

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KASTRASYON DUYARLI PROSTAT
KANSERİ HASTALARINDA PSMA PET TUTULUM
DEĞERLERİ İLE DOSETAKSEL TEDAVİSİ YANITI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. GONCA GÜL GÜNDEM

ANKARA
NİSAN 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KASTRASYON DUYARLI PROSTAT
KANSERİ HASTALARINDA PSMA PET TUTULUM
DEĞERLERİ İLE DOSETAKSEL TEDAVİSİ YANITI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. GONCA GÜL GÜNDEM

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AHMET ÖZET

ANKARA
NİSAN 2025

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Gonca Gül Gündem
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	16.04.2025 2010010000
Mezun Olduğu Fakülte	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 2
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	16.04.2025

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri Hastalarında PSMA PET Tutulum Değerleri ile Docetaksel Tedavisi Yanıtı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri Hastalarında PSMA PET Tutulum Değerleri ile Docetaksel Tedavisi Yanıtı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

RASKAN

Prof. Dr. Ahmet OZET

ÜYE

Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR

ÜYE

Doç. Dr. Fatih GÜRLER

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimiyle yol gösteren, her aşamada desteğini esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Profesör Dr. Ahmet Özet'e,

Eğitimime katkıları ve rehberlikleri için başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Profesör Dr. Yasemin Erten olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda akademik katkıları ve desteğiyle bana rehberlik eden Uzm. Dr. Orhun Akdoğan'a

Uzmanlık eğitimim boyunca sadece bilgi ve deneyimiyle değil, samimiyeti ve ağabeyliğiyle de bana yol gösteren Uzm Dr. Taha Enes Çetin'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte emek verdiğimiz, dayanışma içinde olduğumuz kıymetli eşkıdemlerim Dr. Beyza Hilal Kından, Dr. Ömer Faruk Özkan, Dr. İrem Pamuk, Dr. Tuba Kapıcı, Dr. Tahsin Taner Karaevren ve Dr. Zeynep Yıldırım Doğan'a,

Her daim yanımda olduklarını hissettiren, sevgi ve destekleriyle bana güç veren başta annem, babam ve kardeşim olmak üzere tüm aileme

İçtenlikle sonsuz teşekkür ederim."

Dr. Gonca Gül GÜNDEM

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	vii
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Prostat Bezi	2
2.2.Prostat Kanseri.....	3
2.2.1.Epidemiyoloji.....	3
2.2.2.Etiyoloji ve risk faktörleri	3
2.2.2.1.Değiştirilemez risk faktörleri.....	4
2.2.2.1.2.Yaş	4
2.2.2.1.3.Aile hikayesi	4
2.2.2.1.4.Genetik.....	5
2.2.2.2.Değiştirilebilir risk faktörleri.....	5
2.2.2.2.1.Sigara	5
2.2.2.2.2.Fiziksel aktivite.....	6
2.2.2.2.3.Metabolik sendrom	6
2.2.2.2.4.Diyet	6

2.2.2.2.5.Kemoprevensiyon	7
2.2.2.2.5.2. Testosteron	7
2.2.2.2.5.3. Anti enflamatuarlar	7
2.2.3.Tarama	8
2.2.3.1.Digital rektal muayene (DRM).....	10
2.2.3.2.Prostat spesifik antijen (PSA).....	10
2.2.3.3.Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG).....	11
2.2.3.4.Biyomarkerlar	12
2.2.3.4.1.Serbest PSA yüzdesi	12
2.2.3.4.2.PSA yoğunluğu	12
2.2.3.4.3.Prostat sağlık endeksi (PHI)	13
2.2.3.4.4.ConfirmMDx	13
2.2.3.5.Biyopsi.....	13
2.2.4.Tanı	14
2.2.5.Histopatoloji.....	15
2.2.5.1.Adenokarsinom	15
2.2.5.2.Gleason skoru	16
2.2.6.Risk sınıflaması ve evreleme	18
2.2.7.Görüntüleme.....	21
2.2.7.1.Prostat spesifik membran antijeni	22
2.2.7.2.PSMA-PET	22
2.2.8.Prostat kanserinde tedavi seçenekleri	23
2.2.8.1.Aktif izlem.....	23
2.2.8.2.Radikal prostatektomi.....	24
2.2.8.3.Radyoterapi	24

2.2.8.3.1EBRT	25
2.2.8.4.Brakiterapi	25
2.2.8.5.Kriyoterapi.....	25
2.2.8.6.Androjen deprivasyon tedavisi	25
2.2.8.7.Kemoterapi	26
2.2.8.7.1.Dosetaksel.....	26
2.2.8.7.2.Kabazitaksel.....	27
2.2.8.7.3.Mitoxantrone.....	27
2.2.8.8.Androjen sinyal yolunu hedefleyen inhibitörler.....	27
2.2.8.8.1.Abirateron	27
2.2.8.8.2.Enzalutamid	28
2.2.8.8.3.Apalutamid	29
2.2.8.8.4.Darolutamid	29
2.2.8.9.İmmunoterapi	29
2.2.8.9.1.Sipuleucel-T.....	29
2.2.8.9.2.Pembrolizumab	30
2.2.8.10.Hedefe yönelik tedaviler	30
2.2.8.11. Radyofarmasötikler	30
2.2.8.11.1.Lutesyum Lu 177 vipivotide tetraxetan.....	30
2.2.8.11.2.Radium-223	31
2.2.9.Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri tedavi	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Dizaynı.....	33
3.2. 68Ga-PSMA PET Görüntülerinin Elde Edilmesi ve Değerlendirilmesi	33
3.3. İstatistiksel Analiz	34

4.BULGULAR	36
4.1.Hastaların Demografik ve Patolojik Özellikleri	36
4.2.PSA’ya Dayalı Progresyonsuz Sağkalım (PSA-PFS).....	40
4.3.Radyolojik Progresyona Dayalı Progresyonsuz Sağkalım (RAD-PFS)	41
4.4.Genel Sağkalım (OS) Analizi	42
4.5.Univaryant Cox Regresyon Analizi – PSA’ya Dayalı Progresyonsuz Sağkalım	43
4.6.Multivaryant Cox Regresyon Analizi – PSA’ya Dayalı Progresyonsuz Sağkalım	46
4.7.Univaryant Cox Regresyon Analizi – Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım (RAD-PFS)	47
4.8.Multivaryant Cox Regresyon Analizi – Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım (RAD-PFS)	50
4.9.Univaryant Cox Regresyon Analizi – Genel Sağkalım (OS)	51
4.10.Multivaryant Cox Regresyon Analizi – Genel Sağkalım (OS)	53
5.TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇ	69
6.1.Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yönleri.....	70
7.KAYNAKÇA	72
8.EKLER	83
8.1.Eikkurul onayı	83
9.ÖZGEÇMİŞ.....	85

KISALTMALAR

ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
AIP	: Atipik intraduktal proliferasyon
ALP	: Alkalen fosfataz
ARPI	: Androjen Reseptör Pathway İnhibitörleri
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi
DRM	: Digital rektal muayene
EBRT	: External Beam Radiation Therapy
fPSA	: Serbest Prostat Spesifik Antijen
GA	: Güven aralığı
GS	: Gleason skoru
HR	:Hazard ratio
IDC	: İntraduktal karsinom
IMRT	: İntensity-modulated Radiation Therapy
ISUP	: International Society of Urological Pathology
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LH-RH	: Luteinizan Hormon salgılatıcı hormon
mKDPK	: Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri
mKRPK	: Metastatik dirençli duyarlı prostat kanseri
mpMRG	: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme

MTVwb	: Tüm vücut metabolik tümör volümü
NSAİD	: Nonsteroid antiinflatuar ilaç
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
OS	: Genel sağkalım
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PHI	: Prostat sağlık indeksi
PIN	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSA PFS	: PSA'ya dayalı progresyonsuz sağkalım
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijeni
PSMA-TLQ	: Total Lesion Quotient
RAD PFS	: Radyolojik progresyonsuz sağkalım
SBRT	: Stereotactic Body Radiation Therapy
SUV	: Standart Uptake Value
TL-PSMA	: Total lezyon PSMA
TLPwb	: Tüm vücut toplam lezyon PSMA
tPSA	: Total Prostat Spesifik Antijen
TRT	: Testosteron replasman tedavisi
TV-PSMA	: Total volüm PSMA
WB-SUV_{max}	: Tüm vücut Suv maksimum
¹⁷⁷Lu-PSMA-617	: Lutesyum Lu 177 vipivotide tetraxetan

TABLÖLAR

Tablo 1. Prostat Biyopsi Sonuçlarına Göre Klinik Yönetim Algoritması.....	14
Tablo 2. ISUP Gruplama Sistemi	18
Tablo 3. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System For Prostate Cancer (8th ed., 2017)	19
Tablo 4. NCCN Risk sınıflaması.....	20
Tablo 5. S'Amico Risk Sınıflaması.....	21
Tablo 6. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.....	39
Tablo 7. Univaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: PSA'ya Dayalı Progresyonsuz Sağkalım (PSA-PFS)	45
Tablo 8. Multivaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: PSA'ya Dayalı Progresyonsuz Sağkalım (PSA-PFS)	46
Tablo 9. Univaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım (RAD-PFS).....	49
Tablo 10. Multivaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım (RAD-PFS)	50
Tablo 11. Univaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: Genel Sağkalım (OS) .	52
Tablo 12. Multivaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: Genel Sağkalım (OS)	53

ŞEKİLLER

Şekil 1. PSA'ya Dayalı Progresyonsuz Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi	40
Şekil 2. Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi	41
Şekil 3. Genel Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi	42



ÖZET

Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri Hastalarında PSMA PET Tutulum Değerleri ile Dosetaksel Tedavi Yanıtı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hedefli PET görüntüleme, prostat kanseri yönetiminde tümör yükünün belirlenmesinde yüksek duyarlılık sunmakta ve tedavi yanıtının öngörülmesinde potansiyel bir araç olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri (mKDPK) tanılı hastalarda, dosetaksel tedavisi öncesi elde edilen PSMA PET parametrelerinin (TV-PSMA ve TL-PSMA) tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif kohort olarak planlanan çalışmaya, 2010–2024 yılları arasında mKDPK tanısı almış ve dosetaksel tedavisi öncesi [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/BT çekilmiş 48 hasta dahil edildi. Görüntüler LIFEx yazılımı ile değerlendirildi; TV-PSMA, TL-PSMA ve SUV_{max} parametreleri hesaplandı. Birincil sonlanım noktaları PSA'ya dayalı progresyonsuz sağkalım (PSA-PFS), radyolojik progresyonsuz sağkalım (RAD-PFS) ve genel sağkalım (OS) olarak belirlendi. Prognostik faktörlerin belirlenmesi için Cox regresyon analizleri kullanıldı.

Bulgular:Tüm hasta grubunda medyan PSA-PFS ve RAD-PFS süreleri 20,7 ay, medyan OS süresi 45,1 ay olarak hesaplandı. Çok değişkenli analizde, artan bazal LDH (HR: 1,007; p = 0,002) ve PSA düzeyleri (HR: 1,002; p = 0,002) PSA-PFS ile olumsuz ilişkili bulundu. TV-PSMA ise PSA-PFS ile sınırda anlamlılık gösterdi (HR: 1,000; p = 0,064). RAD-PFS için de LDH (HR: 1,006; p = 0,008) ve PSA (HR: 1,001; p = 0,005) düzeyleri anlamlı bulundu. Kemik metastazı varlığı, referans grubuna (kemik metastazı olmayan hastalar) kıyasla her iki progresyonsuz sağkalım analizinde de daha iyi sağkalım ile ilişkiliydi (PSA-PFS: HR: 0,140; p = 0,005; RAD-PFS: HR: 0,251; p = 0,030). Bu bulgunun, referans gruptaki hasta sayısının azlığı ve bu gruptaki hastalarda visseral metastaz sıklığının yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sonuç: mKDPK hastalarında bazal LDH ve PSA düzeyleri, progresyon riskini öngörmede anlamlı prognostik belirteçlerdir. PSMA PET görüntüleme ile hesaplanan TV-PSMA parametresi sınıra yakın anlamlılık göstermiştir ve daha geniş örneklemelerle yapılacak çalışmalarda bu ilişkinin daha net olarak ortaya konması gerekmektedir.

ABSTRACT

Prognostic Value of PSMA PET Uptake Parameters in Predicting Docetaxel Treatment Response in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer

Background: Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging is increasingly used in the management of prostate cancer due to its high sensitivity in detecting tumor burden. Quantitative PSMA PET parameters, such as total tumor volume (TV-PSMA) and total lesion PSMA (TL-PSMA), may offer prognostic insights. This study aimed to evaluate the predictive value of PSMA PET parameters for treatment response and survival outcomes in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving docetaxel chemotherapy.

Methods: In this retrospective cohort study, 48 mCSPC patients who underwent [^{68}Ga]Ga-PSMA PET/CT imaging prior to docetaxel treatment were analyzed. Quantitative imaging parameters including TV-PSMA, TL-PSMA, and SUVmax were calculated using LIFEx software. PSA-based progression-free survival (PSA-PFS), radiological PFS (RAD-PFS), and overall survival (OS) were evaluated. Cox regression analyses were used to identify independent prognostic factors.

Results: The median PSA-PFS and RAD-PFS were both 20.7 months, and the median OS was 45.1 months. Multivariable Cox regression analysis revealed that elevated baseline LDH (HR: 1.007, $p = 0.002$) and PSA (HR: 1.002, $p = 0.002$) levels were independently associated with shorter PSA-PFS. TV-PSMA showed a borderline association with PSA-PFS (HR: 1.000, $p = 0.064$). Similarly, LDH (HR: 1.006, $p = 0.008$) and PSA (HR: 1.001, $p = 0.005$) were also associated with worse RAD-PFS. Surprisingly, the presence of bone metastases was associated with better outcomes in both PSA-PFS (HR: 0.140, $p = 0.005$) and RAD-PFS (HR: 0.251, $p = 0.030$), likely due to a higher proportion of visceral metastases in the non-bone metastasis reference group.

Conclusion: Quantitative PSMA PET parameters, especially TV-PSMA, may have prognostic relevance in mCSPC, although their significance was borderline. LDH and baseline PSA were strong prognostic indicators for disease progression. Prospective studies with larger cohorts are warranted to validate these findings.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ikinci malignite olup, özellikle ileri evre hastalıkta önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Erken tanı ve gelişen tedavi seçenekleri sayesinde lokalize hastalıkta sağkalım oranları %100'e yaklaşırken, metastatik olgularda bu oran belirgin şekilde düşmektedir.[1] Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri (mKDPK), başlangıçta androjen deprivasyon tedavisine (ADT) iyi yanıt vermesine rağmen zamanla kastrasyon dirençli evreye ilerleme eğilimindedir. [2]Bu nedenle, erken dönemde etkili tedavi yanıtını öngörebilecek görüntüleme yöntemlerine olan ihtiyaç giderek artmaktadır.

Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) hedefli PET görüntüleme hem tanı hem de tümör yükü tayininde yüksek hassasiyet sunmakta; özellikle TV-PSMA (total tümör hacmi) ve TL-PSMA (total lezyon PSMA) gibi kantitatif parametrelerle tedavi yanıtını öngörme potansiyeli taşımaktadır.[3] Bu çalışmada, mKDPK tanısı almış hastalarda, dosetaksel tedavisi öncesinde yapılan PSMA PET görüntülemesinde elde edilen TV-PSMA ve TL-PSMA değerlerinin, tedavi yanıtını öngörmedeki prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Bezi

Prostat bezi, erkek ürogenital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Yaklaşık 18-20 gram ağırlığında ve 4 x 3 x 2 cm boyutlarındadır. Anatomik olarak mesanenin alt kısmında, pelvik diyaframın üst kısmında, simfizis pubisin arkasında ve rektumun önünde yerleşmiştir. Ters piramit şeklindeki bu bez, alt ucunda apeks, üst kısmında ise mesaneye oturan bazis ile karakterizedir. Prostat dokusu içinden geçen proksimal(prostatik) üretrayı çevreler. Ayrıca, prostat dokusu, bazis seviyesinde posteriorunda simetrik olarak yerleşen veziküla seminalisler ve vaz deferensin ampullası ile yakın komşuluk gösterir[4]

Prostat dokusu glandüler ve non-glandüler olmak üzere iki kısımdan oluşur. Dr.McNeal tarafından tarif edilen şekilde glandüler bölge; santral zon, periferik zon ve transiyonel zon olarak ayrılır.[5] Prostat bezindeki glandüler yapının %70'ini oluşturan periferik zon, aynı zamanda prostat malignitelerinin %70'inin kaynağıdır. Santral zon, prostat dokusunun yaklaşık %25'ini kapsar ve malignitelerin yalnızca %5'inden sorumludur. Transizyonel zon ise benign prostat hiperplazisinin en sık başladığı bölge olmasının yanı sıra prostat kanserlerinin %25'ine neden olmasıyla dikkat çeker.[6, 7]

2.2.Prostat Kanseri

2.2.1.Epidemiyoloji

Erkeklerde ikinci en sık görülen kanser olan prostat kanseri; aynı zamanda erkeklerde kansere bağlı ölümlerde de beşinci sırada yer almaktadır. 2022 yılında dünya çapında yaklaşık 1,46 milyon kişi prostat kanseri tanısı almış olup prostat kanserine bağlı yaklaşık 396,800 ölüm bildirilmiştir.[8] Ülkemiz 2019 yılı istatistiklerinde prostat kanserinin yaşa göre standardize edilmiş hızı 39,1/100.000 kişi olup; tüm yaş grupları ile 50 yaş ve üzerinde erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir.[9] Hastalığın görülme sıklığı, yaşlanan nüfus ve PSA(prostat spesifik antijen) testi kullanımının yaygınlaşması ile erken tanının artması nedeniyle yükselmektedir.[10] Bu nedenle bu önemli toplum sağlığı sorununun epidemiyolojisini ve risk faktörlerini anlamak büyük önem taşımaktadır. Prostat kanseri gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi, birincil ve ikincil önleme stratejilerinin hedeflenmesi açısından kritik bir rol oynar. [17]

2.2.2.Etiyoloji ve risk faktörleri

Prostat kanseri gelişmesine neden olduğu bilinen ve şüphelenilen pek çok faktör mevcuttur. Yaş, ırk, aile öyküsü ve germline mutasyonlar, iyi bilinen değiştirilemez risk faktörleridir. Metabolik sendrom, obezite ve sigara kullanımı ise olası değiştirilebilir risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra, çevresel faktörler, yaşam tarzı, enfeksiyöz ve beslenmeyle ilişkili birçok risk faktörü hastalığın etiyolojisinde rol oynayabilir; ancak bu faktörleri destekleyen kanıtlar genellikle zayıftır.[11]

