T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

LOKAL EVRE PROSTAT KANSERİ NEDENİ İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA PREOPERATİF DÖNEM 68GA PSMA–I&T PET/ CT VE MULTİPARAMETRİK MRG VERİLERİNİN PROSTATEKTOMİ SPESMENİ İLE DOĞRULANARAK KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALPER ŞİMŞEK

DANIŞMAN

PROF. Dr. TAHİR TURAN

DENİZLİ – 2022

T.C

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

LOKAL EVRE PROSTAT KANSERİ NEDENİ İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA PREOPERATİF DÖNEM 68GA PSMA–I&T PET/ CT VE MULTİPARAMETRİK MRG VERİLERİNİN PROSTATEKTOMİ SPESMENİ İLE DOĞRULANARAK KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALPER ŞİMŞEK

DANIŞMAN

PROF. Dr. TAHİR TURAN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi’nin 11.04.2022 tarih ve 194155 sayılı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2022

Prof. Dr. Tahir TURAN danışmanlığında Dr. Alper ŞİMŞEK tarafından yapılan “Lokal Evre Prostat Kanseri Nedeni İle Radikal Prostatektomi Uygulanan Hastalarda Preoperatif Dönem 68Ga Psma–I&T Pet/ Ct Ve Multiparametrik Mrg Verilerinin Prostatektomi Spesmeni İle Doğrulanarak Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması 20/04/2022 Tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Pamukkale Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

…./…./….

Prof. Dr. ……………………

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

# TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince; bilgi, birikim ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, hem tez hazırlama hem de Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’nda geçen beş yıllık eğitim hayatım boyunca bana yol gösteren ve yetişmemde büyük emeği olan değerli danışman hocam ve Üroloji Anabilim Dalı başkanı hocam Prof. Dr. Tahir TURAN’a, tez hazırlama ve yazım süresince ilgisi ve yardımlarından dolayı desteğiyle bana rehberlik eden, deneyimlerini hoşgörü ve anlayış çerçevesi içerisinde daima bana aktaran Prof. Dr. Ahmet Baki ÖZER’e, Prof. Dr. Nilay ŞEN TÜRK’e, Prof. Dr. Doğangün YÜKSEL’e; eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini hoşgörüyle bana aktaran, sabır ve sevgiyle yaklaşımlarını hiç eksik etmeyen, değerli hocalarım Prof. Dr. Ömer Levent TUNCAY’a, Prof. Dr. Zafer AYBEK’e, Prof. Dr. Ali Ersin ZÜMRÜTBAŞ’a, Doç. Dr. Yusuf ÖZLÜLERDEN’e ayrıca araştırmamın uygulama ve yazım aşamasında fikirleri ve yardımlarıyla bana destek olan sayın hocam Doç. Dr. Sinan ÇELEN’e ve birlikte zevkle çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Son olarak, hayatım boyunca her türlü fedakârlıktan kaçınmayan, varlıklarıyla hayatıma anlam katan, sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan aileme ve değerli eşime sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

[TEŞEKKÜR iv](#_Toc101045642)

[İÇİNDEKİLER v](#_Toc101045643)

[SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ vii](#_Toc101045644)

[ŞEKİLLER DİZİNİ ix](#_Toc101045645)

[TABLOLAR DİZİNİ x](#_Toc101045646)

[ÖZET xi](#_Toc101045647)

[SUMMARY xiii](#_Toc101045648)

[1. GİRİŞ VE AMAÇ 15](#_Toc101045649)

[2. GENEL BİLGİLER 16](#_Toc101045650)

[2.1. Prostat Embriyolojisi Ve Histolojisi 16](#_Toc101045651)

[2.2. Prostat Anatomisi 17](#_Toc101045652)

[2.3. Prostat Fizyolojisi Ve Fonksiyonu 20](#_Toc101045653)

[2.4. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi Ve İnsidansı 21](#_Toc101045654)

[2.5. Prostat Kanseri Etiyolojisi Ve Risk Faktörleri 22](#_Toc101045655)

[2.6. Prostat Kanseri Semptom Ve Belirtileri 23](#_Toc101045656)

[2.7. Prostat Kanseri Tanı Yöntemleri 25](#_Toc101045657)

[2.8. Prostat Kanseri Histopatolojisi 29](#_Toc101045658)

[2.8.1 Prostat Kanserinin Öncül Lezyonları 30](#_Toc101045659)

[2.8.2 Prostat Adenokarsinomu 30](#_Toc101045660)

[2.9. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri 33](#_Toc101045661)

[2.9.1. Direkt Grafi 33](#_Toc101045662)

[2.9.2. Trans Rektal Ultrasonografi (TRUS) 34](#_Toc101045663)

[2.9.3. Kemik Sintigrafisi 34](#_Toc101045664)

[2.9.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 35](#_Toc101045665)

[2.9.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 35](#_Toc101045666)

[2.9.6. Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) PET/BT 37](#_Toc101045667)

[2.10. Prostat Kanser Evrelemesi 38](#_Toc101045668)

[2.11. Prostat Kanseri Tedavisi 40](#_Toc101045669)

[2.11.1. Lokalize Hastalık Tedavisi 40](#_Toc101045670)

[2.11.2. Lokal İleri Hastalık Tedavisi 45](#_Toc101045671)

[2.11.3. Metastatik Prostat Kanseri Tedavisi 46](#_Toc101045672)

[3. MATERYAL VE YÖNTEM 47](#_Toc101045673)

[3.1. Çalışma Grubu ve Çalışma Dizaynı 47](#_Toc101045674)

[3.2. MpMRG Değerlendirmesi 49](#_Toc101045675)

[3.3. 68Ga- PSMA I&T PET/BT Değerlendirmesi 49](#_Toc101045676)

[3.4. Histopatolojik Değerlendirme 50](#_Toc101045677)

[4. İSTATİSTİK VE ANALİZ 50](#_Toc101045678)

[5.BULGULAR 51](#_Toc101045679)

[6.TARTIŞMA 56](#_Toc101045680)

[7.SONUÇLAR 61](#_Toc101045681)

[KAYNAKLAR 63](#_Toc101045682)

# SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ASAP : Atipik Asiner Proliferasyon

ADT : Androjen Deprivasyon Tedavisi

AHT : Adjuvan hormonal tedavi

AR : Alfa Redüktaz

AR : Androjen Reseptörleri

BT/CT : Bilgisayarlı Tomografi/Computed Tomography

BRCA1/2 : Breast Cancer Susceptibility1/2

BPH : Benign Prostat Hiperplazisi

DHT : Dihidrotestesteron

DIC : Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

ERT : Eksternal Radyoterapi

EKY : Ekstrakapsüler Yayılım

ESUR : Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti

FDA : Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi

FDG-PET : FDG Pozitron Emisyon Tomografisi

Ga68 : Galyum 68

Gy : Gray

H-E : Hemotoksilen-Eozin

HDR BRAKİTERAPİ : Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi

HIFU : Yüksek yoğunluk odaklı ultrason

HG-PIN : Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

HOXB13 : Homeo Box 13

IGF : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IMRT : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ISUP : Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu

KOAK : Klinik Olarak Anlamlı Kanser

LDR BRAKİTERAPİ : Düşük Doz Hızlı Brakiterapi

MAB : Maksimal androjen blokajı

MBI : Mesane Boynu İnvazyonu

MRG/MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme/Imaging

MpMRG/MRI : Multi Parametrik MRG/MRI

mRNA : Mesajcı Ribonükleik Asit

Ng/ Dl : Nanogram/ Desilitre

NBD : Negatif Beklenen Değer

NVD : Nörovasküler demet

LHRH : Luteinizing hormone-releasing hormone

LNM : Lenf Nodu Metastazı

PCA3 : Prostat Kanseri Geni 3

PSMA : Prostat Spesifik Membran Antijeni

PKa : Prostat Kanseri

PIRADS : Prostate Imaging Reporting and Data System

PIN : Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PBD : Pozitif Beklenen Değer

PRM : Parmakla Rektal Muayene

PSA : Prostat Spesifik Antijen

RF : Radyofrekans Ablasyon

RP : Radikal Prostatektomi

SVI : Seminal Vezikül İnvazyonu

SUV : Standardized Uptake Value/Standardize alım değeri

TMPRSS2 : Androjen Duyarlı Transmembran Serin Proteaz Geni

TRUS-Bx : Trans rektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi

TUR – P : Transüretral rezeksiyon prostat

3-D CRT : Üç boyutlu Yapısal Radyoterapi

# ŞEKİLLER DİZİNİ

[Şekil 1. Prostat Sagital Kesit [16] 17](#_Toc101131657)

[Şekil 2. Prostat Arter Anatomisi[17] 18](#_Toc101131658)

[Şekil 3. Prostat Sinir ve Ven Anatomisi 19](#_Toc101131659)

[Şekil 4. Prostatın Zonal Anatomisi[15] 21](#_Toc101131660)

[Şekil 5. Klasik 12 Kadran Biyopsi Diyagramı[52] 28](#_Toc101131661)

[Şekil 6. Gleason skorlamasına ait histolojik evreler[69,70] 32](#_Toc101131662)

[Şekil 7. TRUS'da prostat görünümü 34](#_Toc101131663)

[Şekil 8. Prostat MRG’de sektör haritalama[85] 36](#_Toc101131664)

[Şekil 9. 12 Segment Prostat Modeli 48](#_Toc101131665)

[Şekil 10. Prostat Kanseri MpMRG(A) ve Ga68 PSMA I&T-PET/BT (B) transvers kesit tümöral lezyon görüntüsü 50](#_Toc101131666)

# TABLOLAR DİZİNİ

[Tablo 1. Prostat Kanseri Belirtileri 25](#_Toc101473094)

[Tablo 2. Yaşa göre değişen PSA referans aralıkları [45] 27](#_Toc101473095)

[Tablo 3. International Society of Urological Pathology (ISUP) Evreleri 33](#_Toc101473096)

[Tablo 4. PI-RADS v2’ye göre risk sınıflaması 37](#_Toc101473097)

[Tablo 5. AJCC Prostat Kanseri TNM Evreleme Sistemi 39](#_Toc101473098)

[Tablo 6. Prostat Kanseri D’Amico Risk Sınıflaması 40](#_Toc101473099)

[Tablo 7. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri 51](#_Toc101473100)

[Tablo 8. MpMRG, 68Ga PSMA I&T-PET/BT ve kombinasyon görüntülemelerinin tümör lokalizasyonu saptama açısından 12 segment prostat modeline göre tanısal oranları 52](#_Toc101473101)

[Tablo 9. MpMRG(3-5), MpMRG(4-5), Ga68 PSMA I&T-PET/BT ve kombinasyon görüntülemelerinin tümör lokalizasyonunu saptama açısından 12 segment prostat modeline göre ISUP grade 1, grade 2-3 ve grade 4-5 için tanısal değerleri 54](#_Toc101473102)

[Tablo 10. ISUP grade, Pirads, PSA, toplam tümörlü segment sayısı (TTSS), SUVmax ve yaş arasındaki korelasyon analizi sonuçları. 55](#_Toc101473103)

[Tablo 11. SUVmax için ROC eğrisi analizi sonucu bulunan kesim noktaları 56](#_Toc101473104)

# ÖZET

LOKAL EVRE PROSTAT KANSERİ NEDENİ İLE RADİKAL PROSTATEKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA PREOPERATİF DÖNEM 68Ga PSMA–I&T PET/ CT VE MULTİPARAMETRİK MRG VERİLERİNİN PROSTATEKTOMİ SPESMENİ İLE DOĞRULANARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Alper ŞİMŞEK

**Giriş ve Amaç:** Prostat kanseri (PKa) erkeklerde sık görülen ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Erken evrelerde tanı alan prostat kanserinin tedavi ve kür şansı yüksektir. Bu nedenle erken tanı alması önemlidir**.** Kesin tanısı histopatolojik olarak konulan prostat kanserinin tanısında ve evrelemesinde son yıllardaki teknolojik gelişmelerle birlikte multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) önemli bir noktaya gelmiştir. Yapılan çalışmalarda klinik anlamlı prostat kanserini saptamada MpMRG ile ilgili yapılmış iyi tanısal sonuçlar veren çalışmalar mevcut olsa da düşük pozitif prediktif değerler veren bulgular olması nedeni ile yeni yöntemler araştırılmıştır. Bu bağlamda nispeten yeni bir tetkik olan Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PSMA PET/BT) MpMRG’ye alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada prostat kanseri nedeni ile radikal prostatektomi uygulanan hastalarda prostat histopatolojisine göre tümör yerinin belirlenmesinde 68Ga PSMA I&T-PET/CT ve MpMRG yöntemlerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Prostat kanseri nedeni ile radikal prostatektomi yapılan ve ameliyat öncesi MpMRG ve Ga68 PSMA I&T-PET/BT görüntülemesi yapılan 72 hastanın prostatektomi spesmenleri ve görüntüleme yöntemleri retrospektif olarak incelendi. Patoloji preparatlarını ve görüntülemeleri değerlendirmek için 12 segmente ayrılmış prostat modeli kullanıldı. Ga68 PSMA I&T-PET/BT, MpMRG, kombine Ga68 PSMA I&T-PET/BT ve MpMRG görüntüleme yöntemleri tümör saptanması ve lokalizasyonun belirlemesi açısından ISUP derecelerine göre sınıflandırılmış histopatolojik veriler eşliğinde karşılaştırıldı. Ga68 PSMA I&T PET/BT için optimal standardize alım değeri hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil olan 72 hastanın ortalama yaşı 64,83 ± 7,2 ve PSA medyan değeri 8,85 (2,03-59,8) ng/ml olarak hesaplandı. 72 hasta için toplamda 884 prostatik segmentin değerlendirmesinde histopatolojide 478, MpMRG’de 376, PSMA PET/BT’de 376, MpMRG ve PSMA PET/BT kombine görüntülemesinde ise 506 tümörlü segment saptandı.

