Birleşik P skoru ile birlikte değerlendirmesi açısından literatürdeki boşluğu doldurmaktadır. Bulgularımızda, EAU risk düzeyi arttıkça PSAD, biyopsi doku oranı ve tüm SUV/SUL türevli parametrelerin medyanlarında anlamlı artış; buna karşılık ADCmin’de belirgin azalma izlenmesi, PSMA PET ile ölçülen tümör moleküler aktivitesinin ve difüzyon kısıtlılığının klinik risk tabakalanmasıyla uyumlu biçimde kötüleştiğini göstermektedir. Özellikle SULmaks/kcSUVort ve SULort/parotis gibi normal dokuya oranlanmış metriklerdeki belirgin gradiyan, EAU risk sınıflamasının PSMA tabanlı kantitatif biyobelirteçlerle biyolojik olarak okunabildiğini desteklemektedir. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi sonrasında, SUVmaks, SUVort, SULmaks, SULort, SUVmaks/ADCmin oranı, ADCmin, lezyon uzun çapı ve SULmaks/kcSUVort gibi parametrelerin çoğunun özellikle olumlu/olumsuz orta gruplarla yüksek risk grubu arasını ayırt ettiği; buna karşılık olumlu–olumsuz orta risk alt gruplarını birbirinden sınırlı ölçüde ayırabildiği görülmüştür. Bu durum, EAU’nun önerdiği olumlu–olumsuz orta ayırımının daha

çok histopatolojik/klinik nüanslara dayandığını, PSMA PET parametrelerinin ise esas olarak yüksek riskli hastaları ön plana çıkardığını düşündürmektedir. Çok değişkenli ordinal lojistik regresyon analizinde lezyon uzun çapı ve ikili PSMA durumu (skor 2–3) EAU risk düzeyiyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuş; PSMA pozitif hastalarda daha yüksek EAU risk kategorilerinde yer alma olasılığı, PSMA negatif hastalara göre yaklaşık 5 kat artmıştır. Bu sonuç, literatürde BCR kohortlarında gösterilen EAU yüksek risk–yüksek PSMA pozitiflik ilişkisini[120-122] primer tanı bağlamında da desteklemekte ve PSMA pozitifliğini, tümör boyutu ve difüzyon parametrelerinden bağımsız güçlü bir EAU risk belirteci olarak konumlandırmaktadır. Çalışmamız, EAU olumlu orta–olumsuz orta–yüksek risk gruplarını aynı kohortta hem SUV/SUL parametreleri hem de PSMA ekspresyon skorları ve PRIMARY/mPRIMARY skorları ile birlikte inceleyen, bildiğimiz kadarıyla ilk sistematik çalışma niteliğindedir. Çalışma bu yönüyle, EAU temelli risk tabakalanmasını PSMA PET kantitatif verileriyle entegre eden daha kapsamlı çalışmalara zemin hazırlamaktadır.

Bu çalışmada PSMA PET temelli saf kantitatif ölçütler (SUV vb.) olumlu orta ve olumsuz orta alt gruplarını ayırtırmada istatistiksel olarak sınırlı kalsa da, görsel skorlama sistemlerimiz umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Özellikle EAU 'Olumlu Orta' risk grubunu ayırt etmeye yönelik yaptığımız ROC analizinde mPRIMARY skoru (AUC=0,751) ve S-PI-RADS skoru (AUC=0,750) klinik olarak kabul edilebilir ve dengeli bir tanısal performans sergilemiştir. Kantitatif değerlerin (SUV) aksine, anatomik ve moleküler bilgiyi birleştiren bu hibrit skorlamaların 'Olumlu Orta' grubu tanıyabilmesi, klinik pratiğin giderek kişiselleştirildiği

günümüzde kritik bir boşluğu doldurabilir. Çünkü EAU rehberlerine göre olumlu orta risk grubunda aktif izlem, fokal tedavi veya düşük morbiditeli radikal tedaviler gündeme gelebilirken; olumsuz orta risk grubu, biyolojik davranış açısından yüksek riske daha yakın seyrettiği için daha agresif tedavi stratejileri düşünülmektedir. Dolayısıyla kantitatif verilerin yetersiz kaldığı bu gri alanda, mPRIMARY veya S-PI-RADS gibi görsel skorlamaların entegrasyonu, tedavi kararlarını daha güvenilir hâle getirebilir. Böyle bir ayrımın netleştirilmesi, zamanında doğru tedavi, metastaz gelişimini önleme, aşırı tedaviden kaçınma ve sağlık sistemi kaynaklarının etkin kullanımı açısından klinik olarak anlamlı ve yüksek öneme sahiptir.

5.3 PRIMARY 4 alt grubu Hakkında Tartışma

Emmett ve ark.'nın orijinal PRIMARY çalışmasında, skor 4 periferik zonda minimum yoğunluk şartı olmadan fokal PSMA tutulumu ile tanımlanmış, skor 5 ise ek olarak çok yüksek PSMA yoğunluğu ($SUV_{maks} \geq 12$) ile ilişkilendirilmiş ve bu üst kategori neredeyse tüm olgularda klinik olarak anlamlı ve çoğunlukla yüksek dereceli hastalıkla birliktelik göstermiştir.[25] Karpinski ve ark., PRIMARY skorlamasının yapısal özelliklerini tartışırken 1–4 arasındaki skorların yalnızca patern ve lokalizasyona dayandığını, biyolojik agresifliği yansıtan PSMA yoğunluğunun ise yalnızca skor 5'te dikkate alındığını belirtmektedir.[124] Bu yaklaşım özellikle PRIMARY 4 kategorisinin, PSMA tutulum yoğunluğu düşük veya yüksek olabilen geniş bir tümör spektrumunu içermesine yol açarak belirgin bir biyolojik heterojenlik oluşturur. Bu nedenle skor 4'ün tek bir yüksek risk fenotipi olarak ele alınması klinik olarak sınırlayıcı olabilir ve alt gruplara ayrılması

ya da yoğunluk temelli metriklerle zenginleştirilmesi daha doğru bir risk ayrımı sağlayabilir. Nitekim çok sayıda çalışma intraprostatik PSMA yoğunluğunun (SUVmaks ve türevleri) ISUP GG ile, artmış tümör yüküyle, ekstraprostatik yayılım ve lenf nodu tutulumu gibi olumsuz patolojik özelliklerle ve daha kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir.[125] Roberts ve ark., primer tümör PSMA yoğunluğunun radikal prostatektomi sonrası adverse patoloji ve daha kısa progresyonsuz sağkalım için bağımsız bir öngörücü olduğunu bildirilmiştir.[126] PRIMARY skoruna odaklanan yakın tarihli bir çalışmada, skorun D'Amico risk sınıflaması ve ISUP GG ile anlamlı ilişkili olduğu; özellikle daha yüksek PRIMARY skorlarının yüksek risk sınıflarıyla kümелendiği ve ikili (1–2 vs 3–5) sınıflamanın, bazı orta skorlu olgularda beklenenden yüksek dereceli hastalığı maskeleyebildiği vurgulanmıştır.[127] Bu veriler, hem PSMA yoğunluğunun hem de paterne dayalı skorların risk tabakalanmasında katkı sağlayabildiğini, ancak mevcut kategorilerin içinde biyolojik heterojenite bulunduğunu göstermektedir. Uslu ve ark., PRIMARY skor 4'ün klinik açıdan heterojen bir grup olduğunu göstermiş ve bu heterojenitenin azaltılması için SUVmaks tabanlı bir eşik değeri kullanılmasını önermiştir. Çalışmalarında, PRIMARY 4 alt grubunda SUVmaks ≥ 5 eşiğinin uygulanmasıyla duyarlılık azalmakla birlikte özgüllük, PPV ve toplam doğruluk belirgin derecede artmış; bu da skor 4'ün kendi içinde biyolojik olarak farklı alt fenotipler barındırdığını ortaya koymuştur.[29] Ancak SUVmaks'ın cihazdan cihaza, merkezden merkeze değişkenlik göstermesi, ölçüm standardizasyonunun zor olması ve farklı rekonstrüksiyon protokollerinden etkilenmesi nedeniyle, bu eşik temelli yaklaşımın

