

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİ EVRELEMESİNDE GÜNCEL TARAMA
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. İLYAS YAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BÜLENT AKDUMAN

ZONGULDAK

2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek mesleki gerekse insani açıdan kendime her zaman rol model olarak belirlediğim; daima destekçim olacaklarını bildiğim başta tez danışmanım Prof. Dr. Bülent AKDUMAN ve anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN olmak üzere hocalarım sayın Dr. Öğr. Üyesi Reha GİRĞİN ve sayın Dr. Öğr. Üyesi E. Denizhan DEMİRKIRAN'a,

Uzmanlık eğitimimde katkıları için sonsuza kadar minnet duyacağım değerli kıdemlilerim Op. Dr. Gökhan ÇEKER, Op. Dr. Kâmil ERDEM, Op. Dr. C. Ferhat ÖNAL'a ve Op. Dr. Onur ÖZYAMAN'a

Bu zorlu süreçte desteklerini hissettiğim ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum Dr. Osman ÖZDEL, Dr. Hasan Cemil KILIÇ ve Dr. Yiğit ATASOY'a

Hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire ve personellerimize,

Hayatım boyunca her anlamda destek ve güvenleri esirgemeyen annem, babam ve abime,

Ve en önemlisi de bu zorlu süreçteki her engelde ateşleyici gücüm olan, çoğu zaman kendi hayatından fedakârlıklarda bulunarak bu süreci tamamlamamda en büyük destekçim olan canım eşim İrem VURAN' a

Sonsuz teşekkürlerimle...

Zonguldak/2024

İlyas YAZ

ÖZET

İlyas YAZ, Prostat Kanseri Evelemesinde Güncel Tarama Yöntemlerinin Karşılaştırılması, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2024

Amaç: Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 2. sırada, kansere bağlı ölümler sıralamasında ise 6. sıradadır. İskelet sistemine ve lenf düğümlerine sık olarak metastaz yapmaktadır. Kemik metastazlarını taramak için kemik sintigrafisi (TVKS) sık kullanılmakla beraber, lenf nodu metastazlarını taramak için pelvik MRG ve bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır. Prostat kanseri hücrelerinde yoğun PSMA ekspresyonu görülmektedir. Ga68 PSMA Pet/Bt ile kemik metastazları yüksek doğruluk ile tespit edilir. Amacımız prostat kanseri nedeniyle takipli hastalarda iskelet sistemi taramasında TVKS ve Ga68 PSMA Pet/Bt etkinliğinin karşılaştırılması ve gereksiz ek görüntüleme yöntemlerinin önüne geçilmesidir

Gereç ve Yöntem: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 2015-2023 seneleri arasında tedavi öncesi ilk evreleme, küratif tedavi sonrası biyokimyasal nüks sırasında evreleme veya ilk tanı anında metastatik olup takiplerinde metastatik evaluasyon ve kontrol amacıyla Ga68 PSMA PET/BT ve TVKS çekilen 148 hastanın verileri hastane veri sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir. Yapılan bu görüntüleme sonuçları Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından yorumlandı. İki görüntüleme arasında maksimum 120 gün süre olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ga68 PSMA PET/BT ve kemik sintigrafisi raporlarında iskelet sistemi metastazları lokalizasyonları ve sayıları karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi var, yok ve şüpheli olarak rapor edildi. Hastaların 2005 modifiye Gleason skorlamasına, PSA değerlerine ve PRM bulgularına ulaşıldı. Bu tetkikler sonrasında aldıkları tedavilerle birlikte en az 6 ay, en çok 48 ay PSA ve klinik takiplerine göre hangi görüntüleme yönteminin metastazı tahmin etmede daha etkili olduğunu yanlış pozitiflik oranı ve negatiflik oranlarını anlamak hedeflendi.

Bulgular: Kemik sintigrafisi (TVKS) ve Ga68 PSMA PET/BT görüntülemesi bulunan 148 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. 148 hastadan 89 (%60,13) hastaya tanı anında, tedavi öncesi metastatik tarama amacıyla 59 (%39,86) hastaya ise

tedavi sonrası biyokimyasal nüks nedeniyle takiplerinde Ga68 PSMA PET/BT ve kemik sintigrafisi grafileri çekilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 148 hastanın 31'inde kemik sintigrafisi ve Ga68 PSMA PET/BT bulguları farklı olarak raporlanmıştır. 117 hastada ise her iki görüntüleme yöntemleri benzer olarak rapor edilmiştir. TVKS ve Ga68 PSMA PET/BT bulguları farklı olarak raporlanan 26 hastada kemik sintigrafisinde şüpheli olarak raporlanması üzerine çekilen Ga68 PSMA PET/BT de metastaz saptanmazken, 5 hastada kemik sintigrafisinde herhangi bir tutulum olmamasına karşın çekilen Ga68 PSMA PET/BT de metastaz saptanmıştır. 53 hastada her iki görüntüleme yöntemlerinde benzer olarak raporlanarak metastaz saptanmamış, 64 hastada ise her iki görüntüleme yönteminde de metastaz saptanmıştır. Ga68 PSMA PET/BT kemik metastazlarını göstermede gold standart olarak kabul edilmesi durumunda kemik sintigrafisinin sensitivite oranı 64/69 (%92,75) spesifite oranı 53/79 (%67,08) pozitif prediktif değer 64/90 (%71,11) negatif prediktif değer 53/58 (%91,37) olarak bulunmuştur.

Kemik metastazlarını doğru saptamada Ga68 PSMA PET/BT'nin, kemik sintigrafisine göre üstün olduğu görüldü. Kemik sintigrafisinde metastaz saptanan 90 hasta düşük orta ve yüksek risk gruplarına göre ayrılmıştır. Kemik sintigrafisi pozitiflik sonuçlarının risk gruplarına göre değerlendirildiğinde yüksek risk grubunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p: 0,001>$) doğru pozitif sonuç verdiği görülmüştür.

Sonuçlar: Prostat kanseri nedeniyle takipli hastaların metastaz durumunun doğru saptanabilmesi tedavi planlaması açısından önem arz etmektedir. Kemik sintigrafisi iskelet sistemi metastazlarını taramada kullanılan en yaygın ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Ancak yanlış pozitiflik oranının yüksek olması ve şüpheli lezyonları tam olarak tanımlayamaması nedeniyle ek tetkiklere gereksinim duyulmakta ve bu durum hastaların tedavilerini geciktirmektedir. Ga68 PSMA PET/BT prostat kanserinde kemik metastazlarını ve diğer metastatik lezyonları doğru saptama açısından daha ön plana çıkmakta ve bu durum tedavi planlanması açısından daha umut verici gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, Kemik sintigrafisi, Ga68 PSMA PET/BT

ABSTRACT

İlyas Yaz, Comparison of Current Screening Methods in Prostate Cancer Staging, Zonguldak Bülent Ecevit University, Medical Faculty, Urology Specialization Thesis, Zonguldak, 2024.

Objective: Prostate cancer is ranked 2nd among the most common cancers in men and 6th among the causes of cancer-related deaths. Prostate cancer most commonly metastasizes to the skeletal system and lymph nodes. Bone scintigraphy is the most commonly used method to screen for bone metastases. Pelvic MRI and CT are used to screen for lymph node metastasis. Since prostate cancer cells show intense PSMA expression, bone metastases can be detected with high diagnostic accuracy by Ga68 PSMA Pet/Bt examination. Our aim is to compare the effectiveness of bone scintigraphy and Ga68 PSMA Pet/Bt in skeletal system screening in patients followed up for prostate cancer and to prevent unnecessary additional imaging methods.

Materials and Methods: The data of 148 patients who underwent Ga68 PSMA PET/CT and bone scintigraphy at Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, between 2015 and 2023 for initial staging before treatment, staging during biochemical recurrence after curative treatment, or for metastatic evolution and control during follow-up if it was metastatic at the time of initial diagnosis were retrospectively examined from the hospital data system. These imaging results were interpreted by the faculty members of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Hospital, Department of Nuclear Medicine. Patients with a maximum interval of 120 days between two imaging studies were included in the study. In Ga68 PSMA PET/CT and bone scintigraphy reports, the locations and numbers of skeletal system metastases were evaluated comparatively and reported as present, absent and suspicious. The patients' 2005 modified Gleason scoring, PSA values and DRE findings were obtained, minimum 6-month and maximum 48-month PSA follow-ups along with the treatments they received after these examinations were noted, our goal was to understand which imaging method is more effective in predicting metastasis and to understand these methods' false positivity rates.

Results: Data of 148 patients that underwent bone scintigraphy and Ga68 PSMA PET/CT imaging were retrospectively examined. Ga68 PSMA PET/CT and bone

scintigraphy were taken in 89 (60.13%) of 148 patients at the time of diagnosis, for metastatic screening before treatment and in 59 (39.86%) patients during follow-up due to biochemical recurrence after treatment. Bone scintigraphy and Ga-68 PSMA PET/CT findings were reported differently in 31 of the 148 patients included in the study. In 117 patients, both imaging methods were reported to be similar. In 26 patients whose bone scintigraphy and Ga68 PSMA PET/CT findings were reported to be different, no metastasis was detected in the Ga-68 PSMA PET/CT performed after the bone scintigraphy was reported as suspicious, while in 5 patients metastasis was detected on Ga68 PSMA PET/CT despite there being no involvement in the bone scintigraphy. In 53 patients no metastasis was detected in both imaging methods, and in 64 patients, metastasis was detected in both imaging methods. If Ga68 PSMA PET/CT is accepted as the gold standard in showing bone metastases, the sensitivity rate of bone scintigraphy is 64/69 (92.75%), the specificity rate is 53/79 (67.08%), and the positive predictive value is 64/90 (71%). 11) negative predictive value was found to be 53/58 (91.37%).

Ga68 PSMA PET/CT was found to be superior to bone scintigraphy in accurately predicting bone metastasis. 90 patients with metastasis detected on bone scintigraphy were divided into low, medium and high risk groups. When the bone scintigraphy positivity results were evaluated according to risk groups, it was seen that the high risk group gave true positive results at a statistically significant level ($p: 0.001>$).

Conclusions: Accurate detection of metastasis status of patients followed up for prostate cancer is important for treatment planning. Bone scintigraphy is the most common and low-cost method used to screen for skeletal system metastases. However, due to the high false-positivity rate and the inability to fully identify suspicious lesions, additional examinations are required and this delays the treatment of patients. Ga68 PSMA PET/CT is more prominent in terms of accurately detecting bone metastases and other metastatic lesions in prostate cancer, and this seems more promising in terms of treatment planning.

Keywords: Prostate cancer, Bone scintigraphy, Ga68 PSMA PET/CT

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prostat ve Seminal Vezikül Anatomisi	2
2.1.1. Prostat Zonal Anatomi	2
2.1.2. Prostat Bezi Vasküler Ve Lenfatik Dolaşım	3
2.1.3. Prostat İnnervasyonu	3
2.2. Prostat Embriyolojisi	3
2.3. Prostat Histolojisi ve Fizyolojisi	4
2.4. Prostat Kanseri	5
2.4.1. Epidemiyoloji	5
2.4.2. Etiyoloji	5
2.4.2.1. Aile Öyküsü ve Genetik	5
2.4.2.2. Risk Faktörleri	6
2.4.3. Tanı Yöntemleri	7
2.4.3.1. Parmakla Rektal Muayene	7
2.4.3.2. Prostat Spesifik Antijen	7
2.4.3.3. Prostat Biyopsisi	10
2.4.4. Prostat Kanseri Patolojisi	12
2.4.5. Prostat Kanserinde Evreleme	14
2.4.5.1. N Evrelemesi	16
2.4.5.2. M Evrelemesi	16
2.4.6. Risk Sınıflaması	18

2.4.7. Prostat Kanserinde Tedavi	20
2.4.7.1. Dikkatli Bekleyiş	20
2.4.7.2. Aktif İzlem	20
2.4.7.3. Radikal Prostatektomi	21
2.4.7.4. Radyoterapi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Görüntüleme Tekniği	25
3.1.1. Ga68 PSMA PET/BT Görüntüleme Protokolü ve Hasta Hazırlığı	25
3.1.2. Kemik Sintigrafisi ile Görüntüleme Protokolü ve Hasta Hazırlığı	25
4. BULGULAR	27
4.1. Genel Analiz	27
4.2. Alt Grup Analizi	29
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7. KAYNAKLAR	39
8. EKLER	49
Ek 1: Etik Kurul Kararı	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge /Kısaltma	Açıklamalar
AJCC	Amerikan Kanser Komitesi
AUA	Amerikan Üroloji Derneği
BT	Bilgisayarlı Tomografi
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
ISUP	Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
MpMRG	Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR	Manyetik Rezonans
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PCa	Prostat Kanseri
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PIRADS	Prostat Görüntüleme Raporlama ve Bilgi Sistemi
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PSMA	Prostat Spesifik Membran Antijeni
RRP	Radikal Retropubik Prostatektomi

TABLolar DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa Numarası
1	Serum PSA değerleri göre prostat kanseri görülme riskleri	8
2	Yaşa özgü PSA değerleri	8
3	PIRADS skorları ve prostat kanseri ile ilişkileri	12
4	Prostat biyopsisi sonrası görülen komplikasyonlar	12
5	ISUP Grade grupları ile Gleason Skorlama Sistemi ilişkisi	14
6	Prostat kanseri 2017 TNM Sınıflandırması	15
7	TNM Evreleme Sistemi	16
8	EAU 2022 Prostat Kanseri Kılavuzu D'Amico Risk Grupları	19
9	NCCN Prostat Kanseri Risk Sınıflandırması	19
10	Aktif izlem ve dikkatli bekleyiş tanımları	21
11	Ga68 PSMA PET/BT ve Kemik sintigrafisi karşılaştırılması	28
12	TVKS ve Ga68 PSMA PET/BT bulguları farklı olan hastaların risk grubuna göre dağılımı	30
13	Kemik sintigrafisinde şüpheli gelen Ga68 PSMA PET/BT de metastaz saptanmayan kemik bölgelerinin dağılımı	30
14	Kemik sintigrafisi ve Ga68 PSMA PET/BT bulguları benzer olan hastaların risk grubuna göre dağılımı	30
15	Kemik sintigrafisi pozitiflik sonuçlarının risk gruplarına göre değerlendirilmesi	31
16	Kemik sintigrafisi pozitiflik sonuçlarının risk gruplarına göre değerlendirilmesi için yapılan 3x2 ki kare analizinde	31
17	Kemik sintigrafisinde metastaz saptanan 90 hastanın psa değerlerine göre sensitivite ve spesifite oranını içeren ROC	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa Numarası
1	Gleason Skorlaması Patolojik Görünüm	13
2	D'Amico Risk Sınıflamasına göre Hasta Dağılımı	28
3	ISUP Grade'e göre Hasta Dağılımı	29



1.GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde en sık görülen 2. kanser ve kanserden ölümlerin 6. nedenidir (1,2). Kişinin yaşamı boyunca prostat kanserine yakalanma riski %16,7 dir (3)., İnsidansı coğrafi bölgeler arasında büyük farklılık göstermekle birlikte en yüksek Kuzey Amerika ve İskandinavya da saptanmaktadır (3).

