



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARIN PROSTAT İĞNE
BİYOPSİSİNDE SAPTANAN TÜMÖRAL ODAKLAR İLE GA-
68 PSMA PET/BT'DEKİ PROSTAT TUTULUMUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman ÇANKAYA

Antalya, 2021



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARIN PROSTAT İĞNE
BİYOPSİSİNDE SAPTANAN TÜMÖRAL ODAKLAR İLE GA-
68 PSMA PET/BT'DEKİ PROSTAT TUTULUMUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman ÇANKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer KUTLU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyuncaengin bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitimime büyük katkılar sağlayan, tezin şekillenmesinde ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Ömer KUTLU'ya, her türlü teorik veya pratik bilgi ve deneyimlerini paylaşan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Şeyhmus Erol GÜNTEKİN'e, Prof. Dr. Ahmet DANIŞMAN'a, Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL'a, Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA'ya, Doç Dr. Murat UÇAR'a, çalışmama katkı sağlayan Doç. Dr. Tümay İpekçi'ye, her türlü eğitim ve mesleki deneyimde desteğini yanımda hissettiğim Öğr. Gör. Dr. Ahmet Ender CAYLAN'a, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın şekillenmesinde katkı ve desteklerinden dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Funda AYDIN'a, çalışmanın istatistiksel analizinde desteğini ve emeğini esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Kemal Hakan GÜLKESEN'e teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca emeğini ve desteğini esirgemeyen aileme, yanımda olan dostlarıma, sevgisi ve desteği ile bana güç veren sevgili eşime sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prostat Bezi Embriyolojisi.....	2
2.2. Prostat Bezi Anatomisi.....	2
2.3. Prostat Bezi Histolojisi.....	5
2.4. Prostat Bezi Fizyolojisi.....	5
2.5. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....	6
2.6. Prostat Kanseri Etiyolojisi.....	7
2.7. Prostat Kanseri Tanı.....	8
2.7.1 Parmakla Rektal Muayene.....	8
2.7.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA).....	9
2.7.3. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat İğne Biyopsi..	10
2.8. Prostat Kanseri Histopatolojisi.....	12
2.9. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.9.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)	14
2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	14
2.9.3. Multiparametrik Prostat MRG (Mp-MRG)	15
2.9.4. Pozitron Emisyon Tomografisi/BT (PET/BT)	16

2.9.5. Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) PET/BT.....	17
2.10. Prostat Kanseri Evrelemesi.....	20
2.11. Prostat Kanserinde Tedavi.....	22
2.11.1. Aktif İzlem ve Bekle-gör.....	22
2.11.2. Radikal Prostatektomi.....	23
2.11.3. Radyoterapi.....	24
2.11.4. Brakiterapi.....	25
2.11.5. Primer Hormonoterapi.....	25
2.11.6. Deneysel Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemleri.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hasta Grubu.....	27
3.2. Prostat İğne Biyopsisi.....	27
3.3. Ga-68 PSMA PET/BT Protokolü.....	27
3.4. Çalışma Dizaynı.....	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	40
7. ÖZET.....	41
8. ABSTRACT.....	43
KAYNAKLAR.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

3D-CRT	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DHT	: Dihidrotestosteron
ERT	: Eksternal Radyoterapi
ESUR	: Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GS	: Gleason Skoru
Ga-68	: Galyum-68
HIFU	: Yüksek yoğunluklu odaklı ultrason
HDR Brakiterapi	: Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi
IMRT	: Yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi (IMRT)
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
KOAK	: Klinik olarak anlamlı kanser
LDR Brakiterapi	: Düşük Doz Hızlı Brakiterapi
LH	: Luteinizan Hormon
LHRH	: Luteinizing hormone-releasing hormone
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Mp-MRG	: Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PI-RADS	: Prostate Imaging Reporting and Data System
PRM	: Parmakla rektal muayene
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAdt	: PSA doubling time
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijen
RT	: Radyoterapi
SUVmax	: Maximum Standardized Uptake Value
Tc-99m MDP	: Technetium 99m Metilen Difosfonat
TNM	: Tümör, Lenf nodu, Metastaz
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TRUS-BX	: Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yaş ve Irk ile ilişkili Serum PSA değerleri

Tablo 2. Prostat biyopsisinin komplikasyonları

Tablo 3. Gleason Grade Grup Sınıflaması (ISUP 2014)

Tablo 4. PI-RADS v2'ye göre risk sınıflandırma

Tablo 5. Avrupa Üroloji Derneği'nin Prostat Kanseri TNM Sınıflaması

Tablo 6. Prostat Kanserinde D'Amico risk sınıflaması

Tablo 7. Korelasyon Katsayısı

Tablo 8. Gleason Grade Grup Dağılımı

Tablo 9. Kadranların Gleason Grade Grup dağılımı ve SUVmax değerleri

Tablo 10. Prostat iğne biyopsisi ile PSMA PET/BT sonuçları

Tablo 11. Gleason grade gruplarının SUVmax açısından post-hoc karşılaştırılması

Tablo 12. PSA değerleri ile SUVmax arasındaki ilişki

Tablo 13. PSA gruplarının SUVmax açısından post-hoc karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. A: Prostatın lateral görünümü B: Lateral görünümün kesitsel görünümü
C: Kesitsel görünümün transvers görünümü

Şekil 2. Sol paramedian kesit, lateral görünüm

Şekil 3. Normal prostat dokusunun histolojik görünümü

Şekil 4. Prostat adenokarsinomunun histolojik paternleri. Orjinal (solda) ve 2015 yılında ISUP tarafından modifiye edilen (sağda) Gleason şematik diyagramı

Şekil 5. Prostat primer tümör odağı ile PSMA PET/BT'deki tutulum

Şekil 6. Normal prostat dokusu ve Gleason grade grupların SUVmax değerlerinin kutu grafiği

1. GİRİŞ VE AMAC

Prostat kanseri erkek popülasyonunda görülen en sık ürogenital sistem malignitesi olup, maligniteler arasında akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm sebebidir (1). Dünyada hem insidans hem de mortalite sıralamasında ilk beş kanser arasında yer almakta olup gelişmiş ülkelerde daha yaygın görülür. Türkiye’de erkeklerde prostat kanseri insidansı 100.000’de 32,9 ile akciğer kanserinden sonra en sık izlenen ikinci kanserdir (2).

Bütün malignitelerde olduğu gibi prostat kanserinde de erken tanı son derece önemlidir. Prostat kanseri tanısında kullanılan en önemli tanı yöntemleri parmakla rektal muayene, transrektal ultrasonografi ve PSA olmakla birlikte kesin tanı histopatolojik olarak konulmaktadır. Tanı konulduktan sonra doğru bir evreleme, tedavinin doğru ve etkili olabilmesi ile prognoz açısından oldukça önemlidir. Evrelemede PSA, Gleason skoru ve klinik T evresi kullanılarak risk grupları bulunur ve tedavi seçenekleri ortaya konur. Uluslararası literatürde D’Amico risk sınıflaması önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi incelemesine gerek yoktur. Orta riskli hastalarda, birincil Gleason skoru 4 ise kemik sintigrafisi, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalara kemik sintigrafisi, BT veya MRG (mümkünse multiparametrik MRG) yapılmalıdır (3). Günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşan nispeten yeni bir tetkik olan Prostat spesifik membran antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PSMA PET/BT) ise prostat kanserinin evrelemesinde, tedavi şeklinin belirlenmesinde, prognozun değerlendirilmesinde, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks varlığında lezyonun yerinin tespit edilmesinde ve tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı prostat iğne biyopsisi sonucu histopatolojik olarak prostat adenokarsinomu tanısı alan ve ardından PSMA PET/BT çekilen hastaların görüntülemede saptanan prostat tutulumu ve derecesi ile histopatolojik bulguları karşılaştırmak, tutulumun klinik ve prognostik faktörlerle korelasyonunu incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi Embriyolojisi

Prostat bezi gelişimi, 8-12. haftalarda human koryonik gonadotropin uyarımı sonucu salgılanan testosteron tarafından sağlanır. Prostat epiteli üretral tomurcuğun endodermal epitelinden köken alırken çevre mezenşim prostatın stroma ve kas kısmını oluşturur. Prostat bezi doğum anında küçük olup puberteye kadar dinlenme safhasındadır ve puberteyle birlikte büyümeye başlar (4).

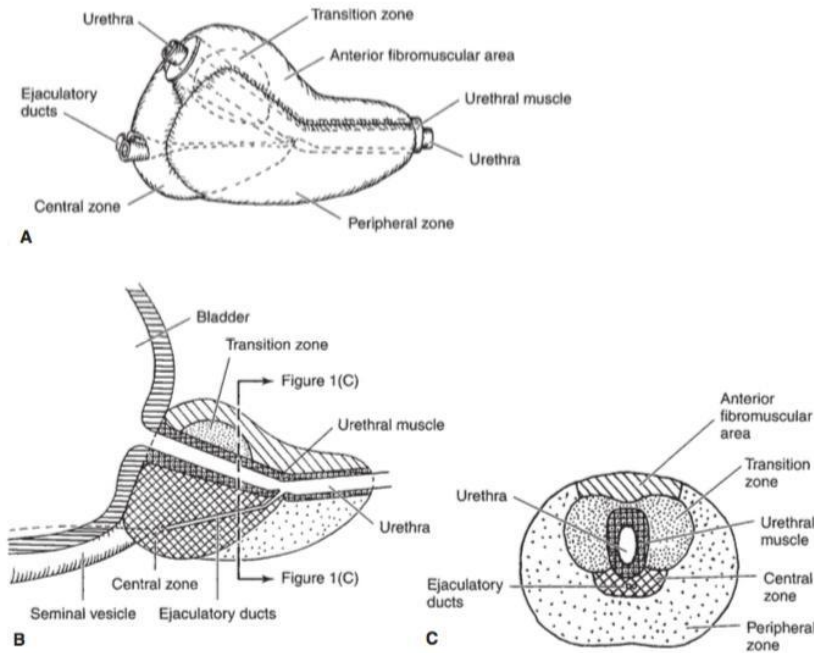
2.2. Prostat Bezi Anatomisi

Erişkinde prostat yaklaşık olarak 18-20 gram ağırlığa sahiptir ve yaklaşık 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığındadır. İçerisinden 2,5 cm uzunluğunda posterior üretranın geçtiği fibromuskuler ve glandüler yapıda bir sekretuar organdır. Ovoid şekilli olmasına rağmen anterior, posterior ve lateral yüzlere sahip olmakla birlikte altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabanı mevcuttur. Üst tarafta mesane, arka tarafta rektum ve arka üst tarafta vaz deferens ile seminal veziküllerle komşu olup tabanda ürogenital diyafram ve önde puboprostatik bağlar ile desteklenmektedir. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşan bir kapsülle sarılmıştır ve lateral ile posteriorda bu kapsülün ortalama kalınlığı 0,5 mm'dir. Düz kasın mikroskopik bantları kapsülün posterior yüzünden Denonvillier fasyası ile birleşmek üzere uzanır ve kapsül apekte devamlılık göstermez. Prostat bezi rektumdan arka yüzde Douglas çıkmazının serozal katlantıları olan ürogenital diyaframa kadar uzanan Denonvillier fasyasının çift katmanı ile ayrılmaktadır. Ejakülatör kanallar prostata posterior yüzünden girerler ve verumontanum içerisinden geçerek eksternal çizgili üriner sfinkterin hemen proksimalinde posterior üretraya açılırlar (5).

Mc Neil'in 1968 yılında yaptığı ve günümüzde kullanılan sınıflamada glandüler bölüm santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olarak üç kısma, glandüler olmayan bölüm ise fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır (6).

Periferik zon prostatın posterior, lateral ve apikal kısımlarını içeren %70'lik kısmı oluşturur. Santral zon prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır ve %25'lik kısmı oluşturur. Transizyonel zon ise proksimal ve distal prostatik üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alıp %5'lik kısmı oluşturur ve periferik zon ile santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler doku ile ayrılır. Preprostatik sfinkter ise glandüler yapı içermeyen, prostatik üretrayı tümüyle saran ve retrograd ejakülasyonu önleyen bir düz kas sfinkteridir. Anterior fibromüsküler stroma ise fibröz ve müsküler dokulardan oluşmuş olup glandüler yapı içermez ve prostatın %30'luk kısmını oluşturmaktadır. Detrüsör kasından köken alıp prostatın ön yüzünü tamamen kapatır ve posterior ve laterale doğru uzanım göstermektedir (7).

Benign prostat hiperplazisi transizyonel zondan kaynaklanmaktadır. Karsinomlar ise %60-70 periferik zondan, %10-20 transizyonel zondan ve %5-10 santral zondan köken alır (6).