geniş çaplı klinik kullanımında sınırlılıklar bulunmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, bizim çalışmamızda önerilen PRIMARY skor 4'ün PSMA ekspresyon skoruna göre yeniden alt gruplara ayrılması, SUVmaks'tan daha tekrarlanabilir ve merkezler arası değişikliklerden daha az etkilenen bir yöntem sunmakta; literatürde bildiğimiz kadarıyla PRIMARY 4'ün PSMA ekspresyon düzeyine göre ikiye ayrıldığı ilk çalışma niteliğindedir. Çalışmamızda PRIMARY 4 içinden PSMA ekspresyon skoru 0–1 olanları (4a) ve 2–3 olanları (4b) ayırdığımızda; 4b alt grubunda pozitif kor oranının daha yüksek, ADCmin değerlerinin daha düşük ve lezyon uzun çapının daha büyük olması, yüksek PSMA ekspresyonunun daha agresif biyolojiyle ilişkili olduğunu düşündüren önceki verilerle uyumludur. Bizim PRIMARY 4 alt grubundaki analizimiz, bu heterojenitenin özellikle skor 4 içinde klinik olarak anlamlı olabileceğini destekliyor: 4b alt grubu sadece daha agresif görüntüleme fenotipi (daha düşük ADCmin, daha büyük lezyon, daha yüksek pozitif kor oranı) ile değil, aynı zamanda NCCN ve EAU açısından daha yüksek risk kategorilerinde kümelenme eğilimiyle de öne çıkmaktadır. Çok değişkenli modelde pozitif kor oranı, ADCmin ve lezyon uzun çapının bağımsız prediktör düzeyine ulaşmaması, büyük olasılıkla örneklem büyüklüğü ve değişkenler arası korelasyonla ilişkilidir; ancak tek değişkenli düzeydeki tutarlı yön ve büyüklük, biyolojik sinyalin zayıf değil, istatistiksel gücün sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk kez PRIMARY skor 4'ü PSMA ekspresyon düzeyiyle ikiye ayırmakta ve 4b alt grubunun klasik PRIMARY 4'e göre daha yüksek risk fenotipine sahip olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, PRIMARY 4 skorunun tek bir klinik kategori altında

toplanan biyolojik olarak heterojen bir hasta kümesini temsil edebileceği ve PSMA ekspresyon düzeyinin bu grupta daha rafine bir risk ayrımı sağlayarak tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine katkıda bulunabileceği görülmektedir; bu nedenle, ileriye dönük daha geniş örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalar, bu alt grupta bulunan klinik geçerliliğini ortaya koyarak risk sınıflama sistemlerinin yeniden şekillendirilmesine zemin hazırlayabilir.

5.4 Aktif İzleme Uygun Hasta Grubu Hakkında Tartışma

Bu çalışmada hem PASS hem de PRIAS kriterlerine göre aktif izleme (AI) için uygun bulunan olguların PSMA PET/MR fenotipinin belirgin biçimde “daha iyi huylu” olduğunu gördük. PASS’a göre yalnızca %7,7 (16/207), PRIAS’a göre ise %15,9 (33/207) oranında hasta AI’ye uygunken, bu hastalarda intraprostatik SUVmaks/SUVort ve SUL türevleri çoğunlukla hiç saptanmamış ya da çok düşük düzeyde kalmış, ADCmin değerleri anlamlı olarak daha yüksek, lezyon uzun çapı ise belirgin biçimde daha küçük bulunmuştur. PASS ve PRIAS’a göre AI’ye uygunluk, PSMA ekspresyon skoru ve PRIMARY/mPRIMARY skorları ile ters yönde ilişkiliydi; özellikle PASS kriterlerine göre AI’ye uygun olgu PSMA ekspresyon skoru 2–3 olan hiçbir hastada görülmemiş, PRIAS kriterlerinde ise PSMA pozitif (skor 2–3) grupta yalnızca tek bir hasta AI için uygun bulunmuştur. Benzer biçimde, PRIMARY/mPRIMARY 1 olan olgularda AI’ye uygunluk beklenenden fazla, PRIMARY/mPRIMARY 3–5 olanlarda ise belirgin şekilde düşük saptanmıştır. RP patolojisi ile uyumlu olarak, PASS ve PRIAS’a göre AI’ye uygun gruplarda pT2 oranlarının anlamlı biçimde yüksek, pT3 oranlarının ise düşük

olması, düşük PSMA ekspresyonunun organla sınırlı hastalıkla örtüştüğünü desteklemektedir. Literatürde PSMA PET'in aktif izlemdeki rolü henüz kılavuzlara tam olarak yansımamış olsa da, birçok çalışma PSMA yoğunluğunun tümör biyolojisiyle yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Emmett ve ark.'nın PRIMARY skorunu tanımladığı çalışmada, daha yüksek intraprostatik PSMA tutulumu (özellikle skor 4–5) daha yüksek ISUP GG, daha fazla tümör yükü ve daha olumsuz patolojik özelliklerle ilişkili bulunmuş, skor 5 neredeyse her zaman klinik anlamlı ve sıklıkla yüksek dereceli hastalıkla birliktelik göstermiştir.[25] Uslu ve ark.'nın ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'de PRIMARY skorunu klinik risk grupları ve aktif izleme ile ilişkilendiren çalışmasında; PRIMARY skorunun aktif izlem seçimi için PI-RADS'a tamamlayıcı olabileceği, özellikle skor 4 içinde SUVmaks eşik değeri tanımlanmasının (örneğin SUVmaks ≥ 5) orta-yüksek riskli hastaları dışlamada özgüllüğü artırabileceği gösterilmiştir.[29] Akçay ve ark. da benzer şekilde yüksek intraprostatik SUVmaks ve yüksek PRIMARY skorlarının klinik anlamlı prostat kanseri ile yakından ilişkili olduğunu ve bu nedenle aktif izlem için aday seçiminde PSMA tabanlı parametrelerin ek değer sağlayabileceğini bildirmiştir.[30] Aktif izlem kohortlarında yapılan çalışmalarda (Pepe ve ark., ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile AI'de takip edilen hastalarda; CONFIRM ve PRIAS PSMA alt çalışmaları gibi) PSMA PET'in özellikle MR'da saptanmayan veya düşük skorlu lezyonlarda ek odaklar ortaya çıkarabildiği, SUVmaks eşikleri kullanıldığında klinik anlamlı hastalığı öngörme gücünün arttığı ve bazı hastalarda gereksiz tekrar biyopsilerinin azaltılabileceği gösterilmiştir.[27, 28, 128] Carll ve ark.'nın güncel derlemesi, bu verileri bir araya getirerek PSMA PET'in aktif izlemde esas olarak yüksek riskli ya

da yanlış sınıflanmış olguları dışlamada kullanılabilecek bir araç olarak öne çıktığını vurgulamaktadır.[31] Bizim bulgularımız bu literatürle büyük ölçüde uyumludur ve bazı açılardan daha da ileri bir mesaj vermektedir. Hem PASS hem PRIAS için Aİ'ye uygun hastaların hemen tamamının PSMA negatif ya da düşük ekspresyonlu (skor 0–1; PRIMARY/mPRIMARY düşük) olması, buna karşılık PSMA pozitif (skor 2–3) olgularda Aİ uygunluğunun neredeyse tamamen ortadan kalkması, PSMA ekspresyonunun aktif izleme için adeta bir “güvenlik bariyeri” gibi işleyebileceğini düşündürmektedir. Bu durumu istatistiksel olarak destekleyen ROC analizlerimiz de çarpıcı sonuçlar ortaya koymuştur. PASS kriterlerine uygunluğu öngörmede mPRIMARY (AUC=0,815) ve PSMA Ekspresyon Skoru (AUC=0,810) %80'in üzerinde, mükemmel yakın bir ayırt edicilik göstermiştir. Benzer şekilde PRIAS kriterleri için S-PI-RADS (AUC=0,776) ve mPRIMARY (AUC=0,765) skorları yüksek tanısal performans sergilemiştir. Özellikle PSMA Ekspresyon Skoru (≤ 0) ve mPRIMARY (≤ 1) gibi düşük skorların yüksek özgüllükle (%85 civarı) seyretmesi, bu parametrelerin 'Aktif İzlem İçin Güvenli Adayı' belirlemede klinisyene yüksek güven aralığı sunabileceğini kanıtlamaktadır. Mevcut çalışmalar genellikle SUVmaks veya PRIMARY skorunu klinik risk (D'Amico, NCCN) ve ISUP GG ile ilişkilendirirken, bizim serimiz PASS ve PRIAS gibi biopsi ve klinik tabanlı Aİ protokollerini doğrudan PSMA fenotipiyle örtüştürmekte ve düşük PSMA ekspresyonunun hem görüntüleme hem de patoloji düzeyinde gerçekten daha indolent bir biyolojiyle uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu anlamda sonuçlarımız, Kabasakal ve ark.'nın PRIMARY skorunun aktif izlem seçim kriterlerine entegre edilmesi gerektiğine dair editoryal