Prostat kanser tanısı yüksek PSA değerleri ve şüpheli rektal muayene bulguları ile yapılan transrektal ultrasonografi (TRUSG) ve transperineal yol ile alınacak 12 kadran tru-cut sistematik biyopsi ile konulur. Bilinen görüntüleme yöntemlerinden hiçbirisi kesin olarak prostat kanseri tanısını doğrulayamaz ancak prostat kanseri tanısı prostat biyopsisi ile alınan parçaların histopatolojik incelenmesi ile konulabilmektedir. Yapılan prostat biyopsisi sonucunda PCa tanısı alan hastaların evrelemesinde tüm vücut kemik sintigrafisi, abdominal pelvik tomografi, multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemesi (MpMRG), ga68 prostata spesifik membran antijen, pozitron emisyon tomografisi (Ga68 PSMA PET-BT) kullanılmaktadır (4).

Kemik sintigrafisi prostat kanserinin kemik metastazını erken değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntemdir. Kemik sintigrafisinin prostat kanserinde duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür (5).

Prostata spesifik membran antijeni (PSMA), prostat hücrelerinin yüzeyinden eksprese edilen transmembran proteinidir. PSMA hücrel displazinin artmasıyla birlikte ekspresyonu da arttığı için prostat kanserinde geçerliliği kanıtlanmış bir hedeftir. Ga-68 molekülü ile işaretlenmiş PSMA ile elde edilen Ga68 PSMA PET-BT görüntülemesinin prostat kanseri evrelemesinde özellikle lenf nodu metastazı saptanmasında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (5).

Bu çalışmanın amacı prostat kanseri tanısı alan ve takipli hastalarda iskelet sistemi taramasında kemik sintigrafisi ve Ga68 PSMA PET\BT etkinliğinin karşılaştırılması ve gereksiz ek görüntüleme yöntemlerinin önüne geçilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat ve Seminal Vezikül Anatomisi

Prostat mesanenin altında bulunan fibromuskuler ve glandüler yapı içeren bir organdır. Prostat bezi simfisiz pubisin arkasında yer alır. Arka üst yüzeyinde vas deferensler yer almakla birlikte seminal veziküllerle yakın komşudur. Arka yüzde Douglas çıkmazının serozal kalıntıları olan Denonvillier fasyasının iki katmanıyla prostat rektumdan ayrılır. Normal prostat ortalama olarak 20 gr ağırlığındadır. Prostatik üretra yaklaşık olarak 2,5 cm uzunluğundadır (6).

Seminal veziküller mesane posteroinferiorunda yer alır ve boyu 5-10 cm, genişliği 3-5 cm olan bir çift glandüler organdır. Seminal vezikülün ve duktus deferensin içerikleri ortak 2 cm uzunluktaki ejakülator kanalla prostatik üretraya boşalmaktadır. Seminal vezikül sekresyonu total ejakülatın %50-80'nini oluşturur (7)

2.1.1.Prostat Zonal Anatomi

Zonal anatomi McNeal tarafından 1968 yılında tanımlanmış seneler içerisinde modifikasyona uğrayarak yapılan tanımlamada prostat beş zona ayrılmıştır. Prostatın glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zondur. Non-glandüler yapıları ise anterior fibromuskuler stroma ve preprostatik sfinterdir (6,8).

- “Transizyonel zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan glandüler bir alandır. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturur ve benign prostat hiperplazisi bu zondan kaynaklanır (7).
- Santral zon: Glandüler yapılardan oluşur. Veromontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşiktir (7).
- Periferik zon: Prostatın glandüler yapılarını içeren en büyük bölümüdür. Prostat kanserlerinin %70'i bu alandan gelişir (7).
- Anterior fibromuskuler stroma: Prostatın yaklaşık üçte biri bu stromadan oluşur ve detrüsor kasından köken alarak prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar (7).
- Preprostatik sfinkter: Glandüler eleman içermez. Düz kaslardan oluşan yapıdır ve prostatik üretrayı sararak retrograd ejakülasyonu engelleme görevi yapar (7).”

2.1.2. Prostat Bezi Vasküler Ve Lenfatik Dolaşım

Prostatın arteriyel dolaşımı temelde hipogastrik arterin bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır ve prostata yaklaştığında 2 dala ayrılır. İlki üretral arterlerdir ve üretral arter prostatovezikal bileşkede posterolateralde seyrederek ve mesane boynuna 1, 3, 5 ve 11 hizalarında yaklaşır prostatovezikal bileşkeyi posterolateralde penetre ederek prostat içine dağılır. İkinci dal olan kapsüller arterde prostat kapsülünün üzerinde dallara ayrılarak pelvik diyaframda sonlanır. Bu dallar prostat kapsülünü delerek glandüler dokuları besler (7,8).

Prostatın venleri prostat kapsülünün üzerinde birleşerek presakral, prevertebral ve inferior hipogastrik pleksus bağlantı kurar. Prostatın venöz drenajı penisin derin dorsal veni ve internal iliak (hipogastrik) venler ile bağlantılı olan periprostatik pleksusa olur (7,8).

Prostatın lenfatik drenajı ise primer olarak obturator ve internal iliaka daha az olarak eksternal iliak, sakral ve vezikal lenf nodlarıdır (7).

2.1.3. Prostat İnnervasyonu

Prostat, sempatik ve parasempatik pleksuslarından zengin bir sinir ağı ile innerve edilmekle beraber bu innervasyon kavernoöz sinirler aracılığı ile pelvik pleksustan olur. Parasempatik sinir kökleri asinüslarda sonlanarak prostatik salgıların sekresyonunu başlatır. Sempatik lifler ise prostat kapsülü ve stromasında kontraksiyonları sağlar ve alfa 1 (a1) adrenerjik blokaj ile preprostatik sfinkter tonusu azalır (7,8).

2.2. Prostat Embriyolojisi

Prostatın gelişimi fetal testislerden 8.haftada salgılanan testosterona bağımlıdır. Wolf kanalı gelişimi testosteron kontrolü altındadır. Ancak ürogenital sinüsün sonrasında da prostatın gelişimi için dihidrotestosteron (DHT) kesin olarak gereklidir. 10. haftanın sonunda mesanenin altında oluşan endodermal ürogenital sinüsten ürogenital mezenkime solid epitelyal büyümeler görülür ve bu yapılar ilerleyen dönemde prostatın yapısında bulunan duktal yapıları oluşturur. Prostatik duktuslar,

hızlı bir şekilde büyüyerek kanalize olurlar. On üçüncü haftanın sonlarına gelindiğinde testosteron üretiminin de en yüksek seviyeye ulaşması ile birlikte 70 adet primer duktus yapısı oluşmaktadır. Buradaki hücrelerde salgı yapmak üzere farklılaşmalar meydana gelir. Sonuç olarak prostat bezi glandüler ve stromal yapılardan oluşmakta olup epiteli endoderm, stroması ve düz kası ise mezenkim kökenlidir (7,9).

2.3. Prostat Histolojisi ve Fizyolojisi

Prostatın fibromuskuler stroması içerisinde yerleşmiş 30-50 adet tübüloalveolar yapı mevcuttur. Prostatta bulunan epitelyal hücreler üç gruba ayrılır: sekretuar hücreler, bazal hücreler ve nöroendokrin hücreler. Bazal hücreler, bazal membran ile sekretuar hücreleri ayıran hücrelerdir. Sitokeratin ile pozitif boyanır. Sekretuar hücreler ise soluk, şeffaf sitoplazmalı kolumnar şekilli nükleusu bazalde yerleşmiş hücrelerdir ve bu hücreler prostat asit fosfataz (PAP), prostat spesifik antijen ile pozitif olarak boyanır. Nöroendokrin hücreler kromogranin ile pozitif olarak boyanan granüler eozinofilik hücrelerdir (10).

Prostat ince, alkalın pH'sı olan süt görünümlü bir sıvı salgılayarak vajenin asidik yapısında spermilerin canlı kalabilmesini sağlar. Prostat sıvısı semenin %30'unu oluşturur ve bu sıvı içerisinde sitrat, kalsiyum, çinko, kolesterol, spermin, prostoglandin, prostat spesifik antijen ile çeşitli proteazlar bulunur. Çinko prostatta anti bakteriyel faktör olarak görev yaparken sitrat semenin en önemli anyonu olarak görev yapar. Prostat spesifik antijen prostat epitelyum hücrelerinde bulunur. Ejekülatta pıhtıyı eritme görevi bulunan proteinazda prostat spesifik antijendir ve serumdaki PSA değeri bugün prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılmaktadır (11).

Prostat androjen metabolizmasında da rol oynar. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelerde 5-alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülür. DHT erkeklerde dış genital yapının farklılaşmasını sağlayan androjenik etkilerden sorumlu potent bir androjendir (11).

2.4. Prostat Kanseri

2.4.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde en sık saptanan 2. kanserdir. Kanserin neden olduğu ölümler sıralamasında erkeklerde 5. sıradadır. Çalışmalarda 30 yaşın altında yapılan otopsi serilerinde erkeklerde prostat kanseri prevelansı %3-8 olarak bulunmuştur ve her 10 yıl için bu oran 1,7 kat artmaktadır. 79 yaşından sonra prevelans katlanarak %48-71 olmaktadır. Prostat kanseri tanısı alan hastaların medyan yaşı 68 olup, %85'i 65 yaşından sonra saptanmaktadır. Hastaların sadece %2'si 50 yaşın altında prostat kanseri tanısı almaktadır. Ülkemizde sağlık bakanlığının verilerine göre her yıl 97 bin erkek kansere yakalanmaktadır. Bu sayının %33,8'ni prostat kanseri hastaları oluşturmaktadır (12,13).

İnsidansı farklı coğrafi bölgeler arasında büyük farklılık göstermektedir. En yüksek insidans Kuzey Amerika ve İskandinavya ülkelerinde, özellikle afro-amerikalılarda saptanmaktadır. 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında ABD'de %92 Avustralya ve Kanada'da %80 Danimarka, Polonya, Cezayir'de %40 olarak bulunmuştur (2).

2.4.2. Etiyoloji

2.4.2.1. Aile Öyküsü ve Genetik

Çalışmalarda etnik kökenin ve aile öyküsünün erkeklerde prostat kanseri insidansı üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. Prostat kanseri tanısı konan erkeklerin %10'unda ailede prostat kanseri öyküsü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, ailede meme kanseri öyküsünün de prostat kanseri gelişme riskinin arttırdığı bilinmektedir (14)

Prostat kanseri tanısı konulmuş birinci derece akrabası olan erkeklerde prostat kanserinin göreceli risk artışı 1,8 kat olurken, prostat kanseri tanısı konulmuş baba, bir veya iki erkek kardeşi olan erkeklerde bu risk sırasıyla 5,51 ve 7,71 olarak bulunmuştur. Ailede prostat kanserine yakalanan genç bireylerin olması, hastalığın gelişmesi açısından büyük risk faktörüdür (15).

DNA onarım işlemlerine aracılık eden genlerdeki germline mutasyonları için %11,8'lik bir insidans saptanmıştır. BRCA1\2 ve HOXB 13 gibi genlerdeki mutasyonlar, prostat kanseri riskinin artmasıyla ilgilidir ve yüksek risk altındaki bu aileleri saptamak için hedefli genomik analiz bir seçenek olarak araştırılabilir (16).

2.4.2.2. Risk Faktörleri

Çeşitli ekzojen ve çevresel faktörlerin prostat kanseri gelişiminde etkisi olduğu bilinmektedir. Yaş ile birlikte prostat kanseri riski artmakla birlikte hastanın yaşadığı çevrenin de riskle ilişkisi gösterilmiştir. Japonya'da yaşayan erkeklerin batı dünyasındaki erkeklerle karşılaştırıldığında kanser riski düşük olduğu halde Japonya'dan Amerika'ya taşınan birinde bu risk Amerikan vatandaşlarına yaklaşmaktadır (17). Aşırı alkol kullanımı, yüksek protein alımı, D vitamini seviyesinin normalden düşük veya yüksek olması, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve geçirilmiş prostat enfeksiyonları artmış prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir (13).

Selenyum veya E vitamin takviyesinin prostat kanseri riskini azaltmadığı görülmüştür. Likopenlerin prostat kanseri insidansını azalttığı yönünde bir eğilim olduğu görülmüş fakat randomize çalışmalarda bu sonuç desteklenememiştir. Testosteron takviyesi alan hipogonadal erkeklerde prostat kanseri riskinde artış yoktur (13).

Obezite ile düşük dereceli prostat kanseri arasındaki risk minimal iken, yüksek dereceli kanser riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kolesterol seviyelerinin riski artırdığına yönelik anlamlı kanıt bulunamamıştır. Prostat kanseri nedeniyle takip edilen aktif sigara içen kişilerde hiç sigara içmeyenlere göre mortalite oranları %60 dan fazla saptanmakla birlikte ileri evre hastalık ile ilişkileri gösterilmiştir (18).

2.4.3. Tanı Yöntemleri

Prostat kanserinde tanı parmakla rektal muayene bulguları, serum PSA düzeyi ölçümüne dayanan klinik şüphe ve buna bağlı gereklilik halinde yapılan görüntüleme üzerine yapılan prostat biyopsisi sonuçlarının incelemesi ile konmaktadır.