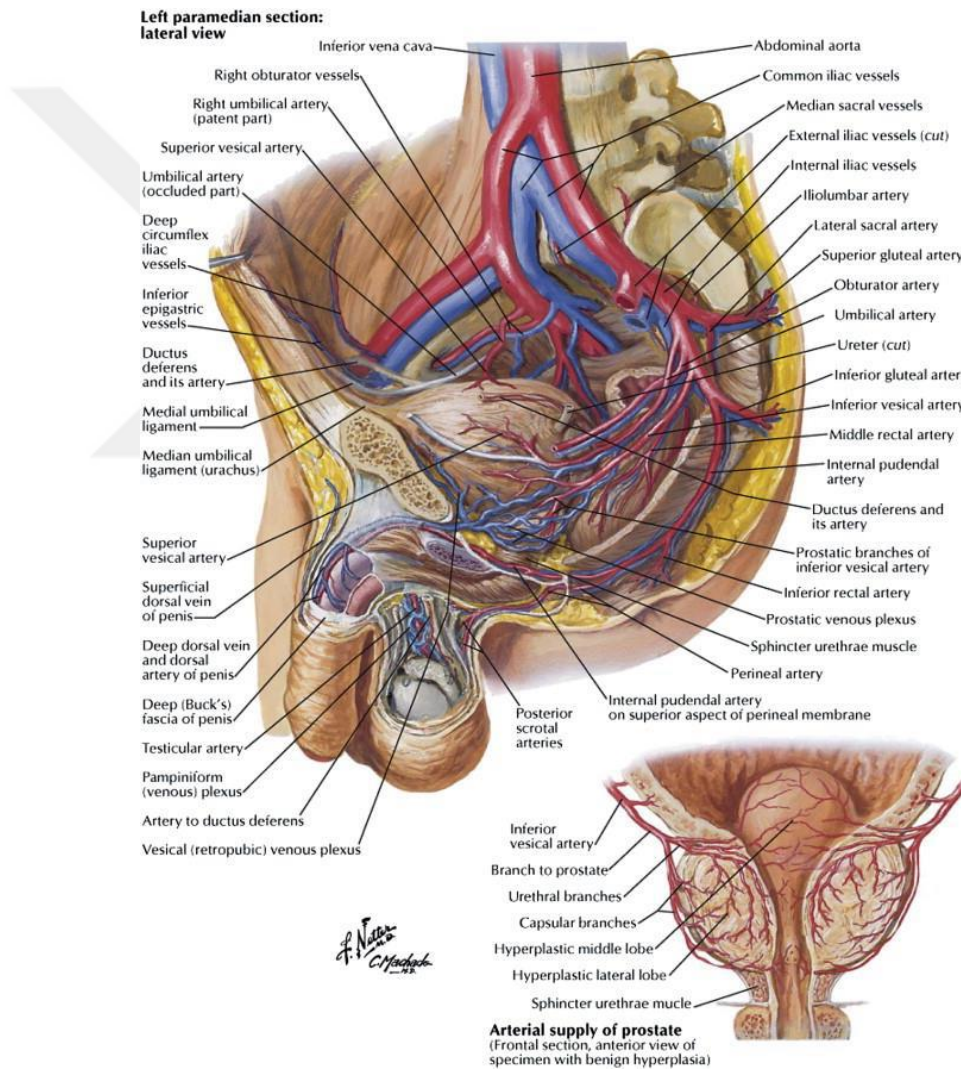


Şekil 1. A: Prostatın lateral görünümü **B:** Lateral görünümün kesitsel görünümü **C:** Kesitsel görünümün transvers görünümü (6)

Prostatın esas olarak internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterler tarafından beslenir. Üretral, kapsüler ve diğer küçük dallar inferior vezikal

arterlerden ayrılarak beslenmeyi sağlarlar. Beslenmeye yardımcı olan diğer arterler ise internal pudental arter ve medial rektal arterdir. Prostatın venöz drenajını ise derin dorsal penis veni ve internal iliak (hipogastrik) venler ile bağlantıları olan periprostatik pleksus sağlar. Primer lenfatik drenaj obturator ve internal iliak lenf nodları ile sağlanır. Bununla birlikte daha az olarak eksternal iliak ve presakral lenf nodları da lenfatik drenaj sağlarlar (8).

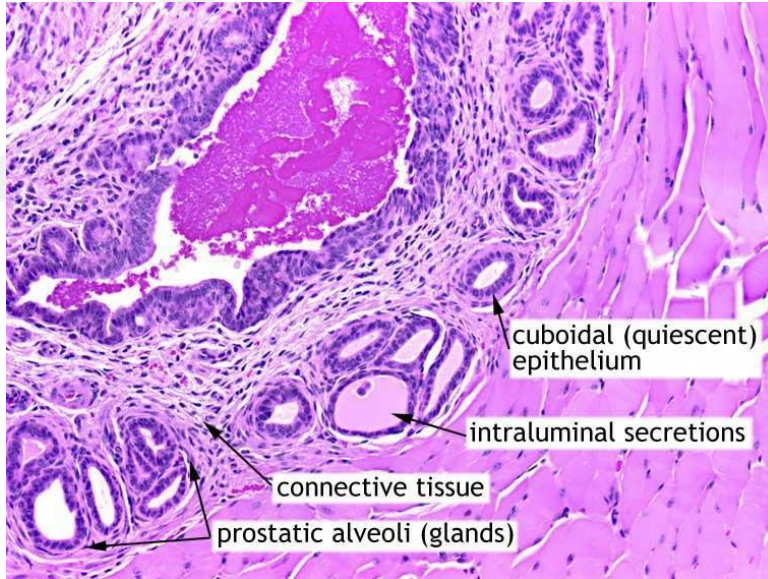
Prostat bezi otonomik olarak (sempatik-parasempatik) innervasyonu pelvik pleksustan gelen kavernoöz sinirler tarafından innerve edilir (8).



Şekil 2. Sol paramedian kesit, lateral görünüm (9)

2.3. Prostat Bezi Histolojisi

Prostat dokusu, bağ ve kas dokusundan oluşan fibromüsküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanları içerir. Glandüler yapılarda belirgin bazal membranlar mevcuttur ve birbirlerinden fibromüsküler stroma ile ayrılırlar. Bu glandüler yapılar ekskretuar kanallarla verumontanum ile mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar. Tubuloalveolar yapıdaki prostat bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir (10). Tubuloalveolar bezlerin lümeninde prostat salgılarının yoğunlaşıp kireçlenmesi ile gelişen corpora amilacea adı verilen prostat taşları mevcuttur. Bu taşlar boyalı kesitlerde prostat bezi son kısımlarında asidofilik ve granül benzeri topluluklar olarak izlenirler (11) Bez epiteli esasen tek katlı prizmatik epitel ise de yer yer çok sıralı görünümündedir. Bezin çoğu yerinde epitelden lümeneye doğru villöz veya papiller uzantılar mevcuttur (10).



Şekil 3. Normal prostat dokusunun histolojik görünümü (12)

2.4. Prostat Bezi Fizyolojisi

Prostat bezi erkeklerde bulunan en büyük yardımcı seks bezidir. Kapsülü fibroelastik bağ dokusu yapısında olup bol miktarda düz kas içermektedir. Kapsülden içeriye doğru giren septumlar lobları oluşturur. Stromal doku düz kas lifi içeren elastik bağ dokusundan oluşur ve glandların etrafını sararak periferde

kapsül ile devamlılık gösterir. Kaslar kasılarak ejakülasyon esnasında prostat salgısının atılmasını sağlar (11).

Prostat sıvısı ince, süt görünümünde, alkali pH'sı olan bir sıvıdır ve kadınlarda vajen salgısı asidik olduğundan dolayı spermilerin genital traktta canlı kalabilmeleri için bu alkali özellik şarttır. Prostat sıvısı semenin yaklaşık %30'unu oluşturmakla birlikte içinde sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipid, prostoglandin, prostat spesifik antijen (PSA), seminal plazmin, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, pıhtılaşma sağlayıcı enzim ve plazminojen maddelerini bulundurur. Ejakulasyondan hemen sonra semenin pıhtılaşması vajene tutunmasına yardımcı olurken ejakulasyondan yaklaşık 15-30 dakika sonra profibrinolizine dönüşerek pıhtıyı eritir. Bu işlemin adı likefaksiyondur (4).

Prostat bezinin androjen metabolizmasında da önemli rolleri vardır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5-alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) irreversible olarak dönüştürülür. DHT ise prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir role sahip olup erkek dış genital organların farklılaşmasını sağlamaktadır (13).

2.5. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri erkek popülasyonunda görülen en sık ürogenital sistem malignitesi olup, maligniteler arasında akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm sebebidir (1). Türkiye'de erkeklerde prostat kanseri insidansı 100.000'de 32,9 ile akciğer kanserinden sonra en sık izlenen ikinci kanserdir (2). Dünyada hem insidans hem de mortalite sıralamasında ilk beş kanser arasında yer almakta olup gelişmiş ülkelerde daha yaygın görülür. Sosyodemografik indeksi düşük olan gelişmemiş ülkelerde 79 yaşına kadar tanı alma oranı 47 erkekte 1 iken, sosyodemografik indeksi yüksek olan gelişmiş ülkelerde bu oran 6 erkekte 1'e yükselmektedir (14,15).

Prostat kanseri coğrafi olarak da farklılık göstermektedir. Avustralya kıtasında, Kuzey ve Orta Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da insidans yüksek iken, Doğu, Güney ve Orta Asya'da ise insidans düşüktür (16,17). Bu durum insidansın yüksek olduğu yerlerde PSA taramasının yaygın olarak kullanılması ve yaşam süresinin uzun olması ile açıklanabilir. Ancak etnik farklılıkların da bu durumda önemli yer tuttuğu bildirilmektedir (14,16,17).

2.6. Prostat Kanseri Etiyolojisi

Prostat kanserinin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber tek bir etiyolojik nedeni de yoktur. Yaş, ırk, genetik ve çevresel faktörler gibi bazı risk faktörleri etkili olmaktadır.

Yaş: Prostat kanseri için en önemli risk faktörüdür. İlerleyen yaş ile birlikte görülme sıklığı ve riski artış gösterir (18).

Aile hikayesi ve genetik: Yapılan genetik çalışmalar sonucunda prostat kanserli hastaların %5-10'unda genetik ailesel yatkınlık bulunmuştur (19). Birinci derece yakınında prostat kanseri bulunanlarda prostat kanseri gelişme olasılığı, bulunmayanlara göre 2 kat fazla iken, birinci derece yakınlarından iki veya daha fazla kişide prostat kanseri bulunanlarda bu risk 5-11 kat artmaktadır (20). Ayrıca BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonunda ve Lynch sendromunda prostat kanseri riskinin arttığı görülmüştür (19).

İrk: Değişik etnik gruplarda prostat kanseri insidansı değişiklikler gösterir. Amerika'da yaşayan siyah erkeklerde ve Afrika kökenli Karayipli erkeklerde insidans beyaz erkeklere göre oldukça yüksektir (19).

Hormonal Faktörler: Prostat dokusunun farklılaşması ve büyümesi androjen kontrolü altındadır ve bu nedenle prostat kanseri gelişiminde de hormonal faktörler önemli rol oynamaktadır. Puberteden önce hadım edilenlerde ve konjenital anomalisi olanlarda prostat kanserinin gelişmediği görülmüştür. Ayrıca karaciğer sirozuna bağlı gelişen hiperöstrojenemi nedeniyle bu hastalarda prostat kanseri insidansının daha düşük olduğu görülmektedir (21).

Diyet: Yüksek yağ ve kırmızı et tüketiminin prostat kanseri riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (22). Yapılan SELECT çalışmasında selenyum ve Vitamin E'nin kanseri önlemede rolü olmadığı saptanmış olup prostat kanseri riskini azaltmak amacıyla önerilmemektedir. (23).

Diğerleri: Metabolik sendromun prostat kanseri riski ile zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişkisi vardır. Komponentlerine tek tek bakıldığında sadece hipertansiyon ve bel çevresi ölçümlerinin prostat kanseri riskini sırasıyla %15 ve %56 oranında arttırdığı bulunmuştur (24). Vücut kitle indeksi 35-40 arasında olan erkeklerin, normal erkeklere göre prostat kanserinden %34 daha fazla öldüğü saptanmıştır (25). Ayrıca cinsel davranışların, alkol tüketiminin, ultraviyole radyasyona maruziyetin, kronik enflamasyonun ve mesleki maruziyetin etiyolojik açıdan öndemli olabileceği günümüzde tartışılan konulardandır (20).

2.7. Prostat Kanseri Tanı

Prostat kanseri tanısında kullanılan en önemli tanı yöntemleri parmakla rektal muayene, transrektal ultrasonografi ve PSA olmakla birlikte kesin tanı histopatolojik olarak konulmaktadır.

2.7.1. Parmakla Rektal Muayene

Parmakla rektal muayenede (PRM) prostatın sert, düzensiz ve rölatif fiks olması prostat kanserini düşündürür. Normal PRM bulguları ise prostat kanseri riskini tam olarak dışlamaz. Bugün için PRM'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmekte olup, PRM kanserlerin %23-45'ini atlar (26). PRM çoğunlukla prostat kanserinin lokal yayılımını düşük göstermekte olup vakaların ancak %50'sinden azında patolojik tümör evresi ile uyumlu bulunur (27). Çoğu prostat kanseri periferik zonda yerleşir ve hacmi yaklaşık 0,2 ml veya daha büyük olduğunda PRM ile saptanabilir (28).

2.7.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, dünya genelinde prostat kanseri taramasında ve erken tanı amacıyla en yaygın kullanılan tümör belirteçidir. 237 aminoasitten oluşan, 33 kilodalton ağırlığında, insan kallikrein 3 (hK3) olarak da bilinen %7 oranında karbonhidrat içeren bir glikoproteindir. PSA prostat dokusunun kolumnar epitel hücrelerinde üretilmektedir. Prostat kanallarının lümenine egzositoz yoluyla salgılanarak seminal sıvıya geçer ve semendeki konsantrasyonu 0,5-2,0 gr/l olup semenin likefaksiyonundan sorumludur (29).

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat kanseri, prostatik enfeksiyonlar, prostatın enfeksiyon dışı inflamasyonu ve travma (perineal, prostatik, üretral) PSA yüksekliği nedenlerindedir (30). PSA, kanser özgüllüğü düşük olmasına rağmen 1990'lı yıllardan beri prostat kanserinin tarama, takip ve evrelemesinde sıklıkla kullanılmaktadır (31).

Serum PSA değerlerine bakılarak kesin benign ya da malign ayırım yapmak mümkün değildir ve klinik anlamlı veya anlamsız prostat kanseri ayırımında da yetersizdir (32). Bu nedenle PSA değerinin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmak için PSA dansitesi, PSA velositesi, yaşla ilişkili PSA ve serbest/total PSA oranı gibi parametreler ile birlikte değerlendirmeler yapılmıştır (32,33).

PSA dansitesi, serum PSA değerinin prostat hacmine bölünmesi ile bulunur. PSA dansitesindeki yükseklik klinik önemli prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur (32–34). PSA dansitesi 0,15'ten düşük ise BPH'ı, 0,15'ten büyük ise prostat kanserini düşündürmelidir (35).

PSA velositesi, PSA değerindeki yıllık artışı göstermektedir (34). İlk zamanlar velosite için serum PSA düzeyi 4-10 ng/mL aralığında iken eşik değer 0,75 ng/mL ve üzeri olarak kabul edilirken günümüzde 60 yaşın altında ve 4 ng/mL'den az serum PSA değerinde eşik değer 0,4 ng/mL ve üzeri olarak önerilmektedir. PSA velositesini hesaplamak için 18 ay içinde en az 3 farklı PSA ölçümünün yapılması gereklidir (36).

Serbest/total PSA (s/t PSA) oranı özellikle BPH ve prostat kanseri ayırımında yol gösterici olabilir. Serum PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda s/t PSA oranı 0,10'un altında ise prostat kanseri oranı yaklaşık %56 iken, s/t oranı 0,25'den büyük ise bu oran %8'dir (37).

Yaş ve ırk ile ilişkili farklı serum PSA değerleri kullanılması da önerilmiştir. Bu değerler Tablo 1'de gösterilmektedir. Bu sayede genç popülasyonda doğru tanı ve erken tedavi şansı artarken, özellikle 60 yaş üstü yaşlı popülasyonda gereksiz tanı ve tedavi yükü azalmıştır (38,39).