2.2.2.1.Değiştirilemez risk faktörleri

2.2.2.1.1.Etnik köken

Siyahi bireyler ve Afrika kökenli olanlar, beyaz bireylere kıyasla %60 daha yüksek prostat kanseri insidansına ve %36 ila %39 oranında artmış prostat kanseri mortalitesine sahiptir. [12]Veriler ayrıca, Siyahi bireylerin daha agresif prostat kanserine sahip olma ve hastalığın daha ileri evrelerinde teşhis edilme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir.[13]

2.2.2.1.2.Yaş

Yaşam boyu kanser gelişme riski pek çok faktörden etkilense de en güçlü belirleyicilerden biri yaştır. ABD'nin 2017-2019 verilerine göre invaziv prostat kanseri gelişme ihtimali 50 yaşına kadar %0.2, 50-64 yaş arasında %3.9, 65-85 yaş arasında % 10.4 ve 85 yaş ve üzerinde %3.1 olarak izlenmiştir.[14]

2.2.2.1.3.Aile hikayesi

Bireyin soy geçmişinde prostat kanseri olması, prostat kanseri gelişme ve kanserin daha kötü seyretme riskini artırmaktadır. [15] 60 yaş ve üzerinde tanı almış birinci derece bir akrabaya sahip olma durumunda prostat kanseri risk oranı 1.63'tür. Akraba tanı anında 60 yaşın altındaysa oran 2.47'ye yükselmektedir. İki veya daha fazla birinci derece akraba 60 yaş ve üzerinde tanı aldıysa bu oran 3.46; akrabalar 60 yaşın altında tanı aldıysa oran 5.68'e kadar yükselebilmektedir. Hiçbir birinci derece akrabasında prostat kanseri olmayan erkeklerde, ikinci derece bir ya da daha fazla akrabada prostat kanseri bulunması durumunda risk

oranı 1.09'dur. Ek olarak, birinci derece akrabada meme kanseri bulunması bu riskleri daha da artırmaktadır.[16]

2.2.2.1.4.Genetik

Prostat kanseri riski, genetik ilişkileri ve tedavi yaklaşımı arasındaki ilişkinin en iyi anlaşıldığı germline mutasyon BRCA2 mutasyonudur. BRCA2 taşıyıcısı olan erkeklerin her yaşta prostat kanseri açısından popülasyona kıyasla daha yüksek risk altında olduğu bilinmektedir. BRCA1 taşıyıcılarının ise nispeten daha genç yaşlarla sınırlı olmak üzere hafifçe artmış bir risk taşıyabileceği belirtilmektedir. [17]Bununla birlikte, prostat kanserinin ATM, CHEK2,BRCA1, HOXB13, MSH2, MSH6, PALB2, TP53, NBN genleri ile ilişkisine dair yeni veriler ortaya çıkmaktadır.[18]

2.2.2.2.Değiştirilebilir risk faktörleri

2.2.2.2.1.Sigara

Tütün kullanımı ile prostat kanseri arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Yakın tarihli bir sistematik literatür incelemesi, sigara içiminin olumsuz patolojik özellikler ve kötü onkolojik kontrol ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Günlük sigara sayısındaki artışın, prostat kanseri nedeniyle ölüm riskinde artış ile korele olduğu belirtilmiştir. [19]

2.2.2.2.Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivitenin prostat kanseri riski üzerindeki etkisiyle ilgili önemli miktarda araştırma yapılmış olmasına rağmen, bu ilişkinin kesin olarak ortaya konduğu söylenemez.

Günümüzde mevcut verilerin büyük çoğunluğu, fiziksel aktivitenin birçok sağlık sorunu üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ve kanser gelişimi açısından da potansiyel bir koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, prostat kanserini önlemek için aktif bir yaşam tarzını teşvik etmek makul bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.[19]

2.2.2.3.Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, prostat kanseri gelişme riski yüksek popülasyonda yaygın bir durumdur. PSA seviyeleri yüksek olan bireylerin %34'üne kadarında en az bir metabolik sendrom bileşeni bulunur.[11] Yapılan bir meta-analizde, metabolik sendromun, yüksek dereceli hastalık ve kötü patolojik özellik riskini artırdığını öne sürülmüştür.[20] Başka bir metaanalizde, hipertansiyonlu bireylerde prostat kanseri riskinde önemli bir artış olduğunu bildirmiştir.[21]

2.2.2.4.Diyet

Kızarmış yağ, aşırı pişmiş et ve süt ürünleri gibi besinlerin yüksek tüketiminin prostat kanseri riskini hafifçe artırabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte likopen, alfa-karoten ve fitoöstrojen gibi maddelerin ise koruyucu etki gösterebileceği öne sürülmüştür. [11]

2.2.2.2.5.Kemoprevensiyon

2.2.2.2.5.1. 5-alfa redüktaz inhibitörleri

5-alfa redüktaz inhibitörlerinin prostat kanseri riski üzerindeki etkisi randomize kontrollü çalışmalar yapılmış ve yüksek düzeyde kanıtlarla değerlendirilmiştir. Çoğu çalışma, 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin düşük ve orta riskli prostat kanseri insidansını azalttığını ancak yüksek dereceli tümörlerin tespit oranını artırdığını göstermiştir. Ancak genel mortalite veya kansere özgü mortalite oranlarında fark görülmemiş.[22, 23]

2.2.2.2.5.2. Testosteron

Testosteron replasman tedavisinin (TRT) prostat kanseri riskini artırdığına dair yaygın bir görüş vardır ancak bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hipogonadizmlili erkeklerde yapılan çalışmalar, TRT'nin prostat kanseri teşhis oranını veya şiddetini artırmadığını göstermiştir. [24]Yüksek testosteron seviyeleri ve TRT'nin prostat kanseri riski üzerindeki etkilerini değerlendiren sistematik derlemeler, bu tedavilerin prostat kanseri riskine olumsuz bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur.[25]

2.2.2.2.5.3. Anti enflamatuvarlar

Düzenli aspirin kullanımının prostat kanseri gelişme riskini azalttığı bulunmuştur.[26] Ayrıca, yapılan bir meta-analiz, uzun süreli nonsteroid anti-enflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımının prostat kanserine karşı koruyucu olduğunu ortaya koymuştur [27]

2.2.3.Tarama

Büyük randomize kontrollü çalışmalar, serum PSA düzeylerinin ölçümü ile taramanın kanser spesifik mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Ancak, aşırı tanı ve buna bağlı olarak indolent kanserlerin aşırı tedavisi, prostat kanseri tarama stratejileri geliştirilirken göz önünde bulundurulması gereken önemli noktalardır. [28]

Yalnızca dijital rektal muayeneyi (DRM) içeren bir tarama testi, yeterince spesifik ve duyarlı olmadığı gibi gereksiz tanısal işlemlerle sonuçlanmaktadır. Günümüzde daha gelişmiş, prediktif değeri daha yüksek PSA temelli nüfus tarama programları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Prostat MRG(manyetik rezonans görüntüleme)'nin tarama stratejilerine dahil edilmesi, klinik olarak anlamlı prostat kanserlerinin daha doğru teşhis edilmesini sağlarken, indolent kanser teşhislerini azaltmaktadır. Gelecekte moleküler sıvı bazlı biyobelirteçler, PSA'yı tamamlayarak hatta onun yerine geçerek tarama stratejilerini daha da kişiselleştirme potansiyeline sahiptir.[28]

Son NCCN kılavuzlarına göre hasta bazında değerlendirilip kar-zarar oranı gözetilerek PSA düzeyleri ve digital rektal muayene ile tarama önerilebilir.

Tarama önerilecek yüksek riskli durumlar arasında:

- ailede veya kişide kanser öyküsü olması,

- yüksek riskli germline mutasyonları taşıyan aile veya kişisel öyküsü olması,
- birinci veya ikinci derece akrabada metastatik prostat kanseri olması,
- konserojen ilaçlara maruziyet ve çevresel maruziyetler yer alır.

Bunun dışında birinci veya ikinci derece akrabada; erkekte meme kanseri, kadında 45 yaş ve altı meme kanseri tanısı, 50 yaş ve altında kolorektal veya endometriyal kanser, pankreas kanseri olan kişilere de tarama önerilebilir.[29]

Yüksek riskli bireylerde 40, ortalama riskli bireylerde 45 yaşından sonra tarama düşünülebilir. Ortalama riskli bireylerde PSA düzeyi $<1\text{ng/ml}$ ise ve yapılysa digital rektal muayene (DRM) normal ise 2-4 yılda bir testler tekrarlanabilir. Yüksek riskli bireylerde ve ortalama riskli bireylerde PSA $<3\text{ng/ml}$ ve yapılysa DRM normal ise 1-2 yılda bir testler tekrarlanabilir. Eğer PSA $>3\text{ng/dl}$ ise PSA tekrarlanıp yapılmadı ise DRM ile mutlaka değerlendirilmelidir. Hala hastalıktan şüpheleniliyor ise MRG ve gerekli ise prostat biyopsisi ile değerlendirilebilir.

75 yaş ve üzeri bireylerde bireyin sağlık durumu göz önünde bulundurularak tarama kararı alınmalıdır. Özellikle hiç PSA düzeyi bakılmamış ya da PSA düzeyleri artan hastalar değerlendirilebilir. PSA düzeyi $<4\text{ng/ml}$ ve yapılysa DRM normalse 1-3 yılda bir testler tekrarlanabilir. PSA $>4\text{ ng/ml}$ ise PSA tekrarlanıp yapılmadı ise DRM ile mutlaka değerlendirilmelidir. Hala

hastalıktan şüpheleniliyor ise MR ve gerekli ise prostat biyopsisi ile değerlendirilebilir.[29]

Ciddi komorbiditeleri olan ve beklenen yaşam süresi 15 yıldan kısa olan hastalarda; erken tanının sağlayacağı fayda sınırlı olduğundan, bu hastaların tarama programından çıkarılması değerlendirilebilir.[30]

Ülkemizde hali hazırda prostat kanseri için bir tarama programı mevcut değildir ancak 15 Eylül prostat kanseri farkındalık günü olup Sağlık Bakanlığınca 50 yaşından sonra digital rektal muayene ve PSA düzeyleri ile değerlendirilmek üzere Üroloji kontrolü önerilmektedir.[31]

2.2.3.1.Digital rektal muayene (DRM)

Parmala rektal muayene en eski ve temel tarama ve tanı metodudur. Bu muayenede prostat boyutu, kıvamı, yüzey düzensizliği, asimetrisi, nodül varlığı gibi parametreler değerlendirilir. Tek başına tanısal değeri düşüktür.[32]

2.2.3.2.Prostat spesifik antijen (PSA)

PSA prostat epitelyal hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Proteaz aktivitesine sahiptir bu sayede pıhtılaşmış ejakülatı çözerek sperm hareketliliğini artırır. [33]

Serum PSA düzeyleri; prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi, prostatik travma, prostatit gibi prostat ile ilişkili birçok patolojide artabilir.[34] Prostat büyüklüğü ve obstrüksiyon derecesine bağlı olarak, benign prostat hiperplazisi olan hastaların %30 ila %50'sinde serum PSA seviyeleri yükselmiş

bulunur. Prostat kanseri olan hastalarda ise tümör hacmine bağılı olarak bu oran %25 ila %92 arasında değışmektedir. Serum PSA düzeylerinin ölçülmesi, prostat kanserinin ilerlemesini ve tedaviye yanıtı izlemek için en hassas belirteç olarak kabul edilmektedir. [33] Ayrıca PSA'nın Prostat kanseri taramasında da önemli bir yeri vardır.[34]

Amerika Birleşik Devletleri'nde, tarama için sınır değeri PSA düzeyinin 4,0 ng/mL ve Avrupa'da ise daha yaygın olarak 3,0 ng/mL olarak kabul edilir. Ancak, prostat kanserinin kesin olarak ekarte edilebileceğı bir PSA düzeyi bulunmamaktadır.[35] Bu değeri üzerindeki PSA düzeylerinde ileri inceleme önerilir. PSA düzeyi 4 ng/mL ile 10 ng/mL arasında olan hastaların prostat kanseri taşıma olasılığı yaklaşık olarak dörtte birdir. PSA düzeyi 10 ng/mL'nin üzerinde olduğunda ise prostat kanseri olasılığı %50'nin üzerine çıkar.[36]

Yapılan prospektif bir çalışmada, orta yaşta ölçülen tek bir bazal PSA düzeyinin, 30 yıllık takip süresince ölümcül prostat kanseri gelişimini iyi bir doğrulukla öngördüğü bulunmuştur.[37]

2.2.3.3.Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG)

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG), biyopsi optimizasyonunda giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. mpMRG hedefe yönelik biyopsilere olanak tanırken aynı zamanda tümörün agresifliğini potansiyel olarak karakterize edebilir. mpMRG'nın en büyük potansiyeli, radikal müdahale yerine aktif izlemeyi seçme gibi tedavi kararlarını yönlendirmede yatmaktadır.[38] mpMRG'nin amaçları arasında; biyopsi yapılan kişi sayısını

azaltmak, yavaş seyirli hastalıkların tespitini (ve dolayısıyla aşırı tanı ve aşırı tedavi risklerini) azaltmak ve hedefe yönelik biyopsiler yoluyla klinik olarak anlamlı hastalıkların tespitini sağlamak yer almaktadır.[30]

2.2.3.4.Biyomarkerlar

Serum PSA testi taramada kullanılan ilk PSA bazlı testi olup; günümüzde PSA türevleri ve alternatif testler, taramanın özgüllüğünü artırarak gereksiz biyopsi olasılığını azaltma potansiyeline sahiptir. Bu testler çeşitli örnekler kullanılarak yapılabilir. 4K, IsoPSA, PHI serum; PCA3, SelectMDx DRM sonrası idrar örneği; ExoDx Prostate rutin idrar örneği; ConfirmMDx ise biyopsi örneği üzerinden çalışılır. MyProstateScore (MPS) ise kombine bir testtir.

2.2.3.4.1.Serbest PSA yüzdesi

Serbest PSA'nın (fPSA), total PSA'ya (tPSA) oran olarak ifade edilen ve prostat kanserinin erken teşhisi, evrelemesi ve takibinde klinik olarak faydalı bir moleküler PSA formudur. 50 yaş ve üzeri erke hastalarda digital rektal muayenede şüpheli bulgusu olmayan PSA düzeyi 4-10ng/ml arasındaki bireylerde prostat kanseri taramasında yeri vardır.[39]

2.2.3.4.2.PSA yoğunluğu

PSA yoğunluğu, PSA değerinin prostat hacmine oranlanması ile hesaplanır. Bu ölçüm, PSA'nın yalnızca miktarına değil, prostatın boyutuna göre uyarlanmış bir değerlendirme sağlar ve tanı sürecinde daha fazla hassasiyet

sunabilir. PSA yoğunluğu, prostat kanserini benign prostat hiperplazisinden ayırt etmek için kullanılan bir yöntemdir. [40]

2.2.3.4.3.Prostat sağlık endeksi (PHI)

PHI; tPSA, fPSA ve proPSA değerleri kullanılarak elde edilir. Serbest PSA'nın BPSA, iPSA ve proPSA gibi subformları mevcuttur. BPSA ve iPSA daha çok benign prostat dokusu ile ilişkiliyken proPSA kanser dokusuyla ilişkilidir. PHI, PSA düzeyi 4-10ng/ml arasındaki bireylerde prostat kanseri taramasında yeri vardır[41]

2.2.3.4.4.ConfirmMDx

DNA metilasyon belirteçlerini analiz ederek, biyopsi örneklerinde prostat kanserine bağlı epigenetik değişiklikleri tespit eder. Daha nce prostat biyopsisi kanser için negatif sonuç veren ancak klinik olarak kanser riski yüksekliği devam eden hastalarda kullanılabilir.[42]

2.2.3.5.Biyopsi

Hedefe yönelik (MRG kılavuzluğunda) ya da hedefleme olmadan görüntü kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılabilir. [43, 44]Görüntü kılavuzluğunda biyopsi transrektal veya transperineal yollar ile gerçekleştirilebilir. Anteriordan biyopsi yaklaşımı rutinde önerilmemekle birlikte ısrarlı PSA yükseklikleri ve klinik şüphe durumunda değerlendirilebilir. [29]

Tablo 1. Prostat Biyopsi Sonuçlarına Göre Klinik Yönetim Algoritması

Biyopsi Sonucu	Yaklaşım
Malign İnvaziv kanser olmadan intraduktal karsinom(IDC)	Prostat kanseri tedavi algoritmalarına başvurulur.
İnvaziv kanser olmadan Atipik intraduktal proliferasyon(AIP)	Hedefe yönelik ya da sistemik biyopsi yapılması açısından değerlendirilir.
Atipi Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) Benign	-Kanser şüphesi yüksek ise hedefe yönelik olarak biyopsinin tekrarlanabilir. -önceden çekilmiş MRG yok ise -MRG ya da tanıya yardımcı olabilecek diğer biyomarkerler değerlendirilebilir. -Atipi için 12-24 ay sonra atipinin olduğu bölgeden daha çok örnekleme yapılarak yeniden biyopsi alınabilir. -Önceden çekilmiş MRG var ise -PSA ve DRM ile 12-24 ay aralıklar ile takip edilir. -tanıya yardımcı olabilecek diğer biyomarkerler değerlendirilebilir.

2.2.4.Tanı

Lokalize prostat kanseri genellikle asemptomatiktir. Lokal ilerleme ile dizüri, noktüri, poliüri gibi alt üriner sistem semptomları, erektil disfonksiyon, idrar retansiyonu, ağrı, hematüri gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Metastatik hastalık kemik metastazlarına bağlı ağrı veya spinal kord kompresyonuna bağlı semptomlar ile ortaya çıkabilir.

Kesin tanı genellikle prostat biyopsisi örneklerinde yapılan histopatolojik incelemeye dayanır. Bununla birlikte, bazı durumlarda biyopsi yapılmadan da tedavi planlaması oluşturulabilir. Bu durum özellikle malignite şüphesi yüksek, pozitif kemik sintigrafisi bulguları olan ve mevcut komorbiditelerinden dolayı ikinci basamak tedavinin verilemeyeceği hastalarda gündeme gelebilir.[30]

2.2.5.Histopatoloji

Prostat malignitelerinin %95'inden fazlası adenokarsinomdan oluşmaktadır. Bunun yanı sıra, nöroendokrin farklılaşma gösteren neoplazmlar, ürotelyal karsinom, karsinosarkom, bazal hücreli karsinom, lenfomalar ve stromal sarkom gibi diğer kanser türleri de prostatta görülebilir.[45]

2.2.5.1.Adenokarsinom

Prostat adenokarsinomu tanısı, özellikle iğne biyopsisi gibi sınırlı materyallerde, mimari ve sitolojik özelliklerin bir kombinasyonuna dayanır. Patolojik hiçbir özellik tek başına tüm vakalarda prostat adenokarsinomu tanısını koymak için yeterince duyarlı ve spesifik değildir.

