T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Ersan ARDA

PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARDA RADİKAL PROSTATEKTOMİ ÖNCESİ GA-68 PSMA-PET/BT İNCELEMESİNİN HASTA YÖNETİMİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Gürkan ARIKAN

EDİRNE - 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her konuda destekçim olan, tez danışmanım ve eğitim sorumlum Doç. Dr. Ersan ARDA'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterici olan Üroloji A.D. başkanı Prof. Dr. İrfan H. ATAKAN'a, Üroloji A.D. öğretim üyeleri Prof. Dr. H. Mete ÇEK, Prof. Dr. Ali Serdar GÖZEN, Prof. Dr. Tevfik AKTOZ ve Doç. Dr. Hakan AKDERE'ye;

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kliniğimizden emekli olan Prof. Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU'na;

Tez yazımı sürecindeki destekleri için Nükleer Tıp A.D. öğretim üyeleri Prof. Dr. Gülay DURMUŞ ALTUN, Doç. Dr. Ülkü KORKMAZ ve Dr. Öğr. Ü. Selin SOYLUOĞLU'na, Patoloji A.D. öğretim üyesi Doç. Dr. Ebru TAŞTEKİN'e, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D. başkanı Prof. Dr. Necdet SÜT'e;

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman yanımda olan aileme,

Varlığından güç aldığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Dr. Zeynep ARIKAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....1
İÇİNDEKİLER.....2
KISALTMALAR DİZİNİ.....4
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....6
2. GENEL BİLGİLER.....8
2.1. ANATOMİ.....8
2.2. EMBRİYOLOJİ.....9
2.3. HİSTOLOJİ.....10
2.4. FİZYOLOJİ.....10
2.5. EPİDEMİYOLOJİ.....10
2.6. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....11
2.7. HİSTOPATOLOJİ.....12
2.8. TANI.....13
2.8.1. PARMAKLA REKTAL MUAYENE.....13
2.8.2. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN.....14
2.8.3. PROSTAT İĞNE BİYOPSİSİ.....16
2.9. EVRELEME.....18
2.9.1. PARMAKLA REKTAL MUAYENE.....19
2.9.2. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN.....19
2.9.3. PROSTAT İĞNE BİYOPSİSİ.....20
2.9.4. GÖRÜNTÜLEME.....20
2.9.4.1. TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ.....21
2.9.4.2. MR..... 21
2.9.4.3. ^{68}Ga-PSMA PET/BT.....21
2.9.4.4. ^{68}Ga-PSMA PET/MR.....22
2.10. TEDAVİ.....23
2.10.1. AKTİF İZLEM VE BEKLE-GÖR TEDAVİSİ.....23
2.10.2. RADİKAL PROSTATEKTOMİ.....23
2.10.3. RADYOTERAPİ.....24
2.10.4. BRAKİTERAPİ.....24
2.10.5. GELİŞMEKTE OLAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....25
2.10.6. HORMONOTERAPİ.....25
2.11. TAKİP.....26
2.11.1. BİYOKİMYASAL REKÜRRENS.....26

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....27
4. BULGULAR.....29
5. TARTIŞMA.....34
6. SONUÇLAR.....40
7. ÖZET.....41
7.1. SUMMARY.....42
8. KAYNAKLAR 43
9. EKLER……...55

KISALTMALAR

AHT	Adjuvan Hormonoterapi
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
ASAP	Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
BKR	Biyokimyasal Rekürrens
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DDPIN	Düşük Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
DHT	Dihidrotestosteron
EAU	Avrupa Üroloji Birliği
EKİ	Ekstrakapsüler İnvazyon
ERT	Eksternal Radyoterapi
Ga	Galyum
GGG	Gleason Grade Group (Gleason Derecesi Grubu)
GnRH	Gonadotrpin Salgılatıcı Hormon
GS	Gleason Skoru
HIFU	Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason
IGRT	Üç Boyutlu Görüntüleme Eşliğinde Radyoterapi
IMRT	Altın Standart Olan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
ISUP	Iternational Society Of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği)
KC	Karaciğer
LHRH	Luteinleştirici Hormon Salgılatıcı Hormon
LN	Lnef Nodu
LH	Luteinleştirici Hormon
mpMR	Multiprametrik MR
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NPD	Negatif Prediktif Değer

PB	Parotis Bezi
PCa	Prostat kanseri
PCA3	Prostat Kanseri Antijeni-3
PCS	Pozitif Cerrahi Sınır
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PIN	Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
PNİ	Perinöral İnvazyon
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PRM	Parmakla Rektal Muayene
PV	Prostat Hacmi
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijeni
PTV	Prostat Tümör Volümü
RP	Radikal Prostatektomi
RT	Radyoterapi
SVİ	Seminal Vezikül İnvazyonu
SWOG	South West Oncology Group (Güney Batı Onkoloji Grubu)
TNM	Tümor Lenf Nodu ve Metastaz
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
TV	Tümör Volümü
TVKS	Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi
UICC	The Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği)
YDPIN	Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
Zn	Çinko

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri tüm dünyada dördüncü, yalnızca erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen malignitedir [1]. Türkiye'de insidans ise 35/100.000 olarak bildirilmiştir [2]. 2012 yılında prostat kanserinden 307000 ölüm gerçekleşmiştir. Gelişmiş ülkelerdeki tanı ve tedavi yöntemlerinin optimum kullanılmasına bağlı olarak değişim gösterse de tüm dünyada erkeklerde tüm mortalitenin %6'sını oluşturmaktadır [1]. Elli yaş altında nadir görülmekte olup ortalama görülme yaşı 68 olarak bildirilmiştir [3]. Afrika-Amerikan erkeklerde beyaz erkeklere göre daha sık görülmekte ve daha mortal seyretmektedir [4]. Hem ailesel hem de genetik faktörlerin prostat kanseri oluşumunda etkisi olduğu ortaya konulmuştur [2, 5].

Prostat kanseri erken evrede asemptomatik seyredebilirken, lokal ileri ve metastatik hastalık semptomatik hale gelebilir [6]. Yıllar içinde Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Parmakla rektal muayene (PRM) yaygın kullanımı ile lokal ileri ve metastatik hastalık daha nadir görülmektedir [7]. Prostat kanserinin tanısı transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda iğne biyopsisi ile konulmaktadır [6]. Tümör evresinin hassas bir şekilde değerlendirilmesi, tedavi planlaması için çok önemli olup kullanılan görüntüleme yöntemleri gelişen teknoloji ile her geçen gün artmaktadır [8]. Ektrakapsüler invazyon (EKİ) ve seminal vezikül invazyonu (SVİ) gibi hastalığın evresini yükselten faktörler cerrahi planlamasında (sinir koruyucu teknik, vb.) ve prognozun öngörülmesinde (tümör nüksü, lenf nodu metastazı, vb) belirleyicidir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) gibi uzun zamandır sık kullanılan yöntemler özellikle düşük PSA seviyelerinde sınırlı kalabilmektedir. Son yıllarda kullanımı artan Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (mpMR), prostat kanserinin saptanmasında önemli değeri olup lokal evrelemede heterojen sonuçlar bildirilmiştir [9, 10].

Nükleer tıp alanındaki gelişmeler ile birçok üroonkolojik hastalığın tanı ve evrelemesinde radyonüklid görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), son zamanlarda prostat kanserinin klinik görüntülemesi için moleküler bir hedef olarak artan ilgi çekmiştir. Bu sayede primer evrelemede, tedavi planının belirlenmesinde, hastalığın prognozunun öngörülebilmesinde, rekürrenslerin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ön plana çıkan Ga-68 PSMA (Prostat spesifik membran antijen) işaretli PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) sıklıkla tercih edilmektedir [11-15].

Sonuç olarak, prostat kanserinin yönetiminin en doğru şekilde yapılabilmesi için hastalığın evrelemesi ve yaygınlığını belirlemek kritik aşamadır. Bu nedenle çalışmamızda prostat kanseri tanısı almış olan ve radikal prostatektomi (RP) öncesi PSMA-PET/BT çekilen 64 hastanın histopatolojik sonuçları ile PSMA-PET/BT bulgularının karşılaştırılması ve bunun hasta yönetimine etkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

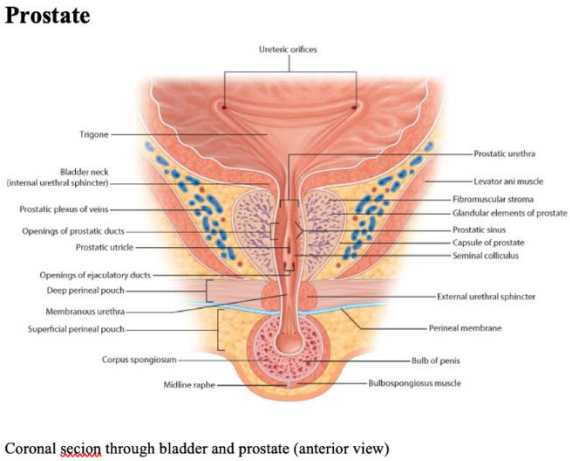
2.1. ANATOMİ

Prostat mesanenin hemen altında yerleşen, ortalama 20-30 gr ağırlığında, yaklaşık 2,5 cm'lik prostatik üretrayı içeren histolojik olarak homojen, fibromusküler ve glandüler bir organdır (Şekil 1,2). İnferiordan ürogenital diyafram ile, anteriordan ise puboprostatik ligamentler ile desteklenmektedir [6, 16]. Posteriorda seminal veziküller ile birlikte rektumdan Denonvillier fasyası ile ayrılmaktadır [17]. Posterior üretral duvarda verumontanumun oluşturduğu kabarıklık ejakülator duktusların prostatik üretraya açıldığı bölgeye karşılık gelmektedir [16].

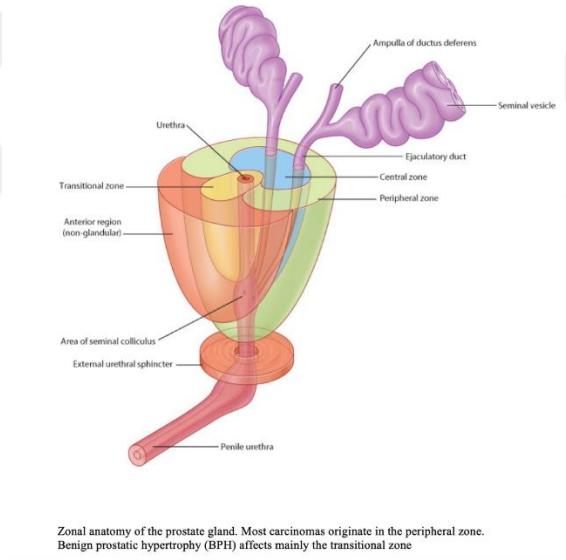
Prostatın vasküler beslenmesi inferior vezikal, internal pudental ve medial rektal arterden sağlanır. Venleri ise derin dorsal penil ve internal iliak venlerle bağlantıları olan periprostatik pleksusa drene olur. Lenfatik drenajı internal iliak, sakral, vezikal eksternal iliak lenf nodları ile sağlanır. Prostat posterolateralde seyreden sempatik ve parasempatik pleksuslardan gelen zengin bir inervasyona sahiptir [6, 18].

Prostat Mc Neil'in 1981 deki çalışması ile periferik, santral (ejakülator kanalları saran), transizyonel (üretrayı saran) ve antrior fibromuskuler zon olmak üzere 3 loba ayrılmıştır [16].

- **Transizyonel zon**; prostat bezinin glandüler hacminin %5 lik bölümünü oluşturan bu zon, prostatik üretra komşuluğundaki mukozal glandları içerir. Ayrıca benign prostat hiperplazisinde obstruktif semptomlara neden olan kısımdır [3].
- **Periferal zon**; prostat bezinde %70'lik bir glandüler hacim ile en büyük kısım olan periferal zon prostatın parmakla rektal muayenede palpe edilebilen bölümüdür En önemli özelliği adenokarsinomların %70'i bu bölgeden gelişmektedir [19].
- **Anterior fibromüsküler stroma**; Prostatın anteriorunda yerleşen bu bölge tüm prostat hacminin %30`unu oluşturur ve glandüler yapı içermez. Detrüsor kasından köken almakta olup prostatın anterior kısmını oluşturur [19].



Şekil 1: Prostat anatomisi (koronal kesit) [20]



Şekil 2: Prostat-Zonal Anatomi [20]

2.2. EMBRİYOLOJİ

Mullerian tüberkül, embriyonik dönemin 5. haftasında mezonefrik duktus (wolffian) ile paramezonefrik duktus (mullerian)'tan oluşur ve primitif ürogenital sinüsü vezikoüretral kanal, ürogenital sinüs olmak üzere ikiye ayırır. Ürogenital sinüsün pelvik kısmı prostatik üretra, transiyonel zon ve periferik zon gelişimine öncülük eder. Wolffian duktustan ise androjen

etkisiyle epididim, vas deferens, ejakülator kanal, seminal veziküller ve prostatın santral zonu gelişir. Fetal testislerden üretilen testosteron, embriyonik dönemin 8. haftasında, ürogenital sinüs epitelinden üretilen 5 alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşerek prostat gelişimini indükler. Doğumdan puberteye kadar sabit olan prostat hacmi yine androjenlerin etkisi ile puberteden yaklaşık 20 yaşına kadar artış gösterir [21-23].