2.4.3.1. Parmakla Rektal Muayene

Prostat kanserinde lokal evreleme, PRM ile yapılır. PRM prostat volümü, kıvamı ve prostatata mevcut lezyonlar hakkında bilgi sahibi olamamızı sağlar. Sübjektif ve uygulayıcı tecrübesine bağlı bir tanı yöntemidir. PSA seviyesinden bağımsız tek başına rektal tuşe kullanıldığında prostat kanseri olguların sadece %18'i saptanabilmektedir. PRM'nin pozitif öngörü değeri PSA 0- 2,9 ng\ml aralığında %4-11'dir. PSA değeri 3- 9,9 ng\ml aralığında ise %33- 83 aralığında olduğu bildirilmiştir (19).

2.4.3.2. Prostat Spesifik Antijen

Prostat spesifik antijeni (PSA) doku kallikrein ailesine ait bir serin proteaz glikoproteini olup prostatın asiner hücrelerinden ve duktal epiteli hücrelerinden salgılanır. Fizyolojik görevi semenin likefaksiyonunu sağlamak olup semende serumdan 10^6 kat fazla bulunur. Yarı ömrü 2,2-3,2 gündür. PSA prostat bezine özgüdür ve PSA düzeyi benign prostat hiperplazisi, inflamasyon, enfeksiyon, yaş, ırk, prostat hacmi, prostat masajı, prostat biyopsisi, üriner retansiyon, ejakülasyon gibi durumlardan etkilenmektedir (20).

PSA değeri için belirlenmiş standart bir cut-of değeri yoktur ve yüksek PSA seviyelerinde prostat kanseri riski artsa da düşük PSA düzeylerinde de prostat kanseri görülebilmektedir (21). Düşük PSA düzeylerindeki prostat kanser riskleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Serum PSA değerleri göre prostat kanseri görülme riskleri

tPSA (ng/ml)	Prostat kanseri görülme riski (%)	ISUP grade $\geq$ 2 PCa riski (%)
0-0.5	6.6	0.8
0.6-1	10.1	1.0
1.1-2	17	2.0
2.1-3	23.9	4.6
3.1-4	26.9	6.7

Avrupa roloji Derneği kılavuzlarında normal PSA değeri için kabul edilebilecek bir eşik değerin olmadığı fakat genç erkeklerde $PSA < 2,5-3$ ng/ml değerinin normal olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (7). Biyopsi kararı verebilmek için ilk kullanılan değer 3 ng/ml olarak kabul edilmesi ardından yapılan birçok çalışmada PSA'nın eşik değerinin yaşa göre belirlenmesi doğrultusunda öneriler mevcuttur. Yaşla orantılı olarak prostat boyutunun artması, PSA seviyelerinde artışlara neden olur (7). Çalışmalarda genç hastalarda kanser saptama oranını, yaşlılarda ise PSA testinin özgüllüğünü arttırmak için yaşa bağlı referans aralıklarının %95 spesifite de yararlı olduğu gösterilmiştir (Tablo 2) (22).

Tablo 2. Yaşa zg PSA değerleri

Hasta Yaşı	PSA Eşik Değeri (ng/ml)
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70 ve zeri	6,5

PSA türevleri ve kinetiği:**• Serbest psa**

Serbest PSA (sPSA), PCa tanısında önemlidir. Gri zonda (4.1-10 ng/mL) düşük saptanan s/tPSA değerleri prostat kanseri nedeniyle PSA artışını akla getirmektedir. Serbest PSA dayanaksız olduğu için 8 saat içerisinde çalışılmalıdır. Prostat manipülasyonlarından sonra ortaya çıkan PSA yükselmeleri sPSA artışı olduğu için manipülasyonlardan 2-3 gün sonra sPSA bakılmalıdır. Serbest PSA'nın tPSA > 10

ng/ml saptanan kişilerde veya prostat kanseri nedeniyle takipli kişilerde kullanılmamaktadır (13).

S/tPSA oranı %10 dan az olan hastalarda %56 kanser saptanmakla beraber, %25 yüksek olanlarda %8 prostat kanseri görülür (23). Yapılan başka bir çalışmada tPSA 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda s/tPSA üst değerini %25 kabul edersek prostat kanserlerinin %95'ine teşhis konulduğu, %20 hastaya ise gereksiz biyopsi uygulanmalarının önüne geçildiği bildirilmiştir (24).

- **Psa dansitesi**

PSA dansitesi (PSAD), total PSA (tPSA) düzeyinin prostat hacmine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. PSA dansitesi PSA seviyesi 2,5-10 ng/ml aralığındaki hastalarda PCa ve BPH ayırımı yapmayı hedeflemektedir (25). PSA seviyeleri, gram prostat dokusu başına yıllık 0.12 ng/ml olarak yükselir bu nedenle benign prostat hipertrofisine bağlı büyümüş prostat bezleri olan hastalarda yüksek PSA seviyesi olabilir.

Yapılan birçok farklı çalışmalarda klinik önemli prostat kanserinin belirlenmesi için farklı PSA dansitesi değerlerinin kullanılması önerilmiştir. Yapılan bir çalışmada tPSA düzeyi 4-10 ng/mL aralığında olanlar için eşik değeri olarak 0.10 ng/ml/cc, tPSA düzeyi 10-20 ng/mL aralığında ise 0.19 ng/ml/cc kullanılması PSA dansitesinin duyarlılığını arttıracığı yönünde bulgular (26). Bir başka çalışmada ise 75cc'nin altında prostat boyutu olan kişilerde PSAD 0.15 ng/ml/cc 'in üzerinde olmasının klinik olarak anlamlı prostat kanseri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (27).

- **PSA velositesi (PSAV) ve ikilenme zamanı:**

Psa velositesi PSA 'da ki yıllık olarak artışı ve PSA ikilenme zamanı ise belirli bir PSA sayısal değerinin iki katına çıkması için geçen gerekli zamanı ifade eder (28). Serum tPSA düzeyi 4-10 ng/dl aralığındaki kişilerde kanser tanısına yönelik PSA velositesi başlangıçta 0,75 ng/dl/yıl olacak şekilde tanımlandı. Fakat sonra yıllık 0,35 ng/dL'den daha yüksek artışların daha çok prostat kanseri mortalitesiyle ilişkili olduğunu görüldü (29).

PSAV daha çok tedavi sonrası PSA değerlerinin ve biyokimyasal nükslerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır ve bu zaman 10 aydan az olduğunda nüks olma

olasılığı akla gelmektedir. Tedaviyi takiben PSAV 15 aydan daha kısa olması durumunda 15 yıl içindeki ölümlerden %90 oranında prostat kanseri sorumlu tutulmuştur (30).

2.4.3.3. Prostat Biyopsisi

Prostat kanseri tanısı PSA'nın klinik uygulamaya girişi öncesi parmakla rektal muayene kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri (önceleri transperineal yolla sonraları transrektal yolla) ile konulmaktaydı. 1960'lı yıllarda TRUS geliştirilmesi sonrasında 1989'da Hodge ve ark. tarafından sistematik 6 kadrant biyopsi protokolü tanımlanmış ve PSA'nın da kullanımıyla rutin klinik kullanımı genişletilmiştir (31). 20.968 hasta içeren bir meta-analizde 87 çalışma tekrar gruplandırılmış ve 6 kadrantdan alınan biyopsiye göre 12 kadrant biyopsi %30 daha fazla PCA saptadığı gösterilmiştir. 12 kadrantdan alınan prostat biyopsisi kanser yakalama oranının artırırken, morbidite ve klinik önemsiz kanser olgularının sıklığını artırmamaktadır (32). Günümüzde 10-12 kor biyopsi protokolü sıklıkla uygulanmakta ve önerilmektedir. Uygun kor sayısı hastaya özgü belirlenmeli ve kor sayısının 10'dan az 18'den de fazla olmamasına dikkat edilmelidir (33).

Yapılan ilk biyopsilerde kanser bulunamayan durumlarda tekrar biyopsilere başvurulmaktadır. İkinci prostat biyopsilerinde kanser saptanma oranları %10-35 arasında değişmektedir. Fakat re-biyopsiler ile kanser saptanma oranlarında düşüş yaşandığı görülmektedir. İlk ve re-biyopsilerdeki kanser saptanma oranları sırasıyla %34-22, %19-10, %8-5 ve %7-4 düzeylerindedir (34,35). İlk biyopside PCa bulunmayan fakat kanser şüphesi olan olgularda 2. biyopsinin yapılması önerilmektedir. Fakat re-biyopsiler için başka parametrelerle (PSA dansitesi, PSA velositesi, mpMRG) birlikte hastaya özgü yaklaşım yapılması gerekmektedir (34).

Prostat biyopsisi sonrası en korkulan ve ciddi yan etkiler arasında sepsis tablosu da bulunmaktadır. Bu nedenle profilaktik antibiyotik uygulanması ve rektal povidon iyot kullanılması günümüzde standart prosedürdür (36). Kinolon grubu antibiyotik kullanımı profilaksi amacıyla çok sık kullanılan ajanlar olsa da son yıllarda sık kullanımları nedeni direnç gelişim ve yan etkilerinden dolayı alternatif ajanlar önerilmektedir. Eğer ampirik profilaksi uygulanacaksa alternatif ajanlar olarak

fosfomisin, sefalosporinler veya aminoglikozid grubu antibiyotikler tercih edilmektedir. Hedefe yönelik antibiyotik uygulanacaksa rektal sürüntü ve gaita kültürleri çalışılarak hastaya özel olarak belirlenebilir (37).

- **Saturasyon biyopsisi**

Yapılan ilk prostat biyopsisi negatif gelen ve PCa şüphesi devam etmekte olan kişiler için re-biyopsilerde saturasyon biyopsisi (>20 odak) önerilmektedir. Saturasyon biyopsisi konusunda net fikir birliği olmamakla birlikte yapılan bazı çalışmalarda %30-43 oranında kanser yakalama oranları elde edilmiş ve nomogramlar geliştirilmiştir (38).

- **MRG-TRUSG füzyon biyopsi**

Günümüzde en sık transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi uygulanmaktadır (39). Prostat kanseri tanısında PSA yüksekliği yanında Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntülemesi (mpMRG) de kılavuzluk etmektedir. MR füzyon biyopsi tekniği ile direkt olarak şüpheli lezyonu hedefleyen biyopsilerin alınabilmesi de mümkün olmaktadır. Tüm görüntülemeler arasında bir konsensüs sağlanması için PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) skorlaması oluşturulmuştur. Avrupa Üroloji Kılavuzu'nda görüntüleme sonucunda şüpheli odaklar saptanırsa (PIRADS ≥ 3) o şüpheli odaklara yönelik ve sistemik bir şekilde biyopsilerin uygulanması gerekmektedir (39).

Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkikiyle PCa saptanma ihtimali ve klinik anlamlı PCa saptanma yüzdeleri Tablo 3'de verilmiştir (40).

Tablo 3. PIRADS skorları ve prostat kanseri ile ilişkileri

PIRADS Skoru	Prostat Kanseri Saptama İhtimali	Klinik Anlamlı Prostat Kanseri Saptama İhtimali	Klinik Olarak Anlamlı Prostat Kanseri Saptama Oranı
PIRADS 1	Çok düşük	Yüksek ihtimalle yok	%0
PIRADS 2	Düşük	Muhtemelen yok	%9,6
PIRADS 3	Orta	Şüpheli	%12
PIRADS 4	Yüksek	Muhtemel	%22,1
PIRADS 5	Çok yüksek	Yüksek ihtimal	%72,4

- **Biyopsi komplikasyonları**

Prostat biyopsilerini takiben en yüksek oranda görülen komplikasyon kanama olmakla birlikte enfektif komplikasyonlar ve buna bağlı gelişen sepsis tablosu hastalar açısından önemli risk faktörü oluşturmaktadır (40).

Tablo 4. Prostat biyopsisi sonrası görülen komplikasyonlar

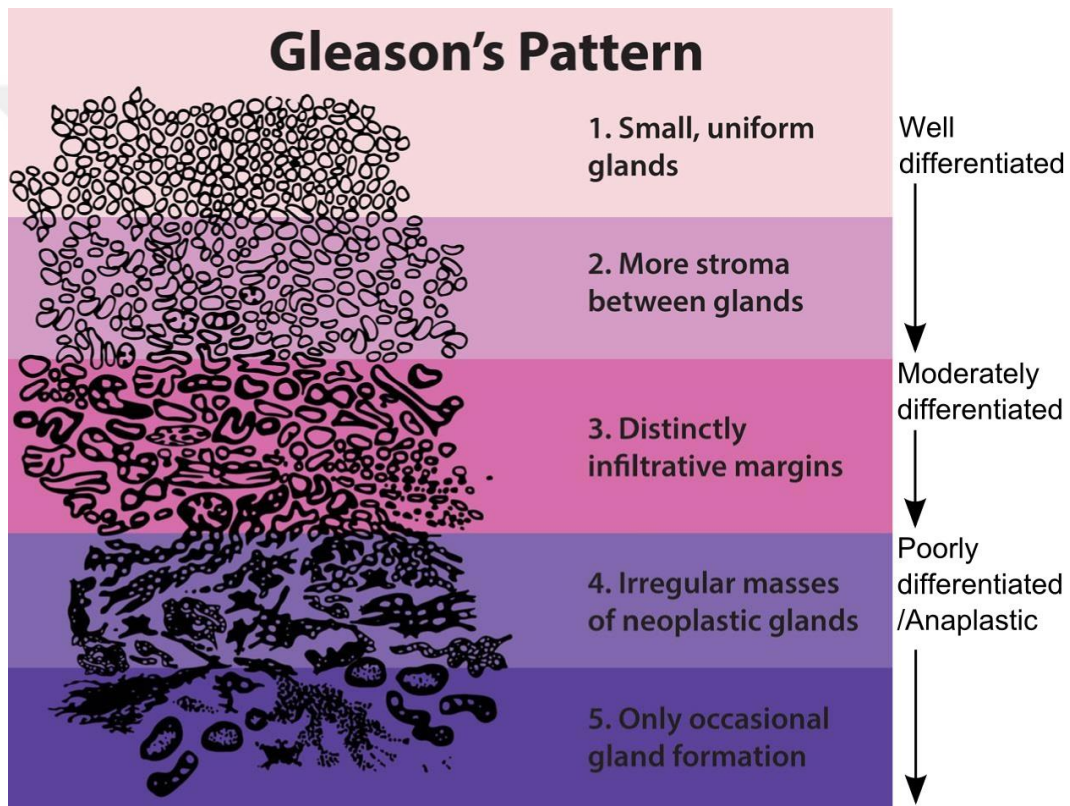
Komplikasyon	Görülme Sıklığı
Hematospermi	%37
Hematüri (<1 gün)	%14,5
Rektal kanama (<2 gün)	%2,2
Prostatit	%1
Ateş (>38.5)	%0,8
Epididimit	%0,7
Cerrahi girişim gerektiren rektal kanama	%0,7
Üriner retansiyon	%0,2
Hastaneye yatış gerektiren diğer komplikasyonlar	%0,3

2.4.4.Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat adenokarsinomunun kesin tanısı için histopatolojik değerlendirilme yapılması gerekmektedir. Histopatolojik değerlendirme için sık kullanılan Dr. Donald Gleason tarafından 1966 yılında oluşturulan tümörün glandüler yapısını temel alan 5’li paterne dayanan evrelendirme sistemidir. Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) tarafından 2005 ve daha sonra 2014 yıllarında bu sistem revizyona uğrayarak

son hali ile 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü prostat kanser derecelendirilmesinde yer almıştır (41).