Yapılan istatiksel analiz çalışmasında tümör lokalizasyonu saptama açısından MpMRG’nin duyarlılık, seçicilik, pozitif beklenen değer (PBD), negatif beklenen değer (NBD) ve toplam doğruluk oranları sırası ile %67,6; %86,3; %86; %68,2 ve %75,9 (p kappa 0.0001\* (0.525)) bulundu. 68Ga PSMA I&T-PET/BT için duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları sırası ile %63,6; %81,3; %81; %64,3 ve %71,5 (p kappa 0.0001\* (0.438)) olarak bulundu. Kombine görüntüleme yöntemi için ise duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranı %84,1; %73,1; %79,4; %78,8 ve %79,2 (p kappa 0.0001\* (0.576)) olarak hesaplandı. Bunu dışında özellikle orta dereceli ISUP grubunda (Isup grade 2-3) kombine görüntüleme yöntemi için yüksek tanısal doğruluk elde edilmiştir. 68Ga PSMA I&T-PET/BT için kantitatif optimal standardize alım değeri(SUV maks) 6,37 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Ga68 PSMA I&T-PET/BT ve MpMRG görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması yüksek tanısal oranlara sahiptir. Ancak tetkik maliyetlerinin fazla olması önemli bir dezavantaj olup bu tetkiklerin rutin kombine kullanımını kısıtlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, PSMA PET, Multiparametrik MRG.

# SUMMARY

COMPARISON OF PREOPERATIVE PERIOD 68GA PSMA–I&T PET/ CT AND MULTIPARAMETRIC MRI DATA WITH PROSTATECTOMY SPECIMEN PATHOLOGY IN PATIENTS UNDERWENT RADICAL PROSTATECTOMY DUE TO LOCAL STAGE PROSTATE CANCER

Dr. Alper ŞİMŞEK

**Objective:** Prostate cancer (PCa) is the most common and leading cause of cancer-related death in men. Prostate cancer diagnosed in the early stages has a high chance of being cured. Therefore, early diagnosis is important. Multiparametric magnetic resonance imaging (MpMRI) has come to an important point in the diagnosis and staging of prostate cancer with the technological developments in recent years. Although there are studies that give good diagnostic results with MpMRI in detecting clinically significant prostate cancer, new methods have been investigated because of the findings that give low positive predictive values. In this context, Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PSMA PET/CT), which is a relatively new examination, is considered as an alternative imaging method to MpMRI. In this study, we aimed to compare 68Ga PSMA I&T-PET/CT and MpMRI methods in determining tumor location according to prostate histopathology in patients who underwent radical prostatectomy for prostate cancer.

**Patients and Methods:** Prostatectomy specimens and preoperative MpMRI and Ga68-PSMA I&T PET/CT images of 72 patients who underwent radical prostatectomy for prostate cancer were retrospectively analyzed. A 12-segment prostate model was used to evaluate pathology preparations and imaging. Ga68 PSMA I&T PET/CT, Mp-MRI, combined Ga68 PSMA I&T PET/CT and Mp-MRI imaging methods were compared in terms of tumor detection and localization with histopathological data classified according to ISUP grades. The optimal standardized uptake value was calculated for Ga68 PSMA I&T PET/CT.

**Results:** In the statistical analysis study, the sensitivity, selectivity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and total accuracy rates of MpMRI in terms of tumor localization detection were 67.6%, respectively; 86.3%; 86%; 68.2% and 75.9% (p kappa 0.0001\* (0.525)) were found. Sensitivity, selectivity, PBD, NBV and overall accuracy rates for 68Ga PSMA I&T-PET/BT were 63.6%, respectively; 81.3%; 81%; 64.3% and 71.5% (p kappa 0.0001\* (0.438)). For the combined imaging method, the sensitivity, selectivity, PBV, NBV and overall accuracy were 84.1%; 73.1%; (79.4%); 78.8% and 79.2% (p kappa 0.0001\* (0.576)) were calculated. In addition, high diagnostic accuracy was obtained for the combined imaging method, especially in the Isup grade 2-3 group. The quantitative optimal standardized intake value for Ga68 PSMA I&T PET/CT was calculated as 6.37.

**Conclusion:** The combination of Ga-68 PSMA I&T-PET/CT and MpMRG imaging methods has high diagnostic rates. However, the high cost of the examination is an important disadvantage and limits the routine combined use of these examinations.

Keywords:Prostate cancer, PSMA PET, mpMRI.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PKa) erkeklerde sık görülen ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir[1].Erken evrelerde tanı alan prostat kanserinin tedavi ve kür şansı yüksektir. Bu nedenle erken tanı alması önemlidir. Kanser tanı almakta geciktikçe organa sınırlı olmaktan çıkıp yüksek mortalite, morbidite ve tedavi maliyetlerine sebep olmaktadır. Gelişen yeni yöntemlerle birlikte prostat kanserinin insidansında yükselme olmakla beraber prostat kanserinin erken teşhisi ve tedavisi PKa’ya bağlı ölümleri düşürmüştür [2, 3].Bununla birlikte çok sayıda hasta yaşamları boyumca tanı alamayıp tedavi edilemeyebilir. Çeşitli nedenlerle ölen hastalarda yapılan biyopsilerde altıncı dekatta %50, 85 yaş üzerinden ise %85 oranında mikroskobik hastalık izlenmiştir. Bu çalışma prostat kanserinin ne kadar yaygın ve yavaş seyirli olduğunu göstermiştir[4].

Kesin tanısı histopatolojik olarak konulan prostat kanserinde biyopsi kararını vermede parmakla rektal muayene (PRM) ve prostat spesifik antijen (PSA) önemli bir yer tutmaktadır. Prostat kanseri tanısından sonra doğru evreleme etkin tedavi almak için oldukça önemlidir. Evreleme için uluslararası literatürde D’Amico risk sınıflaması önerilmektedir. Bu sınıflamada PSA, Gleason skoru ve klinik T evresi göz önünde bulundurularak risk grupları ve tedavi seçenekleri ortaya konur [5].

Son yıllarda prostat kanserinin tanısında ve evrelemesinde teknolojik gelişmelerle birlikte Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) önemli bir noktaya gelmiştir. MpMRG yalnızca prostat kanseri tanısı alanlarda değil, prostat kanseri şüphesi olanlarda da lezyonu saptayıp, karakterize edip, risk sınıfına göre tedavi planlanması açısından önemli bir yer tutmaktadır[6, 7].

Yapılan çalışmalarda klinik anlamlı prostat kanserini saptamada MpMRG ile ilgili yapılmış iyi tanısal sonuçlar veren çalışmalar mevcut olsa da düşük pozitif prediktif değerler veren bulgular olması nedeni ile yeni yöntemler araştırılmıştır[8]. Bu bağlamda nispeten yeni bir tetkik olan Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PSMA PET/BT) PKa evrelemesinde, tedavi planlamasında, nüks şüphesi durumlarında ya da biyokimyasal nüks durumlarında, tedavi sonrası izlemde MpMRG’ye alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır[9].

Çalışmamızda prostat kanseri nedeni ile radikal prostatektomi uygulanan hastalarda prostat histopatolojisine göre tümör yerinin belirlenmesinde 68Ga PSMA I&T-PET/BT ve MpMRG yöntemlerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

# 2. GENEL BİLGİLER

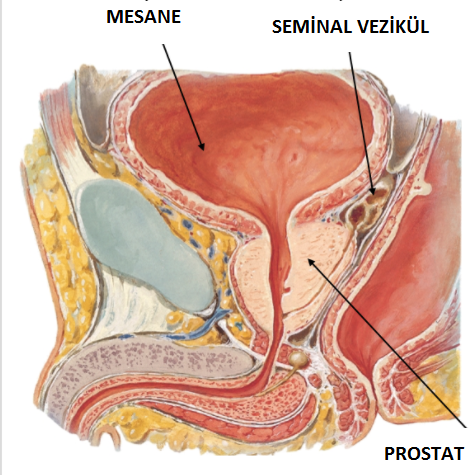
## 2.1. Prostat Embriyolojisi Ve Histolojisi

Prostat gelişimi, fetal hayatın yaklaşık 10. haftasında [ürogenital sinüsten](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/urogenital-sinus) prostat tomurcuklarının büyümesi ile başlar. Ürogenital sinüs mezenkimindeki androjen reseptör(AR); epitelyal tomurcuklanma, proliferasyon ve duktal yapılar oluşturmak üzere farklılaşmayı indüklemek için testiküler androjenler tarafından uyarılır. [10].

Prostat epiteli üretral tomurcuğun endodermal epitelinden gelişir. Prostatın stroma ve kas kısmını ise mezenşim dokusu oluşturur. Neonatal dönemde küçük olan prostat bezi çocukluk çağında büyümez. Doğum sonrası asıl gelişmi puberte döneminde başlar[11, 12]. Prostat bezi 30-50 kadar tubüloalveolar bezin bir araya gelmesiden oluşur ve bu bez düz kas lifleri içeren fibrolelastik bir kapsül ile sarılıdır. Kolumnar epitel ile döşeli bu bezler bir araya gelerek prostat salgılarının boşaltıldığı asinüsleri oluşturur ve prostatik üretraya açılır. Asinüsler ince stromal düz kas ve bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Sekretuar hücreler arasında fonksiyonu tam olarak tanımlanamayan nöroendokrin hücreler bulunur. Nöroendokrin hücrelerin otokrin ve parakrin uyarımlarla prostat epitelinin büyüme ve farklılaşmasında rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Epitelyal hücrelerin tabanında her bir asinüs için düz bazal hücreler bulunur. Bu hücrelerin farklılaşması diğer hücrelere göre daha az olduğu için prostat epitelinin kök hücre kaynağı olarak varsayılmaktadır. Prostat intermedial hücreler ise bazal hücre ve epitelyal hücre benzeri ara form olarak gözlenirler. Bu hücrelerin prostat kanseri hücrelerine benzemeleri nedeni ile prostat kanseri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür[13].

## 2.2. Prostat Anatomisi

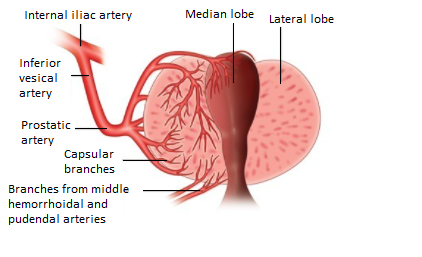
Prostat bezi gerçek pelviste bulunur, yaklaşık olarak 18 gr ağırlığından 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığındadır. İçerisinden prostatik üretra geçer ve simfizis pubise puboprostatik ligament ile bağlanır. Prostatın üç yüzeyi bulunur ve ovoid şekillidir. Üst kısımda mesane tabanı ile komşu olan geniş bir tabana sahip olup alt tarafa uzandıkça daralmış bir apekse sahiptir. Çevresindeki kapsül yoğun bir düz kas yapısı, kolajen ve elastinden oluşur. Kapsülün posterior yüzünde düz kasın mikroskobik bantları denonvillier fasyası ile birleşir. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeyinde ise kapsül endopelvik fasyanın visseral uzantısı ile birleşir. Lateral kısmı da levator ani kasının pubokoksik kısmı ile komşu olup endopelvik fasyaya bağlanır. Prostatın apeksi ve membranöz üretra, arkasındaki rektuma rektoüretralis kası aracılığı ile bağlanır. Apeksin anterior kısmında ise puboprostatik ligamentler prostatı pubik kemiğe asmak üzere bağlanırlar[14, 15].



Şekil . Prostat Sagital Kesit [16]

**Prostatın Vasküler Yapıları Ve İnnervasyonu**

Prostatın arteryel dalları temel olarak prostatovezikal arterden gelir. Bu arter genel olarak internal iliak arterin devamı olan gluteopudental arterden köken alır. Prostatoveziküler arter lateralden mediale doğru oblik şekilde mesanenin anteroinferior yüzeyinden prostata doğru uzanır.

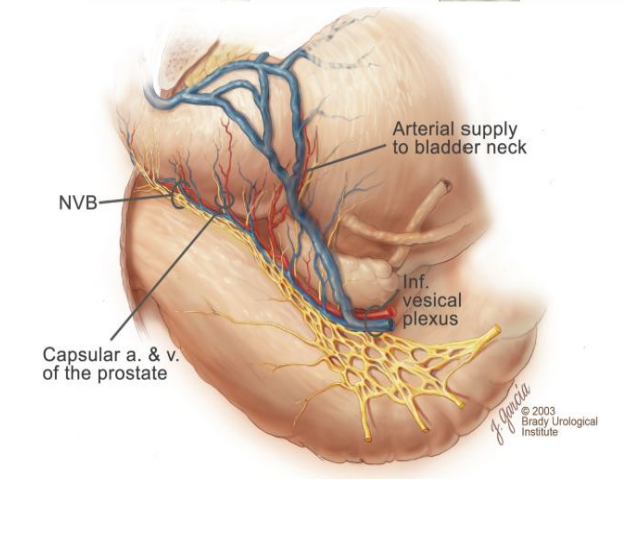
******

Şekil . Prostat Arter Anatomisi[17]

Prostatın beslenmesi ayrıca internal pudental arter ve rektalis media arterinden de olur. Pudental arter ve aksesuar pudental dallar radikal prostatektomi sırasında görülebilir. Bunlar değişken olarak inferior vezikal arter, superior vezikal arter ve obturator arterlerden kaynaklanır. Önceleri prostatektomi sırasında bağlanan bu damarlar şimdilerde erektil fonksiyona faydalı olabilmeleri nedeniyle korunmaya çalışılmaktadır.

Prostatın kapsüler venleri santorini pleksusu olarak da bilinen dorsal venöz komplekse drene olur. Yüzeyel venöz dallar mesane ve üretra üzerinde mediale yakın yerleşmişlerdir ve prostatik fasyanın dış kısmında puboprostatik ligamentlerin yanında bulunurlar. Ana venöz dallar ve lateral dallar ise lateralprostatik fasyanın ve endoplevik fasyanın altında bulunur. Bu dallar sonrasında obturator ve inferior vezikal pleksusa drene olur.

Prostatın lenfatik drenajı prostat asinüs seviyesinden başlayarak prostat kapsülü seviyesinden seyreder ve periprostatik pleksusu oluşturur. Pleksusta lenfatik kanallar superolateral şekilde birleşerek ana vasküler yapıları takip ederek inferior vezikal ve internal iliak kanallara drene olur. Prostatın posterior yüzünden ve presakral bölgeden de internal ve ekstrenal iliak lenf nodlarına posterior drenaj mevcuttur.