Tablo 1. Yaş ve Irk ile ilişkili Serum PSA değerleri

Yaş(yıl)	Yaşa Özgü Serum PSA Değer Aralığı (ng/ml)		
	Beyaz	Siyahi	Sarı
40-49	0-2,5	0-2,0	0-2,0
50-59	0-3,5	0-3,0	0-3,0
60-69	0-4,5	0-4,5	0-4,0
70-79	0-6,5	0-5,5	0-5,0

Tüm parametrelere rağmen her PSA değerinde prostat kanseri görülebildiği için güvenli tek bir serum PSA değeri bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada 0-0,5 ng/mL PSA değerlerinde %6,6, 0,6-1 ng/mL değerlerinde %10,1, 1,1-2 ng/mL değerlerinde %17, 2,1-3 ng/mL değerlerinde %23,9 ve 3,1-4 ng/mL değerlerinde %26,9 oranında prostat kanseri saptanabildiği gösterilmiştir (40).

2.7.3. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat İğne Biyopsisi

Sistemik biyopsi ilk kez 1989 yılında Hodge ve arkadaşları tarafından altı kadrandan alınan sekstant biyopsi tekniği olarak tanımlanmıştır (41). Lee ve arkadaşları tarafından da popülerize edilen transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-Bx), PSA değeri yüksek ve/veya anormal PRM bulguları olan hastalarda prostat kanseri tanısı için standart yaklaşım haline gelmiştir (42). 68 çalışma içeren, farklı genişletilmiş sistemik biyopsi şemalarının tanısal değerlerinin incelendiği bir meta-analizde ilk biyopside sistemik olarak 12 kadranda alınan prostat biyopsilerinin, prostat kanserini tespit etmede sekstant

biyopsilere göre %31 oranında daha avantajlı olduğu bulunmuştur. Aynı meta-analizde 18-24 kadran alınan biyopsilerde 12 kor alınan biyopsilere göre prostat kanseri saptama oranında bir artış saptanmamıştır (43). Amerikan Üroloji Derneği (AUA) güncel kılavuzunda da ilk prostat biyopsisi olarak TRUS eşliğinde uzak lateral kadranlar ve apeks de dahil olacak şekilde 12 kadran biyopsi önerilmektedir (44). Avrupa Üroloji Derneği tarafından yayınlanan kılavuza göre PSA değerinin yüksek olduğu görülerek hemen biyopsi kararı alınmamalı, birkaç hafta sonra aynı klinikte ve aynı şartlar altında tekrar PSA değeri ölçülmeli ve buna göre biyopsi kararı verilmelidir (45). Bununla birlikte gereksiz biyopsileri engellemek amacıyla risk sınıflaması yapılması da önerilmektedir (64). İşlem öncesinde hastanın yaşı, komorbid durumlar, terapötik sonuçlar ve olası komplikasyonlar değerlendirilmelidir ve buna göre prostat biyopsisi kararı alınmalıdır (46).

Dikkatli bir hasta hazırlığı ve uygun profilaktik antibiyoterapi yapıldığında komplikasyonlar genelde minör komplikasyon şeklindedir. Güncel National Comprehensive Cancer Network (NCCN) verilerine göre kadran sayısına bakılmaksızın her bir prostat iğne biyopsisi seansı başına komplikasyon oranları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Prostat biyopsisinin komplikasyonları

Komplikasyonlar	Etkilenen hasta yüzdesi (%)
Hematospermi	37,4
Hematüri (>1 gün)	14,5
Rektal Kanama (<2 gün)	2,2
Prostatit	1,0
Ateş (>38,5°C)	0,8
Epididimit	0,7
Rektal kanama (>2 gün +/- cerrahi müdahale)	0,7
Üriner retansiyon	0,2
Diğer (Hastane yatışı gerektiren)	0,3

2.8. Prostat Kanseri Histopatolojisi

Prostat kanseri türleri içinde en sık görülen histopatolojik tip %95 oran ile asiner adenokarsinomdur ve prostatın sekretuar hücrelerinden köken almaktadır. (47). Prostat kanseri için histopatolojik derecelendirme güçlü bir prognostik faktördür ve bunun için en yaygın kullanılan sistem gleason derecelendirme sistemidir (48). İlk kez 1966 yılında Donald Gleason tarafından tanımlanmış ve daha sonra modifiye edilmiştir (49). Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2005 modifikasyonundan sonra en son güncellemesini ISUP 2014 toplantısında gerçekleştirmiştir. Güncel klinik verilere göre Gleason 2-5 skorları kullanımdan kaldırılmış, Gleason skor 2-10 aralığı yerine Gleason Grade grup 1-5 aralığı kullanıma girmiştir (50).

Gleason paternleri mikroskop altında düşük büyütmede glandüler yapının görünümüne göre 1'den 5'e kadar derecelendirilir. Gleason derecelendirme sisteminde primer (baskın) ve sekonder (ikinci en sık veya en yüksek) yapısal patern belirlenir ve paternlere 1 ile 5 arasında derece verilir. Toplam Gleason derecesi ise primer ve sekonder paternlerin toplanmasıyla elde edilir. Tek tip glandüler yapılar izleniyorsa aynı derece birbiri ile toplanarak toplam skor elde edilir (51). Gleason 6 (3+3) skoru olan tümör homojen olarak düşük derecelidir. Orta ve yüksek dereceli tümörlerin ayırımında biyolojik riskin en önemli belirleyicisi birincil Gleason paternidir ve bu yüzden Gleason skoru 7 olan tümörler arasında skoru 4+3 olanlar 3+4 olanlardan daha agresif kabul edilir (52).

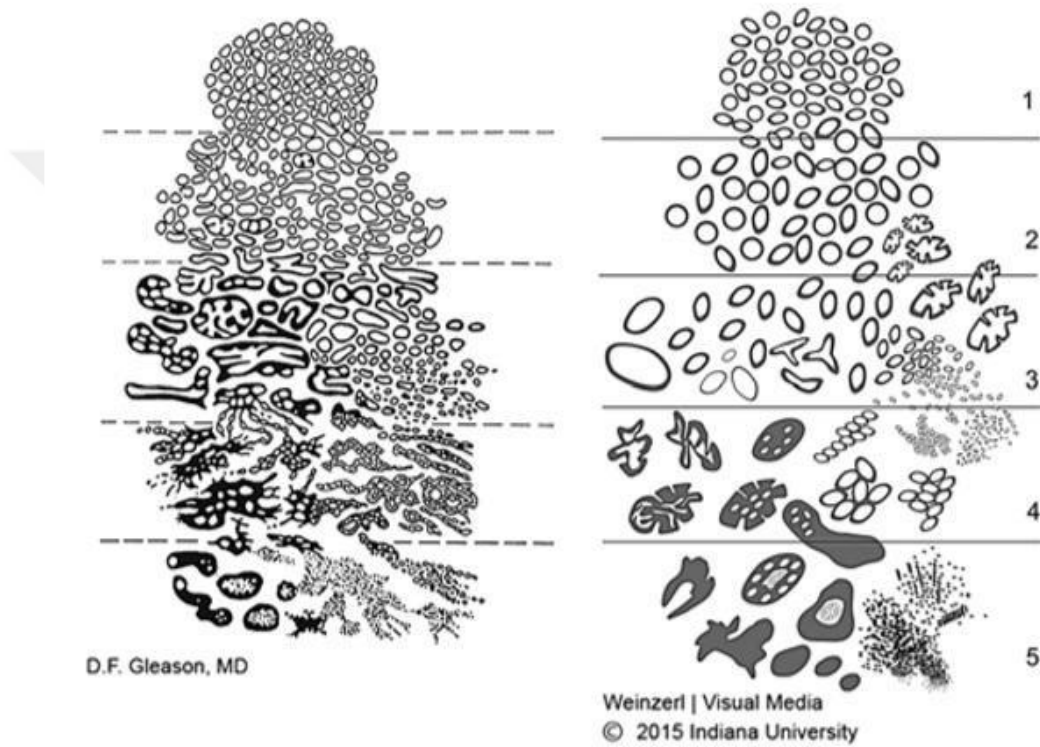
Gleason patern 1'de sıkıca bir araya gelerek kitle yapmış, tek tek ve ayrı ayrı duran uniform glandlar ile sırt sırta yerleşmiş glandlardan oluşan genelde iyi sınırlı nodül görülür. Adenozis ve adenomatoid hiperplaziden ayrımı yapılmalıdır.

Gleason patern 2, patern 1'e benzer ancak sınırları daha kötüdür. Çok az miktarda stromayla birbirinden ayrılan glandlar daha gevşek yerleşmiştir ve patern 1'deki kadar uniform görünmezler.

Gleason patern 3'te tek tek ve ayrı ayrı yerleşmiş, aralarda benign glandlar kalacak şekilde infiltratif görünümde, patern 1 ve patern 2'de görülen glandlardan daha küçük çaplarda düzensiz sınırlı tümör görülür.

Gleason patern 4'te birbirleriyle birleşen, dış kenarları zigzaglı gruplar ile geniş, düzensiz ve irregüler iç lümenlere sahip irregüler kribriform gland yapıları ve glomerüloid yapılardan oluşan tümör görülür.

Gleason patern 5'te solid adalar, tek tek hücreler ve hücre kordonları halinde tümör hücreleri görülür. Komedonekroz içeren kribriform yapılar da bu paterne dahildir. Luminal eozinofilik sekret nekroz ile karıştırılmamalıdır.



Şekil 4. Prostat adenokarsinomunun histolojik paternleri. Orjinal (solda) ve 2015 yılında ISUP tarafından modifiye edilen (sağda) Gleason şematik diyagramı (50)

Güncel sınıflama sistemine göre ISUP 2014 Grade grup sınıflaması Tablo 3'de gösterilmiştir (53).

Tablo 3. Gleason Grade Grup Sınıflaması (ISUP 2014)

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

Patoloji raporunda histopatolojik olarak bütün kadranlar lokalizasyonları belirtilerek ayrı ayrı raporlanmakta olup her kadran için gleason skorlaması içeren histopatolojik değerlendirme ve tiplendirme yapılmaktadır (54). Bununla birlikte tüm örnekleri kapsayan bir Gleason skoru ve ISUP 2014 grade grup belirtilmelidir (50,55). Yeni sınıflama sistemi ile daha doğru bir gruplama yapıldığına karar verilmiş olup bu terminolojiye dayanan yeni sınıflama sistemi 2016 yılında WHO (World Health Organization) tarafından kabul edilmiştir ve bu sistem yaygınlaşana kadar Gleason skoru ile Gleason grade grup skorunun raporlarda birlikte verilmesine karar verilmiştir.

Tersiyer patern, radikal prostatektomide primer ve sekonder paternlerden daha yüksek olan ve tümörün tamamının %5'inden azını oluşturan üçüncü komponent olarak tanımlanır. Prostat iğne biyopsilerinde sırası ile en yaygın ve en yüksek paternler yazıldığı için tersiyer patern yazılmaz. Tümörün tamamının %5'inden fazlasını oluşturan primer ve sekonder paternlerden daha yüksek komponent var ise tersiyer patern değil sekonder patern olarak yazılır (56).

2.9. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri

2.9.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostat biyopsisinde ve tedavide sık kullanılmakla birlikte kanserin teşhisi ve lokalizasyonunda sınırlı bilgi vermektedir. Ultrasonda hipoeoik odakların %52,7'si kanser lehine, %72'si negatif olarak yorumlanır (57). Prostat kapsülündeki düzensizlikler ve kapsülü aşan lezyonlar ekstrakapsüler yayılımı düşündürmelidir (58). Mikrodalgaların kullanıldığı kontrastlı ultrasonografi vasküleriteyi değerlendirmede daha etkilidir. Kontrastlı USG ile kanser saptama oranları artarken yalancı negatiflik oranları azalmaktadır (59). Elastografide ise prostatın esnekliği ve sertliği değerlendirilir. Sertlik kanser için daha önemli bir bulgudur (60).

2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT'nin prostat kanseri tanısında ve evrelemesinde sınırlı bir yere sahiptir. Bazı uzak organ metastazlarını saptamada fayda sağlayabilir. Özellikle kemik ve

uzak organ metastazlarında ve lenf nodu varlığında yararlı olabilir. BT, sintigrafinin arada kaldığı lezyonlarda blastik ya da litik kemik lezyonlarını ortaya koyabilir ve malignite ayırımında kullanılabilir (61).

2.9.3. Multiparametrik Prostat MRG (Mp-MRG)

Son yıllarda MRG tekniğindeki gelişmelerle birlikte prostat kanserini saptamada, tanısal doğruluğu ve kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (62). Anatomik bilgilere ek olarak fonksiyonel doku bilgileri de elde edilebilmektedir. Doğruluğu arttırmak amacıyla entegre bir Mp-MRG incelemesi için; anatomik T2 ağırlıklı MRG, dinamik kontrastlı MRG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve spektroskopik MRG gibi fonksiyonel MRG tekniklerinin kombinasyonu kullanılmalıdır (63). Fonksiyonel MR tekniklerinin eklenmesi ile metabolik bilgi elde edilebilir, değişen selülarite gösterilebilir, doku ve tümör vaskülaritesi noninvaziv olarak karakterize edilebilir (64).

Prostat kanserinde 0,5 cc'den büyük tümörlerde %93 duyarlılık ve %98 negatif prediktif değer ile Mp-MRG'nin başarısı oldukça yüksektir (65). Aktif izlem ile takip edilecek hastalarda takip biyopsileri ve PSA kontrollerinin yerini alamamıştır ancak yüksek grade karsinoma dönüşebilecek tümörlerin yokluğunu öngörebilmedeki başarısı nedeni ile standart protokolün bir parçası haline gelmeye başlamıştır (66). TRUS eşliğinde yapılan biyopsiler negatifse ve PSA değerlerinin yüksekliğinin devam etmesi durumunda Mp-MRG çekilmesi ve MRG kılavuzluğunda biyopsi yapılması önerilir (67).