2.3. HİSTOLOJİ

Sirküler düz kas lifleri ve üretrayı saran kollajen dokudan oluşan fibröz kapsül içindeki prostat dokusu, bağ ve kas dokusu içeren fibromüsküler stroma ve epitelyal glandlardan oluşur. Stromal/glandüler doku oranı 2:1 olup ilerleyen yaş ile bu oran farklılaşır [6, 24]. Histolojik olarak farklı bölgelerden oluşan tubuloalveolar yapısı vardır. Glandüler epitel tek katlı prizmatik hücrelerden oluşsa da yer yer çok sıralı hale dönüşebilir. Glandüler hücrelerin kalın bazal membranları olup fibromüsküler stroma hücreleri ayırmaktadır [25]. Glandlar, yaklaşık 25 adet kanal ile verumontanum proksimalinde prostatik üretraya drene olurlar. Prostatik üretra, transizyonel epiteli altında periüretral bezleri barındırır [6]. Sekreturar hücreler, bazal hücreler, transizyonel epitel ve endokrin-parakrin hücreler olmak üzere 4 ana hücre grubu prostatın glandüloepitelyal yapısını oluşturmaktadır [23, 26].

2.4. FİZYOLOJİ

Prostat sıvısı alkali pH'a sahip beyaz, ince bir sıvıdır ve alkali özelliği vajinal salgıların asiditesini tamponize ederek döllenme için optimum ortamı sağlamakta önemlidir. Semen sıvısının % 30'unu oluşturan prostatik sıvı; su, sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipidler, prostaglandinler, PSA, seminal plazmin, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, koagülan maddeleri içermektedir [27].

Plazmadaki serbest testosteronun büyük bir kısmı prostatik hücrelere diffüze olduktan sonra 5 alfa redüktaz enzimi ile DHT'a irrevesibl olarak dönüşür. DHT, testis ve iskelet kası dışındaki periferik dokulardaki androjenik etkilerden sorumlu olup prostat bezi stromal hücrelerinde proliferasyonu artırarak prostatın gelişimini sağlar veya prostatik hiperplaziye neden olur [27].

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyadaki insanlar arasında prostat kanseri dördüncü, erkekler arasında ise ikinci en yaygın kanser türüdür [28]. Dünya Sağlık Örgütü, GLOBOCAN verileri, 2012 yılında

dünyada 1,1 milyon kişinin prostat kanseri tanısı aldığını göstermektedir [28]. İnsidans bölgelere göre farklılık gösterse de %70'i gelişmiş bölgelerde görülmektedir. Yapılan otopsi çalışmaları prostat kanseri prevelansını %17-44 olarak bildirmiştir [29]. Prostat kanseri mortalitesi tüm erkeklerdeki mortalitenin %6'sını oluştursa da ırk ve coğrafi bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde mortalite oranlarının düşük olmasının güncel tanı ve tedavi yöntemlerinin optimum derecede kullanılması ile ilişkilidir [30]

Ülkemizdeki prostat kanseri insidansı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre 36.1/100000'dir. Ayrıca bölgelere göre yapılan epidemiyolojik çalışmada ise insidasnı en yüksek olduğu il İstanbul, en düşük olduğu il Edirne olarak bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe insidans tüm dünyada olduğu gibi artış göstermektedir. Dünya verileri ile karşılaştırıldığında ülkemizin orta-yüksek insidansa sahip ülkeler arasında yer aldığı görülmektedir [31].

2.6. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Yapılan çalışmalarda prostat kanserinin ailesel ve genetik aktarım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle birinci derece akrabasında bulunanlarda riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Etkilenen aile üyelerinin sayısı, yakınlık derecesi ve etkilendikleri yaş arttıkça riskin de arttığı bilinmektedir. Genetik araştırmalarda BRCA1, BRCA2, HPC1, HPC2 ve MSR1 gibi prostat kanserine yatkınlıkta etkili olan genler tanımlanmıştır [3].

Enfeksiyonların dünyada kanserlerin %20'sinin ortaya çıkmasında etkisi olduğu düşünülmektedir. Kronik enflamasyon hasarlı doku yerine gelişen hücre proliferasyonunun mide, özefagus, karaciğer kanserlerinin gelişimine neden olduğu gösterilmiş olup bu mekanizmanın prostat kanseri için de geçerli olduğu epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmiştir [3].

Prostatın gelişimi ve maturasyonunda androjenlerin etkisi önemli yer tutan androjenlerin yüksek seviyeleri prostat kanseri için uzun dönem risk faktörüdür. Ayrıca androjen baskılanmasının %25 oranında prostat kanserini azalttığı gösterilmiştir [3].

Latent tümörlerin klinik olarak anlamlı hale gelmesinde diyetin etkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda diyetteki yüksek yağ seviyeleri, invivo ve invitro olarak prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu artırmıştır. Kırmızı etten zengin diyetler de dolaylı olarak yüksek yağ düzeyi içermesi nedeniyle prostat kanseri için predispozandır. Tüm bunlara paralel olarak vücut kitle indeksi ve bel çevresinin oksidatif stres belirteçleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Yağ alımının azaltılması ve egzersizler ile oksidatif stres azaltılarak prostat kanseri riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir [3, 6].

2.7. HİSTOPATOLOJİ

Prostat bezinde en sık görülen histopatolojik tip %98'lik oran ile adenokarsinomdur. En yaygın kullanılan histopatolojik derecelendirme Gleason Derecelendirme Sistemi'dir. Gleason Derecelendirme Sistemi 1966 yılında Dr. Donald Gleason tarafından tanımlanmıştır [32]. En güncel derecelendirme sistemi 2014 yılında Internatioaal Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından "Gleason Grade Gruplaması" (GGG) olarak güncellenmiş olup 2016 yılında WHO tarafından resmen kabul görmüştür [33]. Bu sisteme göre prostat adenokarsinomu 5 patern olarak incelenmektedir [34];

Patern 1: Tümör hücreleri normal prostat dokusuna çok benzer. Glandlar küçük ve iyi biçimlidir. İyi diferansiye karsinom olarak değerlendirilir.

Patern 2: İyi korunmuş glandlar içerse de hücreler daha büyüktür ve aralarında daha fazla doku bulunması stromanın artmış olduğunun kanıtıdır. Orta derecede diferansiye karsinom olarak değerlendirilir.

Patern 3: Glandlar tanınabilir, daha koyu renkli hücreler içerir. Bu hücrelerin bir kısmı çevre dokuyu infiltre etmiştir. Orta derecede diferansiye karsinom olarak değerlendirilir.

Patern 4: Glandlar zorlukla tanınmakta olup çoğu hücre neoplastik kümeler halinde çevreye infiltrasyon göstermektedir. Kötü diferansiye karsinom olarak değerlendirilir.

Patern 5: Normal prostat dokusu görülmemektedir ve çevre dokuda yalnızca tümöral hücreler görülmektedir. Anaplastik karsinom olarak değerlendirilir.

En çok rastlanan birinci ve ikinci paternler belirlenerek, iki paternin toplamı ile Gleason skoru (GS) hesaplanır. Gleason skoru 2–4 arasında ise iyi, 5–7 arası orta ve 8–10 arası kötü diferansiye prostat kanseri olarak sınıflandırılmaktaydı. 2014 yılında yapılan Chicago toplantısında bu sınıflama yerini yeni bir prostat kanseri derecelendirme sistemine bırakmıştır (Tablo-1) [33, 35].

Tablo 1: Gleason Skoru ve Gleason Grade Grup eşleşmesi	
Gleason Skor	**Gleason Grade Grup**
6	1
3+4=7	2
4+3=7	3
8	4
9-10	5

Prostatik İntraepitelyal Neoplazi(PIN); 1960'larda tanımlanmış olup özellikle periferal zon kaynaklı prostat kanserinin öncül bir lezyonu olarak kabul görmektedir. prostat glandlarında atipi görülse de bazal tabakaları korunmuştur. Yüksek dereceli PIN (YDPIN) ve düşük dereceli PIN (DDPIN) olmak üzere ikiye ayrılır ancak YDPIN klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Prostat biyopsilerinin %5-7'sinde saptanan YDPIN sıklığında yaş ile birlikte artış görülmektedir. Tek odakta saptanan YDPIN'in benign biyopsiden farksız olduğu YDPIN saptanan kor sayısı arttıkça malignite riskinin arttığı ve ilk yıl içinde tekrar biyopsi yapılması gerektiği bildirilmektedir [31].

2.8. TANI

Prostat kanseri taraması amacı ile PSA ölçümü yaşam beklentisi en az 10 yıl olan erkeklerde önerilmektedir. 50 yaşından itibaren, eğer aile öyküsü varsa 45 yaşından itibaren yılda bir kez PSA ölçülmelidir [36]. Prostat kanseri tanısı yaygın olarak PSA yüksekliği ve/veya pozitif PRM bulgusu sonucu TRUS eşliğinde biyopsi alınarak konulmaktadır.

2.8.1. Parmakla rektal muayene

Prostat kanseri tanısında en temel ve kolayca uygulanabilen fizik muayene yöntemidir. Yaklaşık %18 gibi bir oran ile şüpheli PRM olan olguların PSA değerine bakılmaksızın prostat kanseri öngörülebilir [37]. PSA düzeyi 2 ng/mL'nin altında olup PRM bulgusu olan hastalarda % 5-30'luk pozitif prediktif değere sahiptir [38]. Bununla birlikte eşzamanlı PSA yüksekliği ile PRM bulgusu olan hastalarda prostat kanserini tanıma ihtimali yalnızca PSA ile değerlendirilen hastalara göre daha fazla bulunmuştur [39].

2.8.2. Prostat Spesifik Antijen

Temel fonksiyonu semeni sıvılaştırmak olan PSA öncelikle prostat dokusu ve seminal sıvıda izole edilmiştir. PSA, tek zincirden oluşan, glikoprotein yapısında, 237 aminoasit içeren, 34kDa ağırlığında bir moleküldür [40, 41]. PSA'nın öncül molekülü olan proPSA duktus epitel hücrelerinden seminal lümene salınır. Burada PSA'ya dönüşür ve çok az bir kısmı epitel hücresi, bazal hücre ve bazal membranı geçerek dolaşıma katılır. Bazal hücrelerin ve membran bütünlüğünün kaybolduğu prostat kanseri, prostatit, benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat masajı/muayenesi, prostat biyopsisi gibi durumlarda PSA yüksek düzeyde dolaşıma geçer ve dolaşımdaki yarı ömrü ortalama 2,6 gündür [40, 42]. PSA'nın normal değeri genelde <4 ng/ml olarak kabul edilmesine rağmen 4-10 ng/ml arası değerlerin pozitif prediktif değeri %20-30 dolaylarındadır. Buna ek olarak 10 ng/ml üstü değerlerin pozitif prediktif değeri %42-71'e yükselmektedir [6]. PSA değeri 3 ng/ml'den düşük olan hastalarda yüksek dereceli prostat kenseri saptanma oranı %2.4 olup yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir PSA eşik değeri olmadığı bildirilmiştir [43].

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarına göre PRM bulgusu olmayan ancak klinik olarak anlamlı prostat kanserini saptamak için düşük PSA seviyelerinde, GS; 7 ve üzerinde (ya da GGG 2 ve üzeri) prostat kanseri görülme yüzdeleri Tablo-2'de belirtilmiştir [44].

Tablo 2: Düşük PSA seviyelerinde, GS; 7 ve üzerinde (ya da GGG 2 ve üzeri) prostat kanseri görülme oranları

PSA değeri (ng/ml)	Prostat Kanseri Riski (%)	7 ve üzeri GS Riski (%)
0-0,5	6,6	0,8
0,6-1	10,1	1,2
1,1-2	17	2
2,1-3	23,9	4,6
3,1-4	26,9	6,7

PSA; Prostat Spesifik Antijen, GS; Gleaon Score, GGG; Gleason Grade Group

Prostat kanseri tanısındaki spesifitesinin düşük olması PSA'dan daha güçlü belirteçlerin araştırılmasına neden olmuştur. Bunun sonucunda yaşa göre PSA, PSA dansitesi, PSA hızı, PSA ikiye katlanma zamanı ve serbest/total PSA gibi PSA türevleri ortaya çıkmış olup bu belirteçlerin daha çok PSA değeri 4-10 ng/ ml olan ve gri zon olarak değerlendirilen aralıkta daha faydalı olacağı savunulmaktadır [45].

Yaşa Göre PSA; Serum PSA değeri yaş ve prostat hacimine göre değişkenlik gösterir. BPH'ı olmayan erkeklerde yılda 0.04 ng/ml artış göstermekte olup prostat hacmindeki her 1 ml'lik artış PSA değerini %4 oranında artırmaktadır. Yaşa göre PSA referans aralıkları 50 yaş altında 0-2.5 ng/ml, 50-59 yaşında 0-3.5 ng/ml, 60-69 yaş için 0,4.5 ng/ml ve 70-79 yaş için 0-6.5 ng/ml olarak bildirilmiştir [46]. Bu sınıflama ile organa sınırlı hastalığın %47'si atlanarak klinik önemi olan tümörlerin tanısının gecikeceği öngörülmektedir. Bu nedenle yaş gruplarına göre PSA değerlendirmesinin güvenilirliği tartışmalıdır [47].

PSA Dansitesi: PSA dansitesi, total PSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine oranıdır. İlk olarak 1992 yılında PSA seviyesinin prostat hacmi ile ilişkisi temeline dayanarak kullanıma girmiştir. Eşik değer =0.15 ng/ml/cc olarak belirtilmiştir [48]. Bu değerin %50 oranında yanlış negatifliğe neden olduğunun gösterilmesi ile PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarada 0.1 ng/ml/cc, 10-20 ng/ml olanlar için ise 0.19 ng/ml/cc değerinin kullanılmasının duyarlılığı artıracağı bildirilmiştir [49, 50].