Şekil . Prostat Sinir ve Ven Anatomisi

Prostatın innervasyonu çift orijinlidir. Hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanır. Sempatik lifleri T10- L2 arasından çıkan hipogatrik pleksustan, parasempatik lifleri ise S2-4 arasından köken alır. Sempatik lifler ereksiyonda, parasempatik lifler ise ejekülasyonda rol oynar[15].

## 2.3. Prostat Fizyolojisi Ve Fonksiyonu

Prostat bezinin %30’u fibromüskuler stromadan, %70’i ise glandüler yapılardan meydana gelir. Prostatın anterior yüzüne daha yakın olan prostatik üretra transizyonel epitel ile döşelidir. Prostatik üretranın tabanında orta hatta bulunan ve çizgili sfinktere kadar devam eden üretral kabarıntı bulunur ve her iki yanında prostatik sıvıların salgılanacağı sinüsler bulunur. Bu kabarıntının orta kısmında üretra açılanır. Bu açılanma prostatik üretrayı proksimal (preprostatik) ve distal şekilde hem fonksiyonel hem de segmental olarak ayırır[15].

McNeal tarafından yapılan çalışmalarda prostatın glandüler elemanlarının santral zon, periferal zon ve transizyonel zon olma üzere 3 kısımdan oluştuğu belirtilmiştir. Prostatın non-glandüler yapıların ise anterior fibromuskuler stroma ve preporostatik sfinkter olmak üzere 2 kısımda oluştuğu belirtilmiştir[18].

Anterior fibromuskuler zon prostatın ön yüzünde yer alır. Detrusor kasından köken alıp içersinde glandüler yapılar bulunmaz. Preprostatik sfinkter prostatik üretrayı tamamen saran düz kas sfinkteri sayesinde retrograd ejekülasyonu engeller. Santral zon glandüler yapılardan oluşur ve verru montanumun arkasında üretrayı saracak şekilde yerleşir. Ejekülatuar kanallar santral zon içinden geçerek seminal kollikülden (verrü montanum) üretraya drene olur. Transizyonel zon distal ve proksimal prostatik üretranın birleşim yerinde üretrayı saran küçük bir glandüler yapıdır. Tüm prostatın %5 ini oluşturmasına rağmen bening prostat hiperplazisini oluşturan zon olması nedeni ile fonksiyonel önemi vardır. Prostat kanserlerinin de yaklaşık %20’si bu zondan meydana gelir. Periferal zon prostatın glandüler yapılar içeren en büyük kısmıdır. Prostat kanseri çoğunlukla periferal zondan kaynaklanır[15, 18].

Ejekülasyon sırasında prostat bezinin kapsülü vaz deferensle eş zamanlı kasılır. İçerisinde kalsiyum, sitrat, fosfat, pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin bulunan prostat sıvısı semen kütlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkalik özelliği spermin ovumu başarılı bir şekilde döllemesi için önemlidir. Vaz deferens ile gelen spermin



Şekil . Prostatın Zonal Anatomisi[15]

göreceli olarak asidik ve kadın vajinal ortamının da asidik olması spermin hareket yeteneğini ve fertilite yeteneğini azaltabilir. Spermler ortam ph’ı 6-6,5 olana kadar hareket özelliği kazanamaz bu nedenle prostat sıvısının spermi nötralize etmesi spermin hareket ve fertilite yeteneğini artırır. Aynı zamanda ejekülasyon sırasında spermin pıhtılaşarak vajen duvarında kalmasını ve sonrasında pıhtılaşmanın giderilerek spermin hareketliliğini ve vajende ilerlemesini kolaylaştırır[19]***.***

## 2.4. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi Ve İnsidansı

Erkeklerde en sık gözlenen ikinci kanser türü olan prostat kanseri aynı zamanda kanserden ölümlerin en sık beşinci nedenidir[1]. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artan prostat kanseri 70-74 yaşlarında en sık insidansa sahip olmasına rağmen tanı konulmuş olguların %85’i 65 yaş üzerindedir. Genç erkeklerde (<50yaş) nadiren görülür ve tüm hastaların %2’lik kısmını oluşturur. Mikroskobik hastalık sıklığını araştırmak için yapılan otopsi serisinde dördüncü dekatta %30, altıncı dekatta%50, 85 yaş üzerinden %75 oranında prostat kanseri saptanmıştır[4]. Irklar arasındaki insidansında farklılık görülen prostat kanseri, Çin ve Japonya’da dünya geneline göre daha düşük oranda gözlenirken Afrika kökenli Amerikalılarda daha yüksek insidansa sahiptir[20].

## 2.5. Prostat Kanseri Etiyolojisi Ve Risk Faktörleri

PKa için iyi bilinen risk faktörleri ileri yaş, geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu, genetik özellikler, siyah ırk/etnik köken ve ailede hastalık öyküsüdür[21]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ve meta-analizlerde prostat kanserinin hem ailesel hem de genetik bileşenlerinin olduğu gösterilmiş; prostat kanserine yakalanma riskinin hastalıktan etkilenen akraba sayısı, yakınlık derecesi ve hastalığa yakalanma yaşı ile işkili olduğu saptanmıştır[15]. Birinci derece akrabasında prostat kanseri olanlarda risk iki kat, iki veya daha fazla birinci derece akrabası prostat kanseri olanlarda ise risk 5-11 kat artmıştır[22]. Prostat kanserinin ailede erken yaşlarda görülmesi en büyük risk faktörü olarak kabul edilir. Bu risk grubuna giren hastaların, normal popülasyona kıyasla daha genç yaşta ve sık aralıklarla PSA taraması yaptırmaları önerilmektedir[23].

Genetik araştırmalarda PKa ile ilişkili 1000’den fazla gen dokusu olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, metastatik PKa görülen erkeklerde DNA onarımı sağlayan genlerdeki germline mutasyonları için %11,8’lik bir insidans saptanmıştır. PKa riskinin artması ile ilgili olan *BRCA1/2 VE HOXB13* genlerindeki germline mutasyonları yüksek risk altındaki aileleri tanımlamak ve bu genlerin hedefli genomik analizi için bir seçenek olabilir[24, 25]. Prostat kanserinde tanımlanan genomik dizilerde sıklıkla onkojenik transkripsiyon geni olan *TMPRSS2* (androjen duyarlı transmembran serin proteaz geni) füzyonu içermektedir[15].

Yağlı diyetle beslenenlerde seks hormonu üretiminin fazla olması ve kandaki androjen seviyesinin yüksek olması PKa insidansında artmaya neden olmaktadır. Vejeteryan beslenenlerde yağdan zengin diyetle beslenenlere göre PKa sıklığının 1,5-2 kat daha az görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur; ancak bu konuda görüş birliği sağlanamamıştır. Bunun yanında özelikle balık yağında bol miktarda bulunan uzun zincir *omega-3* yağ asidinin PKa koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir[12].

Androjenler temel olarak prostatın gelişimini ve devamlılığını sağlayan hormonlardır. Dihidrotestesteron (DHT) prostatın primer androjenidir. Beş alfa redüktaz tarafından testosterondan geri dönüşümsüz katalize edilerek oluşur. Yüksek androjen sevisinin prostat kanseri etiyolojisinde etkili olup olmadığını araştıran birçok çalışma vardır fakat aralarındaki ilişkiye bağlı kesin bir kanıya varılamamıştır. Bununla birlikte androjen reseptör (AR), 5α redüktaz tip-2 ve testosteron sentezinden sorumlu genlerin polimorfizmi prostat kanserinden sorumlu tutulmuştur[26-28].

Testosteronun aromatizasyonu sonucunda üretilen östrojenler, prostatın büyüyüp gelişmesinde doğrudan ve dolaylı şekilde etkilidirler. Östrojenlerin prostat kanserine karşı ileri evrelerde kullanıldığını gösteren çalışmalar olmasına karşın prostat karsinojeni gibi davrandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur[29].

Peptit hormonu olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) prostat üzerinde mitojenik ve anti-apoptotik etkiler yaparak hücre çoğalmasını sağlar. Serumda yüksek IGF-1 düzeyi olan erkeklerde prostat kanseri insidansının artığını gösteren meta-analiz çalışmaları vardır[30].

Kronik enflamasyona bağlı oluşan hücresel proliferasyon, zarar gören dokunun yerine geçmekte ve bununla birlikte enflamasyona bağlı kanserlere zemin hazırlamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda prostatit ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan bireylerde prostat kanseri anlamlı olarak daha fazla saptanırken bunun aksine enfeksiyon ve prostat kanseri arasında ilişki bulunmadığı gösteren çalışmalar da mevcuttur[31, 32].

## 2.6. Prostat Kanseri Semptom Ve Belirtileri

Prostat kanseri 15-20 yıl öncesine kadar miksiyon bozuklukları, rektal muayenedeki anormallik, metastaz nedenli oluşan semptom ve bulgularla; klinik kanser denilen dönemde teşhis edilirdi. Biyolojik davranışının düşük olması nedeniyle semptomları geç ortaya çıkar ve bu nedenle geç tanı alırdı.

Gleason skoruna göre tümörün ikiye katlanma süresi 6 ay ile 4 yıl arasında değişir ve bu nedenle prostat kanseri ilk evrelerde sessiz ve semptomsuz seyreder. Prostat kanseri teşhisinde PSA başta olmak üzere diğer tarama ve tanı yöntemlerinin devreye girmesi ile histolojik kanser oranının klinik kanser oranından en az 8 misli fazla olduğu belirlenmiştir[33].

Prostat kanserlerinin % 70’i periferal zondan meydana geldiği için ilk dönemlerde işeme semptomu göstermezler, bunun yanında %15-20’lik kısmı transizyonel zondan gelişir ve obstrüksiyona sekonder semptomlarla karşımıza çıkabilir. Bening prostat hiperplazisine (BPH) yönelik yapılan operasyon sonucu teşhis edilebilirler. Dizüri, idrar akımında yavaşlama, pollaküri ve idrar retansiyonu gibi alt üriner sistem semptomları ile beraber kemik ağrılarının olması kanser şüphesini artırmaktadır. Kanserin prostatik üretra ve trigonu tutması ile gelişen hematüri %15’den az hastada kendini gösterir. Hematospermi ise nadir olarak karşımıza çıkar[34].

Denonvillier fasyası prostat ile rektum arasındaki sağlam bir bariyer olmasına rağmen ilerleyen evrelerde rektuma invazyon söz konusu olabilir. Konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama, diyare gibi rektum kanserlerini andıran semptomlar ortaya çıkabilir.

Korpus kavernozum invazyonu ile priapizm gelişebilir. Tümörün trigon ve daha yukarı yayılımı ile üreter darlığı, hidroüreteronefroz, oligüri, anüri, üremik semptomlar ve elektrolit bozukluğu gelişebilir[35].

Kemik metastazları ile birlikte sırtta ve kalçada devamlı kemik ağrıları oluşabilir. Siyatik ağrıları da kemik metastazları ile ilgili olabilir. Kemik metastazları çoğunlukla lumbal-torakal vertebralarda, kostalarda, pelvis ve femurda meydana gelir. Kemik metastazlarının çoğunluğu osteoblastik yapıdadır. Patolojik kemik kırıklarının olması kötü prognoz lehine değerlendirilir.

Prostat kanseri hastalarında oluşan nörolojik belirtiler vertebra korpusundaki metastazların epidural yayılımı sonucu medulla spinalis basısı nedeniyle olur. Pelvik pleksusun tutulumu sonucu erektil disfonksiyon gelişmesi başlangıç şikayeti olarak görülebilir. Uzak metastaz sonrası cilt lezyonları, dissemine intravasküler koagülopatiye (DIC) bağlı kanamalar, paraneoplastik sendromlar ortaya çıkabilir[36, 37].

Tablo . Prostat Kanseri Belirtileri

|  |
| --- |
| Alt üriner sistem semptomları |
| Alt ekstremite ödemi |
| Elektrolit dengesizliği |
| Empotans |
| Erektil disfonksiyon |
| DIC |
| Hematospermi |
| Hematüri |
| Hidronefroz |
| Kemik ağrıları |
| Kilo kaybı ve iştahsızlık |
| Patolojik kemik kırıkları |
| Priapizm |
| Rektal kanama |

## 2.7. Prostat Kanseri Tanı Yöntemleri

Prostat kanseri kesin tanısı transrektal iğne biyopsisi sonrası histopatolojik olarak konulur. Hastanın PSA seviyesindeki yükseklik ve parmakla rektal muayenedeki anormal bulgu biyopsi kararını vermede önemli rol oynar.

**Parmakla Rektal Muayene (PRM)**

Parmakla rektal muayene, PSA'nın yaygın kullanımından önce prostat kanserini saptamak için tek seçenekti. PSA’nın keşfi ve prostat kanserli hastalarda kullanılmaya başlanması ile PRM’nin PKa tanısında tek başına her zaman yeterli olmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda serum PSA düzeyi 3 ng/ml’nin altında ise PRM güvenilirliğinin düştüğü gösterilmiştir. Bu sebeple PKa tanısında PRM ve PSA birlikte değerlendirilmelidir[38].

**Prostat Spesifik Antijen (PSA)**

İnsan kallikrein grubundan bir serin proteaz olan prostat spesifik antijeni 19.kromozom uzun kolunda kodlanır ve kolumnar epitel hücrelerinden salgılanır. PSA 261 aminoasitten oluşan preproPSA olarak üretilir. PreproPSA, ProPSA’ya dönüşür ve sonrasında proPSA‘dan humankallikrein 2 ve 4 ayrılarak aktif PSA oluşur[39].

İlk olarak 1979 yılında tanımlanan PSA’nın prostat kanserli hastaların serumunda yükseldiğinin belirlenmesi üzerine birçok çalışmaya konu oldu. İlk olarak tedavi sonrası izlemde kullanıldı ve bu amaçla FDA onayını aldı[40].