önerisiyle paralel, ancak daha ayrıntılı bir PSMA fenotipi–kriter eşlemesi sunmaktadır.[129] Öte yandan, çalışmamızın aktif izlem açısından bazı sınırlılıkları da vardır. PASS’a göre yalnızca 16, PRIAS’a göre 33 hastanın AI’ye uygun olması, örneklem büyüklüğünü sınırlamakta ve özellikle çok değişkenli modellerde bağımsız prediktörleri istatistiksel olarak doğrulamayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca kohortumuz, radikal prostatektomi uygulanmış ve dolayısıyla baştan tedavi edilmiş hastalardan oluştuğu için, gerçek bir “prospektif aktif izlem” senaryosunu değil, daha çok AI kriterlerinin patolojiye yansımaları yansıtmaktadır. Buna rağmen, düşük PSMA ekspresyonu ve düşük PRIMARY/mPRIMARY skorlarının pT2 baskın patolojiyle çakışması ve hem PASS hem PRIAS kriterleriyle güçlü ters ilişki göstermesi, PSMA PET/MR’nin aktif izlem protokollerine “ek dışlama kriteri” olarak entegre edilmesi halinde yanlış sınıflanmış yüksek riskli olguların sayısını azaltabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, bulgularımız PSMA negatif veya düşük yoğunluklu intraprostatik hastalığın, PASS/PRIAS kriterleriyle uyumlu biçimde daha indolent bir biyolojik davranış sergilediğini; buna karşın belirgin PSMA pozitifliğinin (skor 2–3) klinik ve histopatolojik açıdan aktif izlem için uygun olmayan bir alt grubu işaret edebileceğini düşündürmektedir. Devam eden PRIAS ve CONFIRM gibi çalışmaların, PSMA PET’in aktif izlemdeki (AS) rolünü daha net biçimde ortaya koyması ve AS için uygun hasta seçimi ile takip stratejilerinde PSMA PET’in gelecekte kılavuzlara entegre edilmesine zemin hazırlaması beklenmektedir.

5.5 PK'nın Lokal Değerlendirilmesi Hakkında Tartışma

Bu çalışmada PSMA PET/MR ile EPE öngörüsüne ait AUC'nin 0,64, duyarlılığın %57 ve özgüllüğün %70; kappa değerinin ise 0,27 bulunması, hem MR hem de PSMA tabanlı görüntüleme için bildirilen orta düzey performansla uyumludur. MR için yapılan meta-analizler, EPE'yi saptamada duyarlılığın genellikle orta, özgüllüğün ise yüksek olduğunu göstermekte; MR'ın klinik nomogramlara göre kısmi fakat sınırlı bir avantaj sağladığını vurgulamaktadır.[18]

Çalışmamızda da MSKCC nomogramı (AUC 0.684), görsel PSMA PET/MR değerlendirmesine (AUC 0.635) kıyasla EPE'yi öngörmede istatistiksel olarak hafifçe daha üstün bulunmuştur. Bu durum, görsel değerlendirmenin subjektif doğasına ve mikroskobik kapsül invazyonunun (pT3a) mevcut görüntüleme teknolojilerinin uzaysal çözünürlük limitlerinin altında kalmasına bağlanabilir.

Muehlematter ve ark.'nın ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR–mpMR karşılaştırmasında da EPE için AUC'nin 0,7 civarında olduğu ve PET/MR'nin duyarlılığı bir miktar artırsa da genel doğruluğun ancak orta düzeyde kaldığı bildirilmiştir.[130] Öte yandan Uslu-Beşli ve ark., PSMA PET parametrelerinin (SUVmaks, PSMA-TV, overt EPE) Mehrlivand temelli EPE skoruna entegre edilmesiyle EPE öngörüsünde AUC'yi 0,89'a kadar yükseltebildiklerini göstermiştir; bu bulgu, hibrit PET/MR verisinin kantitatif ve yapılandırılmış biçimde kullanılması durumunda belirgin bir kazanım sağlanabileceğine işaret etmektedir.[131] Bizim yalnızca görsel PSMA PET/MR değerlendirmesine dayalı, orta düzey diskriminatif güce sahip sonuçlarımız, EPE kararında PSMA

PET/MR'ın tek başına değil; MR tabanlı EPE skoru, nomogramlar ve olası kantitatif PSMA metrikleriyle birlikte, çok parametrelili bir karar algoritmasının parçası olarak kullanılması gerektiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda hem sadece PSMA PET hem de hibrit PSMA PET/MR ile SVİ saptanmasında özgüllük çok yüksek (PET %96,6; PET/MR %95,5), duyarlılık ise orta düzeyde (%46,4 ve %60,7) bulunmuş, AUC değerleri sırasıyla 0,715 ve 0,781 olarak hesaplanmıştır. PET ve MR bulgularının birlikte değerlendirilmesi, sadece PET verisine kıyasla tanısal doğruluğu artırmış ve AUC değerinde belirgin bir iyileşme sağlamıştır. Bu patern, çok merkezli Sitharthan ve ark.'nın çalışmasında PSMA PET/BT için bildirilen düşük–orta duyarlılık (0,44) ve yüksek özgüllük (0,93) ile uyumludur; aynı çalışmada PET ve mpMR birlikte kullanıldığında SVİ için hem duyarlılık hem AUC'nin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir.[132] Benzer biçimde Hvittfeldt ve ark., [¹⁸F]PSMA-1007 PET/BT ile SVİ değerlendirmesinde özgüllüğün yüksek, duyarlılığın ise görece düşük kaldığını; mpMR ile karşılaştırmalı analizde her iki modalitenin de SVİ için yüksek özgüllük, düşük duyarlılık profiline sahip olduğunu bildirmiştir.[133] Woo ve ark.'nın PSMA-PET ile lokal evreleme üzerine sistematik derleme ve metaanalizinde de SVİ dahil T3b hastalıkta PSMA PET'in özgüllüğünün belirgin olarak yüksek, duyarlılığının ise heterojen ve genellikle orta düzeyde olduğu vurgulanmaktadır.[134] Bu bağlamda bulgularımız, PSMA PET'in, özellikle PET/MR ile birlikte kullanıldığında, SVİ varlığını öngörmede nomogramlarla karşılaştırılabilir, iyiye yakın bir ayırt edici güce sahip olduğunu; ancak negatif incelemenin SVİ'yi kesin olarak dışlamak için yeterli olmadığını göstermektedir.