PSA Kinetiği: Prostat kanserinde serum PSA değerlerinin, prostat kanseri olmayanlara oranla daha hızlı artmakta olup yılda 0.75 ng/ml'den fazla artışın yüksek prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [51]. PSA artış hızını değerlendirmek için aynı labaratuvar en az 18 aylık dönemde birkaç ölçüm gereklidir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada düşük PSA değerlerinde, erken evre prostat kanseri tanısı için PSA artış hızının güvenilir bir tarama sağlamayacağı bildirmiştir [52] . PSA'nın ikiye katlanma zamanı özellikle nüksü öngörmede dikkate alınmakta olup bu sürenin 10 aydan kısa olması kötü prognozu ve düşük sağkalım oranlarını öngörmektedir [53].

Serbest/ Total PSA oranı: Serbest PSA/Total PSA oranın PRM bulgusu olmayan ve PSA düzeyleri 4-10 ng/mL olan hastalarda kullanılması ile %20 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılmış, %95 kanser saptama oranı elde edilmiştir [49]. Bununla birlikte serbest PSA'nın

sıcaklığa göre instabil oluşu, büyük prostatlarda eşlik eden BPH gibi faktörlerden etkilenmesi nedeniyle dikkatli değerlendirilmesi önerilmektedir [50].

Prostat Spesifik Membran Antijeni: Prostat hücrelerinin yüzeylerinde bulunan protein yapısında bir molekül olan PMSA'nın üretimi neoplastik hücrelerde artar. Son yıllarda PSMA'nın prostat kanseri tanısı, evrelendirilmesi ve tedavisinde kullanımı araştırılmaktadır. PSMA pozitifliği ile tümör evresi, progresyonu, metastatik yayılımı ve PSA nüksü arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar bildirilmiştir [54].

PCA3/Select MDX: Çoğunlukla tekrar biyopsi kararı verirken etkili belirteçlerdir. Prostat kanseri hücrelerinde normal hücrelere göre 66 kat daha fazla eksprese edilen prostat kanseri antijeni-3 (PCA3), prostata özgü kodlanamayan bir mRNA dizisidir. PCA3 %74,6 oranında doğrulukla prostat kanseri tanısını öngörmektedir. Tekrarlayan biyopsilere rağmen PSA değerleri artan durumlarda kullanılabilir [6]. SelectMDX testi de idrardan mRNA biyomarker ayrıştırılmasına dayanmaktadır. HOXC6 ve DLX1 mRNA seviyelerinin, hem biyopside prostat kanseri için hem de kanserin yüksek riski için prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir [55].

Diğer Belirteçler: Prostat sağlık indeksi, 4 kallikrein skor testleri, p2PSA izoformu gereksiz biyopsileri en aza indirmek için tanımlanmış diğer belirteçlerdendir [31, 56].

2.8.3. Prostat İğne Biyopsisi

Parmakla rektal muayene bulgusu olan ve/veya PSA değerleri yüksek olan hastalarda prostat kanseri klinik şüphesi ile kesin tanı için ilk tercih edilen yöntem prostat biyopsisidir. İlk olarak 1989 yılında TRUS eşliğinde sistematik altı parça örneklemesi ile yapılan biyopsi tekniği tanımlanmış olup yıllar içinde sistematik 12 parça örneklemesi prostat biyopsisinde standart hale gelmiştir [57]. Kanseri tanısında direkt lezyondan biyopsi uygulanmayan, organ içinde bir sistematik ile örnekleme yapılan tek organ prostat bezidir. Prostat kanseri varlığını göstermenin ötesinde tümörün özelliklerinin tanımlanması ile hasta yönetimini şekillendiren bir uygulamadır [58, 59]. Çalışmalarda TRUS eşliğinde sekstant biyopsilerde %15-34 oranında yanlış negatif sonuç verdiği bildirilmektedir [60]. Sistematik genişletilmiş biyopsi şemalarının değerlendirildiği bir meta-analizde sistematik 12 parça alınan prostat biyopsilerin, sekstant biyopsilere göre prostat kanseri tanısında daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada 12'den fazla parça alınan biyopsilerde 12 kor alınan biyopsilere göre bir avantaj saptanmamıştır [61].

Tümör saptanma oranları ilk biyopside %14-22, ikinci de %10-15, üçüncüde %5-10 olarak bildirilmiş olup tekrar biyopsi yapılması için güvenli dönemin ilk biyopsiden en az 6 hafta sonra olduğu saptanmıştır [31, 62]. Bunlarla birlikte saturasyon ve transizyonel zon biyopileri de tekrarlayan biyopsilerde önerilmektedir [63, 64].

EAU kılavuzuna göre tekrarlayan biyopsi endikasyonları şunlardır [65];

- Artan ve/veya yüksek seyreden PSA
- Şüpheli PRM (%5-30 kanser riski)
- Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP) saptanması (%40 kanser riski)
- Çok odakta YDPIN varlığı (%30 kanser riski)
- Soliter bulgu olarak intraduktal karsinom
- Pozitif mpMR bulguları

MR-TRUS Füzyon Biyopsi; Magnetik Rezonans Görüntüleme, tüm yumuşak dokularda olduğu gibi prostat bezinin yapısını değerlendirmede yüksek çözünürlük gücü sayesinde en başarılı radyolojik tetkik olup patolojik sinyaller hakkında fikir vermesi ile ön plana çıkmaktadır [66]. Tümör anjiyogenezine bağlı değişen mikrovasküler yapı, ekstraselüler alan yapısı ve perfüzyondaki değişikliklere duyarlı olan MR, bu değişimleri fonksiyonel olarak değerlendirmeye olanak sağlar [67]. Ayrıca T3 evrenin görüntülenerek lezyonların saptanmasındaki özgüllüğü yüksek olduğu için mpMR kullanımı önplana çıkmaktadır. 2015 yılında mpMR görüntülemelerine göre prostatın tümör içerme olasılıklarını değerlendirmek için 5 dereceden oluşan PI-RADS sınıflaması oluşturulmuştur [68]. Bu sınıflamaya göre;

- PI-RADS 1: Klinik anlamlı kanser ihtimali yok
- PI-RADS 2: Klinik anlamlı kanser ihtimali düşük
- PI-RADS 3: Klinik anlamlı kanser ihtimali orta
- PI-RADS 4: Klinik anlamlı kanser ihtimali yüksek
- PI-RADS 5: Klinik anlamlı kanser ihtimali çok yüksek şeklindedir.

Özel bir yazılım sistemi ile mpMR'dan elde edilen 3 boyutlu prostat imajları ve şüpheli tümör alanlarının TRUS görüntüleri ile eşleştirildiği füzyon bir tekniktir. Yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı MR görüntüleri ile birlikte Apparent Coefficient Diffusion [69] haritaları kullanılarak, şüpheli tümör alanlarının TRUS cihazından eşzamanlı elde edilen görüntüler üzerine aktarılması temel çalışma prensibidir. Bu sayede hedefe yönelik biyopsi ile tanı gücünü artırma imkanı doğmaktadır [70]. MR-TRUS biyopsisinin prostat kanseri için sensitivitesi yaklaşık %90 civarında bildirilmekte olup son yıllarda artan kullanımı bu

tekniğin uygulanabilirliğini ve başarısını desteklemektedir [70]. Bununla birlikte mpMR klinik pratikte %27 oranında gereksiz biyopsileri engellemektedir [71].

2.9.EVRELEME

Prostat kanseri tanısı almış hastalarda tedavi öncesi hastalığın yaygınlığını değerlendirmede kullanılan parametreler; PRM (T evresi), PSA ve türevleri, radyolojik bulgular ve biyopsi bulgularıdır [3]. Günümüzde kullanılan, ilk defa 1975 yılında "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından kabul edilen ve birçok defa modifikasyona uğrayan tümör-nod-metastaz (TNM) sınıflama sistemidir [3]. AJCC ve "The Union for International Cancer Control" (UICC) 1992 yılında yeni bir TNM evreleme sistemi uyarlamışlardır. TNM evreleme sistemi Temmuz 2017 yılında son kez modifiye edilmiştir. (Tablo-3) [72]

Tablo 3: Prostat kanseri TNM evreleme sistemi [65]

TNM	TANIM
	Primer Tümör (T)
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörle ilgili bulgu yok
T1	Klinik olarak palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör
T1a	TUR materyalinin %5'inde veya daha azında insidental saptanan tümör
T1b	TUR materyalinin %5'inden fazlasında insidental saptanan tümör
T1c	PSA yüksekliği sebebiyle yapılan iğne biyopsisinde tanısı konulan tümör
T2	Prostata sınırlı palpabl tümör
T2a	Bir lobun yarısından azında veya yarısında yer kaplayan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasında ancak her iki lobda bulunmayan tümör
T2c	Her iki lobda bulunan tümör
T3*	Prostat kapsülünü aşmış tümör
T3a	Mikroskopik mesane boynu invazyonu içeren ekstraprostatik yayılım (unilateral/bilateral)

T3b	Seminal vezikül tutulumu
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül harici komşu organ tutulumu; mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar tutulumu
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var
M1b	Kemik tutulumu var
M1c	Diğer alanlarda tutulum var

*Tümör prostat apeksine invaze veya prostat kapsülünü tutmuş (kapsülü aşmamış) ise T3 değil T2 olarak sınıflandırılır.

2.9.1. Prostat spesifik antijen

PSA ile prostat kanseri arasındaki ilişki tartışmalı olmasına rağmen, patolojik evre ve tümör yaygınlığı PSA düzeyi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur [3]. PSA 4 ng/ml'den düşük olduğunda organa sınırlı hastalık %80, 4-10 ng/ml arasında %66, 10 ng/ml'den yüksek olduğunda %50 saptanmıştır [73, 74]. Yapılan çalışmalarda PSA değeri 20 ng/ml'den daha yüksek olan hastaların %20'sinde, 50 ng/ml düzeyinden daha yükseklerin ise %75'inde pelvik lenf nodu tutulumu saptanmıştır [3].

2.9.2. Parmakla rektal muayene

Parmakla rektal muayene, lokal yaygınlık derecesini (T evresi) belirlemek için en etkili yöntemlerden biridir. PRM bulgusu olan hastaların yüksek dereceli prostat kanseri (Gleason 8-10) olasılığının arttığı bulunmuş olup muayeneyi yapan kişiye göre değişebileceği için evrelemede hatalar olabilir [75]. Partin ve arkadaşlarının PRM bulgularına göre organa sınırlı hastalığı olduğu düşünülen bir çalışmada, RP sonrası histopatolojik spesimenlerinin patolojik incelemesi sonucu %52 oranında organa sınırlı, %31 oranında kapsül invazyonu,

%17'sinin SVİ veya lenf nodu (LN) tutulumu pozitif bulunmuştur. Bu yöntemin organa sınırlı hastalığı tahmin etmedeki duyarlılığı %52, özgüllüğü de % 81 olarak saptanmış olup tek başına olmasa da diğer parametreler ile kombinasyonu tümör yaygınlığını tespit etmede kullanılabilir [76].

2.9.3. Prostat İğne Biyopsisi

Transrektal Ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat iğne biyopsisi ile saptanan histolojik grade prostat kanseri tanısında en önemli basamağı oluşturur ve Gleason derecelendirme sistemi en sık kullanılan derecelendirme yöntemidir [3]. Lokal evreleme açısından PRM ve TRUS görüntüsü arasında belirgin bir fark saptanmamıştır [77]. Yüksek GS, kötü prognozla ilişki olsa da tek başına risk göstergesi olarak kullanılmamaktadır [3, 76, 78]. Hastalığın yaygınlığı hakkında pozitif kor sayısı, perinöral invazyon (PNİ) varlığı da bilgi verir. Bu bilgiler hastalığın yönetimini belirlemede etkili olmaktadır [3]. Prostat biyopsisinde EKİ, SVİ saptanması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [79]. Bazı araştırmacılar evrelemeye ek katkı sağlamak için seminal vezikül ve/veya prostat kapsül biyopsisini önerirken, bazıları ise prostat tabanında büyük palpe edilen tümör olduğunda bu yapılardan biyopsi alınmasını önermektedir [80, 81]. Lokal yayılımı belirlemek için farklı nomogramlar oluşturulmuştur. Partin nomogramı en çok kullanılan nomogramdır ve yaş, serum PSA değeri, PRM bulgusu saptanan klinik evre, biyopsi GS verilerini değerlendirerek organa sınırlı, EKİ, SVİ ve lenf nodu (LN) tutulumu riskleri açısından öngörüde bulunmayı sağlamaktadır [76]. EAU kılavuzuna giren D'amico sınıflamasında ise PSA, GS, klinik evreye bakılarak düşük, orta, yüksek risk gruplarına ayrılmakta olup hastalığın yönetimi bu nomogram ve risk gruplarına göre belirlenmektedir (Tablo-4) [65].

Tablo 4: D'amico risk sınıflaması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA < 10 ng/ml ve GS < 7 (ISUP G-1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya GS > 7 (ISUP G 2-3) veya cT2b	PSA > 20 ng/ml veya GS > 7 (ISUP G 4-5) veya cT2c	Herhangi bir PSA Herhangi bir GS cT3-4 veya cN+

GS: Gleason skoru, PSA: Prostat spesifik antijen, ISUP: International Society of Urological Pathology

2.9.4. Görüntüleme

Prostat kanserinde fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile başlayan tanı süreci, biyopsi ile kesinleştikten sonra, evreleme için gerekli durumlarda TVKS, Pelvik MR, BT ve PET/BT ile devam eder.