Klinik uygulamada PSA testi yapılmasının öncelikli amacı prostat kanserini erken teşhis ederek kansere bağlı mortaliteyi azaltmak ve gereksiz biyopsilerden kaçınarak önemsiz kanserlerin gereksiz tedavisinden kaçınmaktır. PSA prostat kanserinin tanı, tedavi sonrası izlem ve evrelemesinde kullanılmaktadır. PSA’nın prostat kanserine değil organa spesifik olması nedeni ile prostat ile ilgili tüm patolojilerde (BPH, prostatit, üriner retansiyon, mesaneye girişimsel işlemler vb.) artması kullanımını kısıtlamaktadır[41].

Prostat kanserinde biyopsi kararı vermeye yönelik kesin PSA değeri bulunmasa da PSA değerlerinin kullanıldığı nomogramlar PKa riskini tespit etmeye yardımcı olabilir. Yüksek PSA değerlerinde PKa riski artmasına rağmen düşük PSA değerlerinde de PKa olabileceği unutulmamalıdır[42, 43].

Yapılan çalışmalarda biyopsi kararı almak için kullanılan eşik değer 4 ng/ml olarak saptansa da sonrasında yapılan çalışmalarda 2,6- 4 ng/ml arasındaki değerlerde de yüksek oranda prostat kanseri saptanması nedeni ile bu değerlerin biyopsi kararı için kullanımının daha uygun olacağı anlaşıldı[44].

Serum PSA konsantrasyonu, hastanın yaşı ve prostat hacmi ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle tüm yaş gruplarındaki erkekler için tek bir referans aralığına güvenmek yerine yaşa özel referans aralıklarının olması daha uygundur. Bu yaşa özel referans aralıkları, yaşlı erkeklerde klinik olarak anlamlı kanserleri saptamak için ve genç erkeklerde ise potansiyel olarak tedavi edilebilir kanserleri bulmak için daha ayırt edici potansiyele sahiptir[45].

Tablo . Yaşa göre değişen PSA referans aralıkları [45]

|  |  |
| --- | --- |
| **YAŞ ARALIĞI** | **NORMAL PSA ARALIĞI** |
| 40-49 yaş | 0-2,5 ng/ml |
| 50-59 yaş | 0-3,5 ng/ml |
| 60-69 yaş | 0-4,5 ng/ml |
| 70-79 yaş | 0-6,5 ng/ml |

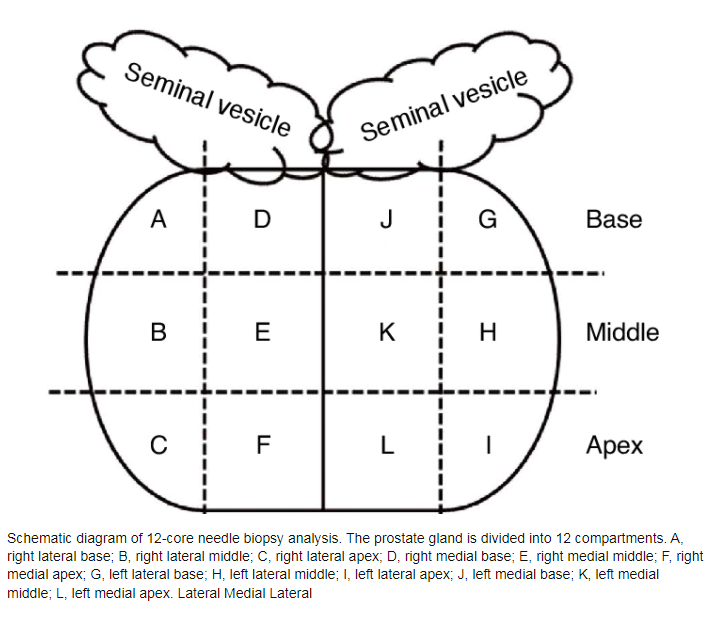
PSA prostat kanserine spesifik olmadığı için prostatit ve bph gibi diğer iyi huylu hastalıkların ayrımında PSA kullanılarak türetilen başka parametreler kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanı serbest PSA düzeyinin toplam PSA değerini oranıdır. PSA artış hızı, PSA ikilenme zamanı ve PSA dansitesi gibi birçok parametre geliştirilmeye çalışılmış olsa da klinik olarak PSA’dan üstün olmadıkları için esas olarak PSA değeri kullanılmaktadır[46].

Prostat kanserine yüksek derecede spesifik gen bazlı bir belirleyici olan *Prostat Kanser Geni 3 (PCA3)* , başka bir organda veya tümörde PCA3 RNA ekspresyonu izlenmediği için hastalığa özgüdür. Prostatik manipülasyondan ve 5 alfa redüktaz inhibitörü tedavisinden etkilenmemektedir. Henüz ideal bir eşik değeri olmamasına rağmen *PCA3* skorunun düşük hacimli klinik önemsiz kanseri saptamada önemli bir belirteç olabileceği ve böylece aktif izleme uygun hastaların belirlenmesinde kullanılabileceğine dair çalışmalar vardır[47].

**Trans Rektal Ultrasonografi (TRUS) Eşliğinde Prostat Biyopsisi**

1980’li yılların sonuna kadar parmak yardımı ile yapılan prostat biyopsisi Hodge ve arkadaşları tarafından ultrason kullanılarak yapılmaya başlanmıştır[48].Trans rektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-Bx) önceleri 6 kor alınacak şekilde uygulanırken günümüzde 12 kor alınacak şekilde uygulanması için görüş birliği oluşturulmuştur[49].

PSA kullanımının yaygınlaşmasıyla beraber oranı artan TRUS-Bx endikasyonlarını; şüpheli rektal muayene bulgusu, PSA yüksekliği ve şüpheli görüntüleme bulguları (TRUS’da hipoekoik lezyon, MpMRG’de PIRADS 3-5 lezyon (Prostate Imaging Reporting and Data System)) olarak sayabiliriz[50]. Günümüzde prostat biyopsisini klasik prostat biyopsisi ve füzyon prostat biyopsisi olarak iki ana gruba ayırabiliriz. Klasik 12 kadran TRUS-Bx diyagramı aşağıda gösterilmiştir[51].



Şekil . Klasik 12 Kadran Biyopsi Diyagramı[52]

Son yıllarda multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) prostat kanseri şüphesi olan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Avrupa üroloji kılavuzunda biyopsi yapılacak hastalara biyopsi öncesi multiparametrik MRG güçlü derecede önerilmektedir. Yapılan MR sonrası şüpheli alan saptanırsa hedefe yönelik biyopsi ve ardından sistematik biyopsi yapılması önerilmektedir[23].

Özellikle ön lob kanserlerinde ve büyük prostatlarda kanser tanısı zorlaşmaktadır. MR görüntülerinin ultrason ile birleştirilmesi (füzyon) hem hedefe yönelik hem de sistemik biyopside tercih edilmektedir. Bu yöntemin maliyetini yüksek olması ve ulaşılabilirlik sorunu olması nedeni ile MR görüntülerinin bilişsel (kognitif) olarak eşleştirilmesi daha çok tercih edilmektedir. Yapılan prospektif çalışmalarda kognitif ve füzyon biyopsi arasında kanser saptama oranları arasında fark olmadığı gösterilmiştir[53-55]. Prostat biyopsisi öncesinde intrarektal jel ve periprostatik sinir blokajı yapılması hasta ve işlem konforu açısından önerilmektedir[56].

Prostat biyopsisi öncesi antikoagülan ve antiagregan kullanan hastaların ilaçlarının kesilmesi ve hastaların tümüne risk faktörlerinden bağımsız olarak antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir[57, 58].

## 2.8. Prostat Kanseri Histopatolojisi

Çoğunlukla multifokal olan prostat adenokarsinomu gland içinde 2-3 ayrı tümör odağı olarak bulunur. Kanser odakları %75-80 oranında periferal zonun posterior ve posterolateral bölgesinde bulunur[58, 59].

Prostat kanseri lokal invazyon, lenfatikler ve kan damarları yolu ile yayılabilir. Tümörün periprostatik yağ dokusu içine direkt invazyonu sıklıkla perinöral invazyon ile birliktedir. Bunu dışında ejekülatuar duktus boyunca seminal veziküllere yayılarak ya da prostat tabanından dışarı uzanım göstererek doğrudan invazyon yapabilir. Seminal vezikülün lenfovasküler yolla invazyonu seyrek olarak karşımıza çıkar[60].

Pelvik yumuşak doku, mesane ve rektum invazyonu ileri evre tümörlerde nadir olarak izlenebilir. Rektoprostatik fasyanın kalın olması rektuma doğrudan invazyon olmasını sınırlandırır[61].

Lenfatik invazyon iliak, pudental ve presakral lenf nodlarına olur. Prostat kanserinin metastazı genellikle kemiğe olur. Kemikten sonra sıklık sırasına göre uzak lenf nodları, karaciğer, toraks, beyin, sindirim sistemi veya adrenal bezlere olur[62].

### 2.8.1 Prostat Kanserinin Öncül Lezyonları

#### 2.8.1.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

Makroskopik olarak tanımlanamayan bu lezyonlar mikroskopik olarak duktus ve asinuslar içinde izlenen hücre çoğalmalarıdır. Bu hücrelerdeki nükleer ve nükleoler nitelikler prostat kanserine benzemekle birlikte neoplastik değişim epitel dışında izlenmez ve bazal hücre tabakası az da olsa korunmuştur.

PIN, düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki gruba ayrılır. Düşük dereceli PIN kanser potansiyeli olmaması nedeni ile PKa öncülü olarak kabul edilmez. PKa öncülü olan yüksek dereceli PIN (HG-PIN) ise prostat biyopsilerinde %4-16 oranında izlenmektedir ve bu hastalarda %19-21 oranında kanser oluştuğu belirtilmiştir. İğne biyopside üç odaktan fazla HG-PIN tanısı konulan hastalarda tüm prostatta kanser gelişme riski artmış olduğu için tekrar biyopsi yapılmasını belirten çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle patoloji raporlarında HG-PIN odak sayısının belirtilmesi gerekmektedir[63].

#### 2.8.1.2. Atipik Asiner Proliferasyon (ASAP)

ASAP, patoloğun malign-benign ayrımını yapamadığı atipik epitel hücrelerden oluşan fokal odaklar olarak tanımlanır. Prostat iğne biyopsilerinde ASAP %5-10 oranında izlenir. Bu hastalara yapılan tekrar biyopsilerde %35-50 oranında kanser görülmüştür. Bu sebeple ASAP tanısı konulan hastalara 3 ay içerisinden yeniden biyopsi önerilmelidir[64].

### 2.8.2 Prostat Adenokarsinomu

Prostatın sekretuar hücrelerinden köken alan asiner adenokarsinom PKa türleri içinde %95 oran ile en çok rastlanılan histopatolojik tiptir. Adenokarsinom tanısı yapısal ve sitolojik özelliklerin Hematoksilen-Eozin (H-E) ile incelenmesi sonucu konulur. Asinus boyutlarına, şekillerine ve lümendeki değişikliklere bakılır. Bazı durumlarda immünohistokimyasal inceleme yapılabilir. Prostat kanserinde epitel stroma ilişkisi bozulmuştur. İyi diferansiye tümörlerde neoplastik yapılar birbirinden ayrı benign yapılar arasıda gelişigüzel dizilebilir ya da gruplar halinde nodüller oluşturarak bulunabilir. Yüksek dereceli kanserde ise birbirine yapışmış kribriform ya da glomeruloid şekilde tümör yapıları görülür[65].

**Gleason Skorlama Sistemi**

Gleason skorlama sistemi ilk defa 1966-1974 yılları arasında Dr. Donald Floyd Gleason ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur[66].Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (International Society of Urological Pathology, ISUP) tarafından 2005 ve 2014 yıllarında klasik Gleason skorlama sistemi revize edilmiş ve bu şekliyle prostat kanseri derecelendirmesinde yer almıştır[67, 68].

Prostatik dokunun glandüler morfolojisini temel alarak skorlama yapan Gleason skorlama sistemi hücre bazlı sitolojik değerlendirmeler yapmaz***.*** Tümörün gland oluşturma becerisi, stromadaki bez oluşturma becerisi ve stromadaki büyüme şekline göre değerlendirme yapar[67, 68].

Grade 1🡪 Gleason patern 1: Sınırları belirgin, yakın dizilmiş ama tek ve ayrı nodüller; birbirine benzeyen, yuvarlak, orta büyüklükteki bez yapılar (patern 3‘ten daha büyük bezler).

Grade 2🡪 Gleason patern 2: Patern 1‘e benzer, sınırları patern 1’e göre azalmış, tümör nodül sınırında minimal infiltrasyon. Bezler daha gevşek yapıda yerleşmiş tek görünüm azalmış ve çoğu patern 1‘deki kadar birbirine benzer değil.

Grade 3 🡪Gleason patern 3: Farklı boyut ve şekillerde; tek ve ayrı bez üniteleri. Gleason patern 1 ve 2‘ye göre tipik olarak daha küçük çapta ve düzensiz sınırlı bezler. Arada benign glandlar bulunacak şekilde infiltratif görünümde.

Grade 4 🡪Gleason patern 4: Birbirine yapışmış küçük bezler. Patern 3‘teki gibi tanımlanmış lümen yapısı bozulmuş, düzensiz bezler. Geniş kribriform (delikli) gland yapıları ve glomerüloid tümör yapıları.

Grade 5 🡪Gleason patern 5: Genellikle bez farklılaşması yok, solid adalar ve tek hücreler bulunur. Santralinde nekroz bulunan papiller yapı ile çevrili komedokarsinom, kribriform veya solid kitleler.



Şekil . A - Orijinal Gleason skorlamasına ait histolojik evreler[69]

B - ISUP 2005 Gleason skorlamasına ait histolojik evreler[70]

En iyi farklılaşandan en kötü farklılaşana kadar 5 temel grade bulunur. İyi diferansiye olandan kötü olana doğuru 1’den 5’e kadar derecelendirilir. En sık ve ikinci sıklıkta görülen paternler sırasıyla primer ve sekonder patern olarak yazılır ve bu paternlerin skorlarının toplamı ile toplam gleason skoru elde edilir (Gleason skor = primer grade + sekonder grade). Tümör tek patern sergiliyorsa hem birincil hem de ikincil patern olarak yazılır.

