



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİNDE METASTAZLARIN
SAPTANMASINDA ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'NİN PELVİK
MRG VE TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Anıl GÖÇENER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Bu tezin şekillenmesinde ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen, çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım danışmanım Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL'a, ihtisas sürem boyunca birer örnek teşkil eden hocalarım Prof. Dr. Şeyhmus Erol Güntekin'e, Prof. Dr. Ahmet Danışman'a, Prof. Dr. Ömer Kutlu'ya, Prof. Dr. Mustafa Faruk Usta'ya, Dr. Murat Uçar'a, Doç. Dr. Tümay İpekçi'ye ve beraber çalışma fırsatı bulduğum asistan ve mesai arkadaşlarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmamın şekillenmesinde katkı ve desteklerinden dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Metin Erkılıç'a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde emeğini ve desteğini esirgemeyen aileme ve her zaman yanımda olan, bana sevgi ve desteği ile güç veren sevgili eşim Dr. Zeliha Bilge Dağlı Göçener'e sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ANATOMİ.....	2
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	4
2.3. HİSTOLOJİ.....	4
2.4. FİZYOLOJİ.....	4
2.5. EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.6. HİSTOPATOLOJİ.....	6
2.7. EVRELEME.....	9
2.8. TANI.....	11
2.9. KLİNİK EVRELEME.....	14
2.9.1. TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ.....	14
2.9.2. PELVİK MRG.....	15
2.9.3. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT.....	16
2.10. TEDAVİ.....	21
2.10.1. AKTİF İZLEM VE BEKLE-GÖR TEDAVİSİ.....	22

2.10.2. RADİKAL PROSTATEKTOMİ.....	22
2.10.3. RADYOTERAPİ.....	24
2.10.4. BRAKİTERAPİ.....	26
2.11. TEDAVİDEN SONRA NÜKS TANIMI VE TEDAVİSİ.....	26
2.12. SİSTEMİK HASTALIK KONTROLÜ.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ.....	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT VE TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİ	35
4.2. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT VE PELVİK MRG.....	39
4.3. PREOPERATİF LENF NODU DURUMUNUN POSTOPERATİF PATOLOJİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	43
4.4. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT'NİN PELVİK BÖLGE VE KEMİK METASTAZI HARİCİNDE SAPTADIĞI UZAK ORGAN METASTAZLARI.....	44
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	52
7. ÖZET.....	54
7.1. ABSRACT.....	56
8. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

PET.....	Pozitron emisyon tomografisi
BT.....	Bilgisayarlı tomografi
CT.....	Bilgisayarlı tomografi
MR.....	Manyetik rezonans
MRG.....	Manyetik rezonans görüntüleme
TVKS.....	Tüm vücut kemik sintigrafisi
KS.....	Kemik sintigrafisi
PSMA.....	Prostat spesifik membran antijeni
BCR.....	Biyokimyasal nüks
DHT.....	Dihidrotestosteron
PCa.....	Prostat kanseri
GGG.....	Gleason grade grup
TNM.....	Tümör lenf nodu ve metastaz
PPİ.....	Parmakla prostat incelemesi
PPM.....	Parmakla prostat muayenesi
TRUS.....	Transrektal ultrasonografi
PSAD.....	PSA dansitesi
PSA.....	Prostat Spesifik Antijen
tPSA.....	Total PSA

sPSA.....	Serbest PSA
PSA-V.....	PSA hızı
PSA-DT.....	PSA ikilenme zamanı
AUA.....	Amerikan Üroloji Derneği
EUA.....	Avrupa Üroloji Derneği
PIN.....	Prostatik intraepitelyal neoplazi
RT.....	Radyoterapi
KT.....	Kemoterapi
RP.....	Radikal prostatektomi
NCCN.....	National comprehensive cancer network
HR.....	Hazard ratio
GS.....	Gleason skoru
ED.....	Eretil disfonksiyon
IMRT.....	Doz artırılmış yoğunluk modülasyonlu radyoterapi
IPSS.....	Uluslararası prostat semptom skoru
TURP.....	Transüretral prostat rezeksiyonu
LHRH.....	Luteinizan hormon salıcı hormon
MDP.....	Metilen difosfanat
LN.....	Lenf nodu metastazı
LN.....	Lenf nodu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sol paramedian kesit, lateral görünüm

Şekil 2: Prostatik zonlar

Şekil 3: Gleason skorlamasında glandların mikroskopik görüntüsü

Şekil 4: ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile MRG'nin Lenf Nodu Metastazı karşılaştırması

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Gleason skorlama sistemi

Tablo 2: Tümör, lenf düğümü, metastaz sınıflandırması

Tablo 3: EUA prostat kanseri risk sınıflandırması

Tablo 4: TVKS ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkiki yapılan hastaların Gleason grup sınıflandırması

Tablo 5: ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve TVKS kemik metastazları sonuçlarının karşılaştırması

Tablo 6: B grubundaki hastaların Gleason grup sınıflandırması

Tablo 7: Pelvik MRG ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT yapılan hastaların Gleason grup sınıflandırması

Tablo 8: A grubundaki hastaların Gleason grup sınıflandırması

Tablo 9: A grubundaki hastaların detaylı bilgileri

Tablo 10: ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve MRG LN metastazı karşılaştırması

Tablo 11: ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve MRG kemik metastazı karşılaştırması

Tablo 12: ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile post-operatif patolojinin karşılaştırması

Tablo 13: ^{68}Ga -PSMA PET/BT sonucunda pelvik bölge ve kemik metastazı haricindeki metastaz odakları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

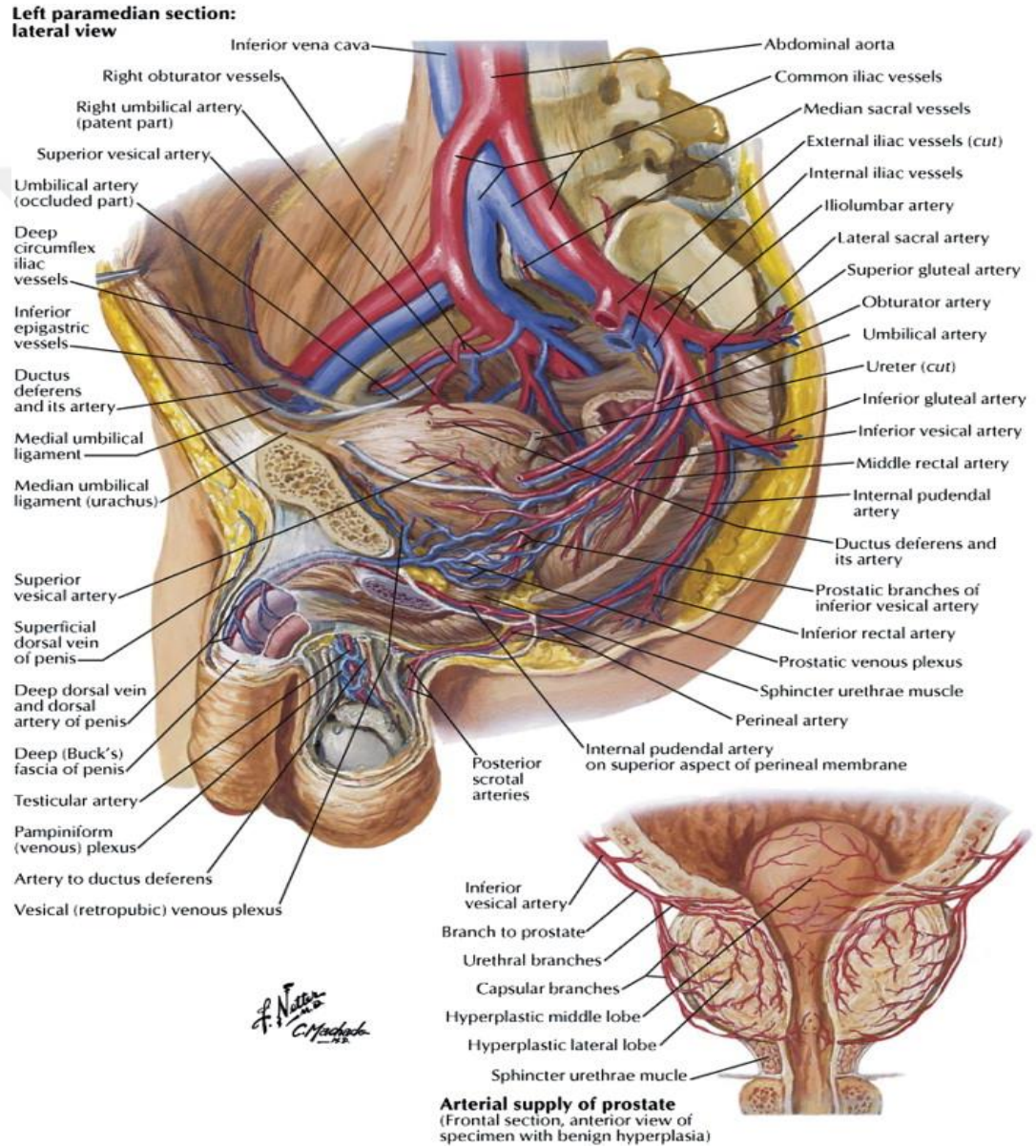
Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra dünya çapında erkeklerde malign tümörlerin 2. önde gelen nedenidir ve hala kansere özgü mortalitenin 5. nedenidir [1]. Prostat kanserinin yaşam boyunca öngörülebilir riski %16.72 iken ölümle sonuçlanma riski %2.57'dir. Prostat kanseri tanı anında ortalama yaş 68'dir [2]. Pozitron emisyon tomografisi (PET) dahil olmak üzere bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS), prostat kanseri evrelemesinde önemli kısıtlamalar sergiler ve her zaman tanı gereksinimlerini karşılayamaz. Son zamanlarda, prostat spesifik membran antijenin (PSMA) ⁶⁸Galyum etiketli bir ligandı, ilk umut verici sonuçlarla prostat kanserinin PET görüntülemesinde ortaya konmuştur [3].

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT kullanımı son senelerde oldukça artmıştır. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT prostat kanserinin tespitinde, lokal ve uzak metastazın tespitinde umut verici görünmektedir. Yalnızca evrelemede değil, tedavi sonrası biyokimyasal rekürrenste düşük PSA düzeylerinde de lezyonu saptayabilmesi önemli avantajlarındandır. 1309 hastayı kapsayan 16 makaleyi inceleyen bir meta analizde, hastalar arasında toplam pozitif ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT yüzdesi, primer evreleme için %40 ve biyokimyasal nüks (BCR) için %76 olduğunu, biyokimyasal nüks hastaları için pozitif ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT taraması, PET öncesi PSA değerinin yüksekliği ile doğru orantılı arttığını bildirilmiştir. 0–0.2, 0.2-1, 1–2 ve >2 ng/ml PSA kategorileri için, pozitiflik oranı sırasıyla % 42, % 58, % 76 ve % 95 olarak belirtilmiştir [4].

Bu tezin amacı, belirli süre aralıkları ile çekilen ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile TVKS ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile pelvik bölgeye yönelik yapılan manyetik MRG tetkiklerinin sonuçlarını karşılaştırmak, hastalığın evresi belirlendikten sonra verilen tedavi ardından hasta takiplerini inceleyerek, tedavi öncesi evrelemenin ne denli doğru olduğunu görmek olacaktır.

2.1.ANATOMİ

Prostat mesanenin hemen alt bölümünde bulunan fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır. Normal prostat yaklaşık 20 gr gelir ve yaklaşık 2.5 cm uzunluğundaki posterior üretrayı içerir. Önden puboprostatik bağlar, alt yüzden ürogenital diyaframla desteklenir. Prostata arka yüzden giren ejakülatuar kanallar verumontanum içinden eğimli geçerek posterior üretraya çizgili eksternal üriner sfinkterin hemen proksimaline boşalır [5].



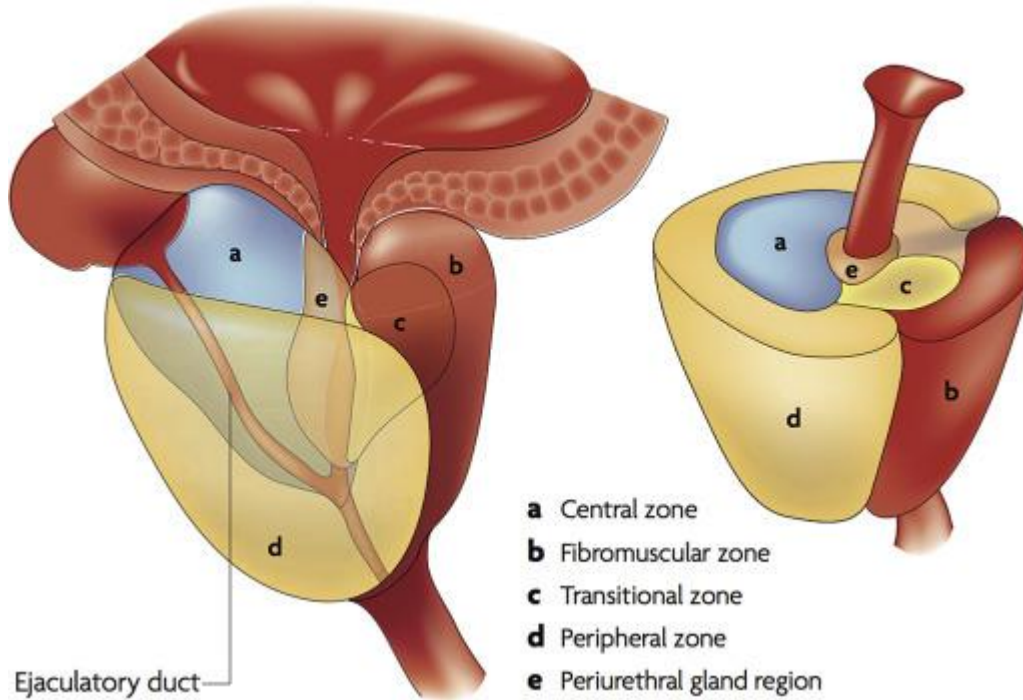
Şekil 1. Sol paramedian kesit, lateral görünüm [6]

Prostatın glandüler elemanları üretradaki kanallarının lokalizasyonlarına, farklı patolojik lezyonlara yol açmalarına ve bazı olgularda farklı embriyolojik orijinlerine göre farklı zonlara ayrılmıştır. Bu zonlar transrektal ultrasonografi ile açıkça görülebilir. Preprostatik ve prostatik üretrayı birbirinden ayıran açıdan transizyonel zonun kanalları ortaya çıkar ve preprostatik sfinkterin altından geçerek sfinkterin lateral ve posterior yüzlerinde seyrederek. Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Transizyonel zon genellikle benign prostatik hipertorfiye neden olur. Yaklaşık olarak prostat adenokarsinomunun %20' sinin bu zondan köken aldığı tahmin edilmektedir.

Santral zonun kanalları ejakülatuar kanalların açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre olarak ortaya çıkar. Bu zon prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur.

Periferik zon, prostatik glandüler dokunun çoğunu (%70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır ve kronik prostatit tarafından en sık etkilenen zondur [7].

Prostate zones



Şekil 2. Prostatik zonlar [8]

Prostatın arterleri inferior vezikal, internal pudental ve orta rektal (hemoroidal) arterlerden gelir. Venleri ise derin dorsal penis veni ve internal iliak (hipogastrik) venlerle bağlantıları olan periprostatik pleksusa boşalır. Prostat, sempatik ve parasempatik sinir pleksuslarından gelen zengin bir sinir ağından yararlanır. Prostatın lenfatikleri internal iliak (hipogastrik), sakral, vezikal, eksternal liak lenf düğümlerine boşalır [9].

2.2 EMBRİYOLOJİ

Üretranın prostatik bölümünde bir çok endodermal büyüme ve çevre mezankime doğru büyümelerle prostatın yapısını oluşturan parçalar gelişir. Bez epiteli endoderm kökenli, stromal elemanlar ve düz kas lifleri ise mezankim kökenlidir [10].

2.3 HİSTOLOJİ

Prostat, dairesel düz kas lifleri ve üretrayı çevreleyen kollojen dokudan (istemsiz sfinkter) ibaret ince fibröz bir kapsülle sarılıdır. Bu tabakanın altında içinde epitelyal bezlerin yerleştiği bağ dokusu, elastik doku ve düz kas liflerinden ibaret prostatik stroma bulunur. Bu bezler, verumontanumla mesane boynu arasındaki üretra tabanına açılan yaklaşık 25 kadar ana ekskretuar kanalla drene olurlar. Prostatik üretranın değişici (transizyonel) epitelinin hemen altında periüretral bezler bulunur [11].

2.4. FİZYOLOJİ

Prostatın varlığı memelilerde evrenseldir; türler arasında karşılaştırıldığında prostat, anatomi, biyokimya ve patolojisindeki varyasyonlarla işaretlenmiştir. Epitel hücreleri, ejakülatın seminal plazmasının ana bir bileşenini oluşturmak için kanallar içinden idrar yoluna boşalan salgılar sağlar. Prostat büyümek için uyarılır ve serum testosteronunun varlığıyla işlev görür. Ürogastron ve prostatropin gibi bazı protein tipi büyüme faktörleri de prostat büyümesini etkileyebilir. Plazmadan gelen testosteron, difüzyon yoluyla prostat hücresine girdikten sonra, bir dizi enzim

tarafından diğer steroidlere metabolize edilir. Testosteronun %95'inden fazlası en önemli prostatik androjen dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. DHT daha sonra aktifleştirilmiş androjen reseptörüne bağlanır. Hormon reseptörü kompleksi, çekirdeğe dönüşüme ve translokasyona maruz kalır. Çekirdekte RNA-polimeraz, ardından mRNA sentezi aktive edilir. Hücre dışı stroma ve bağ dokusu ekstrasellüler matriksi oluşturur. Hücre dışı matriks, hücresel fonksiyonların geliştirilmesi ve kontrolünde önemli bir rol oynar. DHT prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar.

Prostat, ejakülat hacminin büyük bir bölümünü oluşturan bir salgı üretir. Prostatik sekresyonlar, basit şekerler (fruktoz ve glikoz gibi), enzimler ve alkalik kimyasalların bir karışımıdır. Enzimler, ejakülasyondan sonra sperm hücrelerini viskoz spermden serbest sperm hücrelerine parçalamak için çalışır. Prostatik sekresyonlardaki alkali kimyasallar, spermin hayatta kalmasını desteklemek için asidik vajinal sekresyonları nötralize eder.

Prostat, ejakülasyon sırasında sperm salgılayan ejakülatör kanalı içerir. Ejakülasyon kanalı, semenin duktus deferenslerden üretraya ve en sonunda da vücudun dışına geçmesine izin vermek için açılır. Prostat, orgazm sırasında, spermi ilerletmek için kontrakte düz kas dokusuna sahiptir. Ejakülasyondan sonra semenin pıhtılaşması vajene tutunmayı sağlarken, ejakülasyondan yarım saat sonra profibrinolizin fibrinolizine dönüşerek pıhtıyı eritir. Bu işleme likefaksiyon denir.

Prostat bir erkeğin yaşamı boyunca yavaş yavaş büyür, bu da bir erkeğin 50-60 yaşına ulaştığı ana kadar inkomplet ya da komplete mesane çıkım obstruksiyonuna yol açabilir. Büyümüş bir prostat idrara çıkma zorluğuna veya nihayetinde idrar yapamamaya bile neden olabilir. İlaçlar, yaşam tarzı değişiklikleri ve prostatektomi, prostatın cerrahi olarak çıkarılması gibi büyümüş prostat için birçok tedavi vardır [12].