Buna karşılık, yüksek özgüllükle saptanan PSMA pozitif SVİ bulgusunun, SVİ olasılığını anlamlı biçimde artıran ve klinik karar süreçlerinde güvenle dikkate alınabilecek güçlü bir görüntüleme işareti olarak yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda PSMA PET ile lenf nodu metastazını öngörmede duyarlılık %60, özgüllük %96,7, PPV %75, NPV %93,7 ve AUC 0,78 olarak bulunması, primer evrelemede PSMA PET için bildirilen performansla oldukça uyumludur. Petersen ve ark.'nın, pelvik lenf nodu metastazı için histopatoloji referanslı 18 çalışmayı içeren sistematik derlemesinde, PSMA PET'in ağırlıklı duyarlılığı %59, özgüllüğü %93 olarak raporlanmış; birçok çalışmada pozitif ve negatif prediktif değerlerin %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir.[135] Ingvar ve ark., 18F-PSMA-1007 PET/BT'de LN metastazı ≥ 3 mm için duyarlılığı %53,8, özgüllüğü %96,7, NPV'yi %93,6 ve AUC'yi 0,75 olarak bildirmiş; küçük hacimli metastazlarda duyarlılığın belirgin şekilde düştüğünü vurgulamışlardır. Ayrıca bu çalışmada lenf nodu pozitifliği için E-PSMA çalışmasında belirtilen 1-5 arasında okuyucu güven skalası kullanılmıştır. Derece 1-2 patolojik olmayan; derece 4-5 patolojik lenf nodu lehine değerlendirilmiştir.[22, 136] Sprute ve ark.'nın 18F-PSMA-1007 PET/BT çalışmasında da, 3 mm'den büyük nodal metastazlar için hasta bazlı duyarlılık %85,9, özgüllük %99,5 olarak rapor edilerek, PSMA PET'in özellikle özgüllük açısından çok güçlü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma da lenf nodu pozitifliği için fokal, geri plana göre belirgin PSMA tutulumunu kriter olarak belirlemiştir. [137] Bu verilerle birlikte değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda da PSMA PET'in lenf nodu metastazını saptamada yüksek özgüllüğe sahip, ancak

mikrometastatik veya küçük çaplı metastazları kaçırabilen, dolayısıyla ePLND'nin yerini tam olarak alamayacak bir yöntem olduğu sonucuna varılabilir. Çalışmamızda lenf nodu metastazı değerlendirilirken, PROMISE v2 çerçevesindeki PSMA ekspresyon skoru temel alınmış; skor 0–1 olan lenf nodları PSMA PET açısından negatif, 2–3 olanlar ise PET pozitif kabul edilmiştir.[23] Bu yaklaşım mevcut görsel/morfolojik kriterleri sayısal bir çerçeveye oturtup, standardize etmesi ve ePLND ile histopatolojik doğrulama eşliğinde test etmesi açısından, literatürdeki çoğu çalışmadan yöntemsel olarak daha net ve yeniden üretilebilir bir tanım sunmaktadır.

Buna karşılık, çalışmamızda PET/MR üzerinde yalnızca morfolojik kriterlere (kısa aks çapı eşikleri) dayanarak yapılan LNİ değerlendirmesinin patolojik LNİ ile anlamlı ilişkili olmaması ve kappa katsayısının zayıf düzeyde kalması, boyut temelli anatomik görüntülemenin bilinen kısıtlılıklarıyla tutarlıdır. Hövels ve ark.'nın BT ve MR için yaptığı klasik meta-analizde, pelvik lenf nodu metastazlarını saptamada duyarlılık BT için %42, MR için %39 civarında, özgüllük ise her iki yöntem için de yaklaşık %82 bulunmuş ve bu yöntemlerin normal boyutlu metastatik lenf nodlarını yakalamakta yetersiz olduğu açıkça ortaya konmuştur.[33] Petersen ve ark.'nın derlemesinde de, PSMA PET'in BT/MR'ye kıyasla lenf nodu evrelemesinde tutarlı şekilde üstün olduğu gösterilmektedir.[135] Bizim verilerimiz, fonksiyonel PSMA PET bilgisinin kullanıldığı durumda lenf nodu metastazı öngörüsünün iyi düzeye ulaştığını, buna karşın yalnızca morfolojik PET/MR ölçütlerinin, tıpkı konvansiyonel BT/MR'da olduğu gibi, sınırlı ek değer sağladığını ve MSKCC tabanlı LNİ nomogramıyla benzer şekilde düşük

diskriminatif güce sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda PSMA PET pozitifliğinin patolojik lenf nodu metastazı riskini yaklaşık 44 kat artırması (OR=44,25) ve nomograma (AUC 0,57) kıyasla çok daha yüksek bir ayırt edici güce (AUC 0,78) sahip olması, fonksiyonel görüntülemenin bu alandaki belirgin üstünlüğünü kanıtlamaktadır. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, pelvik lenf nodu evrelemesinde PSMA PET'in yüksek özgüllüğüyle değerli bir araç olduğu, ancak hem mikrometastazlar hem de morfolojiye dayalı görüntüleme stratejilerinin sınırlılıkları nedeniyle, özellikle yüksek riskli hastalarda cerrahi patolojik evrelemenin yerini tek başına alamayacağı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızın Limitasyonları;

Çalışma tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olup, hem hasta seçimi hem de klinik karar süreçleri açısından seçim yanlılığı olasılığını tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Çalışma popülasyonunun tamamı radikal prostatektomi uygulanmış hastalardan oluştuğu için csPK oranı doğal olarak çok yüksektir ve n-csPK olgu sayısı görece az kalmıştır; bu durum, özellikle n-csPK ile ilişkili belirteçleri araştırırken istatistiksel gücü ve grup dengesini sınırlamaktadır. NCCN, D'Amico ve EAU klinik risk sınıflarına göre gruplar arası dağılım homojen değildir; bazı risk basamaklarında hasta sayısı görece sınırlı olduğundan, alt grup karşılaştırmalarında gerçek biyolojik farkların istatistiksel olarak olduğundan daha zor saptanmasına yol açabilir. literatürde tanımlanan orijinal Birleşik P skoru mpMR tabanlı standart PI-RADS skorunu esas alırken; bu çalışmada PET/MR protokolünün doğası gereği, mpMR yerine PET/MR'ın MR bileşeninden elde

edilen S-PI-RADS skoru kullanılmıştır. S-PI-RADS klinik pratikte kabul görmüş bir yöntem olsa da, bu metodolojik farklılık orijinal P skoru validasyon çalışmalarıyla birebir karşılaştırılabilirliği kısmen sınırlayabilir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar RP olmuş olup aktif izlem altında izlenen herhangi bir hasta bulunmamaktadır; PASS ve PRIAS gibi aktif izlem protokollerine uygunluk değerlendirmesi geriye dönük yapıldığı için, bu kriterlerin gerçek zamanlı klinik karar süreçlerini ne ölçüde yansıttığı sınırlıdır. Ekstrakapsüler yayılım (EPE) analizinde PSMA PET ve PSMA PET/MR bulguları ayrı modaliteler olarak değerlendirilmemiş, EPE varlığı PSMA PET/MR bütününden yorumlanmış; bu nedenle iki modalite arasındaki performans farkları bu çalışma kapsamında gösterilememiştir. Lenf nodu değerlendirmesinde de PSMA PET/MR’da yalnızca morfolojik ölçütler (şekil ve boyut) esas alınmış, yağlı hilus varlığı ve iç yapı özellikleri gibi reaktif nodları malign nodlardan ayırmaya yardımcı olabilecek diğer kriterler sistematik olarak modele dahil edilmemiştir. Son olarak, MSKCC nomogramında klinik T evresi klasik olarak dijital rektal muayeneye (DRE) dayalı olarak tanımlanmışken, bu çalışmada klinik T evresi görüntüleme temelli (özellikle PSMA PET/MR bulgularına dayanarak) belirlenmiştir; bu yöntemsel fark, nomogramın özgün tanımıyla tam karşılaştırılabilirliği kısıtlaya da güncel klinik pratiği daha iyi yansıtmakta, ancak sonuçların MSKCC tahminleriyle bire bir örtüşmesi beklenmemelidir. Bu sınırlılıklara rağmen, çalışma PSMA PET/MR temelli parametrelerin hem cSPK hem de klinik risk sınıflamalarıyla ilişkisine dair anlamlı ve hipotez üretici veriler sunmakta, ileride yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalar için önemli bir zemin oluşturmaktadır.



6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, primer prostat kanseri tanısı alan hastalarda ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR hibrit görüntülemenin; klinik olarak anlamlı kanseri (csPK) saptama, risk sınıflaması, aktif izlem uygunluğu ve lokal evrelemedeki tanısal performansı araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

Klinik Olarak Anlamlı Kanser (csPK) Tanısı: PSMA PET/MR kaynaklı görsel skorlama sistemleri (PRIMARY, mPRIMARY, PSMA Ekspresyon Skoru ve S-PI-RADS), radikal prostatektomi sonrası csPK varlığını öngörmeye yüksek başarı göstermiştir. Özellikle PRIMARY Grubu (Skor 3–5), çok değişkenli analizde diğer klinik parametrelerden bağımsız olarak csPK riskini anlamlı düzeyde artıran en güçlü belirleyicilerden biri olarak saptanmıştır.