Gleason skorlama sisteminde gözlemciler arası uyum farklılığı olması nedeni ile raporlarda Gleason skor 1 ve 2 bulunmaz. Gleason skor 3 ve üstü paternler rapora geçirilir.

Değerlendirilen dokuda üç farklı patern olması durmuda paternlerden bir tanesi %5’in altında bir oranda ise tersiyer patern olarak kayıt edilmelidir. Bu oran %5’in altında değilse tüm paternler arasında en sık olan primer patern olarak, en yüksek dereceli patern ise sıklık oranına bakılmadan sekonder patern olarak yazılır.

Gleason skoru 7 olmasına rağmen Gleason skor (3+4) ve Gleason skor (4+3) kanser grupları arasından prognostik farklılık bulunmaktadır. Risk gruplamalarındaki karışıklığı gidermek adına International Society of Urological Pathology tarafından ISUP evrelemesi geliştirlmiştir[68, 71].

|  |  |
| --- | --- |
| Gleason skor ≤6 | Grade Grup 1 |
| Gleason skor 7(**3+4**) | Grade Grup 2 |
| Gleason skor 7(**4+3**) | Grade Grup 3 |
| Gleason skor 8 (3+5, 5+3, 4+4) | Grade Grup 4 |
| Gleason skor 9 (4+5, 5+4), 10 | Grade Grup 5 |

Tablo . International Society of Urological Pathology (ISUP) Evreleri

## 2.9. Prostat Kanseri Görüntüleme Yöntemleri

### 2.9.1. Direkt Grafi

Prostat kanserine bağlı kemik metastazı olduğu düşünülen hastalarda metastatik kemik patolojileri ile primer kemik patolojileri ayrıcı tanısında kullanılabilmektedir. Kemik sintigrafisinde tutulumu olup direkt grafisinde patoloji izlenmeyen hastalarda metastazı ön planda tutmak gerekir[72].

### 2.9.2. Trans Rektal Ultrasonografi (TRUS)

Minimal invaziv bir işlem olan ultrasonografi prostat biyopsisinde ve tedavisinde sık kullanılmakla birlikte kanserin teşhisinde ve lokalizasyonunu saptamada kısıtlıdır. Anatomik olarak prostat ve periprostatik dokuları iyi gösteren radyolojik yöntemlerden biri olmasına rağmen genç erkeklerde prostat dokusunun homojen olması nedeniyle prostat zonları net olarak izlenemez. Yaşlı erkeklerde periferal zon daha ekojen görünmesi nedeni ile diğer zonlardan ayırt edilebilir.

Prostatit, BPH gibi prostatnın benign patolojileri ve PKa ultrasonografide hipoekoik izlenmektedir. Ancak erken evre PKa normal dokudan belirgin olarak farklı olmadığı için izoekoik yapıda izlenmektedir. Prostat kapsülünün düzensiz olması ve kapsülü aşan lezyonlar olması ekstrakapsüler yayılımı akla getimelidir[73, 74].

**

Şekil . TRUS'da prostat görünümü

### 2.9.3. Kemik Sintigrafisi

Kemik metastazlarının sık görülmemesi nedeni ile düşük riskli hastalarda kemik sintigrafisi önerilmezken kemik metastaz riski yüksek olan yüksek riskli ve lokal ileri hastalarda tüm vücut kemik sintigrafisi çekilmesi önerilmektedir. Bunun dışında PKa tanısı konulup semptomatik kemik ağrısı olan tüm hastalara klinik evre ve PSA gözetilmeksizin tüm vücut kemik sintigrafisi çekilebilir. Kemik sintigrafileri küçük ve osteoblastik olmayan kemik metastazlarını atlayabilir ve primer kemik patolojilerini kemik metastazlarından kesin olarak ayıramayabilir. Bu sebeple direkt grafi, MRI ve PET-BT gibi ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir[75].

### 2.9.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Prostat kanserinin tanı ve evrelemesinde pek kullanılmasa da bazı kemik ve uzak organ metastazlarını saptamada; lenf nodlarını saptamada kullanılabilir. Kemik sintigrafinin blastik ve litik ayrımı yapamadığı durumlarda kullanılabilir; malignite ayrımı yapabilir[76, 77].

### 2.9.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Son yıllardaki MRG teknolojisindeki yenilikler PKa tanısı, derecesi, evrelemesi, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmede MRG’yi daha da önemli kılmıştır. Radyasyon içermeden dinamik incele yapabilmesi başka bir avantajıdır[78].

Multiparametrik MRG (MpMRG) yöntemi ile anatomik bilgiler dışında fonksiyonel doku bilgileri de elde edilebilmektedir. Uygun MpMRG inceleme için; anatomik T2 ağırlıklı MRG ile birlikte dinamik kontrastlı MRG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve spektroskopik MRG gibi fonksiyonel MRG tekniklerinden en az ikisi kullanılmalıdır[79]. Eklenen bu fonksiyonel MR teknikleri ile birlikte doku ve tümör metabolizması, vaskülaritesi noninvaziv olarak karakterize edilebilir[80].

Yapılan çalışmalarda 0,5 cc’den büyük tümörlerde %93 duyarlılık ve %98 negatif prediktif değer ile başarısı oldukça yüksek bulunmuştur[81]. EAU 2020 kılavuzuna göre ilk biyopsi öncesi MpMRG çekilmeli ve MpMRG’de pozitif bulgu mevcutsa hedefe yönelik ve sistematik biyopsinin birlikte yapılması önerilmektedir. Negatif TRUS-Bx sonrası PSA yüksekliği devam eden durumlarda MpMRG çekilmesi ve MRG kılavuzluğunda biyopsi yapılması önerilir[82]. MRG kılavuzluğunda hedefe yönelik biyopsiler ise MR-InBore, Kognitif füzyon ve MRI-TRUS füzyon olmak üzere 3‘e ayrılmaktadır[83].

Prostatın MRG ile değerlendirilmesi ve standardizasyonu için Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) tarafından, 2012 yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) adında bir kılavuz yayınlamıştır ve 2014 yılında revize edilip PI-RADS v2 olarak son haline gelmiştir[84, 85]. Prostat MRG’ ye göre lezyon belirlenirken kullanılan sektör haritalama şeması Şekil 8’de gösterilmiştir.



AS = anterior fibromuskuler stroma, CZ = santral zon, PZ = periferal zon, TZ = transizyonel zon, US = üretral sfinkter

Şekil . Prostat MRG’de sektör haritalama[85]

PI-RADS v2’de MpMRG’yi standardize etmek ve patologlar ile korelasyon sağlamak için ‘‘klinik olarak anlamlı kanser (KOAK)’’ tanımlanmıştır. Bu kılavuzda Gleason 7 ve üstünde kanser ve/veya 0,5 cc ve üstünde kanser hacmi veya ekstraprostatik uzanım olması KOAK olarak tanımlanmıştır.

PI-RADS 4 ve 5 olan lezyonlara biyopsi yapılması önerilmektedir. PI-RADS 2 ve 3 olan lezyonlarda ise hastanın laboratuvar ve klinik bulgularına göre hekim tercihine bırakılmıştır[86].

Tablo . PI-RADS v2’ye göre risk sınıflaması

|  |  |
| --- | --- |
| 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 |

### 2.9.6. Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) PET/BT

Prostat epitel hücrelerinden köken alan hücre zarı glukoproteni olan Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA), esas olarak prostatta bulunmasına rağmen merkezi-periferik sinir sistemi, lakrimal bezler, tükürük bezleri, böbrekler ve bağırsakların proksimal kısımları gibi başka dokularda da bulunabilir[87]. Malign prostat dokusunda benign prostat dokusuna göre daha çok eksprese edildiği immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir[88].

Üre bazlı bir molekül olan PSMA, vücuttan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmaktadır ve bu nedenle PKa PET görüntülemesinde uygun bir hedef durumundadır[89]. Prostat kanserli hastaların serumlarında daha yüksek bulunmasının yanında, kemik metastazları ve lenf nodlarında da yoğun olarak bulunmaktadır. PSMA artışının gleason skoru artışı ve evre progresyonuyla da ilgili olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında PSMA ifadesi yoğunluğu ile prognoz ve yaşam süresi arasında gleason skorlamasından bağımsız bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur[90, 91].

Yapılan başka bir çalışmada ise PSMA PET/BT’nin PKa takibinde PSA’ya karşı üstünlüğünün olmadığını gösteren veriler mevcuttur[92]**.**

PSMA prostat kanseri dışında başka tümörlerde de bulunabilmektedir. Yapılan çalışmalarda erken evre prostat dışı tümörlerde PSMA ifadesinin tümör hücrelerinden değil tümör ile ilişkili neovaskülarizasyon alanlarından kaynaklandığı gösterilmiştir[93]. Glioblastoma multiforme, kolorektal kanserler, gastrik kanserler ve baş-boyun skuamöz hücreli kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli tümörlerde bu durum gösterilmiştir. Şeffaf hücreli renal karsinomların PSMA reseptörünü eksprese ettiğini gösteren ve PSMA'nın renal hücreli kanserler için bir evreleme aracı olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da vardır[94].

Pozitron yayıcı olan Galyum 68’in (Ga68) yarı ömrü 67,63 dakikadır. Klinik olarak PET/BT görüntülemede Ga68 kompleksi oluşturmak için şelatöre bağlı düşük molekül ağırlıklı farklı PSMA ligandları mevcuttur[95]**.** PSMA radyoligandları benzerlikleri ve eşit biyodağılımları sebebiyle genel olarak literatürlerde Ga68 PSMA adını alırlar. PET ile Ga68 PSMA’nın vücutta dağılımı ölçülüp noninvaziv olarak üç boyutlu görüntü elde edilir[96].Yapılan çalışmalarda Ga-68 PSMA HBED-CC (68Ga-PSMA- 11), Ga-68-DOTA, Ga-68 PSMA I&T (Ga-68 PSMA Imaging&Therapy ), Ga-68 PSMA-617 gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır[96-99].

## 2.10. Prostat Kanser Evrelemesi

Klinik evreleme; değerlendirmeyi yapan klinisyen tarafından tedavi öncesi klinik parametreleri değerlendirerek hastalığın yaygınlığını ve prognozunu tahmin ederek en uygun tedaviyi seçmek için yapılmaktadır. Doğru evreleme için rektal muayene, serum tümör belirteçleri, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemlerinin tümü birlikte değerlendirilmelidir. Patolojik evrelemede ise; makroskopik ve mikroskopik inceleme ile tümör volümü, cerrahi sınır, ekstrakapsüler uzanım, seminal vezikül ve pelvik lenf nodu tutlumu değerlendirilmektedir[100].

Patolojik evreleme hastalığın prognozu ve hastalık yayılımı açısından daha doğru bilgiler vermektedir. PKa evrelemesinde TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır. T; kanser dokusunun organ sınırlı durumunu, N; yakın ve uzak lenf nodu tutulumunu, M; uzak metastaz varlığını içermektedir[101].

Tablo . AJCC Prostat Kanseri TNM Evreleme Sistemi

|  |
| --- |
| **Primer Tümör (T Evresi) Klinik** |
| Tx Primer tümör değerlendirilemez |
| T0 Primer tümöre ait kanıt yok |
| T1 Klinik olarak saptanamayan, görüntülenemeyen veya palpe edilemeyen tümör  T1a Rezeke edilen dokunun %5 ve altında insidental olarak histolojik tümör saptanması  T1b Rezeke edilen dokunun %5’inden fazlasında histolojik tümör saptanması  T1c İğne biyopsisinde tümör saptanması |
| T2 Prostata sınırlı tümör  T2a Bir lobun yarısını veya daha azını kapsayan tümör  T2b Yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör  T2c Her iki lobu kapsayan tümör |
| T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör  T3a Tek veya çift taraflı ekstrakapsüler yayılım  T3b Tümör seminal vezikülü tutmuş |
| T4 Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar, pelvik duvar) yayılmış |
| **Bölgesel Lenf Nodları (N evresi)** |
| Nx Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi |
| N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| N1 Bölgesel lenf nodları metastazı var |
| **Uzak metastaz (M evresi)** |
| M0 Uzak metastaz yok |
| M1 Uzak metastaz var |
| M1a Bölgesel olmayan lenf nodu(nodları) |
| M1b Kemik(kemikler) |
| M1c Diğer bölgeler |

D’Amico ve arkadaşları tarafından prostat kanseri hastalarında TNM evresi, PSA ve Gleason skoru değerlendirilerek risk sınıflaması oluşturulmuş; buna göre tedavi planları ortaya konulmuştur. Düşük riskli hastalarda evreleme amaçlı görüntülemeye gerek duyulmazken orta ve yüksek riskli hastalarda evreleme amaçlı görüntüleme yapılması önerilmektedir[5, 102]**.**

Tablo . Prostat Kanseri D’Amico Risk Sınıflaması

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Düşük risk** | **Orta risk** | **Yüksek risk** | |
| PSA< 10 ng/ml | PSA 10-20 ng/ml | PSA>20ng/ml | Tüm PSA düzeyleri |
| Gleason skoru< 7 | Gleason skoru 7 | Gleason skoru>7 | Tüm Gleason skorları |
| cT1-2a | cT2b | cT2c | cT3-T4 veya cN+ |
| Lokalize | | | Lokal ileri |

## 2.11. Prostat Kanseri Tedavisi

Prostat kanseri farklı davranış ve prognostik özelliklere sahiptir. Bu nedenle prostat kanserinde risk gruplandırmaları yapılmış ve bu risk gruplarına göre hastalara uygun tedavi verilmesi amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak klinik önemsiz kanserlere tedavi vererek oluşabilecek mortalite, komplikasyon ve yaşam kalitesindeki bozukluklardan kaçınılmaya çalışılırken klinik önemli kanserlerde tedavi gecikmesinden kaçınılmaya çalışılmıştır.