Tümörün gland oluşturma, stromada bez oluşturma ve stromadaki büyüme şekillerine göre en iyi farklılaşandan en kötüye 5 grade ayrılmaktadır. En iyi diferansiye 1 en az diferansiye 5'tir. Gleason skoru 2 ve 10 arasında değişmektedir. Patoloji raporlarında Gleason skoru 2-5 arası skor önerilmemektedir. Bunun nedeni bu skorlarda gözlemciler arası uyum farkının yüksek olması ve bu skorun klinisyen ve hastayı tümörün masum /indolent olduğu yönündeki yanlış yönlendirmesidir (42).



Şekil 1. Gleason Skorlaması Patolojik Görünüm (43)

Tümör dokusunu değerlendirdiğimizde en sık (primer) patern ve ikinci en sık (sekonder) görülen patern toplanır ve bu değer Gleason skoru olarak isimlendirilir. Tek paterne ait görünümün olması durumunda bu hem primer olarak hem sekonder olarak not edilmelidir. Değerlendirmede üç patern varsa en sık görülen primer olarak belirtilmeli sonrasında sıklığa bakılmaksızın yüksek grade sekonder olarak belirtilmesi gerekir. Bununla beraber yüksek gradeli (4 ve 5) karsinom varlığında düşük gradeli

patern tümörün %5'den az ise düşük dereceli patern Gleason skoruna dahil edilmemektedir (42).

ISUP Grade, standart Gleason skorlaması ile karşılaştırıldığında daha iyi prognostik risk ayırımı ortaya çıkmaktadır (41).

Tablo 5. ISUP Grade grupları ile Gleason Skorlama Sistemi ilişkisi

ISUP Grade Grup	GLEASON Skoru (GS)
1	2-6
2	7 (3+4)
3	7 (4+3)
4	8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)
5	9-10

2016 DSÖ'ne göre asiner adenokarsinomun çeşitli varyant tipleri tanımlanmıştır ve bu varyantlardan taşlı yüzük benzeri, sarkomatoid ve pleomorfik dev hücreli varyantların prognozu klasik asiner tipten daha kötüdür. Prostat adenokarsinomun öncüsü olduğu kabul edilen lezyon prostatik intraepitelial neoplazidir (PIN) (41). Prostat iğne biyopsilerinde %5 oranında görülmektedir. Multifokal (1'den fazla kor) ve yüksek dereceli PIN (HGPIN)'de biyopsi tekrarlanması önerilmektedir (44).

2.4.5.Prostat Kanseri Evreleme

Prostat kanserinin evreleme için 2017 yılında yenilenen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflandırılması kullanılmaktadır. Klinik T evresi sadece dijital rektal muayene (DRM) bulgularını ifade eder, lokal görüntüleme bulguları TNM sınıflandırmasında kabul edilmez. Patolojik evreleme radikal prostatektomiyle çıkarılan prostat, seminal veziküller ve çıkarıldıysa pelvik lenf nodlarının histopatolojik olarak incelenmesi ile yapılmaktadır. Patolojik evrede klinik evreden farklı olarak T1 evresi bulunmamaktadır. Mevcut Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) artık patolojik T2 alt gruplarını tanımlamamaktadır (45). Prostat kanseri TNM sınıflandırılması Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6. Prostat kanseri 2017 TNM Sınıflandırması

Primer Tümör Yayılımı	
Tx	Primer tümör değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümör için kanıt yok.
T1	Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ile tespit edilemeyen tümör
T1a	Rezeksiyon materyalinin %5 veya daha azında saptanmış tümör
T1b	Rezeksiyon materyalinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopside tespit edilmiş tümör
T2	Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir
T2a	Prostatın bir lobun yarısında veya daha azında tümör vardır.
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 var
T3b	Tümör seminal vezikülleri tutmuş.
T4	Tümör seminal vezikül dışındaki komşu organları tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve pelvik duvar
Lenf Nodu Tutulumu	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiştir.
N0	Bölgesel lenf nodu (pelvik, hipogastrik, obturator, iliak ve sakral lenf nodları) metastazı yok.
N1	Bölgesel lenf nodu (pelvik, hipogastrik, obturator, iliak ve sakral lenf nodları) metastazı var.
Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı mevcuttur.
M1b	Kemik metastazı mevcuttur.
M1c	Visseral organ metastazı mevcuttur.

Tablo 5. TNM Evreleme Sistemi

Evre I	T1, T2a	N0	M0
Evre II	T2b - 2c	N0	M0
Evre III	T3, T4	N0	M0
Evre IV	Herhangi bir T	N1	M0
Evre V	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.5.1. N Evrelemesi

Yüksek PSA değerleri, T2b-T4 evresi, perinöral invazyon ve kötü tümöral farklılaşma artmış lenf nodu metastazı ile ilişkilidir ve nodal evreleme tedavi kararımızı etkileyecekse yapılmalıdır. Lenf nodu tutulumu belirlemek için çeşitli nomogramlar kullanılır ve böylelikle düşük riskli hastalar, pelvik lenfadenektomi sonrası oluşabilecek morbiditelerin önüne geçilmiş olur (46). EAU kılavuzlarına göre lenf nodu tutulum olasılığı %5'den az olduğunda pelvik lenfadenektomi yapılmayabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile lenf nodunun çapına ve morfolojisine bağlı olarak lenf nodu değerlendirilmesi yapılmaktadır. PSMA-PET'in BT ve MR'a göre lenf nodu metastazını saptamada daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (47). Lenf nodu boyutu açısından kesin bir cut-off değer olmamakla birlikte da pelviste kısa aksı > 8mm, abdomende ise > 10mm olan lenf nodları malign şüpheli olarak kabul edilir (48).

2.4.5.2. M Evrelemesi

Prostat kanseri uzak metastazını sıklıklara kemiklere ve lenf nodlarına yapmaktadır. EAU kılavuzlarında orta riskte olup ISUP Grade 3'te olan hastaların ve tüm yüksek risk grubundaki hastaların metastaz açısından değerlendirilmesini tavsiye etmektedir. Risk grubundan bağımsız olarak tüm semptomatik hastaların metastaz açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Lenf nodu ve metastaz değerlendirilmesi

amacıyla abdominopelvik görüntüleme ve kemik taraması önerilmektedir. Kemik metastazlarını saptamak için kemik sintigrafisi, MR, Florür PET/BT, Kolin PET/BT ve PSMA PET/BT kullanılmaktadır. MR ve PET\BT yöntemlerinin kemik sintigrafisine göre nodal ve uzak organ metastazlarını da gösterme avantajı mevcuttur (49,50).

Kemik sintigrafisi

^{99m}Tc-Bone taraması, malign ve benign hastalıklara bağlı iskelette aktif kemik tutulumunu değerlendiren hassas bir geleneksel görüntüleme tekniğidir. TVKS’de radyofarmasötik olarak “Teknesyum ^{99m} ile bağlanmış fosfat bileşikler (Tc^{99m}MDP, Tc^{99m}HMDP gibi)” kullanılır ve “Tc-^{99m}’in gama enerjisi 140 keV olup yarılanma ömrü 6 saattir”. Bu radyofarmasötikler, kemik korteksine ulaşan tümörün kemorezorpsiyonuna cevap olarak aktiveşen kemiklerdeki osteoblastlar tarafından üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısında mevcut olan fosforlar tarafınca tutulmaktadır (51).

Kemik sintigrafisinin kemik metastazlarını göstermede sensitivitesi yüksektir. Fakat kemik kırıkları, kemiklerde meydana gelen dejeneratif değişikliklerde de radyofarmasötik tutulumu artığı için özgülük oranı düşük olmaktadır. Prostat kanserinin kemik metastazlarında aksiyel iskelet, vertebral kolon, kostalar ve kafatası en sık yayılım gösteren alanlardır. Prostat kanserinin kemik metastazları üzerine yaptığı metastazı göstermek için çekilen kemik sintigrafilerini değerlendiren 2014 yılında yayınlanan meta-analizde kemik sintigrafisinin duyarlılık %79 ve özgülüğü %82 olarak değerlendirilmiştir (51). Kemik metastazlarının insidansı, PSA’nın ve Gleason skoru’nun yükselmesiyle önemli ölçüde artış göstermektedir ve Gleason paterni 4’ün baskın olduğu hastalarda, pozitif kemik taramasının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (52).

Ga68 PSMA PET/BT

PSMA (Prostat spesifik membran antijen) geni “FOLH1”, 11. Kromozomda bulunmaktadır. Prostat spesifik membran antijeni bir transmembran glikoproteindir (53). Hormonal tedaviye dirençli, metastatik ve kötü diferansiye kanserlerin hücre yüzeyinde eksprese olduğu için moleküler görüntülemelerinin ve radyonüklid

tedavilerinin hedefleri haline gelmektedir. Prostat adenokarsinomu ve buna bağlı gelişen metastazlarda yüz ile bin kat PSMA over ekspresyonları olmaktadır (54,55).

PSMA ekspresyonu beyin, tükürük bezleri, böbrekler ve barsak sisteminde de fizyolojik olarak üretilmektedir. Prostat kanseri dışında, renal hücreli karsinom, hepatosellüler karsinom, meme, akciğer, kolorektal kanserler gibi neovaskülarizasyon gösteren solid tümörlerde de PSMA tutulumu görülmektedir. Bununla birlikte Sarkoidoz ve Paget hastalığında da yanlış pozitif tutulumlar olduğu belirtilmiştir (56–58).

Ga68 %89 pozitron ışıması yapar. Yarı ömrü 67,63 dk olan, Ge-68/Ga-68 jeneratör ürünüdür. Ga68 ile işaretli PSMA inhibitörü radyo sentezi, ilk kez Johns Hopkins Üniversitesi'nden Banerjee ve ark. tarafından geliştirilmiştir (59).

Ga68 PSMA'nın önemli avantajlarından, prostat kanseri rekürrenslerini göstermede düşük PSA düzeylerinde F-18 kolin ve günümüzdeki diğer FDA onaylı ajanlardan (C-11 kolin, F-18 Flusiklovin) dahada üstün olduğu gösterilmiştir. (ortalama duyarlık %76-86, özgüllük %86-100) (60). Yapılan meta analizde, rekürrens durumunda hastalığı saptama hızı PSA <0,2 ng/mL %33, PSA 0.2-0.49 ng/mL %45, PSA 0.5-0.9 ng/mL %59, PSA 1-2 ng/mL %75 ve PSA >2 ng/mL düzeyinde %95 olarak görülmüştür (61).

2.4.6. Risk Sınıflaması

Güncel Avrupa üroloji kılavuzunda (EAU) tedavi seçeneklerinin seçimi ve PSA nüks riskini göstermek açısından D'Amico Risk Sınıflaması baz alınarak EAU Risk Sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 8) (13).

Bu evreleme sistemleri dışında Amerikan Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC), Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) tarafından geliştirilmiş evreleme sistemleride mevcuttur.

Tablo 6. EAU 2022 Prostat Kanseri Kılavuzu D'Amico Risk Grupları

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	Herhangi bir PSA
Ve GS < 7 (ISUP Grade 1)	Veya GS 7 (ISUP Grade 2-3)	Veya GS > 7 (ISUP Grade 4-5)	Herhangi bir GS (Herhangi bir ISUP Grade)
Ve cT1-2a	Veya cT2b	Veya cT2c	cT3-4 veya cN+
Lokal Hastalık			Lokal İleri hastalık

GS: Gleason Skoru, c: Klinik

Tablo 7. NCCN Prostat Kanseri Risk Sınıflandırması (62)

Risk Grubu	Klinik / Patolojik Özellikler
Çok Düşük Risk	Aşağıdaki kriterlerin tümüne sahip olarak; T1c ISUP Grade 1 PSA <10 ng/ml Prostat biyopsisinde 3'ten az kor pozitifliği, her fragmentte ≤%50 kanser PSA dansitesi <0,15 ng/ml/g
Düşük Risk	Çok düşük risk kriterlerini karşılamadan aşağıdaki kriterlerin tümüne sahip; T1-T2a ISUP Grade 1 PSA <10 ng/ml
Orta Risk	Aşağıdaki kriterlerin tümüne sahip; Yüksek risk grubu özelliği içermeyen Çok yüksek risk grubu özelliği içermeyen Bir veya daha fazla orta risk özelliği taşıyan; T2b-T2c ISUP Grade 2 veya 3 PSA 10-20 ng/ml
Yüksek Risk	Çok yüksek risk kriterlerinden hiçbirisine sahip olmadan aşağıdakilerin en az birini sahip; T3a veya ISUP Grade 4 yada 5 veya PSA >20 ng/ml
Çok Yüksek Risk	Aşağıdaki kriterlerin en az bir tanesine sahip; T3b-T4 Primer Gleason Patern 5 2 ya da 3 yüksek risk özelliği ISUP Grade 4 veya 5 içeren >4 kor

2.4.7. Prostat Kanserinde Tedavi

Prostat kanseri tedavisi risk grupları belirlenerek radikal prostatektomi, radyoterapi, hormonal tedavi ve aktif izlem seçeneklerinin tek başına veya beraber kullanılması ile gerçekleştirilir.