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), prostatın MRG ile değerlendirilmesi ve standardizasyonu için 2012 yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) adında bir kılavuz yayınlamıştır ve 2014 yılında PI-RADS v2 yayınlanarak son hali oluşturulmuştur (68). PI-RADS v2'de Mp-MRG'nin standardizasyonu ve patologlar ile korelasyon için “‘klinik olarak anlamlı kanser (KOAK)’” tanımlanmıştır. KOAK diyebilmek için gleason 7 ve üstünde kanser ve/veya 0,5 cc ve üstünde kanser hacmi veya ekstraprostatik uzanım olması şartı aranmaktadır. PI-RADS 4 ve 5 olan lezyonlarda biyopsi yapılması önerilmektedir. PI-RADS 2 ve 3 olan lezyonlarda ise hastanın laboratuvar ve klinik

bulguları ile hekim ve klinik tercihi ön plandadır (69). PI-RADS v2'ye göre risk sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. PI-RADS v2'ye göre risk sınıflandırma

PI-RADS 1	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali çok düşük
PI-RADS 2	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali düşük
PI-RADS 3	Klinik olarak anlamlı kanser şüpheli
PI-RADS 4	Klinik olarak anlamlı kanser olması yüksek
PI-RADS 5	Klinik olarak anlamlı kanser olması çok yüksek

2.9.4. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

PET, doğal substratlar ile benzerlik gösteren radyonüklidler kullanılarak doku metabolizmasındaki fizyolojik ve patolojik değişiklikleri yansıtmaya dayalı bir görüntülemedir. Pozitron, radyoaktif atomun çekirdeğinden atıldıktan sonra doku içerisinde birkaç milimetre ilerleyip karşılaştığı bir elektronla çarpışarak (annihilasyon reaksiyonu) gama ışınlarını oluşturur. Dokulardan yayılarak PET dedektörlerine çarpan bu gama ışınları PET cihazı ile kesitsel görüntülere dönüştürülür. Görsel değerlendirmeye ek olarak tutulum bölgelerinin Standardize Uptake Değeri (Standardized Uptake Value: SUV) hesaplanarak kantitatif olarak da değerlendirme yapılmaktadır (70). PET/BT, fonksiyonel ve morfolojik bilginin birlikte elde edilebildiği moleküler ile anatomik bir görüntülemedir. PET ile korelatif kesitsel anatomik bilgi genellikle düşük doz ile yapılan BT bileşiminden elde edilir (71).

SUV, radyobileşiğin tüm vücutta homojen dağılım gösterdiği varsayılarak, vücudun belirli bir alanındaki radyobileşiğin konsantrasyonunun tüm vücuttaki konsantrasyonuna oranıdır. SUV, ilgili alan çizilerek belirlenen hacim içerisinde (VOİ) radyobileşiğin konsantrasyonunun, enjekte edilen radyoaktivitenin kilogram başına düşen miktarına bölünmesi ile hesaplanır (72). Bir dokunun SUV değeri, belirlenen ilgi alanının (ROI) minimum, maksimum veya ortalama (mean) değeri olarak hesaplanabilir. SUV_{mean}, ROI'de bulunan tüm piksellerin ortalamasıdır. Minimum SUV ile maksimum SUV ise sırayla en düşük ve en yüksek SUV olan piksel değerleridir (71). PET ile belirlenen semikantitatif bir parametre olan

maksimum SUV (SUVmax), klinik kullanımda birçok tümörün agresifliğinin ve prognozunun göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Florodeoksiglukoz (F-18 FDG), prostat tümörlerinde glikoz metabolizmasının diğer tümörlere göre daha az olması nedeniyle prostat kanseri hücrelerinde yeterli düzeyde tutunamadığından yapılan çalışmalarda benign prostat hiperplazisi ile kanser dokusunun FDG tutulum paterninde anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu nedenle F-18 FDG'nin prostat kanseri tanısında uygun bir ajan olmayacağı düşünülmüştür (73).

Kolin hücre içine enerji gerektirmeyen hücre zarı taşıyıcıları ile girer. Malign tümörlerde artmış hücre sentezi ile birlikte hücre zarı lipid sentezi artmakta ve kolin ihtiyacı artmaktadır (74). Yapılan çalışmalarda prostat kanseri hücrelerinde kolin tutulumunun FDG'den daha fazla olması nedeniyle C-11 ve F-18 Kolin PET/BT'nin prostat kanserli lezyonların saptanmasında daha sensitif olduğu görülmüştür (75). Klinik olarak prostat kanseri şüphesi olan ve ortalama PSA değeri 33 ng/ml (2,4–266,0) olan 58 hastada C-11 PET'in primer prostat lezyonunu göstermedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %86,5, %61,9, metastazı göstermede duyarlılığı ve özgüllüğü ise sırasıyla %81,8, %100 olduğu gösterilmiştir (76).

2.9.5. Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) PET/BT

PSMA primer olarak prostat dokusunda bulunan bir transmembran proteini olup kendine özgü 19 amino asitli intrasellüler kısmı, 24 amino asitli transmembran kısmı ve 707 amino asitli ekstrasellüler kısmı olmak üzere 3 bölümlü bir yapıya sahiptir (77). Prostat kanserinde en belirgin olmak üzere birçok kanserde PSMA ekspresyonu artış göstermektedir (78). PSMA üre bazlı bir molekül olup, dolaşımdan hızlıca temizlenmekte ve bu özellikleri ile prostat kanserinin PET görüntülemesinde ideal biyolojik hedef olmaktadır (79). Prostat bezinin adenokarsinomlarının hemen hepsinde primer ve metastatik lezyonlarda PSMA ekspresyonu vardır ve dediferansiye, metastatik veya hormon refrakter hastalıkta artış gösterdiği immünohistokimyasal çalışmalar ile ortaya konmuştur (80,81).

Ge-68/Ga-68 jeneratöründen üretilen Ga-68, bir pozitron yayıcı olup yarı ömrü 67,63 dakika kadardır. Klinik olarak PET/BT görüntüleme için Ga-68 kompleksi oluşumuna yönelik şelatöre bağlı düşük molekül ağırlıklı çeşitli PSMA ligandları vardır (82).

PSMA reseptörünü, şeffaf hücreli renal karsinomların da eksprese ettiği bildirilmiştir ve PSMA'nın renal hücreli kanserler için bir evreleme aracı olarak kullanıldığı vakalar mevcuttur. Bununla birlikte bazı diğer kanserler de Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinde görüntülenebilmekte ancak bunun sebebi tümör hücrelerinin PSMA ekspresyonu değil, tümör ile ilişkili mikro damarların endotel hücrelerinde PSMA reseptörünün belirgin ekspresyonudur. Bu durum glioblastoma multiforme, kolorektal ile gastrik kanserler ve baş boyun skuamöz hücreli kanserleri de dahil çeşitli tümörlerde gösterilmiştir (83).

PSMA radyoligandları eşit biyodağılıma sahip olup, benzerlikleri nedeniyle literatürlerde Ga-68 PSMA olarak isimlendirilmektedirler. PET ile Ga-68 PSMA'nın üç boyutlu dağılımı ölçülmekte ve oluşan kantitatif görüntülerle PSMA ekspresyonu noninvaziv bir şekilde görüntülenme sağlanabilmektedir (84). Üre temelli PSMA inhibitörü olan Glu-NH-CO-NH-Lys (Ahx) peptidi, HBED-CC bağlaç molekülü kullanılarak Ga-68 ile işaretlenip Ga-68 PSMA HBED-CC (68Ga-PSMA- 11) oluşturulmuştur (79,85). PSMA ekspresyonunu gösteren diğer PET ajanlar EuK-Subkff-Ga-68-DOTAGA (Ga-68 PSMA Imaging&Therapy [PSMA I&T]) ve Ga-68 PSMA-617'dir (86,87).

Lenf nodu metastazlarının saptanmasında Ga-68 PSMA PET/BT'nin, BT veya MRG'ye göre çok daha iyi olduğu görülmektedir. Orta-yüksek riskli prostat kanseri tanılı 130 hastayı içeren bir çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT'nin nodal evrelemeye olan katkısı araştırılmıştır ve konvansiyonel radyolojik görüntülemelerle karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçlara göre Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluğu sırasıyla %65,9, %98,9 ve %88,5 iken morfolojik görüntülemeler ile bu oranlar sırasıyla %43,9, %85,4 ve %72,3 olduğu görülmüştür. (88). Bu sonuçlar ile evreleme için Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin önemli bir klinik katkısının olabileceği düşünülmekle birlikte bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Prostat kanseri olan hastaların yaklaşık %15 ile 40'ında küratif cerrahi veya RT sonrası rekürrens gelişebilmektedir (89–92). Tedavi sonrası takipte standart olarak PSA kullanılmakta olup radikal prostatektomi sonrası postoperatif PSA değerinin tercihen ölçülemez düzeyde olması beklenmektedir. PSA değerinin iki kez 0,2 ng/ml'den büyük ölçülmesi biyokimyasal rekürrense işaret eder (93). Küratif radyoterapi (RT) alan hastalarda ise RT sonrası ölçülen en düşük PSA değerinden 2 ng/ml artış olması rekürrensi göstermektedir (94). PSA değeri rekürrens anlamına gelse de hastalığın yeri ve yaygınlığı hakkında bilgi veremediğinden dolayı yeniden evreleme amaçlı görüntüleme yöntemlerine gereksinim vardır. Dijital rektal muayene ve TRUS'un primer tanıda önemli rolleri vardır ancak rekürrensi saptamadaki tanısal doğrulukları kısıtlıdır (95). PSA değeri 5 ng/ml'nin altında olduğunda BT ve Tc-99m metilen difosfonat (MDP) kemik sintigrafisinin lezyonları saptamada yararının az olduğu belirtilmekte olup BT'de lenf nodlarının anormal olarak tanımlanabilme kriterleri boyutuna (genelde 8-10 mm'den büyük) ve şekline (düzensiz ve/veya yuvarlak) göre olduğu için küçük lenf nodları gözden kaçabilmektedir. Kemik sintigrafisinde, litik kemik lezyonlarında belirgin trabeküler veya kortikal destrüksiyon oluşmadığında düşük düzeyde tutulum görülebilmektedir. Ayrıca prostat kanserli hastaların genellikle ileri yaş hastalar olması ve bu nedenle BT'de yoğun dejeneratif değişikliklere sekonder izlenen skleroz alanları ve artmış tutulumların olması metastatik hastalık ile karışabilmektedir (96). 248 hastayı içeren bir çalışmada radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens saptanan hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT ile patolojik bulgu saptanabilme oranlarının, PSA değerleri ≥ 2 , 1 - <2, 0.5 - <1 ve 0.2 - <0.5 ng/ml iken sırasıyla %96.8, %93, %72.7 ve %57.9 olduğu görülmüştür (97). Prostat kanseri nüksü olan hastalarda yapılan bir çalışmada 68-PSMA PET/BT ile 3D volümetrik BT karşılaştırılmıştır. 7 hastada Ga-68 PSMA PET/BT ile 31 adet lenf nodu saptanmıştır ve saptanan lenf nodlarının en küçüğünün boyutunun 2,4 mm olduğu görülmüştür. Saptanan lenf nodlarının sadece %36'sının anatomik görüntüleme yöntemleri için sınır olan 8 mm'den büyük olduğu gösterilmiştir (98).

2.10. Prostat Kanseri Evrelemesi

Prostat kanseri evrelemesinde kullanılan sınıflama TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) sınıflamasıdır. Bu sistemde T; kanser dokusunun organ sınırlı durumunu, N; yakın ve uzak lenf nodu tutulumunu, M ise uzak metastaz varlığını içermektedir. Klinik evreleme yapmanın amacı tedavi öncesi klinik parametreler kullanılarak hastalığın yaygınlığını belirlemek ve benzer özellikteki hastaları bir araya toplayarak homojen hasta grupları oluşturmaktır. Bu veriler daha sonra hastanın prognozunu tahmin edilmesinde ve uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesinde faydalı olur (99,100).

Klinik evreleme; genellikle ilk değerlendirmeyi yapan klinisyen tarafından, rektal muayene, serum tümör belirteçleri, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemlerinin tümü birlikte değerlendirilerek yapılmaktadır. Patolojik evreleme ise; makroskopik ve mikroskopik inceleme ile tümör volümü, cerrahi sınır, ektrakapsüler yayılımın boyutu, vezikula seminalis ve pelvik lenf nodu tutulumu değerlendirilerek yapılmaktadır (101). Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile aynıdır, ancak patolojik evrelendirmede T1 kategorisi yoktur. Güncel olarak kullanılan Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) TNM sınıflaması Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Avrupa Üroloji Derneği'nin Prostat Kanseri TNM Sınıflaması

T - Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümörün varlığına dair belirti yok
T1	Klinik olarak saptanmayan tümör, non-palpable
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 ve azında rastgele saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastgele saptanan tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisi ile saptanan tümör
T2	Prostat içinde palpe edilebilen tümör
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör
T2c	Her iki loba da uzanım gösteren tümör
T3	Prostatik kapsüle doğru uzanan tümör

T3a	Tek veya çift taraflı olarak ekstrakapsüler uzanım gösteren tümör (mikroskopik mesane boynu tutulumu dahil)
T3b	Seminal Vezikül tutulumu gösteren tümör
T4	Eksternal sfinkter, rektum, levatör kasları ve/veya pelvik duvar gibi seminal vezikül haricindeki komşu organlara fiks olan veya uzanım gösteren tümör
N - Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf düğümünde/düğümlerinde metastaz var
M – Uzak Metastaz	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
M1b	Kemik tutulumu
M1c	Diğer tutulumlar

Evrelemede; PSA, Gleason skoru ve klinik T evresi kullanılarak risk grupları bulunur ve tedavi seçenekleri ortaya konur. Uluslararası literatürde D'Amico risk sınıflaması önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi incelemesine gerek yoktur. Orta riskli hastalarda, birincil Gleason skoru 4 ise kemik sintigrafisi, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalara kemik sintigrafisi, BT veya MRG (mümkünse multiparametrik MRG) yapılmalıdır (3). Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU), son güncellemelerle oluşturduğu lokal ve lokal ileri prostat kanserinde risk sınıflaması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Prostat Kanserinde D'Amico risk sınıflaması

Tanım

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	Herhangi PSA
ve GS < 7 (ISUP grade 1)	veya GS 7 (ISUP grade 2/3)	veya GS > 7 (ISUP grade 4/5)	Herhangi GS (Herhangi ISUP grade)
ve T1-2a	veya T2b	veya T2c	T3-4 veya N+
Lokal			Lokal İleri

GS= Gleason Skoru; ISUP= International Society for Urological Pathology; PSA= Prostat Spesifik Antijen

2.11. Prostat Kanseri Tedavi

Prostat kanseri çok farklı davranışlara ve prognostik özelliklere sahip bir hastalık olup hastaya özgü değerlendirme yapılmalıdır. Bu amaçla risk grupları oluşturulmuştur. Esas amaç klinik önemsiz kanserlerde tedavi ile oluşabilecek yaşam kalitesinde bozulma, yan etki, morbidite ve mortaliteden kaçınırken klinik önemli kanserlerde tedavi gecikmeden sağkalıma katkı sağlamaktır.

Hastalığın bu geniş spektrumlu prognozu nedeniyle aktif izlem ve bekle-gör, radikal prostatektomi, radyasyon tedavisi, kriyoablasyon, yüksek yoğunluklu odaklı ultrason (HIFU), androjen deprivasyon tedavisi (ADT), kemoterapi ve bunlardan iki ya da daha fazlasının kombinasyonları gibi çok sayıda izlem ve tedavi ve yöntemi geliştirilmiştir.