2.9.4.1. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

İskelet metastazlarının tespitinde en duyarlı test olarak görülmektedir [82]. Geçirilmiş kemik fraktürleri, dejeneratif kemik patolojileri ve bazı benign patolojiler yanlış pozitif sonuçlar oluşturabileceğinden TVKS'nin spesifitesi düşüktür [83]. Kemik sintigrafisi güncel kılavuzların önerileri gözönünde bulundurulduğunda PSA düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde, GS 8-10 arasında, klinik evrelemesi T3,T4 veya semptom tarifleyen hastalara yapılmalıdır [3]. Prostat kanserinin metastazı hematojen yol ile daha çok kemiklere olup en sık olarak kostalar, kranium, vertebralarda görülmektedir [83]. Tüm vücut sintigrafisinin kemik metastazını saptamada hasta bazında sensivitesi %79, spesifitesi %82, lezyon bazında sensitivitesi %59, spesifitesi %75 olarak saptanmıştır [84]. Bir başka çalışmada PSA düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan hastalarda TVKS'nin metastazı saptama oranı %2.3, PSA değeri 10-20 ng/ml olan hastalarda %5.3 ve PSA değeri 20-50 ng/ml olan hastalarda ise %16.2 olarak hesaplanmıştır [85].

2.9.4.2. Pelvik MR

Yumuşak dokularda olduğu gibi prostat bezinin iç yapısını değerlendirmede en başarılı radyolojik yöntem olan mpMR sayesinde prostat kanserinde küçük tümör boyutları saptanabilmektedir[66]. T2 ağırlıklı incelemeler lokal evreleme için en faydalı yöntemlerdir [9]. Ancak düşük risk grubundaki hastalarda duyarlılığının düşük olması nedeniyle mpMR önerilmemektedir [31]. EAU kılavuzlarına göre mpMR'ın sinir koruyucu cerrahi yapılması veya aktif izleme alınması gibi tedavi seçeneklerini belirlemede tercih edilmektedir. Tüm bunlara ek olarak MR'ın LN tutulumu saptamada sensitivitesi %40'ın altındadır [86].

2.9.4.3. Ga68-PSMA-PET/BT

Prostat Spesifik Membran Antijen, lokalize ya da metastatik prostat adenokanseri hücrelerinde, 100-1000 kat kadar fazla eksprese olup, ekspresyon derecesinin progresyon ve rekürrens ile ilişkisi gösterilmiştir [87, 88]. Prostat kanseri tanı ve evrelemesinde kullanılan PET, BT, MR ve TVKS gibi gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlar

Ga-68 etiketli bir PSMA ligandı ile yapılan PET görüntülemenin geliştirilmesinin önünü açmıştır. PSMA PET BT sırasında hastaların maruz kaldığı yaklaşık 3 mSv radyasyon dozu sintigrafi ve bilgisayarlı tomografiye göre oldukça düşüktür [89]. Yapılan çalışmalarda Ga68-PSMA-PET/BT'nin lokalize, lokal ileri ve metastatik hastalıkta diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü gösterilmiş olsa da çelişkili sonuçlar mevcuttur [90, 91]. Bununla birlikte ekstraprostatik olarak beyin, tükrük bezi, barsak ve böbreklerde fizyolojik olarak eksprese olup neovasküler endotel hücresindeki bu ekspresyonu meme kanseri, mesane transizyonel hücreli karsinomu, malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve nöroendokrin karsinom gibi prostat dışı malignitelerde de PSMA tutulumu olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır [56]. Kemik yapıda özellikle Paget hastalığında kemiklerdeki PSMA tutulumu yanlış pozitifliklere yol açabilmekte olup travmatik kosta fraktürleri ve vertebra fraktürlerinde de aynı durum sözkonusudur [92-94].

PSMA-PET/BT'nin intraprostatik lezyonu saptamadaki etkinliği %92'lik özgüllük ve duyarlılık ile oldukça yüksek saptanmıştır [95]. Yapılan başka bir çalışma ise PSMA-PET/BT ve mpMR'ın intraprostatik tümörü göstermedeki duyarlılığı araştırılmış olup PSMA-PET/BT görüntülemenin duyarlılığının %70'e karşın %54 ile daha yüksek olduğu gösterilmiştir [96]. Bununla birlikte intrprostatik lezyonun SUVmax değerinin EKİ ile ilişkili olarak daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir [15]. Orta ve yüksek risk grubunda preoperatif 68Ga-PSMA PET/BT görüntüleri, BT ve/veya MR görüntüleri, RP ve pelvik lenf nodu diseksiyonunun histopatolojik sonuçlarına göre "N" evrelemesi açısından 68Ga-PSMA PET/BT görüntülemenin diğer görüntülemelerden üstün olduğu gösterilmiştir [97].

2.9.4.4. Ga68-PSMA-PET-MR

Ga-68 PSMA intravenöz olarak enjekte edildikten 50 dakika sonra tüm vücut ve prostat bezine yönelik görüntüler kaydedilerek MR kesitleri ile PET görüntülemelerindeki özdeş kesitler özel bir yazılım ile eşleştirilmektedir [98]. Günümüzde giderek yaygınlaşması beklenen bir yöntemdir.

Ga-68; Yüksek pozitron emisyon fraksiyonuna ve 68 dakikalık yarı ömre sahip Ga-68, Germanyum (Ge)-68 kaynağından elde edilir. Radyasyon maruziyetini en aza indirmekte olup görüntü kalitesinin maksimum olması için yeterli radyoaktivite sağlamaktadır. Ga (III), fizyolojik pH'da stabil olan tek okside formu olup çinko (Zn)-68 (II) formuna dönüşür [99, 100].

2.10. TEDAVİ

2.10.1. Aktif izlem ve İzleyerek Bekleme (Bekle-Gör)

Aktif izlem; prostat kanserinde düşük risk grubu hastalarda, gereğinden fazla tedavi ile ilgili morbiditeleri önlemeyi ve hastalığın ilerlemesi durumunda küratif tedavi şansını sunmayı amaçlayan seçenektir. Aktif izleme alınacak hastalarda ilk değerlendirilmesi gereken agresif, hızlı ilerleyebilecek tümör varlığını dışlamak, sonraki değerlendirmelerde de amaç tümörün progresyonunu hastaya zarar verecek boyuta gelmeden ortaya çıkarmaktır [31]. ABD'de 2000'li yıllarda aktif izlem %6.2 oranında tercih edilirken 2013 yılında %40 gibi bir orana ulaşmıştır [101]. Aktif izlem yaygınlaştıkça düşük riskli hastalarda uygulanan definitif tedavi oranı azalmış ve konservatif tedavi ön plana çıkmıştır [102].

Aktif izlem için EAU kılavuzunda belirtilen kriterler şunlardır [65];

- ◊ Hastada 10 yıl ve üzerinde yaşam beklentisi olması
- ◊ PSA değerinin 10 ng/ml ve altında olması
- ◊ Klinik evre T1c ve T2a olması
- ◊ ISUP grade 1 olması
- ◊ Biyopside 2 veya daha az kadranda pozitif kor olması
- ◊ Biyopsideki pozitif korlarda %50 ve altında tutulum olması
- ◊ PSA dansitesinin <0,15 ng/mL olması

İzleyerek bekleme (Bekle-Gör); definitif tedavi uygulanmayacak ve yaşam beklentisi kısa olan hastalarda, komplikasyon gelişmesi halinde müdahale edilen yöntemdir [103]. İzleyerek beklemenin amacı tedavinin yarattığı yan etkilerden ve risklerden hastayı korumaktır.

2.10.2. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan lokalize prostat kanseri hastaları için uygulanan ilk ve altın standart tedavi yöntemi olup yaklaşık 100 yıldır uygulanmaktadır [104, 105]. Dorsal ven kompleksi ve prostat apeksi anatomisinin tanımlanması, kavernöz sinirlerin seyrinin tanımlanması ile gelişen cerrahi teknikler intraoperatif ve postoperatif cerrahi komplikasyonları azaltmıştır. Lenfadenektominin nomogramlara göre yapılması tedaviye ayrı bir katkı sağlamaktadır [106, 107]. Laparoskopik ve ardından robotik RP'nin gelişmesi kan kaybı ve hospitalizasyon süresini kısaltmış olsa da onkolojik başarı, inkontinans ve erektil fonksiyon sonuçları halen tartışmalıdır [108]. Radikal prostatektomi sonrası prognoz patolojik evre ve PSA yanıtı ile ilişkilidir [109]. Postoperatif 6. hafta içinde saptanamayan düzeylere düşmesi beklenir. Organa sınırlı prostat kanseri olan

hastaların 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %70-85 arasında saptanmış olup EKİ olan, GS 7 ve üzerine çıkan hastalarda bu oran belirgin olarak düşmektedir. Radikal prostatektomi sonrası histopatolojide saptanan pozitif cerrahi sınır (PCS), EKİ, SVİ olan hastalar South West Oncology Group (SWOG) çalışmasında adjuvan radyoterapi (RT) ve yalnızca gözlem yapılarak iki grup halinde incelenmiştir. Adjuvan RT alan grupta mortalitenin %30 oranında azaldığı saptanmıştır [110]. Sinir koruyucu cerrahi ile potensin korunması mümkün olsa da yaş ve preoperatif cinsel foksiyona bağlı olarak sonuçlar değişmektedir. 60 yaş altındaki erkeklerde sinir koruyucu cerrahi sonrası ereksiyonun %20-82 oranında korunduğu bildirilmiş olup 60 yaş üzerinde bu oran azalmaktadır. Kontinans için de sonuçlar benzer şekilde çok değişkendir. Uzun dönem sonuçları bildiren çok merkezli çalışmalar ile daha net veriler elde edilmesi beklenmektedir [6].

Lokal ileri ve yüskek riskli hastalıkta radikal prostatektomi; düşük tümör volümlü, kemik pelvis duvarını tutmamış, üretral sfinktere infiltre olmamış lokal ileri veya yüksek riskli prostat kanserinde RP öncelikli tedavi yöntemidir. Bu hasta grubunda radikal prostatektominin en önemli avantajı doğru evreleme yapılmasını sağlamasıdır [111]. Cerrrahi sonrası histopatoloji sonuçlarının biyopsiye göre evre düşüşü oranının %35-45 civarına ulaştığı bildirilmiştir [112, 113]. Diğer yandan tümör yükünü azaltarak adjuvan tedavilere duyarlılığı artırması cerrahinin başka bir avantajıdır [114].

2.10.3. Radyoterapi

Eksternal radyoterapi (ERT) lokalize prostat kanseri tedavisinde total prostatektomiyle aynı etkinliğe sahip, yan etkisi daha az olan bir tedavi seçeneğidir. Küratif, postoperatif, kurtarma veya palyatif amaçlı kullanılabilir [31]. Günümüzde önerilen ERT yöntemleri üç boyutlu görüntüleme eşliğinde RT (IGRT) ve altın standart olan yoğunluk ayarlı RT (IMRT)'dir [115]. Lokalize prostat kanseri kontrolü için kabul edilebilir yan etki profili olan yoğunluk ayarlı RT dozu en az 75.6 Gy'dir [116]. RT uygulanan hastalarda üriner sistem, bağırsaklar ve cinsel işlev üzerine yan etkiler görülebilir, obstrüktif veya irritatif işeme, acil işeme hissi, sık sık işeme, ishal, hematüri, rektal kanama, tenesmus başlıca semptomlardır. Cinsel işlev üzerine etkisi uzun dönem radyoterapi maruziyetinde ortaya çıkar [6].

2.10.4. Brakiterapi

Kalıcı implante edilen radyoaktif kaynakların kullanıldığı düşük doz hızlı brakiterapi ve geçici yüksek enerjili radyoaktif kaynakların kullanıldığı yüksek doz hızlı brakiterapi olarak uygulanabilir. Çekirdekçik yüklü iğneler ile, TRUS eşliğinde transperineal olarak radyoizotop çekirdekler prostat içerisine yerleştirilir [117]. Düşük risk grubunda monoterapi olarak

uygulanabilmekte olup orta ve yüksek risk grubunda ERT ile kombine olarak uygulanmaktadır [65].

Lokal ileri ve yüskek riskli hastalıkta radyoterapi; prostat kanseri definitif tedavisine yönelik risk gruplarına göre tedavi seçenekleri belirlenmiştir. Düşük riskli hastalarda IMRT veya brakiterapi, orta riskli hastalarda IMRT ile kombine 6 aylık kısa dönem adjuvan hormonoterapi (AHT) veya IMRT ve brakiterapi kombinasyonu, yüksek riskli hastalarda pelvik lenf nodlarını da içeren IMRT ile kombine 3 yıllık uzun dönem AHT veya IMRT+Brakiterapi+AHT önerilen tedavi alternatifleridir [118, 119]. Sonuçlar prognostik faktörler dikkate alındığında uygun hasta grubunda cerrahiye alternatif olabileceğini göstermektedir.

2.10.5. Gelişmekte Olan Tedavi Yöntemleri

Yukarıda anlatılan tüm yöntemlere ek olarak kriyoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), termoterapi, fotodinamik tedavi ve radyofrekans interstisyel tümör ablasyonu gibi alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Hasta konforu, daha kısa hospitalizasyon, komorbiditeler, vb. nedenlerle tercih edilmekte olan bu tedavi seçeneklerinin ilk deneyimleri umut vericidir. Prospektif geniş hasta grubu ile yapılan çalışmalar sonucunda uygun hasta grubunda klinik pratikte kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir [31].

2.10.6. Metastatik prostat kanseri tedavisi- Hormonoterapi

Androjenlerle prostat kanseri arasındaki ilişki Huggins ve Hodges tarafından açıklandıktan sonra metastatik prostat kanseri tedavisinde orşiektomi ya da Luteinleştirici Hormon (LH) üretimini baskılamak için Gonadotrpin Salgılatıcı Hormon (GnRH) analogları kullanımı yaygınlaşmıştır. Abireteron, kastrasyon dirençli prostat kanserinde hücre düzeyinde fayda sağlamakta olsa da hormonoterapi halen ilk tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte hormonoterapi, küratif tedavi alan hastaların neoadjuvan veya adjuvan tedavilerinde de kullanılmaktadır [120-122]. Küratif tedaviye uygun olmayan, metastatik prostat kanseri tedavisinde metastazların semptom verdiği durumda verilen hormonoterapinin en uygun maliyetli tedavi olduğu gösterilmiştir [123].