Prostat adenokarsinomunun asinöz ve duktal tipleri mevcut olup asinöz tip çok daha yaygındır. Bu nedenle, prostat adenokarsinomu tanımlamalarının çoğu, aksi belirtilmediği sürece asinöz tipe atıfta bulunur.[46]

Asinöz adenokarsinom, tipik olarak küçük infiltratif bezler ve belirgin nükleollerin varlığı ile tanınır. Bu bezler, genellikle benign bezlerden daha

küçüktür. Duktal adenokarsinom ise genellikle büyük bezlerden ve papiller yapılardan oluşur.

Her iki tür adenokarsinom hücresi de infiltratif ve düzensiz bir büyüme paterni gösterir. Daha az diferansiye tümörlerde, glandüler yapı düzensizdir. Glandüler yapı daha az organize olmuş, birleşmiş veya tamamen kaybolmuş olabilir. Tümör hücreleri, kordlar, yuvalar veya tabakalar halinde büyüme eğilimindedir ve daha sık kribriform paternler görülür.[45]

Sitolojik olarak tümör hücrelerinin sitoplazması genellikle benign epitelden daha koyu ve mor renktedir. Nükleer büyüme, düzensizlik ve hiperkromazi yaygındır. Vakaların çoğunda büyük nükleoller görülür. Malign bezlerde sıkça intraluminal kristaloid, amorf sekresyon veya mavi tonlu müsin bulunabilir, ancak bunlar benign bezlerde nadiren görülür.[45]

2.2.5.2.Gleason skoru

Prostat kanseri Gleason derecelendirme sistemi, 1960'ların sonunda geliştirilmiş ve sonraki on yıl boyunca iyileştirilmiştir. 1980'lerin sonlarına gelindiğinde, bu sistem prostat kanseri için standart patolojik derecelendirme yöntemi haline gelmiştir. ISUP (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği) tarafından 2005 yılında revize edilen Gleason skoru, 2014 ve 2019 yıllarındaki ek düzenlemeleriyle birlikte, prostat kanseri için önerilen derecelendirme sistemi olarak kabul edilmektedir. [47]

Gleason derecesi, prostat kanseri hücrelerinin yalnızca mimari özelliklerine dayalı olarak belirlenir. Tümörün büyüme paternine ve farklılaşma

derecesine göre 1 ile 5 arasında derecelendirilir; derece 1 en iyi farklılaşmış, derece 5 ise en az farklılaşmış anlamına gelir.

Gleason patern 1: Sınırları net bir şekilde belirlenmiş bir nodül içinde düzenlenmiş, tek, ayrı, sıkı paketlenmiş ve tekdüze yuvarlak bezlerden oluşan bir yapı olarak tanımlanır.[48]

Gleason patern 2: Patern 1'e benzer şekilde nodüler yapılardan oluşur ancak uniform patern göstermez. Bu bezler, çevresine doğru sınırları iten bir düzenleme sergiler.[49]

Gleason patern 3, çeşitli boyutlarda iyi şekillenmiş, bireysel bezlerden oluşur. Dallanan bezler de içerebilir. Bu bezler, her birinin etrafına bir çember çizebileceğiniz şekilde ayrık birimler oluşturmamalıdır. Küçük bezler, iyi şekillenmiş ve birleşmemiş oldukları sürece Gleason derece 3 olarak kabul edilir. [50]

Gleason patern 4: Ayırt edici özelliği, birden fazla lümene sahip füzyon yapmış bezlerdir. Bu bezler arasında aracılık eden bir stroma bulunmaması, patern 4'ü karakterize eden kritik bir histolojik bulgudur. Bu yapı, bezlerin bağımsız sınırlarının kaybolduğunu ve tümör hücrelerinin infiltratif bir büyüme gösterdiğini ifade eder. Bu durum, Gleason patern 3'te görülen ayrı ve iyi şekillenmiş bezlerden farklıdır ve daha agresif bir tümör biyolojisine işaret eder.[48]

Gleason patern 5: Glandüler lümeni bulunmayan hücre tabakalarından, tek tek hücrelerden ve hücre kordonlarından oluşur. Komedonekroz denilen, **papiller** veya **kribriform** boşluklar içinde yer alan **merkezi nekroz** ve intralüminal

nekrotik hücreler ya da **karyoreksis** (çekirdek parçalanması) ile karakterize görünüm mevcut olabilir[48, 50]

Gleason skoru, iki en yaygın farklılaşma paterninin (birincil ve ikincil derece) sayısal değerlerinin toplanmasıyla elde edilir. [51]

Tablo 2. ISUP Gruplama Sistemi[52]

ISUP Grubu	Gleason skoru
1	2-6
2	7(3+4)
3	7(4+3)
4	8
5	9-10

2.2.6.Risk sınıflaması ve evreleme

Prostat kanseri risk sınıflaması, tümörün biyolojik davranışını değerlendirmeye ve hastalığın seyrini öngörmeye yardımcı olurken, evreleme sistemi kanserin lokalizasyonunu ve yayılım derecesini belirleyerek tedavi stratejilerinin oluşturulmasına rehberlik eder. Günümüzde en yaygın kullanılan sistemler arasında TNM evreleme sistemi, D'Amico risk sınıflaması ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk gruplaması yer almaktadır. NCCN, prostat kanserini düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayırarak bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını yönlendirmekte ve klinik karar sürecinde önemli bir rol oynamaktadır.[29]

Tablo 3. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System For Prostate Cancer (8th ed., 2017)[52]

Klinik T	
T: Primer tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör yok
T1	PAalpabl olmayan klinik olarak tespit edilemeyen tümör
T1a	Rezeke edilen dokunun %5'inde veya daha azında insidental tümör histolojik bulgusu
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental tümör histolojik bulgusu
T1c	Bir veya iki tarafta iğne biyopsisi ile tespit edilen ancak ele gelmeyen tümör
T2	Tümör palpe edilebilir ve prostat içinde sınırlıdır
T2a	Tümör bir tarafın yarısını veya daha azını tutar
T2b	Tümör bir tarafın yarısını veya daha fazlasını tutar
T2c	Tümör iki tarafı da tutar
T3	Fikse olmayan veya komşu yapıları invaze etmeyen ekstraprostatik tümör
T3a	ekstraprostatik unilateral ya da bilateral uzanımlar
T3b	Tümör seminal veziküle invaze
T4	Tümör fiksedir veya eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvar gibi seminal veziküller dışındaki komşu yapıları invaze eder.
Patolojik T	
T: Primer tümör	
T2	Organa sınırlı
T3	Ekstraprostatik uzanımlar
T3a	ekstraprostatik unilateral ya da bilateral uzanımlar ya da mesane boynuna mikroskobik invazyon
T3b	Tümör seminal veziküle invaze
T4	Tümör fiksedir veya eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvar gibi seminal veziküller dışındaki komşu yapıları invaze eder.
Not: Patolojik T1 klasifikasyonu yoktur.	
Not: Pozitif cerrahi sınır, rezidüel mikroskobik hastalığı gösteren bir R1 tanımlayıcısı ile belirtilmelidir.	
N: Rejyonel Lenf Nodları	
NX	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor
X0	Metastatik rejyonel lenf nodu yok
X1	Rejyonel lenf nodlarında metastaz
M: Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Rejyonel olmayan lenf nodlarına metastaz
M1b	Kemik metastazı
M1c	Kemik metastazı olsun veya olmasın diğer organ metastazları
Not: Birden fazla metastaz bölgesi mevcut olduğunda, en ileri kategori kullanılır. M1c en gelişmiş olanıdır.	

Tablo 4. NCCN Risk sınıflaması[29]

Çok düşük risk →	• cT1c tümör • Grade grup 1 • PSA < 10ng/ml • < 3 prostat biyopsisi odağında, her odakta ≤50% kanser olması • PSA dansitesi <0.15 ng/mL/g olması Özelliklerin tümüne sahip hastalar
Düşük risk →	• cT1–cT2a • Grade Grup 1 • PSA <10 ng/mL Özelliklerinin tümüne sahip ancak çok düşük risk grubu özelliklerini sağlayamayan hastalar
Orta risk →	• cT2b–cT2c • Grade grup 2-3 • PSA 10–20 ng/mL Yüksek ve çok yüksek risk grubu özelliklerini taşımayan ve yukarıdaki özelliklerden en az birine sahip hastalar
Olumlu orta risk →	• orta risk kriterlerinden birine sahip • Grade grup 1-2 • Biyopsi odaklarının <50%'i pozitif Özelliklerinin tümüne sahip hastalar
Olumsuz orta risk →	• orta risk kriterlerinden iki ya da üçüne sahip • Grade grup 3 • Biyopsi odaklarının >50%'i pozitif Özelliklerinden en az birine sahip hastalar
Yüksek risk →	• cT3–cT4 • Grade Grup 4 ya da 5 • PSA >20 ng/mL Çok yüksek risk grubu özelliklerini taşımayan ve yukarıdaki özelliklerden en az birine sahip hastalar
Çok yüksek risk →	• cT3–cT4 • Grade Grup 4 ya da 5 • PSA >40 ng/mL Özelliklerinden en az ikisine sahip hastalar

Tablo 5. S'Amico Risk Sınıflaması[53, 54]

D'Amico Risk sınıflaması	
Düşük Risk	• T1-T2a • Gleason skoru ≤ 6 • PSA ≤ 10 Özelliklerini tümüne sahip hastalar
Orta risk	• T2b • Gleason skoru =7 • PSA >10–20 Özelliklerinden en az birine sahip olup düşük risk kriterlerini sağlamayan hastalar
Yüksek risk	• T2c - T3 • Gleason Skoru >8 • PSA >20 ng/ml Özelliklerinden en az birine sahip hastalar

2.2.7.Görüntüleme

Çok düşük, düşük ve orta riskli prostat kanseri hastalarında yaşam beklentisi 5 yıldan az ve klinik semptom yoksa görüntüleme ve tedavi ertelenebilir. Semptom gelişmesi halinde görüntüleme ve tedavi açısından değerlendirilebilir.

Yaşam beklentisi 5 yıldan az ancak yüksek veya çok yüksek riskli prostat kanseri hastalarında kemik görüntüleme gereklidir. Eğer istatistiksel tahmin araçları lenf nodu tutulumu olduğunu öngörüyorsa, pelvik ve/veya abdominal görüntüleme yapılmalıdır.

Semptomatik hastalar ve/veya yaşam beklentisi 5 yıldan fazla olan hastalarda olumsuz orta risk, yüksek risk, veya çok yüksek risk mevcut ise kemik ve yumuşak doku görüntülemesi yapılmalıdır. Kemik görüntülemede konvansiyonel teknesyum-99m-MDP kemik sintigrafisi uygulanabilir. İlk kemik

görüntüleme sonuçları belirsiz ise düz grafi, BT, MRG, PET/BT veya PET/MRG ile yapılabilecek ileri teknikler düşünülebilir. [55] Yumuşak doku görüntülemeye toraks BT, abdominal/pelvik BT veya abdominal/pelvik MRI ile yapılabilir. Pelvik evreleme için multiparametrik MRG, BT'ye tercih edilir.[56]

Alternatif olarak tüm vücut görüntüleme için Ga-68 PSMA-11 veya F-18 piflufolastat PSMA PET/BT veya PET/MRG kullanılabilir.

2.2.7.1.Prostat spesifik membran antijeni

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), tip II transmembran glikoproteinidir. Benign ve malign prostat epitel hücrelerinde üretilir. [57] PSMA, displastik prostat hücrelerinde normal hücrelere göre 100-1000 kat daha yüksek düzeyde ifade edilen bir proteindir. [58]Bu ifade artışı yüksek dereceli hastalık ve ileri evrelerde daha da belirgindir.[59]

PSMA ayrıca tükrük bezleri, böbrekler, gastrointestinal mukoza gibi dokularda da üretilir. pankreatik duktal adenokarsinom ve tükrük bezi malignitelerinde tümör parankiminden; bir çok solid organ malignitesinde de neovasküler endotelden üretilir.[57]

2.2.7.2.PSMA-PET

Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rozenans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisi tanı, evreleme ve yeniden değerlendirmede kullanılan geleneksel görüntüleme yöntemleridir. Ancak son dönemde PSMA prostat kanserinde hem klinik görüntüleme hem de radyonüklid tedavi için dikkat çeken

bir moleküldür. Farklı radyonüklitler ve görüntüleme modaliteleri kullanılarak birçok PSMA ajanı geliştirilmiş ve literatürde incelenmiştir.[58] Ga-68 PSMA ligandları kullanılarak yapılan PET/BT görüntüleme, sadece primer tümörün tespitinde değil, aynı zamanda primer prostat kanseri tedavisinden sonra lokal nükslerin ve metastatik lezyonların belirlenmesinde de oldukça hassas bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.[59]

Yapılan meta analizlerde PSMA-PET ile BT, MR ve kemik sintigrafisi gibi geleneksel görüntüleme yöntemlerini karşılaştırıldığında; PSMA-PET'in lenf nodu ve kemik metastazlarının evrelemesinde anlamlı derecede daha duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, PSMA-PET/MRG kullanıldığında, lokal tümör evrelemesinde mpMRI'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur. [60]

PSA seviyesinin yüksekliği, genellikle daha yüksek PSMA ekspresyonu ve tümör yükü ile ilişkilidir. Bu durum, PSMA PET ile kanserli dokuların tespit edilme olasılığını artırır. Bu nedenle PSMA-PET görüntülemesinin planlanması ve yorumlanmasında PSA seviyeleri önemli bir faktördür. [58]

2.2.8.Prostat kanserinde tedavi seçenekleri

2.2.8.1.Aktif izlem

Aktif izlem, düşük riskli kanserleri olan veya yaşam beklentisi kısa olan hastalar için en iyi seçenek olarak kabul edilmektedir. Genellikle hastalığın özellikleri, hastanın sağlık durumu, yaşam beklentisi, olası yan etkiler ve hastanın tercihi gibi özellikler göz önünde bulundurularak aktif izlem önerilebilir.[61]

Aktif izlem, düşük riskli hastalarda gereksiz tedaviyi azaltmayı hedeflerken, aynı zamanda hastalık progresyonu durumunda tedavi fırsatlarını da korumayı amaçlar.[30]

2.2.8.2.Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomi, laparoskopik ya da açık operasyon ile prostat bezinin çıkarılması işlemidir.[62] Klinik olarak lokalize hastalığı olan hasta grubunda gündeme gelen bir tedavi yöntemidir. Bu prosedür ile potansiyel olarak metastaz yapabilecek malign hücre klonlarını önlemeyi amaçlar.[63]

Operasyon ile prostat kanserini tamamen ortadan kaldırırken kontinansı korumak ve mümkün olduğunda cinsel fonksiyonu sürdürebilmek amaçlanır.[30]

Kurtarıcı radikal prostatektomi; Harici ışın radyoterapisi (EBRT-External Beam Radiation Therapy), brakiterapi veya kriyoterapi sonrası lokal nüks görülen metastatik olmayan seçilmiş bir hasta grubu için bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.[61]

2.2.8.3.Radyoterapi

Prostat kanserinde kullanılan radyoterapi (RT) teknikleri arasında EBRT, proton radyasyonu ve brakiterapi yer alır. EBRT teknikleri ise yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT- intensity-modulated RT) ve stereotaktik beden radyoterapisini (SBRT- stereotactic body RT) içerir.[30]

2.2.8.3.1EBRT

EBRT, lokalize prostat kanserinde temel tedavi seçeneklerinden biridir.[64] Primer tedavi olarak EBRT uygulanan hastalar olmakla beraber; birçok hasta neoadjuvan ve adjuvan androjen deprivasyon tedavisi de almaktadır.[65]

2.2.8.4.Brakiterapi

Brakiterapi, radyoaktif kaynakların prostat dokusuna yerleştirilmesi ile gerçekleştirilen bir işlemdir. Brakiterapi geleneksel olarak düşük riskli vakalarda kullanılmıştır. Bunun nedeni geçmiş çalışmaların yüksek riskli hastalıkta brakiterapinin EBRT'ye göre daha az etkili olduğunu göstermesidir. Ancak, modern brakiterapi teknik ilerlemeler ile birlikte; yüksek riskli lokalize ve lokal ileri prostat kanserinde de kullanımına yönelik kanıtlar çoğalmaktadır.[30, 66]

2.2.8.5.Kriyoterapi

Kriyoterapi tümör hücrelerini oldukça düşük sıcaklıklara ($\leq -40^{\circ}\text{C}$) maruz bırakarak yok eden bir tedavi methodudur. Minimal invaziv bir prosedür olup erken evre prostat kanseri için alternatif bir tedavi modalitesidir. Ayrıca kurtarma tedavisi olarak RT sonrası rekürrens gösteren hastalarda da uygulanabilir.[67]

2.2.8.6.Androjen deprivasyon tedavisi

Prostat kanserinin ilerlemesi androjen sinyaline bağlı olduğundan, androjen deprivasyon tedavisi (ADT), ileri evre prostat kanserinin birincil tedavi yöntemidir[68] ADT seçenekleri arasında orşiektomi, Luteinize Hormon

salgılatıcı hormon (LH-RH) agonistleri veya antagonistleri, kimyasal kastrasyon ve steroidal/non-steroidal antiandrojenler bulunur.[69]

Yaygın olarak kullanılmakta olan Goserelin, Löprolid, Triptorelin LH-RH agonistleri; Degarelix ve relugolix LH-RH antagonistleridir. Flutamid, Nilutamid birinci nesil; Bicalutamid ikinci nesil oral nonsteroidal antiandrojenlerdir. Siproteron steroidal bir antiandrojendir.[1, 70]

2.2.8.7.Kemoterapi

2.2.8.7.1.Dosetaksel

Dosetaksel, t b line bağlanarak mikrotübülleri stabilize eden taksan türevi bir ilaçtır. Metastatik kastrasyon duyarlı ve dirençli hastalıkta tedavide yeri vardır. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan erkeklerde genel sağ kalımı artıran ilk kemoterapi ajanı olması nedeni ile önemlidir. [71]

Metastatik prostat kanseri için bağlangı  tedavisi alacak erkeklerde, ADT ve dosetaksel kombinasyonunun genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımı anlamlı ölçüde arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. [72] CHAARTED (Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer), STAMPEDE (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy),  alışması ile metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri hastalarında, özellikle yüksek hacimli hastalık grubunda, dosetaksel ve ADT kombinasyonunun genel sağ kalımı arttırdığını gösterilmiştir.[73]

2.2.8.7.2.Kabazitaksel

Kabazitaksel, dosetaksel tedavisine yanıtızsız metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKRPK) hastaları için onaylanmış yeni nesil bir taksan türevidir. Birinci nesil taksanlar olan paklitaksel ve dosetaksel ile karşılaştırıldığında, kabazitaksel daha güçlü antikanser aktiviteye sahiptir. İlaç direncine eğilim daha azdır. [74] Aynı zamanda dosetaksele göre özellikle alopesi, periferik nöropati, periferik ödem ve tırnak bozuklukları gibi yan etkiler daha düşük sıklıkta görülmektedir[75]