2.4.7.1. Dikkatli Bekleyiş

Daha çok organa sınırlı hastalığa sahip, yaşam beklentisi 10 yıldan az olan ve progresyon semptomları gösterme ya da prostat kanserinden ölme ihtimali zayıf kişilerde tedavi sonucunda oluşacak toksisiteyi azaltmak, yaşam kalitelerini artırmak amacıyla kür sağlayan tedavi seçeneklerini uygulamaksızın semptomatik olarak palyatif destekleme tedavilerini içerir.

Prostat kanserinin progresyonun yavaş olması ve hastalarda eşlik eden komorbid hastalıklara bağlı mortalite risklerinin de benzer olması bu tedavi seçeneğinin temel tercih sebebidir (63).

2.4.7.2. Aktif İzlem

Aktif izlem hastanın yaşamına ve sağlığına düşük tehdit oluşturduğu düşünülen klinik önemsiz prostat kanseri varlığı durumunda sistemik ve periyodik takip programı olarak ele alınır. Amaç radikal tedavilerin yol açtığı morbiditelerden kaçınarak küratif tedavi için doğru zamanda müdahale etmektir.

Aktif izlem kriterleri arasında net bir fikir birliği olmamakla beraber; Gleason skoru 6 (ISUP 1) olmalıdır. Tümör saptanan korlarda %50 den az tümör olmalıdır ve pozitif kor sayısının 2-3 'den az olması gerekmektedir. Ayrıca klinik olarak evrelemede T1c ve T2a olması, Psa seviyesinin <10 ng\ml ve Psa dansitesinin <0.15 ng\ml\cc olması gibi kriterleri karşılamalıdır. Bu izlem esnasında yapılan biyopside Gleason skoru 4 ya da 5 saptanması, ikiden fazla kor tutulumu, bir korda %50'den fazla tümör varlığı ve çekilen mpMRG da PIRADS 4 ve üzeri lezyon olması küratif tedavi seçeneklerini gündeme gerektirecektir (64). Aktif izlem hastalarının takip

protokolünde fikir birliği olmamakla beraber genellikle yılda 2 kez PRM ve PSA testi, her 1-2 yılda bir prostat biyopsisi ve gereklilik halinde mpMRG önerilmektedir (65)

Tablo 8. Aktif izlem ve dikkatli bekleyiş tanımları

	Aktif İzlem	Dikkatli Bekleyiş
Tedavi amacı	Küratif	Palyatif
Takipler	Önceden planlanmış program	Hastaya özgü
Kullanılan belirteçler	DRM, PSA, prostat biyopsisi, mpMRG	Önceden tanımlanmamıştır, progresyon semptomlarının gelişimine bağlıdır
Yaşam beklentisi	>10 yıl	<10 yıl
Hedef	Sağkalımı tehlikeye atmadan tedaviye bağlı toksisiteyi en aza indirmek	Tedaviye bağlı morbiditeyi en aza indirmek
Uygun hastalar	Çoğunlukla düşük riskli hastalar	Tüm evreleri olan hastalara uygulanabilir

2.4.7.3. Radikal Prostatektomi

Young tarafından 1904'te açıklanan ve standardize edilen ilk radikal prostatektomi tekniği perine yoluyla idi ancak pelvik lenf nodlarına erişim eksikliği dezavantajı mevcuttu. 1982'de Walsh tarafından tanımlanan açık retropubik yaklaşımda, dorsal venöz kompleks ve kavernöz sinirler gibi yapılar anatomik olarak tanımlanmış, bilateral sinir koruyucu yaklaşım mümkün hale gelmiş ve Walsh tarafından tarihlenen bu yaklaşım popülerlik kazanmıştır (66).

Radikal prostatektomi Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında organa sınırlı hastalığa sahip 10 yıldan fazla yaşam beklentileri mevcut olan hastalarda önerilir. Lokal ileri evrede seçilmiş hasta gruplarında da multimodal tedavinin parçalarından biri olarak yüksek kanıt düzeyi ile önerilmektedir (13).

Radikal prostatektominin prostat kanseri tedavisindeki yerini ve diğer tedavi seçeneklerine göre etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur ve başlıca bu çalışmalar; İskandinav Prostat Kanseri Grubu (SPCG) çalışması, PIVOT çalışması ve ProtecT çalışmasıdır. SPCG-4 çalışması PSA öncesi dönemde yapılan daha çok parmakla rektal muayenede palpe edilebilen klinik T2 tümörleri olan hastaları içeren radikal prostatektomi ile bekle gör grubunu karşılaştıran bir çalışmadır. Bu çalışmanın

sonucunda ortalama 23,6 yıllık takipte, radikal prostatektomi yapılan grup kanser spesifik sağkalım, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından üstün bulunmuştur. Bununla birlikte bu yarar 10 yıldan sonra ortaya çıkmıştır (67). PIVOT çalışması ise daha çok klinik T1c ve palpe edilemeyen, PSA taraması ile tespit edilen hastaları içermektedir ve bu çalışmada aktif izlem ile radikal prostatektomi uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı olarak fark bulunmamaktadır ancak sadece orta risk grubunda radikal prostatektomi lehine genel sağkalım açısından az miktarda avantaj sağlandığı görülmüştür (68).

ProtecT çalışması ise 1643 hasta içermektedir ve bu hastalar radyoterapi, radikal prostatektomi ve aktif izlem kollarına ayrılmıştır. Hastaların %56'sı düşük risk grubuna dahildi. 10 yıllık takipte genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalım açısından gruplar arasında belirli bir fark olmamasına karşın metastatik progresyon açısından radyoterapi veya radikal prostatektomi ile tedavi aktif izleme göre üstün bulunmuştur (sırayla %2,6'ya karşı %6) (69).

Lokal ileri evre seçilmiş (T3b-4,N0 veya herhangi T,N1) prostat kanseri hastalarında genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu ile kombine edilen radikal prostatektomi, multimodal tedavinin parçası olarak uygulanmaktadır (70).

2.4.7.4. Radyoterapi

Günümüze radyoterapi, yeni tanı konulmuş lokalize prostat kanser hastalarında uygulanan RRP sonuçları ile benzer biyokimyasal sonuç ve genel sağkalım oranı sunmaktadır. Radyoterapinin küratif tedavinin yanında postoperatif dönemde, salvaj veya palyatif olarak da uygulamaları mevcuttur. Teknolojik gelişmelere paralel olarak brakiterapi, üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), görüntüleme eşliğinde radyoterapi (IGRT) gibi modern radyoterapi teknikleri kullanılmaya başlanılmıştır.

Radyoterapi öncesi androjen baskılama tedavisi (ADT) başlanılmasının apoptotik süreçler ile tümör hücrelerinde azalmaya ve prostat dokusu üzerinde genel olarak bir küçülme sağlamaya yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle birçok çalışmada (RTOG 9413 ve Ottawa 0101) androjen deprivasyon tedavisi ile radyoterapinin kombine kullanımının tek başına radyoterapi uygulanmasına olan üstünlüğü

kanıtlanmıştır. Orta risk grubundaki hastalar için genel görüş 6 ay ADT kullanımını yeterli görürken, yüksek risk grubundaki hastalar için 3 yıl ADT önerilmektedir (43,71,72).

Birçok randomize çalışmalarda gösterildiği üzere, eksternal radyoterapi dozunun 74–80 Gy düzeyine yükseltmek 5 yıllık biyokimyasal relapssız sağkalımda anlamlı iyileşmelere yol açtığı öngörülmüştür (73).

Radyoterapi ile uygulanan küratif tedaviyi takiben hasta 5 yıl boyunca her 6-12 ayda bir PSA ölçümü ve yıllık PRM ile takip edilmelidir. Radyoterapi sonrası pozitif PRM rekürrens olarak kabul edilir. Rekürrens saptandığında metastazların olmadığı durumlarda ve histolojik olarak lokal nüksler ispat edildiği takdirde başka tedavi seçeneklerinden olan “yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU)”, “kriyo cerrahi ablasyon” ve “kurtarma brakiterapisi” gibi deneme aşamasında olan tedavi seçenekleri gündeme gelir (74).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Prostat kanseri tanısı alan, “Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda” 2015-2023 seneleri arasında tedavi öncesi ilk evreleme, küratif tedavi sonrası biyokimyasal nüks sırasında evreleme veya ilk tanısında metastatik olup takiplerinde metastatik değerlendirme ve kontrol amacıyla Ga68 PSMA PET/BT ve kemik sintigrafisi çekilen 148 hastanın verileri hastane veri sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir. Yapılan bu görüntüleme sonuçları “Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı” öğretim üyelerince yorumlandı. İki görüntüleme arasında maksimum 120 gün süre olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ga68 PSMA PET/BT ve kemik sintigrafisi raporlarında iskelet sistemi metastazları lokalizasyonları ve sayıları karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi var, yok ve şüpheli olarak rapor edildi. Hastaların 2005 Modifiye Gleason skorlamasına, PSA değerlerine ve PRM bulgularına ulaşıldı ve bu tetkikler sonrasında aldıkları tedavilerle birlikte minimum 6 ay, maksimum 48 aylık PSA takiplerini de not ederek, hangi görüntüleme yönteminin metastazı tahmin etmede daha etkili olduğunu ve yanlış pozitiflik oranlarını anlamak hedeflendi. PSA nüks kriterleri 2022 Avrupa Üroloji Kılavuzu'na göre değerlendirilerek radyoterapi sonrası nadir 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 ve radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks PSA değerinin 0.2 ng/ml'den yüksek olması gerektiği göz önüne alınarak değerlendirildi (43). Ga-68 PSMA PETBT tetkikinde kemik metastazı negatif olarak yorumlanıp, kemik sintigrafisinde kemik metastazı açısından şüpheli bulunan ve tedavi sonrası takiplerinde nüksü bulunmayan hastaların kemik sintigrafisi sonuçlarındaki şüpheli odaklar yanlış pozitif olarak gruplandırıldı.

3.1. Görüntüleme Tekniği

3.1.1. Ga68 PSMA PET/BT Görüntüleme Protokolü ve Hasta Hazırlığı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında, Ga-68 radyofarmasötiği 0,06 mCi/kg dozda hastalara intravenöz olarak uygulandıktan sonra Philips Gemini Tf 16 Pet/Ct (Koninklijke Philips Electronics N.V. Amsterdam) cihazı kullanılarak görüntüleme yapıldı.

Ga68 PSMA PET/BT görüntülemesi öncesi literatürde önerildiği gibi açlık ile ilgili bir kısıtlama olmadan bol hidrasyon ve bağırsak temizliği sonrası çekim yapıldı. Çekim öncesinde hastalardan mesane boşaltılması istenildi ve supin pozisyonda yapıldı (75).

Ga-68 “bir siklotron ürünü olan Germanyum-68’in (Ge-68) spontan bozunumu yoluyla oluşmakta ve Ge-68/Ga-68 jeneratör ürünü olup, yarı ömrü 67,63 dk, jeneratör raf ömrü 270,95 gün”dür. Ga-68 PSMA’nın ortalama tutulum zamanı 60 dk (50-100 dk) olup, görüntüleme için enjeksiyon sonrası 1 saat beklenildi (75).

Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra standart protokolde, BT kafa tabanından uyluk ortasına, PET ise, mesane artefaktını azaltmak için, uyluk ortasından, kafa tabanına içerek şekilde çekim başlatıldı. Prostat kanserinde olası kemik metastazları da düşünüldüğünde hastanın semptomları da göz önüne alınarak, tüm vücut görüntülemeye verteks ve alt ekstremitelerde dahil edildi.

3.1.2. Kemik Sintigrafisi ile Görüntüleme Protokolü ve Hasta Hazırlığı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Mediso Anyscan (Mediso Ltd. Budapeşte) cihazı kullanılarak görüntüleme yapılmıştır.

“Tc-99m ile işaretli metilen difosfonat (MDP)” kullanılarak yapılan kemik sintigrafisi, kemikte aktif mineralizasyon ve remodelasyon sahalarında tutunarak kemiğin kan dolaşımı ve metabolizması gibi özelliklere ulaşmamızı sağlayan görüntülemedir (76).

Çekim için intravenöz yol ile hastaya Tc-99m ile işaretli MDP enjekte edildi ve bekleme süresi sonrasında çekime başlandı. Hastanın aç olması gerekmediği hastalara çekim öncesinde bildirildi.



4.BULGULAR

4.1. Genel Analiz

Prostat kanseri tanısı almış 3 ay içerisinde kemik sintigrafisi ve Ga68 PSMA PET/BT görüntülemesi bulunan 148 hastanın verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 69,05 olup yaşları 49 ile 88 arasında değişmektedir. Ortalama tPSA değeri 53,60 (0,3-948) ng/ml olarak bulunmuştur.