Derece Düşüşü (Downgrade) Öngörüsü: Biyopside ISUP Derece Grubu 2 (GG2) tanısı alan ancak PSMA PET/MR’da negatif PRIMARY grubu özelliği gösteren hastalarda, radikal prostatektomi sonrası patolojik derecenin GG1’e gerileme (downgrade) olasılığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Kantitatif Parametrelerin İlişkisi: İntraprostatik tümör dokusunda ölçülen SUV türevli metabolik/moleküler parametreler (SUVmaks, SUVort, SULmaks) ile klinik risk düzeyi arasında pozitif; ADCmin değerleri ile negatif (ters) yönlü güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, artan PSMA ekspresyonunun ve difüzyon kısıtlılığının tümör agresivitesiyle paralel seyrettiğini doğrulamaktadır.

D’Amico Risk Sınıflaması: Yüksek risk grubunda artmış moleküler aktivite (SUV) ve azalmış difüzyon (ADC) izlenmiştir. Ancak çok değişkenli

analizde, lezyon uzun çapı ve ADCmin değerlerinin bağımsız belirleyiciler olarak öne çıkması, bu risk sınıflamasının moleküler özelliklerden ziyade tümör yükü ve hücresel yoğunlukla daha güçlü bir ilişki içinde olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca S-PI-RADS skoru, D'Amico düşük-orta risk grubunu ayırt etmede diğer skorlara kıyasla en dengeli performansı sergilemiştir.

NCCN ve EAU Risk Sınıflaması: PSMA PET/MR bulguları, NCCN ve EAU risk sınıflamalarıyla yüksek uyum göstermiştir. Çalışmamızda tanımlanan mPRIMARY ve S-PI-RADS skorları, klinik yönetim açısından gri alanda kalan Olumlu Orta risk grubunu ayırt etmede yüksek tanısal performans ($AUC > 0.75$) sergilemiştir. PSMA pozitifliği (Skor 2–3), NCCN risk kategorisinde yükselme olasılığını yaklaşık 3,7 kat artırmaktadır.

PRIMARY 4 Alt Grup Analizi: Literatürde bir ilk niteliğinde olan PRIMARY 4 skorunun PSMA ekspresyon düzeyine göre alt gruplandırılması (4a ve 4b), bu kategorinin heterojen yapısını ortaya koymuştur. PRIMARY 4b (yüksek ekspresyonlu) grubu, 4a grubuna göre daha düşük ADC değerleri, daha büyük tümör boyutu ve daha yüksek pozitif kor oranı ile karakterize olup, daha agresif bir fenotip sergilemektedir.

Aktif İzlem (AI) Uygunluğu: PSMA PET/MR, PASS ve PRIAS kriterlerine göre AI'ye uygun hastaların belirlenmesinde "güvenlik bariyeri" rolü oynamaktadır. Düşük PSMA ekspresyonu (Skor ≤ 1) ve düşük mPRIMARY skoru (≤ 1), AI uygunluğunu öngörmeye yüksek özgüllüğe sahiptir. Buna karşılık, yüksek PSMA ekspresyonu (Skor 2–3), hastanın klinik kriterleri uygun görünse dahi, altta yatan agresif biyolojiyi işaret ederek AI için uygunsuzluğu öngörmektedir.

Lokal Yayılım (EPE ve SVİ): Seminal vezikül invazyonunun (SVİ) saptanmasında PSMA PET ve MR'ın birlikte değerlendirilmesi tanısal doğruluğu artırmış ve nomogramlarla yarışır düzeyde (AUC 0,78) performans sağlamıştır. Ekstrakapsüler yayılım (EPE) için görüntülemenin duyarlılığı orta düzeyde (%57) kalmış olup, bu alanda nomogramların istatistiksel olarak hafifçe daha üstün olduğu görülmüştür.

Lenf Nodu Evrelemesi: PSMA PET, pelvik lenf nodu metastazını (LNİ) saptamada %96,7 gibi çok yüksek bir özgüllüğe sahiptir. PSMA PET'te lenf nodu pozitifliği saptanan hastalarda, patolojik lenf nodu metastazı riski negatif hastalara kıyasla yaklaşık 44 kat artmaktadır. Bu alanda PSMA PET, klinik nomogramlara (MSKCC) kıyasla belirgin şekilde üstün bir ayırt edici güç sergilemiştir.

Genel Değerlendirme: ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR, prostat kanserinin primer evrelemesinde sadece anatomik değil, moleküler ve fonksiyonel bilgiyi de birleştirerek "biyolojik bir risk haritası" sunmaktadır. Özellikle sınırda risk grubundaki hastaların yönetimi, aktif izlem kararı ve lenf nodu evrelemesinde sağladığı ek katkılarla, kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında standart klinik parametreleri tamamlayan güçlü bir görüntüleme modalitesidir.



7. KAYNAKÇA

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Ferlay, J., D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer, 2010. **46**(4): p. 765-81.
3. Babb, C., et al., *Prostate cancer in South Africa: pathology based national cancer registry data (1986-2006) and mortality rates (1997-2009)*. Prostate Cancer, 2014. **2014**: p. 419801.
4. Zorlu, F., et al., *Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(21): p. 9125-30.
5. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 618-629.
6. P. Cornford (Chair), D.T.V.-c., R.C.N. van den Bergh,, et al., *EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer*. 2025.
7. Cornford, P., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol, 2024. **86**(2): p. 148-163.
8. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer*. JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-974.
9. Network, N.C.C., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer*. September 15, 2025.
10. Cooperberg, M.R., J.M. Broering, and P.R. Carroll, *Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(12): p. 878-87.
11. Cancer, A.J.C.o., *AJCC cancer staging manual*. (8th ed.) ed. 2017: Springer.
12. Parker, C., et al., *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2020. **31**(9): p. 1119-1134.
13. Ahmed, H.U., et al., *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study*. Lancet, 2017. **389**(10071): p. 815-822.
14. Weinreb, J.C., et al., *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 16-40.
15. Oerther, B., et al., *Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2022. **25**(2): p. 256-263.
16. Gravestock, P., et al., *A Review of Modern Imaging Landscape for Prostate Cancer: A Comprehensive Clinical Guide*. J Clin Med, 2023. **12**(3).
17. Zhou, J., et al., *Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in*

- patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 2019. **48**(12): p. 1915-1924.
18. de Rooij, M., et al., *Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis*. *Eur Urol*, 2016. **70**(2): p. 233-45.
 19. Fendler, W.P., et al., *PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2023. **50**(5): p. 1466-1486.
 20. Sutherland, D.E.K., et al., *Role of FDG PET/CT in Management of Patients with Prostate Cancer*. *Semin Nucl Med*, 2024. **54**(1): p. 4-13.
 21. M., D., *PET/MR Sistemleri: PET/BT'den Ne Farkı Var?* *Nuclear Medicine Seminars*, 2024. **10**(3): p. 206-212.
 22. Ceci, F., et al., *E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2021. **48**(5): p. 1626-1638.
 23. Seifert, R., et al., *Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2)*. *Eur Urol*, 2023. **83**(5): p. 405-412.
 24. Eiber, M., et al., *Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT*. *J Nucl Med*, 2018. **59**(3): p. 469-478.
 25. Emmett, L., et al., *The PRIMARY Score: Using Intraprostatic (68)Ga-PSMA PET/CT Patterns to Optimize Prostate Cancer Diagnosis*. *J Nucl Med*, 2022. **63**(11): p. 1644-1650.
 26. Newcomb, L.F., et al., *Outcomes of Active Surveillance for Clinically Localized Prostate Cancer in the Prospective, Multi-Institutional Canary PASS Cohort*. *J Urol*, 2016. **195**(2): p. 313-20.
 27. Bagguley, D., et al., *The CONFIRM trial protocol: the utility of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography in active surveillance for prostate cancer*. *BJU Int*, 2024. **133 Suppl 4**: p. 27-36.
 28. Gondoputro, W., et al., *(68)Ga-PSMA-PET/CT in addition to mpMRI in men undergoing biopsy during active surveillance for low- to intermediate-risk prostate cancer: study protocol for a prospective cross-sectional study*. *Transl Androl Urol*, 2023. **12**(10): p. 1598-1606.
 29. Uslu, H., et al., *PRIMARY scoring in 68Ga-PSMA PET/CT: correlation with prostate cancer risk groups and its potential impact on active surveillance*. *Ann Nucl Med*, 2025. **39**(4): p. 334-341.
 30. Akcay, K., et al., *Prediction of clinically significant prostate cancer by [(68) Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT: a potential tool for selecting patients for active surveillance*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024. **51**(5): p. 1467-1475.