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra dünya çapında erkeklerde malign tümörlerin 2. önde gelen nedenidir ve hala kansere özgü mortalitenin 5. nedenidir [1]. Prostat kanserinin yaşam boyunca öngörülebilir riski %16.72 iken ölümle sonuçlanma riski %2.57'dir. Otopsi ile saptanan kanserlerin insidansı, dünyanın farklı yerlerinde kabaca aynı olmakla birlikte, klinik olarak teşhis edilen PCa (Prostat Kanseri) insidansı farklıdır ve Kuzey ve Batı Avrupa'da en yüksek düzeydedir (100 000 erkek / yıl başına). Bu; diyet, kronik enflamasyon, cinsel davranış ve düşük maruziyetli radyasyon gibi ekzojen faktörlerin bir sonucu olarak önerilmektedir. Prostat kanserini önleme için hiçbir ilaç veya gıda takviyesi onaylanmamıştır. Afrika kökenli bir ailenin yanı sıra, aile hikayesinde prostat kanseri olması iyi bilinen risk faktörleridir. Bir 1. derece akrabada prostat kanseri varsa, risk en az iki katına çıkar. İki veya daha fazla 1. derece akrabalar etkilendiğinde bu risk 5-11 kat artar [13].

2.6. HİSTOPATOLOJİ

Prostat kanserinde Gleason derecelendirme sistemi, rutin klinik pratiğinin kanıta dayalı en başarılı uygulamalarından birini temsil etmektedir [14].

Bir patolog, belirli "Gleason" kalıpları için biyopsi örneğini mikroskopik olarak inceler. Bu Gleason kalıpları aşağıdaki özelliklerle ilişkilidir:

Patern 1 - Kanserli prostat dokusu normal prostat dokusunu yakından andırır. Glandlar küçük, iyi biçimlendirilmiştir. Bu iyi diferansiye karsinomaya karşılık gelir.

Patern 2 - Doku hala iyi korunmuş glandlara sahiptir, ancak bunlar daha büyüktür ve aralarında daha fazla doku vardır, bu da stromanın artmış olduğunu gösterir. Bu aynı zamanda orta derecede diferansiye karsinoma karşılık gelir.

Patern 3 - Doku hala tanınabilir glandlara sahip, ancak hücreler daha koyudur. Yüksek büyütmede, bu hücrelerin bir kısmı, glandları terk etmiştir ve çevreleyen dokuyu infiltre etmeye başlamıştır. Bu orta derecede diferansiye karsinomaya karşılık gelir.

Patern 4 - Örnekte birkaç tanınabilir normal prostat dokusu glandları vardır. Birçok hücre neoplastik kümeler içinde çevreleyen dokuyu infiltre etmektedir. Bu kötü diferansiye karsinomaya karşılık gelir.

Patern 5 - Örnekte normal yapıda prostat dokusu görülmemiştir. Çevreleyen dokuda genellikle sadece hücreler vardır. Bu bir anaplastik karsinoma karşılık gelir.

Gleason sisteminin mevcut formunda Gleason paternleri 1 ve 2'nin prostat kanseri nadiren görülür. Gleason paterni 3 en yaygın olanıdır.



Şekil 3. Gleason skorlamasında glandların mikroskopik görüntüsü

Gleason Skorlama Sisteminde Güncelleme

Gleason Skoru	ISUP Skoru
6	1
3+4=7	2
4+3=7	3
8	4
9–10	5

ISUP, International Society of Urological Pathology.
(Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu)

Tablo 1: Gleason skorlama sistemi [15]

Mevcut örnek sadece bir kalıp içeriyorsa primer ve sekonder dereceler aynı Gleason skoru olarak bildirilir (örn:3+3:6). Gleason skoru veya Gleason toplamı primer ve sekonder derecelerın toplanmasıyla elde edilir. Gleason 6 (3+3) skoru olan tümör homojen olarak düşük dereceli tümördür. Orta ve yüksek derecede habis tümörlerin ayırımında birincil Gleason patterni biyolojik riskin en önemli belirleyicisidir. O halde Gleason skoru 7 olan tümörler arasında skoru 4+3 olanlar 3+4 olanlardan daha agresiftir [16].

Klinik yönetimi yönlendirmek için yeni bir prostat kanseri derecelendirme şeması yakın zamanda önerilmiştir. 6–10 arasında değişen çağdaş Gleason skorlarının aksine, yeni prognostik sınıf grupları 1–5'lik bir ölçek kullanmaktadır. Spesifik olarak Gleason grade grubu (GGG) 1; Gleason 6, GGG 2; 3 + 4 = 7, GGG 3 ; 4 + 3 = 7, GGG 4; Gleason 8 ve GGG 5; Gleason 9-10'dur. Bu nedenle, bu yeni sistemi kullanarak, en elverişli özelliklere sahip tümörler artık '6' yerine '1' olarak kabul edilmekte ve Gleason 7 iki ayrı kategoriye ayrılmaktadır [17].

2.7. EVRELEME

Evreleme için 2009 Tümör - Lenf Nodu - Metastaz (TNM) sınıflandırılması kullanılmaktadır.

2009 TNM Sınıflandırması
T-Primer Tümör
Tx Primer tümör değerlendirilmemiştir
T0 Primer tümör için kanıt yok
T1 Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ve görüntü ile tespit edilemeyen tümör
T1a Rastlantısal olarak histolojik incelemede bulunmuş ve doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör
T1b Rastlantısal olarak histolojik incelemede bulunmuş ve doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör
T1c İğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör (Yüksek PSA seviyesi nedeniyle yapılan biyopsi sonucunda)
T2 Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir ya da görüntülenebilir (*)
T2a Prostatın bir lobunun yarısında veya daha azında tümör var
T2b Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her iki lobda yok
T2c Her iki lobda da tümör invazyonu var
T3 Tümör prostat kapsülünü aşmış (**)
T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı). Mikroskopik mesane boynu

tutululumunu da içermekte T3b Tümör seminal vezikül (leri) tutmuş T4 Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: Eksternal sfinkter, Rektum, Levator kaslar ve/veya pelvik duvar
N: Bölgesel lenf düğümleri (***)
Nx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var
M: Uzak metastaz (****)
Mx Uzak metastaz değerlendirilememiş M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz var M1a Bölgesel olmayan lenf düğümü (düğümleri) M1b Kemik(lere) metastaz M1c Diğer alanlara metastaz
*Prostat apeksine veya prostatik kapsüle (daha öteye değil) invazyon T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır. **T2a-c sadece klinik sınıflama için vardır. Patolojik T2 için 2017 TNM sınıflandırmasında sadece pT2 vardır. ***2 mm'den geniş olmayan metastazlar pNmi olarak belirtilebilir. ****Çoklu metastaz varlığında en ileri kategori kullanılmalıdır. pM1c en ileri kategoridir.

Tablo 2: Tümör, lenf düğümü, metastaz sınıflandırması

[18]

2.8. TANI

Prostat kanserinin tanısında parmakla prostat muayenesi (PPM), prostat spesifik antijen (PSA) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) kullanılmaktadır [19].

Parmakla Prostat Muayenesi (PPM)

Prostat kanserli hastaların yaklaşık %18'i PSA değerinden bağımsız olarak parmakla prostat muayenesi ile palpe edilebilir [20]. Normal olmayan parmakla prostat muayenesi bulgusu prostat biyopsisi endikasyonudur ve yüksek Gleason skorunda artmış riskle ilişkilidir [21].

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanseri taramasında kullanılan en sık tanısal yöntemdir. PSA 4.0 ng/ml üzerindeki değerler TRUS eşliğinde prostat biyopsisi için endikasyon oluşturmakta ve PSA değeri yükseldikçe prostat kanseri olasılığı yükselmektedir [22]. Geniş ölçekli çalışmalarda erkeklerin % 85-92'sinin 4.0 ng/ml ve altında PSA düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir [23]. Ayrıca 4.0 ng/ml ve altında PSA değerlerine sahip hastalarda çeşitli nedenlerle yapılan prostat biyopsilerinde % 5-20 oranlarında prostat kanseri saptandığı bildirilmektedir [24]. Prostat kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık % 20'sinde PSA'nın 4 ng/ml'nin altında olduğu literatürde belirtilmekte olup bu hastalarda erken tanı konulması önemlidir [25].

PSA hem normal epitelden, hem de kanserli dokulardan seminal sıvı içine sekrete edilmektedir. Normal prostat yapısı PSA'yı gland içinde tutarken sadece küçük bir kısmı kan dolaşımına karışmaktadır. Dolaşımdaki PSA, serbest ve bağlı formlarda bulunur. Total PSA'nın % 5-35'i serbest iken, % 65-95'i ise proteaz inhibitörlerine bağlanarak kompleks formu oluşturmaktadır. Dolaşımdaki proteazlara bağlı PSA'nın katalitik aktivitesi bulunmamaktadır [26].

PSA'nın kanser spesifitesinin düşük olmasının doğurduğu sorunlar nedeni ile PSA'dan daha etkin farklı biyomarkerların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu bağlamda, son yıllarda ideal biyomarker tespiti için çok sayıda araştırmalar ve çalışmalar yapılmıştır. Bunun sonucunda PSA etkinliğini artırmak için PSA dansitesi

PSA hızı, PSA ikiye katlanma zamanı ve serbest/kompleks PSA gibi PSA türevleri gündeme gelmiştir. Bu türevlerin daha çok PSA değeri 4-10 ng/ ml olan ve gri zon olarak da tabir edilen değerlerde kullanımı ön plana çıkmıştır [27].

PSA Dansitesi

PSA dansitesi (PSAD), total PSA (tPSA) düzeyinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile saptanmaktadır. PSAD ile PSA seviyesi 4-10 ng/ mL arasındaki hastalarda kanser ve benign prostat hipertrofisi (BPH) ayırımını yapabilmeyi amaçlamaktadır. İlk olarak 1992 yılında PSA seviyesinin, prostat hacmi ile korelasyonu temeline dayanarak kullanımına başlanmıştır. Eşik değer olarak 0.15 ng/mL/cc seçilmesi halinde PSAD'nin kanser saptamada iyileşme sağlayabileceği belirtilmiştir [28]. Catalona ve ark. ise bu değer kullanılması halinde kanserlerin % 50'sinin saptanamayacağını bildirmiştir [29]. Bir başka çalışmada ise eşik değerinin, tPSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olanlar için 0.10 ng/mL/cc, tPSA değeri 10-20 ng/mL/cc olanlar için ise 0.19 ng/mL/cc kullanılması PSAD sensitivitesini arttıracığı rapor edilmiştir [30]. Fakat yöntemin uygulanmasında TRUS'un hastalara vermiş olduğu rahatsızlık, tanı maliyetindeki artış ve ölçümde yapılan değişkenlikler nedeni ile PSAD uygulaması sınırlıdır.

PSA Hızı

PSA hızı (PSA-V), zaman içindeki PSA değişimlerini gözlemek amacıyla kullanılmaktadır. En az 12-18 aylık periyot içinde üç ayrı PSA ölçümüne ihtiyaç duyulmaktadır. PSA-V değeri 0.5 ng/mL veya üzerinde yıllık artış göstermesi, % 72 sensitivitede ve % 95 spesifitede kanser saptama olasılığını göstermektedir [31]. Fakat PSA'nın farklı zamanlarda ölçüm tutarsızlıkları ve çeşitli nedenlerden etkilenebilmesi uygulamada sorunlara neden olmaktadır.

PSA İkiye Katlanma Zamanı

PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-DT), özellikle tedavi sonrası nüksün öngörülmesinde kullanılmaktadır. PSA-DT 10 aydan kısa olan hastaların daha kötü prognoza ve daha düşük metastazsız sağ kalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir [32].Yapılan diğer çalışmalarda düşük PSA-DT sürelerinin cerrahi ve radyoterapiden

sonra PSA nüksü olmuş hastalarda artmış kansere spesifik mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [33]. PSA-DT zaman bağımlı bir tetkik olmasından dolayı biyopsi kararı vermede etkili değildir ve genellikle tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır.

Serbest / Total PSA

Serbest PSA (sPSA), prostat kanseri tanısında önemli belirleyicilerden biridir. Gri zondaki (4.1-10 ng/mL) düşük s/ tPSA değerleri yüksek olasılıkla prostat kanserine bağlı PSA artışını düşündürmektedir. İmmunoassay tanı yöntemlerinin gelişmesinden sonra sPSA/tPSA oranlarının kanser hastalarında daha düşük olduğu saptanmıştır. Prostat kanserli hastalarda düşük s/tPSA değerlerinin daha agresif hastalıkla ilişkili olduğu rapor edilmiştir [34]. Braver ve arkadaşları , tPSA ve s/tPSA oranlarının sensitivitesinin karşılaştırıldığı çalışmalarında, 4.11 ng/mL tPSA seviyesini %80 sensitif ve %35.6 spesifik, %19 eşik değerinde s/tPSA oranını %46 spesifitede saptamışlardır. 3.4 ng/mL seviyesinde tPSA düzeyini %90 sensitivitede ve %25.6 spesifitede, %24 eşik değerinde s/tPSA oranını %26 spesifik olarak bildirmişlerdir. PSA 4-10 mg/mL arasındaki hastalarda eşik değer %25 kabul edildiğinde prostat kanserlerinin %95'ine teşhis konulabildiği, %20 hastanın gereksiz biyopsiden korunabildiği bildirilmiştir [35]. Başka bir çalışmada s/tPSA değeri %10'un altındaki erkeklerde %56 oranında prostat kanseri saptanmışken, oranı %25'in üstünde olan erkeklerde ise %25'in altında kanser saptandığı bildirilmiştir [36]. Prostat kanseri ile BPH'ni birbirinden ayıracak kesin s/tPSA eşik değeri bulunmamakla birlikte yüksek eşik değerleri sensitiviteyi artırıp spesifiteyi azaltarak bazı kanserlerin gözden kaçmasına yol açabilmektedir.

Yaşa Özgü PSA

Prostat kanseri olmayan hastalarda PSA seviyesi, prostat büyüklüğü ve glandüler epitelyum miktarını yansıtmaktadır. Dolayısıyla prostat boyutunun yaş ile beraber artması, PSA seviyesinde artışa neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada genç hastalarda kanser saptama oranını, yaşlı hastalarda ise PSA testinin spesifitesini arttırmak için yaşa bağlı referans aralıklarının (40-49 yaş: 0-2.5 ng/mL, 50-59 yaş: 0-3.5 ng/mL, 60-69 yaş: 0-4.5 ng/mL, 70-79 yaş: 0-6.5 ng/mL) %95 spesifitede yararlı

olduğu bildirilmiştir [37]. Bu referans aralıkları kullanarak yapılan başka bir çalışmada 60 yaş altı hastalarda 74 ilave kanser olgusu tespit edilmiş ve bu kanserlerin %80'inde organa sınırlı kanser olduğu gösterilmiştir [38].

TRUS ve Prostat İğne Biyopsisi

TRUS'da kanser odakları bazen hipoekoik olarak görülebilir ancak bazı tümörler izoekoik veya hiperekojen olabilir [39]. Çalışmalarda sekstant biyopsi tekniği ile %15 ile %34'e varan oranlarda kanser tanısının atlandığı gösterilmiştir [40]. Altmış sekiz çalışmanın dahil olduğu farklı sistematik genişletilmiş biyopsi şemalarının tanısallık değerliliklerinin derlendiği bir meta-analizde sistematik olarak 12 kor alınan prostat biyopsilerinin, ilk biyopside sekstant biyopsilere göre %31 oranında prostat kanserini tespit etmede daha avantajlı olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 18-24 kor alınan biyopsilerde 12 kor alınan biyopsilere göre kanser saptanma oranında artış saptanmamıştır [41]. Amerika Üroloji Derneği (AUA) güncel kılavuzunda da optimal ilk biyopsi şekli olarak TRUS eşliğinde uzak lateral bölgeleri ve apeksi de içine alacak şekilde 12 kor biyopsi önerilmektedir [42]. Biz kliniğimizde 14 kadran biyopsi uygulamaktayız.

2.9. KLİNİK EVRELEME

Prostat kanseri yayılımının değerlendirilmesi fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile başlar, biyopsi ile tanı konulduktan sonra, gerekirse TVKS, Pelvik MRG, Bilgisayarlı Tomografi ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile devam eder.

2.9.1. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

TVKS radyonüklid görüntülemeler içinde en sık kullanılan tetkik olarak karşımıza çıkmaktadır. Teknesyum-99m işaretli difosfonatlarla kemik görüntüleme yapılmaktadır. Radyoaktif maddenin kemiklerdeki tutulumu yaş ile birlikte genellikle azalır [43]. Bununla birlikte skapulanın akromial ve korakoid çıkıntılarında, klavikulanın medial ucunda, manibrium sterni ile korpus sterni birleşim bölgesinde (Louis açısında) ve sakrumda persistan uptake görülür. Çene kemiklerinde izlenen fokal artmış aktivite tutulumu dental hastalıklarda, dişlerin maloklüzyonunda ya da

travmada görülebilir. Hiperostosis frontaliste kalvariumda simetrik artmış aktivite görülebilir. Ayrıca boyunda kalsifiye tiroid kartilajında ve asemptomatik dejeneratif değişikliklere sekonder servikal vertebralarda apofizel eklemlerde aktivitenin artmış olduğu izlenir [43]. TVKS iskelet metastazlarını göstermede radyografiden daha duyarlıdır. Çünkü metastazın radyografide saptanabilmesi için büyük oranda kemik mineral kaybı oluşmalıdır. TVKS'nin, metastazları göstermedeki duyarlılığı çok yüksek olmakla birlikte kırıklar, dejeneratif hastalıklar ve diğer bazı benign olaylar yanlış pozitif sonuçlara yol açabildiğinden özgüllüğü düşüktür. Prostat kanserinin kan yoluyla yayılımı büyük oranda kemiğe olmaktadır. Aksiyel iskelet, vertebral kolon, kostalar ve kafatası yayılım için predominant alanlardır [44]. 2014 senesinde yapılan meta-analizde hasta bazında sensitivitesi %79 (%95 CI:%73-83), spesifitesi %82 (95% CI: 78-85%), lezyon bazında sensitivitesi %59 (% 95 CI: 55-63%), spesifitesi %75 (95% CI: 71-79%) olarak görülmüştür [45]. 23 farklı seride PSA düzeyi 10 ng/ml 'nin altında olan hastalarda ortalama TVKS pozitifliği oranı %2.3, PSA değeri 10.1 ve 19.9 ng/ml olan hastalarda %5.3 ve PSA değeri 20-49.9 olan hastalarda ise %16.2 olarak hesaplanmıştır. Semptomatik hastalarda; PSA düzeyi, Gleason skoru veya klinik evreden bağımsız olarak TVKS yapılmalıdır [46].