2.11.1. Aktif İzlem ve Bekle-gör

Aktif izlem, hastaların küratif tedavi şanslarını kaybetmeden tedavilerinin ertelenerek yakından takip edilmesidir. Buradaki amaç klinik önemsiz kanserlerin tedavisinin ve buna bağlı gelişebilecek morbiditenin engellenmesidir. Aktif izlem; evre T1-T2a, Gleason skoru <7, PSA değeri ≤10 ng/mL, TRUS-Bx'de ≤2 kadran pozitifliği ve tutulan kadranlarda ≤%50 tutulum olan, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi kriterlerine sahip olan hastalara uygulanabilmektedir. Hastalar 6 ayda bir

PSA değeri, yılda bir rektal muayene, yılda bir TRUS-Bx ve gereklilik halinde de multiparametrik MRG ile takip edilmelidir. Takiplerde; biyopsi sonucundaki değişiklikler (gleason skorunda, tutulan kadran sayısında ve oranında artma), tümör evresinde artma, PSA değeriindeki değişiklikler (özellikle PSA_{dt} <3 yıl) ve hastanın istemesi durumlarında küratif tedaviye geçilir (102,103).

Bekle ve gör (watchful waiting), ertelenmiş ya da semptomatik tedavi anlamı taşımaktadır ve esasen bir prostat kanseri tedavi yöntemi değildir. Hastalıkla ilgili semptomlara neden olan lokal veya sistemik progresyon bulguları ortaya çıkana kadar hastayı konservatif olarak takip etmeye dayanır. Hastanın aktif tedavi almaması veya alamaması halinde tercih edilir ve gerekli durumlarda hastaya palyatif tedavi uygulanır. Bekle ve gör özellikle beklenen yaşam süresinin hastalığın doğal seyrinden kısa olduğu veya komorbiditeleri nedeni ile tedavi alamayacak olan ileri yaştaki hastalarda ön plana çıkmaktadır (104,105).

2.11.2. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi, eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostat dokusunun, prostatik üretra ve seminal veziküller ile birlikte çıkarılmasıdır. İleri yaş ile prostat kanseri dışındaki nedenlere bağlı mortalite arttığı için 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan hastalara yapılmalıdır. Bununla birlikte bu tedavi için belirli bir yaş sınırlaması olmadığı da bilinmelidir (106). Radikal prostatektomi için en önemli avantaj prostatın tamamının eksize edilmesinden dolayı evrelemenin en doğru şekilde yapılabilecek olmasıdır. Kısa dönem komplikasyonlar arasında kanama, enfeksiyon, ürinom ve lenfösel en sık olanlardır. Uzun dönemde ise erektil disfonksiyon ve inkontinans en önemli komplikasyonlardır (91).

Radikal prostatektomi açık perineal, açık retropubik, laparoskopik ve robot yardımlı olarak gerçekleştirilebilir. Açık radikal prostatektomi genellikle retropubik yaklaşımla yapılmaktadır. Bu yaklaşım ile pelvik lenfadenektomi, sinir koruyucu yaklaşım ve cerrahi sınır negatifliği gerçekleştirilebilmektedir. Laparoskopik yöntem transperitoneal ya da ekstraperitoneal olarak yapılabilmektedir. Daha iyi görüntü sağlaması, daha az ağrı ve daha kısa hastanede kalış süresi gibi çeşitli avantajlar ile açık yöntemle alternatiftir ancak bu avantajların

hepsi bir arada elde edilemeyebilir. Robotik yardımcı yöntem ise üç boyutlu görüntü sağlaması ve kullanılan robotik kollarının hareket yeteneği ile laparoskopik yöntemle göre önemli derecede daha avantajlıdır. Yapılan çalışmalarda hiçbir yöntemin uzun dönemde onkolojik ve fonksiyonel olarak birbirinden üstün olmadığı gösterilmiştir (107,108).

2.11.3. Radyoterapi

Konvansiyonel eksternal radyoterapi, genellikle prostat ve çevre dokulara gama ışınları gönderilmesidir. Bu şekilde mesane ve rektum gibi çevre dokularda radyasyon hasarı geliştiğinin fark edilmesinden sonra bunu azaltmak ve radyasyon ışınlarını prostat bezine odaklamak için 3D yapısal radyoterapi (3D-CRT) geliştirilmiştir (109). Eksternal radyoterapide (ERT) altın standart yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi (IMRT)'dir (110). IMRT, 3D-CRT'nin en karmaşık şeklidir ve radyasyon dozunun geometrik olarak karmaşık alanlara lokalizasyonunu sağlayabilir (111). Düşük riskli hastalarda IMRT veya brakiterapi, orta riskli hastalarda IMRT ile kombine kısa dönem adjuvan hormonal tedavi (AHT) (6 ay) veya IMRT ve brakiterapi kombinasyonu, yüksek riskli hastalarda pelvik lenf nodlarını da içeren IMRT ile kombine uzun dönem AHT (3 yıl) veya IMRT+Brakiterapi+AHT önerilen diğer tedavilerdir (112,113).

Konvansiyonel radyoterapide kabul edilemeyecek yan etkiler sebebiyle 70 Gy'nin üzerinde doz uygulanamaz. Yapılan bir çalışmada 1044 hastanın uzun dönem konvansiyonel radyoterapi tedavisi sonrası sonuçlarında onuncu yılda biyokimyasal kontrolün evre T1 ve T2 hastalarda %40, evre T3 ve T4 hastalarda %33 olduğu görülmüştür (114). Bu düşük oranların düşük doz verilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Diğer bir çalışmada T1 ve T2 lokalize prostat kanserli hastalar, verilen tedavilere göre; <72 Gy , >72 Gy eksternal radyoterapi ve radikal prostatektomi yapılanlar olarak 3 gruba ayrılmış. Beş yıllık takip sonrasında biyokimyasal nüksüz sağkalım sırasıyla; %51, %81 ve %81 olarak bulunmuş ($p<0.001$) ve 72 Gy'den düşük verilen dozun belirgin kötü sonuçlar doğurduğu belirtilmiştir (115).

2.11.4. Brakiterapi

Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi ve yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi olarak iki uygulama yöntemi vardır. LDR brakiterapide kalıcı implante edilen radyoaktif kaynaklar kullanılırken HDR brakiterapide geçici yüksek enerjili radyoaktif kaynaklar kullanılmaktadır. Çekirdekçikler, yüksek litotomi pozisyonunda TRUS eşliğinde çekirdekçik (seed) yüklü iğneler ile transperineal olarak prostata yerleştirilirler. Brakiterapi; PSA <10 ng/mL, prostat hacmi <50 cm³, Evre T1b-T2a, N0, M0, Gleason skoru 6 ve tümör oranı <50% veya Gleason skoru 3+4 ve tümör oranı <33 olan hastalara tek başına yapılabilir (116).

Orta, yüksek riskli ve lokal ileri evre hastalıkta ERT ile kombine edilerek uygulanabilir. Akut üriner yan etkiler dizüri, sık idrara çıkma ve hematüri olup implant yerleştirilmesinden sonra 1-2 hafta içerisinde ortaya çıkar, 6-12 hafta kadar devam edebilir. Prostat ve çevre dokulardaki ödem üriner obstrüksiyona veya zayıf idrar akımına neden olabilir. Kronik üriner yan etkiler sık idrara çıkma, idrar inkontinansı, üretral darlık ve üretral nekroz olup implant yerleştirilmesinden yaklaşık 6 ay sonra ortaya çıkar (117).

2.11.5. Primer Hormonoterapi

Tek başına androjen ablasyon tedavisi lokalize prostat kanseri tedavisinde yer almamaktadır ve düşük ve orta riskli hastalıkta uygun bir tedavi şekli değildir. Yüksek riskli prostat kanserine sahip, PSA_{dt} (doubling time) <12 ay, PSA değeri >50 ng/ml olan, diğer lokal tedavi seçeneklerine uygun olmayan ve kötü diferansiye tümöre sahip hastalarda tek başına hormonoterapi verilebilir ancak PSA_{dt} >12 ay ise önerilmemelidir.

LHRH Agonistleri, kronik kullanımda LHRH (Luteinizing hormone-releasing hormone) down regülasyonu yapar ve bunun sonucunda Luteinizan hormon (LH) ile Folikül stimüle edici hormon (FSH) sekresyonu azalır ve buna bağlı olarak da serum testosteron düzeyi düşer. Löprolid, goserelin ve triptorelinin 1, 3 ve 6 aylık depo formları vardır. Serum testosteron düzeyi çoğunlukla 2-4 haftada kastre düzeye gelir. Flare-up (Alevlenme) fenomeni nedeniyle ilk 1 ay tedaviye ek olarak antiandrojen kullanılmalıdır (118).

LHRH Antagonistleri, hipofizdeki LHRH reseptörlerine kompetitif olarak bağlanıp hızlı bir şekilde serum FSH, LH ve testosteron düzeylerini azaltırlar. Flare-up fenomeni gelişmez. Abereliks ve degareliks ayda bir olacak şekilde uygulanır.

Antiandrojenler, prostat hücre çekirdeğinde reseptör düzeyinde testosteron ve DHT ile yarışarak apoptozisin başlamasına neden olurlar. Steroidal (Siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat) ve non-steroidal (Nilutamid, flutamid, bicalutamid) olmak üzere iki gruba ayrılır.

Hormonal tedavinin olası yan etkileri; libido kaybı, erektil disfonksiyon, sıcak basması, metastatik olmayan kemik kırıkları, vücut yağ oranında artış, kas kitlesinde azalma, metabolik sendrom, kardiyovasküler yan etkiler, halsizlik ve anemidir (119).

2.11.6. Deneysel Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemleri

Kriyoterapi, prostat bezinde sıcaklığı yaklaşık -20°C gibi bir sıcaklığa düşürerek dehidrasyon yoluyla hücre ölümünü tetikler. Lokalize prostat kanseri hastaları için küratif tedavi seçeneği olarak kriyoterapinin onkolojik sonuçları ile ilgili prospektif karşılaştırmalı veri eksikliği mevcut olup çoğu çalışma kısa takip süreleri olan karşılaştırmalı olmayan tek kollu vaka serileri şeklindedir (120).

Yüksek yoğunluklu odaklı ultrason (HIFU), akustik enerji, ultrasonik odaklama ile birlikte prostat içinde ısı oluşturmak için kullanılır, böylece fokal lezyonların veya tüm prostatın ablasyonu gerçekleşir (121). 40 mL'den büyük prostat bezlerinde tamamen ablasyonun sağlanmasında zorluk yaşanmaktadır. Kriyoterapide olduğu gibi onkolojik sonuçlar hakkında uzun vadeli prospektif karşılaştırmalı verilerin olmaması, HIFU'nun yerleşik küratif tedavi seçeneklerine makul bir alternatif olarak düşünülmesine engel olmaktadır (120).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

“Prostat kanserli hastaların prostat iğne biyopsisinde saptanan tümöral odaklar ile Ga-68 PSMA PET/BT'deki prostat tutulumunun karşılaştırılması” isimli çalışma 21/10/2020 tarihinde ve KAEK- 806 karar numarası ile Akdeniz

Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Mayıs 2016 – Mayıs 2018 tarihleri arasında çekilen 909 adet Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki hastane veri sisteminden retrospektif olarak tarandı. Hastanemizden TRUS-Bx ile histopatolojik olarak prostat adenokarsinomu tanısı alan ve ardından Ga-68 PSMA PET/BT çekilmiş toplam 84 hasta çalışmaya dahil edildi. PSMA PET/BT öncesi prostat kanserine yönelik herhangi bir tedavi alan ya da operasyon geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2 ve 4 kadran prostat iğne biyopsisi yapılan hastalar çalışma dışı bırakılırken 6,10,12 ve 14 kadran prostat iğne biyopsisi alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Prostat İğne Biyopsisi

Prostat iğne biyopsisi serum PSA değeri yüksekliği veya klinik şüphe sonrasında uygun poliklinik ya da ameliyathane ortamında ve uygun antibiyotik profilaksisi altında, transrektal ultrason (TRUS) probu kullanılarak 18-gauge tru-cut iğne ile yapılmıştır.

3.3. Ga-68 PSMA PET/BT Protokolü

Ga⁶⁸ radyonüklidi, 30 mCi Ge⁶⁸ (Germanyum-68) içeren Ge⁶⁸/Ga⁶⁸ jeneratöründen sağılarak elde edildi. 25 µg PSMA-617 bileşiği, tam otomatik sentez modülünde Ga⁶⁸ ile işaretlendi. İşaretlemenin etkinliği ve radyokimyasal saflık radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (radio-HPLC) kullanılarak belirlendi. Ga⁶⁸ işaretli PSMA konjugatlarının radyokimyasal saflığı $\geq$ % 95 olarak bulundu. Radyofarmasötüğün hazırlanması ve kalite kontrolünün ardından hastalara ortalama $3,81 \pm 0,69$ (2,5-5,7) mCi Ga⁶⁸-PSMA intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra hastaların, içerisine oral yoldan kullanılabilen kontrast madde eklenmiş yaklaşık 1 lt suyu oral yoldan almaları sağlandı. İntravenöz Ga⁶⁸-PSMA enjeksiyonunu takiben yaklaşık 60 dakika bekleme süresinden sonra hastalar supin

pozisyonunda yatırılarak verteksten uyluk ortasına kadar PET/BT görüntüleme yapıldı.

Tüm hastaların PET/BT görüntülemesi entegre PET/BT cihazı (Biograph 16, Siemens, Erlangen, Germany) ile yapılarak aynı seansta eş zamanlı PET ve BT görüntüleri alındı. Tanısal olmayan düşük doz BT (kesit kalınlığı 5 mm, 120 mAs, 130 kV) verileri, anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltmesi amacıyla kullanıldı. Verteksten uyluk ortasına kadar alınan BT görüntülerini takiben yine verteksten uyluk ortasına kadar yaklaşık 7-8 yatak pozisyonu, her yatak pozisyonu için 2 dakika emisyon süresi ile PET görüntülemesi yapıldı. Görüntüler Siemens Syngo.via PET/BT iş istasyonunda rekonstrükte edilerek, transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde kaydedildi. Atenüasyon düzeltmesi yapılmış PET, BT ve füzyon PET/BT görüntüleri aynı anda incelendi. Prostat bezi transaksiyel kesitlerde apeks, orta ve bazal olmak üzere 3 bölüme ayrıldı. Her bölüm de sağ ve sol olarak lateralize edildi.