31. Carll, J., J. Bonaddio, and N. Lawrentschuk, *PSMA PET as a Tool for Active Surveillance of Prostate Cancer-Where Are We at?* J Clin Med, 2025. **14**(10).
32. Malmstrom, P.U., *Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited.* Acta Oncol, 2005. **44**(6): p. 593-8.
33. Hovels, A.M., et al., *The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis.* Clin Radiol, 2008. **63**(4): p. 387-95.
34. Chow, K.M., et al., *Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.* Eur Urol, 2023. **84**(1): p. 36-48.
35. Surasi, D.S., et al., *Diagnostic Performance and Safety of Positron Emission Tomography with (18)F-rhPSMA-7.3 in Patients with Newly Diagnosed Unfavourable Intermediate- to Very-high-risk Prostate Cancer: Results from a Phase 3, Prospective, Multicentre Study (LIGHTHOUSE).* Eur Urol, 2023. **84**(4): p. 361-370.
36. Biason-Lauber, A., *The Battle of the Sexes: Human Sex Development and Its Disorders.* Results Probl Cell Differ, 2016. **58**: p. 337-82.
37. Makiyan, Z., *Studies of gonadal sex differentiation.* Organogenesis, 2016. **12**(1): p. 42-51.
38. Cunha, G.R., et al., *Development of the human female reproductive tract.* Differentiation, 2018. **103**: p. 46-65.
39. Cunha, G.R. and A. Donjacour, *Stromal-epithelial interactions in normal and abnormal prostatic development.* Prog Clin Biol Res, 1987. **239**: p. 251-72.
40. Isaacs, J.T. and D.S. Coffey, *Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia.* Prostate Suppl, 1989. **2**: p. 33-50.
41. Long, R.M., et al., *Prostate epithelial cell differentiation and its relevance to the understanding of prostate cancer therapies.* Clin Sci (Lond), 2005. **108**(1): p. 1-11.
42. McNeal, J.E., *Regional morphology and pathology of the prostate.* Am J Clin Pathol, 1968. **49**(3): p. 347-57.
43. Peter Y. Liu , J.D.V., *The Hypothalamo-Pituitary Unit, Testis, and Male Accessory Organs*, in Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology (Seventh Edition). 2014. p. 272-286.
44. Vickman, R.E., et al., *The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review.* Asian J Urol, 2020. **7**(3): p. 191-202.
45. Julian Frick, A.J.a.E.R., *Androgens and the prostate*, in Testosterone. 1998. p. 259–291.
46. Wen, S., et al., *Androgen receptor (AR) positive vs negative roles in prostate cancer cell deaths including apoptosis, anoikis, entosis, necrosis and autophagic cell death.* Cancer Treat Rev, 2014. **40**(1): p. 31-40.

47. Melnikova, V. and M. Bar-Eli, *Inflammation and melanoma growth and metastasis: the role of platelet-activating factor (PAF) and its receptor*. Cancer Metastasis Rev, 2007. **26**(3-4): p. 359-71.
48. Ji, W., et al., *Platelet-activating factor receptor activation promotes prostate cancer cell growth, invasion and metastasis via ERK1/2 pathway*. Int J Oncol, 2016. **49**(1): p. 181-8.
49. Qaderi, K., et al., *Impact of targeting the platelet-activating factor and its receptor in cancer treatment*. Mil Med Res, 2025. **12**(1): p. 10.
50. Singh, O. and S.R. Bolla, *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate*, in StatPearls. 2025: Treasure Island (FL).
51. Lee, C.H., O. Akin-Olugbade, and A. Kirschenbaum, *Overview of prostate anatomy, histology, and pathology*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011. **40**(3): p. 565-75, viii-ix.
52. 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.
53. Cohen, R.J., et al., *Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features*. J Urol, 2008. **179**(5): p. 1762-7; discussion 1767.
54. Yu, X.D., et al., *Apparent differences in prostate zones: susceptibility to prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis*. Int Urol Nephrol, 2024. **56**(8): p. 2451-2458.
55. Kim, B. and C.K. Kim. *Embryology, Anatomy, and Congenital Anomalies of the Prostate and Seminal Vesicles*. 2013.
56. Geldof, A.A., *Models for cancer skeletal metastasis: a reappraisal of Batson's plexus*. Anticancer Res, 1997. **17**(3A): p. 1535-9.
57. Cellini, N., et al., *Lymphatic drainage and CTV in carcinoma of the prostate*. Rays, 2003. **28**(3): p. 337-41.
58. Niu, Y., S. Forster, and M. Muders, *The Role of Perineural Invasion in Prostate Cancer and Its Prognostic Significance*. Cancers (Basel), 2022. **14**(17).
59. Oczkowski, M., et al., *Dietary Factors and Prostate Cancer Development, Progression, and Reduction*. Nutrients, 2021. **13**(2).
60. Soerensen, S.J.C., et al., *Pesticides and prostate cancer incidence and mortality: An environment-wide association study*. Cancer, 2025. **131**(1): p. e35572.
61. Junejo, N.N. and S.S. AlKhateeb, *BRCA2 gene mutation and prostate cancer risk. Comprehensive review and update*. Saudi Med J, 2020. **41**(1): p. 9-17.
62. Jung, G., et al., *The association between prostatitis and risk of prostate cancer: a National Health Insurance Database study*. World J Urol, 2022. **40**(11): p. 2781-2787.
63. Okotie, O.T., et al., *Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only*. Urology, 2007. **70**(6): p. 1117-20.
64. Adhyam, M. and A.K. Gupta, *A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate*. Indian J Surg Oncol, 2012. **3**(2): p. 120-9.

65. David, M.K. and S.W. Leslie, *Prostate-Specific Antigen*, in *StatPearls*. 2025: Treasure Island (FL).
66. Cooperberg, M.R., et al., *The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy*. J Urol, 2005. **173**(6): p. 1938-42.
67. Freedland, S.J., et al., *Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score*. J Urol, 2002. **167**(2 Pt 1): p. 516-20.
68. Humphrey, P.A., et al., *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours*. Eur Urol, 2016. **70**(1): p. 106-119.
69. Rao, B.V., et al., *Grossing and reporting of radical prostatectomy specimens: An evidence-based approach*. Indian J Cancer, 2023. **60**(4): p. 449-457.
70. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 125-8.
71. Gleason, D.F. and G.T. Mellinger, *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. J Urol, 1974. **111**(1): p. 58-64.
72. Mellinger, G.T., D. Gleason, and J. Bailar, 3rd, *The histology and prognosis of prostatic cancer*. J Urol, 1967. **97**(2): p. 331-7.
73. Harnden, P., et al., *Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis*. Lancet Oncol, 2007. **8**(5): p. 411-9.
74. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 244-52.
75. Partin, A.W., et al., *Morphometric measurement of tumor volume and per cent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer*. J Urol, 1989. **141**(2): p. 341-5.
76. Humphrey, P.A., *Histopathology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017. **7**(10).
77. Tosoian, J.J., et al., *Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era*. BJU Int, 2017. **119**(5): p. 676-683.
78. Center, M.S.K.C. *Prostate Cancer Nomograms*. Available from: <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate>.
79. Scialpi, M., et al., *Simplified Prostate Imaging Reporting and Data System for Biparametric Prostate MRI: A Proposal*. AJR Am J Roentgenol, 2018. **211**(2): p. 379-382.
80. Scialpi, M., et al., *Simplified PI-RADS (S-PI-RADS) for biparametric MRI to detect and manage prostate cancer: What urologists need to know*. Turk J Urol, 2021. **47**(3): p. 175-182.