2.9.2. Pelvik MRG

MRG, yüksek kontrast çözünürlüğü sayesinde yumuşak dokularda olduğu gibi prostat bezine ait iç yapıyı değerlendirmede en başarılı radyolojik yöntemdir. Detaylı anatomik bilginin yanı sıra patolojik sinyalleri ortaya koymadaki başarısı yöntemi ön plana çıkarmaktadır [47]. Prostat kanserinde diğer organ tümörlerine benzer şekilde lokal olarak vasküler geçirgenlik faktörü veya vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiyogenik faktörlerin salınmasıyla sekonder anjiyogenezis (neovaskülarite) oluşur. Yeni oluşan heterojen yapıdaki damarların duvar bütünlüğü zayıf olup geçirgenlikleri fazladır. MRG, vasküler geçirgenlik, ekstraselüler alan ve kan akışındaki değişikliklere duyarlıdır ve tümör anjiyogenezine bağlı mikrovasküler özellikler, perfüzyon ve permeabilite değişikliklerini fonksiyonel olarak görüntüleyebilmektedir. Dinamik T1 ağırlıklı sekanslarda prostat kanseri çevre normal prostat

dokusundan daha erken ve daha yoğun kontrastlanma ve erken kontrast yıkanması göstererek malign dokuların tipik farmakokinetik özelliklerini göstermektedir [48]. MRG lenf nodu çapına ve morfolojisine bağlı olarak lenf nodu tutulumunu dolaylı olarak değerlendirebilir. Ancak metastatik olmayan lenf nodlarının büyüklüğü değişebilir ve mikroskopik lenf nodu tutulumu lenf nodunu büyütmebilir. Sonuç olarak lenf nodu tutulumu için ideal boyut belirsizdir [49]. MRG'nin lenf nodunu belirlemede sensitivitesi %40'tan azdır [50].

2.9.3. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT

PSMA (Prostat spesifik membran antijen), 707 aminoasit ekstrasellüler kısmı olan bir transmembran glikoproteindir. PSMA geni FOLH1, 11. kromozomun kısa kolunda bulunur [51]. PSMA prostat kanseri hücrelerinde diğer dokulara göre daha fazla bulunan bir hücre yüzey proteinidir. Hormon tedavisine dirençli, metastatik ve kötü diferansiye prostat kanserlerinin hemen tamamında hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır. Bu nedenle moleküler görüntüleme ve radyonüklid tedavinin hedefi olmuştur [52]. Prostat epitel hücrelerinde ve benign yüksek grade PIN'de (Prostatik İntraepitelyal Neoplazi) PSMA ekspresyonu izlenir. Prostat adenokarsinomu ve metastazlarında çok ciddi ölçüde PSMA ekspresyonu izlenmektedir [53]. Prostat kanser hücrelerinde, 100 ile 1000 kat kadar PSMA over ekspresyonu olduğu bilinmektedir [54]. Ekstraprostatik olarak duodenal mukoza, renal tübüller, tükürük bezleri, servikotorasik (stellat) ganglion, çöliak ganglion, kolon (lieberkühn kriptaları) ve birçok epitelyal malignitenin neovasküler endotel hücresinde de eksprese edildiği bilinmektedir [55]. Neovasküler endotel hücresinde eksprese edildiği için meme kanseri, mesane transizyonel hücreli karsinomu, malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve nöroendokrin karsinomlarda PSMA tutulumu olabileceği gösterilmiştir [56]. Paget hastalığında da kemiklerde PSMA tutulumu yanlış pozitifliklere yol açabilir.[57]. Travmatik kosta fraktüründe, sakral fraktürde, vertebra fraktüründe PSMA tutulumu olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca vertebral hemanjiom ve subkutanöz kapiller hemanjiomlarda da yanlış pozitiflik nedeni olabilir [58].

Pozitron emisyon tomografisi (PET) dahil olmak üzere bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS),

prostat kanseri evrelemesinde önemli kısıtlamalar sergiler ve her zaman tanı gereksinimlerini karşılayamaz. Son zamanlarda, prostat spesifik membran antijenin (PSMA) 68 Galyum etiketli bir ligandı, ilk umut verici sonuçlarla prostat kanserinin PET görüntülemesinde ortaya konmuştur

Maurer ve arkadaşları, orta ve yüksek risk grubunda yer alan, 130 prostat Ca tanılı hastanın preoperatif 68 Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi ile BT ve/veya MRG sonuçlarını, pelvik lenf nodu tutulumu açısından, RP ve pelvik lenf nodu diseksiyonunun histopatolojik sonuçlarıyla değerlendirdikleri retrospektif çalışmada, “N” evrelemesi açısından 68 Ga-PSMA PET/BT görüntülemesinin diğer görüntülemelerden üstün olduğu sonucuna ulaşmışlardır [59].

Herlemann ve arkadaşları da 34 hasta ile yaptıkları, pelvik lenf nodlarını değerlendirdikleri çalışmada 68 Ga-PSMA PET/BT'nin BT'ye üstün olduğunu saptamışlardır [60].

Pyka ve arkadaşları, 68 Ga-PSMA PET/BT ile kemik sintigrafisini karşılaştırmalı değerlendirdikleri 126 hastadan oluşan retrospektif çalışmada, 68 Ga-PSMA PET/BT'nin sensitivite ve spesifitesinin TVKS'den üstün olduğunu saptamışlardır [61].

68 Ga-PSMA PET/BT, birçok hastada tedavi planını; gerek primer definitif RT, gerek salvage RT'de hedef alanını değiştirebilmektedir. Avustralya'da dört merkezle yapılan prospektif bir çalışmada, Roach ve arkadaşları %25'i yeni tanı almış evreleme amaçlı, %75'i nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks nedeniyle yeniden evreleme amaçlı 68 Ga-PSMA PET/BT görüntülemeleri yapılan 431 hastayı değerlendirmişlerdir [62]. Hastaların PET/BT öncesi tedavi planı ile PET/BT sonrası tedavi planını değerlendirdiklerinde %51 hastanın tedavi planının değiştiğini, daha yüksek oranla da yeniden evreleme grubundaki hastaların tedavi planının değiştiğini saptamışlardır.

Vezikula seminalis invazyonunun, artmış lenf nodu metastazı riski ve rekürrens riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Von Klot ve arkadaşlarının 21 hasta ile yaptıkları, 68 Ga-PSMA PET/BT'nin prostat ve komşuluğundaki lokal tutulumları saptamadaki önemini analiz ettikleri çalışmada, 4 hastada seminal vezikül invazyonu saptamışlardır.

Vezikula seminalis invazyonu açısından ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin sensitivitesini % 75, spesifitesini % 100 olarak bulmuşlardır [63]. Bu 4 hastanın 3'ü RP operasyonu geçirmiş ve vezikula seminalis tutulumları histopatolojik olarak konfirme edilmiştir.

Ceci ve arkadaşları, daha önce RP operasyonu geçiren veya primer maligniteye yönelik radikal RT alan ve biyokimyasal rekürrens olan veya persistan PSA yüksekliği devam eden ve bu nedenle ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanseri tanılı 70 hastayı retrospektif olarak analiz etmişlerdir. Herhangi bir patolojik bulgu saptadıkları görüntülemeyi pozitif ^{68}Ga -PSMA PET/BT kabul etmişlerdir. Buna göre hastaların % 74'ünde ^{68}Ga -PSMA PET/BT pozitifdir [64].

Eiber ve arkadaşları, prostat kanseri tanılı, RP sonrası biyokimyasal rekürrens izlenen 248 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %89.5'inde ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemeye patolojik bulgu saptanmıştır. Eiber ve arkadaşları, ^{68}Ga -PSMA PET/BT negatif olan hastalar ile pozitif olan hastalar arasında PSA değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiğini ancak PSA ikiye katlanma zaman değerleri ve PSA hızlarının anlamlı farklılık göstermediğini saptamışlardır. Eiber ve arkadaşları bu çalışmada aynı zamanda, Gleason skoru 7 ve altında olan hastalar ile 8 ve üzerinde olan hastaların ^{68}Ga -PSMA PET/BT pozitiflik oranlarının anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır [65].

Biyopsi ile prostat kanseri tanısı almış 36 evreleme hastasının dahil edildiği bir prospektif çalışmada primer tümörün T evresine ait ^{68}Ga -PSMA PET/BT bulgularının 21 hastada (%58.3), lenf nodu bulgularının 26 hastada (%72.2), uzak metastaz bulgularının ise 31 hastada (%86.1) MRG bulguları ile uyumlu olduğu görülmüştür. T evrelemede kapsül invazyonu ve seminal vezikül invazyonu gibi bulguların tanımlanmasında MRG'nin daha üstün olduğu bu nedenle PET/BT nin primer (T) evrelemede sınırlı yerinin olduğu söylenmekte, buna karşın bölgesel ve uzak lenf nodu saptanmasında ve uzak metastaz evrelemede PET/BT nin MRG'ye göre başarılı olduğu belirtilmiştir [66].

Radikal prostatektomi öncesi ^{68}Ga -PSMA PET/BT incelemesi yapılan 21 hastanın dahil edildiği Fendler ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif histopatolojik kesitlerin

(n=100/126; %79) ortalama $\pm$ SS SUV maks değerlerinin (11.8 ± 7.6) negatif segmentlere göre (4.9 ± 2.9 ; $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan ROC analizinde pozitif histopatolojik kesitlerin negatif gruptan ayırımında %67 sensitivite, %92 spesifite, %97 pozitif prediktif değer ve %42 negatif prediktif değer ve %72 tanısal doğruluk ile optimal eşik SUV maks değeri 6.5 olarak bulunmuştur. Ayrıca yine aynı çalışmada PET/BT'nin seminal vezikül invazyonunu %86, kapsül invazyonunu ise %71 doğrulukla gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular ile PET/BT nin primer prostat kanseri lokalizasyonu ve yaygınlığını göstermede etkin bir görüntüleme yöntemi olduğu söylenmiştir [67].

bek ve arkadaşlarının yüksek riskli hasta grubunda yaptığı 51 hastalık bir çalışmada ise 15 hastada primer evrelemede lenf metastazı histopatolojik olarak kanıtlanmış olup, bunların 8'inde ^{68}Ga -PSMA PET/BT bulgularının pozitif olduğu gözlenmiş, yani sensitivite %53.3 olarak bulunmuştur. Metastatik olmayan diğer 36 hastanın 5'inde ise ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin pozitif olduğu dikkati çekmiş olup, spesifite %86.1 olarak hesaplanmış, tetkikin lenf nodu evrelemesi için toplamda tanısal doğruluk oranı %76.1 olarak verilmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada saptanan metastatik lenf nodlarının ortalama maksimum boyutu 13.1 ± 7.7 mm ölçülürken (median 11 mm, 5-30 mm aralığında), PET/BT ile saptanamayan metastatik lenf bezlerinin ise ortalama boyutu 3.9 ± 2.7 mm (median 4 mm, 0.2-8 mm aralığında) llmştr. Sonuç olarak ^{68}Ga -PSMA PET/BT incelemesinin metastatik lenf nodu saptamada morfolojik görüntüleme yöntemlerinden üstün olduğu sonucuna varılmıştır [68].

Primer evreleme amacıyla ^{68}Ga -PSMA PET/BT çekilen 104 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, sağlıklı prostat dokusunun ortalama SUV maks değeri 1.88 ± 0.44 iken, malign prostat lezyonlarının SUV maks değeri ortalama 10.77 ± 8.45 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Yüksek PSA değeri, Gleason skoru ve D'Amico risk sınıflaması olan hasta grubunda PET/BT'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek PSMA ekspresyonu saptanmıştır. Bu alışmada ^{68}Ga -PSMA PET/BT incelemesinin intraprostatik tümörlerin saptanmasında üstün bir görüntüleme yöntemi olduğu, bu nedenle biyopsi ve radyoterapi planlamasında etkin olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [69].

Uprimny ve arkadaşlarının yaptığı çalışma değerlendirildiğinde; biyopsi ile kanıtlanmış prostat karsinomlu 90 hastanın 82' sinde (%91.1) prostattaki primer tümörün normal prostat dokusunun fizyolojik tutulumundan daha yüksek düzeyde PSMA akümüasyonu gösterdiği (sırasıyla median SUVmax: 12.5 ve 3.9), Gleason skoru 6, 7a (3+4) ve 7b (4+3) olan tümörlerin (sırasıyla median SUV maks: 5.9, 8.3 ve 8.2), Gleason skoru 7 ve üzeri olan tümörlere göre (median SUVmax: 21.2; $p<0.001$), belirgin düşük düzeyde Ga-68 PSMA tutulumu gösterdiği, ayrıca serum PSA düzeyi ≥ 10.0 ng/ml olan hastalarda PSMA tutulumunun PSA düzeyi <10.0 ng/ml olan vakalara göre belirgin yüksek olduğu (sırasıyla median SUVmax: 17.6 ve 7.7; $p<0.001$) gözlenmiştir. Primer tümördeki PSMA tutulumunun düzeyinin Gleason skorlar ve serum PSA düzeyi ile korele olduğu saptanmış olup, Gleason skor 6 ve 7 olan tümörlerde ve PSA düzeyi <10 ng/ml nin altında olduğunda PSMA tutulumunun belirgin düşük olması nedeniyle ^{68}Ga -PSMA PET/BT incelemesinin tercihen Gleason skoru 7 ve üzeri, PSA düzeyi ≥ 10.0 ng/ml olan vakalarda kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır [70].

^{68}Ga -PSMA PET/BT ile insanlarda yapılan ilk çalışmada; PSA yüksekliği saptanan 37 prostat kanserli hastanın 31'inde (%83.8) en az bir alanda şüpheli lezyon saptanmıştır. PSA seviyesi 2.2 ng/ml'nin altında olanlarda lezyon saptama oranı %60, üstünde olanlarda ise %100 bulunmuştur.

PSA değerleri 0.2-0.5 ng/ml, 0.5-1 ng/dl, 1-2 ng/ml, >2 ng/dl olan hastalarda biyokimyasal nüksü göstermede tespit oranları sırası ile % 15-58, % 25-73 , % 69-100 ve % 71-100 bulunmuştur [64, 71-75]. Bununla birlikte, ^{68}Ga -PSMA PET/BT, özellikle PSA seviyeleri <1 ng / mL olan hastalar için, kolin PET / BT' den önemli ölçüde daha hassas görünmektedir. ^{68}Ga -PSMA PET/BT, negatif kolin PET / BT' si olan 32 hastanın 14' ünde rekürrens alanını tanımlamıştır [76]. Tedavi sonrası biyokimyasal rekürrensi olan 323 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, ^{68}Ga -PSMA PET/BT, geleneksel evreleme ile karşılaştırıldığında, hastaların% 62' sinde evrelemeyi değiştirmiştir [77].

2.10.TEDAVİ

Prostat kanserinde en uygun tedavinin planlaması risk değerlendirmesine göre gerçekleştirilir. Evrelendirmenin amacı organa sınırlı hastalık, lokal yayılım ve metastaz varlığını belirleyerek hastanın en uygun tedaviyi almasını sağlamaktır. NCCN Kılavuzuna göre risk grupları çok düşük, düşük, orta, yüksek, çok yüksek, metastatik olarak detaylı altı sınıfa ayrılmıştır. Ancak daha basit ve pratik olması açısından prostat kanseri risk sınıflamasında D'Amico sisteminin kullanımı önerilmektedir [D'Amico et al., 1998]. Bu sınıflandırmada erkekler üç risk grubundan birine alınmıştır:

Düşük risk : PSA $\leq$ 10 ng/ml, Gleason $\leq$ 6 ve klinik evre T1 veya T2a.

Orta derecede risk : PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7 veya klinik evre T2b

Yüksek risk : PSA >20 ng/ml , Gleason 8-10 veya klinik evre T2c veya T3a

[78]

EAU 2017 kılavuzunda D'amico risk sınıflandırmasına ek olarak yüksek risk grubuna lokal ileri evre grubu eklenmiştir [79].

Tanımlama			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA<10 ng/ml ve Gleason skoru<7 (ISUP derece 1) ve cT1-T2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 (ISUP derece 2/3) veya cT2b	PSA>20 ng/ml veya Gleason skoru>7 (ISUP derece 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA ve Gleason skoru, cT3-4 veya cN+, Herhangi bir ISUP derecesi
Lokalize			Lokal ileri evre

Tablo 3. EUA prostat kanseri risk sınıflandırması

2.10.1. Aktif İzlem ve Bekle-gör Tedavisi

Aktif izlem, çok düşük riskli prostat kanserli hastalarda aşırı tedaviye maruz kalanları azaltmayı hedeflerken, bekle-gör tedavisi, semptomatik tedaviye yol açan olası klinik ilerleyiş gelişmesine kadar, düşük riskli hastalar için koruyucu bir yönetimdir. Gleason skoru 5–7 olan hastalarda tedavi edilmemiş prostat kanseri mortalitesi 15 yıl takipte % 7 kadar düşük olabilir [80]. Randomize kontrollü bir çalışmada, klinik olarak organ-sınırlı prostat kanseri tanısı alan 731 erkeğin tedavisinde, radikal prostatektomi ile bekle-gör tedavisi arasında 10 yıllık bir genel sağkalım ve kansere özgü sağkalım farkı gösterilememiştir [81]. Sadece orta riskli veya PSA> 10 ng / ml olan hastalarda radikal prostatektomiden önemli bir sağkalım yararı vardır. (hazard ratio[HR]: 0.69 [0.49–0.98] ve 0.67 [0.48–0.94]). Tedavi edilmeyen 65 yaş ve üzeri 19639 prostat kanserli hastadan oluşan toplum temelli bir analizde, Charlson Komorbidite İndeksi skoru iki ve ikiden büyük erkeklerde, tümör saldırganlığının 10 yıl boyunca genel sağkalım üzerinde çok az etkisi olduğu bulunmuştur [82]. Bu veriler 10 yıldan daha az bireysel yaşam beklentisi olan bazı hastalarda aktif izlemin potansiyel rolünü vurgulamaktadır.

2.10.2. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektominin amacı, kontinansı korurken prostat kanserinin eradikasyonu sağlamaktır. Sinir koruyucu radikal prostatektomi, lokalize prostat kanserli çoğu erkekte güvenle uygulanabilir. Herhangi bir cT2c veya cT3 veya herhangi bir Gleason skoru> 7 gibi yüksek ekstrakapsüler hastalık riski, olağan kontrendikasyonlar olabilir. Ekstrakapsüler yayılımı öngören harici olarak doğrulanmış bir nomogram, karar vermede yol gösterici olabilir [83]. Multiparametrik prostat MRG, sinir koruyucu yaklaşımın seçilmesinde yardımcı olabilir çünkü iyi bir spesifiteye (0.91;% 95 CI, 0.88-0.93) sahiptir, ancak mikroskopik pT3a aşamalarını saptamak için düşük sensitivite (0.57;% 95 CI, 0.49-0.64) içerir. Ancak radyolog deneyimi büyük önem taşımaktadır. Resmi bir sistematik incelemede vurgulandığı gibi, bir cerrahi yaklaşımın bir diğerinden (açık, laparoskopik veya robotik) daha üstün olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Robot yar-

dımlı prostatektomi, önemli yöntemsel belirsizlik olmasına rağmen, laparoskopik prostatektomiye kıyasla daha düşük perioperatif morbidite ve düşük pozitif marj oranı ile ilişkilidir. Kansere ilişkili kontinansa veya erektil disfonksiyon sonuçlarında bir farklılık yoktur [84].

Düşük Riskli Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi önerme kararı klinik progresyona, yan etkilere ve sağkalıma dayanmalıdır. Lenf nodu diseksiyonu gerekli değildir.