Tedavide kullanılan ajanlar; Luteinleştirici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) analogları, LHRH Antagonistleri, Östrojenler, Antiandrojenler, Ketokonazol, Liarozol, Aminoglutetimid, Spironolakton olarak sıralanabilir [31].

2.11. TAKİP

2.11.1. Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens

Cerrahi sonrası PSA değerinin 0.1 ng/ml'nin altına inmesi ölçülemez değer olarak tanımlanmakta olup ölçülemez düzeye inmemesi rezidüel tümör varlığı veya benign prostat dokusu kalması ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte rezidüel benign prostat dokularının PSA değerlerini 0.2 ng/ml'nin üzerine yükseltmediği bildirilmiştir [124, 125] (serdar 105, 107). Radikal prostatektominin ardından tekrarlayan üç PSA ölçümünün > 0.2 ng/ml olması rekürrens ya da rezidüel hastalık olarak tanımlanır [eau kılavuz, serdar 108]. Küratif tedavi sonrası PSA ikiye katlanma süresinin 3 aydan kısa olması, biyokimyasal rekürrensin (BKR) 3 yıldan önce gerçekleşmesi metastatik progresyon ve mortaliteyi artıran faktörlerdendir [126-128]**.** Bununla birlikte BKR riskini tahmin etmek için ameliyat öncesi değerlendirilen kriterler EKİ, PCS, yüksek PSA, yüksek GS, SVİ ve LN tutulumu olarak belirlenmiştir. Radikal prostatektomi sonrası 5 yıl içinde BKR gelişen hastaların SVI %68, PCS %26, organa sınırlı hastalık oranı %6 olarak bildirilmiştir [129].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı kliniğimizde 2017-2020 yılları arasında prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılmış 195 hasta taranmış ve çalışma kriterlerimize uyan toplam 64 hastanın PSA değerleri, Prostat Hacmi (PV), klinik derecesi, biyopsi GS, Partin Skorlaması'na göre EKİ, SVİ, LN tutulumu, D'amico risk sınıflaması, PSMA-PET verileri (PSMA-PTV, SUVmax-P, SUVmax-P/KC, SUVmax-P/PB), RP sonrası histopatoloji spesmenlerinin incelemesinde saptanan intraprostatik tm volümü, LN metastazı, GS, GGG, SVI, EKI, PCS verilerinden oluşan kesitsel bir kesitsel bir çalışma tasarlanmıştır. Ek olarak takiplerinde BKR gelişen hastaların verileri de kaydedilmiştir. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı ve çalışma bilimsel araştırma etik kurulu tarafından TUTF-BAEK 2021-80 numarası ile onaylandı.

Dahil Edilme Ve Dışlanma Kriterleri

Prostatın PRM bulgusu olan ve/veya sadece PSA yüksekliği sebebiyle başvurmuş olan prostat biyopsi yapılmış ve klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı almış, RP öncesi primer evrelendirmesinde Ga-68 PSMA PET/BT kullanılmış olan 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Başka bir malignitesi olan, daha önce prostat kanseri nedeniyle tedavi almış, kurtarma RP yapılan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

^{Ga}68-PSMA-PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi ve Veri Eldesi

Uluslararası ve ulusal kılavuzlara uygun şekilde, aynı cihazla (Discovery STE, GE medical systems, Milwaukee, ABD) alınmış tüm vücut görüntüleri, 10 yıldan fazla deneyimli iki nükleer tıp uzmanı tarafından yeniden değerlendirildi. Her bir lezyon için okuyucular arasında konsensus sağlandı. Görsel olarak zemin aktiviteden ayrılabilen ve fizyolojik tutuluma uymayan fokal FDG tutulum alanları hedef malign lezyon kabul edildi. Hedef lezyon üzerine "Volumetrix for PET/CT" programı ile üç boyutlu hacimsel ilgi alanı çizilerek semikantitatif ölçüm yapıldı. MTV, SUV değeri üzerinden otomatik olarak hesaplandı. Hesaplama için SUV eşik değeri % 42 olarak seçildi ve ilgi alanının içerisindeki maksimum SUV değerinin % 42'si ve üzerinde kalan alanlar canlı tümör dokusu olarak kabul edildi. Ölçüm alanına hedef lezyon dışında giren FDG tutulumu olmaması için görüntüler aksiyel, sagittal ve koronal planda manuel olarak kontrol edildi.

Histopatolojik değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen 64 olgunun RP sonrası patoloji spesmenleri, tecrübeli üropatoloji uzmanı tarafından incelendi. Hastanemizde radikal prostatektomi yapılan tüm hastalarımıza uygulanan prosedürle aynı olarak; radikal prostatektomi spesmenleri apeks ve

mesane boynu cerrahi sınırları örneklendikten ve prostatın cerrahi sınırları boyandı. Kadranlardaki tüm tümöral alanlar Gleason skorlaması ISUP 2014'e göre yapıldı, grade grupları belirlendi. Tümörlerin ekstraprostatik yayılımı, seminal vezikül inv, cerrahi sınırları(apeks ve mesane boynu), tümör hacimleri, lenf nodu pozitiflikleri kaydedildi. Tüm histopatolojiler PSMA-PET/BT sonuçlarından bağımsız rapor edildi.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama±Std.Sapma, medyan (minimum-maksimum) ya da sayı (%) olarak ifade edildi. Preoperatif veriler, PSMA-PET verileri ve Histopatolojik veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İki kategoriden oluşan değişkenler arasında niceliksel değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson, Yates ya da Fisher ki-kare testlerinden uygun olanı kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Dahil edilme ve dışlanma kriterleri uygulandıktan sonra kalan 64 hastanın yaşları ortalama değeri 64.5 olup ortanca PSA değeri 10 ng/ml (3.6-112) olarak saptandı. Olguların ortanca prostat hacmi 45 (15-265) cc olarak ölçüldü. Olgularımızın ^{Ga}68-PSMA-PET/BT'lerdeki SUVmax-P ortanca değeri 5.1 (1.5 - 46) olarak görüldü. Klinik ve histopatolojik özellikler, parametrelere göre hasta dağılımları ve grupları Tablo-5 ve Tablo-6'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 5: Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

	N	Median	Minimum	Maximum
YAŞ (yıl)	64	64,5	48	75
PSA (ng/ml)	64	10,0	3,6	112,0
PV	64	45,0	15	265
Partin-LN (%)	64	1,0	0,0	48,0
Partin- SVİ (%)	64	3,5	0,8	36,3
Partin- EKİ (%)	64	26,1	8,0	50,2
PSMA-PTV	64	2,9	0,0	39,0
SUVmax-P	64	5,1	1,5	46,0
SUVmax-P/KC	64	1,0	0,3	9,6
SUVmax-P/PB	64	0,4	0,1	4,5
Histopatoloji TV	64	4,7	0,0	30,8

PSA;Prostat Spesifik Antijeni, PSMA; Prostat Spesifik Membran Antijeni, PTV;prostat tümör volümü, KC;karaciğer, PB; parotis bezi, EKİ; ekstrakapsüler invazyon, SVİ; seminal vezikül invazyonu, PV; prostat volümü, PNİ; perinöral invazyon

Tablo 6: Hastaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

	n	%
PREOPERATİF VERİLER		
BİYOPSİ GGG		
1	33	51,6
2	15	23,4
3	4	6,3
4	7	10,9
5	5	7,8
Klinik T Evresi		
1	28	43,8
2	25	39,1
3	10	15,6
4	1	1,6

Tablo 7 (devamı): Hastaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri		
D'amico **Düşük** **Orta** **Yüksek**	21 24 19	32,8 37,5 29,7
^{68}Ga PSMA-PET/BT		
PSMA-SVİ **Var** **Yok**	2 62	3,1 96,9
PSMA-LN pozitif hasta sayısı	3	4,7
PSMA-LN negatif hasta sayısı	37	57,8
POSTOPERATİF		
Histopatoloji evre **pT1** **pT2** **pT3** **pT4**	 1 37 19 6	 1,6 57,8 29,7 9,4
LN pozitif hasta sayısı	2	3,1
EKİ **Var** **Yok**	25 38	39,1 59,4
SVİ **Var** **Yok**	6 57	9,4 89,1
PCS **Var** **Yok**	34 29	53,1 45,3
PNİ **Var** **Yok**	45 18	70,3 28,1
Histopatoloji GGG **1** **2** **3** **4** **5**	22 26 2 5 8	34,4 40,6 3,1 7,8 12,5
PSA;Prostat Spesifik Antijeni, PSMA; Prostat Spesifik Membran Antijeni, PTV;prostat tümör volümü, KC;karaciğer, PB; parotis bezi, EKİ; ekstrakapsüler invazyon, SVİ; seminal vezikül invazyonu, PCS; pozitif cerrahi sınır, PNİ; perinöral invazyon, LN; lenf nodu		

Korelasyon analizlerinde PSMA-PTV ile klinik parametrelerden PSA ve klinik T evresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r:0.29, p:0.02; r:0.26, p:0.04). Bununla birlikte yaş, biyopsi GGG, Partin Skorlamasına göre SVİ ve EKİ, Histopatoloji GGG, Histopatoloji PTV, Histopatolojik evre değerleri ile anlamlı korelasyon

saptanmamıştır (Tablo-7). Bununla birlikte SUVmax-P, SUVmax-P/KC, SUVmax-P/PB değerleri biyopsi GGG, D'amico Risk Sınıflaması, Partin Skorlamasına göre SVİ ve EKİ, Histopatoloji GGG, Histopatoloji PTV, Histopatolojik evre parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiş ($p<0.05$), yaş ile bir ilişki saptanmamıştır (Tablo-7).

Tablo 8: Klinik ve Histopatolojik Verilerin PSMA-PET/BT Verileri ile Korelasyonu

		PSMA-PTV (cc)	SUVmax-P	SUVmax-P/KC	SUVmax-P/PB
Yaş	**r**	0,22	-0,15	-0,16	-0,17
	Yorum	DK	KS	KS	KS
	p	0,09	0,24	0,21	0,18
PSA	**r**	0,29	0,5	0,41	0,35
	Yorum	DK	OK	OK	DK
	p	0,02	0,00	0,00	0,00
Biyopsi GGG	**r**	0,12	0,39	0,44	0,43
	Yorum	KS	DK	OK	OK
	p	0,35	0,00	0,00	0,00
Klinik T Evresi	**r**	0,26	0,29	0,28	0,27
	Yorum	DK	DK	DK	DK
	p	0,04	0,02	0,03	0,03
Partin-SVİ	**r**	0,16	0,45	0,44	0,44
	Yorum	KS	OK	OK	OK
	p	0,19	0,00	0,00	0,00
Partin-EKİ	**r**	0,07	0,36	0,37	0,3
	Yorum	KS	DK	DK	DK
	p	0,58	0,00	0,00	0,02
D'amico Risk Grubu (düşük/orta/yüksek)	**r**	0,24	0,42	0,43	0,41
	Yorum	KS	OK	OK	OK
	p	0,05	0,00	0,00	0,01
Histopatoloji TV	**r**	0,15	0,27	0,41	0,30
	Yorum	KS	DK	OK	DK
	p	0,23	0,03	0,00	0,01
Histopatoloji GGG	**r**	0,07	0,39	0,48	0,53
	Yorum	KS	DK	OK	OK
	p	0,59	0,00	0,00	0,00
Histopatolojik Evre	**r**	0,41	0,32	0,39	0,28
	Yorum	OK	DK	DK	DK
	p	0,00	0,01	0,00	0,03

r: Korelayon katsayısı; p:istatistiksel anlamlılık değeri; KS: korelasyon saptanmadı;DK: düşük derecede korelasyon;OK: Orta derecede korelasyon; YK: Yüksek derecede korelasyon; ÇYK: Çok yüksek derecede korelasyon

PSA;Prostat Spesifik Antijeni, PSMA; Prostat Spesifik Membran Antijeni, PTV;prostat tümör volümü, KC;karaciğer, PB; parotis bezi, EKİ; ekstrakapsüler invazyon, SVİ; seminal vezikül invazyonu, PCS; pozitif cerrahi sınır, PNİ; perinöral invazyon, GGG; Gleason Grade Group, TV; tümör volümü

Ekstrakapsüler İnvazyonu öngörmede PSMA-PTV, SUVmax-P, SUVmax-P/KC; SVİ'nu öngörmede PSA, PSMA-PTV, SUVmax-P/KC; PCS öngörmede SUVmax-P, SUVmax-P/KC, SUVmax-P/PB; PNİ öngörmede PSA, PSMA-PTV, SUVmax-P değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo-8).