81. Smeenge, M., et al., *Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel*. BJU Int, 2012. **110**(7): p. 942-8.
82. *Positron Emission Tomography*, in *Mathematics and Physics of Emerging Biomedical Imaging*. 1996: Washington (DC).
83. 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.
84. Bakht, M.K., et al., *Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression*. Endocr Relat Cancer, 2018. **26**(2): p. 131-146.
85. Guhne, F., et al., *Differences in Distribution and Detection Rate of the [(68)Ga]Ga-PSMA Ligands PSMA-617, -I&T and -11-Inter-Individual Comparison in Patients with Biochemical Relapse of Prostate Cancer*. Pharmaceuticals (Basel), 2021. **15**(1).
86. Hennrich, U. and M. Eder, *[(68)Ga]Ga-PSMA-11: The First FDA-Approved (68)Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging of Prostate Cancer*. Pharmaceuticals (Basel), 2021. **14**(8).
87. Gutiérrez Cardo, A.L., et al., *(18)F-DCFPyL PET/CT guidelines*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed), 2023. **42**(3): p. 203-208.
88. Walker, S.M., et al., *Positron emission tomography (PET) radiotracers for prostate cancer imaging*. Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(7): p. 2165-2175.
89. Fraum, T.J., et al., *Prostate cancer PET tracers: essentials for the urologist*. Can J Urol, 2018. **25**(4): p. 9371-9383.
90. Emmett, L., et al., *Beyond Prostate Imaging Reporting and Data System: Combining Magnetic Resonance Imaging Prostate Imaging Reporting and Data System and Prostate-Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computed Tomography PRIMARY Score in a Composite (P) Score for More Accurate Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer*. J Urol, 2024. **212**(2): p. 299-309.
91. Robinson, E., et al., *Prostate Specific Antigen Density and Clinically-Significant Prostate Cancer: The Influence of Prostatic Volume*. Prostate, 2025. **85**(8): p. 784-791.
92. Wang, S., et al., *Diagnostic Performance of Prostate-specific Antigen Density for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol Oncol, 2024. **7**(2): p. 189-203.
93. Sii, S., et al., *Utility of PSA free-to-total ratio for clinically significant prostate cancer in men with a PSA level of <4 ng/mL*. BJU Int, 2025. **135**(4): p. 550-556.
94. Caliskan, S., *Diagnostic efficacy of free prostate-specific antigen/total prostate-specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer in low concentration (≤ 4 ng/ml) and intermediate levels of total prostate-specific antigen (4.01-10.0 ng/ml)*. J Cancer Res Ther, 2017. **13**(2): p. 279-283.
95. Yashi, M., et al., *Prostate volume and biopsy tumor length are significant predictors for classical and redefined insignificant cancer on prostatectomy*

specimens in Japanese men with favorable pathologic features on biopsy. BMC Urol, 2014. **14**: p. 43.

96. Altok, M., et al., *Prostate cancer upgrading or downgrading of biopsy Gleason scores at radical prostatectomy: prediction of "regression to the mean" using routine clinical features with correlating biochemical relapse rates.* Asian J Androl, 2019. **21**(6): p. 598-604.
97. Soerensen, S.J.C., et al., *Clinical and Imaging Factors Impacting Positive Predictive Value of Prostate MRI.* Radiology, 2025. **316**(2): p. e250413.
98. Yan, X., et al., *The value of apparent diffusion coefficient values in predicting Gleason grading of low to intermediate-risk prostate cancer.* Insights Imaging, 2024. **15**(1): p. 137.
99. Laudicella, R., et al., *Infiltrative growth pattern of prostate cancer is associated with lower uptake on PSMA PET and reduced diffusion restriction on mpMRI.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. **49**(11): p. 3917-3928.
100. Rogic, I., et al., *Clinical utility of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in initial staging of patients with prostate cancer and importance of intraprostatic SUVmax values.* Nucl Med Rev Cent East Eur, 2024. **27**(0): p. 6-12.
101. Demirci, E., et al., *Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer?* Nuclear Medicine Communications, 2019. **40**(1): p. 86-91.
102. Koerber, S.A., et al., *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters.* J Nucl Med, 2017. **58**(12): p. 1943-1948.
103. Aksu, A. and G. Çapa Kaya, *Is SUV Corrected for Lean Body Mass Superior to SUV of Body Weight in (68)Ga-PSMA PET/CT?* Mol Imaging Radionucl Ther, 2021. **30**(3): p. 144-149.
104. Mutevelizade, G., et al., *A Comprehensive Analysis of Volumetric (68)Ga-PSMA PET/CT Parameters, Clinical and Histopathologic Features: Evaluation of the Predictive Role.* Mol Imaging Radionucl Ther, 2024. **33**(2): p. 68-76.
105. Lanfranchi, F., et al., *Baseline PSMA tumor volume as a prognostic marker in radical radiotherapy for prostate cancer: a propensity score-weighted retrospective analysis.* Annals of Nuclear Medicine, 2025.
106. Chinnappan, S., et al., *SUVmax/ADC Ratio as a Molecular Imaging Biomarker for Diagnosis of Biopsy-Naïve Primary Prostate Cancer.* Indian J Nucl Med, 2021. **36**(4): p. 377-384.
107. Ma, L., et al., *Which PSMA PET/CT interpretation criteria most effectively diagnose prostate cancer? a retrospective cohort study.* BMC Med Imaging, 2025. **25**(1): p. 23.
108. Liu, Y., et al., *Can (18)F-PSMA-7Q PET/CT replace prostate biopsy for the diagnosis of prostate cancer?-A single-center retrospective study.* Transl Androl Urol, 2023. **12**(1): p. 83-89.
109. Zhu, H., et al., *[A comparative study on the diagnostic value of (18)F-PSMA PET/CT PRIMARY score and PSMA expression score for clinically*

- significant prostate cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2025. **105**(4): p. 291-296.
110. Westphalen, A.C., et al., *Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel*. *Radiology*, 2020. **296**(1): p. 76-84.
 111. Klotz, L., *Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer*. *BJU Int*, 2020. **125**(3): p. 346-354.
 112. Zhang, J., et al., *A Prostate-Specific Membrane Antigen PET-Based Approach for Improved Diagnosis of Prostate Cancer in Gleason Grade Group 1: A Multicenter Retrospective Study*. *J Nucl Med*, 2023. **64**(11): p. 1750-1757.
 113. Aykanat, I.C., et al., *The role of PSMA PET/CT in predicting downgrading in patients with Gleason score 4+4 prostate cancer in prostate biopsy*. *World J Urol*, 2024. **42**(1): p. 341.
 114. Ulaş, Ö. and Z. Hasbek, *Performance of (68)Ga-PSMA PET/CT in Metastatic Prostate Cancers at the Time of Diagnosis and Correlation with Obesity*. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2025. **34**(3): p. 173-179.
 115. Ulas Babacan, O., Z. Hasbek, and K. Seker, *The Relationship between D'Amico and ISUP Risk Classifications and (68)Ga-PSMA PET/CT SUVmax Values in Newly Diagnosed Prostate Cancers*. *Curr Oncol*, 2024. **31**(9): p. 5307-5317.
 116. Miller, S.R., et al., *Rates of PSMA PET Staging and Positivity in Newly Diagnosed Prostate Cancer in a National Health Care System*. *J Nucl Med*, 2025. **66**(1): p. 75-83.
 117. Byrne, M.H.V., et al., *Flourine-18 Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Imaging in Staging of Primary and Secondary Prostate Cancer—A Retrospective Observational Cohort Study*. *JU Open Plus*, 2024. **2**(10): p. e00108.
 118. Liu, C., et al., *(68)Ga-PSMA-617 PET/CT: a promising new technique for predicting risk stratification and metastatic risk of prostate cancer patients*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. **45**(11): p. 1852-1861.
 119. Karpinski, M.J., et al., *Updated Prostate Cancer Risk Groups by Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PPP2): Results from an International Multicentre Registry Study*. *Eur Urol*, 2025. **88**(5): p. 484-495.
 120. Dong, L., et al., *The European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups Predict Findings on PSMA PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*. *J Nucl Med*, 2022. **63**(2): p. 248-252.
 121. Poterszman, N., et al., *A bicentric retrospective study of the correlation of EAU BCR risk groups with 18F-PSMA-1007 PET/CT detection in prostate cancer biochemical recurrence*. *Scientific Reports*, 2024. **14**(1): p. 10908.
 122. Falkenbach, F., et al., *EAU Biochemical Recurrence Risk Classification and PSA Kinetics Have No Value for Patient Selection in PSMA-Radioguided*