Orta Riskli Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi

İskandinav Prostat Kanseri Grubu Çalışması Sayı 4' ten elde edilen veriler, aktif izleme kıyasla RP faydasını vurgulamaktadır. Bu hastalarda pozitif lenf nodlarına sahip olma riski %3.7–20.1'dir [85]. Eğer lenf nodu pozitifliği için tahmini risk % 5' i geçerse, genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır [86].

Yüksek Riskli ve Lokal İleri Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi

Yüksek riskli ve lokal ilerlemiş prostat kanseri olan hastalarda artmış PSA düzeyi, sekonder tedavi ihtiyacı, metastatik progresyon ve prostat kanserinden ölüm riski vardır. Çevre dokulara fiks olmaması ve üretral sfinktere invaze olmaması şartıyla, genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu ile kombine edilen RP, multimodal bir yaklaşımda makul bir ilk adımdır. Lenf nodu pozitifliği için tahmini risk % 15–40' tır [86]. Multimodal yaklaşımla tedavi edilen hastalarda her bir yüksek risk faktörü ile ilgili olarak, Gleason skoru 8–10 olan prostat sınırlı lezyon, RP sonrası iyi bir prognoza sahiptir. Ek olarak, TRUS eşliğinde biyopsi sonucu ile operasyon spesmeni patoloji sonucu arasında Gleason skoru açısından sık sık farklılık olduğu görülmüştür [87]. Organa sınırlı Gleason skoru 8-10 hastalarda RP sonrası 10 ve 15 yıllık izlemde, kansere özgü sağkalım sırasıyla %88 ve %66'ya kadar çıkmaktadır [88]. PSA> 20 ng / ml olduğunda, 10 ve 15 yıllık takipte kansere özgü sağkalım, sırasıyla % 83 ve % 91 ile % 71 ve % 85 arasında değişmektedir [89]. cT3N0 PCa evresi için, özellikle artan lenf nodu metastazları ve / veya uzak nüks riski nedeniyle RP yapma cesareti kırılmıştır. Retrospektif vaka serilerinde, 10 ve 15 yılda kansere

özgü sağkalımı sırasıyla %85 ile %92 ve %62 ile %84 arasında, 10 yıllık genel sağkalım ise %76 ile %77 arasındadır [90]. Bu yüksek riskli grubun genel heterojenliği, multimodal bir yaklaşımda radikal prostatektomi ile tedavi edilen 1360 yüksek riskli hastadan oluşan geniş retrospektif çok merkezli bir kohort çalışması tarafından vurgulanmıştır [90]. 10 yılda, %91.3 kansere özgü sağkalım gözlenmiştir. Kansere özgü sağkalım, sadece bir risk faktörü (yani GS> 7, cT2'den yüksek veya PSA> 20 ng / ml) olanlarda % 95, cT3-4 ve PSA> 20 ng/ml olanlarda %88' dir. Üç risk faktörü varsa % 79'a düşmüştür.

Radikal Prostatektomi Yan Etkiler

Radikal prostatektomi sonrası postoperatif inkontinans ve erektil disfonksiyon (ED) sık görülen problemlerdir. Retropubik yaklaşımın %80-97'sine kıyasla, robotik bir prosedür uygulandığında, %89 ile %100 arasında bir genel kontinans oranı ile açık cerrahi yaklaşıma göre önemli bir fark yoktur [91]. Yakın zamanda 14 merkezde tedavi edilen hastaların prospektif kontrollü randomize olmayan bir çalışması yayımlanmıştır. Robotik cerrahiden 12 ay sonra, % 21.3'ü inkontinansa sahip iken, açık retropubik yaklaşımda bu oran % 20.2' dir. Erektil disfonksiyon, robotik prosedür sonrası % 70.4, açık retropubik yaklaşımdan sonra ise %74.7 dir [92].

2.10.3. Radyoterapi

Doz artırılmış yoğunluk modülasyonlu radyasyon tedavisi (IMRT), eksternal radyasyon tedavisi için altın standarttır [93]. Bununla birlikte, teknik ne olursa olsun ve ne derece sofistike olursa olsun, kalite güvencesi, RT' nin planlanması ve sunulmasında önemli bir rol oynar. Randomize kontrollü çalışmalar, dozu 74–80 Gy aralığına yükseltmenin 5 yıllık biyokimyasal sağkalımda anlamlı bir iyileşmeye yol açtığını göstermiştir [94-97]. Orta veya yüksek riskli prostat kanserli erkeklerde, toplam 42481 hastayı kapsayan randomize olmayan retrospektif çalışmada genel bir sağkalım yararını destekleyen kanıtlar da vardır [98].

Düşük Risk Prostat Kanserinde Radyoterapi

Androjen blokaj tedavisi olmadan doz artırılmış IMRT (74-78 Gy) teklif edilmelidir.

Orta Riskli Prostat Kanserinde Radyoterapi

Androjen blokaj tedavisi için uygun olan hastalara kısa süreli androjen blokaj tedavisi (4-6 ay) ile kombine, doz arttırılmış IMRT (76-78 Gy) verilebilir [99]. Androjen yoksunluğu tedavisi için uygun olmayan (örneğin, eşlik eden hastalıklar nedeniyle) veya androjen yoksunluğunu tedavisini reddeden (örneğin cinsel fonksiyonları korumak için) hastalar için önerilen tedavi, 76-80 Gy'lik bir dozda IMRT veya IMRT ve brakiterapi kombinasyonudur.

Lokalize Yüksek Riskli Prostat Kanserinde Radyoterapi

Tedavi sonrası yüksek relaps riski, genellikle 2 ile 3 yıl arasında olmak üzere uzun süreli androjen blokaj tedavisi dahil olmak üzere doz artmış IMRT'den oluşan bir kombine modalite yaklaşımının kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. Androjen blokaj tedavisinin süresi, hastanın performans durumunu, komorbiditelerini ve zayıf prognostik faktörlerin sayısını hesaba katmak zorundadır.

Lokal İleri Evre Yüksek Riskli Prostat Kanserinde (T3-4 N0 M0) Radyoterapi

T3-4 N0 M0 lokal ileri evre prostat kanseri için tedavi standardı, daha iyi genel sağkalım ile sonuçlandığından, en az 2 ila 3 yıl süreyle uzun süreli androjen blokaj tedavisi ile birlikte IMRT'dir [100-102]. Kombinasyon, radyoterapi veya androjen blokaj tedavisi monoterapisinden açıkça daha iyidir [103]. Hem yüksek riskli lokalize hem de yüksek riskli lokal ileri prostat kanserinde, dosetaksel ile bir ön kombinasyon 9 yıllık relapsız sağkalımı iyileştirir [104].

Lenf Nodunda Radyoterapi

Randomize kontrollü çalışmalarda, N0 yüksek riskli prostat kanserli erkekler, profilaktik pelvik nodal ışınlamasından (46-50 Gy) fayda görememiştir [105]. cN1 veya pN1 olan erkeklerde radyoterapinin tek başına sonuçları kötüdür ve bu hastalar, STAMPEDE çalışmasının gösterdiği gibi, radyoterapi ve uzun süreli androjen blokaj tedavisi almalıdır [106].

Radikal Prostatektomi Sonrası Radyoterapi

Ekstrakapsüler invazyon ve pozitif cerrahi sınır, lokal nüks ve progresyon riskiyle ilişkilidir. Adjuvan radyoterapi, üç randomize kontrollü çalışmada, biyokimyasal progresyonsuz sağkalım ile olumlu anlamda ilişkili bulunmuştur [107-109].

2.10.4. Brakiterapi

Düşük doz brakiterapide, prostat içine implante edilen, kalıcı, radyoaktif çekirdekler kullanılır ve brakiterapi düşük riskli hastalığı olan ve orta riskli hastalığı olan (düşük hacimli GS 3 + 4), 50 cm³' ten daha az prostat hacmine sahip ve IPSS 12' den az olan seçilmiş vakalar için bir seçenektir [110]. 10 yılda %85'e kadar relapsız sağkalım gösterilmektedir [111]. Brakiterapi, yüksek riskli hastalarda eksternal radyoterapi ile birlikte kullanılabilir. Düşük etkili tedavi modalitesi olarak görülse de, bazı hastalar implantasyon sonrası idrar retansiyonu (% 1.5-22), prostatın transüretal rezeksiyon (TURP) (% 8.7) ve inkontinans gibi önemli idrar komplikasyonları yaşamaktadırlar (0 -19%) [112]. Yüksek dozlu brakiterapi, tek veya çoklu fraksiyonlarda verilebilir ve genellikle orta veya yüksek riskli prostat kanserinde doz artırma yöntemi olarak en az 45 Gy'lık eksternal radyoterapi ile kombine edilir. Yaşam kalitesi değişiklikleri yüksek doz eksternal radyoterapi monoterapisine benzerdir [113]. Düşük doz toksisitesi ve yüksek biyokimyasal kontrol oranları ile az sayıda merkezde monoterapi olarak yüksek doz brakiterapiye öncülük edilmiştir, ancak şu anda güncel verilere göre brakiterapi optimal tedavi planında mevcut değildir [114].

2.11. TEDAVİDEN SONRA NÜKS TANISI VE TEDAVİSİ

Hastaları PSA değeri ile takip eden hekimler, metastatik hastalığı ve ölümü geciktirmeye çalışırken, hastanın yaşam kalitesini etkilememek adına hastalığın aşırı tedavisinden kaçınmak için zor kararlar alır. Bu hastalara yönelik tedavi önerilerinin, multidisipliner bir ekiple tartışıldıktan sonra verilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Nüks Tanımı

Radikal prostatektominin ardından biyokimyasal nüks art arda iki PSA değeri > 0.2 ng/ml ile tanımlanır[115]. Radikal prostatektomiyle karşılaştırıldığında radyoterapi-den sonra PSA seviyesi yavaşça düşmektedir. Tedavi sonrası herhangi bir PSA değerinin < 0.5 ng/mL olması, radyoterapiden sonra olumlu bir sonuçla ilişkilidir [116]. Ancak radyoterapi ve radikal prostatektomi için de, 3 aydan daha kısa PSA iki katına çıkma süresi, evrenin T3b veya daha yüksek olması, Gleason skoru 8–10 ve biyokimyasal nüks süresinin 3 yıldan daha kısa sürede meydana gelmesi, prostat kanserinden ölme riski olan ve yüksek metastaz riski taşıyan bir alt grubu temsil etmektedir [117-119].

Evreleme

Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü olan erkeklerde, PSA seviyesi < 7 ng/ml ise pozitif bir kemik taraması olasılığı $< 5\%$ 'dir [120]. Sonuç olarak, kemik taraması ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksü olup, yüksek PSA (> 10 ng/ml) veya yüksek PSA kinetiği (PSA DT < 6 ay) olan ve kemik metastazı klinik bulguları olan hastalar için düşünülmelidir [120]. PSA seviyesi < 1 ng/ml olduğunda duyarlılığı düşük olmasına rağmen, özellikle PSA ikileme zamanı 6 aydan daha kısa olduğunda, radikal prostatektomi sonrası kurtarma tedavisi için hastaların evrelemesinde ^{68}Ga -PSMA PET/BT yararlı olabilir [121]. Radikal prostatektomi sonrası radyoterapi verilmesi, genellikle görüntüleme yapmadan biyokimyasal rekürrens temelinde belirlenir ve verilir. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG), lokal nükslerin saptanmasında mükemmel sonuçlar vermiştir ve biyopsi hedeflemesi ve lokal kurtarma tedavisinin yönlendirilmesinde kullanılabilir. Lokal nüks saptaması da kolin ve asetat PET / BT ile yapılabilir [122, 123].

Radikal Prostatektomi Sonrası PSA Nüksünde Yönetim

Erken kurtarma radyoterapisi radikal prostatektomi sonrası PSA değeri artan hastalar için tedavi olanağı sağlar. Tedavi öncesi PSA değeri 0.5 ng/ml'den yüksek olan hastaların %60'ından fazlasında, tedavi sonrası PSA değeri ölçülemeyecek değerlere düşer ve hastalara %80 oranında 5 yıllık progresyonsuz sağkalım şans sağlar [124].

Androjen blokaj tedavisinin radyoterapiye eklenmesi, retrospektif serilerde yüksek riskli tümörler için 5 yıl progresyonsuz sağkalım açısından yarar sağlar. Radyoterapiye 2 yıllık bikalutamid ilavesi, spesifik sağkalım ve genel sağkalıma katkı sağlar [125-127]. Büyük bir retrospektif vaka eşleştirme çalışması, erken salvage radyoterapisine karşı adjuvan radyoterapiyi değerlendirmiştir ve sadece pT3N0 hastalarını içermektedir (çalışmada androjen blokaj tedavisi hariç tutulmuştur). Gözlemi olan 500 hastanın 390'ında erken salvage radyoterapisi ile adjuvan radyoterapi alan hastalar karşılaştırılmıştır. Cerrahiden 2 ve 5 yıl sonra, hastalığa ait kanıt yokluğu oranları erken salvage radyoterapisi için sırasıyla %93 ve %78, adjuvan radyoterapi için sırasıyla % 93 ve %82' dir. Alt grup analizleri, iki yaklaşım için önemli farklılıklar vermemiştir. Erken kurtarma radyoterapisinin prostat kanseri kontrolünü bozmadığı, ancak adjuvan radyoterapide önemli bir sorun olan aşırı tedaviyi azaltmaya yardımcı olduğu sonucuna varılmıştır [128].

Radyoterapi Sonrası PSA Nüksünde Yönetim

Salvage radikal prostatektomisinin lokal kontrolü sağlama olasılığı yüksektir. Son zamanlardaki sistematik bir derlemede, salvage radikal prostatektomisinin, sırasıyla % 47 ile % 82 ve % 28 ile % 53 arasında değişen 5 ve 10 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım tahminleri sağladığı gösterilmiştir [129]. 10 yıllık kansere özgü sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla % 70 ile % 83 ve % 54 ile % 89 arasında değişmiştir. Radikal prostatektomi, artmış morbidite (anastomoz striktür oranı %30, rektal yaralanma %2) ,yüksek inkontinans oranı ve erektil disfonksiyon ile ilişkilidir [130]. Radikal prostatektomi sadece düşük komorbiditesi olan, en az 10 yıllık yaşam beklentisi olan, salvage radikal prostatektomi öncesi PSA düzeyi <10 ng/ml ve biyopsi Gleason skoru 7 ve 7'den küçük olan, salvage radikal prostatektomi öncesi lenf nodu tutulumu olmayan hastalar için düşünülmelidir. Prostata salvage kriyoablasyonunun yapılması, radikal prostatektomiye bir alternatifi olarak önerilmiştir. Radyoterapi sonrası nüks eden kanser için kriyoablasyonun gözden geçirilmesinde 5 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım tahminleri % 50 ile % 70 arasında değişmektedir. PSA seviyesi <10 ng/ml olduğunda yapılan bir salvage kriyoablasyonda, hastaların yaklaşık % 50'sinde iyi bir yanıt elde edilebilir [131]. Primer lokalize prostat kanseri ve histolojik olarak kanıtlanmış lokal rekürrens prostat kanserinde

dikkatle seçilmiş hastalar için yüksek doz veya düşük doz brakiterapi kabul edilebilir bir toksisite profiline sahip bir başka kurtarma seçeneğidir [132]. Elli iki hasta, 9 yıl boyunca yüksek doz brakiterapi ile Scripps Klinik'te tedavi edilmiştir [132]. 60 aylık medyan takiplerinde 5 yıllık biyokimyasal kontrol oranı % 51'dir ve sadece % 2 hastada genitoüriner toksisite bildirilmiştir. Karşılaştırılabilir sonuçlar Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde 42 hastada faz 2 çalışmasından gelmiştir [133].

2.12. SİSTEMİK HASTALIK KONTROLÜ

Metastatik lokalize olmayan prostat kanseri olan ve küratif tedaviye uygun olmayan hastalarda, sadece semptom palyasyonu gerektiren hastalarda androjen blokaj tedavisi kullanılmalıdır. Asemptomatik lokal ileri evre T3-4 hastalığı veya tedavi sonrası biyokimyasal nüksü olan erkeklerde, androjen blokaj tedavisi PSA> 50 ng/ml ve PSA doubling time 12 aydan az olan hastalara fayda sağlayabilir, ancak rutin kullanımdan kaçınılmalıdır [134, 135]. Semptomatik metastatik hastalarda hemen tedavi şarttır; bununla birlikte, yüksek kaliteli çalışmaların olmaması nedeniyle asemptomatik metastatik hastalarla ilgili tartışmalar sürmektedir. Hastanın semptomatik metastaz geliştirdiği dönemde başlanan androjen blokaj tedavisinin en uygun maliyetli tedavi olduğu gösterilmiştir [136].

Hormonal Tedavi

Luteinizan Hormon Salıcı Hormon (LHRH): Agonist ve Antagonistler

Cerrahi kastrasyon, androjen yoksunluk tedavisi için altın standart olarak kabul edilir. Mevcut yöntemler, cerrahi kastrasyon sonrası ortalama testosteron seviyesinin 15 ng/dl olduğunu ve testosteron seviyelerinin 20 ng/dl'nin altında olmasının, 20 ve 50 ng/dl arasında bir düzeyde olmasına kıyasla tedavi yanıtı açısından daha iyi olduğunu göstermiştir [137, 138]. LHRH agonistleri, hormonal tedavinin standardı olarak cerrahi kastrasyonun yerini almıştır. Çünkü bu ajanlar tersine çevrilebilirlik potansiyeline sahiptir, orşiektomiye göre fiziksel ve psikolojik yan etkiden uzaktır ve benzer onkolojik etkiye sahiptir. Dietilstilbestrolden ise gözlemlenenden daha düşük bir kardiyotoksisite riskine sahiptirler [139]. LHRH antagonistleri de mevcut- tur. LHRH reseptörlerine hızlı ve rekabetçi bir şekilde bağlanırlar ve semptoma-

tik lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalığı olan hastalar için özellikle önemli olabilen, agonistler ile görülen "alevlenme fenomeni" (testosteron düzeyinde artış ve kemik ağrısı, akut mesane çıkım obstrüksiyonu, obstrüksiyona bağlı böbrek yetmezliği, spinal kord kompresyonu ve artmış hiperkoagülasyona bağlı ölümcül kardiyovasküler komplikasyonlar) olmaksızın luteinize edici hormon, folikül uyarıcı hormon ve testosteron seviyelerinde hızlı bir azalmaya yol açarlar. Ek olarak, aylık leuprorelin ile karşılaştırıldığında daha iyi progresyonsuz sağkalıma işaret eden genişletilmiş bir takip çalışması yayınlanmıştır. Bununla birlikte, LHRH agonistleri üzerindeki kesin üstünlük kanıtlanmaya devam etmektedir ve uzun etkili depo formülasyonunun eksikliği onları daha az pratik hale getirmektedir [140].