Tablo 9: Preoperatif Verilerin Histopatolojik Sonuçlar ile İlişkisi

		Yaş (yıl)*	PSA Değeri ** (ng/dl)	PSMA-PTV** (cc)	SUVmax-P**	SUVmax-P/KC**	SUVmax-P/PB**
EKİ	**Var(n=25)**	64,6±4,2	14,9(5,3-112)	4,3(0-39)	6(3,8-40,9)	1,5(0,6-6,6)	0,5(0,1-3,5)
	Yok(n=38)	63,6±5,9	8,2(3,6-42)	2(0,6-30,1)	4,9(1,5-46)	0,9(,3-9,6)	0,4(0,1-4,5)
	p	0,559	0,000	0,001	0,016	0,008	0,117
SVI	**Var(n=6)**	64,5±3,9	23,5(10-112)	7,2(0-39)	10,9(4,3-17)	2,6(1-4,1)	0,6(0,35-1,6)
	Yok(n=57)	63,9±5,4	9,1(3,6-90)	2,4(0,6-30,1)	5(1,5-46)	1(0,3-9,6)	0,4(0,1-4,5)
	p	0,833	0,008	0,026	0,081	0,008	0,090
PCS	**Var (n=34)**	64,7±4,8	11,1(4,5-112)	3,3(0-39)	6,3(2,4-46)	2(0,4-9,6)	0,6(0,1-4,5)
	Yok(n=29)	63,1±5,7	8,2(3,6-90)	2,1(0,6-8,9)	4,5(1,5-12,7)	0,9(0,3-2,2)	0,3(0,1-1)
	p	0,254	0,070	0,102	0,015	0,000	0,019
PNİ	**Var(n=45)**	64,1±4,8	11,3(4-112)	3(0-39)	5,8(1,5-40,9)	1(0,3-6,6)	0,4(0,1-3,5)
	Yok(n=18)	63,8±6,4	6,4(3,6-15)	2,6(0,7-30,1)	4(2,4-46)	0,9(0,4-9,6)	0,3(0,1-4,5)
	p	0,819	0,001	0,456	0,036	0,221	0,191

** Ortalama ± standat sapma olarak verilmiştir.*
*** Median (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.*

PSA;Prostat Spesifik Antijeni, PSMA; Prostat Spesifik Membran Antijeni, PTV;prostat tümör volümü, KC;karaciğer, PB; parotis bezi, EKİ; ekstrakapsüler invazyon, SVİ; seminal vezikül invazyonu, PCS; pozitif cerrahi sınır, PNİ; perinöral invazyon

Seminal Vezikül İnvazyonu açısından PSMA-PET/BT ve histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldığında PSMA-PET/BT'de pozitif bulunan iki hasta olup bunlardan biri histopatolojik olarak konfirme edilmiştir. PSMA-PET/BT'te negatif olarak yorumlanan 61

hastanın 56'sının negatif olduğu histopatolojik olarak konfirme edilmiştir. Sonuç olarak duyarlılık; %16, özgüllük; %98, Pozitif Prediktif Değer (PPD); %50, Negatif Prediktif Değer (NPD); %91 olarak hesaplanmıştır (Tablo-9).

Tablo 10:SVİ açısından PSMA-PET/BT ve Histopatolojik sonuçların karşılaştırılması		
	PSMA-SVİ (+)	**PSMA-SVİ (-)**
Histopatolojik-SVİ (+)	1	5
Histopatolojik-SVİ (-)	1	57
**Duyarlılık;% 16, Özgüllük;%98, PPD;% %50, NPD;%92*		
PSMA; Prostat Spesifik Membran Antijeni, SVİ; Seminal Vezikül İnvazyonu		

Lenf nodu metastazı açısından PSMA-PET/BT ve histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldığında PSMA-PET/BT'de LN pozitif bulunan üç hasta olup bunlardan ikisi histopatolojik olarak konfirme edilmiştir. PSMA-PET/BT'te negatif olarak yorumlanan 62 hastanın 58'sının negatif olduğu histopatolojik olarak konfirme edilmiştir. Sonuç olarak duyarlılık; %40, özgüllük; %98, Pozitif Prediktif Değer (PPD); %66.7, Negatif Prediktif Değer (NPD); %95 olarak hesaplanmıştır (Tablo-10).

Tablo 11:Lenf Nodu tutulumu açısından PSMA-PET/BT ve Histopatolojik sonuçların karşılaştırılması		
	PSMA-LN (+)	**PSMA-LN (-)**
Histopatolojik-LN (+)	2	3
Histopatolojik-LN (-)	1	34
**Duyarlılık;%40, Özgüllük;%97, Pozitif Prediktif Değer;%66.7, Negatif Prediktif Değer;%92*		
PSMA; Prostat Spesifik Membran Antijeni, LN; Lenf Nodu		

Ayrıca PSA 6 ng/ml, T2a klinik evrede olan bir hastaya TRUS eşliğinde 12 kadran biyopsi yapılmış, GGG 1 olarak PCa tanısı almıştır. PSMA-PET/BT'de SUVmax-P; 2.5, PSMA-PTV;3.2 cc olarak belirlenmiştir. Radikal prostatektomi operasyonu sonrası

incelemelerde spesmende tümör saptanmamış olup ‘Vanishing Prostat Cancer’ olarak değerlendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

PSMA, normal prostat epitelinde eksprese edilen ve PCa'nin tamamına yakınında ekspresyonu ciddi oranda artan bir transmembran glikoproteindir [88, 130]. Yüksek dereceli,

kötü diferansiye PCa'da PSMA ekspresyonu daha da artar [130, 131]. Bazı organlarda, tükrük bezlerinde, bazı kanser türlerinde fizyolojik olarak ve önemli ölçüde daha düşük seviyelerde sentezlenir [131]. Artmış PSMA ekspresyonunun, tümör evresi, GS ve preoperatif PSA düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ayrıca daha yüksek BKR riskinin prognostik göstergesi olarak değerlendirilmiştir [15, 131].

Yakın geçmişte, PSMA ligandı 68Ga-PSMA, PSMA'ya yüksek oranda bağlanma gösteren, PCa hastalarının tanı aşamasında umut vaad eden yeni bir PET yöntemi olarak klinik kullanıma sunuldu. BKR görülen PCa hastalarında diğer PET/BT yöntemlerinin önüne geçen ^{68}Ga-PSMA-PET-BT'nin, standart görüntüleme yöntemlerinin yerini alabileceği öngörülmektedir [15, 66, 132]. PSMA-PET/BT, prostat kanserinin primer ve sekonder evrelemesinde, intraprostatik lezyon tanımlanmasında önemli bir yere sahiptir [12, 116, 133]. Bu özellikler, PSMA'ya PCa tanı, evreleme ve hasta yönetiminde önem kazandırmıştır.

Prostat kanserinin primer evrelemesinde ^{68}Ga-PSMA-PET/BT'nin etkinliğini ve hasta yönetimine etkisini araştırdığımız bu çalışmanın ana bulgularında PSMA-PTV ile klinik parametrelerden PSA ve klinik T evresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. SUVmax-P, SUVmax-P/KC, SUVmax-P/PB değerleri ile PSA, biyopsi GGG, klinik T evresi, RP sonrası histopatolojik spesmende tümör volümü, GGG ve histopatolojik evre arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte SUVmax-P, SUVmax-P/KC, SUVmax-P/PB değerleri preoperatif evreleme ve risk sınıflamalarında önemli yeri olan Partin Skorlaması ve D'amico Risk Sınıflaması parametreleri ile de istatistiksel anlamlı korelasyon göstermiştir. Ekstrakapsüler İnvazyonu öngörmede PSMA-PTV, SUVmax-P, SUVmax-P/KC, SUVmax-P/PB; SVİ'nu öngörmede PSMA-PTV, SUVmax-P/KC; PCS öngörmede SUVmax-P, SUVmax-P/KC, SUVmax-P/PB değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

^{68}Ga-PSMA PET/BT'nin öncü çalışmalarından birinde; PSA değeri 2.2 ng/ml altındaki hastalarda %60 oranında lezyon saptanmış olup, 2.2 ng/ml üzerinde olanlarda ise lezyon saptama oranı %100 olarak saptanmıştır. PSA yüksekliği görülen 37 prostat kanserli hastanın %83.8'inde en az bir alanda şüpheli lezyon saptanmıştır [85].

İntraprostatik tümörü belirlemek için yapılan 68Ga PSMA-PET/BT görüntülemesi ile ilgili ilk çalışmalardan biri olan Rahbar ve ark'nın altı hastadan oluşan çalışmasında, preoperatif PSMA-PET/BT görüntüleri ile postoperatif histopatoloji incelemesinde oluşturulan prostat haritaları karşılaştırılmıştır [134]. Duyarlılık ve özgüllük %92, pozitif prediktif değer (PPD) %96, negatif prediktif değer (NPD) %85 olarak bulunmuştur [134]. Bu yüksek değerler umut verici olsa da hasta sayısı azlığı ve yalnızca yüksek riskli hastalardan

oluşması daha geniş örneklem büyüklüğünde çalışmaların gerekliliğini beraberinde getirmiştir.

Liu ve ark.'nın 50 hastadan oluşan çalışmasında Ga-68 PSMA PET/BT'nin primer evrelemedeki yeri araştırılmış olup intraprostatik PSMA-PTV ve SUVmax değerleri ile PSA, GS ve risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur [135]. SUVmax değerleri her üç parametre açısından çalışmamız ile benzerlik göstermekte olsa da çalışmamızda PSMA-PTV, GS ve risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır [135]. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak PSMA-PTV ve SUVmax değerlerinin klinik, histopatolojik T evresi ve Partin Skorlama Sistemi'ne göre öngörülen EKİ, SVİ ile korelasyonu değerlendirilmiş olup, SUVmax değerleri ile istatistiksel anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu sonuç cerrahi teknik/karar ve prognoz hakkında fikir vermede önemli bir göstergedir.

Ekstrakapsüler invazyon hasta yönetiminde cerrahi sırasında nörovasküler yapıyı koruyucu tekniğin uygulanıp uygulanamayacağına karar vermede en önemli faktörlerden biridir. Preoperatif PSMA-PET/CT'nin bu açıdan faydasını önemli bir çalışma olan Von Klot ve ark'nın 21 hastadan oluşan çalışmasında intraprostatik tümöre ait SUV max değerinin ekstra kapsüler yayılımı olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [15]. Örneklem büyüklüğü bu çalışmadan oldukça yüksek olan bizim çalışmamız, sonuçları desteklemekte olup EKİ olan 25 hastanın ortalama SUVmax değeri, EKİ olmayan 38 hastaya göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

Seminal vezikül invazyonu olan hastalarda, lenf nodu metastasızı ve rekürrens riski artmıştır. Von Klot ve ark.'nın çalışmasında PSMA-PET/BT'nin periprostatik alandaki lokal invazyonları değerlendirmede etkinliğini araştırmışlardır. 21 hastanın 4'ünde SVİ saptanmış bunların 3'ü RP sonrası histopatolojik olarak doğrulanmıştır [15]. Çalışmamızda 2 hastada SVİ saptanmış, RP sonrası histopatolojik incelemede 6 hastada SVİ görülmüş, bunlardan bir tanesi PSMA-PET/BT'nin öngördüğü lezyon olarak doğrulanmıştır.

Upriminy ve ark'nın 2017 yılında, prostat kanseri tanısı almış 90 hasta ile yaptığı çalışmada PSA ve GS ile primer tümörde SUVmax ilişkisini değerlendirmişlerdir [14]. Hastaların 82 (%91.1)'sinde primer tümörün PSMA tutulumunun normal prostat dokusundaki fizyolojik tutulumundan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Buna ek olarak GS kestirme değeri 7 belirlenmiş olup, GS>7 olan tümörlerde SUVmax değerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna karşın 7a (3+4) ve 7b (4+3) arasında belirgin fark bulunmamıştır [14]. Çalışmamızda primer tümörün SUVmax değeri ile GGG arasında istatistiksel anlamlı lineer korelasyon bulunmuş olması GGG sisteminin evrelemeye pozitif

katkısını göstermektedir [14]. Upriminy ve ark. aynı çalışmada PSA≥10 ng/ml olan tümörlerde <10 ng/ml olanlara göre SUVmax değerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu saptamıştır [14]. Sonuçlarımız PSA değerleri ile SUVmax korelasyonu ile bu çalışmayı destekler niteliktedir. PSA ve GGG parametreleri ayrı ayrı D'amico risk grubunu değiştirerek hastalığın yönetimini, cerrahi kararını veya tekniğini etkileyen faktörlerdir. Bu sonuçlar ile SUVmax yeni kılavuzlara girebilecek potansiyel bir prognostik gösterge olabilir.

Fendler ve ark.'nın çalışmasında, 21 hastanın primer evreleme amacıyla yapılan PSMA PET/BT görüntüleri ele alınmış, prostat dokusu kesitler halinde incelenmiştir. Bu kesitlerden %79'unda tümör görülürken, SUVmax değerlerinin negatif segmentlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu istatiksel olarak saptanmıştır [136]. Aynı araştırmada, PSMA-PET/BT, SVİ %86, EKİ %71 oranında öngörmüş olup bu sonuçlar PSMA-PET/BT'nin intraprostatik tümör lokalizasyonu ve prostat yakın komşuluğundaki dokuları değerlendirmek için etkin bir yöntem olduğunu saptamıştır [136].

Bununla birlikte çalışmamızda görüntülemede SVİ histopatolojik kanıtlanmış 6 olgunun yalnızca birinde SVİ olduğu öngörülse de, EKİ ve PCS olan hastalarda SUVmax-P değerlerinin EKİ ve PCS olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.

Yılmaz ve ark'nın 2019 yılında yayınlanan; 24 hastalık mpMR ve PSMA-PET/BT görüntülemelerinin postoperatif histopatolojilerle korelasyonunu inceleyen bir calışmada; tümör indeksi, ekstrakapsüler invazyon, seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu tutulumu açısından araştırılmıştır [96]. Prostat dokusunun her kesitte beş ayrı parçaya bölünmesiyle bezdeki intraprostatik tümör lokalizasyonları saptanmıştır. Bu araştırmada PSMA PET/BT ve mpMR karşılaştırılmış olup, sırasıyla 17 hastaya karşılık 13 hastanın primer tümörünü doğru olarak saptamıştır . SVI olan hastalarda SUVmax-P değeri, SVİ olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Histopatolojik incelemede SVI açısından yapılan görsel değerlendirmede, her iki görüntülemede istatistiksel olarak anlamlı bulgular saptanmıştır. Aynı çalışmada EKİ'nu olan hastalar ile olmayanlar arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. EKİ'nin görsel değerlendirmesinde pozitif ve negatif gruplar arasında PSMA-PET/BT anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçların aksine çalışmamızda EKİ değerlendirilmesinde PSMA-PTV ve SUVmax-P değerlerinde pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına karşın SVİ değerlendirmesinde SUVmax değerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamız Yılmaz ve ark'nın çalışması ile benzer hasta grubu ve metodolojide olsa da sonuçlardaki farklılığın örneklem büyüklüğünden kaynaklanmakta olduğunu savunmaktayız [96].