Çalışmalar, kabazitakselin, dosetaksel veya androjen sinyal yolunu hedefleyen inhibitörler kullanırken hastalık progresyonu gelişen hasta grubunda etkin olduğunu ve genel sağ kalımı arttırdığını göstermektedir.[76]

2.2.8.7.3.Mitoxantrone

Mitoksantron, DNA sentezini ve çift sarmallı DNA onarımını engelleyen bir tip-2 DNA topoizomeraaz inhibitörü antineoplastik bir antibiyotiktir.[77, 78] Dosetaksel tedavisi sonrası progrese olan ve başka tedaviyi tolere edemeyen metastatik kastrasyon dirençli hastalarda palyatif tedavi olarak uygulanabilir.[1]

2.2.8.8.Androjen sinyal yolunu hedefleyen inhibitörler

2.2.8.8.1.Abirateron

Abirateron, steroid yapıda bir antiandrojendir. CYP17 (sitokrom P450 ailesi 17) gen ürünlerini geri dönüşümsüz şekilde inhibe eden selektif androjen

sentez inhibitörüdür. Bu mekanizma ile tümörün yanı sıra testisler ve adrenal bezlerde de androjen sentezini engeller. [79]

Abirateronun hem daha önce kemoterapi almamış hem de dosetaksel tedavisi almış metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında genel sağ kalımı önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. [71] Ayrıca abirateron ve prednizon kombinasyonunun ADT ile birlikte uygulanması; yüksek riskli lokalize prostat kanseri hastalarında tümör yükünü azalttığı, genel sağ kalımı arttırdığı göstermiştir. [80]

STAMPEDE ve LATITUDE (Long-Acting Therapy to Improve Treatment SUccess in Daily Life) çalışmaları; yeni tanı metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri hastalarında, ADT'ye abirateron ve prednizon eklenmesinin genel sağ kalımı ve progresyonsuz sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir.[80, 81]

2.2.8.8.2.Enzalutamid

Enzalutamid,ikinci nesil nonsteroid bir antiandrojendir. Bikalutamide ile karşılaştırıldığında androjen reseptörüne 5 ila 8 kat daha yüksek bağlanma afinitesine sahiptir. [71]

Enzalutamid, metastatik olsun ya da olmasın kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisinde etkin bir ajan olduğu gösterilmiş ve hali hazırda tedavide kullanılmaktadır.[82]

ARCHES çalışması, enzalutamid ve ADT kombinasyonunun, düşük hacimli hastalık ve daha önce dosetaksel almış olan hastalar da dahil olmak üzere,

metastatik kastrasyon duyarlı hastalarda da bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir.[83]

2.2.8.8.3. Apalutamid

Apalutamid üçüncü nesil nonsteroid bir antiandrojenidir. Kastrasyon dirençli metastatik olan ve olmayan hastalıkta genel sağkalımı artırır ve tedavide yeri vardır.[84] TITAN çalışması, apalutamid ve ADT kombinasyonunun metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanseri olan hastalarda genel sağkalımı arttırdığı, kastrasyon direncini geciktirdiğini, yaşam kalitesini koruduğunu ve tutarlı bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir.[85]

2.2.8.8.4. Darolutamid

Darolutamid, üçüncü nesil nonsteroid bir antiandrojenidir.[86] Kastrasyon dirençli metastatik olan ve olmayan hastalıkta, metastatik kastrasyon duyarlı hastalıkta sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir.[87-89]

2.2.8.9. İmmunoterapi

2.2.8.9.1. Sipuleucel-T

Sipuleucel-T, aktif hücreli bir immünoterapidir. Bir tür terapötik kanser aşısıdır. Asemptomatik, sadece kemik metastazı olan kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında ilk basamak tedavi olarak tercih edilebileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Ancak, mevcut klinik çalışmaların dışında, prostat kanserinin erken evrelerinde tek başına veya kombinasyonlarda kullanımı şu an için uygun görülmemektedir.[90]

2.2.8.9.2.Pembrolizumab

Pembrolizumab, programlı ölüm 1 (PD-1) bloke edici bir antikordur. Mismatch onarım bozukluğu/mikrosatellit instabilitesi olan metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. [91]

2.2.8.10.Hedefe yönelik tedaviler

Olaparib, Rucaparib, Talazoparib ve Niraparib Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleridir. PARP, tek zincirli DNA kırılmalarının onarımında rol oynayan bir proteindir. İnhibe edildiğinde, onarım eksikliği sonucunda çift zincirli kırılmaları birikmesine neden olur. Çift zincirli kırılma onarım mekanizmaları yetersiz olduğunda bu durum hücre ölümüne neden olur. [92]

Bu ajanlar metastatik kastrasyon dirençli hastalıkta, homolog rekombinasyon onarım geni mutasyonları (BRCA-1, BRCA-2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L gibi) mevcut hastalarda tek başına veya kombinasyonlar halinde kullanılabilirler. Ancak bu mutasyonlar hastaların küçük bir bölümünde mevcut olup PARP inhibitörlerinin tedavideki yeri oldukça sınırlıdır. [1]

2.2.8.11. Radyofarmasötikler

2.2.8.11.1.Lutesyum Lu 177 vipivotide tetraxetan

Lutesyum Lu 177 vipivotide tetraxetan (177Lu-PSMA-617) PSMA eksprese eden metastatik kastrasyon dirençli hastalığın tedavisi amacıyla geliştirilen bir radyoligand tedavi ajanıdır. PSMA-eksprese eden prostat kanseri

hücrelerine spesifik olarak bağlanarak, hücre içine alınır. Hücre içine girdikten sonra radyasyon salınımı yoluyla DNA hasarı oluşturur ve bu sayede kanser hücrelerinin ölümüne neden olur.

PSMA'nın prostat kanseri hücrelerinde yüksek, normal dokularda ise düşük seviyelerde eksprese edilmesi sayesinde, kanser hücrelerine spesifik olarak radyasyon verilmesini sağlar. Bu durum tedavinin etkinliğini artırırken, normal dokulara verilen zararı minimize eder. [93]

2.2.8.11.2.Radium-223

Radyum-223 nispeten kısa bir yarı ömre sahip ve α -bozunumu yapan bir moleküldür. Oluşan α parçacıkları doku içinde yayılarak yüksek enerji transferi yapar.

Kliniklerde radium-223 diklorid olarak uygulanır. Vücutta kalsiyumu taklit ederek hidroksiapatit ile kompleksler oluşturur. Kastrasyon dirençli hastalıkta yaygın olarak görülen osteoblastik kemik metastazları yüksek kemik dönüşümünü olduğu bölgelerdir.

Bu bölgelerde radium-223 tercihen kemik matrisine dahil olur ve burada antitümör etkisi gösterebilir.

2.2.9.Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri tedavi

Kastrasyon duyarlı terimi, daha önce ADT almamış ya da ADT almakta olup tedaviye yanıtı hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. [83]

Uzun yıllar bu hastalık grubunda standart tedavi yöntemi yalnızca ADT olmuştur. Ancak ADT yanına diğer tedavilerin eklenmesi ile daha agresif bir başlangıç tedavisi ile tedavide önemli gelişmeler sağlanmıştır.[71] Günümüzde metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanseri olan hastalar için kontrendikasyon olmadıkça ADT monoterapisinden kaçınılması ve tedavinin yoğunlaştırılarak kombinasyon tedavilerinin uygulanması önerilmektedir. Tedavi yoğunlaştırma seçenekleri: abirateron, apalutamid veya enzalutamid ile ADT'nin kombinasyonu; dosetaksel ve ADT'nin kombinasyonu; dosetaksel'e ek olarak abirateron veya darolutamid içeren üçlü tedavi; ya da düşük metastatik yükü olan hastalar için primer tümöre yönelik EBRT ve ADT kombinasyonu olarak değerlendirilebilir.[1]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010- Ocak 2024 arasında metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri tanısı alan tüm hastaların dosyaları değerlendirildi. Çalışmamız retrospektif kohort olarak planlandı ve hasta verilerine hastane kayıtları ve hasta dosyalarından ulaşıldı.

3.2. 68Ga-PSMA PET Görüntülerinin Elde Edilmesi ve Değerlendirilmesi

Tüm hastalara tek doz 68Ga-PSMA-11 enjeksiyonu uygulanmıştır (Doz: 1,8-2,2 MBq/kg). PET/BT görüntüleme, 68Ga-PSMA-11 enjeksiyonundan 45-60 dakika sonra GE Discovery ST PET/BT sistemi (General Electric Medical Systems) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Düşük dozlu (120 keV, 10–90 mA) kontrastsız BT görüntülemesi yapılmış, bunu takiben 3D modunda tüm vücut PET taraması (verteksten ayak ucuna kadar) gerçekleştirilmiştir. PET taraması, 15,7 cm aksiyal görüş alanı ile her yatak pozisyonu için 3 dakika emisyon süresi kullanılarak elde edilmiştir. PET verileri, BT atenüasyon haritaları kullanılarak atenüasyon için düzeltilmiş ve görüntüler aksiyal, sagittal ve koronal düzlemlerde kesitler halinde işlenmiştir.

Tüm vücut 68Ga-PSMA PET görüntüleri DICOM formatında ücretsiz açık bir yazılım olan LİFEx programına yüklenerek sayısal parametreler elde edilmiştir.[94] Program üzerinden tüm vücutta metastaz odaklarına yarı-otomatik olarak ilgi alanları çizilmiş ve literatürde önerildiği gibi eşik değer olarak standart uptake değeri (SUV) 3.0 g/ml olarak kullanılmıştır. [95] PSMA PET görüntülerinden tüm vücuttaki metastaz odaklarının metabolik tümör volümüne karşılık gelen total volüm-PSMA (TV-PSMA) değeri ve total lezyon-PSMA (TL-PSMA=TV-PSMA X ortalama SUV (SUVort) değeri hesaplanmıştır. Ayrıca tüm vücuttaki SUVort değeri TL-PSMA TV-PSMA'ya oran olarak hesaplanmıştır. Ayrıca tüm vücuttaki maksimum SUV (SUVmaks) kaydedilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılım varsayımı doğrultusunda Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için medyan ve minimum–maksimum değerleri ile tanımlayıcı istatistikler sunulmuş, kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Primer sonlanım noktaları arasında; PSA'ya dayalı progresyonsuz sağkalım (PSA-PFS), radyolojik progresyonsuz sağkalım (RAD-PFS) ve genel sağkalım (OS) yer almıştır. PSA-PFS, PSA değerinde %25'ten fazla artış veya yeni lezyon gelişimi ile; RAD-PFS, RECIST benzeri radyolojik progresyon

kriterleri ile tanımlanmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış, gruplar arası farklar log-rank testi ile karşılaştırılmıştır.

PSA-PFS, RAD-PFS ve OS üzerine etkili olabilecek klinik, laboratuvar ve görüntüleme temelli değişkenlerin prognostik değerlerini belirlemek amacıyla univaryant ve multivaryant Cox regresyon analizleri uygulanmıştır. Univaryant analizlerde $p < 0,10$ düzeyinde anlamlılık gösteren veya klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen değişkenler, Backward LR (Likelihood Ratio) yöntemi ile oluşturulan çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Sürekli değişkenler (örneğin LDH, PSA, hemoglobin düzeyi, TV-PSMA) doğrudan modele alınırken; yaş, ECOG performans skoru, ISUP grubu, kemik ve visseral metastaz varlığı gibi kategorik değişkenler uygun referans gruplar ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık için iki yönlü $p < 0,05$ değeri eşik olarak kabul edilmiştir. Sağkalım analizlerine ilişkin hazard ratio (HR) ve %95 güven aralıkları (GA) ilgili tablolarla birlikte raporlanmıştır.

4.BULGULAR

4.1.Hastaların Demografik ve Patolojik Özellikleri

Çalışmamızda PSMA PET tetkiki ve takibi merkezimizde yapılan, kastrasyon duyarlı metastatik prostat kanseri tanısıyla dosetaksel kemoterapisi alan 48 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların medyan yaşı 66,5 olup, en genç hasta 40, en yaşlı hasta 81 yaşındaydı.

Performans durumu değerlendirildiğinde, hastaların %27,1'inin (n=13) ECOG Performans Skoru (ECOG-PS) 0–1 iken, %72,9'unun (n=35) ECOG-PS skoru 2 olarak saptanmıştır. Komorbidite değerlendirmesinde Charlson komorbidite indeksi kullanılmış, medyan skor 9 (aralık: 7–11) olarak bulunmuştur.

International Society of Urological Pathology (ISUP) sınıflamasına göre hastaların %52,1'i (n=25) Grup 5, %31,3'ü (n=15) Grup 4 ve %16,7'i (n=8) Grup 3 düzeyindeydi. Hastaların %18,8'i (n=9) öncesinde veya dosetaksel tedavisi sırasında radyoterapi almışken, %81,2'si (n=39) bu aşamada radyoterapi almamıştı.

Tedavi öncesi başlangıç PSA medyan değeri 120 ng/mL (min: 7,7 – max: 2251), tedavinin birinci ayındaki PSA medyan değeri ise 5,5 ng/mL (min: 0,008 – max: 477,5) olarak saptanmıştır.

Kemik metastazı hastaların %89,6'sında (n=43), visseral metastaz ise %27,1'inde (n=13) mevcuttu. Visseral metastaz bölgeleri arasında en sık akciğer (n=4, %8,3), karaciğer, kranium, seminal vezikül ve diğer nadir alanlar yer almaktadır.

Dosetaksel tedavi kür sayısı medyan 6 (aralık: 4–14) olup, en az 4 kür (n=4), en fazla 14 kür (n=1) uygulanmıştır. Hastaların %52,1'i (n=25) 6 kür tedavi almıştır.

En iyi tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde; %79,5'inde (n=35) parsiyel yanıt, %11,4'ünde (n=5) stabil hastalık, %9,1'inde (n=4) tam yanıt saptanmıştır.

Laboratuvar bulgularına göre, medyan hemoglobin düzeyi 13,9 g/dL (min: 6,9 – max: 16,5), medyan trombosit sayısı 246.000/mm³ (min: 96.000 – max: 515.000), medyan lenfosit sayısı 1475/mm³ (min: 780 – max: 4400), medyan nötrofil sayısı 4790/mm³ (min: 1600 – max: 39.000) olarak hesaplanmıştır. LDH medyan değeri 192 U/L (min: 123 – max: 595), ALP medyanı 110 U/L (min: 56 – max: 1323), serum albümin düzeyi ise 4,3 g/dL (min: 3,2 – max: 5,6) olarak belirlenmiştir.

PSMA PET/BT temelli görüntüleme parametrelerinde; medyan tümör volümü (TV-PSMA) 178,7 mL (min: 5,5 – max: 4240,1), medyan toplam tümör glikolitik aktivitesi (TL-PSMA) 1241,2 (min: 22,1 – max: 42.162,2) ve medyan WB-SUVmax değeri 26,9 (min: 6,3 – max: 130,7) olarak saptanmıştır.

PSA yanıt durumları değerlendirildiğinde; hastaların %97,9'unda (n=47) anlamlı bir PSA düşüşü gözlenmiş, %93,8'inde (n=45) birinci ayda %30'dan fazla PSA düşüşü elde edilmiştir. Ayrıca %97,9'unda (n=47) tedavi süresince herhangi bir zamanda %50'den fazla, %80,9'unda (n=38) ise %90'dan fazla PSA düşüşü sağlanmıştır.

Takip süresince PSA progresyonu %40,4 (n=19), radyolojik progresyon %43,5 (n=20) hastada gözlenmiştir. Dosetaksel tedavisi sonrası progresyon gelişen 24 hastanın sonraki sistemik tedavi seçimleri incelendiğinde, en sık tercih edilen ajan %41,7 (n=10) oranı ile enzalutamid olmuştur. Bunu sırasıyla %33,3 (n=8) ile abirateron, %16,7 (n=4) ile kabazitaksel izlemiştir. Ayrıca birer hastaya (%4,2) lutesyum tedavisi ve destek tedavisi uygulanmıştır.