Antiandrojenler

Nonsteroidal antiandrojenler testosteron sekresyonunu baskılamazlar, ancak LHRH agonistleri ile ilişkili başlangıç testosteron dalgalanmasının klinik etkilerini iyileştirmek için yaygın olarak kullanılırlar [141]. Farmakolojik yan etkiler ajanlar arasında farklılık gösterir; bikalutamid, florit ve nilütamidden daha uygun güvenlik ve tolerabilite profili gösterir [142]. Her üç ajan da karaciğer toksisitesi (bazen ölümcül) için ortak bir potansiyele sahiptir ve karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir. Monoterapi olarak kullanıldığında, libido ve genel fiziksel performansın korunduğu iddia edilir [143]. Genel olarak, bikalutamid ile kemik mineral yoğunluğu korunur, ancak nonsteroidal antiandrojen monoterapisi ve kastrasyonu (medikal veya cerrahi) karşılaştıran Cochrane sistematik bir derleme, nonsteroidal antiandrojenlerin genel sağkalım, klinik progresyon ve tedavi açısından daha az etkili olduğunu düşünmüştür ve başarısızlık ve yan etkilerden dolayı tedavi kesilmesi daha yaygın olduğunu belirtmiştir. LHRH agonistleri ile kombinasyon halinde antiandrojenlerin kullanıldığı sistematik incelemede, nonsteroidal antiandrojen kullanılan kombine androjen blokajının, monoterapiye (cerrahi kastrasyon LHRH agonistleri) karşı küçük bir sağkalım avantajı (<% 5) sağladığı görülmüştür [144].

Üç büyük randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Tüm çalışmalar, tek başına androjen blokaj tedavisi ile, androjen blokaj terapisi ve dosetaksel kombinasyonunu karşılaştırmıştır. (75 mg/m², androjen blokaj tedavisi başlangıcından itibaren 3 ay boyunca 3 haftada bir). Her üç çalışmanın birincil amacı genel sağkalım idi. GETUG 15 çalışmasında, tüm hastalar primer veya birincil tedaviden sonra yeni tanı konmuş M1 prostat kanserine sahipti [145]. CHAARTED çalışmasında aynı katılım kriterleri uygulanmıştır; yüksek hastalık derecesi, omurga ve pelvis dışında en az bir adet olmak üzere, visseral metastaz veya dört veya daha fazla kemik metastazı varlığı olarak tanımlandı [146]. Üçüncüsü olan olan STAMPEDE ise, 1184 hastayı içeren çok aşamalı, çok kollu bir çalışmadır [147]. Deneysel kollardan biri, dosetaksel (n = 593) ile kombine edilen androjen blokaj tedavisi idi ve diğeri ise dosetaksel ve zoledronik asitle kombine edilen androjen blokaj tedavisi idi (n = 593). Çalışmaya M1 veya N1 hastalar dahil edildi veya şu olumsuz kriterlerin en az ikisine sahipti: T3 / 4, PSA $\geq$ 40 ng/ml veya Gleason 8–10. Ek olarak, lokal tedaviden sonra relaps olan hastalar, aşağıdaki kriterlerden birine sahiplerse dahil edildi: PSA doubling time <6 ay olan PSA $\geq$ 4ng / ml, PSA $\geq$ 20 ng/ml, N1 veya M1. Üç çalışmada toksisite, esas olarak yaklaşık % 12-15 oranında derece 3-4 nötropeni ve % 6-12 oranında derece 3-4 febril nötropeni ile hematolojik idi. Zoledronik asit sağkalıma katkı konusunda bir kanıt göstermedi ve bu popülasyon için standart bakımın bir parçası olmamalıdır. Uzun süreli hormon tedavisinin başlangıcında verilen dosetaksel kemoterapisi, sağkalımın daha iyi olduğunu kanıtlamıştır. Bu verilere dayanarak, androjen blokaj tedavisi ile kombine edilmiş dosetaksel, hastaların uygun olmaları koşuluyla, ilk sunumda metastaz ile başvuran erkekler için yeni bir standart olarak düşünülmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı almış, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 2015-2018 seneleri arasında ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkiki yapılan 1200 hastanın verileri hastane veri sisteminden retrospektif olarak tarandı. Tetkik sonuçları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp ve Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerince yorumlandı. Tetkik sonuçlarını karşılaştırmak amaçlı, maksimum 120 gün süre içinde hem ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve Tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) ile ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve Pelvik MRG tetkiki yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. İki tetkik arasında yeni bir tedaviye başlanmış ya da tedavisi değiştirilmiş hastalar çalışma dışı tutuldu. ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile pelvik MRG karşılaştırılırken, lenf nodu metastazı ve kemik metastazı ayrı gruplar altında değerlendirildi ve ayrı olarak not edilerek karşılaştırıldı. Lenf nodu metastazı ve kemik metastazı karşılaştırılırken metastaz sayısına bakılmaksızın metastaz var ya da yok şeklinde not edildi. İki tetkik arasında geçen süre 120 günden fazla olan, iki tetkik arasında aldığı tedavisi değiştirilmiş veya tedaviye yeni başlamış hastalar çalışma dışı tutulduğunda TVKS grubunda 70 hasta, pelvik MRG grubunda ise 63 hasta çalışmamız kapsamına alındı. Bu hastaların tetkikler sonrasında aldıkları tedavilerle birlikte minimum 6 aylık, maksimum 48 aylık PSA takiplerini de not ederek, hangi tetkikin metastazı tahmin etmede daha etkili olduğunu ve yanlış pozitiflik oranlarını anlamak hedefimiz oldu. Takiplerde PSA nüksü 2018 Avrupa Üroloji Kılavuzu'na göre değerlendirildi. Kılavuza göre radyoterapi sonrası PSA > 2 ng/ml olması en güvenilir nüks kriteri olduğu, radyoterapi sonrası PSA'nın 0.5 ng/ml 'nin altına düşmesi halinde tedavinin başarılı kabul edilebileceği belirtilmektedir. RP sonrası biyokimyasal nüks PSA değerinin 0.2 ng/ml'den yüksek olmasıdır. Çalışmada, tedavi olarak RP yapılmış hastalarda nüks cut-off değeri 0.2 ng/ml alınırken, radyoterapi ya da hormonoterapi alan hastalarda 0.5 ng/ml olarak alındı. Ayrıca TVKS ile ^{68}Ga -PSMA PET/BT karşılaştırılırken, kemik metastazı lokalizasyonları ve sayıları da kaydedildi. ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkikinde kemik metastazı negatif olarak yorumlanıp, TVKS' de kemik metastazı açısından şüpheli bulunan ve tedavi sonrası PSA takiplerinde nüksü bulunmayan hastaların TVKS sonuçlarındaki şüpheli odaklar yanlış pozitif olarak gruplandırıldı ve oranları not edildi. Pelvik MRG ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkiki radikal prostat-

ektomi öncesi yapılan hastalardaki preoperatif lenf nodu durumu, postoperatif spesmen patolojisi ile karşılaştırıldı ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve MRG'nin lenf nodu metastazını saptamasındaki başarısı araştırıldı. Ayrıca ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkiki yapılan hastalarda, ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkiki ile görebileceğimiz fakat rutinde kullandığımız pelvik MRG ve TVKS ile değerlendiremeyeceğimiz; pelvik bölge ve kemik metastazı harici metastaz odakları tespit edilerek, ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin bize ne denli farklı bulgular verebileceği araştırıldı.

3.1. GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Ga-68 İşaretli Bileşikler ile PET Görüntüleme

Radyofarmasötik Hazırlığı: $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Jeneratöründen 0.1 M HCl asit, TiO_2 kolondan geçirilerek $^{68}\text{GaCl}_4^+$ bileşiği elde edilir. Elde edilen $^{68}\text{GaCl}_4^+$ bileşiği çeşitli kimyasallar ile işleminden geçirilerek hastaya vermeye uygun duruma gelir.

Hasta Hazırlığı: Açlık gerektirmeyen bir tetkiktir. İntravenöz yolu ile hastaya 3-5 mCi (yetişkin dozu) Ga-68 ile işaretli uygun peptit (PSMA / DOTA PEPTIT) enjekte edilir. Enjeksiyon sonrası yaklaşık 1 saat bekleme süresinde hasta, 1,5 litre su içmesi gereklidir.

Görüntüleme: Hasta bilgileri cihaza kaydedildikten sonra cihaza yatırılır. Uygun pozisyon verilerek 8 bed-16 dk tarama yapılır (ortalama bir bed=2 dk). Öncelikle topogram alınır. Baştan femur ortasına kadar ayarlama yapılır. CT başlatılır (yaklaşık 32 sn). Baştan femur ortasına taranır. Femur ortasından başına doğru PET taraması yapılır (yaklaşık 16 dk).

MDP ile Kemik Sintigrafisi

Tc-99m ile işaretli MDP kullanılarak yapılan kemik sintigrafisi, kemiğin kan akımı ve metabolizması gibi önemli fizyolojik bilgilere ulaşma olanağı sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

Radyofarmasötik Hazırlığı: Jeneratörden sağım yapılan Tc-99m radyoaktif, MDP soğuk kiti ile işaretleme yapılarak enjeksiyona hazır hale getirilir.

Hasta Hazırlığı: Açlık gerektirmeyen bir tetkiktir. İntravenöz yolu ile hastaya 20 mCi (yetişkin dozu) Tc-99m ile işaretli MDP enjekte edilir. Enjeksiyon sonrası 2-3 saat bekleme süresinde hasta, 1,5-2 litre su içmesi gereklidir.

Görüntüleme: Klinik endikasyona göre kemik sintigrafisi tek veya çok fazlı olarak uygulanır. Çok fazlı görüntüleme kan akımı, kan havuzu (veya yumuşak doku) ve geç görüntüleme fazlarından oluşur. Kanlanma fazı asıl ilgi alanı üzerinden, radyofarmasötüğün enjeksiyonu esnasında yapılan dinamik görüntülemedir. Kan havuzu fazı, kan akımı fazından hemen sonra 10. dakikaya kadar olan sürede, bir veya daha fazla statik veya tüm vücut görüntülerini içerir. Geç görüntüleme, enjeksiyon sonrası genellikle 2.-5. saatlerde planar ve/veya tomografik olarak yapılır.

Çekim esnasında hastanın hareketsiz yatması gerekmektedir. Genellikle sırt üstü yatar durumdayken görüntüleme yapılır. Lateral kafa görüntülemelerinde aynı taraf kol görüntü alanına girmelidir. Oblik kosta görüntüleri sırtı üstü yatışta kameraya oblik açı verilerek yapılabilir. El, el bileği ve dirsek incelemelerinde ise oturur durumda ilgili alanların doğrudan kolimatör üzerine yerleştirilmesi ile görüntü alınır. Diz, fibula ve ayak görüntülemelerinde ayak başparmakları birbirine yaklaşacak biçimde iç rotasyon yaptırılmalıdır. Ayak kemiklerindeki lezyonların net değerlendirilmesi için lateral, plantar ve dorsal projeksiyonlarda çekim yapılır.

4. BULGULAR

4.1. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ve Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

Histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı konmuş, maksimum 108 gün içinde TKVS ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkiki bulunan 70 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İki tetkik arasındaki ortalama süre 29.6 gün idi (2-108). Hastaların ortalama yaşı 70.7 olup, yaşları 53 ve 92 arasında değişmekteydi. 70 hastadan 58'inin tetkikler esnasındaki PSA değerleri verilerine ulaşıldı ve ortalama PSA değeri 25.60 ng/ml idi. 70 hastanın Gleason skorlarına bakıldığında yalnızca 14 hastanın patoloji verilerine ulaşamadı. 26 hasta Gleason grup 1, 6 hasta Gleason grup 2, 7 hasta Gleason grup 3, 8 hasta Gleason grup 4 ve 9 hasta Gleason grup 5 idi.

Gleason grup	Hasta sayısı	Yüzde (%)
1	26	%37.1
2	6	%8.6
3	7	%10
4	8	%11.4
5	9	%12.9
Bilinmiyor	14	%20
Toplam	70	%100

Tablo 4. TVKS ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkiki yapılan hastaların Gleason grup sınıflandırması

70 hastanın 33'ünde her iki tetkikte de kemik metastazı pozitif ya da her iki tetkikte de kemik metastazı negatif şeklinde aynı sonuç, 37 'sinde ise kemik metastazı açısından farklı sonuç mevcuttu.

37 hastadan; 2 hastada ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT' de kemik metastazı pozitif iken; TVKS'de metastaz negatifti (Grup A). 37 hastadan; 35 hastada ise ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT' de kemik metastazı pozitifken; TVKS bu hastaları metastaz açısından şüpheli olarak değerlendirdi (Grup B).

	TVKS (+)	TVKS (-)	TKVS (?)	P*
Ga68-PET/PSMA Kemik Metastazı (+)	14 (87,5)	2 (12,5) (Grup A)	0 (%0)	0,121
Ga68-PET/PSMA Kemik Metastazı (-)	0 (%0)	19 (35,2)	35 (64,8) (Grup B)	

Tablo 5. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ve TKVS kemik metastazı sonuçlarının karşılaştırılması.

*Fisher kesinlik testi kullanılmıştır.

"(+): Kemik metastazı pozitif, (?): Kemik metastazı şüpheli,(-): Kemik metastazı negatif"

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile kemik metastazı negatif 35 hasta, TVKS ile kemik metastazı açısından şüpheli saptanırken, 19 hastada iki tetkikte de kemik metastazı saptanamamıştır. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.121).

A grubundaki 1 hasta Gleason grup 5 iken, diğer hasta Gleason grup 1 idi.

B grubundaki 35 hastanın Gleason skorlarına bakıldığında;

Gleason grup	Hasta sayısı	Yüzde (%)
1	16	%45.7
2	1	%2.9
3	2	%5.7
4	4	%11.4
5	2	%5.7
Bilinmiyor	10	%28.6
Toplam	35	%100

Tablo 6. B grubundaki hastaların Gleason grup sınıflandırması

B grubundaki 35 hastanın tedavi sonrası (Radikal prostatektomi, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi'den birisi ya da kombinasyonu) en az 6 ay en fazla 48 aylık PSA takipleri kaydedildi.

On hastanın PSA verilerine ulaşılamadı. Geriye kalan 25 hastanın 23'ünün takibinde PSA nüksü olmaz iken, sadece 2'sinde PSA nüksü görüldü.

PSA Nüksü Görülen Hastalar

Hasta -1-

PSA nüksü görülen iki hastadan birinin PSA değeri 12 ng/ml iken ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ve TVKS yapılmış, TVKS "9.kotta metastaz açısından şüpheli bulgular" yorumu yaparken ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT "metastaz yoktur" olarak raporlanmıştı. Hastaya tetkikler sonucunda tedavi olarak robotik radikal prostatektomi uygulanmış ve spesmen patolojisi prostat iğne biyopsisi sonucu ile korele olarak Gleason grup 1 olarak tespit edilmiş, fakat cerrahi sınırdaki tümör varlığı izlenmişti. Post operatif üçüncü ay PSA değeri 0.9 ng/ml olan hastaya ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT yapılmış, fakat tutulum ve metastaz izlenmemişti. Tedavisiz takip edilen hastanın post operatif ikinci senesinde PSA değeri 1.9 ng/ml iken ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkiki yapılmış ve yine patolojik tutulum ve metastaz izlenmemişti. Post operatif 3. yılda PSA değerinin 3.65 ng/ml olması üzerine yapılan ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkikinde kemik metastazı izlenmezken, sol seminal vezikül invazyonu görülmüş, aynı tarihlerde yapılan pelvik MRG sonucunda da seminal vezikül metastazı doğrulanmıştı. Tetkikler sonucunda radyoterapi başlanan hastanın günümüz PSA değeri 0.01 ng/ml olarak takip edilmektedir.

Hasta -2-

PSA nüksü görülen diğer hastanın TURP sonrası Gleason grup 1 olarak prostat kanseri tanısı aldığı ve PSA değeri 2 ng/ml iken açık radikal prostatektomi yapıldığı görüldü. Ameliyat patolojisi Gleason grup 3 idi ve seminal vezikül invazyonu vardı. (cerrahi sınır negatifti). Post operatif 6.ayda görülen PSA değeri 1.59 ng/ml olması üzerine yapılan TVKS "sol pubik kemik, sakrum, sol sakroiliak eklemden metastaz açısından şüpheli bulgular" olarak yorumlanırken ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkikinde "metastaz yok" şeklinde raporlanmıştı. Hastanın PSA değerleri progresif olarak arttığı ve post op 1. yılda 8.36 ng/ml olduğu görüldü. Bu değerle yapılan yeni TVKS "sol pubik kemik ve sakrumda metastaz açısından şüpheli bulgular" olarak

yorumlanan hastaya leuprolid asetat ve siproteron asetat tedavisi başlanmış ve bu tedavinin 3 ay sonrasında bakılan PSA değerinin 0.5 ng/ml olduğu görüldü. PSA değeri 0.5 ng/ml iken yapılan yeni ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ‘‘L4 vertebra, sakrum orta hat ve sol pubik kemikte metastaz açısından şüpheli tutulumlar’’ olarak raporlanmış ve mevcut tedaviye devam edilmiş olduğu görüldü. Hastanın kayıtlı en son PSA değeri post operatif 3. yılında mevcuttu ve progresyon göstererek 1.66 ng/ml'e yükselmişti.

Kemik Metastazı Lokalizasyonlarının İncelenmesi

Yetmiş hastanın 14'ünde her 2 tetkikte de kemik metastazı olduğu görüldü. Kemik metastazlarının vücutta lokalizasyonu karşılaştırıldığında; 3 hastada aynı lokalizasyonda, 11 hastada farklı lokalizasyonda kemik metastazı olduğu görüldü. Sadece ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT' nin daha fazla metastaz lokalizasyonu belirttiği hasta sayısı 3 olup, sadece TVKS'nin daha fazla metastaz lokalizasyonu belirttiği hasta sayısı 5, her iki tetkikin de kendilerince farklı lokalizasyon belirttiği, ortak lokalizasyon göstermediği hasta sayısı ise 3'tür.

TVKS'deki Yanlış Pozitif Metastazların Lokalizasyon İncelemesi

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkiki kemik metastazını tespit etmede standart kabul edilir ise; B grubundaki 35 hastada TVKS'nin metastaz açısından şüpheli bulduğu yanlış pozitif lokalizasyonlarına bakıldığında dağılım; vertebra metastazı 19 (%44.18) hastada, kot metastazı 9 hastada, pelvik kemiklere metastaz 8 hastada, başka odaklara metastaz 7 hastada idi.

Histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı konmuş, maksimum 110 gün içinde Pelvik MRG ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkiki bulunan 63 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İki tetkik arasındaki ortalama süre 36.3 gündü (1-110). Hastaların ortalama yaşı 68.6 olup, yaşları 43 ve 84 arasında değişmekteydi. Altmış üç hastadan 60'ının tetkikler esnasındaki PSA değerlerine ulaşıldı ve ortalama PSA değeri 15.22 ng/ml idi. Gleason skorlarına bakıldığında, 13 hastanın patoloji verilerine ulaşılamadı. On altı hasta Gleason grup 1, 11 hasta Gleason grup 2, 7 hasta Gleason grup 3, 11 hasta Gleason grup 4 ve 5 hasta Gleason grup 5 idi.

Gleason grup	Hasta sayısı	Yüzde (%)
1	16	%25.4
2	11	%17.5
3	7	%11.1
4	11	%17.5
5	5	%7.9
Bilinmiyor	13	%20.6
Toplam	63	%100

Tablo 7. Pelvik MR ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkiki yapılan hastaların Gleason grup sınıflandırması

İki tetkik 'pelvik lenf nodu' ve 'kemik metastazı' açısından 2 alt grup olarak karşılaştırıldı. ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve MRG sonuçları karşılaştırıldığında kemik ve lenf nodu açısından toplam 17 hastanın sonucunda farklılık saptandı.

^{68}Ga -PSMA PET/BT ve MRG Lenf Nodu Karşılaştırması

Lenf nodu açısından lenf nodu metastazı var ya da yok şeklinde farklılık görülen hasta sayısı 12 idi. ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı pozitif iken MRG'de lenf nodu metastazı negatif hasta sayısı 8 idi (Grup A). ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkikinde lenf nodu metastazı negatif iken MRG'de lenf nodu metastazı pozitif olan hasta sayısı 4 idi (Grup B).