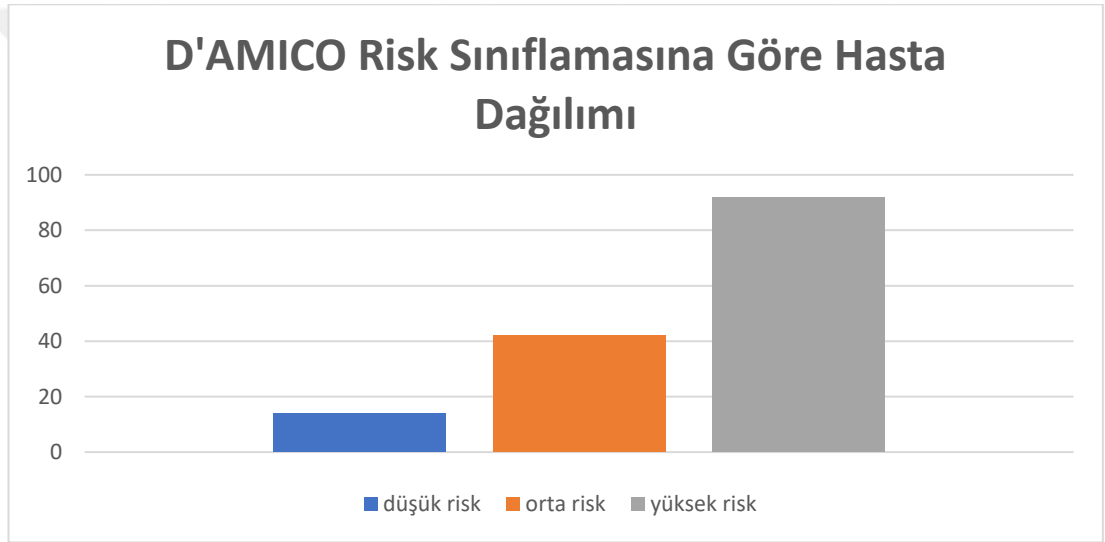
148 hastadan 89 (%60,13) hastaya tanı anında, tedavi öncesi metastatik tarama amacıyla 59 (%39,86) hastaya ise tedavi sonrası biyokimyasal nüks nedeniyle takiplerinde Ga68 PSMA PET/BT ve kemik sintigrafisi grafileri çekilmiştir. İki tetkik arasındaki süre en fazla 30 gün olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 148 hastanın 31'inde kemik sintigrafisi ve Ga68 PSMA PET/BT bulguları farklı olarak raporlanmıştır. 117 hastada ise her iki görüntüleme yöntemleri benzer olarak rapor edilmiştir. Kemik sintigrafisi ve Ga68 PSMA PET/BT bulguları farklı olarak raporlanan 26 hastada kemik sintigrafisinde şüpheli olarak raporlanması üzerine çekilen Ga68 PSMA PET/BT de metastaz saptanmazken, 5 hastada kemik sintigrafisinde herhangi bir tutulum olmamasına karşın çekilen Ga68 PSMA PET/BT' de metastaz saptanmıştır. 53 hastada her iki görüntüleme yöntemlerinde benzer olarak raporlanarak metastaz saptanmamış, 64 hastada ise her iki görüntüleme yönteminde aynı lokalizasyonlarda metastaz saptanmıştır. Ga68 PSMA PET/BT 'de kemik metastazlarını göstermede gold standart olarak kabul edilmesi durumunda kemik sintigrafisinin sensitivite oranı 64/69 (%92,75) spesifite oranı 53/79 (%67,08) pozitif prediktif değer 64/90 (%71,11) negatif prediktif değer 53/58 (%91,37) olarak bulunmuştur.

Tablo 9. Ga68 PSMA PET/BT ve Kemik sintigrafisi karşılaştırılması

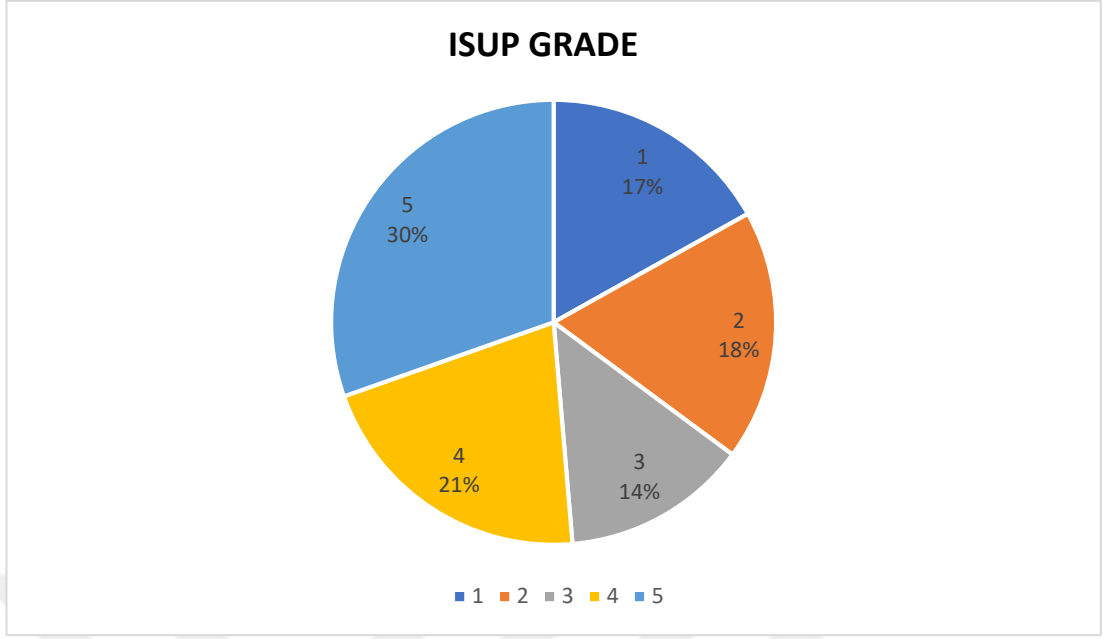
		Ga-68 PSMA PET/BT İskelet Sistemi Metastazı		Toplam
		Yok	Var	
Kemik Sintigrafisi Metastaz	Yok	53 (%27,9)	5 (%3,3)	58 (%39,1)
	Var	26 (%17,56)	64 (%43,2)	90 (%60,8)
	Toplam	79 (%53,3)	69 (%46,6)	148

Hastalar D'Amico risk sınıflamasına göre dağıtıldığında 14 (%9,4) hastanın düşük risk grubunda, 42 (%28,3) hastanın orta risk grubunda ve 92 (%62,1) hastanın yüksek risk grubunda yer aldığı görüldü.



Şekil 2. D'Amico Risk Sınıflamasına göre Hasta Dağılımı

Hastaların ISUP gradeleme sistemine göre sınıflamasında 25 (%16,8) hasta ISUP grade 1, 27 (%18,2) hasta ISUP grade 2, 20 (%13,5) hasta ISUP grade 3, 31 (20,9) hasta ISUP grade 4 ve 45 (%30,4) hasta ISUP grade 5 olarak saptandı.



Şekil 3. ISUP Grade'e göre Hasta Dağılımı

4.2. Alt Grup Analizi

Alt grup analizinde kemik sintigrafisi ve Ga68 PSMA PET/BT bulguları farklı olarak raporlanan 31 hastanın verileri incelenmiştir. 31 hastadan 26 (%83,8)'sında kemik sintigrafisi şüpheli gelmesine karşın çekilen Ga68 PSMA PET/BT 'de metastaz saptanmamıştır. 26 hastanın çekim öncesi ve sonrası takiplerinde alkalen fosfataz değerleri normal aralıkta (referans değeri <129 IU/L) gelmiş olup bu hastaların 24 ay takiplerinde sadece 1 hastada küratif radyoterapi sonrası takiplerinde biyokimyasal nüks (tpsa:7,7 ng/ml) saptanmıştır. Kemik sintigrafisinde şüpheli lezyon olarak tanımlanan 26 hastanın bölgesel analizinde toplam 31 bölge değerlendirildi. Bölgeler ayrı ayrı ele alındığında ise büyük çoğunluğu oluşturan lomber bölgede 11 (%35) ve pelvik bölgede 8 (%25) hastanın kemik sintigrafisinde şüpheli gelmesine rağmen Ga68 PSMA PET/BT de metastaz saptanmamıştır. 5 hastada ise kemik sintigrafisinde herhangi bir tutulum olmamasına karşın klinik şüphe (yüksek alkalen fosfataz, kemik ağrısı ve biyokimyasal nüks) nedeniyle çekilen Ga68 PSMA PET/BT' de metastaz saptanmıştır. Bu 5 hastadan 1'inde çekim öncesinde sadece alkalen fosfataz değerinde yükseklik, 1 hastada sadece biyokimyasal nüks (tPSA 4.05 ng/ml), 1 hastada ise hem

alkalen fosfataz değerinde yükseklik (referans değeri <129IU/L) hemde biyokimyasal nüks (tpsa:3,75 ng/ml) saptanmıştır.

Tablo 10. TVKS ve Ga68 PSMA PET/BT bulguları farklı olan hastaların risk grubuna göre dağılımı

Risk grubu			Ga-68 PSMA PET	
			Normal	Metastaz
Düşük	KS	Normal	-	0
		Şüpheli	7	-
Orta	KS	Normal	-	2
		Şüpheli	13	-
Yüksek	KS	Normal	-	3
		Şüpheli	6	-
	Toplam		26	5

Tablo 11. Kemik sintigrafisinde şüpheli gelen Ga68 PSMA PET/BT de metastaz saptanmayan kemik bölgelerinin dağılımı

	Kranium	Servikal	Torakal	Lomber	Kosta	Skapula	Pelvis	Üst Ekstremit	Alt Ekstremit	Toplam
KS	1	1	1	11	5	2	8	1	1	31

53 hastada ise her iki görüntüleme yöntemlerinde benzer olarak raporlanarak metastaz saptanmamış sadece 3 hastada alkalen fosfataz değerleri yüksek saptanmıştır. 64 hastada ise her iki görüntüleme yönteminde aynı lokalizasyonda ve aynı sayıda metastaz saptanmış 64 hastanın 57'sinde alkalen fosfataz normal değerin üzerinde bulunmuştur.

Tablo 12. Kemik sintigrafisi ve Ga68 PSMA PET/BT bulguları benzer olan hastaların risk grubuna göre dağılımı

Risk grubu			Ga-68 PSMA PET	
			Normal	Metastaz
Düşük	KS	Normal	5	-
		Metastaz	-	2
Orta	KS	Normal	17	-
		Metastaz	-	10
Yüksek	KS	Normal	31	-
		Metastaz	-	52
	Toplam		53	64

Bu veriler ışığında kemik sintigrafisinde metastaz saptanan 90 hasta düşük orta ve yüksek risk gruplarına göre ayrılmıştır. Kemik sintigrafisi pozitiflik sonuçlarının risk gruplarına göre değerlendirilmesi için yapılan 3x2 ki kare analizinde farklı alt grubu bulmak için yapılan post-hoc analizlerinde yüksek risk grubunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p: 0,001>) doğru pozitif sonuç verdiği görülmüştür.

Tablo 13. Kemik sintigrafisi pozitiflik sonuçlarının risk gruplarına göre değerlendirilmesi

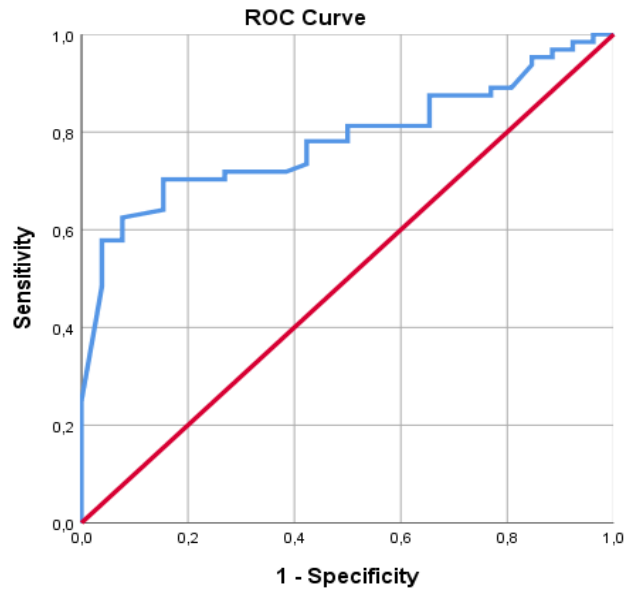
Kemik Sintigrafisi Metastaz Saptanan Hastalar		Pet Ct Metastaz		Total
		Var	Yok	
Risk Grubu	Düşük	2	7	9
	Orta	10	13	23
	Yüksek	52	6	58
Total		64	26	90

Tablo 14. Kemik sintigrafisi pozitiflik sonuçlarının risk gruplarına göre değerlendirilmesi için yapılan 3x2 ki kare analizinde farklı alt grubu bulmak için yapılan post-hoc analizleri

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	28,729 ^a	2	,000
Likelihood Ratio	28,600	2	,000
N of Valid Cases	90		

TVKS sonuçlarına göre şüpheli ve pozitif gelen 90 hastanın Ga68 PSMA PET/BT sonucuna göre gerçek pozitiflik ve negatiflik durumlarıyla, sürekli değişken olan PSA değeri üzerinden bir kesim (cut-off) değeri bulmak için ROC analizi yapılmıştır. Yapılan ROC analizinde AUC:0,783 ve p:0,01> değeri olarak bulunmuştur. Analiz doğrultusunda kesim (cut-off) değeri Youden indeksine göre belirlenmiş olup kesim değerinde PSA:17,72 ng\dl' dir. Bu kesim değerinde sensitivite oranı %70, spesifite oranı %84 olarak bulunmuştur.

Tablo 15. Kemik sintigrafisinde metastaz saptanan 90 hastanın psa değerlerine göre sensitivite ve spesifite oranını içeren ROC eğrisi



5.TARTIŞMA

Kemik sintigrafisi, prostat kanseri evrelemesi ve kemik metastazları taramasında en sık kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir ve prostat kanserine bağlı kemik metastazları genellikle osteoblastik karakterdedir. Kemik sintigrafisinde radyofarmasötik olarak sıklıkla Teknesyum 99m ile bağlanmış fosfat bileşikler (Tc99mMDP, Tc99mHMDP gibi) kullanılır ve bu radyofarmasötikler, kemik korteksine ulaşan tümörün kemorezorpsiyonuna cevap olarak aktifleşen kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grupları tarafından tutulur. Kemik metastazlarının kemik iliğinde başladığı bilinen bir gerçektir, bu nedenle kemik sintigrafisinin yetersiz osteoblastik aktivitede ve erken evredeki lezyonu saptayamayacağı düşünülmektedir. Bu gibi durumlarda BT, MRG veya Ga68 PSMA PET/BT gibi ek görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır.

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) prostat hücrelerinden salgılanır. Özellikle prostat kanserinde sekresyonu artan bir transmembran proteinidir. Ga68 ile işaretli PSMA inhibitörü prostat kanseri hücrelerine spesifik olarak internalize olduğu ve radyofarmasötüğün yüksek düzeyde tutulduğu gösterilmiştir. Ga68 PSMA PET/BT 'in en büyük avantajı, kemik iliği metastazında tutulum göstermesine karşın dejeneratif kemik hastalığında pozitif tutulum göstermemesidir.