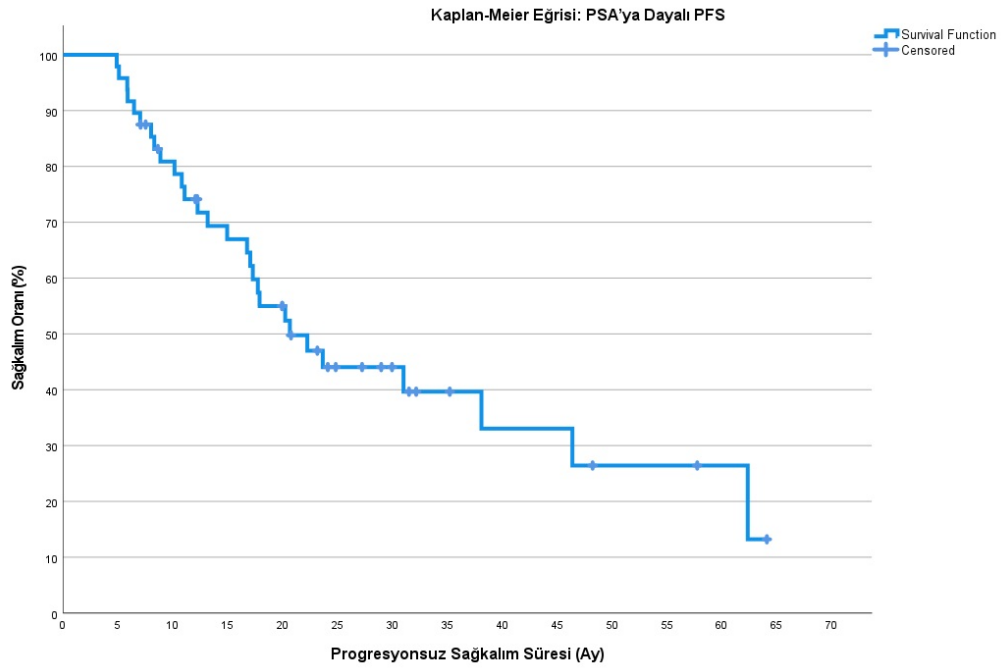
Son takip verilerine göre hastaların %66,7'si (n=32) sağken, %33,3'ü (n=16) eksitus olarak kaydedilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Özellik	n (%) veya Medyan (min–maks)
Yaş (yıl)	66,5 (40–81)
ECOG Performans Skoru	
0–1	13 (27,1%)
2	35 (72,9%)
Charlson Komorbidite İndeksi	9 (7–11)
ISUP Patojenik Derece Grubu*	
Grup 3	8 (16,7%)
Grup 4	15 (31,2%)
Grup 5	25 (52,1%)
Kemik metastazı varlığı	43 (89,6%)
Visseral metastaz varlığı	13 (27,1%)
Başlangıç PSA (ng/mL)	120 (7,7–2251)
En iyi tedavi yanıtı	
Tam yanıt	4 (9,1%)
Parsiyel yanıt	35 (79,5%)
Stabil hastalık	5 (11,4%)
Dosetaksel kür sayısı	6 (4–14)
Hemoglobin (g/dL)	13,9 (6,9–16,5)
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	246 (96–515)
Lenfosit ($/\text{mm}^3$)	1475 (780–4400)
Nötrofil ($/\text{mm}^3$)	4790 (1600–39000)
LDH (U/L)	192 (123–595)
ALP (U/L)	110 (56–1323)
Albümin (g/dL)	4,3 (3,2–5,6)
TV-PSMA (mL)	178,7 (5,5–4240,1)
TL-PSMA (TLG)	1241,2 (22,1–42162,2)
WB-SUVmax	26,9 (6,3–130,7)
Dosetaksel sonrası alınan tedavi	
Enzalutamid	10 (41,6%*
Abirateron	8 (33,3%)
Kabazitaksel	4 (16,7%)
Lutesyum	1 (4,2%)
Destek Tedavisi	1 (4,2%)
Takip sonu durumu	
Sağ	32 (66,7%)
Ex	16 (33,3%)

4.2.PSA'ya Dayalı Progresyonsuz Sağkalım (PSA-PFS)

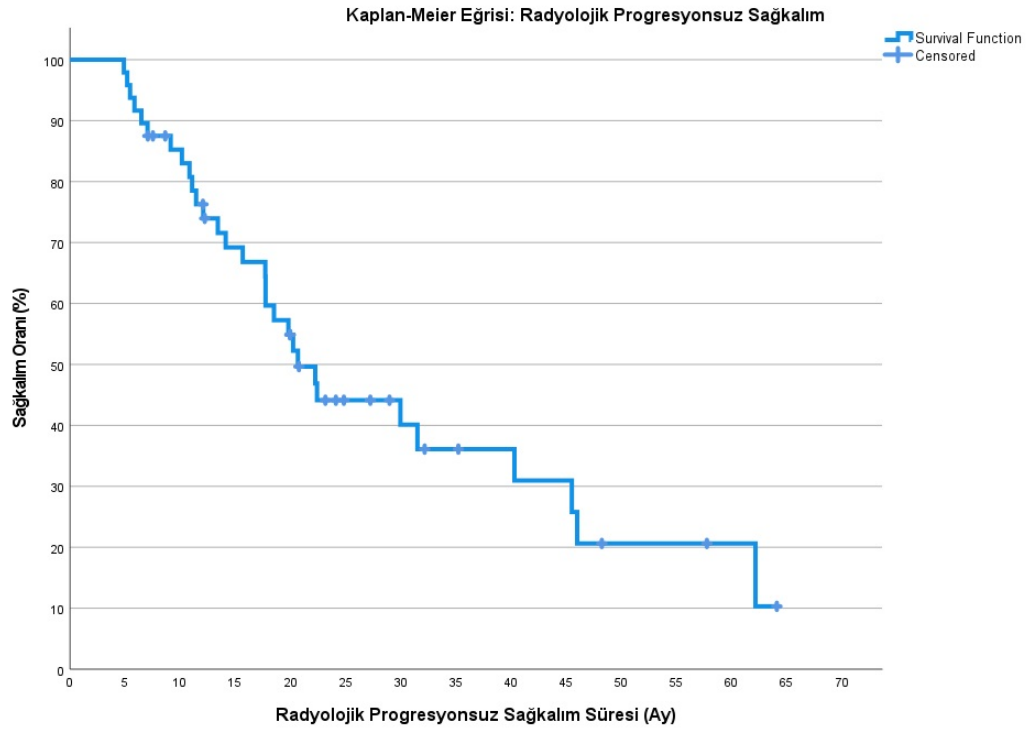
Kaplan-Meier yöntemiyle yapılan analizde, tüm hasta grubunda PSA'ya dayalı medyan progresyonsuz sağkalım süresi 20,7 ay olarak saptanmıştır (95% güven aralığı [GA], 12,8–28,6 ay). Değerlendirme sürecinde 28 hastada PSA progresyonu izlenmiş, kalan hastalarda ise takip süresi boyunca progresyon gözlenmemiştir.



Şekil 1. PSA'ya Dayalı Progresyonsuz Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi

4.3.Radyolojik Progresyona Dayalı Progresyonsuz Sağkalım (RAD-PFS)

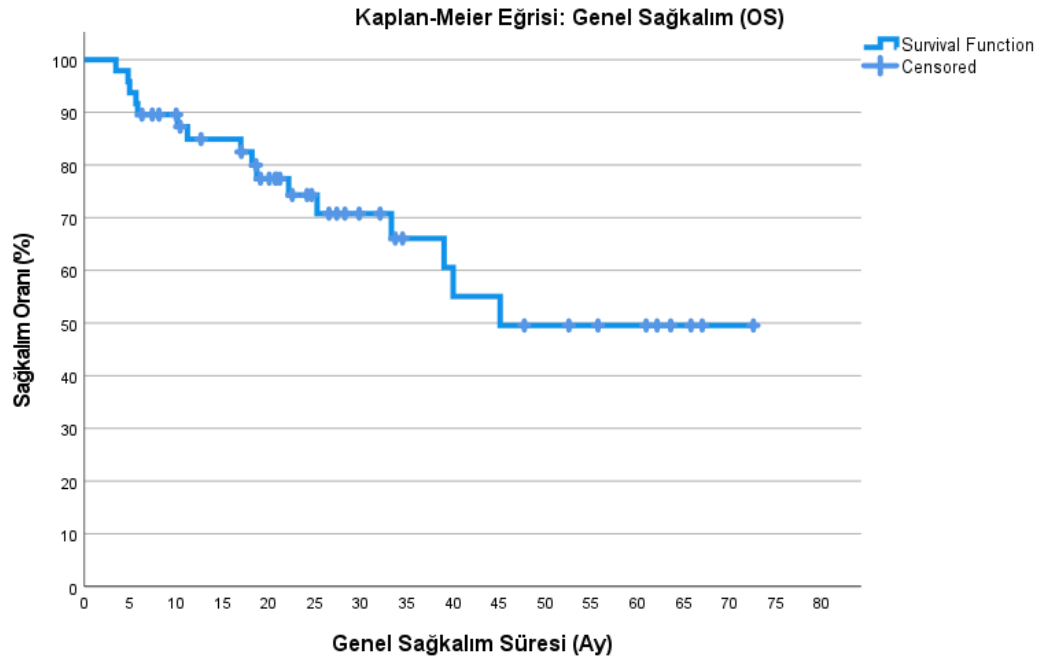
Kaplan-Meier yöntemi ile yapılan analizde, tüm hasta grubunda radyolojik progresyona göre tanımlanan medyan progresyonsuz sağkalım süresi 20,7 ay (95% güven aralığı [GA], 16,2–25,1) olarak hesaplanmıştır. Takip süresi boyunca 30 hastada radyolojik progresyon geliştiği izlenmiştir.



Şekil 2. Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi

4.4.Genel Sağkalım (OS) Analizi

Kaplan-Meier yöntemi ile yapılan analizde, medyan genel sağkalım (OS) süresi 45,1 ay olarak saptanmıştır. Takip süresi boyunca 16 hastada ölüm meydana gelirken, 32 hasta değerlendirme sırasında hayattaydı. Medyan OS için güven aralığı, olay sayısının sınırlı olması nedeniyle belirlenememiştir.



Şekil 3. Genel Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi

4.5.Univaryant Cox Regresyon Analizi – PSA’ya Dayalı

Progresyonsuz Sağkalım

Univaryant Cox regresyon analizine göre, bazı klinik ve biyokimyasal değişkenlerin PSA’ya dayalı progresyonsuz sağkalım (PSA-PFS) üzerinde anlamlı etkileri olduğu saptandı.

ISUP evrelemesine göre değerlendirildiğinde, Grup 4 (HR: 1,40; %95 GA: 0,49–4,01; p = 0,537) ve Grup 5 (HR: 0,83; %95 GA: 0,27–2,56; p = 0,744) hastaların, Grup 3 ile karşılaştırıldığında PSA-PFS süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği izlendi.

Yaş kategorisine göre yapılan değerlendirmede, 66 yaş ve üzeri hastalarda progresyon riski azalmış görünmekle birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR: 1,014; %95 GA: 0,483–2,128; p = 0,972).

Bazal PSA düzeyinin artışı, PSA-PFS süresinde anlamlı bir kısalma ile ilişkiliydi (HR: 1,001; %95 GA: 1,000–1,002; p = 0,003). Benzer şekilde, LDH düzeyindeki artış da progresyona yönelik riski anlamlı şekilde artırmaktaydı (HR: 1,005; %95 GA: 1,001–1,008; p = 0,014). Hemoglobin düzeyindeki artış ise daha uzun PSA-PFS ile ilişkili olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa sınırda ulaştı (HR: 0,83; %95 GA: 0,67–1,02; p = 0,076).

Metastatik yayılım açısından değerlendirildiğinde, visseral metastaz varlığı PSA-PFS üzerinde olumsuz bir eğilim göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR: 1,93; %95 GA: 0,88–4,22; p = 0,101). Kemik metastazı olan hastalarda ise progresyona kadar geçen sürede daha uzun sağkalım eğilimi

izlenmesine rağmen fark anlamlı bulunmadı (HR: 0,39; %95 GA: 0,13–1,19; p = 0,098).

Görüntüleme temelli parametreler incelendiğinde; total tümör hacmini temsil eden TV-PSMA değerinin yükselmesi, progresyon riskinde anlamlı bir artışla ilişkili bulundu (HR: 1,000; %95 GA: 1,000–1,001; p = 0,048). Buna karşın TL-PSMA (HR: 1,000; p = 0,227) ve SUVmax (HR: 1,003; p = 0,645) değerleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

PSA düzeyinde tedavi süresince %50'nin üzerinde düşüş izlenen hastalarda sağkalım eğrisi belirgin olarak daha iyi görünmekle birlikte, bu değişkenin analizi teknik olarak kararsız sonuç verdi (HR: 21,15; %95 GA: 0–951.960; p = 0,577). Bu nedenle yorumlanabilir bir istatistiksel sonuç üretilemedi.

Diğer yandan, ECOG performans durumu (HR: 1,12; p = 0,793), Charlson komorbidite skoru (p = 0,181) ve radyoterapi alımı (HR: 0,95; p = 0,923) PSA-PFS üzerinde anlamlı bir etki göstermedi.

Tablo 7. Univaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: PSA'ya Dayalı
Progresyonsuz Sağkalım (PSA-PFS)

Değişken	Karşılaştırma Grubu	HR (95% GA)	p-değeri
Yaş	65 ≥ (Referans)	1	-
	65<	1,014 (0,483–2,128)	0,972
ECOG	ECOG 0–1 (Referans)	1	-
	ECOG 2	1,12 (0,47–2,66)	0,793
ISUP Grubu	Grup 3 (Referans)	1	-
	Grup 4	1,40 (0,49–4,01)	0,537
	Grup 5	0,83 (0,27–2,56)	0,744
Radyoterapi	Almadı (Referans)	1	-
	Aldı	0,95 (0,36–2,52)	0,923
Kemik Metastazı	Yok (Referans)	1	-
	Var	0,39 (0,13–1,19)	0,098
Visseral Metastaz	Yok (Referans)	1	-
	Var	1,93 (0,88–4,22)	0,101
PSA'da %50 Düşüş (Yanıt)	Yok (Referans)	1	-
	Var	21,15 (0–951.960)	0,577
Hemoglobin (g/dL)	Sürekli değişken	0,83 (0,67–1,02)	0,076
LDH (U/L)	Sürekli değişken	1,005 (1,001–1,008)	0,014
Bazal PSA (ng/mL)	Sürekli değişken	1,001 (1,000–1,002)	0,003
TV-PSMA (mL)	Sürekli değişken	1,000 (1,000–1,001)	0,048
TL-PSMA (TLG)	Sürekli değişken	1,000 (1,000–1,000)	0,227
WB_SUVmax	Sürekli değişken	1,003 (0,989–1,017)	0,645

4.6.Multivaryant Cox Regresyon Analizi – PSA’ya Dayalı

Progresyonsuz Sağkalım

Multivaryant Cox regresyon analizinde, PSA’ya dayalı progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde bağımsız olarak anlamlı etki gösteren değişkenler; LDH düzeyi, bazal PSA değeri ve kemik metastaz varlığı oldu.

LDH düzeyindeki artış, progresyon riskinde anlamlı bir artışla ilişkiliydi (HR: 1,007; %95 GA: 1,003–1,012; p = 0,002). Benzer şekilde, başlangıç PSA düzeyindeki artış da sağkalım süresinin kısalmasıyla anlamlı olarak ilişkili bulundu (HR: 1,002; %95 GA: 1,001–1,003; p = 0,002).

Kemik metastazı varlığı, referans grubu olan kemik metastazı olmayan hastalara kıyasla progresyon riskinde anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (HR: 0,140; %95 GA: 0,035–0,554; p = 0,005).TV-PSMA değeri ise istatistiksel anlamlılık sınırında değildi (HR: 1,000; %95 GA: 1,000–1,001; p = 0,064).

Tablo 8. Multivaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: PSA’ya Dayalı Progresyonsuz Sağkalım (PSA-PFS)

Değişken	Karşılaştırma Grubu	HR (95% GA)	p-değeri
LDH (sürekli)	—	1,007 (1,003–1,012)	0,002
Bazal PSA	—	1,002 (1,001–1,003)	0,002
TV-PSMA	—	1,000 (1,000–1,001)	0,064
Kemik metastazı	Yok (Referans) Var	— 0,140 (0,035–0,554)	— 0,005

4.7.Univaryant Cox Regresyon Analizi – Radyolojik Progresyonsuz

Sağkalım (RAD-PFS)

Univaryant Cox regresyon analizine göre, çeşitli klinik, biyokimyasal ve görüntüleme parametrelerinin radyolojik progresyonsuz sağkalım (RAD-PFS) üzerine etkileri değerlendirildi.

ISUP gruplarına göre yapılan değerlendirmede, Grup 4 (HR: 1,526; %95 GA: 0,534–4,363; p = 0,430) ve Grup 5 (HR: 0,903; %95 GA: 0,299–2,721; p = 0,856) hastaların, Grup 3 ile karşılaştırıldığında RAD-PFS süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği izlendi.

Yaş kategorisine göre yapılan analizde, 65 yaş ve altı hastalarda progresyon riski artmış görünmekle birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR: 1,083; %95 GA: 0,529–2,218; p = 0,828).

Bazal PSA düzeyi, RAD-PFS üzerinde anlamlı bir etkiye sahipti. PSA'daki her bir birim artış, progresyon riskinde anlamlı bir artış ile ilişkiliydi (HR: 1,001; %95 GA: 1,000–1,002; p = 0,010).

LDH düzeyindeki artış, daha kısa RAD-PFS ile ilişkiliydi ve anlamlı bulundu (HR: 1,004; %95 GA: 1,000–1,008; p = 0,027).

Hemoglobin düzeyindeki artış, daha uzun RAD-PFS eğilimi göstermesine rağmen anlamlılığa ulaşmadı (HR: 0,86; %95 GA: 0,69–1,07; p = 0,163).

Kemik metastazı olan hastalarda progresyon riski azalmış görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR: 0,42; %95 GA: 0,14–1,27; p =

0,123). Visseral metastaz varlığı, RAD-PFS üzerinde olumsuz bir etkiye sahipti fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (HR: 1,50; %95 GA: 0,70–3,22; p = 0,303).

TV-PSMA, tümör hacmini yansıtan bir parametre olarak analiz edildiğinde, yüksek değerlerin RAD-PFS'yi olumsuz etkilediği gözlense de, bu ilişki istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı (HR: 1,000; %95 GA: 1,000–1,001; p = 0,161). TL-PSMA (TLG) (HR: 1,000; p = 0,173) ve WB_SUVmax (HR: 1,007; p = 0,340) değerleri ile RAD-PFS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tedavi süresince PSA düzeyinde %50'nin üzerinde düşüş gözlenen hastalarda sağkalım süresi daha uzun görünmesine rağmen, bu değişkenin analizi teknik olarak güvenilir sonuç vermedi (HR: 21,15; %95 GA: 0–946.077; p = 0,577).

ECOG performans durumu (HR: 1,04; p = 0,921), Charlson komorbidite indeksi (p = 0,112) ve radyoterapi alımı (HR: 0,93; p = 0,882) RAD-PFS üzerinde anlamlı bir etki göstermedi.

Tablo 9. Univaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım (RAD-PFS)

Değişken	Kategori	HR (95% GA)	p değeri
ISUP Grubu	Grup 3 (Referans)	1	–
	Grup 4	1,526 (0,534–4,363))	0,430
	Grup 5	0,903 (0,299–2,721)	0,856
Yaş	65 ≥ (Referans)	1	–
	65<	1,083 (0,529–2,218)	0,828
ECOG	0–1 (Referans)	1	–
	>1	1,040 (0,460–2,360)	0,921
Charlson Komorbidite Skoru	Skor 7 (Referans)	1	–
	Skor 8	1,19 (0,234–6,171)	0,839
	Skor 9	1,33 (0,263–6,865)	0,730
	Skor 10	1,15 (0,221–6,102)	0,871
	Skor 11	4,13 (0,774–22,290)	0,099
Radyoterapi	Almadı (Referans)	1	–
	Aldı	0,93 (0,356–2,459)	0,882
Kemik Metastazı	Yok (Referans)	1	–
	Var	0,42 (0,144–1,271)	0,123
Visseral Metastaz	Yok (Referans)	1	–
	Var	1,50 (0,704–3,221)	0,303
Hemoglobin (HGB)	Sürekli değişken	0,86 (0,698–1,070)	0,163
LDH	Sürekli değişken	1,004 (1,000–1,008)	0,027
Bazal PSA	Sürekli değişken	1,001 (1,000–1,002)	0,010
PSA’da %50’den fazla düşüş	Yok (Referans)	1	–
	Var	21,15 (0–946.077)	0,577
TV-PSMA	Sürekli değişken	1,000 (1,000–1,001)	0,161
TL-PSMA	Sürekli değişken	1,000 (1,000–1,000)	0,173
WB_SUVmax	Sürekli değişken	1,007 (0,993–1,021)	0,340

4.8.Multivaryant Cox Regresyon Analizi – Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım (RAD-PFS)

Multivaryant Cox regresyon analizine göre, radyolojik progresyonsuz sağkalımı anlamlı düzeyde etkileyen çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler saptandı.

LDH düzeyindeki artış, radyolojik progresyon riskini anlamlı şekilde artırdı (HR: 1,006; %95 GA: 1,002–1,011; p = 0,008). Benzer şekilde, bazal PSA düzeyindeki yükselme de progresyon riskinde anlamlı artış ile ilişkiliydi (HR: 1,001; %95 GA: 1,000–1,002; p = 0,005).