Gleason grup	Hasta sayısı	Yüzde (%)
--------------	--------------	-----------

1	0	%0
2	2	%25
3	0	%0
4	1	%12.5
5	3	%37.5
Bilinmiyor	2	%25
Toplam	8	%100

Tablo 8. A grubundaki hastaların Gleason grup sınıflandırması

A grubunda tetkikler sonrası PSA takibi olan hasta sayısı 5 idi. Bu hastaların tetkikler esnasındaki PSA değerleri sırası ile 2.7, 0.10, 50, 0.05 ve 5.29 ng/ml idi. Tetkikler sonrası sırası ile verilen tedavi kararları TURP ve kabazitaksel, takip, leuprolid asetat ve siproteron asetat, takip ve radyoterapi idi. Tüm hastalarda tedavi sonrası PSA yanıtı görüldü. Fakat uzun süreli PSA takiplerine bakıldığında TURP yapıp tek doz kabazitaksel alan hastanın PSA değeri 10 ng/ml 'ye kadar progresif olarak arttı, diğer hastalarda ise PSA nüksü görülmedi.

Grup A	Tetkik anında PSA	Gleason grup	Tetkik sonrası tedavi	Uzun süreli PSA takibi
1	2.7	5	TURP + Kemoterapi *	PSA>10 ng/ml progrese
2	0,10	?	Takip	PSA:0.01 ng/ml olarak takipte (PSA stabil)
3	50	2	Androjen blokaj tedavisi**	PSA:0.55 ng/ml ile takipte (PSA stabil)
4	0.05	4 (Cerrahi sınır pozitif)	Takip	PSA:0.01 ng/ml olarak takipte (PSA stabil)
5	5.29	4	Radyoterapi	PSA:0.01 ng/ml olarak takipte (PSA stabil)

*Tek doz kabazitaksel **Leuprolid asetat ve siproteron asetat

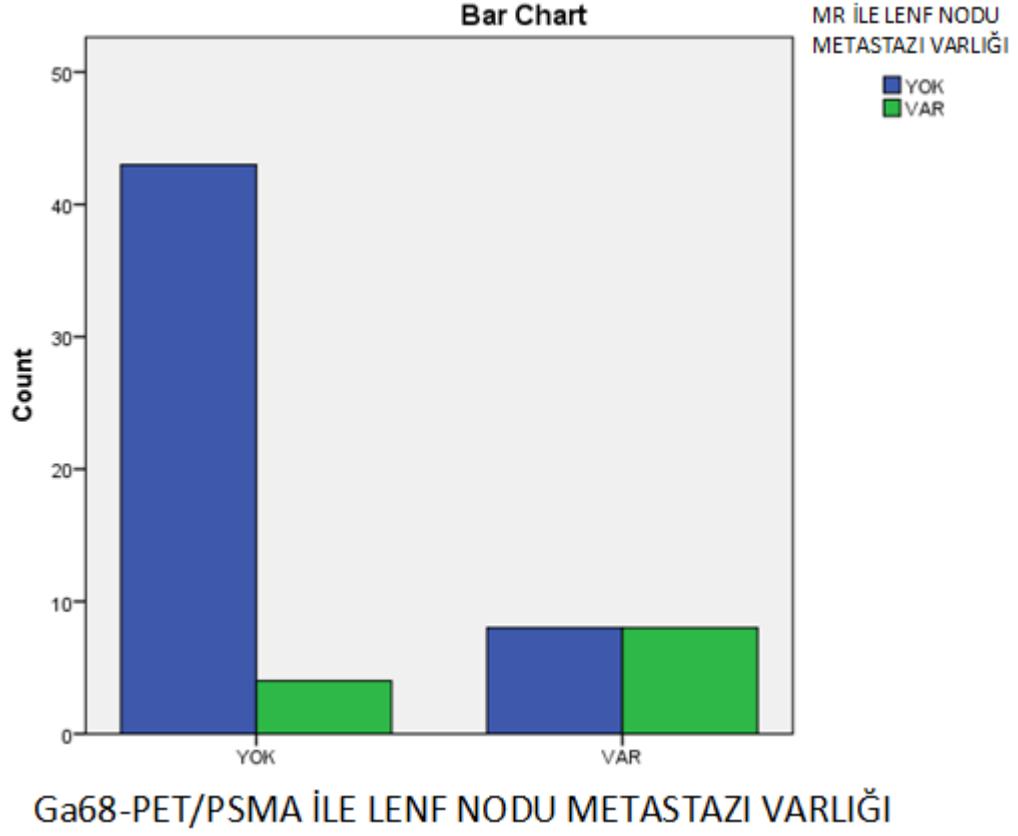
Tablo 9. A grubundaki hastaların detaylı bilgileri

B grubunda tetkikler sonrasında PSA takibi olan hasta sayısı 2 idi. Hastalardan birinin PSA değeri 3.43 ng/ml idi ve tetkik sonrası tedavi olarak radyoterapi verildi. Kısa süreli PSA yanıtı alınan hastanın PSA değerleri 4.1 ng/ml'ye kadar progresyon gösterdi. Sonraki takiplerde PSA 0.8 ng/ml iken yapılan yeni ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT 'de multipl kemik metastazı saptanmış, fakat yine lenf nodu metastazı saptanmamıştı. Diğer hastanın tetkik esnasında PSA değeri 16 ng/ml ve Gleason grup 1 idi ve tetkikler sonucunda radyoterapi ve hormonoterapi verildi. Uzun süreli PSA takibinde PSA 0.01 ng/ml ile takip edilmekteydi.

	⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT				P*
	LN metastazı (-)		LN metastazı (+)		
	Sayı	%	Sayı	%	0,001
MRG LN metastazı (-)	43	84,3	8	15,7	
MRG LN metastazı (+)	4	33,3	8	66,7	

Tablo 10. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ve MR LN metastazı karşılaştırması . *Fisher kesinlik testi uygulanmıştır

LN değerlendirmede; ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile LNM saptanamayan 43 hastada MRG ile LNM saptanamazken; ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile LNM saptanan 8 hastada MRG ile LNM saptanamamıştır. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p = 0,001).



Şekil 5. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile MRG'nin Lenf Nodu Metastazı karşılaştırılması

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT VE MRG Kemik Metastazı Karşılaştırması

Kemik metastazları karşılaştırıldığında metastaz var ya da yok olarak farklı sonuç elde edilen 5 hastanın tamamında da ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT 'de kemik metastazı yok iken, MRG'de kemik metastazı vardı. Bu gruptaki hastaların 4'ü Gleason grup 1 iken, yalnızca 1'i Gleason grup 2 idi. PSA takiplerinde bakıldığında tedavi sonrası 4 hastada PSA nüksü görülmezken, yalnızca 1 hastada PSA progresyonu görüldü. Bu hastanın PSA değeri tetkik esnasında 1,39 ng/ml ve Gleason skoru 3+4:7 (Gleason grup 2) idi. Tetkikler sonrasında hormonoterapiye ek olarak 6 doz dosetaksel tedavisi aldı ve PSA değeri tedavinin 6. ayında 0.10 ng/ml 'ye kadar düştü. Bu PSA değer-

de yapılan ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkikinde lenf nodu ya da kemik metastazı saptanmadı. Fakat tedaviden 18 ay sonra PSA progresif artmaya devam etti ve 32 ng/ml PSA değerinde yapılan ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkikinde metastatik paraözofagial ve pelvik lenf nodları tespit edilirken kemik metastazı yine görülmedi.

	⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT				P*
	KM (+)		KM (-)		---
	Sayı	%	Sayı	%	
MRG KM (-)	47	100,0	0	0,0	
MRG KM (+)	5	31,3	11	68,8	

* Gözlerden en az birinde sıfır değeri olması nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır.

*KM: Kemik Metastazı

Tablo 11. ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve MR kemik metastazı karşılaştırması

Kemik metastazını değerlendirmede; MRG ile kemik metastazı olmayan 47 (%100,0) hastanın tamamında da ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile de kemik metastazı saptanamamıştır. Gözlerden en az birinde 0 değeri olması nedeniyle p değeri hesaplanamamıştır.

4.3. Preoperatif Lenf Nodu Durumunun Postoperatif Patoloji ile Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 133 (hem MRG hem TVKS grubu) hastanın tedavi olarak radikal prostatektomi yapılan 26'sının ameliyat patolojileri kaydına ulaşıldı. 13 hastanın tetkikleri operasyondan sonra yapılmıştı. 4 hastanın operasyonunda lenf nodu diseksiyonu uygulanmamıştı. Geriye kalan 9 hastanın operasyonunda bilateral iliak ve obturator lenf nodu diseksiyonu uygulanmış ve hiçbirinin ameliyat patolojisinde lenf nodu metastazı yoktu. 9 hastada ^{68}Ga -PSMA PET/BT lenf nodu metastazı yok derken ameliyat patolojileri de metastaz yok olarak raporlanmıştı. 9 hastanın yalnızca 2 tanesine preoperatif MRG çekilmiş olup, bu 2 hastada da MRG lenf nodu metastazı yoktur şeklinde raporlanmıştır.

	Ameliyat patolojisi sonucunda Lenf nodu metastazı (+)	Ameliyat patolojisi sonucunda Lenf nodu metastazı (-)
⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT Lenf nodu metastazı (+)	9 (%100)	0
⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT Lenf nodu metastazı (-)	0	0

Tablo 12. Ga68-PET/PSMA tetkiki ile post-operatif patolojinin karşılaştırılması

4.4. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nın Pelvik Bölge ve Kemik Metastazı Haricinde Saptadığı Uzak Organ Metastazları

Bu gruplardan bağımsız olarak ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkiki yapılan 138 hastanın ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT 'de pelvik bölge hariç uzak organ metastazı yakalama oranına bakıldığında, 138 hastanın 15'inde pelvik bölge harici uzak organ metastazları saptanmıştır. İki hastada mediastinel lenf nodu metastazı, 5 hastada karaciğer metastazı, 2 hastada akciğerde metastatik hiler lenfadenopati ve 6 hastada da akciğer metastazı tespit edilmiştir. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkikinin ‘‘akciğer metastazı şüphesi’’ olarak yorumlandığı bir hastadan yapılan akciğer biyopsisi sonucu benign olarak gelmiştir.

Lokalizasyon	Hasta sayısı
Mediastinel lenf nodu	2
Karaciğer metastazı	5
Metastatik hiler lenfadenopati	2
Akciğer metastazı	6
Toplam	15

Tablo 13. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkiki sonucunda pelvik bölge ve kemik metastazı haricindeki metastaz odakları

5. TARTIŞMA

Tüm Vücut Kemik sintigrafisi, prostat kanseri evrelemesinde kemik metastazları taramada en sık kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir. Prostat kanserine bağlı kemik metastazları genellikle osteoblastik karakterdedir. TVKS için hastalara Tc-99m ile işaretli fosfat analogları intravenöz yoldan uygulanır. En sık difosfonat bileşikler özellikle de metilen difosfonat (MDP) kullanılır. Enjekte edilen Tc-99m MDP'nin %50'si kemikte tutulur. Tc-99m ile işaretli fosfat bileşiklerinin kemikte tutulumunu açıklamak amacıyla iki hipotez öne sürülmüştür. İlki fosfat bileşiklerinin, kemik yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerine absorbe olmasıyla Tc-99m'in serbestleşerek kemiğe bağlanmasıdır. Diğer hipotez ise; Tc-99m fosfat bileşiklerinin organik matrikste hidroksiapatitten çok immatür kollajene bağlanmasıdır [148]. Kemik metastazlarının kemik iliğinde başladığı bilinen bir gerçektir, dolayısıyla yetersizlikli osteoblastik aktivite nedenli TVKS'nin kemik iliği lezyonlarını veya erken lezyonu saptayamayacağı tahmin edilmektedir. Ek olarak çoğu kez dejeneratif kemik hastalığı ve metastazlar arasında ayırım yapmak zordur ve bu nedenle BT, MRG veya ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT gibi ek görüntüleme modalitelerine ihtiyaç duyulmaktadır. 2014 yılında yapılan bir meta-analizde kemik sintigrafisinin hasta bazında metastazları saptama duyarlılığı %79, özgüllüğü %82, lezyon bazında ise duyarlılığı %59, özgüllüğü %75 olarak saptanmıştır [45].

Maurer ve arkadaşları, orta ve yüksek risk grubunda yer alan, 130 prostat Ca tanılı hastanın preoperatif ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi ile BT ve/veya MR görüntüleme sonuçlarını, pelvik lenf nodu tutulumu açısından, RP ve pelvik lenf nodu diseksiyonunun histopatolojik sonuçlarıyla değerlendirdikleri retrospektif çalışmada, "N" evrelemesi açısından ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemenin diğer görüntülemelerden üstün olduğu sonucuna ulaşmışlardır [59].

Herlemann ve arkadaşları da 34 hasta ile yaptıkları, pelvik lenf nodlarını değerlendirdikleri çalışmada ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin BT'ye üstün olduğunu saptamışlardır [60].

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT, birçok hastada tedavi planını; gerek primer definitif RT, gerek salvage RT'de hedef alanını değiştirebilmektedir. Avustralya'da 4 merkezle yapılan

prospektif bir çalışmada, Roach ve arkadaşları %25'i yeni tanı almış evreleme amaçlı, %75'i nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks nedeniyle yeniden evreleme amaçlı ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemeleri yapılan 431 hastayı değerlendirmişlerdir [62]. Hastaların PET/BT öncesi tedavi planı ile PET/BT sonrası tedavi planını değerlendirdiklerinde %51 hastanın tedavi planının değiştiğini, daha yüksek oranla da yeniden evreleme grubundaki hastaların tedavi planının değiştiğini saptamışlardır.

Ceci ve arkadaşları, daha önce RP operasyonu geçiren veya primer maligniteye yönelik radikal RT alan ve biyokimyasal rekürrens olan veya persistan PSA yüksekliği devam eden ve bu nedenle ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanseri tanılı 70 hastayı retrospektif olarak analiz etmişlerdir. Herhangi bir patolojik bulgu saptadıkları görüntülemeyi pozitif ^{68}Ga -PSMA PET/BT kabul etmişlerdir. Buna göre hastaların % 74'ünde ^{68}Ga -PSMA PET/BT pozitifdir [64].

Son zamanlarda prostat spesifik membran antijeni (PSMA) prostat kanserinde ayrı bir hedef olarak kabul edilmiştir. Prostat kanseri hücrelerinde ekspresyonu 100-1000 kat daha fazladır ve ekspresyon seviyesi Gleason skoru, metastaz ve progresyon ile doğru orantılıdır. PSMA'yı hedeflemek için birçok monoklonal antikor ve küçük molekülü inhibitörler geliştirilmiştir. Bunlardan küçük bir moleküler inhibitör olan ^{68}Ga (HBED-CC) en çok araştırılmıştır. Kemik metastazları için ^{68}Ga -PSMA PET/BT , kemik iliği metastazında pozitif olma ve dejeneratif kemik hastalığında pozitif olmama gibi benzersiz bir ayrıcalığa sahiptir. Bir çalışmada ^{68}Ga -PSMA PET/BT, kemik metastazları için TVKS'den anlamlı olarak daha yüksek hassasiyet (% 90.5 vs % 73.68)ve daha yüksek doğruluk (% 97.0 vs % 86) göstermiştir [149]. Pyka ve arkadaşları, ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile TVKS'yi karşılaştırmalı değerlendirdikleri 126 hastadan oluşan retrospektif çalışmada, ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin sensitivite ve spesifitesinin kemik sintigrafisinden üstün olduğunu saptamışlardır [61].

Çalışmamızda da dahil edilen yetmiş hastadan kemik metastazları açısından değerlendirmede farklılık saptanan 37 hasta vardı. Bu 37 hastanın 35'inde TVKS kemik metastazı açısından şüpheli bulgular var der iken ^{68}Ga -PSMA PET/BT kemik metastazı yok demektedir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamasının nedeni olarak hasta sayısının yetersiz olduğu düşünülmüş olup, bu alanda geniş vaka serileriyle yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu

hastaların verilen tedavi sonrasında 6 ila 48 aylık PSA takiplerine bakıldığında PSA verilerine ulaşılan 25 hastadan 23'ünde PSA nüksü görülmedi. PSA nüksü görülen iki hastadan birinde RP sonrası cerrahi sınırdaki tümör varlığı olması nedeni, PSA nüksünün kemik metastazı dışındaki bir nedene bağlı yükseldiği anlaşıldı. Yalnızca bir hastada sonraki tetkiklerinde kemik metastazı da PSA nüksü sonrası gösterilmiş ve PSA progresyonu sonrasında yapılan yeni ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkikinde kemik metastazları görülmüştü. Bu sonuçlara bakıldığında çalışmamızda ^{68}Ga -PSMA PET/BT' nin kemik metastazlarını göstermede TVKS' ye göre oldukça üstün olduğu anlaşılmıştır. Literatürde ^{68}Ga -PSMA PET/BT' nin daha az lezyonu şüpheli tanımladığı, TVKS'de şüpheli olan lezyonları daha net bir şekilde tanımladığını gösteren çalışmalar mevcuttur [150, 151]. Çalışmamızda da TVKS'nin metastaz açısından şüpheli olarak yorumlayıp, ^{68}Ga -PSMA PET/BT' nin normal olarak yorumladığı 35 hasta mevcuttur. Bu hastaların tedavi sonrası 6-48 aylık PSA takiplerine bakıldığında biyokimyasal PSA nüksü görülen hasta sayısının 2 olduğu görülmüş ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin TVKS'ye göre kemik metastazlarını doğru tahmin etmede daha önde olduğu görülmüştür. Ayrıca kemik metastazını tahmin etmede ^{68}Ga -PSMA PET/BT standart kabul edildiği takdirde, TVKS'de yanlış pozitif metastaz açısından şüpheli odaklarına bakıldığında 43 kemik metastazı lokalizasyonundan 19'u vertebral metastazlar idi. Çalışmamızda kemik sintigrafisinin yanlış pozitif metastaz odağı olarak % 44.18 ile en çok metastaz odağı vertebralar idi. Bunun sebebi de çalışmamızda yer alan hastaların ortalama yaşının 70.7 olması ve artan yaşla birlikte dejeneratif değişikliklerin artması olabilir.

TVKS'nin kesitsel incelemenin tek düzlemde olması lezyonların tanınmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca kemik korteksine ulaşmayan metastazların teknik olarak saptanması mümkün değildir. ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkikinde ise kesitsel görüntülerin 3-4 mm aralığında olması, sagittal, horizontal, vertikal kesitlerin alın-

bilmesi lezyonların tanınabilirliğini ve lokalizasyonun belirlenmesini kolaylaştırabilir. Çalışmamızda 70 hastanın 14'ünde her iki tetkikte de kemik metastazı olduğu görüldü.

Kemik metastazlarının vücutta lokalizasyonu karşılaştırıldığında; 3 hastada aynı lokalizasyonda, 11 hastada farklı lokalizasyonda kemik metastazı olduğu görüldü.