TVKS'de kesitsel inceleme tek düzlem olarak yapılmakta bu durum da lezyonların tanınmasını zorlaştırmakla beraber kemik korteksine ulaşmayan metastazları da teknik olarak saptanması mümkün olmamaktadır. Ga68 PSMA PET/BT'de ise kesitsel incelemenin 3-4 mm aralıklarla yapılması sagittal, horizontal, vertikal planlarda görüntülemenin yapılabilmesi lezyonların tanına bilirliği ile beraber lokalizasyonun belirlenmesini kolaylaştırabildiği çalışmamızda da görülmüştür.

2014 yılında Shen G. ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde kemik sintigrafisinin hasta bazında metastazları saptama duyarlılığı %79, özgüllüğü %82, lezyon bazında ise duyarlılığı %59, özgüllüğü %75 olarak saptanmıştır (51).

2016 yılında Pyka ve arkadaşları tarafından yayımlanan, Ga68 PSMA PET/BT ve kemik sintigrafisini karşılaştırmalı değerlendirdikleri 126 hastadan oluşan retrospektif çalışmada, Ga68 PSMA PET/BT 'nin sensitivite ve spesifitesinin kemik

sintigrafisinden üstün olduğu saptanmıştır (Ga68 PSMA PET/BT 'de sırayla %98,7-100 ve %88,2-%100 olarak; KS' nde ise sırayla %86,7-60,8 ve %89,3-96,1) (77).

2022 yılında yayımlanan 546 hastayı içeren 6 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde prostat kanseri nedeniyle takip edilen hastaların kemik metastazlarını öngörmeye Ga-68 PSMA PET/BT 'nin tanısal performansının kemik sintigrafisine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (sırayla duyarlılık %98'e karşı %83, özgüllük %97'e karşı %68) (78).

2023 yılında Daniels ve ark. tarafından yayımlanan sistematik bir incelemede hasta bazlı duyarlılıklar ve özgüllükler, Ga-68 PSMA PET/CT ve 99m Tc için (%91-%100 vs. %50-%91) ve (%88-%100 vs. %19-%96) arasında bulunmuştur (79).

Ga68 PSMA PET/BT kemik metastazlarını göstermede gold standart olarak kabul edilmesi durumunda çalışmamızda kemik sintigrafisinin sensitivite oranı 64/69 (%92,75) spesifite oranı 53/79 (%67,08) pozitif prediktif değer 64/90 (%71,11) negatif prediktif değer 53/58 (%91,37) olarak bulunmuştur.

Briganti ve ark. yaptığı 853 hastayı içeren bir çalışmada PSA düzeyi, klinik evre ve Gleason skorunun kemik metastazı pozitifliğinin bağımsız öngörücüsü olduğunu görülmüştür. 23 farklı seride PSA düzeyi <10 ng / mL olan hastalarda ortalama kemik sintigrafisi pozitiflik oranı %2,3, PSA seviyesi 10,1 ve 19,9 ng/mL olan hastalarda %5,3 ve PSA 20,0-49,9 olan hastalarda %16,2 olarak saptanmıştır ve metastaz saptama oranları Gleason skoru 7 olan hastalarda %5,6, Gleason skoru ≥8 olan hastalarda %29,9 olarak bulunmuştur (80,81). Çalışmamızda alt grup analizinde bahsedildiği üzere risk grupları üzerinde yapılan analizde kemik sintigrafisinde metastaz saptanan ve şüpheli gelen 90 hasta düşük orta ve yüksek risk gruplarına göre ayrılmıştır. Kemik sintigrafisi pozitiflik sonuçlarının risk gruplarına göre değerlendirildiğinde yüksek risk grubunda kemik sintigrafisi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p: 0,001>) doğru pozitif sonuç verdiği görülmüştür.

Bu sonuçlara bakıldığında çalışmamızda bahsedilen diğer çalışmalarda olduğu gibi Ga68 PSMA PET/BT' nin kemik metastazlarını göstermede kemik sintigrafisine göre oldukça üstün olduğu görülmüştür. Literatürde Ga68 PSMA PET/BT' nin daha az lezyonu şüpheli tanımladığı, fakat kemik sintigrafisinin şüpheli olan lezyonları daha net bir şekilde tanımladığını gösteren çalışmalarda bulunmasına rağmen birçok çalışmada Ga68 PSMA PET/BT 'nin sensitivite ve spesifite değerlerinin daha yüksek

olduğu görülmüştür (77,82). Bu doğrultuda çalışmamızda da gösterildiği üzere kemik sintigrafisinde metastaz açısından şüpheli olarak yorumlanıp, Ga68 PSMA PET/BT' nin normal olarak yorumladığı 26 hasta mevcuttur. Bu hastaların tedavi sonrası PSA, alkalen fosfataz ve klinik semptom takiplerine bakıldığında biyokimyasal PSA nüksü görülen 1 hastanın olduğu görülmüştür. 48 ay sonra görülen PSA nüksü nedeniyle çekilen Ga68 PSMA PET/BT 'de kemik metastazı saptanmamıştır. Kemik sintigrafisi normal saptanan 5 hastada Ga68 PSMA PET/BT ile iskelet metastazı saptanmıştır ve bu 5 hastanın tedavi planlanmasına katkı sağlanmış 26 hastanın ise gereksiz yere tedavi almasının önüne geçilmiştir.

Kemik sintigrafisi sonuçlarına göre şüpheli ve pozitif gelen hastaların Ga-68 PSMA PET/BT sonucuna göre gerçek pozitiflik ve negatiflik durumlarıyla, sürekli değişken olan PSA değeri üzerinden bir kesim (cut-off) değeri bulmak için yapılan ROC analizinde, kesim değeri PSA:17,72 ng\dl olarak bulunmuştur. Bu kesim değerinde sensitivite oranı %70, spesifite oranı %84 olarak hesaplanmıştır. Diğer çalışmalarda ortaya konmamış olan bu cut off değerinin klinik pratikte yer alması ile Ga68 PSMA PET/BT tetkikinin daha faydalı bir şekilde kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif olması, hasta sayısının nispeten az olması ve tarif edilen iskelet sistemindeki lezyonlar için altın standart test olan histopatolojik örneklemenin yapılmamasıdır. Fakat iskelet sistemindeki bu lezyonlar için rutin biyopsi önerilmemekle beraber bu durum literatürde yer alan diğer çalışmaların da doğal kısıtlılığıdır.

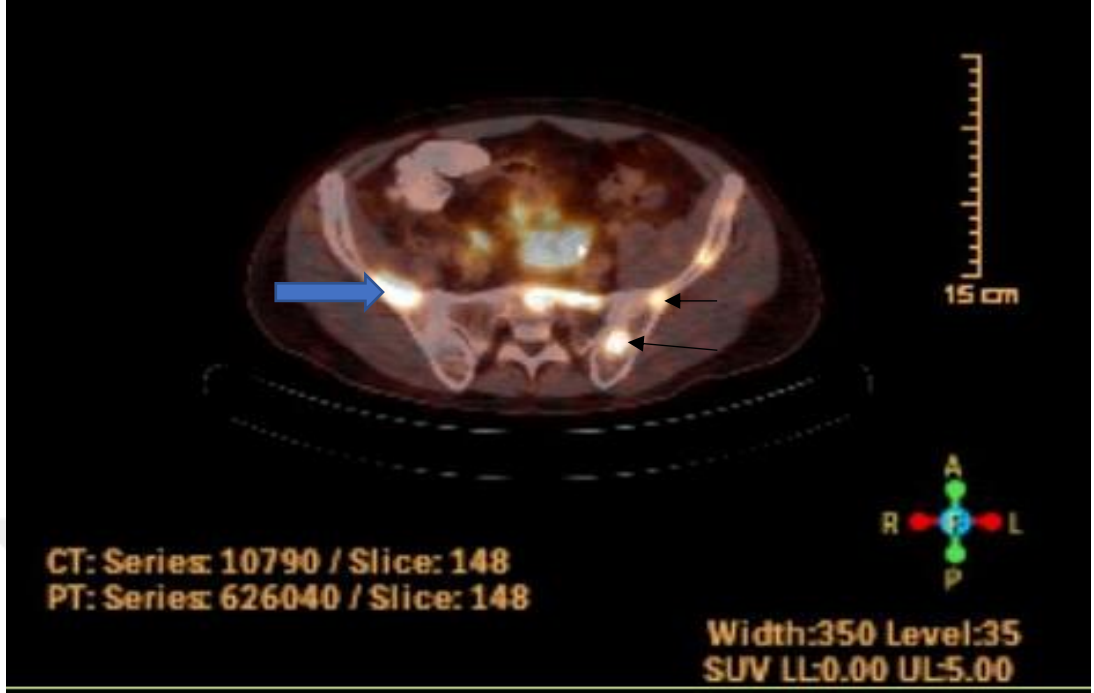
6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prostat kanseri nedeniyle takipli hastaların metastaz durumunun doğru saptanabilmesi tedavi planlaması açısından önem arz etmektedir. TVKS iskelet sistemi metastazlarını taramada kullanılan en yaygın ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Ancak yanlış pozitiflik oranının yüksek olması ve şüpheli lezyonları tam olarak tanımlayamaması nedeniyle ek tetkiklere gereksinim duyulmakta ve bu durum hastaların tedavilerini geciktirmektedir. Ga68 PSMA PET/BT prostat kanserinde kemik metastazlarını ve diğer metastatik lezyonları doğru saptama açısından daha ön plana çıkmakta ve bu durum tedavi planlanması açısından daha umut verici gözükmektedir.

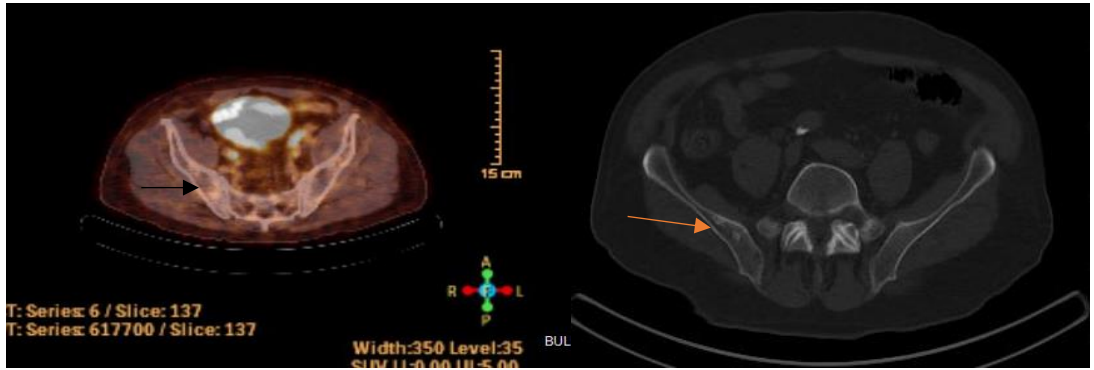
Çalışmamızda iskelet sistemi metastazlarını doğru saptayabilmesi açısından hasta bazlı analizde Ga68 PSMA PET/BT 'in kemik sintigrafisine göre literatür doğrultusunda istatistiksel olarak daha üstün olduğu izlenmiştir. TVKS'nin yanlış pozitiflik gösterdiği hastaların kemik metastazının olmadığı kabul edilerek verilen tedaviler sonrasında 48 aylık PSA takiplerine bakıldığında, PSA nüksü görülen hasta sayısı 26 hastadan yalnız 1 hastaydı. Biyokimyasal nüks nedeniyle bu 1 hastaya çekilen Ga68 PSMA PET/BT 'de de kemik metastazı saptanmamıştır. Ayrıca 5 hastada kemik sintigrafisinde metastaz saptanmamasına rağmen Ga68 PSMA PET/BT 'de metastaz saptanmış ve bu hastaların tedavilerinin doğru bir şekilde düzenlenmesine olanak sağlanmıştır.

Sonuç olarak Ga68 PSMA PET/BT'nin iskelet sistemi metastazını saptamada kemik sintigrafisine göre dahada üstün olduğu görülmektedir. Ayrıca Ga68 PSMA PET/BT lenf nodu metastazı, visseral organ metastazı, lokal nüksün değerlendirilmesinde klinisyene ek bilgi sağlamaktadır. Ayrıca diğer çalışmalarda ortaya konmamış olan çalışmamızda bulunan cut off değerinin klinik pratikte yer alması ile Ga68 PSMA PET/BT tetkikinin daha faydalı bir şekilde kullanılabileceği kanaatindeyiz. Her ne kadar Ga68 PSMA PET/BT 'nin maliyetinin yüksek olması ve bu tetkike ulaşımı kolay olmaması dezavantaj gibi görülse de şüpheli lezyonların daha doğru tanımlanabilmesi ve uygun tedavi için sürenin geciktirilmemesi önemli avantajlarındandır.

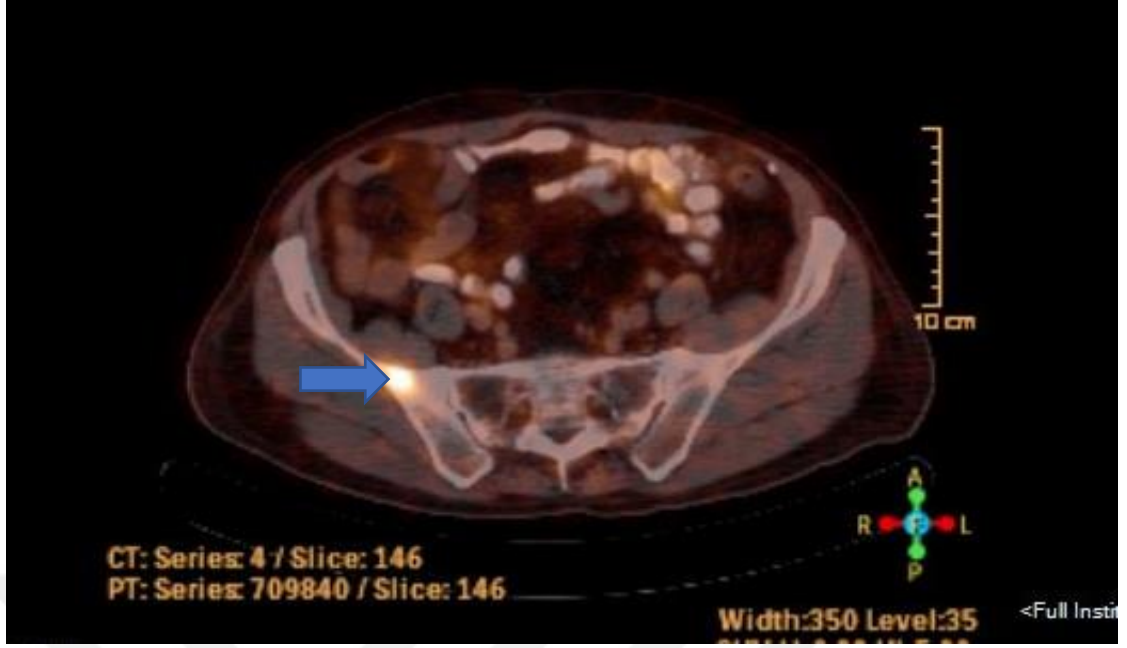
Olgulardan Örnekler



51 yaşında tPSA 138 ng/ml ile yapılan trusg bx:12/12 Gleason skoru 5+5 adenokarsinom, patoloji yüzdesi %90, tedavi öncesi evreleme amacıyla çekilen Ga68 PSMA PET/BT multiple odakta metastatik lezyon izlenmiştir.