Kemik metastazı varlığı, referans grubu olan kemik metastazı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında progresyon riskini anlamlı şekilde azaltan bir faktör olarak bulunmuştur (HR: 0,251; %95 GA: 0,072–0,872; p = 0,030). Visseral metastaz ve TV-PSMA değeri ise çok değişkenli analizde anlamlı bulunmadığı için model dışı bırakıldı.

Tablo 10. Multivaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım (RAD-PFS)

Değişken	Karşılaştırma Grubu	HR (95% GA)	p-değeri
LDH (sürekli)	—	1,006 (1,002–1,011)	0,008
Bazal PSA	—	1,001 (1,000–1,002)	0,005
Kemik metastazı	Yok (Referans)	—	—
	Var	0,251 (0,072–0,872)	0,030

4.9.Univaryant Cox Regresyon Analizi – Genel Sağkalım (OS)

Univaryant Cox regresyon analizine göre, ISUP evrelemesi, LDH düzeyi ve hemoglobin düzeyi genel sağkalım üzerinde anlamlı ya da sınırda anlamlı etkiler göstermiştir.

ISUP sınıflamasına göre Grup 3 referans alındığında; Grup 4 (HR: 0,610; %95 GA: 0,178–2,091; $p = 0,432$) ve Grup 5 (HR: 0,554; %95 GA: 0,149–2,068; $p = 0,380$) hastalarda genel sağkalım açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Yaş kategorisine göre yapılan değerlendirmede, 66 yaş ve üzeri hastalarda sağkalım süresi daha kısa görünmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR: 1,041; %95 GA: 0,390–2,778; $p = 0,936$). LDH düzeyindeki artış genel sağkalımı olumsuz etkilemekteydi (HR: 1,004; %95 GA: 1,000–1,009; $p = 0,036$). Hemoglobin düzeyinde artış ise daha uzun sağkalım eğilimiyle ilişkili olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (HR: 0,821; %95 GA: 0,631–1,068; $p = 0,141$).

Charlson skorundaki her bir puan artışı, ölüm riskinde anlamlı bir artış ile ilişkiliydi (HR: 1,554; %95 GA: 1,014–2,381; $p = 0,043$).

Diğer klinik ve biyokimyasal değişkenler arasında yaş ($p = 0,672$), ECOG performans skoru ($p = 0,821$), Radyoterapi alımı ($p = 0,534$), visseral metastaz varlığı ($p = 0,724$), kemik metastazı ($p = 0,667$), bazal PSA düzeyi ($p = 0,244$), %50 PSA yanıtı ($p = 0,752$) ve görüntüleme temelli parametrelerden TV-PSMA ($p = 0,494$), TL-PSMA ($p = 0,705$) ve WB-SUVmax ($p = 0,725$) ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 11. Univaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: Genel Sağkalım (OS)

Değişken	Karşılaştırma Grubu	HR (95% GA)	p-değeri
Yaş	65 ≥ (Referans)	1	—
	65 <	1,041 (0,390–2,778)	0,936
ECOG > 1	ECOG 0–1	0,877 (0,281–2,739)	0,821
Charlson Komorbidite İndeksi	Referans: Skor 7	1,554 (1,014–2,381)	0,043
ISUP Grup	Grup 3 (Referans)	—	0,023
	Grup 4	0,610 (0,178–2,091)	0,432
	Grup 5	0,554 (0,149–2,068)	0,380
Radyoterapi aldı mı	Almadı (Referans)	0,625 (0,142–2,750)	0,534
Kemik metastazı varlığı	Yok (Referans)	1,560 (0,206–11,820)	0,667
Visseral metastaz varlığı	Yok (Referans)	1,212 (0,418–3,518)	0,724
Hemoglobin (sürekli)	—	0,821 (0,631–1,068)	0,141
LDH (sürekli)	—	1,004 (1,000–1,009)	0,036
Bazal PSA düzeyi (sürekli)	—	1,001 (1,000–1,002)	0,244
PSA'da %50 yanıt	Yok (Referans)	20,865 (0–3.2×10 ⁹)	0,752
TV-PSMA (ml)	—	1,000 (0,999–1,000)	0,494
TL-PSMA (TLG)	—	1,000 (1,000–1,000)	0,705
WB-SUVmax	—	0,996 (0,976–1,017)	0,725

4.10.Multivaryant Cox Regresyon Analizi – Genel Sağkalım (OS)

Multivaryant Cox regresyon analizinde, Charlson komorbidite skoru ve LDH düzeyi genel sağkalım üzerinde bağımsız ve anlamlı prognostik etkiye sahip bulundu.

Charlson skorundaki her bir puan artışı, ölüm riskinde anlamlı bir artış ile ilişkilirdi (HR: 1,590; %95 GA: 1,040–2,433; $p = 0,032$). Benzer şekilde, LDH düzeyindeki yükselme de sağkalım süresiyle ters yönde ilişki göstererek bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak belirlendi (HR: 1,005; %95 GA: 1,001–1,009; $p = 0,024$).

İlk model adımlarına dahil edilen kemik metastazı, hemoglobin düzeyi, bazal PSA ve ISUP grubu gibi değişkenler ise, ardışık adımlarda modelden çıkarılmış olup, çok değişkenli analizde anlamlı katkı sağlamadığı için nihai modele dahil edilmemiştir.

Tablo 12. Multivaryant Cox Regresyon Analizi Sonuçları: Genel Sağkalım (OS)

Değişken	Karşılaştırma Grubu	HR (95% GA)	p-değeri
LDH (sürekli)	Sürekli değişken	1,005 (1,001–1,010)	0,024
Bazal PSA	—	1,001 (0,999–1,002)	0,296
HGB	—	0,891 (0,634–1,251)	0,504
Visseral Met.	Yok (Referans)	0,599 (0,156–2,295)	0,454
Charlson Komorbidite İndeksi	Referans: Skor 7	1,590 (1,040–2,433)	0,032

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri (mKDPK) hastalarında dosetaksel kemoterapisine yanıtı ve progresyonsuz sağkalımı öngörmeye; hem 68Ga-PSMA PET/BT ile elde edilen tümör yükü göstergelerinden TV-PSMA ve TL-PSMA değerleri hem de klinik ve biyokimyasal değişkenler analiz edildi. PSA'ya dayalı progresyonsuz sağkalımı (PSA-PFS) öngörmeye LDH düzeyindeki artış (HR: 1,007; %95 GA: 1,003–1,012; p = 0,002), bazal PSA düzeyindeki yükselme (HR: 1,002; %95 GA: 1,001–1,003; p = 0,002) ve kemik metastazı varlığı (HR: 0,140; %95 GA: 0,035–0,554; p = 0,005) bağımsız ve anlamlı kötü prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, radyolojik progresyonsuz sağkalım (RAD-PFS) analizinde de LDH (HR: 1,006; p = 0,008) ve bazal PSA (HR: 1,001; p = 0,005) değerleri anlamlı kötü prognostik etki göstermiştir. TV-PSMA, PSA-PFS ile sınırda anlamlı ilişki göstermiştir (HR: 1,000; %95 GA: 1,000–1,001; p = 0,048), TL-PSMA ve SUVmax değerleri ise sağkalım üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Genel sağkalım analizinde ise, LDH düzeyindeki artış (HR: 1,005; p = 0,024) ve Charlson komorbidite skorundaki yükselme (HR: 1,590; p = 0,032) bağımsız olarak anlamlı şekilde mortalite riskini artıran faktörler olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda yalnızca TV-PSMA'nın PSA-PFS ile sınırda anlamlı ilişki göstermesi, tümör PSMA ekspresyon yoğunluğundan ziyade tümör yükünün(volümünün) prognoz üzerinde daha belirleyici olabileceğini

düşündürmektedir. Bu sonuç, literatürde yer alan bazı önemli çalışmalarla da örtüşmektedir. PSMA PET görüntüleme parametrelerinin dosetaksel tedavisi alan prostat kanseri hastalarında sağkalım ve tedavi yanıtı üzerindeki prognostik etkilerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ancak PSMA PET ve volümetrik parametreler üzerine yapılan farklı tedavi ajanları ve hastalık evreleri için çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde Şimsek ve ark, metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (mKRPK) hastalarında PSMA PET ile elde edilen TV-PSMA ve TL-PSMA değerlerinin dosetaksel tedavisine yanıtla ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında yüksek TV-PSMA ($>107 \text{ cm}^3$) düzeylerinin tedaviye yanıtı, daha kısa progresyonsuz sağkalım ve daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[96]

Shagera ve ark. tarafından taxan bazlı tedavi alan (**%57 hasta dosetaksel ve %43 hasta kabazitaksel**) 37 metastatik prostat kanseri hastası (%78 mKRPK, %22 mKDPK) yapılan çalışmada tedavi öncesi ve sonrası ^{68}Ga -PSMA-11 PET/BT ile değerlendirilmiş. Özellikle TV-PSMA'daki $\geq\%30$ azalma, PSMA PET yanıtı olarak kabul edilmiş ve bu yanıt ile daha uzun genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p = 0.001$). Aynı çalışmada TL-PSMA ölçülmüş olsa da, klinik prognostik güç açısından TV-PSMA'nın belirleyici olduğu gösterilmiştir.[97] . Bu durum, çalışmamızda yalnızca TV-PSMA'nın PSA-PFS ile sınırda anlamlı ilişki göstermesi ile örtüşmekte olup, PSMA PET görüntüleme verileri arasında tümör hacminin klinik seyri öngörmede daha değerli olabileceğini desteklemektedir.

Özellikle Yıldırım ve arkadaşlarının retrospektif 121 prostat kanseri hastasında yapılan değerlendirmede 68Ga-PSMA PET/BT ile elde edilen tüm vücut metabolik tümör volümü (MTVwb) ve toplam lezyon PSMA (TLPwb) değerleri ile PSA düzeyi (PSA-MTVwb için $p = 0.009$, PSA-TLPwb için $p = 0.002$), PSA ikilenme süresi ve Gleason skoru (GS-MTVwb için $p = 0.050$, GS-TLPwb için $p = 0.007$) arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır . [98]Korelasyonların özellikle kastrasyon duyarlı hastalarda daha güçlü gözlenmiş olması, çalışmamızın hasta popülasyonu ile benzerlik göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Bu çalışmada kullanılan MTVwb ve TLPwb parametreleri, kavramsal olarak çalışmamızda kullanılan TV-PSMA ve TL-PSMA ile benzerlik gösterse de; anatomik kapsam ve hesaplama yöntemleri bakımından farklılık arz etmektedir. MTVwb ve TLPwb genellikle tüm vücut düzeyinde, özel yazılımlar aracılığıyla yapılan otomatik segmentasyon temelli hesaplamalarla elde edilirken; bizim çalışmamızda kullanılan TV-PSMA ve TL-PSMA değerleri manuel veya yarı otomatik yöntemlerle, çoğunlukla metastatik odaklar üzerinden hesaplanmıştır. Bu teknik ayrımlara rağmen, her iki çalışmada da hacim temelli PSMA PET parametrelerinin biyokimyasal aktiviteyi ve tümör biyolojisini yansıtmaya gücü vurgulanmakta; tümör ekspresyon yoğunluğundan ziyade volümün sağkalım öngörüsünde daha değerli olabileceği sonucuna varılmaktadır.

Farklı tedavi ajanlarıyla yapılan çalışmalara bakacak olursak Seifert ve ark, mKRPK hastalarında Lu-177 PSMA tedavisi öncesi yapılan değerlendirmede hem PSMA-TV hem de PSMA-TLQ (Total Lesion Quotient) parametrelerinin

genel sağkalımı öngörmeye bağımsız prognostik faktörler olduğunu bildirmiştir. TLQ-PSMA, tümör hacminin ortalama PSMA tutulum yoğunluğuna (SUV_{mean}) oranlanmasıyla elde edilen bir göstergedir ve özellikle PSMA ekspresyonu düşük fakat hacimsel olarak yaygın hastalık yükünü tanımlamakta kullanılır. Bu yönüyle, biyolojik olarak daha sessiz ancak klinik olarak daha agresif tümör fenotiplerini tanımlamada fayda sağlar. Seifert'in çalışmasında TLQ > 4.1 olan hastalarda medyan OS 23.5 aya karşılık, düşük TLQ olanlarda 9.9 ay olarak hesaplanmıştır (p = 0.011).[99]

Bizim çalışmamızda TL-PSMA (TV × SUV_{mean}) incelenmiş olup, bu parametrenin PSA-PFS veya OS ile anlamlı bir ilişki göstermemesi; SUV_{mean} değerinin değişkenliği, örnek büyüklüğümüzün sınırlılığı ve farklı evredeki hasta popülasyonu(mKDPK) gibi faktörlerden etkilenmiş olabilir. Öte yandan, PSMA PET/BT'den elde edilen volumetrik parametrelerin, özellikle tümör yükünü doğrudan yansıtan TV-PSMA'nın, sağkalımı öngörmeye daha güvenilir bir gösterge olabileceği düşündürmektedir.

Karyağar ve ark., 34 mKRPK hastasında enzalutamid tedavisi öncesi yapılan 68Ga-PSMA PET değerlendirmesinde, yalnızca TV-PSMA'nın PSA yanıtını öngörmeye anlamlı olduğunu (p = 0,028); TL-PSMA'nın ise prediktif güç göstermediğini bildirmiştir.[100]

Buna karşın, bazı ileri evre hasta gruplarında farklı sonuçlar da mevcuttur. Örneğin, Güzel ve ark, PSMA PET ile elde edilen TTL-P (TL-PSMA karşılığı) ve FDG PET ile elde edilen TTL-G'nin kombine kullanımının OS tahmininde

anlamli olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmalarda hasta popülasyonu genellikle kastrasyon-rezistan hastaları içermekteydi. Bizim çalışmamız ise kastrasyon duyarlı metastatik evrede yapılmış olup, bu fark da TL-PSMA'nın anlamlılık düzeyini etkileyen bir faktör olabilir. [101]

Benzer şekilde, Liu ve ark. tarafından yürütülen retrospektif bir çalışmada, yeni tanı almış 50 prostat kanseri hastasında intraprostatik tümör yüküne ait parametreler olan iPSMA-TV ve iTL-PSMA, hastaların risk sınıflaması ve metastaz olasılığını öngörmede anlamlı bulunmuştur. Çalışmada, bu volumetrik PSMA parametreleri hem yüksek riskli hastaları tespit etmede hem de metastatik yayılımın varlığını tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı performans göstermiştir ($p < 0,05$).[102] Her ne kadar analiz edilen anatomik bölge yalnızca prostat içi lezyonlar olsa da, çalışmanın temel vurgusu PSMA PET/BT görüntülemesinden elde edilen hacim temelli verilerin, tümör biyolojisi ve klinik gidişat üzerine belirleyici olduğu yönündedir.

Ayrıca alışmamızda, SUVmax değeri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, SUVmax gibi tek odaklı ölçümlerin tümör heterojenitesini yeterince yansıtmaması ve tümör yükünü tam olarak temsil etmemesiyle açıklanabilir. Schmuck ve ark., 101 mKRPK hastasında yaptıkları çalışmalarında da benzer şekilde, yalnızca volumetrik parametrelerin tümör yükünü daha doğru temsil ettiğine dikkat çekilmiştir. [3]

Bu veriler ışığında, çalışmamızda yalnızca TV-PSMA'nın PSA'ya dayalı PFS ile sınırdan anlamlı ilişki göstermesi ($p = 0,048$), yukarıda bahsedilen

bulgularla paralellik göstermektedir. PSMA ekspresyonunun tek başına yeterli bir biyolojik gösterge olmayabileceğini; lezyon hacminin klinik yönetimde dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızın kastrasyon duyarlı döneme odaklanıyor olması PSMA PET parametrelerinin yalnızca mKRPK değil, mKDPK evresinde de prognostik değer taşıyabileceğini ortaya koyarak literatüre özgün katkı sunmaktadır. Ayrıca dosetaksel tedavisi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışma olması nedeni ile de literatürdeki kısıtlı sayıdaki çalışmaya katkı sunmaktadır.

Çalışmamızda biyokimyasal belirteçlerin de PFS ve OS ile ilişkisini değerlendirdiğimizde LDH düzeyi, bazal PSA gibi parametrelerin prognostik olarak anlamlı olduğunu değerlendirdik. LDH düzeyinin artışı, hem PSA'ya dayalı hem de radyolojik progresyonsuz sağkalım ile birlikte genel sağkalım üzerinde bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı bir olumsuz etki göstermiştir (PSA-PFS: HR: 1,007; p = 0,002 | RAD-PFS: HR: 1,006; p = 0,008 | OS: HR: 1,005; p = 0,024). Bu bulgu, LDH'nin tümör hücre proliferasyonunu ve metastatik yük ile ilişkili metabolik aktiviteyi yansıtan prognostik değere sahip bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Literatürde de LDH'nin prognostik değeri çok sayıda çalışma ile desteklenmiştir. Özellikle Asif ve Teply tarafından yapılan derlemede, LDH yüksekliği, mKRPK hastalarında hem kemoterapiye yanıtı öngörmede hem de sağkalım sürelerini belirlemede güçlü bir prognostik gösterge olarak tanımlanmıştır.[103]

Mori ve ark. tarafından yapılan 14.851 hastalık büyük bir meta-analizde, yüksek LDH düzeylerinin hem kastrasyon duyarlı hem de kastrasyon rezistan hastalarda OS üzerinde anlamlı şekilde olumsuz etkili olduğu bildirilmiştir (mKRPK’de HR: 2,03; mKDPK’de HR: 2,25). [104] Benzer şekilde, Li ve arkadaşlarının meta-analizinde de 9813 hastayı içeren veriler üzerinden yüksek LDH düzeylerinin OS için HR: 2,17 ve PFS için HR: 1,60 ile daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[105] Bu güçlü istatistiksel bulgular, LDH’nin hem sağkalım sürelerini hem de tedavi yanıtını öngörmeye değerli bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Şimşek ve ark, çalışmalarında yalnızca yüksek TV-PSMA ($>107 \text{ cm}^3$) değerlerinin değil aynı zamanda yüksek LDH düzeylerinin ($>234 \text{ U/L}$) tedaviye yanıtızsızlık, daha kısa progresyonsuz sağkalım ve daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek LDH düzeyleri ve ileri yaşın olumsuz prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir.[96]

Buna karşılık, bazı hasta gruplarında LDH’nin prognostik değeri daha sınırlı olabilir. Örneğin, Mehring ve ark. tarafından oligorekürren prostat kanserli hastalarda yapılan çalışmada, LDH başta olmak üzere AP, CEA ve NSE gibi biyobelirteçlerin hiçbirisi biyokimyasal nüksüz sağkalım veya 12 aylık biyokimyasal nüksü öngörmeye anlamlı prognostik belirteç olarak saptanmamıştır.[106] Bu farklılık, LDH’nin prognostik etkisinin özellikle yaygın metastatik hastalık yükü olan, sistemik tedavi gerektiren hasta gruplarında daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Nitekim çalışmamızda yer alan hastaların

%89,6'sında kemik metastazı, %27,1'inde ise visseral metastaz mevcuttu ve bu durum LDH düzeyinin klinik sonuçları öngörmedeki belirleyiciliğini artırmış olabilir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, LDH' nin prognostik önemi evre, metastatik yük ve tedavi kontekstine göre değişebilir, ancak mKDPK veya mKRPK gibi ileri evrelerde dikkate alınması gereken değerli bir parametredir.