Sadece ^{68}Ga -PSMA PET/BT 'nin daha fazla metastaz lokalizasyonu belirttiği hasta sayısı 3, sadece TVKS'nin daha fazla metastaz lokalizasyonu belirttiği hasta sayısı 5, her iki tetkikinde kendilerince farklı lokalizasyon belirttiği, ortak lokalizasyon göstermediği hasta sayısı 3 idi. Bizim çalışmamızda kemik metastazı lokalizasyonları ayrı ayrı not edilmeksizin, yalnızca metastaz durumu değerlendirilmiştir. Fakat bu sonuçlar ışığında dahi, her iki tetkikin klinisyeni aynı karara götürmesine rağmen, metastaz lokalizasyonlarında bu denli farklılıklar olması bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu da bize göstermektedir.

MRG, prostat kanserinin lokal evrenmesinde ve tedavi planlamasında kullanışlı bir yöntemdir. Metastatik hastalığının göstergesi olan pelvik ve retroperitoneal büyümüş lenf bezlerine ek olarak kemik metastazları ve renal obstrüksiyon da MRG ile görüntülenebilir. MRG, diğer görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında, daha üstün bir görüntüleme yöntemidir. Üç boyutlu görüntüleme ve artmış kontrast çözünürlüğü sayesinde prostat bezinin en iyi anatomik görüntülenmesini sağlar [152]. MRG yönteminin gelişmesiyle MRG'nin prostat kanserindeki rolü, bölgesel evrelemeden çıkıp hastalığın tedavi edilebilir evrede saptanması ve lokalize edilmesini sağlamıştır. Yüksek alan gücüne sahip mıknatısların (3 Tesla) ve koillerin (endorektal koil) kullanıma girmesi ile çözünürlük, kontrast ve/veya hızın artırılmasında kullanılabilen, daha yüksek sinyal gürültü oranları ile sonuçlanmıştır. Sonuç olarak prostat içerisindeki tümör odağının belirlenmesinde, MRG'nin diğer teknikleri geride bırakmasını sağlamıştır. Son zamanlarda, prostat MRG'sinde en optimal teknik, anatomik ve fonksiyonel sekans serilerini içeren, multiparametrik yaklaşımı içermektedir. Günümüzde prostat kanserini saptamada yüksek rezolüsyonlu T2A inceleme ile birlikte dinamik kontrastlı MRG, difüzyon ağır-

lıklı MRG (DWI) veya proton MR spektroskopisi (MRS) gibi en az 2 fonksiyonel MRG tekniği içeren Mp MRG kullanılmaktadır. Shen ve arkadaşlarının 2014'te prostat

tümörlü hastaların kemik metastazlarının tanısında kolin PET/BT, MRG ve TVKS'yi karşılaştıran meta-analizlerinde duyarlılıkları sırası ile %91, %97 ve %79, özgüllükleri %99, %95 ve %82 olarak bildirilmiştir. TVKS'nin kolin PET-BT ve MRG'ye göre duyarlılık ve özgüllüğü daha düşüktür. Modaliteler arasındaki farklılıklar anlamlıdır. MRG %97 ile metastazı saptamada en duyarlı yöntem olarak belirlenmiştir. Conde-Moreno ve ark. prostat kanseri metastaz tanısında tüm vücut difüzyon MRG ve kolin PET-BT'yi karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada kolin PET-CT'nin duyarlılığını, difüzyon MRG'nin özgüllüğünü daha yüksek bulmuşlardır. Şimdilerde ise daha yaygın olarak kullanılan ⁶⁸Ga-PSMA ile yapılan PET-BT ile yapılan incelemelerde daha yüksek duyarlılık ve özgüllükler bildirilmektedir [153].

Biyopsi ile prostat kanseri tanısı almış 36 evreleme hastasının dahil edildiği bir prospektif çalışmada primer tümörün T evresine ait ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT bulgularının 21 hastada (%58.3), lenf nodu bulgularının 26 hastada (%72.2), uzak metastaz bulgularının ise 31 hastada (%86.1) MRG bulguları ile uyumlu olduğu görülmüştür. T evrelemesinde kapsül invazyonu ve seminal vezikül invazyonu gibi bulguların tanımlanmasında MRG'nin daha üstün olduğu bu nedenle PET/BT nin primer (T) evrelemede sınırlı yerinin olduğu söylenmekte, buna karşın bölgesel ve uzak lenf nodu saptanmasında ve uzak metastaz evrelemesinde PET/BT nin MRG'ye göre başarılı olduğu belirtilmiştir [66].

Öbek ve arkadaşlarının yüksek riskli hasta grubunda yaptığı 51 hastalık bir çalışmada ise 15 hastada primer evrelemede lenf metastazı histopatolojik olarak kanıtlanmış olup, bunların 8'inde ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT bulgularının pozitif olduğu gözlenmiş, yani sensitivite %53.3 olarak bulunmuştur. Metastatik olmayan diğer 36 hastanın 5'inde ise ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin pozitif olduğu dikkati çekmiş olup, spesifite %86.1 olarak hesaplanmış, tetkikin lenf nodu evrelemesi için toplamda tanısal doğruluk oranı %76.1 olarak verilmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada saptanan metastatik lenf nodlarının ortalama maksimum boyutu 13.1 ± 7.7 mm ölçülürken (median 11 mm, 5-30 mm aralığında), PET/BT ile saptanamayan metastatik lenf bezlerinin ise ortalama boyutu 3.9 ± 2.7 mm (median 4 mm, 0.2-8 mm aralığında) öl-

çölmüştür. Sonuç olarak ^{68}Ga -PSMA PET/BT incelemesinin metastatik lenf nodu saptamada morfolojik görüntüleme yöntemlerinden üstün olduğu sonucuna varılmıştır [68].

^{68}Ga -PSMA PET/BT ile insanlarda yapılan ilk çalışmada; PSA yüksekliği saptanan 37 prostat kanserli hastanın 31'inde (%83.8) en az 1 alanda şüpheli lezyon saptanmıştır. PSA seviyesi 2.2 ng/ml'nin altında olanlarda lezyon saptama oranı %60, üstünde olanlarda ise %100 bulunmuştur [154].

Çalışmamızda lenf nodu metastazını saptamada MRG ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT karşılaştırıldığında, ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile LNM saptanamayan 43 hastada MRG ile LNM saptanamazken; ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile LNM saptanan 8 hastada MRG ile LNM saptanamamıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p = 0,001$). Bu çalışmada ^{68}Ga -PSMA PET/BT lenf nodu metastazını tahmin etmede MRG'ye göre daha önde olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kemik metastazını saptamada, ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve MRG karşılaştırıldığında, 5 hastada ^{68}Ga -PSMA PET/BT kemik metastazı yok der iken, MRG kemik metastazı var demektedir. Bu hastaların PSA takiplerine bakıldığında yalnızca 1 hastada biyokimyasal PSA nüksü görüldüğü, bu hastanın da PSA progresyonu sonrası yapılan tetkiklerinde lenf nodu metastazı saptanması ve yine kemik metastazının bulunmaması dikkat çekmiştir. Çalışmamızda kemik metastazını doğru tahmin etmede ^{68}Ga -PSMA PET/BT, MRG'ye göre daha üstün gibi gözükse de istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, geniş vaka serileri ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uprimny ve arkadaşlarının yaptığı çalışma değerlendirildiğinde; biyopsi ile kanıtlanmış prostat karsinomlu 90 hastanın 82 sinde (%91.1) prostattaki primer tümörün normal prostat dokusunun fizyolojik tutulumundan daha yüksek düzeyde PSMA akümüasyonu gösterdiği (sırasıyla median SUVmax: 12.5 ve 3.9), Gleason skoru 6, 7a (3+4) ve 7b (4+3) olan tümörlerin (sırasıyla median SUV maks 5.9, 8.3 ve 8.2), Gleason skoru 7 ve üzeri olan tümörlere göre (median SUVmax: 21.2; $p < 0.001$), belirgin düşük düzeyde ^{68}Ga -PSMA tutulumu gösterdiği, ayrıca serum PSA düzeyi ≥ 10.0 ng / ml olan hastalarda ^{68}Ga -PSMA tutulumunun PSA düzeyi

<10.0 ng/ml olan vakalara göre belirgin yüksek olduğu (sırasıyla median SUV_{max}: 17.6 ve 7.7; p<0.001) gözlenmiştir. Primer tümördeki ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tutulumunun düzeyinin Gleason skorlar ve serum PSA düzeyi ile korele olduğu saptanmış olup, Gleason skor 6 ve 7 olan tümörlerde ve PSA düzeyi <10ng/ml nin altında olduğunda ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tutulumunun belirgin düşük olması nedeniyle ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT incelemesinin tercihen Gleason skoru 7 ve üzeri, PSA düzeyi ≥10.0 ng/ml olan vakalarda kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır [70].

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, lenf nodu metastazını göstermede ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT oldukça başarılıdır. Herlemann ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, prostat kanserli 34 hastaya radikal prostatektomi ve geniş lenf nodu diseksiyonu öncesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT yapılmış ve postoperatif patoloji spesmenindeki lenf nodu durumu ile karşılaştırılmış. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT için lenf nodu metastazlarının saptanmasında duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer, sırası ile %84, %82, %84 ve %82 olarak bulunmuştur [155]. Çalışmamızda ise yalnızca 9 hastaya radikal prostatektomi öncesi ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT tetkiki yapılmış olup, hiçbir hastada lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Ameliyat patoloji spesmenlerine bakıldığında 9 hastanın tamamında da lenf nodu metastazı negatiftir. Bu sonuçlar ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT' nin preop lenf nodu evrelemesinde oldukça yararlı olduğu bizlere göstermektedir. Fakat bu alanda geniş vaka serileri ile prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın dezavantajlarından biri retrospektif olması idi. Ayrıca MRG ve ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT karşılaştırmasındaki hastalarımızın sayısını istatistiksel olarak yetersiz idi. Bu nedenle özellikle lenf nodu metastazını tahmin etmede ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ve MRG'yi karşılaştıran geniş vaka serileri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Prostat kanserinde metastaz durumunu doğru saptayabilmek oldukça önemlidir. TVKS uzun zamandır, maliyetinin de düşük olması nedeniyle en sık kullanılan kemik metastazı tarama tetkiki olmuş olup, yanlış pozitiflik oranlarının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Lenf nodu metastazını saptamada ise bazı hastalarda pelvik MRG yetersiz kalabilmektedir. Son zamanlarda kullanımı oldukça yaygınlaşan ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT evrelemeyi doğru tahmin etmede umut verici sonuçlar göstermektedir.

Çalışmamızda kemik metastazını doğru tahmin etmede ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT , TVKS'ye göre oldukça önde olduğu görülmüştür. TVKS'nin yanlış pozitiflik gösterdiği hastaların, kemik metastazının olmadığı kabul edilerek verilen tedaviler sonrasında 6-48 aylık PSA takiplerine bakıldığında, PSA nüksü görülen hasta sayısı 26 hastadan yalnız 2 idi. Bu 2 hastadan birinde PSA nüksü görülmesinin sebebi radikal prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği olması idi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da bunun sebebinin hasta sayısının yetersiz olduğu düşünülmüştür.

Ayrıca kemik metastazını tahmin etmede ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT standart kabul edildiği taktirde, TVKS'de yanlış pozitif metastaz açısından şüpheli odaklarına bakıldığında 43 kemik metastazı lokalizasyonundan 19'u vertebral metastazlar idi. Çalışmamızda TVKS'nin yanlış pozitif metastaz açısından şüpheli odağı olarak %44,18 ile en çok metastaz odağı vertebralardı. Bunun sebebi de çalışmamızda yer alan hastaların ortalama yaşının 70.7 olması ve artan yaşla birlikte dejeneratif değişikliklerin artması olabilir. Bu sonuçla klinikte TVKS sonuçları yorumlanırken yanlış pozitiflik oranlarının daha çok vertebralarda olduğunu bilmek, klinisyene evrelemeyi doğru yapmasında yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda kemik metastazını saptamada, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ve MRG karşılaştırıldığında, 5 hastada ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT kemik metastazı yok der iken, MRG kemik metastazı var demektedir. Bu hastaların PSA takiplerine bakıldığında yalnızca 1 hastada biyokimyasal PSA nüksü görüldüğü, bu hastanın da PSA

progresyonu sonrasında yapılan tetkiklerinde lenf nodu metastazı saptanması ve yine kemik metastazının bulunmaması dikkat çekmiştir. Çalışmamızda kemik metastazını doğru tahmin etmede ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT, MRG'ye göre daha üstün gibi gözükse de

istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, geniş vaka serileri ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda lenf nodu metastazını saptamada MRG ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT karşılaştırıldığında, ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile LNM saptanamayan 43 hastada MRG ile LNM saptanamazken; ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile LNM saptanan 8 hastada MRG ile LNM saptanamamıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p = 0,001$). Bu çalışmada ^{68}Ga -PSMA PET/BT lenf nodu metastazını tahmin etmede MRG'ye göre daha önde olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda ^{68}Ga -PSMA PET/BT gerek kemik gerekse de lenf nodu metastazını değerlendirmede, TVKS ve pelvik MRG'ye üstün bulunmuştur. Hastanın iki tetkik yerine tek tetkik ile taranması, ^{68}Ga -PSMA PET/BT kemik ve pelvik lenf nodu metastazı dışında solid organ metastazlarını da saptamada bize ek bilgiler sağlayabileceği, yanlış pozitiflik oranlarının daha düşük olması sebebiyle evrelemede ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkikini kullanmanın daha doğru bir tercih olacağı kanatindeyiz.

7. ÖZET

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra dünya çapında erkeklerde malign tümörlerin 2. önde gelen nedenidir ve hala kansere özgü mortalitenin 5. nedenidir. En

sık iskelet sistemi ve lenf nodlarına metastaz yapar. TVKS kemik metastazlarını taramada en sık kullanılan yöntemdir. Lenf nodu metastazını taramada ise pelvik MRG ve BT kullanılmaktadır. Kemik ve lenf nodu metastazlarını taramada diğer bir tetkik olan ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin kemik ve lenf nodu metastazını saptama etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, belirli süre aralıkları ile çekilen ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile TVKS ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile pelvik bölgeye yönelik yapılan manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinin sonuçlarını karşılaştırmak, hastalığın evresi belirlendikten sonra verilen tedavi ardından hasta takiplerini inceleyerek, tedavi öncesi evrelemenin ne denli doğru olduğunu görmek olacaktır.

Histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı almış, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 2015-2018 seneleri arasında ^{68}Ga -PSMA PET/BT tetkiki yapılan 1200 hastanın verileri hastane veri sisteminden retrospektif olarak tarandı. Tetkik sonuçları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp ve Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerince yorumlandı. Tetkik sonuçlarını karşılaştırmak amaçlı, maksimum 120 gün süre içinde hem ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve Tüm vücut kemik sintigrafisi ile ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve Pelvik MRG tetkiki yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. İki tetkik arasında yeni bir tedaviye başlanmış ya da tedavisi değiştirilmiş hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya dahil etme ve çıkarılma kriterleri uygulandığında TVKS grubunda 70 hasta, pelvik MRG grubunda 63 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tetkikler sonrasında aldıkları tedavilerle birlikte minimum 6 aylık, maksimum 48 aylık PSA takiplerini de not ederek, hangi tetkikin metastazı tahmin etmede daha etkili olduğunu ve yanlış pozitiflik oranlarını anlamak hedefimiz oldu.

Kemik metastazını doğru tahmin etmede ^{68}Ga -PSMA PET/BT, TVKS'ye göre önde olduğu görüldü. TVKS'nin yanlış pozitiflik gösterdiği hastaların kemik metastazının olmadığı kabul edilerek verilen tedaviler sonrasında 6-48 aylık PSA takiplerine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da,

PSA nüksü görülen hasta sayısı yirmialtı hastadan yalnızca 2 idi.

Çalışmamızda kemik metastazını doğru tahmin etmede ^{68}Ga -PSMA PET/BT, MRG'ye göre daha üstün gibi gözükse de istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, geniş vaka serileri ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda lenf nodu metastazını saptamada MR ve ^{68}Ga -PSMA PET/BT karşılaştırıldığında, ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile LNM saptanamayan 43 hastada MRG ile LNM saptanamazken; ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile LNM saptanan 8 hastada MRG ile LNM saptanamamıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,001$). Bu çalışmada ^{68}Ga -PSMA PET/BT lenf nodu metastazını tahmin etmede MR tetkikine göre daha önde olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda ^{68}Ga -PSMA PET/BT gerek kemik gerek lenf nodu metastazını değerlendirmede, kemik sintigrafisi ve pelvik MRG'ye üstün bulunmuştur. Hastanın 2 tetkik yerine tek tetkik ile taranması, ^{68}Ga -PSMA PET/BT kemik ve pelvik lenf nodu metastazı dışında solid organ metastazlarını da saptamada bize ek bilgiler sağlayabileceği, yanlış pozitiflik oranlarının daha düşük olması sebebiyle evrelemede ^{68}Ga -PSMA PET/BT'yi kullanmanın daha doğru bir tercih olacağı kanatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, ^{68}Ga -PSMA PET/BT, Tüm Vücut Kemik sintigrafisi, Pelvik MRG

Prostate cancer is the second leading cause of malignant tumors in males worldwide after lung cancer and is still the fifth cause of cancer-specific mortality. It mostly metastasizes to the skeletal system and lymph nodes. Bone scintigraphy is the most commonly used method of screening bone metastases. Pelvic MRI and CT are used to scan lymph node metastases. There is a limited number of studies related to the effectiveness of the ^{68}Ga -PSMA PET/CT, another technique, in detecting bone and lymph node metastases. The aim of this study was to compare between the results of bone scintigraphy with ^{68}Ga -PSMA PET/CT and the results of magnetic resonance imaging of the pelvic region through ^{68}Ga -PSMA PET/CT, in addition, to predict how accurate the pre-treatment staging is, by recording the PSA follow-up and the recurrence of PSA after the diagnosis of the disease stage and treatment.

The data of 1200 patients scanned with ^{68}Ga -PSMA PET/CT and histopathologically diagnosed with prostate cancer in the Department of Nuclear Medicine at Akdeniz University Medical Faculty Hospital in 2015-2018 was retrospectively investigated using the hospital data system. The faculty members of the Department of Nuclear Medicine and Radiology at Akdeniz University Medical Faculty Hospital interpreted the findings belonging to the patients. To compare the findings, the patients having ^{68}Ga -PSMA PET/CT and ^{68}Ga -PSMA PET/CT with whole-body bone scintigraphy, and pelvic MRI within a maximum period of 120 days were included in the study. If a new treatment had been started, or the treatment had been changed between the two examinations, the patients were excluded from the study. Seventy patients in the TVKS group and 63 patients in the pelvic MRI group were included in the study after inclusion and exclusion criteria were applied. The minimum 6-month, maximum 48 monthly PSA follow-up and the treatments after diagnosis of these patients were also noted, so we aimed to understand which examination was more effective in predicting metastasis and the rates of false positivity.

In predicting bone metastasis, ^{68}Ga -PSMA PET/CT was determined to be ahead of bone scintigraphy. Patients with false positivity in bone scintigraphy were considered to have no bone metastasis, based on the 6-48 monthly PSA follow-up after the given

treatments, although not statistically significant, the number of patients with PSA recurrence was only 2 out of 26 patients.

In our study, although ^{68}Ga -PSMA PET/CT seemed to be superior to the MRI in predicting bone metastasis, the difference was not statistically significant; we think there are the need for new studies with large case series.