- Surgery (PSMA-RGS) for Oligorecurrent Prostate Cancer*. *Cancers*, 2023. **15**(20): p. 5008.
123. Chikatamarla, V.A., et al., *Risk of metastatic disease using [(18)F]PSMA-1007 PET/CT for primary prostate cancer staging*. *EJNMMI Res*, 2021. **11**(1): p. 128.
 124. Karpinski, M.J., et al., *Association Between the PRIMARY Score at Staging Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Overall Survival Among Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Findings from the International, Multicenter PROMISE Registry*. *Eur Urol*, 2025.
 125. Soeterik, T.F.W., et al., *The association of quantitative PSMA PET parameters with pathologic ISUP grade: an international multicenter analysis*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024. **52**(1): p. 314-325.
 126. Roberts, M.J., et al., *Correction to: 68Ga-PSMA PET/CT tumour intensity pre-operatively predicts adverse pathological outcomes and progression-free survival in localised prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. **48**(2): p. 655-656.
 127. Mutevelizade, G., et al., *An Innovative Approach with [(68)Ga]Ga-PSMA PET/CT: The Relationship Between PRIMARY Scores and Clinical and Histopathological Findings*. *Diagnostics (Basel)*, 2025. **15**(14).
 128. Pepe, P., et al., *68Ga-PSMA PET/CT evaluation in men enrolled in prostate cancer Active Surveillance*. *Arch Ital Urol Androl*, 2023. **95**(2): p. 11322.
 129. Kabasakal, L., R. Turkey, and B. Onal, *Incorporating the [68Ga]Ga-PSMA PET/CT PRIMARY score into the selection criteria for prostate cancer patients eligible for active surveillance*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024. **51**(5): p. 1464-1466.
 130. Muehlematter, U.J., et al., *Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI versus (68)Ga-PSMA-11 PET/MRI for Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Patients with Prostate Cancer*. *Radiology*, 2019. **293**(2): p. 350-358.
 131. Uslu-Besli, L., et al., *Impact of (68)Ga-PSMA PET/MRI on the Accuracy of MRI-Derived Grading Systems for Predicting Extraprostatic Extension in Prostate Cancer*. *Diagnostics (Basel)*, 2025. **15**(18).
 132. Sitharthan, D., et al., *The Sensitivity and Specificity of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Predicting Seminal Vesicle Invasion in Clinically Significant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Study*. *J Clin Med*, 2024. **13**(15).
 133. Hvittfeldt, E., et al., *Semi-standardized evaluation of extraprostatic extension and seminal vesicle invasion with [18F]PSMA-1007 PET/CT: a comparison to MRI using histopathology as reference*. *EJNMMI Reports*, 2025. **9**(1): p. 1.
 134. Woo, S., et al., *Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) for local staging of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Hybrid Imaging*, 2020. **4**(1): p. 16.

135. Petersen, L.J. and H.D. Zacho, *PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review*. Cancer Imaging, 2020. **20**(1): p. 10.
136. Ingvar, J., et al., *Assessing the accuracy of [(18)F]PSMA-1007 PET/CT for primary staging of lymph node metastases in intermediate- and high-risk prostate cancer patients*. EJNMMI Res, 2022. **12**(1): p. 48.
137. Sprute, K., et al., *Diagnostic Accuracy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence*. J Nucl Med, 2021. **62**(2): p. 208-213.



ÖZET

PROSTAT KANSERİNİN LOKAL EVRELEMESİNDE ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

Bu çalışmanın amacı, prostat kanseri tanısı alan hastalarda ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR hibrit görüntülemenin primer evreleme, risk sınıflaması ve aktif izlem uygunluğunu belirlemedeki tanısal performansını araştırmaktır. Çalışmaya, evreleme amaçlı PET/MR görüntülemesi yapılan ve sonrasında radikal prostatektomi uygulanan 207 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir. Görsel skrolama sistemleri (PSMA ekspresyon skoru/grubu, PRIMARY skoru/grubu, modifiye PRIMARY skoru, S-PI-RADS ve Birleşik P Skoru) ve kantitatif parametreler (SUV, SUL, ADC, lezyon çapı) histopatolojik verilerle karşılaştırılmıştır. Bulgularımızda, görsel skrolama sistemlerinin klinik olarak anlamlı kanseri saptamada yüksek başarı gösterdiği ve pozitif PRIMARY grubunun risk artışı ile bağımsız ilişkili olduğu saptanmıştır. PSMA PET/MR bulguları D'Amico, NCCN ve EAU risk sınıflamalarıyla yüksek uyum göstermiş; özellikle modifiye PRIMARY ve S-PI-RADS skorları, klinik yönetim açısından gri alanda kalan olumlu orta risk grubunu ayırt etmede yüksek performans sergilemiştir. Literatürde ilk kez tanımlanan PRIMARY 4 alt grup analizi, yüksek PSMA ekspresyonunun daha agresif fenotiple ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Aktif izlem uygunluğunun değerlendirilmesinde düşük PSMA ekspresyonu yüksek özgüllük sağlarken, yüksek ekspresyonun aktif izlem için uygunsuzluğu öngördüğü görülmüştür. Lokal evrelemede seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu metastazını saptamada PET/MR, klinik nomogramlara kıyasla belirgin üstünlük göstermiş,

ancak ekstrakapsüler yayılım için duyarlılık orta düzeyde kalmıştır. Sonuç olarak ^{68}Ga -PSMA PET/MR, anatomik ve moleküler bilgiyi birleştirerek prostat kanseri yönetiminde standart klinik parametreleri tamamlayan ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamasına katkı sağlayan güçlü bir görüntüleme modalitesidir.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, PSMA PET/MR, risk sınıflamaları, NCCN, EAU, aktif izlem



SUMMARY

THE ROLE OF ^{68}Ga -PSMA PET/MR IMAGING IN THE LOCAL STAGING OF PROSTATE CANCER

The aim of this study was to investigate the diagnostic performance of ^{68}Ga -PSMA PET/MRI hybrid imaging in primary staging, risk stratification, and determination of active surveillance suitability in patients diagnosed with prostate cancer. A total of 207 patients who underwent staging PET/MRI followed by radical prostatectomy were retrospectively included in the study. Visual scoring systems (PSMA expression score/group, PRIMARY score/group, modified PRIMARY score, S-PI-RADS, and Composite P Score) and quantitative parameters (SUV, SUL, ADC, lesion diameter) were compared with histopathological data. Our findings demonstrated that visual scoring systems achieved high success in detecting clinically significant cancer, and the positive PRIMARY group was found to be independently associated with increased risk. PSMA PET/MRI findings showed high concordance with D'Amico, NCCN, and EAU risk classifications; notably, modified PRIMARY and S-PI-RADS scores exhibited high performance in distinguishing the favorable intermediate risk group, which remains a gray area in clinical management. The PRIMARY 4 subgroup analysis, defined for the first time in the literature, revealed that high PSMA expression is associated with a more aggressive phenotype. In the evaluation of active surveillance suitability, low PSMA expression provided high specificity, while high expression predicted unsuitability for active surveillance. In local staging, PET/MRI showed significant superiority over clinical nomograms in detecting seminal vesicle invasion and lymph node metastasis, whereas sensitivity

for extracapsular extension remained moderate. In conclusion, ⁶⁸Ga-PSMA PET/MRI is a powerful imaging modality that combines anatomical and molecular information, complementing standard clinical parameters in prostate cancer management and contributing to personalized treatment planning.

Keywords: prostate cancer, PSMA PET/MRI, risk classifications, NCCN, EAU, active surveillance.

ETİK ONAY



Evrak Tarih ve Sayısı: 18.09.2025-E.1334949



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1334949
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

18.09.2025

Sayın Prof. Dr. LÜTFİYE ÖZLEM ATAY
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı - Anabilim Dalı Başkanı

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Lutfiye Özlem ATAY, Edanur TUNÇAY İBİŞ, Seda Gülbahar ATEŞ ve Uğuray AYDOS'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı Arş. Gör. Edanur TUNÇAY İBİŞ'in uzmanlık tez çalışması olan "*Prostat Kanserinin Lokal Evrelemesinde Ga-68 PSMA PET/MR Görüntülemenin Yeri*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 09.09.2025 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025 - 1530

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BSU2YKP4EZ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takiip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tic. Sic. No : 307 70 47 - M. Sic. No : 307 58 76

Bilgi için : Melik Yeşilova Kaya
Genel Kurul Sekreterliği