Benzer şekilde, prostat kanseri için yaygın olarak kullanılan biyokimyasal bir belirteç PSA düzeyidir. Çalışmamızda da başlangıç PSA düzeyinin yüksek olması, hem PSA-PFS hem de RAD-PFS açısından anlamlı kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Özellikle çok değişkenli analizde, bazal PSA düzeyindeki artış, PSA-PFS (HR: 1,002; p = 0,002) ve RAD-PFS (HR: 1,001; p = 0,005) sürelerinde kısalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, PSA'nın yalnızca tanı ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde değil, aynı zamanda uzun dönem prognozun öngörülmesinde de değerli bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Bulgularımız, literatürdekilerle paralellik göstermektedir. Von Kuenssberg Jehle ve ark. tarafından gerçekleştirilen kapsamlı retrospektif analizde, 198.083 prostat kanseri hastasının tanı öncesi ölçülen PSA düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Propensity skor eşleştirmesi sonrası yapılan analizde, PSA düzeyi arttıkça 2 yıllık mortalite riskinin belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir. PSA düzeyi 4–20 ng/mL aralığında olan referans gruba PSA 20–100 ng/mL aralığında: Mortalite oranının %24.1 olduğu (RR: 2.419; 95% GA: 2.314–2.528; p < .0001), PSA 200–500 ng/mL aralığında %50.4 olduğu görülmüştür.(RR: 4.673; 95% GA: 4.348–5.023; p < .0001). Bu eğilim, 5 ve 10 yıllık takiplerde de korunmuştur.[34]

Prostat kanseri tedavisinde PSA düşüş oranları, hem tedaviye yanıtın erken bir göstergesi hem de sağkalım sürelerini öngörmeye sıkça kullanılan bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Literatürde PSA'da özellikle %50 ve %90 oranında azalma, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir. Örneğin, mKDPK hastalar üzerinde yapılan J-ROCK çalışmasında, ADT ile birlikte dosetaksel veya ARPI (Androjen Reseptör Pathway İnhibitörleri) alan hastalarda, PSA'da $\geq$ %90 düşüş oranı %87,6 olarak bildirilmiş ve bu grup hastalarda hem PFS hem de OS anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p < 0,0001$). [107] PSA düşüşünün bu prognostik değeri, özellikle erken tedavi yanıtını biyokimyasal düzeyde gösterebilmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda da, PSA düzeyinde tedavi süresince $\geq$ %50 düşüş oranı %97,9, $\geq$ %90 düşüş oranı ise %80,9 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır. Her ne kadar çok değişkenli analizde PSA yanıtı istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olsa da sağkalım eğrileri PSA yanıtı olan hastalarda daha uzun seyretmiştir. Bu durum, teknik sınırlamalarına rağmen PSA düşüş oranlarının klinik öngörü gücünün varlığını desteklemektedir.

Dolayısıyla, PSA düşüş oranlarının PFS ve OS ile korelasyonu, bu biyobelirtecin hem kısa vadeli tedavi yanıtı takibinde hem de uzun vadeli prognoz tahmininde güvenilir bir gösterge olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda bu klasik biyobelirteçlerin prognostik değerinin doğrulanması, bu parametrelerin PSMA PET temelli görüntüleme bulgularıyla birlikte klinik karar süreçlerine entegre edilmesini desteklemektedir. PSA ve LDH

gibi kolay erişilebilen serum belirteçlerinin, PET tabanlı tümör yükü ölçütleriyle birlikte değerlendirilmesi, hasta takibinde daha güçlü bir risk sınıflaması yapılmasına olanak tanıyabilir.

Bununla birlikte hem bizim çalışmamız hem de Şimşek ve arkadaşlarının çalışması, yüksek PSMA tümör yükü ve yüksek LDH düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koyarak, bu iki değişkenin birlikte değerlendirilmesinin hasta yönetiminde klinik değeri artırabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bizim çalışmamızın kastrasyon duyarlı döneme odaklanıyor olması, PSMA PET parametrelerinin yalnızca mKRPK değil, mKDPK evresinde de prognostik değer taşıyabileceğini ortaya koyarak literatüre özgün katkı sunmaktadır.[96]

Bir diğer önemli parametre olan hemoglobın düzeyi ise çalışmamızda PSA-PFS (HR: 0,83; p = 0,076) ve RAD-PFS (HR: 0,86; p = 0,163) üzerinde olumlu yönde etkili bir eğilim göstermiş, ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Genel sağkalım analizinde de benzer şekilde anlamlılık sınırında kalmıştır (OS: HR: 0,82; p = 0,141). Bu bulgular, ileri evre prostat kanserinde aneminin sistemik inflamasyon, kemik iliği tutulumu veya kötü beslenme durumu gibi dolaylı göstergelerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde hesaplanmasında Hemoglobinin de yer aldığı HALP skoru(hemoglobın × albümin × lenfosit / trombosit), hem kanserli bireylerin genel immün-nütrisyonel durumunu yansıtan hem de klinik sonuçlarla ilişkilendirilen çok parametrelili bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Guo ve ark., oligometastatik prostat kanseri hastalarında HALP skorunun 32,4'ün altında

olması durumunda PSA progresyonsuz sağkalımın anlamlı şekilde daha kısa olduğunu bildirmiştir. [108] Benzer şekilde, çalışmamızda hemoglobin düzeyindeki artışın daha uzun PSA-PFS ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır ($p = 0,076$). Bu bulgular, HALP skorunun bireysel bileşenlerinden olan hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit gibi parametrelerin prostat kanseri prognozunda önem taşıyabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, daha büyük örneklerle yapılacak çalışmalarda rolünün daha net belirlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda genel sağkalımı etkileyen faktörler arasında Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) düzeyi bağımsız ve anlamlı prognostik göstergeler olarak tanımlanmıştır. Çok değişkenli analizde, CCI skorundaki her bir puan artışı, ölüm riskinde anlamlı bir artış ile ilişkili bulunmuştur (HR: 1,590; %95 GA: 1,040–2,433; $p = 0,032$). Bu bulgu, yalnızca komorbidite varlığı değil, komorbidite yükünün düzeyi arttıkça sağkalımın daha olumsuz etkilendiğini göstermektedir. Literatürde Lee ve ark. tarafından yürütülen retrospektif analizde de benzer şekilde, komorbidite varlığı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, CCI ≥ 1 olan hastalarda daha kısa sağkalım izlendiği bildirilmiştir ($p < 0,001$). [111] Ancak, bizim çalışmamızda her bir skor artışının kümülatif riskle ilişkili olduğu gösterilerek bu ilişkinin nicel gücü daha net ortaya konmuştur.

Öte yandan, Cui ve ark. tarafından yayınlanan daha güncel bir meta analizde, ileri yaş (≥ 65) ve CCI skorunun yüksekliği, mKDPK hastalarında

bağımsız kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir. Çalışmada, CCI ≥ 2 olan hastaların genel sağkalım süresi anlamlı şekilde daha kısa bulunmuş ve yaş ≥ 65 olan grupta da ölüm oranı belirgin şekilde artmıştır ($p < 0,05$).[112] Bu çalışma, bizim bulgularımızla paralel şekilde, yaş ve komorbidite yükünün birlikte değerlendirilmesinin hasta prognozunu öngörmeye güçlü bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir.

Benzer şekilde Rajwa ve ark. tarafından yapılan geniş ölçekli analizde, yaşın tek başına değil, eşlik eden komorbid hastalıklarla birlikte ele alınmasının prognostik değer açısından daha anlamlı olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada, yaşın artmasıyla birlikte sağkalım sürelerinde anlamlı bir azalma saptanmış ve özellikle yaş ≥ 65 olan hastalarda risk belirginleşmiştir.[113]

Bu veriler ışığında, özellikle ileri yaş ve yüksek CCI skoruna sahip hastalarda, tedavi stratejilerinin dikkatle belirlenmesi gerektiği düşünülmektedir. Komorbidite düzeyinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, tedavi tolerabilitesini ve uzun dönem sağkalımı etkileyebilecek önemli bir klinik parametre olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda çalışmamız, Charlson skorunun yalnızca var/yok şeklinde değil, sürekli bir değişken olarak ele alınmasının prognostik gücü artırabileceğini ortaya koymaktadır.

Di Nunno ve ark. tarafından gerçekleştirilen kapsamlı bir meta-analizde, de novo mKDPK hastalarında uygulanan sistemik tedavi seçenekleri (dosetaksel, abirateron, yeni nesil antiandrojenler) karşılaştırılmıştır. Bu analizde yüksek serum LDH düzeyi, yüksek PSA, kötü performans durumu (ECOG >1) ve yüksek

hacimli hastalık varlığı gibi faktörlerin, özellikle dosetaksel alan hastalarda progresyon riskini artırdığı vurgulanmıştır. Çalışmada, LDH yüksekliğinin tedavi yanıtından bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğu ve tedavi seçiminde dikkate alınması gerektiği ifade edilmiştir. [115]

Prostat kanserinde metastatik yayılım paterni, hastalığın biyolojik davranışı ve tedaviye yanıtı üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda, çok değişkenli analizler sonucunda kemik metastazı varlığı, hem PSA'ya dayalı progresyonsuz sağkalım (HR: 0,140; p = 0,005) hem de radyolojik progresyonsuz sağkalım (HR: 0,251; p = 0,030) açısından, referans grubu olan kemik metastazı olmayan hastalara kıyasla daha düşük progresyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu durum, kemik metastazı varlığının koruyucu bir faktör olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Referans grubunda yer alan hastaların sayıca az olması ve bu gruptaki hastalarda visseral metastazların (karaciğer, akciğer gibi) bulunması, bu sonuçlara etki etmiş olabilir. Bu nedenle, kemik metastazı olan hastalarda daha iyi sağkalım sonuçları gözlemlenmiş olsa da, bu bulgunun yorumlanmasında hasta dağılımı ve metastaz paternlerinin heterojenitesi dikkate alınmalıdır.

Benzer şekilde, Halabi ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve 8.736 hastanın bireysel verilerini içeren geniş kapsamlı bir meta-analizde, yalnızca lenf nodu metastazı olan hastalarda medyan genel sağkalım 31,6 ay iken, kemik metastazı olan hastalarda bu sürenin 21,3 aya düştüğü gösterilmiştir. Daha da önemlisi, karaciğer veya akciğer gibi visseral metastazların eşlik ettiği durumlarda sağkalım

süresi daha da azalmıştır (karaciğer metastazı olanlarda medyan OS: 13,5 ay)[116]

Visseral metastazlar açısından ise hem PSA-PFS hem de RAD-PFS analizlerinde kötü prognoz eğilimi izlenmesine karşın, bu parametre çok değişkenli modellerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (PSA-PFS için $p = 0,101$; RAD-PFS için $p = 0,303$). Bu durum, visseral metastazlı hasta sayısının görece azlığı ve heterojen lokalizasyonlarıyla açıklanabilir. Literatürde de visseral metastazlar özellikle karaciğer ve akciğer tutulumu olan hastalarda sağkalımı olumsuz etkileyen bir faktör olarak bildirilmiştir. Örneğin, Halabi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, karaciğer metastazı olan mKRPK hastalarının median genel sağkalımı 8,1 ay, karaciğer dışı visseral metastazı olanların ise 14,5 ay olarak rapor edilmiştir. [116] Bu veriler ışığında, visseral metastazın yeri ve yaygınlığı, sağkalım üzerindeki etkisini belirleyen önemli değişkenler olarak değerlendirilmelidir.

Bu veriler, çalışmamızın sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde, metastatik yayılım paterninin hastalığın biyolojik davranışı ve prognozu üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Çok değişkenli analizlerde kemik metastazı varlığı, kemik metastazı olmayan hastalara kıyasla daha düşük progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum, literatürde visseral metastazların (örneğin karaciğer ve akciğer) daha olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirildiği çalışmalarla uyumludur ve bizim çalışmamızda da kemik metastazı olmayan hastaların önemli bir kısmında visseral tutulum bulunması bu farklılığı açıklayabilir. Dolayısıyla, yalnızca metastatik hastalık varlığı değil,

metastazın yerinin de tedavi planlaması ve risk sınıflandırması sürecinde dikkate alınması gerekmektedir. Öte yandan, çalışmamızda visseral metastazlı olgu sayısının görece düşük olması (n = 13, %27,1), bu grup için istatistiksel anlamlılığa ulaşılmasını sınırlamış olabilir. Bu nedenle, metastaz bölgelerinin klinik sonuçlara etkisini daha güçlü biçimde ortaya koyabilmek adına daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda da dosetaksel tedavisi sonrası progresyon gelişen 24 hastanın sistemik tedavi seçimleri incelendiğinde, en sık tercih edilen ajan enzalutamid (%41,7; n=10) olmuştur. Bunu abirateron (%33,3; n=8) ve kabazitaksel (%16,7; n=4) izlemiştir. Ayrıca birer hastaya (%4,2) lutesyum tedavisi ve yalnızca destek tedavisi uygulanmıştır. Bu dağılım, klinik pratikte dosetaksel sonrası dönemde daha etkili olduğu düşünülen ARPI ajanlarının öncelikli olarak tercih edildiğini ortaya koymaktadır. GETUG-AFU 15 çalışmasının alt analizinde, mKDPK evresinde ADT + dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda, daha sonra mKRPK geliştiğinde yapılan dosetaksel rechallenge uygulamasının sınırlı etkinlik sağladığı gösterilmiştir. Buna karşın, aynı hasta grubunda abirateron veya enzalutamid ile tedavi edilen olguların PSA yanıt oranları korunmuştur. Bu bulgular, mKRPK evresine geçen hastalarda dosetakselin tekrar kullanımının sınırlı etkili olabileceğini; buna karşılık ARPI (abirateron, enzalutamid) etkinliğinin büyük ölçüde koruduğunu ortaya koymaktadır.[117] Özellikle kemoterapiye daha az duyarlı biyolojik tümör tiplerinde, mKRPK evresinde kabazitaksel veya ARPI ajanları ile tedavi sıralamasının dikkatli planlanması gerektiği anlaşılmaktadır.

6.SONUÇ

Prostat kanseri tedavisinde son yıllarda abirateron ile enzalutamid gibi ARPI ajanları ve Lu-177 PSMA gibi moleküler hedefli terapilerin hızla yaygınlaşmasına karşın, dosetaksel kemoterapisi halen hem mKDPK hem de mKRPK evrede etkinliğini kanıtlamış temel sistemik tedavilerden biridir. Özellikle yüksek tümör yükü olan veya visseral metastaz gösteren hastalarda, ADT ile birlikte dosetaksel kombinasyonu STAMPEDE ve CHAARTED gibi çalışmalarda sağkalım avantajı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, ADT sonrası progresyon gelişen bazı hastalarda dosetakselin yeniden uygulanması (rechallenge) da hâlâ kullanılan bir klinik stratejidir.

Çalışmamız, dosetaksel tedavisinin halen klinik pratiğin önemli bir parçası olduğunu, ancak bu tedaviye hangi hastaların daha iyi yanıt vereceğini öngörmede PSMA PET temelli tümör yükü analizlerinin potansiyel katkı sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri hasta grubunda özellikle TV-PSMA gibi tümör volümünü gösteren parametreler tedavi kararında etkili olabilir.

Çalışmamızda, bazal PSA ve serum LDH düzeylerinin, metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri hastalarında sağkalım süreleri açısından bağımsız prognostik belirteçler olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, PSA'nın yalnızca tanı ve tedavi yanıtı takibinde değil, uzun dönemli prognoz

öngörülmesinde de önemli bir biyobelirteç olduğunu ortaya koyarken; LDH düzeyinin ise hastalık yükü, tümör proliferasyonu ve sistemik biyolojik agresifliği yansıtan değerli bir laboratuvar parametresi olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, bu iki biyobelirtecin PSMA PET parametreleriyle birlikte değerlendirilmesi, mKDPK evresinde bireyselleştirilmiş tedavi planlaması için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda, **kemik metastazı varlığı**, PSA-PFS ve RAD-PFS üzerinde **bağımsız bir kötü prognostik faktör** olarak saptanmıştır. Bu bulgular, **kemik tutulumu olan hastaların sistemik hastalık yükünün yüksek olduğunu ve daha agresif bir klinik seyir izlediğini** ortaya koymaktadır.

Bu bağlamda, PSMA PET'teki volümetrik parametrelerin tedavi öncesi risk sınıflandırma modellerine entegre edilmesi, ileride daha bireyselleştirilmiş tedavi planlamalarının önünü açabilir.

6.1.Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yönleri

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönlerinden biri, kastrasyon duyarlı metastatik prostat kanseri (mKDPK) hastalarında, sistemik tedavi olarak dosetaksel kemoterapisi uygulanmış hasta grubunu incelemesi ve bu tedaviye yanıtı öngörmede PSMA PET temelli volumetrik parametrelerin prognostik değerini araştırmasıdır. Güncel literatürde PSMA PET görüntüleme parametreleri genellikle kastrasyon-rezistan hasta popülasyonlarında değerlendirilmiş olup, özellikle kastrasyon duyarlı evrede dosetaksel kemoterapisi alan hastalara yönelik

veriler oldukça sınırlıdır. Bu yönüyle, çalışmamız bu özgün hasta grubuna dair önemli bilgiler sunmakta ve PSMA PET'in mKDPK dönemindeki prognostik potansiyelini ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte, çalışmamızın bazı sınırlılıkları da mevcuttur. En belirgin sınırlılık, hasta sayısının görece azlığıdır (n=48). Bu durum, bazı parametrelerin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamasına neden olmuş ve çok değişkenli analizlerde geniş güven aralıklarına yol açmıştır. Ayrıca, çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlayabilir. PSMA PET görüntülemelerindeki tümör yükü analizleri, LIFEx yazılımı kullanılarak yarı-otomatik yöntemlerle gerçekleştirilmiş olup, SUV eşik değeri olarak sabit 3.0 g/mL kullanılmıştır. Bu yaklaşım, manuel VOI belirleme adımı içerdiğinden, operatöre bağlı ölçüm farklılıkları ve analizler arası değişkenlik riski taşımakta olup, çalışmanın sınırlılıklarından biridir.