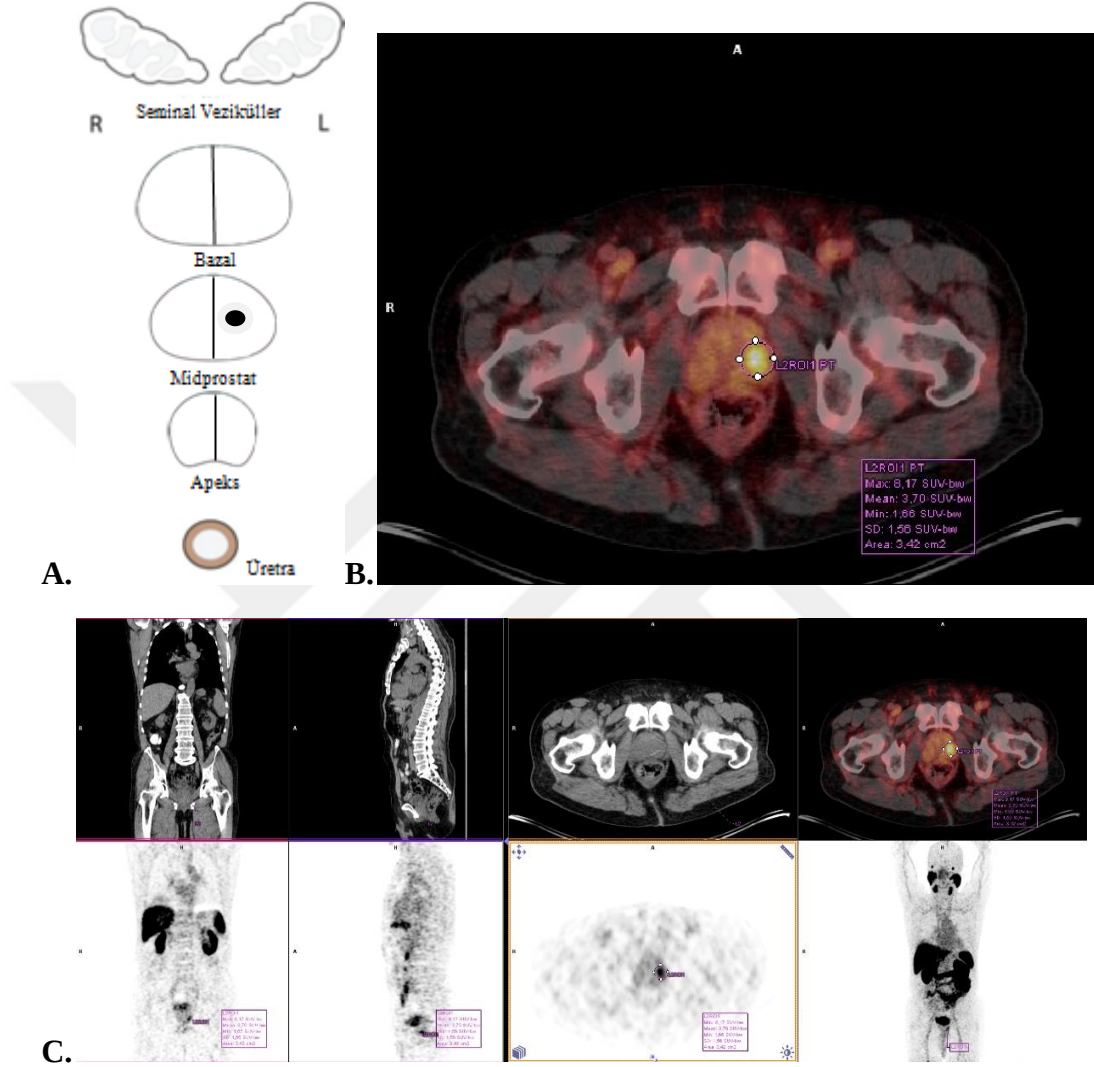
Semikantitatif değerlendirme için; her bir bölümde sağ ve sol lateralde patolojik tutulumun olduğu (fizyolojik üretral tutulumlar dışlanarak) alanlardan ilgi alanları (ROI) çizildi. ROI' den SUVmax (maksimum standartlaştırılmış alım değeri) ve SUVmean (ortalama standartlaştırılmış alım değeri) kullanılarak semikantitatif değerlendirme yapıldı.

SUV (standartlaştırılmış alım değeri) formülü; $SUV = \frac{ROI \text{ içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/mL)}}{\text{enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (kBq)/gram cinsinden vücut ağırlığı}}$.

3.4. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya en az 6 kadrant prostat iğne biyopsisi yapılan hastalar alınmıştır. Prostat bezi sağ bazal, sol bazal, sağ midprostat, sol midprostat, sağ apeks ve sol apeks olmak üzere altı kadrana ayrılmıştır. 84 hastada toplam 504 kadrant incelemeye alınmıştır. Her kadranda; birden çok odakta tümör saptanmış ise ISUP derecesi yüksek olan ve bunlardan tümör yüzdesi fazla olan değer ele alınmıştır. Tümör olmayan kadrantlara 0 (sıfır) değeri verilmiştir. PSMA PET/BT görüntüleri, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 10

yıldan daha fazla deneyimli bir öğretim üyesi tarafından kadrantlardaki patoloji sonuçlarından bihaber olarak tekrar incelenmiş ve her kadrant için SUVmax değerleri tekrar hesaplanmıştır.



Şekil 5. Prostat primer tümör odağı ile PSMA PET/BT'deki tutulum; TRUS-Bx ile saptanan lezyonun yeri (A) ile PSMA PET/BT görüntülerinde primer lezyona ait tutulum (SUVmax = 8,17) (B, C) gösterilmiştir.

Bu çalışmada hastaların yaşı, PSA değeri, biyopsi patoloji sonucunda gleason skoru, tümör yüzdesi, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde prostat bezindeki SUVmax değerleri değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler için Jamovi v.1.6.23.0 yazılımı ve Psychometrics & Post-Data Analysis v.1.0.5 modülü kullanıldı. En iyi kesme değeri en yüksek Youden indeksine göre belirlendi. ISUP grupları Wilcoxon testi, PSA grupları Kruskal Wallis testi ile ve post-hoc analiz için Dwass-Steel-Critchlow-Fligner analizi ile karşılaştırıldı. Korelasyonlar Spearman rho yöntemi ile incelendi. Alfa anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

Tablo 7. Korelasyon Katsayısı

Korelasyon Katsayısı (r)	İlişkinin derecesi
0.90 - 1.00	Çok kuvvetli
0.70 - 0.89	Kuvvetli
0.50 - 0.69	Orta
0.30 - 0.49	Düşük
0.00 - 0.29	Zayıf

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 84 hastanın yaş ortalaması 68,4 (46-82 aralığında) ve PSA medyan değeri 12,7 ng/ml bulundu. Prostat iğne biyopsisi sonrası genel histopatolojik sonuçlara bakıldığında toplam 34 hasta Gleason grade

grup 1 (%40,5), 14 hasta Gleason grade grup 2 (%16,7), 8 hasta Gleason grade grup 3 (%9,5), 12 hasta Gleason grade grup 4 (%14,3), 16 hasta Gleason grade grup 5 (%19) tanısı almış idi (Tablo 8).

Tablo 8. Gleason Grade Grup Dağılımı

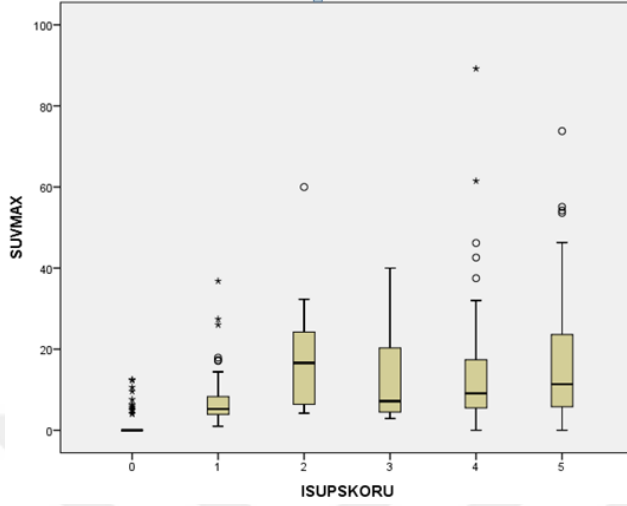
Gleason Grade Grup	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
1	34	40,5
2	14	16,7
3	8	9,5
4	12	14,3
5	16	19
Toplam	84	100

Çalışmaya dahil edilen 84 hastadan elde edilen toplam 504 kadrان inceleme alınmıştır. 152 (%30,1) kadrان da tümör saptanmamıştır. 146 (%28,9) kadrان da Gleason grade grup 1, 29 (%5,7) kadrان da Gleason grade grup 2, 34 (%6,7) kadrان da Gleason grade grup 3, 69 (%13,6) kadrان da Gleason grade grup 4, 74 (%14,6) kadrان da Gleason grade grup 5 tümör saptanmıştır. Tümör saptanan kadrانlarda da SUVmax medyan değerleri sırasıyla 5,3, 16,6, 7,2, 9,1 ve 11,4 saptanmıştır (Tablo 9). Prostattaki primer tümöre ait ortalama $\pm$ SS SUVmax değeri 11,5 $\pm$ 11,7; tümör saptanmayan kadrانlardaki SUVmax ortalaması ise 0,59 $\pm$ 2,1 bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,001$)

Tablo 9. Kadrانların Gleason Grade Grup dağılımı ve SUVmax değerleri

Gleason Grade Grup	n (%)	Ortalama SUVmax	Medyan SUVmax	Q1-Q3
1	146 (%28,9)	6,6 ($\pm$ 4,6)	5,3	3,9-8,3
2	29 (%5,7)	16,7 ($\pm$ 12,2)	16,6	6,4-24,2
3	34 (%6,7)	13,0 ($\pm$ 10,5)	7,2	4,5-20,0

4	69 (%13,6)	13,8 ($\pm$ 14,4)	9,1	5,5-17,4
5	74 (%14,6)	16,6 ($\pm$ 15,0)	11,4	5,8-23,4



Şekil 6. Normal prostat dokusu ve Gleason grade grupların SUVmax değerlerinin kutu grafiği

PSMA PET/BT’de toplam 142 kadranda tutulum saptanmamıştır. Bunlardan 2 ayrı hastada bulunan 2 kadranda tümör mevcut olmasına rağmen tutulum yoktur. Tümör saptanmayan 152 kadranın 12’sinde (7 ayrı hasta) prostat iğne biyopsisi ile tümör saptanmamasına rağmen tutulum görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10. Prostat iğne biyopsisi ile PSMA PET/BT sonuçları

Gleason Grade Grup	Tümör saptanan kadrان sayısı	Tümör saptanmayan kadrان sayısı	Toplam
Ga-68 PSMA tutulumu var	350	12	362
Ga-68 PSMA tutulumu yok	2	140	142
Toplam	352	152	504

Bu çalışmadan elde edilen verilerle SUVmax cut off değeri 1 olarak bulunmuştur. Bu eşik değeri ele alındığında Ga-68 PSMA PET/BT’nin prostat kanseri için %99,4 sensitivite ve %92,1 spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır.

Tümör saptanan kadrانlarda Gleason grade grupları SUVmax değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmıştır ($p<0,001$). Post-hoc karşılaştırmada Gleason grade grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken grup 1 dışındaki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 11).

Tablo 11. Gleason grade gruplarının SUVmax açısından post-hoc karşılaştırılması

		W	p
1	2	7.493	<.001
1	3	4.378	0.017
1	4	7.218	<.001
1	5	8.138	<.001
2	3	-2.224	0.515
2	4	-2.416	0.429
2	5	-1.079	0.941
3	4	0.362	0.999
3	5	1.394	0.862
4	5	1.457	0.842

Tümör saptanan kadranlardaki SUVmax değerleri ile Gleason grade gruplar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0,349$, $p<0,001$).

Her bir kadrandaki tümör yüzdesi ile hesaplanan SUVmax değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise aralarında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0,379$, $p<0,001$).

Yaş ile SUVmax değerleri arasındaki korelasyonun ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı olmadığı görülmüştür ($r=0,104$, $p=0,051$).

Tümör saptanan kadranlardaki PSA değerleri ile SUVmax değerleri arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,349$, $p<0,001$). Ayrıca PSA değerleri 10 ng/ml'nin altında olan kadranlarda SUVmax ortalaması $4,6\pm 6,1$

saptanırken, 10 ile 20 ng/ml arasındaki değerler için $7,7 \pm 11,5$ ve 20 ng/ml'nin üstündeki PSA değerleri için $12,8 \pm 13,4$ saptanmıştır (Tablo 12). PSA grupları karşılaştırıldığında SUVmax değerlerinin birbirinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Yapılan post-hoc test sonucunda <10 ng/ml ile 10-20 ng/ml arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p < 0,174$) <10 ng/ml ile >20 ng/ml ve 10-20 ng/ml ile >20 ng/ml arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$) (Tablo 13).

Tablo 12. PSA değerleri ile SUVmax arasındaki ilişki

Serum PSA (ng/ml)	n (%)	Ortalama SUVmax	Medyan SUVmax	Min.-Max.
<10	210 (%41,6)	4,6 ($\pm 6,1$)	3,9	0 - 40,1
10 - 20	114 (%22,6)	7,7 ($\pm 11,5$)	4,2	0 - 61,5
>20	180 (%35,7)	12,8 ($\pm 13,4$)	8,6	0 - 89,2

Tablo 13. PSA gruplarının SUVmax açısından post-hoc karşılaştırılması

		W	p
<10	10-20	2.53	0.174
<10	>20	12.10	< .001
10-20	>20	7.14	< .001

5.TARTIŞMA

Prostat kanseri erkek popölasyonunda görölün en sık ürogenital sistem malignitesi olup, maligniteler arasında akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm sebebidir (122). Bütün malignitelerde olduğu gibi prostat kanserinde de erken tanı son derece önemlidir. Prostat kanseri tanısı konulduktan sonra evreleme, tedavinin doğru ve etkili olabilmesi ile prognoz açısından oldukça önemlidir. Evrelemede PSA, Gleason skoru ve klinik T evresi kullanılarak risk grupları bulunur ve tedavi seçenekleri ortaya konur. Risk gruplarına göre hastalara kemik sintigrafisi, BT veya MRG (mümkünse multiparametrik MRG) yapılmalıdır (3). Günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşan nispeten yeni bir tetkik olan PSMA PET/BT ise prostat kanserinin evrelemesinde, tedavi şeklinin belirlenmesinde, prognozun değerlendirilmesinde, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks varlığında lezyonun yerinin tespit edilmesinde ve tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Son zamanlarda gösterildiğı gibi, PSMA PET/BT'nin prostat kanseri hastalarının radyoterapötik yönetimi üzerinde kayda değer bir etkisi vardır (123). Hassas ve spesifik görüntüleme radyoterapide hedef hacmin tanımlanması için temel bir koşuldur. Örneğın radyasyon onkolojisi dozu, yüksek tümör hücresi yükü ve/veya yüksek radyasyon direncine sahip alanlarda yükseltmeyi amaçlamaktadır. Bu nedenle, baskın intraprostatik lezyonlar olarak adlandırılan hedefleme, kişiselleştirilmiş risk değerlendirmesine dayalı bireyselleştirilmiş agresif tedaviyi mümkün kılmak için halen klinik araştırma altındadır (124).