### 2.11.1. Lokalize Hastalık Tedavisi

#### 2.11.1.1. Radikal Prostatektomi

Radikal Prostatektomi (RP), eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostat dokusunun tamamının kapsül intakt olacak şekilde, prostatik üretra ve seminal veziküller ile birlikte çıkarılmasını içeren cerrahidir. Metastatik olmayan hastalıkta yapılan radikal prostatektominin kansere bağlı ölümleri azalttığı ve sağkalım üzerine iyi sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar vardır[103]. Radikal prostatektomi için belirlenmiş bir yaş sınırı olmasa da yaş artışı ile birlikte PKa dışındaki nedenlere bağlı mortalite arttığı için 10 yıllık yaşam beklentisi olan hastalara yapılmalıdır[104]. Radikal Prostatektomi sonrası evrelemenin daha doğru yapılması diğer tedavilere göre önemli bir avantajıdır.

Radikal prostatektomi açık cerrahi olarak; perineal, retropubik gerçekleştirlebildiği gibi laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik olarak da gerçekleştirilebilir. Bu tekniklerin hepsinde de amaç kontinansın ve mümkünse ereksiyonun devamlılığını sağlayarak kanseri tedavi etmektir.

Genellikle retropubik yaklaşımla yapılan açık cerrahide pelvik lenfadenektomi, sinir koruyucu yaklaşım ve cerrahi sınır negatifliği sağlanabilmektedir. Aynı kesiden pelvik lenfadenektomi yapılması perineal prostatektomiye göre avantajıdır.

Laparoskopik yöntem transperitoneal ya da ekstraperitoneal olarak yapılabilmektedir. Daha iyi büyütme ile görüntü sağlaması, daha az ağrı, daha az kanama ve daha kısa hastanede kalış süresi gibi avantajları olması sebebiyle tercih edilebilir.

Robotik yardımlı yöntem ise üç boyutlu görüntü sağlayarak cerraha iyi bir operasyon sahası ve anatomik görüş sağlamaktadır. Ayrıca kullanılan robotik kollarının gelişmiş hareket yeteneği sayesinde laparoskopik yönteme göre önemli derecede kolaylık sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda bahsi geçen cerrahi yöntemlerin uzun dönemde onkolojik ve fonksiyonel olarak birbirilerine üstünlüğü gösterilmemiştir[105, 106].

Farklı cerrahi yöntemlerin uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar henüz yeterli değildir[107]. Kısa dönem komplikasyonlara kanama, enfeksiyon, anastomoz kaçağı, ürinom, mesane boynu darlığı ve lenfosel sayılabilir. Uzun dönem komplikasyon olarak ise erektil disfonksiyon ve inkontinans en önemlileridir[108, 109].

Cerrahi sonrası hastalıksız yaşam, penis ereksiyonu ve tam kontinans üçlüsünü içeren ‘trifekta’ kavramı son yıllarda perioperatif komplikasyonların olmaması ve cerrahi sınır negatifliği ile birlikte ‘pentafekta’ olarak genişletilmiştir[110].

#### 2.11.1.2. Radyoterapi

Konvansiyonel eksternal radyoterapi (ERT) anterior ve posteriordan olmak üzere prostat, seminal veziküller, bölgesel lenf nodları ve çevre dokulara gama ışınları gönderilmesidir. Yapılan randomize çalışmalarda 74-80 Gray (Gy) doz eksalasyonunun biyokimyasal relaps olmadan 5 yıllık sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiş olsa da konvansiyonel radyoterapide oluşabilecek yan etkiler nedeniyle 70 Gy’nin üzerinde doz uygulanması tercih edilmez[111, 112].

İleri görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile birlikte rektum ve mesane gibi normal dokuların en az oranda etkilenmesi ve tümör dokusunun maksimum doz ışın alabilmesi için 3D yapısal radyoterapi (3D-CRT) geliştirilmiştir[113]. Yapılan çalışmalarda 3D yapısal radyoterapi yönteminin kullanıldığı evre T1c, T2a-T2b, T2c, T3 hastalarda biyokimyasal relaps olmadan sağkalımda artış olduğu ve 5 yıllık takiplerinde daha iyi biyokimyasal kontrol sağlandığı gösterilmiştir[114].

IMRT (yoğunluk ayarlı radyoterapi), 3D-CRT'nin en kompleks halidir ve eksternal radyoterapide altın standart olarak kabul edilir[115].Radyasyon dozunun geometrik olarak farklı lokalizasyonlara farklı yön ve dozlarda gönderildiği tedavi şeklidir. Işının yoğunluğu bölgelere göre değişebilir. Bu sayede tümör dokusuna istenilen miktarda ışın gönderilmesini sağlarken, rektum ve mesane gibi organların etkilenmesini ez aza indirmektedir[116].

Hastalığın risk gruplarına göre çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Düşük riskli hastalarda IMRT veya brakiterapi tek başına yeterli olabilmektedir. Orta riskli hastalarda IMRT ile birlikte kısa dönem adjuvan hormonal tedavi (AHT) (6 ay) veya brakiterapi kombinasyonu kullanılabilir. Yüksek riskli hastalarda ise pelvik lenf nodlarını da içeren IMRT ile birlikte uzun dönem AHT (3 yıl) veya IMRT, brakiterapi ve kısa dönem AHT önerilmektedir[117, 118].

#### 2.11.1.3. Aktif İzlem

Lokalize prostat kanserli hastalarda kanserin progresyonunu gösteren biyokimyasal ve histolojik belirtileri yakın takip ederek hastaların küratif tedavi şansını kaybetmeden yakın gözetim altında tutulmasıdır. Prostat kanserinin yavaş seyirli bir tümör olması, gereksiz tedavi sonrası oluşabilecek morbidite, mortalite ve maliyetlerden kaçınmak için aktif izlemi bir seçenek olarak sunmuştur.

Aktif izlem için en önemli kısım hasta seçimidir. Ancak yapılan çalışmalarda henüz net bir görüş birliği olmasa da en sık önerilen aktif izlem kriterleri; evre T1-T2a, Gleason skoru <7, PSA değeri ≤10 ng/mL, TRUS-Bx’de ≤2 kadran pozitifliği ve tutulan kadranlarda <%50 tutulum olması, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olarak sayılabilir.

Aktif izlemdeki hastalar 6 ayda bir PSA, PMR ile yılda bir TRUS-Bx ve gereklilik halinde de MpMRG ile değerlendirilmelidir. Takiplerde biyopside gleason skorunun 4-5, tutulan kadran sayısının >2 ve bir korda %50’den fazla tutulum olması durumunda; tümör evresinde artış, PSA değerindeki artış ve hastanın istemesi durumlarında küratif tedaviye geçilir. PSA ikiye katlanma sınır değeri ise <3 yıl olarak saptanmıştır[119-121].

#### 2.11.1.4. Bekle Gör

Bekle ve gör (watchful waiting), aslında prostat kanseri tedavi yöntemi değildir. Hastanın aktif tedavi almaması veya alamaması durumunda semptomatik hastalarda semptomlara yönelik tedavi verilen ve gerekli durumlarda palyatif tedavi verilen bir yöntemdir. Bu yöntem özellikle beklenen yaşam süresi hastalığın doğal seyrinden kısa olan veya komorbiditeleri nedeni ile tedavi alamayacak olan ileri yaştaki hastalara önerilmektedir[122].

#### 2.11.1.5. Brakiterapi

Günümüzde tek başına düşük riskli prostat kanserinin tedavisinde küratif olarak uygulabilen brakiterapi; orta riskli, yüksek riskli ve lokal ileri hastalıkta ERT ile birlikte de uygulanabilir. Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi ve yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi olmak üzere 2 şekilde uygulanabilir. LDR brakiterapide kalıcı olarak implante edilen ve yarılanma ömrü kısa radyoaktif kaynaklar kullanılır. HDR brakiterapide geçici yüksek enerjili radyoaktif kaynaklar kullanılmaktadır.

Yüksek litotomi pozisyonunda hastanın rektumuna ‘multiplanar’ prob yerleştirilir ve TRUS eşliğinde çekirdekçik (seed) yüklü iğneler prostata ulaştırılır. Brakiterapi için en uygun hastalar düşük risk grubundaki hastalardır[123, 124].

Brakiterapinin akut üriner yan etkileri arasında dizüri, sık idrara çıkma ve hematüri sayılabilir. Bu akut yan etkiler işlem sonrası 1-2 hafta içerisinde ortaya çıkar, 6-12 hafta kadar sürebilir. Prostat ve çevre dokulardaki ödeme bağlı olarak üriner obstrüksiyon veya zayıf idrar akımı oluşabilir. Kronik üriner yan etkilerine ise sık idrara çıkma, idrar inkontinansı, üretral darlık ve üretral nekroz sayılabilir. Bu yan etkiler işlem sonrası yaklaşık 6 ay sonra ortaya çıkar[124, 125].

#### 2.11.1.6. Ablatif Tedaviler

PKa’ya bağlı hastalıksız yaşam süresinde artış olması ve radikal tedavilerin morbiditeyi artırması nedeni ile uygun hastalarda fokal tedavilere yönelim başlamıştır. Benzer onkolojik sonuçlar, daha az toksisite, daha iyi fonksiyonel sonuçlar elde edilmesi fokal yöntemlerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU), kriyoterapötik ablasyon (kriyoterapi), radyofrekans ablasyon (RF) fokal tedavi yöntemleri olarak sıralanabilir[126].

Kriyoablasyon tedavisinde prostat dokusundaki donmaya bağlı hücre içinde dehidrasyon sonucu ölüm meydana gelmektedir. Minimal invaziv olması, radyasyona maruz kalınmaması, cerrahi risk olmaması, tedavinin tekrarlanabilir olması avantajları arasındandır. Uzun dönem sonuçları kesin olarak bilinmediği için tedavide kullanımı yaygın değildir[127].

Radyofrekans ablasyon yönteminde ise prostat dokusu 38 derecenin üstüne kadar ısıtılarak dokuda non-selektif yıkım yapılır. Prostatın daha az ısıtıldığı ve hipertermi olarak adlandırılan durumda ise kanser hücrelerinin selektif olarak öldüğü düşünülmektedir. Bu tedavi yöntemlerinin uzun dönem sonuçları belli değildir[128].

HIFU tedavisinde ise akustik enerjinin sağladığı termal etki ile tümöral dokuda koagülasyon nekrozu oluşur. Prostat hacminin 40 cc üzerinde olmaması önerilmektedir. Fokal tedavilerdeki esas amaç nörovasküler demet (NVD), sfinkter ve üretrayı koruyarak tümörü eradike etmektir[129, 130].

#### 2.11.1.7. Primer Hormon Tedavileri

Primer andojen deprivasyon tedavisi (ADT), komorbiditesi nedeniyle küratif tedavi yapılamayan veya küratif tedaviyi tercih etmeyen hastalar için uygun olabilir. PSA ikilenme zamanı/doubling time (dt) <12 ay, PSA değeri >50 ng/ml olan yüksek riskli hastalarda tek başına uygulanabilir. Lokal tedavi seçeneklerine uygun olmayan ve kötü diferansiye tümöre sahip hastalarda da tek başına hormonoterapi verilebilir ancak PSAdt >12 ay ise önerilmemelidir[23].

### 2.11.2. Lokal İleri Hastalık Tedavisi

Önceki yıllarda yüksek riskli ve lokal ileri PKa’da hormonal tedavi ve radyoterapi primer tedavi olarak önerilmekteydi. Son dönemde ise multimodal tedavinin bir parçası olarak RP önerilmektedir. Yapılacak cerrahi ile lokal tümör yükünü azaltmak, doğru T ve N evrelemesi sağlamak, adjuvan tedavilere yön verebilmek amaçlanmıştır. Tecrübeli merkezlerde uygun hasta seçimi ile birlikte yüksek riskli ve oligometastatik hastaların RP tedavisinden fayda görebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur[69, 131, 132].

#### 2.11.2.1. Radikal Prostatektomi Öncesi Neoadjuvan Hormonal Tedavi

Radikal cerrahi öncesi verilen neoadjuvan hormonal tedavinin genel sağkalım ve hastalık spesifik sağkalımda düzelmeye yol açmadığını ancak pozitif cerrahi sınır oranlarını azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur[70].

#### 2.11.2.2. Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvan Hormonal Tedavi

Yapılan çalışmalar radikal prostatektomi sonrası hormonal tedavinin erken verilmesinin progresyona kadar geçen süreyi ve kanser spesifik sağkalımı pozitif yönde etkilediğini, ayrıca ertelenmiş hormonal tedaviye göre daha yararlı olduğunu göstermektedir[133].

#### 2.11.2.3. Adjuvan Hormonal Tedavi ve Radyoterapi

Birçok prospektif çalışma ileri evre prostat kanserinde radyoterapi ve adjuvan hormonal tedavinin hastalığın lokal kontrolünde, biyokimyasal nüksün gecikmesinde ve metastazsız sağkalımda faydalı olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda uzun süreli hormonal tedavinin daha faydalı olduğu belirtilmiştir[134].

### 2.11.3. Metastatik Prostat Kanseri Tedavisi

Serbest testosteron dolaşımdan hücre membranını geçerek sitoplazmada 5-alfa redüktaz enzimi ile prostat için en potent androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Testosteron ve DHT sitoplazmada androjen reseptörlerine bağlanır ve hücre çekirdeğine girip mRNA sentezi yolu ile protein sentezini ve hücre büyümesine neden olur. Bu nedenle metastatik prostat kanserinde hastalığın hormon direnci kazanmadan kontrol edilebilmesi adına androjen deprivasyon tedavisi uygulanmaktadır. Luteinizing hormone-releasing hormon (LHRH) agonistleri, LHRH antagonistleri, cerrahi kastrasyon ve östrojenler kullanılan tedavi yöntemleri arasındandır[135].

Basit, maliyeti düşük ve kolay uygulanabilir olan cerrahi kastrasyon ADT için altın standart olarak yerini korumaktadır. Kısa sürede testosteronu kastre seviyelere gerileten bu yöntemin dezavantajları arasında aralıklı tedaviye olanak sağlamaması ve organ kaybına bağlı olarak hastalarda meydana getirdiği psikolojik etkiler sayılabilir[136, 137].

Esas etkilerini hipotalamus üzerinden negatif feedback ile yapan östrojenler ise özellikle trombo-embolik yan etkilerinden dolayı ile terkedilmişlerdir[138].