In our study, MRI and ^{68}Ga -PSMA PET/CT were compared in terms of detecting lymph node metastases; In the 43 patients, LN were not detected by ^{68}Ga -PSMA PET/CT and MRI; 8 patients also were found to have LN by ^{68}Ga -PSMA PET/CT but not by MRI. The difference was considered statistically significant ($P = 0.001$). In this study, ^{68}Ga -PSMA PET/CT was seen to be more prominent in predicting lymph node metastases than MR imaging.

Consequently, in our study, ^{68}Ga -PSMA PET/CT was superior to bone scintigraphy and pelvic MRI in the evaluation of both bone and lymph node metastases. We believe that using ^{68}Ga -PSMA PET/CT in the staging will be a more accurate choice because the false positivity rates are lower and because screening of the patient with single examination instead of two examinations can provide us with additional information on detecting solid organ metastases except for ^{68}Ga -PSMA PET/CT bone and pelvic lymph node metastasis.

Keywords: Prostate cancer, ^{68}Ga -PSMA PET/CT, Whole Body Bone scintigraphy, Pelvic MRI

1. Tosco, L., et al., *Systematic Review of Systemic Therapies and Therapeutic Combinations with Local Treatments for High-risk Localized Prostate Cancer*. Eur Urol, 2018.
2. Singh, I., J. W. Strandhoy, and D. G. Assimos, *Campbell-Walsh Urology Review 10th Ed*. 2012.
3. Eiber, M., et al., *(68)Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer*. Abdom Imaging, 2015. **40**(6): p. 1769-71.
4. Perera, M., et al., *Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol, 2016. **70**(6): p. 926-937.
5. *Smith & Tanagho's General Urology, Eighteenth Edition, Türkçe baskı 2014*. 2014. **Chapter: Urogenital system anatomy**: p. Pages: 7.
6. Swanson, G.P. and J.K. Hubbard, *A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques*. Clin Genitourin Cancer, 2013. **11**(4): p. 431-40.
7. *Campbell Walsh Urology 10.edition*. p. p:57
8. De Marzo, A.M., et al., *Inflammation in prostate carcinogenesis*. Nature Reviews Cancer, 2007. **7**: p. 256.
9. *Smith & Tanagho's General Urology, Eighteenth Edition, Türkçe baskı 2014. Chapter: Urogenital system anatomy*: p. p:12.
10. *Temel Üroloji Anafarta, Arıkan, Bedük Dördüncü Baskı Sayfa : 25*
11. *Smith & Tanagho's General Urology, Eighteenth Edition, Türkçe baskı 2014.*: p. p: 11-12.
12. Frick, J. and W. Aulitzky, *Physiology of the prostate*. Infection, 1991. **19 Suppl 3**: p. S115-8.
13. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 618-629.
14. Sehn, J.K., *Prostate Cancer Pathology: Recent Updates and Controversies*. Missouri Medicine, 2018. **115**(2): p. 151-155.
15. Foley, R.W., *Prostate cancer risk stratification: to biopsy or not to biopsy?* AME Medical Journal, 2017. **2**(3).
16. *Smith & Tanagho's General Urology, Eighteenth Edition, Türkçe baskı 2014*. p. p: 362.
17. Loeb, S., et al., *Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort*. Eur Urol, 2016. **69**(6): p. 1135-41.
18. Brierley, J.D., et al., *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn*. 2017.
19. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. *EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. European urology 2011; 59(1):61-71*.
20. Richie, J.P., et al. *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology 42, 365-374 (1993)*.
21. Okotie, O.T., et al. *Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology 70, 1117-1120 (2007)*.
22. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr., et al. *Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990; 143(8):1146-52. .*

23. *Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Detection of organconfined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA 1993; 270(7):948-54.*
24. *Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ. Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng./ml. J Urol 1993; 149(3):507-09.*
25. *Schroder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. J Urol 2000; 163(6):806-12.*
26. *Piironen T, Nurmi M, Irjala K, et al. Measurement of circulating forms of prostate-specific antigen in whole blood immediately after venipuncture: implications for point-of-care testing. Clin Chem 2001;47:703-11.*
27. *Kervancioğlu, Enis & Koşan, Murat. (2015). Evaluation of the Current Situation Tissue and Serum Biomarkers in Prostate Cancer. Üroonkoloji Bülteni. 14. 102-107. 10.4274/uob.320. .*
28. *Seaman EK, Whang IS, Cooner W, et al. Predictive value of prostatespecific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. Urology 1994 ;43:645-648.*
29. *Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, 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;279:1542-1547.*
30. *Stephan C, Stroebel G, Heinau 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;104:993-1003.*
31. *Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. J Urol 1994;152:1163-1167.*
32. *Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591-1597.*
33. *Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005;294:433-439.*
34. *Carter HB, Partin AW, Luderer AA, et al. Percentage of free prostatespecific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. Urology 1997;49:379-384.*
35. *Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, et al. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. J Urol 1993;150:369-373.*
36. *Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, 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;279:1542-7. .*
37. *Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostatespecific antigen concentration. Urology 1993;42:276-282.*
38. *Partin AW, P.J., Landis PK, et al. Evaluation of serum prostatespecific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology 1994;43:649-659.*
39. *Partin AW, Stutzman RE. Elevated prostatespecific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination, and transrectal ultrasound and prostate biopsy. Urol Clin North Am 1998;25:581- 589, viii.*
40. *Singh H, Canto EL, Shariat SF, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. J Urol 2004;171:1089-1092.*

41. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review *J Urol*, 175 (2006), pp. 1605-1612.
42. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol* 2013;189:2039-2046.
43. McAfee JG, Reba RC, Majd M. The musculoskeletal system. In: Wagner HN Jr, Szabo Z, Buchanan JW, eds. *Principles of nuclear medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 1995; 986–1012. .
44. 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: 97-101.
45. 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 radiology* 43, 1503-1513 (2014).
46. Abuzallouf, S., Dayes, I. & Lukka, H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology* 171, 2122-2127 (2004).
47. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:1471– 1480. .
48. Nicholson B, Schaefer G, Theodorescu D. Angiogenesis in prostate cancer: biology and therapeutic opportunities. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 297-319. , 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: 153-9. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *Am J Roentgenol* 2012; 198: 1277-88. Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced MRI and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol* 2011; 21: 616-26.
49. Kiss, B., Thoeny, H.C. & Studer, U.E. Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. *Urology* 96, 1-7 (2016).
50. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 348, 2491-2499 (2003).
51. DeMarzo, A.M., Nelson, W.G., Isaacs, W.B. & Epstein, J.I. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *The Lancet* 361, 955-964 (2003).
52. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.* 2012; 18;23(4):688-97.
53. Bostwick, D.G., et al., Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*, 1998. **82**(11): p. 2256-61.
54. Silver, D.A., et al., Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*, 1997. **3**(1): p. 81-5.
55. Ghosh, A. and W.D. Heston, Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*, 2004. **91**(3): p. 528-39.
56. Chang, S.S., et al., Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*, 1999. **59**(13): p. 3192-8.
57. Artigas, C., et al., Paget bone disease demonstrated on (68)Ga-PSMA ligand PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(1): p. 195-6.

58. Jochumsen, M.R., A.H. Dias, and K. Bouchelouche, *Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer*. Clin Nucl Med, 2018. **43**(1): p. 38-40.
59. Maurer, T., 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): p. 1436-1443.
60. Herlemann, A., et al., *(68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer*. Eur Urol, 2016. **70**(4): p. 553-557.
61. Pyka, T., et al., *Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(12): p. 2114-2121.
62. Roach, P.J., et al., *The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study*. J Nucl Med, 2018. **59**(1): p. 82-88.
63. von Klot, C.J., 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): p. 314-322.
64. Ceci, F., et al., *(68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(8): p. 1284-94.
65. Eiber, M., et al., *Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*. J Nucl Med, 2015. **56**(5): p. 668-74.
66. Tulsyan, S., et al., *Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer* 68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. Nucl Med Commun, 2017. **38**(12): p. 1094-1102.
67. Fendler, W.P., et al., *68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2016. **57**(11): p. 1720-1725.
68. Obek, C., 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): p. 1806-1812.
69. Koerber, S.A., et al., *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters*. J Nucl Med, 2017. **58**(12): p. 1943-1948.
70. Uprimny, C., 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): p. 941-949.
71. Eiber, M., et al., *(68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for Prostate Cancer Imaging: The New Kid on the Block-Early or Too Early to Draw Conclusions?* Eur Urol, 2016. **70**(6): p. 938-940.
72. Morigi, J.J., et al., *Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy*. J Nucl Med, 2015. **56**(8): p. 1185-90.
73. van Leeuwen, P.J., et al., *(68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment*. BJU Int, 2016. **117**(5): p. 732-9.
74. Sanli, Y., et al., *Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of 68Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer*. Ann Nucl Med, 2017. **31**(9): p. 709-717.

75. Mena, E., et al., *Clinical impact of PSMA-based (18)F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(1): p. 4-11.
76. Bluemel, C., et al., *68Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative 18F-Choline-PET/CT*. Clin Nucl Med, 2016. **41**(7): p. 515-21.
77. Pasoglou, V., et al., *One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach?* Prostate, 2014. **74**(5): p. 469-77.
78. *Smith & Tanagho's General Urology, Eighteenth Edition, Türkçe baskı 2014 pages: 364.*
79. Mottet, N., et al. *EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on. (2017).*
80. Albertsen PC. *Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer*. Curr Opin Urol 2015;25:232–7.
81. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. *Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer*. N Engl J Med 2012;367:203–13.
82. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Lu-Yao GL. *Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer*. J Clin Oncol 2011;29:1335–41.
83. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. *Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy*. J Urol 2006;175:939–44, discussion 944.
84. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. *Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of* EUROPEAN UROLOGY 71 (2017) 618–629 627.
85. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(10): p. 932-942.
86. Briganti, A., et al., *Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores*. European Urology, 2012. **61**(3): p. 480-487.
87. Schreiber, D., et al., *Prostate biopsy concordance in a large population-based sample: a Surveillance, Epidemiology and End Results study*. Journal of Clinical Pathology, 2015. **68**(6): p. 453-457.
88. Yossepowitch, O., et al., *Secondary Therapy, Metastatic Progression, and Cancer-Specific Mortality in Men with Clinically High-Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy*. European Urology, 2008. **53**(5): p. 950-959.
89. Walz, J., et al., *Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy*. BJU International, 2011. **107**(5): p. 765-770.
90. Joniau, S., et al., *Stratification of High-risk Prostate Cancer into Prognostic Categories: A European Multi-institutional Study*. European Urology, 2015. **67**(1): p. 157-164.
91. Ficarra, V., et al., *Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy*. European Urology, 2012. **62**(3): p. 405-417.
92. Haglind, E., et al., *Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial*. European Urology, 2015. **68**(2): p. 216-225.
93. Zelefsky, M.J., et al., *Incidence of Late Rectal and Urinary Toxicities After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2008. **70**(4): p. 1124-1129.

94. Heemsbergen, W.D., et al., *Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival*. Radiotherapy and Oncology, 2014. **110**(1): p. 104-109.
95. Beckendorf, V., et al., *70 Gy Versus 80 Gy in Localized Prostate Cancer: 5-Year Results of GETUG 06 Randomized Trial*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2011. **80**(4): p. 1056-1063.
96. Zietman, A.L., et al., *Randomized Trial Comparing Conventional-Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results From Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(7): p. 1106-1111.
97. Kuban, D.A., et al., *Long-Term Failure Patterns and Survival in a Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. Who Dies of Disease?* International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2011. **79**(5): p. 1310-1317.
98. Kalbasi, A., et al., *Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer*. JAMA Oncology, 2015. **1**(7): p. 897-906.
99. Jones, C.U., et al., *Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(2): p. 107-118.
100. Bolla, M., et al., *External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study*. The Lancet Oncology, 2010. **11**(11): p. 1066-1073.
101. Bolla, M., et al., *Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(24): p. 2516-2527.
102. Pilepich, M.V., et al., *Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2005. **61**(5): p. 1285-1290.
103. Mason, M.D., et al., *Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(19): p. 2143-2150.
104. Fizazi, K., et al., *Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial*. The Lancet Oncology, 2015. **16**(7): p. 787-794.
105. Lawton, C.A., et al., *An Update of the Phase III Trial Comparing Whole Pelvic to Prostate Only Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression: Updated Analysis of RTOG 94-13, With Emphasis on Unexpected Hormone/Radiation Interactions*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2007. **69**(3): p. 646-655.
106. James, N.D., et al., *Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: Data from patients in the control arm of the stampede trial*. JAMA Oncology, 2016. **2**(3): p. 348-357.
107. Bolla, M., et al., *Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)*. The Lancet, 2012. **380**(9858): p. 2018-2027.
108. Wiegel, T., et al., *Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial*. European Urology, 2014. **66**(2): p. 243-250.
109. Thompson, I.M., 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*. The Journal of Urology, 2009. **181**(3): p. 956-962.

110. Ash, D., et al., *ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer*. Radiotherapy and Oncology, 2000. **57**(3): p. 315-321.
111. Grimm, P., et al., *Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group*. BJU International, 2012. **109**(s1): p. 22-29.
112. Budäus, L., et al., *Functional Outcomes and Complications Following Radiation Therapy for Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature*. European Urology, 2012. **61**(1): p. 112-127.
113. Vordermark, D., et al., *3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs. high-dose-rate brachytherapy boost: A cross-sectional quality-of-life survey*. Acta Oncologica, 2006. **45**(6): p. 708-716.
114. Hoskin, P.J., et al., *GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update*. Radiotherapy and Oncology, 2013. **107**(3): p. 325-332.
115. Amling, C.L., et al., *defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point ?* The Journal of Urology, 2001. **165**(4): p. 1146-1151.
116. Ray, M.E., et al., *PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(4): p. 1140-50.
117. Brockman, J.A., et al., *Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*. European Urology, 2015. **67**(6): p. 1160-1167.
118. Trock, B.J., et al., *Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy*. JAMA, 2008. **299**(23): p. 2760-2769.
119. Zumsteg, Z.S., 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*. European Urology, 2015. **67**(6): p. 1009-1016.
120. Beresford, M.J., et al., *A Systematic Review of the Role of Imaging before Salvage Radiotherapy for Post-prostatectomy Biochemical Recurrence*. Clinical Oncology, 2010. **22**(1): p. 46-55.
121. Ceci, F., et al., *Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2014. **41**(12): p. 2222-2231.
122. Mitchell, C.R., et al., *Operational Characteristics of 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Prostate Cancer with Biochemical Recurrence After Initial Treatment*. The Journal of Urology, 2013. **189**(4): p. 1308-1313.
123. Rybalov, M., et al., *Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of 11C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer*. World Journal of Urology, 2013. **31**(2): p. 319-323.
124. Wiegel, T., et al., *Achieving an Undetectable PSA After Radiotherapy for Biochemical Progression After Radical Prostatectomy Is an Independent Predictor of Biochemical Outcome—Results of a Retrospective Study*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2009. **73**(4): p. 1009-1016.

125. Goenka, A., et al., *Long-Term Outcomes After High-Dose Postprostatectomy Salvage Radiation Treatment*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2012. **84**(1): p. 112-118.
126. Soto, D.E., et al., *Concurrent Androgen Deprivation Therapy During Salvage Prostate Radiotherapy Improves Treatment Outcomes in High-Risk Patients*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2012. **82**(3): p. 1227-1232.
127. Shipley, W.U., et al., *Report of NRG Oncology/RTOG 9601, A Phase 3 Trial in Prostate Cancer: Anti-androgen Therapy (AAT) With Bicalutamide During and After Radiation Therapy (RT) in Patients Following Radical Prostatectomy (RP) With pT2-3pN0 Disease and an Elevated PSA*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2016. **94**(1): p. 3.
128. Briganti, A., et al., *Early Salvage Radiation Therapy Does Not Compromise Cancer Control in Patients with pT3N0 Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Results of a Match-controlled Multi-institutional Analysis*. European Urology, 2012. **62**(3): p. 472-487.
129. Chade, D.C., et al., *Cancer Control and Functional Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy for Radiation-recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature*. European Urology, 2012. **61**(5): p. 961-971.
130. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-247.
131. Ismail, M., et al., *Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients*. BJU International, 2007. **100**(4): p. 760-764.
132. Chen, C.P., et al., *Salvage HDR Brachytherapy for Recurrent Prostate Cancer After Previous Definitive Radiation Therapy: 5-Year Outcomes*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2013. **86**(2): p. 324-329.
133. Yamada, Y., et al., *A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy*. Brachytherapy, 2014. **13**(2): p. 111-116.
134. Studer, U.E., et al., *Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0-4 N0-2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891)*. European Urology, 2008. **53**(5): p. 941-949.
135. van den Bergh, R.C.N., et al., *Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review*. European Urology, 2016. **69**(5): p. 802-820.
136. Bayoumi, A.M., A.D. Brown, and A.M. Garber, *Cost-Effectiveness of Androgen Suppression Therapies in Advanced Prostate Cancer*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2000. **92**(21): p. 1731-1739.
137. Morote, J., et al., *Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy*. BJU International, 2009. **103**(3): p. 332-335.
138. Pickles, T., et al., *Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter?* BJU International, 2012. **110**(11b): p. E500-E507.
139. Seidenfeld, J., et al., *Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis*. Annals of Internal Medicine, 2000. **132**(7): p. 566-577.
140. Crawford, E.D., et al., *Long-term Tolerability and Efficacy of Degarelix: 5-Year Results From a Phase III Extension Trial With a 1-Arm Crossover From Leuprolide to Degarelix*. Urology, 2014. **83**(5): p. 1122-1128.

141. Tsushima, T., et al., *Optimal Starting Time for Flutamide to Prevent Disease Flare in Prostate Cancer Patients Treated with a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist*. *Urologia Internationalis*, 2001. **66**(3): p. 135-139.
142. Iversen, P., *Antiandrogen monotherapy: indications and results*. *Urology*, 2002. **60**(3, Supplement 1): p. 64-71.
143. Smith, M.R., et al., *Bicalutamide Monotherapy Versus Leuprolide Monotherapy for Prostate Cancer: Effects on Bone Mineral Density and Body Composition*. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. **22**(13): p. 2546-2553.
144. Akaza, H., et al., *Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer*. *Cancer*, 2009. **115**(15): p. 3437-3445.
145. Gravis, G., et al., *Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 2013. **14**(2): p. 149-158.
146. Sweeney, C.J., et al., *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(8): p. 737-746.
147. James, N.D., et al., *Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2016. **387**(10024): p. 1163-1177.
148. Saha GB. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. New York: Springer 2010:257-339.
149. Lengana T, Modiselle M, Lawal I, Ebenhan T, Vorster M, et al. (2017) 68Ga-PSMA-PET/CT and bone scintigraphy imaging for staging of highrisk prostate cancer. *J Nucl Med* 58: 757.
150. Pyka, T., et al. *Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43, 2114-2121 (2016).
151. Janssen, J.-C., et al. *Comparison of hybrid 68 Ga-PSMA-PET/CT and 99m TcDPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT*. *European radiology* 28, 610-619 (2018).
152. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. *Prostate cancer: value of multiparametric MRI imaging at 3 T for detection-histopathologic correlation*. *Radiology* 2010;255:89-94.
153. Knorr K, Eiber M, Maurer T, Wester HJ, Scheidhauer K. *PET-CT and PET-MRI of the prostate: From (18) F-FDG to (68)Ga-PSMA*. *Radiologe* 2017; 57: 631-36.
154. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, 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.
155. Herlemann, A., et al., *68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer*. *European Urology*, 2016. **70**(4): p. 553-557.