Çalışmamız intraprostatik malign lezyonlar için birincil evreleme aracı olarak Ga-68 PSMA PET/BT'nin rolü ile klinik ve prognostik faktörlerle korelasyonunu değerlendirmektedir. PSMA PET/BT, prostattaki primer malign segmentlerin tanımlanması için tanısal, umut verici bir araç gibi görünmektedir ancak prostat biyopsisindeki rolünü, maliyet etkinliğı açısından da değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biyopsi ile prostat kanseri tanısı almış yüksek riskli 10 hastanın değerlendirildiğı Giesel ve arkadaşlarının çalışmasında prostat kanserinin primer

radoterapisi öncesi Mp-MRG ve PSMA PET/BT çekilen hastaların bulguları karşılaştırılmıştır. Histolojik altın standartla karşılaştırıldığında, her iki modalite de ana tümör kütesini, en yüksek tümör tutulum yüzdesi ile Gleason skorunu içeren iğne biyopsi konumunda bulmuştur. Etkilenen segmentlerin MP-MRG'de bulunan segmentlerin %63,5'i PSMA PET/BT'de de aynı şekilde bulunurken, PSMA PET/BT'de bulunan segmentlerin %80,2'si de Mp-MRG'de bulunmuştur. Mp-MRG'de tanımlanan bölümlerin sadece %11'i PSMA PET/BT'de hiç tanımlanamamıştır ve PSMA PET/BT sonuçlarının yaklaşık %3'ü MP-MRG'de hiç doğrulanamamıştır (125). Bu bize MRG'nin primer tümöral segmentleri PSMA PET/BT'den daha yüksek oranlarda saptayabildiğini göstermesinin yanında PSMA PET/BT'nin klinik önemsiz prostat kanseri açısından daha avantajlı olduğunu düşündürebilir.

Tulşyan ve arkadaşlarının biyopsi sonucu prostat kanseri tanısı almış 36 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmada primer tümörün T evresine ait Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının 21 hastada (%58,3), lenf nodu bulgularının 26 hastada (%72,2), uzak metastaz bulgularının ise 31 hastada (%86,1) MRG bulguları ile uyumlu olduğu görülmüştür. T evrelemesinde kapsül invazyonu ve seminal vezikül invazyonu gibi bulguların tanımlanmasında MRG'nin daha üstün olduğu, bundan dolayı PSMA PET/BT'nin primer Evrelemede (T) sınırlı yerinin olduğu, buna karşın bölgesel ile uzak lenf nodu ve uzak metastaz saptanmasında PSMA PET/BT'nin MRG'ye göre başarılı olduğu belirtilmiştir (126). Çalışmamızda kapsül ya da seminal vezikül invazyonu değerlendirilmemiş olsa da intraprostatik primer malign lezyonların PSMA PET/BT ile yüksek duyarlılıkta tespit edildiği görülmüştür.

Bir başka çalışmada normal prostat bezlerinde medyan SUV_{max} 2,2 (1,7-2,9) bulunmuş olup primer prostat tümörlerini normal prostat dokusundan ayırt etmek için SUV_{max} cut-off değeri 3,2 ile PSMA PET/BT'nin %94,3'lük bir duyarlılığa ve %100'lük bir özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Primer tümörlerin SUV_{max} değerleri Gleason skorları ile korelasyon gösterme eğiliminde bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır (rho 0,41, p=0,071)(127). Çalışmamızda SUV_{max} cut off değerinin 1 olduğu ve bu eşik değeri ele alındığında

PSMA PET/BT'nin %99,4 sensitivite ve %92,1 spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır.

Fendler ve arkadaşlarının 21 hastanın incelendiği çalışmasında radikal prostatektomi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi yapılmış ve patoloji spesmenlerindeki pozitif histopatolojik kesitlerin (%79) ortalama SUVmax değerlerinin ($11,8 \pm 7,6$) negatif kesitlerin (%20) SUVmax değerlerine göre ($4,9 \pm 2,9$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). ROC analizinde pozitif histopatolojik kesitlerin negatif gruptan ayırımında %67 sensitivite, %92 spesifite, %97 pozitif prediktif değer ve %42 negatif prediktif değer ve %72 tanısal doğruluk ile optimal eşik SUVmax değeri 6,5 olarak bulunmuştur. Bu bulgular ile PSMA PET/BT'nin primer prostat kanseri lokalizasyonu ve yaygınlığını göstermede etkin bir görüntüleme yöntemi olduğu söylenmiştir (128). Çalışmamızda elde edilen verilerle SUVmax cut off değeri 1 olarak bulunmuş ve bu eşik değeri ele alındığında Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat kanseri için %99,4 sensitivite ve %92,1 spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada radikal prostatektomi sonrası prostatın tamamının histopatolojik incelenmesi bizim çalışmamızdaki prostat tru-cut iğne biyopsisinde kadranlardaki primer tümörün atlanma ihtimalini ortadan kaldırmaktadır. Çalışmamızda daha yüksek vaka ve kadran sayısı ile PSMA PET/BT, primer tümör lokalizasyonunu daha yüksek duyarlılık ile tespit etmiştir.

Primer evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT çekilen 104 hastanın dahil edildiği Koerber ve arkadaşlarının çalışmasında, normal prostat dokusunun ortalama SUVmax değeri $1,88 \pm 0,44$ ve malign prostat lezyonlarının ortalama SUVmax değeri $10,77 \pm 8,45$ bulunmuştur ($p < 0,001$). Yüksek PSA değeri, Gleason skoru ve D'Amico risk sınıflaması olan hasta grubunda PSMA PET/BT'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek PSMA ekspresyonu saptanmıştır. Bu çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT'nin intraprostatik tümörlerin saptanmasında üstün bir görüntüleme yöntemi olduğu, bu sebeple biyopsi ve radyoterapi planlamasında etkin olarak kullanılabileceği sonucu çıkarılmıştır (129). Çalışmamızda toplam 504 kadranda malign prostat lezyonlarına ait ortalama SUVmax değerleri bu çalışma ile benzer olup ($11,5 \pm 11,7$) prostat bezindeki PSMA

tutulum düzeyinin serum PSA değerleri ile ($p<0,001$) ve Gleason grade gruplar ile ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulguların güncel literatürler ile benzer olduğu görülmektedir.

Uprimny ve arkadaşlarının yaptığı prostat biyopsisi ile prostat kansinomu tanısı almış 90 hastanın değerlendirildiği çalışmada 82 hastada (%91,1) prostattaki primer tümörün normal prostat dokusunun fizyolojik tutulumundan daha yüksek düzeyde PSMA akümüasyonu gösterdiği (medyan SUVmax sırasıyla 12,5 ve 3,9), Gleason skoru 6, 7a (3+4) ve 7b (4+3) olan tümörlerin (medyan SUVmax sırasıyla 5,9, 8,3 ve 8,2), Gleason skoru 7'nin üzerinde olan tümörlere göre (medyan SUVmax 21,2) belirgin daha düşük düzeyde Ga-68 PSMA tutulumu göstermiştir ($p<0.001$). Ayrıca serum PSA düzeyi $\geq 10,0$ ng/ml olan hastalarda Ga-68 PSMA tutulumunun PSA düzeyi $<10,0$ ng/ml olan vakalara göre belirgin yüksek olduğu (medyan SUVmax sırasıyla 17,6 ve 7,7; $p<0.001$) gözlenmiştir. Primer tümördeki Ga-68 PSMA tutulum düzeyinin Gleason skorları ve serum PSA düzeyi ile korele olduğu saptanmıştır. Gleason skor 6 ve 7 olan tümörlerde ve PSA düzeyi $<10,0$ ng/ml olduğunda Ga-68 PSMA tutulumunun belirgin düşük olması nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin tercihen Gleason skoru 7 ve üzeri, PSA düzeyi $\geq 10,0$ ng/ml olan vakalarda kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır (130). Çalışmamızda PSA değeri <10 ng/ml olan kadranlardaki SUVmax değerleri 10-20 ng/ml olan kadranlardaki SUVmax değerlerinden düşüktü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı. PSA değeri <10 ng/ml ile >10 ng/ml arasındaki ve 10-20 ng/ml ile >10 ng/ml arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PSA değeri yüksek olan yüksek riskli hastalarda primer lezyonların daha yüksek oranda tespit edilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları retrospektif olması ve histopatolojik sonuçların prostatektomiden değil prostat iğne biyopsisinden elde edilmiş olmasıdır. Öte yandan çalışmamız PSMA PET/BT'nin prostat içi tümör tespiti ve SUVmax'ın Gleason skoru ve PSA değerleri ile korelasyonu üzerindeki rolünü değerlendiren büyük çalışmalardan biridir. Bu nedenle, verilerimiz daha ileri prospektif çalışmalar için bir temel olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda ve literatürdeki çalışmalarda elde edilen bulgular ışığında, gelecekte prostat biyopsisi gerekliliğinin işlem öncesi Ga-68 PSMA PET/BT ile öngörülebileceği ve gereksiz prostat biyopsisinden kaçınılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak Ga-68 PSMA PET/BT'nin öneminin belirlenmesi ve uluslararası kabul gören, ortak kullanılan kılavuzlara girebilmesi için yüksek hasta sayısı ile gerçekleştirilecek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇLAR

Prostat kanseri üroloji pratiğinde geniş bir yere sahiptir ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Tarama, tanı, evreleme ve tedavi planı konusunda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de benimsenen temel ilkeler olmasının yanında tartışmalar da devam etmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Ga-68 PSMA PET/BT'nin primer tanı anında hastalığın evrelendirilmesinde yüksek tanısal doğruluk ile belirgin katkı sağladığı görüşüne varılmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre prostat kanserinin evrelemesinde Ga-68 PSMA PET/BT ile prostat içerisindeki primer tümör yüksek sensitivite ve spesifite ile saptanabilmektedir. Gleason grade gruplar arasında SUVmax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu, Gleason grade grup, serum PSA değerleri ve tümör yüzdeleri ile primer tümöre ait SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir korelasyon olduğu görülmüştür. Hastaların yaşı ile SUVmax değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir.

Ga-68 PSMA PET-BT, prostat içinde tümör lokalizasyonunu doğru bir şekilde göstermektedir ve bu şekilde prostat biyopsisi öncesinde hedef lezyonun yeri doğru bir şekilde belirlenebilir. Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan SUVmax değerleri, hastaların Gleason Grade'i ve PSA değerleri ile ilişkili olup SUVmax değerleri de bu belirleyiciler gibi prognostik faktör olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak prostat kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin tanı, tedavi ve takibe belirgin katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak tetkikin maliyetinin yüksek olması en önemli dezavantajdır ve rutin olarak kullanımının önünde engel teşkil etmektedir. Daha çok vaka sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalar literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

ÖZET

Prostat kanseri erkek popülasyonunda görülen en sık ürogenital sistem malignitesi olup, maligniteler arasında akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm sebebidir. PSMA PET/BT prostat kanserinin evrelemesinde, tedavi şeklinin belirlenmesinde, prognozun değerlendirilmesinde, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks varlığında lezyonun yerinin tespit edilmesinde ve tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı prostat iğne biyopsisi sonucu histopatolojik olarak prostat adenokarsinomu tanısı alan ve ardından PSMA PET/BT çekilen hastaların görüntülemeye saptanan prostat tutulumu ve derecesi ile histopatolojik bulguları karşılaştırmak, tutulumun klinik ve prognostik faktörlerle korelasyonunu incelemektir.

Hastanemizde TRUS-Bx ile histopatolojik olarak prostat adenokarsinomu tanısı alan ve ardından Ga-68 PSMA PET/BT çekilmiş hastalar hastane veri sisteminden retrospektif olarak tarandı ve toplam 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Prostat 6 kadrana ayrıldı ve toplamda 504 kadrana inceleme yapıldı. PSMA PET/BT görüntüleri patoloji sonuçlarından bihaber olarak tekrar incelendi ve her kadrana için SUVmax değerleri tekrar hesaplandı. Hastaların yaşı, PSA değeri, biyopsi patoloji sonucunda gleason skoru, tümör yüzdesi, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerinde prostat bezindeki SUVmax değerleri değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 84 hastanın yaş ortalaması 68,4 (46-82 aralığında) ve PSA medyan değeri 12,7 ng/ml bulundu. Bu çalışmadan elde edilen verilerle SUVmax cut off değeri 1 olarak bulundu ve Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat kanseri için %99,4 sensitivite ve %92,1 spesifiteye sahip olduğu saptandı. Tümör saptanan kadrantlarda Gleason grade grupları SUVmax değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Tümör saptanan kadrantlardaki SUVmax değerleri ile Gleason grade grupları, PSA değerleri ve tümör yüzdeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $r=0,349$ $p<0,001$, $r=0,349$ $p<0,001$, $r=0,379$ $p<0,001$).

Ga-68 PSMA PET-BT, prostat içinde tümör lokalizasyonunu doğru bir şekilde göstermektedir ve bu şekilde prostat biyopsisi öncesinde hedef lezyonun yeri doğru bir şekilde belirlenebilir. Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan SUVmax değerleri, hastaların Gleason grade grup ve PSA değerleri ile ilişkili olup SUVmax

değerleri de bu belirleyiciler gibi prognostik faktör olarak kullanılabilir. Sonuç olarak prostat kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin tanı, tedavi ve takibe belirgin katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Prostat kanseri, Prostat biyopsisi, Ga-68 PSMA PET/BT



ABSTRACT

Prostate cancer is the most common urogenital system malignancy in the male population and is the second most common cause of death after lung cancer among malignancies. PSMA PET/CT is used in the staging of prostate cancer, determining the treatment modality, evaluating the prognosis, locating the lesion in the presence of suspected recurrence or biochemical recurrence, and evaluation of the post-treatment response. The aim of this study is to compare the prostate involvement and degree detected on imaging and histopathological findings in patients who were diagnosed with prostate adenocarcinoma histopathologically as a result of prostate needle biopsy and then underwent PSMA PET/CT, and to examine the correlation of involvement with clinical and prognostic factors.

Patients who were diagnosed with prostate adenocarcinoma histopathologically with TRUS-Bx in our hospital and then Ga-68 PSMA PET/CT were scanned retrospectively from the hospital data system, and a total of 84 patients were included in the study. The prostate was divided into 6 quadrants and a total of 504 quadrants were examined. PSMA PET/CT images were re-examined unaware of the pathology results, and SUVmax values were recalculated for each quadrant. Patients' age, PSA value, gleason score in biopsy pathology result, tumor percentage, SUVmax values in prostate gland in Ga-68 PSMA PET/CT images were evaluated.