Bir ADT modalitesi olan maksimal androjen blokajında (MAB) amaç hem testislerden salınan testosteron miktarını azaltmak hem de sürrenal bezlerden dolaşıma verilen androjenleri reseptör düzeyinde baskılamaktır[139].

Metastatik prostat kanseri tedavisinde son zamanlarda ADT tedavisinde yeni nesil anti-androjen tedavilerin eklenmesi gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda abirateron asetat, enzalutamid ve apalutamid tedavilerinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Yine kastrasyon dirençli hastalarda abirateron asetat ve enzalutamid tedavilerinin sağkalım avantajı gösterdiği belirtilmiştir[140-143].

Hormon tedavisi verilen metastatik PKa hastalarında bir süre sonra hormon tedavisine direnç gelişmektedir[144]***.***  Kastrasyon dirençli olan bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda dosetaksel ve kabazitaksel tedavilerinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir[145-147]

# 3. MATERYAL VE YÖNTEM

“Lokal evre prostat kanseri nedeni ile radikal prostatektomi uygulanan hastalarda preoperatif dönem 68Ga PSMA I&T-PET/ CT ve multiparametrik MRG verilerinin prostatektomi spesmeni ile doğrulanarak karşılaştırılması” isimli çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 11.04.2022 tarih ve 194155 sayılı karar ile onaylandı.

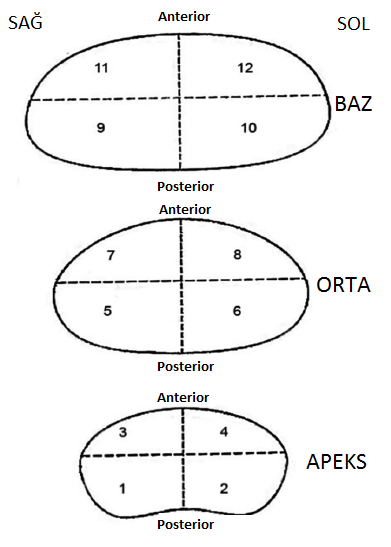
## 3.1. Çalışma Grubu ve Çalışma Dizaynı

Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Üroloji Bölümü’nde Mayıs 2018- Eylül 2021 tarihleri arasında prostat kanseri nedeni ile radikal prostatektomi yapılan, ameliyat öncesi MpMRG ve Ga68 PSMA I&T-PET/BT görüntülemesi çekilen 72 hasta dahil edildi. Prostat kanserine yönelik tedavi alan (adt, radyoterapi, brakiterapi vb.), eş zamanlı olarak başka bir primer malignite tanısı olan, kanser tanısını transüretral rezeksiyon sonrası alan ve görüntüleme yöntemleri ile cerrahi arasında 6 haftadan fazla zaman aralığına sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil olan hastaların patoloji spesmenlerini ve görüntülemelerini değerlendirmek için 12 segmente ayrılmış prostat modeli kullanıldı. Bu modelde prostat baz, orta, apeks olmak üzere 3 parçaya; anterior ve posterior olmak üzere 2 parçaya; sağ ve sol olmak üzere 2 parçaya bölünüp toplamda 12 segment elde edilerek her segmente numara verildi. Toplamda 72 hasta için 864 segment değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uygun 72 hastanın verileri retrospektif ve birbirilerinin sonuçlarından habersiz (kör şekilde) olarak alanında en az 10 yıllık deneyimi bulunan radyolog, patolog ve nükleer tıp uzmanı tarafından yeniden değerlendirildi.

Histopatolojik tanı altın standart kabul edilen çalışmada, histopatoloji için ve görüntüleme yöntemleri için tümör tanımlanan segmentlere tümör var denildi. Tümör saptanamayan segmentlere de tümör yok denildi. Ayrıca tümör saptanan her segmentin ISUP derecesi ayrı ayrı hesaplandı. Ga68 PSMA I&T-PET/BT ve MpMRG görüntüleme yöntemleri 12 segment prostat modeline göre tümör yerinin ve primer lezyon saptanması konusunda karşılaştırıldı.

Bu çalışmada hastaların yaşı, PSA değeri, histopatolojik Gleason skoru, MpMRG görüntülemelerindeki PIRADS skoru, Ga68 PSMA I&T-PET/BT görüntü-lemelerindeki prostat SUVmax tutulumu değerlendirildi.



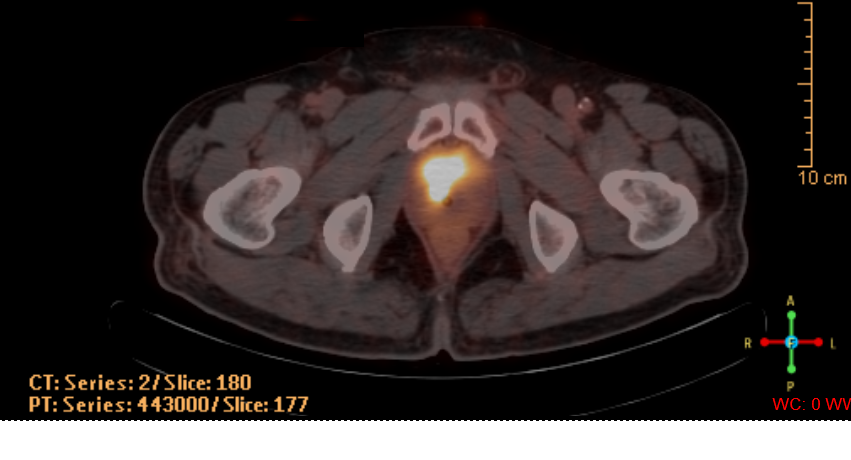
Şekil . 12 Segment Prostat Modeli[8]

## 3.2. MpMRG Değerlendirmesi

MR çekimi, gradiyent gücü her eksende 45 mT/m ve maksimum “slew rate” değeri 200 mT/m/sn olan, 1,5 Tesla süperiletken magnet (Philips Ingenia; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) sistemi ile gerçekleştirildi. Hastanın üstüne konulan 32 kanallı anterior torso koil ve masa içerisinde yerleştirilmiş 44 kanallı posterior koil birlikte kullanılarak görüntüler alındı. Endorektal koil kullanılmadı. PIRADSv2 skorlama sistemine göre önerilen parametrelere ve asgari teknik şartlara uygun MpMRG tetkikleri gerçekleştirildi. Anatomik sekanslar (T1A ve yüksek çözünürlüklü T2A) ve fonksiyonel sekanslar (b=1800 sn/mm2 değerli DAG ve 7 saniye temporal çözünürlüklü dinamik kontrastlı MR) birlikte elde olunarak prostat görüntülemesinde 10 yıl deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirildi. MpMRG’de tespit edilen lezyonlar PIRADSv2’ye göre skorlandı ve bulundukları lokasyonlar 12 segment prostat modeline göre kaydedildi.[55]

## 3.3. 68Ga- PSMA I&T PET/BT Değerlendirmesi

68Ga-PSMA-I/T, önerilen laboratuvar koşulları altında deneyimli bir radyokimyacı tarafından bir Scintomics sentez ünitesi (Lindach, Fürstenfeldbruck, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. 68Ga-PSMA-I/T radyonüklidinin kalite kontrolü, 68Ga-PSMA-I/T enjeksiyonu takiben (ortalama 185 MBq; aralık 125–317 MBq) 60 dakikalık bir alım periyodu sonrası yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve daha önce açıklanan yöntemlere göre doğrulanan ince tabaka kromatografisi ile gerçekleştirildi. Daha sonra hasta supin pozisyonda yatarken görüntü alındı. PET-BT görüntüleri bir PET-BT ünitesi (Gemini TF TOF PET-CT; Philips, Cleveland, OH, ABD) kullanılarak elde edildi. Emisyon taramaları sırasında intravenöz kontrast kullanılmadı. Kesitler kafatası tepe noktasından dizine kadar alındı. BT görüntüleri, düşük dozlu bir BT protokolü (50–120 mA, 90–140 kV, 5 mm kesit kalınlığı) kullanılarak elde edildi. PET görüntüleri için, BT özellikleri ve sıralı alt kümeler-beklenti maksimizasyon algoritması (33 alt küme, üç yineleme) kullanılarak atenüasyon düzeltmesi yapıldı. PET görüntülerini iteratif rekonstürüksiyon yöntemi ile oluşturuldu. PET/BT füzyon görüntülerinden transvers, sagital ve koronal kesitler (kesit kalınlığı 5 mm) oluşturuldu ve Philips Fusion Viewer yazılımı (sürüm 2.1; Philips Healthcare, Best, Hollanda) kullanılarak değerlendirildi. Prostat 12 segment prostat modeline göre bölünerek her bir segment için volümetrik olarak SUVmax değerleri hesaplandı.[148]



**A. B.**

Şekil . Prostat Kanseri MpMRG(A) ve Ga68 PSMA I&T-PET/BT (B) transvers kesit tümöral lezyon görüntüsü

## 3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik tanı altın standart kabul edilen çalışmada prostat apeks, orta, baz; anterior posterior; sağ, sol olmak üzere 12 segmente ayrılıp her sement ayrı ayrı değerlendirildi. Değerlendirme alanında 10 yıllık deneyimi bulunan üropatolog tarafından ISUP (2014 International Society of Urological Pathology) derecesine göre yapıldı. Genel Gleason skorunun dışında her segmente ayrı ayrı Gleason sınıflaması yapıldı ve ISUP derecesi verildi.

# 4. İSTATİSTİK VE ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle incelenmiştir. İncelenecek değişkenlerin ayırt ediciliklerinin belirlenmesi için ROC analizi yöntemi kullanılmıştır. ROC analizi sonucunda en uygun kesim noktasının belirlenmesinde Youden Index değeri kullanılmıştır. Ayrıca incelenen değişkenlerin ayırt edicilik performansları duyarlılık, seçicilik, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer, toplam doğruluk oranı ve kappa uyum katsayısı ile incelenmiştir.

# 5.BULGULAR

Çalışmamıza dahil olan 72 hastanın ortalama yaşı 64,83 ± 7,2 ve PSA medyan değeri 8,85 (2,03-59,8) ng/ml olarak bulundu. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo . Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

|  |  |
| --- | --- |
| Hasta Sayısı | 72 |
| Ortalama Yaş | 64 (46-82) |
| Medyan PSA değeri(ng/ml) | 8,85 (2,03-59,8) |
| Radikal Prostatektomi Gleason Grade Skor (ISUP), n (%)  Isup 1  Isup 2  Isup 3  Isup 4  Isup 5 | 15 (%20,8)  29 (%40,3)  10 (%13,9)  6 (%8,3)  12 (%16,7) |
| MR PIRADS, n (%)  Pirads 3  Pirads 4  Pirads 5 | 5 (%6,9)  28 (%38,9)  39 (%54,2) |

Histopatolojik değerlendirmede 72 hasta için toplamda 864 prostatik segmentin 478’inde tümör saptandı. Yine bu 864 segment için MpMRG’de 376 segmentte tümör saptanırken, 68Ga PSMA I&T-PET/BT’de de 376 segmentte tümör saptandı. Görüntüleme yöntemlerinin kombine olarak saptadığı tümörlü segment sayısı ise 506 idi. 68Ga PSMA I&T-PET/BT görüntülemesinde tümör saptanamayan bir hasta vardı.

Yapılan istatiksel analiz çalışmasında tümör lokalizasyonu saptama açısından MpMRG’nin duyarlılık, seçicilik, pozitif beklenen değer (PBD), negatif beklenen değer (NBD) ve toplam doğruluk oranları sırası ile %67,6; %86,3; %86; %68,2 ve %75,9 (p kappa 0.0001\* (0.525)) bulundu. 68Ga PSMA I&T-PET/BT için duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları sırası ile %63,6; %81,3; %81; %64,3 ve %71,5 (p kappa 0.0001\* (0.438)) olarak bulundu. Kombine görüntüleme yöntemi için ise duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranı %84,1; %73,1; %79,4; %78,8 ve %79,2 (p kappa 0.0001\* (0.576)) olarak hesaplandı (Tablo8).

**Tablo 8.** MpMRG, 68Ga PSMA I&T-PET/BT ve kombinasyon görüntülemelerinin tümör lokalizasyonu saptama açısından 12 segment prostat modeline göre tanısal oranları

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **MpMRG** | **68Ga PSMA I&T PET/BT** | **MpMRG + 68Ga PSMA PET/BT** |
| Duyarlılık % | 67,6 | 63,6 | 84,1 |
| Seçicilik % | 86,3 | 81,3 | 73,1 |
| PBD % | 86,0 | 81,0 | 79,4 |
| NBD % | 68,2 | 64,3 | 78,8 |
| Toplam Doğruluk % | 75,9 | 71,5 | 79,2 |
| P (kappa) | 0.0001\* (0.525) | 0.0001\* (0.438) | 0.0001\* (0.576) |

(PBD, pozitif beklenen değer; NBD, negatif beklenen değer; Kappa uyum katsayısı: <0, hiç uyuşma yok; 0.0-0.20,önemsiz uyuşma; 0.21-0.40, orta derecede uyuşma ; 0.41-0.60, çoğunlukla uyuşma; 0.61-0.80, önemli derecede uyuşma;0.81-1.00 neredeyse mükemmel uyuşma.)

Tümör bulunan segmentler ISUP derecelerine göre düşük derece, orta derece ve yüksek dereceli tümörler olarak ayrıldı. ISUP grade 1(düşük), grade 2-3(orta), grade 4-5(yüksek) olarak 3 ayrı gruba bölünen lezyonlar için ayrı ayrı duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları hesaplandı. Yine MpMRG analizinde pirads 3 ve 5 arası olan hastalar ile pirads 4 ve 5 bulunan hastalar için ayrı iki grup oluşturulup ISUP grade1, grade 2-3, grade 4-5 gruplarına göre ayrı ayrı duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları hesaplandı.