Prostat Spesifik Membran Antijeni, PCa dokularından olduğu gibi, tükürük bezi, ince bağırsak, proksimal tübüller gibi dokulardan da dolaşıma salınır [88, 137]. Bu nedenle, ^{68}Ga-PSMA-PET/BT'nin ilk dönemlerinde, gözyaşı bezi, tükürük bezleri, karaciğer, dalak, ince bağırsaklar ve böbrekler gibi PSMA eksprese eden organlarda tutulumun fazla olduğunu saptamıştır [88, 137]. Fendler ve ark.'nın çalışmasında SUVmax değerleri karaciğer ve parotis bezi baz alınarak hesaplanmıştır [136]. Bu veriler ışığında çalışmamızda SUVmax-P değerlerini SUVmax-KC ve SUVmax-PB değerlerine oranlayarak yeni SUVmax değerleri (SUVmax-P/KC, SUVmax-P/PB) elde edildi. Bu değerler, EKİ ve PCS'ı öngörmede SUVmax-P değerine paralel olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup SVİ'nu öngörmede bu üç SUVmax değerinden yalnızca SUVmax-P/KC istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha geniş bir örneklem ile fizyolojik tutulum olan organlar baz alınarak elde edilen bir SUVmax oranı standardizasyon sağlayıp daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir.

Lokalize prostat kanserinde bir diğer yenilik tümör yüzdesinin prognostik önemidir. Doğru bir hacim ölçümünün prognostik olarak pT2 alt evrelemesinden daha önemli olduğu güçlü bir şekilde öne sürülmüştür [138]. Literatürdeki son çalışmalar PSMA-PTV ile histopatolojik TV arasındaki ilişkiyi göstermiş olsa da PSMA-PET/BT ile karşılaştırıldığında, lezyonun kesin konumu ve histopatolojisindeki hacminin bazı uyumsuzluklarını da bildirmişlerdir . Frendler ve arkadaşları ayrıca PSMA-PTV ile segmental histopatolojik tümör yükü arasında yüksek bir korelasyon belirlemiş ancak hastaların % 42'sinde de PSMA-PET/BT ile histopatoloji arasında bir uyumsuzluk göstemiştir [136]. Zamboglou ve ark.'nın çalışmasında intraprostatik TV ile GS arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır, buna karşın multifokal tümörlü 7 hastanın 3'ünde bir uyumsuzluk belirlemiştir [139]. Çalışmamızda PSMA-PTV ve histopatolojik TV arasında direkt olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış olsa da PSMA-PTV, klinik T evresi ve PSA değerleri ile korelasyon göstermektedir. Bununla birlikte EKİ ve SVİ olan hastalarda PSMA-PTV, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Lokal evrelemede dolaylı olarak katkı sağlayan PSMA-PTV, tahmini tümör lokalizasyonu ile birlikte değerlendirilmelidir. Histopatolojik spesmenin haritalandırılması ile yapılacak lokalizasyon çalışmaları bu önermeyi güçlendirebilir.

Zambaglou ve ark.'nın çalışmasında N0 ve N1 hastalar, intraprostatik tümör hacmine göre değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır [140]. Benzer şekilde Cytawa ve ark'nın 82 hastadan oluşan çalışmasında, SUVmax değerlerinin pelvik LN tutulumu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir [141].

Öbek ve ark.'nın, yüksek riskli 51 hastadan oluşan çalışmasında, primer evrelemesinde LN metastazı histopatolojik olarak konfirme edilmiş olan 15 hastanın 8'inde

PSMA PET/BT'de LN metastazı öngörülmüş, özgüllük %53 olarak hesaplanmıştır. LN metastazı olmayan 36 hastanın 5'inde ise Ga-PSMA PET/BT'de LN tutulumu görülmüş, duyarlılık %86.1 olarak hesaplanmıştır [91]. Yılmaz ve ark.'nın 21 hastadan oluşan çalışmasında 10 hastaya lenfadenektomi yapılmış olup LN metastazı olan yüksek riskli 2 hastanın PSMA-PET/BT görüntülerinde de LN tutulumu saptanmıştır. Duyarlılık ve özgüllük %100 olarak bildirilmiştir [96]. Çalışmamızda 40 hastaya lenfadenektomi yapılmış olup histopatolojik olarak doğrulanan 5 hastanın yüksek riskli 2'sini PSMA-PET/BT öngörmüş, bir hastayı da yanlış pozitif olarak değerlendirmiştir. Duyarlılık %40, özgüllük ise %98 olarak hesaplanmıştır. Tüm hastalar ele alındığında risk grubu dağılımı Yıldız ve ark.'nın çalışmasında benzer olan çalışmamızda saptanan daha düşük özgüllüğün nedeni örneklem büyüklüğü farklılığı olabilir. Bunun yanında sonuçların benzer olduğu Öbek ve ark.'nın çalışmasında tüm hastaların yüksek riskli olması yönüyle bizim çalışmamızdan ayrışmaktadır [91, 96].

Maurer ve ark.'nın 130 orta ve yüksek riskli prostat kanseri hastasına RP ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmış, LN metastazı açısından histopatolojik sonuçlar, PSMA-PET/BT'de LN tutulumu ve BT ve/veya MR görüntüleri karşılaştırılmıştır. Nodal evrelemede PSMA PET/BT'nin görüntüleme yöntemlerinden daha güvenilir sonuçlar verdiği gösterilmiştir [97].

Primer evrelemenin PSMA-PET/BT ve MR ile değerlendirildiği başka bir prospektif çalışmada T evresine ait bulgularının %58.3, LN tutulumunun %72.2, uzak metastazların ise %86.1 oranında MR sonuçları ile örtüştüğü saptanmıştır. EKİ ve SVİ belirlenmesinde MRG'nin daha üstün olduğu buna karşın LN metastazlarının saptanmasında ve uzak metastaz şüphesinde PSMA-PET/BT'nin daha güvenilir olduğu bildirilmiştir [142].

Son yıllarda mpMR'ın biyopsi öncesinde kullanılabilirliğini öneren yayınlara ek olarak 2019 yılında Ga-68 PSMA PET/BT' nin de biyopsi öncesi etkinliğini araştıran Kumar ve ark.'nın prospektif çalışmasında mpMR ve Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan lezyonlar karşılaştırılmıştır [143]. 15 hastadan oluşan çalışmada saptanan 11 lezyonun 5'i her iki görüntülemede de eşleşmiştir. PSMA-PET/BT'de % 88.8 oranında duyarlılık, %66.6 özgüllük, %80 PPD ve % 80 NPD saptanmasına karşın mpMR'ın duyarlılığı % 62.5, özgüllüğü % 71.4, PPD % 71.4, NPD % 62.5 olarak hesaplanmıştır [143]. Çalışmamızın ana varış noktası biyopsi öncesi görüntüleme olmasa da intraprostatik tümör değerlendirmesi açısından önemli bakış açısı sağlayan bir çalışmadır.

6. SONUÇLAR

Prostat kanserinin primer evrelemesinde PSMA-PET/BT, radikal prostatektomi öncesi önemli katkıda bulunmaktadır. PSMA-PET/BT bulguları ile klinik ve histopatolojik sonuçların karşılaştırıldığı çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Doğru ve hassas bir evreleme ile birlikte küratif tedavi seçenekleri, cerrahi yöntemi ve cerrahi sınır genişliği açısından PSMA-PET/BT yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir.
2. Çalışmamızda $^{Ga}68$ PSMA PET/BT'den elde edilen PSMA-PTV ve SUVmax değerleri, PSA, biyopsi GGG, klinik T evresi, D'amico risk grubu, histopatoloji TV, histopatoloji GGG ve histopatolojik evre ile ilişkili bulunmuş olup literatür ile uyuşmaktadır. Bu sonuçtan yola çıkarak PTV ve SUVmax değerleri uygun hasta grubunda prognostik belirteç olarak geliştirilebilir.
3. EKİ, SVİ tutulumunun intraprostatik tümör özellikleri ile öngörülebildiği gösterilmiştir. Daha geniş prospektif çalışmalar ile daha güçlü sonuçlar elde edilerek daha doğru tedavi planları yapılabilir.
4. PSMA, prostat kanseri dokularından olduğu gibi, tükürük bezi, ince bağırsak, proksimal tübüller, vb.'den salınır. Bu veriler ışığında çalışmamızda SUVmax-P değerlerini SUVmax-KC ve SUVmax-PB değerlerine oranlayarak yeni SUVmax değerleri (SUVmax-P/KC, SUVmax-P/PB) elde edilmiştir. Bu değerler, EKİ'u öngörmede SUVmax-P değerine paralel olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup SVİ'nu öngörmede bu üç SUVmax değerinden yalnızca SUVmax-P/KC istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha geniş bir örneklem ile fizyolojik tutulum olan organlar baz alınarak elde edilen bir SUVmax oranı standardizasyon sağlayıp daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

7. ÖZET

Prostat kanseri primer evrelemesi, tedavi planının belirlenmesi, hastalığın prognozunun öngörülebilmesi ve rekürrenslerin belirlenmesinde ön plana çıkan Prostat Spesifik Membran Antijen-Pozitron Emisyon Tomografi son yıllarda sıklıkla tercih edilmektedir. Çalışmamızda radikal prostatektomi öncesi çekilen Prostat Spesifik Membran Antijen-Pozitron Emisyon Tomografi bulguları ile histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması ve bunun hasta yönetimine etkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

Kliniğimizde 2017-2020 arasında radikal prostatektomi yapılmış 195 hasta taranmış dışlanma kriterleri sonrası toplam 64 hastanın Prostat Spesifik Antijen, prostat hacmi, klinik derecesi, biyopsi Grade Grup, Partin Skorlaması'na göre Ekstrakapsüler İnvazyon, Seminal Vezikül İnvazyonu, Lenf Nodu tutulumu, D'amico risk sınıflaması, Prostat Spesifik Membran Antijen-Pozitron Emisyon Tomografi bulguları, histopatolojik sonuçlar, takipler sırasındaki verilerden oluşan bir çalışma tasarlanmıştır.

Korelasyon analizlerinde Prostat Spesifik Membran Antijen-Pozitron Emisyon Tomografi'de saptanan Protat Tümör Volümü ile Prostat Spesifik Antijen, klinik T evresi, ekstrakapsüler invazyon, seminal vezikül invazyonu ve perinöral invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. SUVmax değerleri; biyopsi Grade Grup, D'amico Risk Sınıflaması, Partin Skorlaması, Histopatoloji Grade Grup, Histopatoloji prostat tümör volümü, histopatolojik evre, ekstrakapsüler invazyon, seminal vezikül invazyonu ve perinöral invazyon ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Prostat Spesifik Membran Antijen-Pozitron Emisyon Tomografi ve seminal vezikül invazyonu açısından karşılaştırıldığında duyarlılık %16, özgüllük %98, pozitif prediktif değer %50, negatif prediktif değer; %91 olup, lenf nodu metastazı açısından karşılaştırıldığında duyarlılık %40, özgüllük %98, pozitif prediktif değer %66.7, negatif prediktif değer %95 olarak hesaplanmıştır.

Doğru ve hassas bir evreleme ile birlikte küratif tedavi seçenekleri, cerrahi yöntemi ve cerrahi sınır genişliği açısından Prostat Spesifik Membran Antijen-Pozitron Emisyon Tomografi yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: primer evreleme; prostat kanseri; PSA; PSMA; PSMA-PET / BT

THE EFFECT OF GA-68 PSMA-PET / CT ON PATIENT MANAGEMENT BEFORE RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

SUMMARY

Prostate specific membrane antigen-positron emission tomography has been preferred in recent years for the primary staging of prostate cancer, specifying a treatment plan, predicting the prognosis, and determining the recurrences of the disease. We aim to compare prostate specific membrane antigen-positron emission tomography findings before radical prostatectomy with histopathology results and investigate its effect on patient management.

Between 2017-2020, 64 patients' prostate specific antigen, prostate volume, clinical grade, biopsy grade group, Partin scores, extracapsular invasion, vesicular gland invasion, lymph node involvement, D'amico risk groups, prostate specific membrane antigen-positron emission tomography findings, histopathological results were recorded.

In correlation analysis, a statistically significant relationship was found between protate tumor volume detected in prostate specific membrane antigen-positron emission tomography and prostate specific antigen, clinical stage, extracapsular invasion, seminal vesicle invasion and perineural invasion. In SUVmax values a statistically significant relationship was found between biopsy Grade Group, D'amico Risk Group, Partin Score, histopathology grade group, histopathology prostate tumor volume, histopathological stage, extracapsular invasion, seminal vesicle invasion and perineural invasion. Comparing prostate specific membrane antigen-positron emission tomography with seminal vesicle invasion; sensitivity was 16%, specificity was 98%, positive predictive value was 50%, and negative predictive value was 91%. When compared in terms of lymph node metastasis, the sensitivity was calculated as 40%, specificity was 98%, positive predictive value was 66.7%, and negative predictive value was 95%.