The mean age of the 84 patients included in the study was 68.4 (range 46-82) and the median PSA value was 12.7 ng/ml. With the data obtained from this study, the SUVmax cut-off value was found to be 1, and Ga-68 PSMA PET/CT was found to have 99.4% sensitivity and 92.1% specificity for prostate cancer. When the Gleason grade groups were compared in terms of SUVmax values in the tumor-detected quadrants, a statistically significant difference was found between them ($p < 0.001$). There was a positive correlation between SUVmax values in tumor-detected quadrants and Gleason grade groups, PSA values and tumor percentages ($r = 0.349$ $p < 0.001$, $r = 0.349$ $p < 0.001$, $r = 0.379$ $p < 0.001$, respectively).

Ga-68 PSMA PET-CT accurately demonstrates tumor localization within the prostate, so that the target lesion can be accurately located prior to prostate biopsy. SUVmax values detected in Ga-68 PSMA PET/CT are related to the

Gleason grade group and PSA values of the patients, and SUVmax values can be used as prognostic factors like these determinants. As a result, it was concluded that Ga-68 PSMA PET/CT can contribute significantly to diagnosis, treatment and follow-up in prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, Prostate biopsy, Ga-68 PSMA PET/CT



KAYNAKLAR

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*. 2017;71(4):618–29.
2. Hacıkamiloğlu E, Boztaş G, Dünder S, Utku EŞ, Ergün AK, Seviç A, Tütüncü S, Seymen E. Türkiye Kanseri İstatistikleri. İrfan ŞENCAN BK, editor. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2017. 32 p.
3. Chou R, LeFevre ML. Prostate cancer screening - The evidence, the recommendations, and the clinical implications. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2011;306(24):2721–2.
4. Balbay M.D. Prostat. Güneş Kitapevi, Ankara; 2008. 1–4 p.
5. De Marzo AM, Platz EA, Epstein JI, Ali T, Billis A, Chan TY, et al. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *American Journal of Surgical Pathology*. 2006 Oct;30(10):1281–91.
6. Tanagho EA. Ürogenital sistemin anatomisi. İçinden: Tanagho EA, M.J.S.G.Ü., On Yedinci Türkçe Baskı, 2009 pp: 349.
7. Greene DR, Fitzpatrick JM, Scardino PT. Anatomy of the prostate and distribution of early prostate cancer. *Seminars in Surgical Oncology*. 1995;11(1):9–22.
8. Carter HB, Loeb S. Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia; 2014. p. 56–9.
9. Swanson GP, Hubbard JK. A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2013;11(4):431–40.
10. Tanagho EA, Anatomy of the genitourinary tract; Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995:1-16.

11. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı. Ankara; 1998.
12. Kenneth Iczkowski, M.D.P.F., last major update February 2016. (c) 2003-2016, PathologyOutlines.com, Inc.
13. Montie JE, Meyers SE. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *Urologic Clinics of North America*. 1997;24(2):247–52.
14. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(12).
15. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(22):9575-8.
16. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian journal of urology*. 2008;15(1):3866-71.
17. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *American journal of men's health*. 2018;12(6):1807-23.
18. Hsing, A.W. and A.P. Chokkalingam, Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*, 2006. 11(5): p. 1388-413.
19. Society, A.C., Cancer Facts & Figures 2017. 2017, American Cancer Society Atlanta, GA.
20. Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology*, 2012. 4: p. 1.
21. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer*.2004. 101:2371-490.
22. Story MT, Hopp KA, Meier DA, Begun FP, Lawson RK. Influence of transforming growth factor beta 1 and other growth factors on basic

fibroblast growth factor level and proliferation of cultured human prostate-derived fibroblasts. *Prostate* 1993;22: 183-97.

23. Lippman, S.M., et al., Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*, 2009. 301(1): p. 39-51.
24. Esposito, K., et al., Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2013. 36(2): p. 132-139.
25. Calle, E.E., et al., Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 2003. 348(17): p. 1625-38.
26. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL JR et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990 Jun;143(6):1146-52; discussion 1152-4.
27. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: Clinical and anatomical correlations. *Journal of Urology*. 1986;136(6):1228-30.
28. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42:365-74.
29. Lilja H, Abrahamsson P -A. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *The Prostate*. 1988;12(1):29-38.
30. Irani J, Levillain P, Goujon JM et al.: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol*. 1997 Apr;157(4):1301-3.
31. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al.

Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. The New England journal of medicine. 1991;324(17):1156- 61.

32. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. The Journal of urology. 2009;182(5):2232-41.
33. Van Renterghem K, Van Koeveringe G, Achten R, Van Kerrebroeck P. A new algorithm in patients with elevated and/or rising prostate-specific antigen level, minor lower urinary tract symptoms, and negative multisite prostate biopsies. International Urology and Nephrology. 2010;42(1):29–38.
34. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D’Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. The Journal of urology. 2008;179(6):2181-5; discussion 5-6.
35. Benson, M.C. and C.A. Olsson, Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. Cancer, 1994. 74(6): p. 1667-73.
36. Gjertson CK, Albertsen PC. Use and assessment of PSA in prostate cancer. The Medical clinics of North America. 2011;95(1):191-200.
37. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. Journal of the American Medical Association. 1998;279(19):1542–7.
38. Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR, Douglas T, Srivastava S, Mostofi FK, et al. Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. Jama. 1995;274(16):1277-81.

39. Oesterling JE ve ark. Serum prostate spesifik antigen in a community based population of healthy men: establishment of age spesifik reference ranges. JAMA 1993;270:860-64.
40. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. The New England journal of medicine. 2004;350(22):2239-46.
41. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989;142:71-4; discussion 4-5.
42. Lee F, Littrup P, Torp-Pedersen S et al.: Transrectal US of prostate cancer with use of transrectal guidance and an automatic biopsy system [abstract]. Radiology 1987;165:215.
43. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review J Urol, 175 (2006), pp. 1605-1612.
44. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. J Urol 2013;189:2039-2046.
45. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. European urology. 2011;59(1):61-71.
46. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, Akincioglu E, Asil E, Balbay MD. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? Journal of the Canadian Urological Association. 2013;7(5-6):E293-8.
47. DeMarzo, A.M., et al., Pathological and molecular aspects of prostate

cancer. *Lancet*, 2003. 361(9361): p. 955-64.

48. Epstein JI. Update on the Gleason grading system. *Annales de pathologie*. 2011;31(5 Suppl):20–6.
49. Gleason, D.F., Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*, 1966. 50(3): p. 125-8.
50. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016;40(2):244–52.
51. Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. *Journal of Urology*. 2010;183(2):433–40.
52. Smith & Tanagho's General Urology, Eighteenth Edition, Türkçe baskı 2014. p: 362.
53. 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. *European Urology*. 2016;70(1):106–19.
54. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(9):1228–42.
55. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology*. 2016;69(3):428–35.
56. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: Current state and prognostic implications. *Diagnostic Pathology*. 2016;11(1):25.

57. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: Accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001;220(3):757–64.
58. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: A multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243(1):28–53.
59. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: Impact on prostate cancer detection. *Prostate*. 2007;67(14):1537–42.
60. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggera G, Horninger W, Bartsch G, et al. Real-time elastography for detecting prostate cancer: Preliminary experience. *BJU International*. 2007;100(1):42–6.
61. Vinjamoori AH, Jagannathan JP, Shinagare AB, Taplin ME, Oh WK, Van Den Abbeele AD, et al. Atypical metastases from prostate cancer: 10-year experience at a single institution. *American Journal of Roentgenology*. 2012;199(2):367–72.
62. De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: A meta-analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2014;202(2):343–51.
63. Bomers JGR, Barentsz JO. Standardization of multiparametric prostate MR imaging using PI-RADS. *BioMed Research International*. 2014;2014:431680.
64. Pinto F, Totaro A, Calarco A, Sacco E, Volpe A, Racioppi M, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: Present role and future perspectives. *Urologia Internationalis*. 2011;86(4):373–82.
65. Villeirs GM, De Meerleer GO, De Visschere PJ, Fonteyne VH, Verbaeys AC, Oosterlinck W. Combined magnetic resonance imaging and

- spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: A single-institution experience of 356 patients. *European Journal of Radiology*. 2011;77(2):340–5.
66. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: A systematic review. *European Urology*. 2015;67(4):627–36.
 67. Hambrock, T., et al., Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *Journal of Urology*. 2010;183(2): 520-7.
 68. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*. 2012;22(4):746–57.
 69. Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. PI-RADS version 2: What you need to know. Vol. 70, *Clinical Radiology*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 1165–76.
 70. Wadsak W, Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *European Journal of Radiology*. 2010;73(3):461–9.
 71. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics*. 2004;24(2):523–43.
 72. Strauss, H.W., et al., *Nuclear Oncology: Pathophysiology and Clinical Applications*. 2012: Springer Science & Business Media.
 73. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular Positron Emission Tomography and PET/CT Imaging in Urological Malignancies. *European Urology*. 2007;51(6):1511–21.
 74. Conti M. New prospects for PET in prostate cancer imaging: a physicist's viewpoint. *EJNMMI Physics*. 2014;1(1):1–11.
 75. Yu CY, Desai B, Ji L, Groshen S, Jadvar H. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis

- of literature. American journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2014;4(6):580–601.
76. Scher B, Seitz M, Albinger W, Tiling R, Scherr M, Becker HC, et al. Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2007;34(1):45–53.
 77. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET Imaging in Prostate Cancer: Focus on Prostate-Specific Membrane Antigen. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2013;13(8):951–62.
 78. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WDW, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clinical Cancer Research. 1997;3(1):81–5.
 79. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Haberkorn U, Eisenhut M, Kopka K. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. Prostate. 2014;74(6):659–68.
 80. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: A study of 184 cases. Cancer. 1998;82(11):2256–61.
 81. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. Journal of Cellular Biochemistry. 2004;91(3):528–39.
 82. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Green G, Fox JJ, et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. Journal of Medicinal Chemistry. 2010;53(14):5333–41.
 83. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the

- current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of Medical Radiation Sciences*. 2017;64(1):52–60.
84. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44(6):1014–24.
 85. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate Chemistry*. 2012;23(4):688–97.
 86. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: Biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(11):1697–705.
 87. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, Schottelius M, Wester HJ, Czernin J, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(6):855–61.
 88. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic efficacy of 68Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *Journal of Urology*. 2016;195(5):1436–43.
 89. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Continued risk of biochemical failure after 5 years. *Journal of Urology*. 2000;164(1):101–5.
 90. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term

biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: The 15-year Johns Hopkins experience. *Urologic Clinics of North America*. 2001;28(3):555–65.

91. Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology*. 2005;66(5 SUPPL.):83–94.
92. Chun FKH, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy - Long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World Journal of Urology*. 2006;24(3):273–80.
93. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *Journal of Urology*. 2000;163(6):1632–42.
94. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2006;65(4):965–74.
95. Evangelista L, Zattoni F, Rossi E, Karnes RJ, Lowe V. Early detection of prostate cancer relapse by biochemistry and diagnostic imaging. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;59(4):359–73.
96. Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KJ, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, et al. 18F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(7):1003–10.
97. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(5):668–74.

98. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, Sterzing F, Rius M, Kopka K, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[⁶⁸Ga(HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(12):1794–800.
99. Baydar DE, Epstein JI. Gleason grading system, modifications and additions to the original scheme. *Turkish Journal of Pathology*. 2009;25(3):59.
100. Pospihalj B. Staging of prostate cancer: A review with reference for further refinement. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*. 2015;37(1):69–74.
101. Carter HB, Loeb S. Early Detection, Diagnosis and staging of prostat cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia; 2014. p. 2763–70.
102. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Current Opinion in Urology*. 2014;24(3):288–92.
103. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer - A systematic review. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;109(8):830–5.
104. Köseoğlu H, Mungan U. Prostat Kanserinde Aktif İzlem ve Bekle-Gör Nasıl Yapılır? *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2012;5(1):73-7.
105. Cooperberg MR, Carroll PR KL. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(27):3669–76.
106. Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3576–81.

107. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet*. 2016;388(10049):1057–66.
108. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urologia Internationalis*. 2016;96(4):373–8.
109. Fraass BA, McShan DL, Kessler ML, Matrone GM, Lewis JD, Weaver TA. A computer-controlled conformal radiotherapy system I: Overview. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1995;33(5):1139–57.
110. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of Late Rectal and Urinary Toxicities After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008;70(4):1124–9.
111. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-Term Outcome of High Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2006;176(4):1415–9.
112. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: Frontierland or neverland? Vol. 78, *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2006. p. 119–22.
113. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque J V. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(1):104–9.
114. Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: An analysis of long-term

- outcome. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1995;32(2):287–92.
115. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2004;58(1):25–33.
 116. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):6–19.
 117. H. H, M.R. K, J.M. F, P.-C. W, S.-J. P, T. V, et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2016;94(4):667–74.
 118. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, Maki Y, Noda M, Suyama B, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urologia Internationalis*. 2001;66(3):135–9.
 119. Abrahamsson PA. Potential Benefits of Intermittent Androgen Suppression Therapy in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *European Urology*. 2010;57(1):49–59.
 120. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2015;19(49):1–8.
 121. Aus G. Current Status of HIFU and Cryotherapy in Prostate Cancer - A Review. *European Urology*. 2006;50(5):927–34.

122. Mottet, N., et al., EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2017. 71(4): p. 618-629.
123. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;43(1):34–41.
124. Garibaldi E, Delmastro E, Gabriele D, Bresciani S, Russo F, Di Dia A, et al. Clinical and technical feasibility of ultra-boost irradiation in dominant intraprostatic Lesion by Tomotherapy: Preliminary experience and revision of literature. *Panminerva Medica*. 2016;58(1):16–22.
125. Giesel FL, Sterzing F, Schlemmer HP, Holland-Letz T, Mier W, Rius M, et al. Intra-individual comparison of 68Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;43(8):1400–6.
126. Tulsyan S, Das CJ, Tripathi M, Seth A, Kumar R, Bal C. Comparison of 68 Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer 68 Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nuclear Medicine Communications*. 2017;38(12):1094–102.
127. Prasad V, Steffen IG, Diederichs G, Makowski MR, Wust P, Brenner W. Biodistribution of [68Ga]PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions. *Molecular Imaging and Biology*. 2016;18(3):428–36.
128. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, et al. 68Ga-PSMA PET/CT detects the location and extent of primary prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(11):1720–5.
129. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner MF, Katayama S, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in newly diagnosed carcinoma of the prostate: Correlation of intraprostatic PSMA uptake with several clinical

parameters. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(12):1943–8.

130. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44(6):941–9.