7.KAYNAKÇA

1. Schaeffer, E.M., et al., *Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2023. **21**(10): p. 1067-1096.
2. Hussain, M., et al., *Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Combination Treatment Outcomes: A Review*. JAMA Oncol, 2024. **10**(6): p. 807-820.
3. Schmuck, S., et al., *Initial Experience with Volumetric (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for Assessment of Whole-Body Tumor Burden as a Quantitative Imaging Biomarker in Patients with Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2017. **58**(12): p. 1962-1968.
4. Villers, A., A. Steg, and L. Boccon-Gibod, *Anatomy of the prostate: review of the different models*. Eur Urol, 1991. **20**(4): p. 261-8.
5. Bhavsar, A. and S. Verma, *Anatomic imaging of the prostate*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 728539.
6. Amin, M., Khalid, A., Tazeen, N., & Yasoob, M., *Zonal Anatomy of Prostate*. Annals of King Edward Medical University, 2011. **16**(3).
7. Yacoub, J.H. and A. Oto, *MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy*. Radiologic Clinics of North America, 2018. **56**(2): p. 197-209.
8. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2024. **74**(3): p. 229-263.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı, H.S.G.M., *Türkiye Kanseri İstatistikleri 2019*. 2019, T.C. Sağlık Bakanlığı.
10. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
11. Gandaglia, G., et al., *Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer*. Eur Urol Oncol, 2021. **4**(6): p. 877-892.

12. Fletcher, S.A., et al., *Geographic Distribution of Racial Differences in Prostate Cancer Mortality*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(3): p. e201839.
13. Carthon, B., et al., *Prostate Cancer: Community Education and Disparities in Diagnosis and Treatment*. Oncologist, 2021. **26**(7): p. 537-548.
14. Siegel, R.L., A.N. Giaquinto, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2024*. CA: a cancer journal for clinicians, 2024. **74**(1): p. 12-49.
15. Bergengren, O., et al., *2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review*. Eur Urol, 2023. **84**(2): p. 191-206.
16. Grill, S., et al., *Incorporation of detailed family history from the Swedish Family Cancer Database into the PCPT risk calculator*. The Journal of urology, 2015. **193**(2): p. 460-465.
17. Bataba, E., et al., *Germline Mutations and Ancestry in Prostate Cancer*. Curr Oncol Rep, 2024. **26**(2): p. 175-180.
18. Khan, H.M. and H.H. Cheng, *Germline genetics of prostate cancer*. Prostate, 2022. **82 Suppl 1**(Suppl 1): p. S3-s12.
19. Brookman-May, S.D., et al., *Latest evidence on the impact of smoking, sports, and sexual activity as modifiable lifestyle risk factors for prostate cancer incidence, recurrence, and progression: a systematic review of the literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU)*. European urology focus, 2019. **5**(5): p. 756-787.
20. Gacci, M., et al., *Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer*. Prostate cancer and prostatic diseases, 2017. **20**(2): p. 146-155.
21. Liang, Z., et al., *Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Scientific reports, 2016. **6**(1): p. 31358.
22. Bjornebo, L., T. Nordstrom, and A. Discacciati, *Association of 5alpha-Reductase Inhibitors With Prostate Cancer Mortality (vol 8, pg 1019, 2022)*. JAMA ONCOLOGY, 2022. **8**(10): p. 1518-1518.
23. Vasselkiv, J.B., et al., *5-alpha reductase inhibitors and prostate cancer mortality among men with regular access to screening and health care*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2022. **31**(7): p. 1460-1465.

24. Baillargeon, J., et al., *Long-term exposure to testosterone therapy and the risk of high grade prostate cancer*. The Journal of Urology, 2015. **194**(6): p. 1612-1616.
25. Kaplan, A.L., et al., *Testosterone therapy in men with prostate cancer*. European urology, 2016. **69**(5): p. 894-903.
26. Wang, L., et al., *Aspirin use and common cancer risk: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials*. Frontiers in oncology, 2021. **11**: p. 690219.
27. Shang, Z., et al., *Intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of prostate cancer: a meta-analysis*. Frontiers in oncology, 2018. **8**: p. 437.
28. De Vrieze, M., et al., *[Prostate cancer screening-current overview]*. Radiologie (Heidelb), 2024. **64**(6): p. 479-487.
29. Network, N.C.C., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer (Version 1.2025)*. 2024: USA.
30. 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.
31. T.C. Sağlık Bakanlığı, H.S.G.M. *15 Eylül Prostat Kanseri Farkındalık Günü*. 2024 10.01.2025]; Available from: **<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler-kanser/15-eyl%C3%BCI-prostat-kanseri-fark%C4%B1ndal%C4%B1k-g%C3%BCn%C3%BC.html>**.
32. Matsukawa, A., et al., *Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol Oncol, 2024. **7**(4): p. 697-704.
33. Catalona, W.J., et al., *Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer*. N Engl J Med, 1991. **324**(17): p. 1156-61.
34. Jehle, D.V.K., et al., *PSA Levels and Mortality in Prostate Cancer Patients*. Clin Genitourin Cancer, 2024. **22**(5): p. 102162.

35. Pinsky, P.F. and H. Parnes, *Screening for Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2023. **388**(15): p. 1405-1414.
36. Altwaijry, N., et al., *Regression of prostate tumors after intravenous administration of lactoferrin-bearing polypropylenimine dendriplexes encoding TNF- α , TRAIL, and interleukin-12*. Drug Delivery, 2018. **25**(1): p. 679-689.
37. Preston, M.A., et al., *Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer*. J Clin Oncol, 2016. **34**(23): p. 2705-11.
38. Glass, A.S., K.C. Cary, and M.R. Cooperberg, *Risk-based prostate cancer screening: who and how?* Curr Urol Rep, 2013. **14**(3): p. 192-8.
39. Stephan, C., et al., *The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia*. Cancer, 1997. **79**(1): p. 104-9.
40. Benson, M.C., et al., *Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer*. J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 815-6.
41. Filella, X. and N. Giménez, *Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Clin Chem Lab Med, 2013. **51**(4): p. 729-39.
42. Kohaar, I., G. Petrovics, and S. Srivastava, *A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(8).
43. Connor, M.J., et al., *Landmarks in the evolution of prostate biopsy*. Nat Rev Urol, 2023. **20**(4): p. 241-258.
44. Wei, J.T., et al., *Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part II: Considerations for a Prostate Biopsy*. J Urol, 2023. **210**(1): p. 54-63.
45. Yang, X.J., *Interpretation of prostate biopsy*. UpToDate [Internet], 2020.
46. Chow, K., et al., *Ductal variant prostate carcinoma is associated with a significantly shorter metastasis-free survival*. Eur J Cancer, 2021. **148**: p. 440-450.

47. Swanson, G.P., et al., *Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes*. Am J Clin Pathol, 2021. **155**(5): p. 711-717.
48. KA, I. *Gleason grading*. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/prostategrading.html>. Accessed January 6th, 2025.
49. Lotan, T.L. and J.I. Epstein, *Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy*. Hum Pathol, 2009. **40**(4): p. 471-7.
50. Gordetsky, J. and J. Epstein, *Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications*. Diagn Pathol, 2016. **11**: p. 25.
51. Epstein, J.I., *An update of the Gleason grading system*. J Urol, 2010. **183**(2): p. 433-40.
52. Buyyounouski, M.K., et al., *Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(3): p. 245-253.
53. 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. 969-74.
54. Rodrigues, G., et al., *Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review*. Can Urol Assoc J, 2012. **6**(2): p. 121-7.
55. Shen, G., et al., *Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis*. Skeletal radiology, 2014. **43**: p. 1503-1513.
56. Williams, I.S., et al., *Modern paradigms for prostate cancer detection and management*. Med J Aust, 2022. **217**(8): p. 424-433.
57. Wang, J.H. and A.P. Kiess, *PSMA-targeted therapy for non-prostate cancers*. Front Oncol, 2023. **13**: p. 1220586.
58. Houshmand, S., C. Lawhn-Heath, and S. Behr, *PSMA PET imaging in the diagnosis and management of prostate cancer*. Abdom Radiol (NY), 2023. **48**(12): p. 3610-3623.

59. Han, S., et al., *Impact of (68)Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol, 2018. **74**(2): p. 179-190.
60. 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.
61. Sekhoacha, M., et al., *Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches*. Molecules, 2022. **27**(17).
62. Mellman, I., G. Coukos, and G. Dranoff, *Cancer immunotherapy comes of age*. Nature, 2011. **480**(7378): p. 480-489.
63. Costello, A.J., *Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care*. Nat Rev Urol, 2020. **17**(3): p. 177-188.
64. Fischer-Valuck, B.W., et al., *Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer*. Brachytherapy, 2020. **19**(5): p. 557-566.
65. Schmidt, B., et al., *Practice patterns of primary EBRT with and without ADT in prostate cancer treatment*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019. **22**(1): p. 117-124.
66. Spratt, D.E., et al., *American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer*. Brachytherapy, 2017. **16**(1): p. 1-12.
67. Rogé, M., et al., *Salvage radiotherapy after initial cryotherapy for localized prostate cancer: A systematic review of the literature*. Crit Rev Oncol Hematol, 2023. **192**: p. 104149.
68. Takayama, K.-i., *Splicing Factors Have an Essential Role in Prostate Cancer Progression and Androgen Receptor Signaling*. Biomolecules, 2019. **9**(4): p. 131.
69. Nzeyimana, I., et al., *Diagnosis of advanced prostate cancer at the community level in Rwanda*. International Urology and Nephrology, 2021. **53**(10): p. 1977-1985.

70. *Antiandrogens*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).
71. Barata, P.C. and A.O. Sartor, *Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or....* Cancer, 2019. **125**(11): p. 1777-1788.
72. Vale, C.L., et al., *Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data*. Lancet Oncol, 2016. **17**(2): p. 243-256.
73. Kyriakopoulos, C.E., et al., *Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial*. Journal of Clinical Oncology, 2018. **36**(11): p. 1080-1087.
74. Sun, B., J.F. Lovell, and Y. Zhang, *Current development of cabazitaxel drug delivery systems*. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2023. **15**(2): p. e1854.
75. Pobel, C., et al., *Cabazitaxel schedules in metastatic castration-resistant prostate cancer: a review*. Future Oncol, 2021. **17**(1): p. 91-102.
76. de Wit, R., et al., *Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2019. **381**(26): p. 2506-2518.
77. *Mitoxantrone*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).
78. Li, C., et al., *Mitoxantrone triggers immunogenic prostate cancer cell death via p53-dependent PERK expression*. Cell Oncol (Dordr), 2020. **43**(6): p. 1099-1116.
79. de Bono, J.S., et al., *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(21): p. 1995-2005.
80. James, N.D., et al., *Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy*. N Engl J Med, 2017. **377**(4): p. 338-351.

81. Fizazi, K., et al., *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2017. **377**(4): p. 352-360.
82. Penson, D.F., et al., *Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(18): p. 2098-2106.
83. Armstrong, A.J., et al., *ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. J Clin Oncol, 2019. **37**(32): p. 2974-2986.
84. Small, E.J., et al., *Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)*. Journal of Clinical Oncology, 2020. **38**(15_suppl): p. 5516-5516.
85. Chi, K.N., et al., *Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study*. J Clin Oncol, 2021. **39**(20): p. 2294-2303.
86. Markham, A. and S. Duggan, *Darolutamide: First Approval*. Drugs, 2019. **79**(16): p. 1813-1818.
87. Hussain, M., et al., *Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial*. J Clin Oncol, 2023. **41**(20): p. 3595-3607.
88. Smith, M.R., et al., *Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2022. **386**(12): p. 1132-1142.
89. Fizazi, K., et al., *Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2019. **380**(13): p. 1235-1246.
90. Handy, C.E. and E.S. Antonarakis, *Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions*. Future Oncol, 2018. **14**(10): p. 907-917.
91. Tsai, A.K., et al., *Pembrolizumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: trials and tribulations*. Expert Opin Biol Ther, 2024. **24**(1-2): p. 51-62.

92. Deluce, J.E., et al., *Emerging Biomarker-Guided Therapies in Prostate Cancer*. Curr Oncol, 2022. **29**(7): p. 5054-5076.
93. Keam, S.J., *Lutetium Lu 177 Vipivotide Tetraxetan: First Approval*. Mol Diagn Ther, 2022. **26**(4): p. 467-475.
94. C Nioche, F.O., S Boughdad, S Reuzé, J Goya-Outi, C Robert, C Pellot-Barakat, M Soussan, F Frouin, and I Buvat. , *LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity (RRID:SCR_025284)*. Cancer Research, 2018. **78**(16): p. 4786–4789.
95. Buteau JP, M.A., Emmett L, Iravani A, Sandhu S, Joshua AM, Francis RJ, Zhang AY, Scott AM, Lee ST, Azad AA, McJannett MM, Stockler MR, Williams SG, Davis ID, Hofman MS, *PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial*. The Lancet Oncology, 2022. **23**(11): p. 1389–1397.
96. Has Simsek, D., et al., *Can PSMA-based tumor burden predict response to docetaxel treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer?* Annals of Nuclear Medicine, 2021. **35**(6): p. 680-690.
97. Shagera, Q.A., et al., *⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for Response Assessment and Outcome Prediction in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated with Taxane-Based Chemotherapy*. Journal of Nuclear Medicine, 2022. **63**(8): p. 1191.
98. Yildirim Ö, A., et al., *Correlations between whole body volumetric parameters of (68)Ga-PSMA PET/CT and biochemical-histopathological parameters in castration-naïve and resistant prostate cancer patients*. Ann Nucl Med, 2021. **35**(5): p. 540-548.
99. Seifert, R., et al., *PSMA PET total tumor volume predicts outcome of patients with advanced prostate cancer receiving [(177)Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy in a bicentric analysis*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. **48**(4): p. 1200-1210.
100. Karyağar, S., et al., *Can 68Ga-PSMA PET/CT-derived prostate-specific membrane antigen expression parameters predict prostate-specific antigen*

response to enzalutamide treatment? Nucl Med Commun, 2021. **42**(9): p. 1011-1016.

101. Güzel, Y., et al., *Role of volumetric parameters obtained from (68) Ga-PSMA PET/CT and (18)F-FDG PET/CT in predicting overall survival in patients with mCRPC receiving taxane therapy.* Ann Nucl Med, 2023. **37**(9): p. 517-527.
102. 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.
103. Asif, S. and B.A. Teply, *Biomarkers for Treatment Response in Advanced Prostate Cancer.* Cancers (Basel), 2021. **13**(22).
104. Mori, K., et al., *Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase in Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.* Clin Genitourin Cancer, 2019. **17**(6): p. 409-418.
105. Li, F., et al., *Association between lactate dehydrogenase levels and oncologic outcomes in metastatic prostate cancer: A meta-analysis.* Cancer Med, 2020. **9**(19): p. 7341-7351.
106. Mehring, G., et al., *Limited prognostic role of routine serum markers (AP, CEA, LDH and NSE) in oligorecurrent prostate cancer patients undergoing PSMA-radioguided surgery.* World J Urol, 2024. **42**(1): p. 256.
107. Miyake, H., et al., *Clinical Outcomes of Patients with High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A 3-year Interim Analysis of the Observational J-ROCK Study.* Eur Urol Oncol, 2024. **7**(3): p. 625-632.
108. Farag, C.M., et al., *What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types.* Oncotarget, 2023. **14**: p. 153-172.
109. Rani, E., S. Nibhoria, and N. Nagpal, *Outlook of Gleason score in prostate carcinoma and correlation with PSA levels: A study in a tertiary care hospital.* J Cancer Res Ther, 2023. **19**(5): p. 1305-1310.
110. Godtman, R.A., et al., *The Association Between Age, Prostate Cancer Risk, and Higher Gleason Score in a Long-term Screening Program:*

Results from the Göteborg-1 Prostate Cancer Screening Trial. Eur Urol, 2022. **82**(3): p. 311-317.

111. Lee, J.Y., et al., *Charlson comorbidity index is an important prognostic factor for long-term survival outcomes in Korean men with prostate cancer after radical prostatectomy.* Yonsei Med J, 2014. **55**(2): p. 316-23.
112. Cui, F., et al., *Association between Charlson comorbidity index and survival outcomes in patients with prostate cancer: A meta-analysis.* Heliyon, 2024. **10**(4): p. e25728.
113. Rajwa, P., et al., *Association between age and efficacy of combination systemic therapies in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2023. **26**(1): p. 170-179.
114. Omrčen, T., et al., *Predictors of outcomes of docetaxel treatment in de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A single-center cohort study.* Neoplasma, 2023. **70**(3): p. 476-484.
115. Di Nunno, V., et al., *Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients.* Clinical Drug Investigation, 2020. **40**(3): p. 211-226.
116. Halabi, S., et al., *Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer.* J Clin Oncol, 2016. **34**(14): p. 1652-9.
117. Lavaud, P., et al., *Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial.* Eur Urol, 2018. **73**(5): p. 696-703.

8.EKLER

8.1.Eikkurul onayı

GÜĞÖ
Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	GÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı (GÜTF) 06500 Beşevler/Ankara		
	TELEFON	0312 202 69 58		
	FAKS	0312 202 46 73		
	E-POSTA	girisimsel.oetik@gazi.edu.tr		

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kamseri Hastalarında PSMA PET Tutulum Değerleri ile Docetaksel Tedavisi Yanıtı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ahmet ÖZET			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları AD. Onkoloji Bilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	30.12.2024	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	30.12.2024	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	DİĞER	☐

Karar No: 770	Toplantı tarihi: 17.01.2025
Etik Kurul Kararı Geçerlilik Tarihi: 17.01.2028	
Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kamseri Hastalarında PSMA PET Tutulum Değerleri ile Docetaksel Tedavisi Yanıtı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	GÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Neslihan BUKAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *
Prof. Dr. Neslihan BUKAN BAŞKAN	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Betül ÖĞÜT BAŞKAN YARD.	Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Atiye Seda YAR SAĞLAM ÜYE	Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐



ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçen EMMER ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Seher UYSAL ÜYE	Göz Hastalıkları Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. M. Funda CEVHER AKDULUM ÜYE	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Fatih GÜRLER ÜYE	İç Hastalıkları AD. Tıbbi Onkoloji BD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Aşlı İNCİ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Met. BD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Çağrı BÜYÜKKASAP ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BEKSAÇ ÜYE	Dermatoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Elif Ayça ŞAHİN ÜYE	Tıbbi Mikrobiyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Dicle BÜYÜKTAKŞIN TUNÇTÜRK ÜYE	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Mehmet Alperen ÖZÇELİK ÜYE	Sağlık Bak. Halk Sağ. Genel Müd.	Sağlık Bak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

9.ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gonca Gül

Soyadı : GÜNDEM

Doğum Yeri ve Tarihi :

Yabancı Dili : İngilizce

Görev Yeri:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eğitim Bilgileri:

2010-2014 İzmir Bornova Anadolu lisesi

2014-2020 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

2021- Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları İhtisası