74 yaşında tPSA 14 ng/ml ile yapılan trusg bx:12/12 Gleason skoru 4+3 adenokarsinom, patoloji yüzdesi %80 tedavi öncesi çekilen kemik sintigrafinde sağ iliak kemik medialinde osteoblastik metastaz yönünden şüpheli lezyon saptanması nedeniyle çekilen Ga68 PSMA PET/BT de metastaz izlenmemiştir.



62 yaşında tPSA 20 ng/ml ile yapılan trusg bx:12/4 Gleason skoru 3+3 adenokarsinom, sonrası radikal prostatektomi uygulanan takiplerinde 3 yıl sonra biyokimyasal nüks (psa 2,21 ng/ml) nedeniyle çekilen kemik sintigrafinde metastaz saptanmamıştır. Fakat Ga68 PSMA PET/BT de metastaz izlenmiş ve hasta sağ iliak kemikteki metastaza yönelik 39 Gy radyoterapi almıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Culp MBB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol. 01 Ocak 2020;77 (1):38-52.
2. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, vd. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 01 Nisan 2017;71 (4):618-29.
3. Serdar E, Levent T, Adil T, Bülent E, Yayın A, Hasan K, vd. Ürolojik Cerrahi Derneği Üroloji Masaüstü Başvuru Kitabı. 2016.
4. Coakley F V., Oto A, Alexander LF, Allen BC, Davis BJ, Froemming AT, vd. ACR Appropriateness Criteria® Prostate Cancer—Pretreatment Detection, Surveillance, and Staging. Journal of the American College of Radiology. 01 Mayıs 2017;14 (5):S245-57.
5. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Skeletal Radiol. 01 Aralık 2019;48 (12):1915-24.
6. Jack W. McAninch, Tom f. Lue. Smith and Tanagho's General Urology. 19. bs. Kadioğlu A, Taşçı A, İmamoğlu A, editörler. 2021.
7. Kadioğlu A, Seckiner I, Demirel H, Senel S, Sandıkcı F. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı. 3. bs. 2022. 1-1390 s.
8. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel üroloji. 4. bs. 2011.
9. Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, Ricke WA, Timms BG, Cao M, vd. Development of the human prostate. Differentiation. Eylül 2018;103:24-45.
10. Dündar M. Prostat hastalıkları özel sayı. Türkiye Klinikleri. 2012;1-8.

11. Balbay MD. Prostat. Güneş tıp kitapevi; 2008.
12. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 21 Ekim 2015;137 (7):1749-57.
13. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, vd. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. Şubat 2021;79 (2):243-62.
14. PACK RS. Epidemiology of prostate cancer ; with emphasis on familial clusters. *Cancer Bull* [Internet]. 1993 [a.yer 19 Kasım 2023];45:384-9. Erişim adresi: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572824500339135872.bib?lang=ja>
15. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol*. Şubat 2017;44 (1):47-56.
16. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, vd. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*. 05 Haziran 2016;138 (11):2579-91.
17. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, vd. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*. 15 Kasım 1977;20 (5):680-8.
18. Joshi CE, Mondul AM, Meinhold CL, Humphreys EB, Han M, Walsh PC, vd. Cigarette Smoking and Prostate Cancer Recurrence After Prostatectomy. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 18 Mayıs 2011;103 (10):835-8.
19. Schroder FH, Kruger AB, Rietbergen J, Kranse R, Maas P v. d., Beemsterboer P, vd. Evaluation of the Digital Rectal Examination as a Screening Test for Prostate Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 02 Aralık 1998;90 (23):1817-23.
20. Lilja H. Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. *World J Urol*. Aralık 1993;11 (4).

21. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, vd. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. New England Journal of Medicine. 27 Mayıs 2004;350 (22):2239-46.
22. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. J Urol. Nisan 1996;155 (4):1336-9.
23. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, vd. Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease. JAMA. 20 Mayıs 1998;279 (19):1542.
24. Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The Inability of Prostate Specific Antigen Index to Enhance the Predictive Value of Prostate Specific Antigen in the Diagnosis of Prostatic Carcinoma. Journal of Urology. Ağustos 1993;150 (2 Part 1):369-73.
25. Erdogan A, Polat S, Keskin E, Turan A. Is prostate volume better than PSA density and free/total PSA ratio in predicting prostate cancer in patients with PSA 2.5–10 ng/mL and 10.1–30 ng/mL? The Aging Male. 02 Ocak 2020;23 (1):59-65.
26. Stephan C, Stroebe G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, vd. 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. 08 Eylül 2005;104 (5):993-1003.
27. Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, vd. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. Prostate. 24 Aralık 2020;80 (16):1444-9.
28. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic Review of Pretreatment Prostate-Specific Antigen Velocity and Doubling Time As Predictors for Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology. 20 Ocak 2009;27 (3):398-403.

29. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, vd. Detection of Life-Threatening Prostate Cancer With Prostate-Specific Antigen Velocity During a Window of Curability. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 01 Kasım 2006;98 (21):1521-7.
30. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, vd. Death in Patients With Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Prostate-Specific Antigen Doubling Time Subgroups and Their Associated Contributions to All-Cause Mortality. Journal of Clinical Oncology. 01 Mayıs 2007;25 (13):1765-71.
31. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random Systematic Versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate. Journal of Urology. Temmuz 1989;142 (1):71-4.
32. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. Journal of Urology. Mayıs 2006;175 (5):1605-12.
33. Presti JC. Prostate biopsy: how many cores are enough? Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 01 Mart 2003;21 (2):135-40.
34. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, vd. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol. Eylül 2001;166 (3):856-60.
35. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial Prostatic Biopsies in Men with Persistently Elevated Serum Prostate Specific Antigen Values. Journal of Urology. Haziran 1994;151 (6):1571-4.
36. Abdulbaki MS, Emam A, Badawy M, Shaker HS. Does The Use Of Povidone Iodine Suppository Decrease The Infective Complications Of TRUS Guided Prostate Biopsies? A Randomized Prospective Study. QJM: An International Journal of Medicine. 01 Mart 2020;113 (Supplement_1).

37. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, vd. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology*. Ağustos 2020;204 (2):224-30.
38. Walz J, Graefen M, Chun FKH, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, vd. High Incidence of Prostate Cancer Detected by Saturation Biopsy after Previous Negative Biopsy Series. *Eur Urol*. 01 Eylül 2006;50 (3):498-505.
39. Richenberg J, Løgager V, Panebianco V, Rouviere O, Villeirs G, Schoots IG. The primacy of multiparametric MRI in men with suspected prostate cancer. *Eur Radiol*. 06 Aralık 2019;29 (12):6940-52.
40. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JoannaH, Mertan F V., Gaur S, Merino MJ, vd. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *Journal of Urology*. Eylül 2017;198 (3):583-90.
41. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. Temmuz 2016;70 (1):106-19.
42. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. Eylül 2005;29 (9):1228-42.
43. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of Radiotherapy to Long-Term Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: An Open Randomised Phase 3 Trial. *Eur Urol*. Ağustos 2012;62 (2):213-9.
44. Eskicorapci SY, Guliyev F, Islamoglu E, Ergen A, Ozen H. The Effect of Prior Biopsy Scheme on Prostate Cancer Detection for Repeat Biopsy Population: Results of the 14-core Prostate Biopsy Technique. *Int Urol Nephrol*. 01 Mart 2007;39 (1):189-95.

45. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, vd. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why? *Virchows Archiv*. 05 Nisan 2018;472 (4):519-31.
46. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol*. Kasım 1998;160 (5):1722-6.
47. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, vd. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. Nisan 2020;77 (4):403-17.
48. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology*. Ekim 2016;96:1-7.
49. Van Nieuwenhove S, Van Damme J, Padhani AR, Vandecaveye V, Tombal B, Wuts J, vd. <scp>Whole-body magnetic resonance imaging</scp> for prostate cancer assessment: Current status and future directions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 31 Mart 2022;55 (3):653-80.
50. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 17 Nisan 2018;36 (4):519-27.
51. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 20 Kasım 2014;43 (11):1503-13.
52. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A Study on Staging Bone Scans in Newly Diagnosed Prostate Cancer. *Urol Int*. 2006;76 (3):209-12.

53. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *The Lancet*. Mart 2003;361 (9361):955-64.
54. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, Nidal R, Eisenberger MA, vd. Initial Evaluation of [18F]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol*. 21 Ağustos 2015;17 (4):565-74.
55. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology*. Ekim 1998;52 (4):637-40.
56. Lavalaye J, Kaldewey P, van Melick HHE. Diffuse bone metastases on 68Ga-PSMA PET-CT in a patient with prostate cancer and normal bone scan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 28 Temmuz 2016;43 (8):1563-4.
57. Dias AH, Holm Vendelbo M, Bouchelouche K. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT. *Clin Nucl Med*. Mart 2017;42 (3):e175-6.
58. Froehner M, Toma M, Zöphel K, Novotny V, Laniado M, Wirth MP. PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings. *Case Rep Urol*. 2017;2017:1-3.
59. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Green G, Fox JJ, vd. ⁶⁸Ga-Labeled Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) for Imaging Prostate Cancer. *J Med Chem*. 22 Temmuz 2010;53 (14):5333-41.
60. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico A V., Davis BJ, Dorff T, vd. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Mayıs 2019;17 (5):479-505.
61. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, vd. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer—Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. Nisan 2020;77 (4):403-17.

62. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, vd. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. J Natl Compr Canc Netw. Aralık 2022;20 (12):1288-98.
63. Narita S, Hatakeyama S, Sakamoto S, Kato T, Inokuchi J, Matsui Y, vd. Management of prostate cancer in older patients. Jpn J Clin Oncol. 31 Mayıs 2022;52 (6):513-25.
64. İzol V, Akdoğan N. Active Surveillance in Prostate Cancer. Üroonkoloji Bülteni. 20 Aralık 2017;16 (4):127-32.
65. Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BJU Int. 06 Aralık 2018;122 (6):946-58.
66. Walsh PC. Nerve sparing radical prostatectomy for early stage prostate cancer. Semin Oncol. Ağustos 1988;15 (4):351-8.
67. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, vd. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 06 Mart 2014;370 (10):932-42.
68. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, vd. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 13 Temmuz 2017;377 (2):132-42.
69. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, vd. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 13 Ekim 2016;375 (15):1425-37.
70. Şahin H, Deliktaş H. Radical Prostatectomy and Lymphadenectomy in the High-Risk Prostate Cancer: Surgical Technique, Functional and Oncologic Outcomes. Üroonkoloji Bülteni. 05 Haziran 2015;14 (2):113-9.

71. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, vd. 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*. 01 Temmuz 2015;33 (19):2143-50.
72. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber JE, vd. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*. Ekim 2016;70 (4):684-91.
73. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, vd. Dose-Response in Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Results of the Dutch Multicenter Randomized Phase III Trial Comparing 68 Gy of Radiotherapy With 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology*. 01 Mayıs 2006;24 (13):1990-6.
74. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico A V., Davis BJ, Dorff T, vd. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Mayıs 2019;17 (5):479-505.
75. Uçmak G, Ak Sivrikoz İ, Alan Selçuk N, Demirci E, Elboğa U, Türkmen C, vd. Procedur Guideline for Prostate Cancer Imaging: Ga68 PSMA PET/CT. *Nuclear Medicine Seminars*. 24 Aralık 2020;6 (3):370-84.
76. Özcan Z. Bone Scintigraphy: Basic Principles, Pitfalls and Pearls. *Nuclear Medicine Seminars*. 15 Nisan 2022;8 (1):1-7.
77. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, vd. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 12 Kasım 2016;43 (12):2114-21.

78. Zhao G, Ji B. Head-To-Head Comparison of ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/CT and ^{99m} Tc-MDP Bone Scintigraphy for the Detection of Bone Metastases in Patients With Prostate Cancer: A Meta-Analysis. American Journal of Roentgenology. Eylül 2022;219 (3):386-95.
79. Daniels H, Gilbert R, Bonin L. The diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT versus 99mTc-MDP bone scintigraphy for identifying bone metastases in persons with prostate cancer: A systematic review. J Med Imaging Radiat Sci. Eylül 2023;54 (3):545-55.
80. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline Staging Of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Summary Of The Literature. Journal of Urology. Haziran 2004;171 (6 Part 1):2122-7.
81. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, vd. When to Perform Bone Scan in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer: External Validation of the Currently Available Guidelines and Proposal of a Novel Risk Stratification Tool. Eur Urol. Nisan 2010;57 (4):551-8.
82. Janssen JC, Meißner S, Woythal N, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, vd. Comparison of hybrid 68Ga-PSMA-PET/CT and 99mTc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT. Eur Radiol. 04 Şubat 2018;28 (2):610-9.

8.EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı

	T.C. ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
TOPLANTI TARİHİ	: 08/03/2023
TOPLANTI NO	: 2023/05
KARARLAR :	
1-	Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bülent AKDUMAN'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Prostat Kanseri Evrelemesinde Güncel Tarama Yöntemlerinin Karşılaştırılması" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,
Oy birliği ile karar verilmiştir.	
A S L I G İ B İ D İ R	
Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı	
Zonguldak BEÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 67600 KOZLU/ ZONGULDAK, Tel:0 372 261 32 60 Fax: 0 372 261 02 65	