Our findings show that prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography can be used as a curative treatment option, determination of the surgical method and an auxiliary method for accurate staging.

Keywords: primary staging, prostate cancer, PSA, PSMA, PSMA-PET/CT

8. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019;144(8):1941-53.

2. Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(21):9125-30.

3. Wein A, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters C. Campbell-Walsh Urology. Tenth ed: Elseiver; 2014.

4. Ito K. Prostate cancer in Asian men. Nat Rev Urol. 2014;11(4):197-212.

5. Mazaris E, Tsiotras A. Molecular pathways in prostate cancer. Nephrourol Mon. 2013;5(3):792-800.

6. Lue TF, McAninch JW. Smith and Tanagho's General Urology. Eighteenth ed: Mc Graw Hill; 2014.

7. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr., Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol. 1990;143(6):1146-52; discussion 52-4.

8. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. Urology. 2007;69(6):1170-5.

9. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. 2016;70(2):233-45.

10. Eapen RS, Nzenza TC, Murphy DG, Hofman MS, Cooperberg M, Lawrentschuk N. PSMA PET applications in the prostate cancer journey: from diagnosis to theranostics. World J Urol. 2019;37(7):1255-61.

11. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. J Nucl Med. 2015;56(8):1169-76.

12. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(2):197-209.

13. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(4):486-95.

14. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(6):941-9.

15. von Klot CJ, Merseburger AS, Boker A, Schmuck S, Ross TL, Bengel FM, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging Predicting Intraprostatic Tumor Extent, Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion Prior to Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. Nucl Med Mol Imaging. 2017;51(4):314-22.

16. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. Urology. 1981;17(Suppl 3):11-6.

17. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011;40(3):565-75, viii-ix.

18. Myers RP, Cheville JC, Pawlina W. Making anatomic terminology of the prostate and contiguous structures clinically useful: historical review and suggestions for revision in the 21st century. Clin Anat. 2010;23(1):18-29.

19. Timms BG, Mohs TJ, Didio LJ. Ductal budding and branching patterns in the developing prostate. J Urol. 1994;151(5):1427-32.

20. Pelvis and Perineum. Gray's Atlas of Anatomy 5. Second ed: Elsevier; 2015. p. 211-89.

21. Pansky B. Review of medical embryology1982.

22. McNeal JE. Histology for the pathologist. Third ed: Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.

23. Bostwick DG, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Third ed: Philadelphia: WB. Saunders Co; 2014.

24. Kirby R, Montorsi F, Gontero P, Smith J. Radical prostatectomy: From open to robotic Informa2007.

25. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract 14 ed: Appleton & Lange 1995.

26. Kartal IG, Ersoy H. Prostatın Anatomisi ve Embriyolojisi. Türkiye Klinikleri Özel Sayı. 2018:1-9.

27. Coffey D. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. Campbell's Urology. 1. 6 ed: W B Saunders Co; 1992. p. 221-66.

28. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IRAC CancerBase Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012 [Available from: http://globocan.iarc.fr.

29. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer. 2015;137(7):1749-57.

30. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol. 2008;15(1):3866-71.

31. Ozen H, Turkeri L, Beduk Y, Cal C. Üroonkoloji Kitabı. Second ed2017.

32. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974;111(1):58-64.

33. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.

34. Sehn JK. Prostate Cancer Pathology: Recent Updates and Controversies. Mo Med. 2018;115(2):151-5.

35. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-42.

36. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate. 2015;75(4):390-8.

37. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology. 1993;42(4):365-74.

38. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol. 1999;161(3):835-9.

39. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med. 1991;324(17):1156-61.

40. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. J Clin Oncol. 2003;21(2):383-91.

41. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. Urol Clin North Am. 1997;24(2):253-9.

42. Pruthi RS. The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. BJU Int. 2000;86(6):652-8.

43. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2006;98(8):529-34.

44. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schroder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. J Urol. 2008;180(1):150-4; discussion 4.

45. Kervancıoğlu E, Koşan M. Evaluation of the Current Situation Tissue and Serum Biomarkers in Prostate Cancer. Üroonkoloji Bülteni. 2015;14:102-7.

46. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993;270(7):860-4.

47. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol. 1994;152(6 Pt 1):2037-42.

48. Seaman EK, Whang IS, Cooner W, Olsson CA, Benson MC. Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. Urology. 1994;43(5):645-8.

49. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998;279(19):1542-7.

50. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to

improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. Cancer. 2005;104(5):993-1003.

51. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, et al. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. Prostate. 1995;27(1):25-31.

52. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schroder FH. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). Urology. 2004;63(2):309-13; discussion 13-5.

53. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA. 1999;281(17):1591-7.

54. Artibani W. Landmarks in prostate cancer diagnosis: the biomarkers. BJU Int. 2012;110 Suppl 1:8-13.

55. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. Eur Urol. 2016;70(5):740-8.

56. Nordstrom T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Gronberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. Eur Urol. 2015;68(1):139-46.

57. Redmond CE, Nason GJ, Kelly ME, McMahon C, Cantwell CP, Quinlan DM. Transrectal Ultrasound Guided Biopsy of the Prostate: Is the Information Accessible, Usable, Reliable and Readable? Curr Urol. 2015;8(1):32-7.

58. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(9):605-13.

59. Welch HG, Fisher ES, Gottlieb DJ, Barry MJ. Detection of prostate cancer via biopsy in the Medicare-SEER population during the PSA era. J Natl Cancer Inst. 2007;99(18):1395-400.

60. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. J Urol. 2004;171(3):1089-92.

61. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol. 2006;175(5):1605-12.

62. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. J Urol. 2014;192(4):1081-7.

63. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol. 2006;50(3):498-505.

64. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2019;17(1):31.

65. European Association of Urology Guideline2021.

66. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(6):1471-80.

67. Ren J, Huan Y, Wang H, Chang YJ, Zhao HT, Ge YL, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. Clin Radiol. 2008;63(2):153-9.

68. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. AJR Am J Roentgenol. 1996;166(4):845-52.

69. Selimkhanov J, Thompson WC, Patterson TA, Hadcock JR, Scott DO, Maurer TS, et al. Evaluation of a Mathematical Model of Rat Body Weight Regulation in Application to Caloric Restriction and Drug Treatment Studies. PLoS One. 2016;11(5):e0155674.

70. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino EL, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. Urol Oncol. 2015;33(1):17 e1- e7.

71. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017;389(10071):815-22.

72. Brierley A. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th ed2016.

73. Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Kirkels WJ, Schroder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. J Urol. 1999;161(4):1192-8.

74. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA. 1997;277(18):1452-5.

75. Gosselaar C, Roobol MJ, van den Bergh RC, Wolters T, Schroder FH. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer--a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol. 2009;55(1):139-46.

76. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol. 1993;150(1):110-4.

77. Gayet M, van der Aa A, Schmitz P, Beerlage HP, Schrier BP, Mulders PF, et al. 3D Navigo versus TRUS-guided prostate biopsy in prostate cancer detection. World J Urol. 2016;34(9):1255-60.

78. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 1994;271(5):368-74.

79. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. J Urol. 1998;160(5):1722-6.

80. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. J Urol. 1997;157(1):204-6.

81. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. Eur Urol. 1997;32(2):160-5.

82. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA. Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. J Nucl Med. 1991;32(9):1713-7.

83. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Nucl Med. 2008;33(2):97-101.

84. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol. 2014;43(11):1503-13.

85. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol. 2004;171(6 Pt 1):2122-7.

86. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med. 2003;348(25):2491-9.

87. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. Cancer. 1998;82(11):2256-61.

88. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clin Cancer Res. 1997;3(1):81-5.

89. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, Schottelius M, Wester HJ, Czernin J, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. J Nucl Med. 2015;56(6):855-61.

90. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner MF, Katayama S, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters. J Nucl Med. 2017;58(12):1943-8.

91. Obek C, Doganca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yildirim A, et al. The accuracy of (68)Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(11):1806-12.

92. Artigas C, Alexiou J, Garcia C, Wimana Z, Otte FX, Gil T, et al. Paget bone disease demonstrated on (68)Ga-PSMA ligand PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(1):195-6.

93. Jochumsen MR, Dias AH, Bouchelouche K. Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. Clin Nucl Med. 2018;43(1):38-40.

94. Vamadevan S, Le K, Bui C, Mansberg R. Incidental PSMA Uptake in an Undisplaced Fracture of a Vertebral Body. Clin Nucl Med. 2017;42(6):465-6.

95. Rahbar K, Weckesser M, Huss S, Semjonow A, Breyholz HJ, Schrader AJ, et al. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with (6)(8)Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. J Nucl Med. 2016;57(4):563-7.

96. Yilmaz B, Turkay R, Colakoglu Y, Baytekin HF, Ergul N, Sahin S, et al. Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. Prostate. 2019;79(9):1007-17.

97. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol. 2016;195(5):1436-43.

98. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. Eur Urol. 2016;70(5):829-36.

99. Velikyan I. 68Ga-Based radiopharmaceuticals: production and application relationship. Molecules. 2015;20(7):12913-43.

100. Banerjee SR, Pomper MG. Clinical applications of Gallium-68. Appl Radiat Isot. 2013;76:2-13.

101. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. Nat Rev Urol. 2016;13(4):205-15.

102. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. Eur Urol. 2020;77(6):675-82.

103. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early dedection of prostate cancer. Hum Pathol.1992. 211-22 p.

104. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352(19):1977-84.

105. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol. 2011;59(1):61-71.

106. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004;172(5 Pt 1):1840-4.

107. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol. 2003;169(3):849-54.

108. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, D'Elia C, Secco S, Iafrate M, et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. BJU Int. 2009;104(4):534-9.

109. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, DiBlasio CJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005;23(28):7005-12.

110. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol. 2009;181(3):956-62.

111. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol. 2006;7(6):472-9.

112. Abdollah F, Klett DE, Sood A, Sammon JD, Pucheril D, Dalela D, et al. Predicting pathological outcomes in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: a preoperative nomogram. BJU Int. 2015;116(5):703-12.

113. Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NM, Tombal B, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. Eur Urol. 2012;61(3):584-92.

114. Karnes RJ, Hatano T, Blute ML, Myers RP. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. Jpn J Clin Oncol. 2010;40(1):3-9.

115. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(4):1124-9.

116. Sokoloff RL, Norton KC, Gasior CL, Marker KM, Grauer LS. A dual-monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: levels in tissues, seminal fluid and urine. Prostate. 2000;43(2):150-7.

117. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2012;11(1):6-19.

118. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol. 2014;110(1):104-9.

119. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? Radiother Oncol. 2006;78(2):119-22.

120. Namiki M, Ueno S, Kitagawa Y, Fukagai T, Akaza H. Effectiveness and adverse effects of hormonal therapy for prostate cancer: Japanese experience and perspective. Asian J Androl. 2012;14(3):451-7.

121. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. J Urol. 2013;189(1 Suppl):S26-33.

122. Huggins C, Hodges C. Studies on prostate cancer. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatese in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1941;1:293-7.

123. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2000;92(21):1731-9.

124. Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, Roscigno M, Salonia A, Rigatti P, et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. BJU Int. 2004;93(5):680-8.

125. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology. 2003;61(2):365-9.

126. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. Eur Urol. 2015;67(6):1009-16.

127. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 2008;299(23):2760-9.

128. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2015;67(6):1160-7.

129. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 1994;152(5 Pt 2):1837-42.

130. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem. 2004;91(3):528-39.

131. Meyrick DP, Asokendaran M, Skelly LA, Lenzo NP, Henderson A. The role of 68Ga-PSMA-I&T PET/CT in the pretreatment staging of primary prostate cancer. Nucl Med Commun. 2017;38(11):956-63.

132. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after

radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. J Urol. 2002;167(2 Pt 1):516-20.

133. Troyer JK, Beckett ML, Wright GL, Jr. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. Int J Cancer. 1995;62(5):552-8.

134. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. Mol Imaging. 2018;17:1536012118776068.

135. Liu C, Liu T, Zhang N, Liu Y, Li N, Du P, 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):1852-61.

136. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. J Nucl Med. 2016;57(11):1720-5.

137. Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. Nucl Med Commun. 2016;37(11):1169-79.

138. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, 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):245-53.

139. Zamboglou C, Wieser G, Hennies S, Rempel I, Kirste S, Soschynski M, et al. MRI versus (6)(8)Ga-PSMA PET/CT for gross tumour volume delineation in radiation treatment planning of primary prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(5):889-97.

140. Zamboglou C, Carles M, Fechter T, Kiefer S, Reichel K, Fassbender TF, et al. Radiomic features from PSMA PET for non-invasive intraprostatic tumor discrimination and characterization in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer - a comparison study with histology reference. Theranostics. 2019;9(9):2595-605.

141. Cytawa W, Seitz AK, Kircher S, Fukushima K, Tran-Gia J, Schirbel A, et al. (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(1):168-77.

142. Tulsyan S, Das CJ, Tripathi M, Seth A, Kumar R, Bal C. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. Nucl Med Commun. 2017;38(12):1094-102.

143. Kumar N, Yadav S, Kumar S, Saurav K, Prasad V, Vasudeva P. Comparison of percentage free PSA, MRI and GaPSMA PET scan for diagnosing cancer prostate in men with PSA between 4 and 20 ng/ml. Indian J Urol. 2019;35(3):202-7.

9. EKLER

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/80	
	PROTOKOL ADI	Prostat Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Radikal Prostatektomi Öncesi 68Ga-PSMA-PET/BT İncelemesinin Hasta Yönetimine Etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Ersan ARDA	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:04/11**	**Tarih:15.02.2021**	
	Fakültemiz Üroloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ersan ARDA'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. M. Gürkan ARIKAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL

CamScanner ile tarandı