ISUP grade 1 için MpMRG(3-5)’in duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları sırası ile %66,2; %83,9; %71,4; %80,3 ve %77,2 (p kappa 0.0001\* (0.508)) bulundu. MpMRG(4-5)’in duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları sırası ile %65,6; %85; %71,4; %81,3 ve %78 (p kappa 0.0001\* (0.515)) bulundu. 68Ga PSMA I&T-PET/BT için duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları sırası ile %47,1; %83; %62,7; %72,1 ve %69,4 (p kappa 0.0001\* (0.316)) olarak bulundu. MpMRG(3-5)/68Ga PSMA I&T-PET kombine görüntüleme yöntemi için ise duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranı %80,9; %71,4; %63,2; %86 ve %75 (p kappa 0.0001\* (0.496)) olarak hesaplandı. MpMRG(4-5)/68Ga PSMA I&T-PET kombine görüntüleme yöntemi için ise duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranı %82; %72; %62,5; %87,5 ve %75,6 (p kappa 0.0001\* (0.596)) olarak hesaplandı.

ISUP grade 2-3 için MpMRG(3-5)’in duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları sırası ile %64,2; %86,8; %87; %63,8 ve %73,7 (p kappa 0.0001\* (0.486)) bulundu. MpMRG(4-5)’in duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları sırası ile %61,8; %88,3; %88,5; %61,4 ve %72,6 (p kappa 0.0001\* (0.469)) bulundu. 68Ga PSMA I&T-PET/BT için duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları sırası ile %62,4; %82,2; %82,8; %61,4 ve %70,7 (p kappa 0.0001\* (0.426)) olarak bulundu. MpMRG(3-5)/68Ga PSMA I&T-PET kombine görüntüleme yöntemi için ise duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranı %84,1; %73,6; %81,4; %77,1 ve %79,7 (p kappa 0.0001\* (0.581)) olarak hesaplandı. MpMRG(4-5)/68Ga PSMA I&T-PET kombine görüntüleme yöntemi için ise duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranı %83,1; %74,9; %82,8; %75,3 ve %79,8 (p kappa 0.0001\* (0.580)) olarak hesaplandı.

ISUP grade 4-5 grubunda PIRADS 3 MRG bulgusuna sahip hasta olmaması nedeniyle ISUP grade 4-5 için MpMRG(3-5) ve MpMRG(4-5) gruplarının duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları ile benzer bulundu. Bu değerler sırası ile %74,8; %88,3; %92; %66 ve %79,6 (p kappa 0.0001\* (0.587)) bulundu. ISUP grade 4-5 için 68Ga PSMA I&T-PET/BT için duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranları sırası ile %74,1; %76,6; %85,1; %62,2 ve %75 (p kappa 0.0001\* (0.482)) olarak bulundu. MpMRG(3-5)/68Ga PSMA I&T-PET ve MpMRG(4-5)/68Ga PSMA I&T-PET kombine görüntüleme yöntemi için de duyarlılık, seçicilik, PBD, NBD ve toplam doğruluk oranı ISUP grade 4-5 grubunda PIRADS 3 MRG bulgusuna sahip hasta olmaması nedeniyle benzer bulundu. Bu değerler sırası ile %85,6; %74; %85,6; %74 ve %81 (p kappa 0.0001\* (0.581)) olarak hesaplandı (Tablo 9).

Tablo . MpMRG(3-5), MpMRG(4-5), Ga68 PSMA I&T-PET/BT ve kombinasyon görüntülemelerinin tümör lokalizasyonunu saptama açısından 12 segment prostat modeline göre ISUP grade 1, grade 2-3 ve grade 4-5 için tanısal değerleri

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **MRG(3-5)** | **MRG(4-5)** | **PSMA PET** | **MRG(3-5)/ PSMA PET** | **MRG(4-5)/ PSMA PET** |
| ISUP grade 1  Duyarlılık %  Seçicilik %  PBD %  NBD %  Toplam Doğruluk%  P kappa | 66,2  83,9  71,4  80,3  77,2  0.0001\* (0.508) | 65,6  85  71,4  81,3  75,6  0.0001\* (0.515) | 47,1  83  67,2  72,1  69,4  0.0001\* (0.316) | 80,9  71,4  63,2  86  75  0.0001\* (0.496) | 82  72  62,5  87,5  75,6  0.0001\* (0.515) |
| ISUP grade 2-3  Duyarlılık %  Seçicilik %  PBD %  NBD %  Toplam Doğruluk%  P kappa | 64,2  86,8  87  63,8  73,7  0.0001\* (0.486) | 61,8  88,3  88,5  61,4  72,6  0.0001\* (0.469) | 62,4  82,2  82,8  61,4  70,7  0.0001\* (0.426) | 84,1  73,6  81,4  77,1  79,7  0.0001\* (0.581) | 83,1  74,9  82,8  75,3  79,8  0.0001\* (0.580) |
| ISUP grade 4-5  Duyarlılık %  Seçicilik %  PBD %  NBD %  Toplam Doğruluk%  P kappa | 74,8  83,3  92  66  79,6  0.0001\* (0.587) | 74,8  83,3  92  66  79,6  0.0001\* (0.587) | 74,1  76,6  85,1  62,2  75  0.0001\* (0.482) | 85,6  74  85,6  74  81  0.0001\* (0.581) | 85,6  74  85,6  74  81  0.0001\* (0.581) |

(PBD, pozitif beklenen değer; NBD, negatif beklenen değer; Kappa uyum katsayısı: <0, hiç uyuşma yok; 0.0-0.20,önemsiz uyuşma; 0.21-0.40, orta derecede uyuşma ; 0.41-0.60, çoğunlukla uyuşma; 0.61-0.80, önemli derecede uyuşma;0.81-1.00 neredeyse mükemmel uyuşma.)

Çalışmamızda PSMA PET görüntülemesindeki SUVmax değerleri ile sırasıyla ISUP grade, PİRADS, PSA ve 12 segmentteki toplam tümörlü segment (tümör hacmi) arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (r=0,541, p<0,001; r=0,467, p<0,001; r=0,554, p<0,001; r=0,335, p<0,004). ISUP grade ile sırasıyla PIRADS, PSA, toplam tümörlü segment arasında (r=0,400, p<0,001; r=0,428, p<0,001; r=0,317, p<0,007) pozitif yönlü korelasyon görüldü. Bunların dışında PSA ile sırasıyla PIRADS, toplam tümörlü segment( tümör hacmi ) arasında da (r=0,363, p<0,002; r=0,458, p<0,001) pozitif yönlü korelasyon görüldü.

Tablo . SUVmax, ISUP grade, Pirads, PSA, toplam tümörlü segment sayısı (TTSS), ve yaş arasındaki korelasyon analizi sonuçları

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | ISUP | PIRADS | PSA | TTSS | Yaş |
| SUVmax | r | **,541\*\*** | **,467\*\*** | **,554\*\*** | **,335\*\*** | ,110 |
| p | ,000 | ,000 | ,000 | ,004 | ,357 |
| ISUP | r | 1,000 | **,400\*\*** | **,428\*\*** | **,317\*\*** | ,102 |
| p |  | ,000 | ,000 | ,007 | ,393 |
| PIRADS | r |  | 1,000 | **,363\*\*** | **,279\*** | ,020 |
| p |  |  | ,002 | ,018 | ,865 |
| PSA | r |  |  | 1,000 | **,456\*\*** | ,221 |
| p |  |  |  | ,000 | ,062 |
| Toplam tümörlü segment sayısı | r |  |  |  | 1,000 | ,188 |
| p |  |  |  |  | ,113 |

(SUVmax, en yüksek standardize alım değeri; ISUP, uluslararası ürolojik patoloji grubu derecesi; Pirads, Prostate Imaging Reporting and Data System skoru; PSA, prostat spesifik antijen; TTSS, toplam tümörlü segment sayısı,p<0.05 istatiksel olarak anlamlı)

Değerlendirilen her segment için ortalama, SUVmax değeri 5,08 ± 4,7; median SUVmax değeri 3,4(1,28-33,1) olarak bulundu. SUVmax için kantitatif optimal standardize uptake değeri ROC eğrisi ile hesaplandı. ROC analizi sonucunda en uygun kesim noktası Youden Index değeri kullanılarak 6,37 hesaplandı.

Tablo . SUVmax için ROC eğrisi analizi sonucu bulunan kesim noktaları

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| SUVmax | Duyarlılık | Seçicilik | Youden Index |
| 5,3950 | %60,5 | %53,6 | 0,141 |
| 5,4500 | %58,8 | %54,7 | 0,135 |
| 5,6850 | %57,3 | %56,0 | 0,133 |
| 6,1150 | %56,5 | %58,0 | 0,145 |
| **6,3700\*** | **%56,1\*** | **%60,6\*** | **0,167\*** |
| 6,3900 | %54,6 | %61,9 | 0,165 |
| 6,6000 | %52,9 | %63,0 | 0,159 |

(SUVmax, en yüksek standardize alım değeri; **\*** Youden Index için vurgulanan sonuçlar)

# 6.TARTIŞMA

Prostat kanseri (PKa) erkeklerde en sık görülen ikinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin beşinci önde gelen nedenidir. Bu sebeple hastalığın tanısı, evrelemesi ve tedavisi önemlidir[1]. Prostat kanserinin erken evrelerde tanı alması tedavi ve kür şansını artırmaktadır. Tanı sonrası yapılacak evreleme ile hastanın prognozu saptanıp, hastaya uygun tedavi seçenekleri belirlenir. Bu nedenle evreleme için kullanılan görüntüleme yöntemleri önem arz etmektedir[5].

Kesin tanısı histopatolojik olarak konulan prostat kanserinde biyopsi kararını vermede parmakla rektal muayene ve prostat spesifik antijen önemli bir yer tutmaktadır. Prostat kanseri tanısından sonra uygun bir evreleme, doğru ve etkin tedavi almak için oldukça önemlidir. Prostat kanseri evrelemesi için uluslararası literatürde D’Amico risk sınıflaması önerilmektedir. Bu sınıflamada PSA, Gleason skoru ve klinik T evresi göz önünde bulundurularak risk grupları ve tedavi seçenekleri ortaya konur [5].

Son yıllarda prostat kanserinin tanısında ve özellikle aktif izlem hastalarında tekrarlayan TRUS-Bx’ler yerine invaziv olmayan tekniklerin kullanılması gündeme gelmiştir. Ancak bunun gerçekleşebilmesi için görüntüleme yöntemlerinin yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahip olması gerekmektedir. Teknolojik gelişmelerle birlikte Multiparametrik MRG (MpMRG) önemli bir noktaya gelmiştir. MpMRG yalnızca prostat kanseri tanısı alanlarda değil; prostat kanseri şüphesi olanlarda da lezyonu saptayıp, karakterize edebilmekte. Ayrıca bu hastaların risk sınıfının belirlenip tedavisinin planlaması açısından katkı sağlamakta.[6, 7]

Yapılan çalışmalarda klinik anlamlı prostat kanserini saptamada MpMRG ile ilgili yapılmış iyi diagnostik sonuçlar veren çalışmalar mevcut olsa da düşük pozitif prediktif değerler veren bulgular olması nedeni ile yeni yöntemler araştırılmıştır[8]. MpMRG görüntülemesi ile birlikte farklı görüntüleme yöntemlerinin kullanılması MpMRG’de gözden kaçan özellikle orta dereceli PKa (ISUP grade2-3) tespitini artırabilir. Bu durum PKa taramasını daha da iyileştirebilir, tedavi seçimine yardımcı olabilir ve hastalığın daha kolay kontrol altına alınmasına katkı sağlayabilir[149]. Nispeten yeni bir tetkik olan Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PSMA PET/BT) PKa evrelemesinde, tedavi planlamasında, nüks şüphesi durumlarında ya da biyokimyasal nüks durumlarında, tedavi sonrası izlemde, tümör lokalizasyonunu belirlemede MpMRG’ye alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır[9].

Prostat üzerinde tümör lokalizasyonun saptanması; özellikle apikal, anterior ve küçük lezyonların tespit edilmesi ve bunlara hedefli biyopsi yapılması açısından önem arz etmektedir. Bunun dışında uygulanacak fokal tedaviler için ayrıca prostattaki lezyonun yerine ve yoğunluğuna göre kişiye özgü agresif olarak verilen radyoterapi için önem arz etmektedir[150, 151].

Çalışmamıza radikal prostatektomi öncesi MpMRG ve Ga68 PSMA I&T-PET/BT görüntülemesi yapılan 72 hasta dahil edildi. Prostat adenokarsinomlarında lezyonların lokalizasyonunun belirlenmesinde MpMRG ve Ga68 PSMA I&T-PET/BT yöntemleri 12 segment prostat modeline göre prognostik faktörler eşliğinde karşılaştırıldı.

Scheltema ve arkadaşlarının preoperatif MpMRG ve PSMA-PET/BT çekilen 56 hasta ile yaptıkları çalışmada prostat 12 segment modeline göre bölünmüş ve bu iki görüntüleme yönteminin intermediate-grade prostat kanseri saptama dereceleri karşılaştırılmış. 648 segmentin değerlendirildiği çalışmada histopatolojik tanı altın standart olarak kabul edilmiş. ISUP grade 2-3 olan segmentler için PSMA-PET/BT duyarlılığı %88, MpMRG duyarlılığı %68, kombine PSMA-PET ve MpMRG duyarlılığı ise %94 bulunmuş. ISUP grade 1 olan segmentler için ise PSMA-PET duyarlılığı %18, MpMRG duyarlılığı %10, kombine PSMA-PET/BT ve MpMRG duyarlılığı ise % 26 olarak bulunmuş[152]. Bu çalışmada düşük ISUP grade tümöral lezyonların görüntüleme yöntemleri ile saptanma oranları düşük iken çalışmamızda  daha  yüksek tanısal oranlar elde edilmiştir. Yine çalışmamıza benzer şekilde 12 segment prostat modeli kullanılmış ve bezer şekilde kombine görüntüleme yönteminde duyarlılık oranı artmıştır. Radikal Prostatektomi öncesi MpMRG ile birlikte PSMA-PET/BT çekilmesinin hem metastaz taraması açısından hem de lezyon yerinin saptanması açısından faydalı olabileceği düşünülebilir.

Giesel ve arkadaşlarının primer radyoterapi verilmesi planlanan 10 yüksek riskli prostat kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmada, radyoterapi verilmeden önce çekilen MpMRG ve PSMA-PET/BT görüntülemeleri karşılaştırılmış. Histolojik tanının altın standart kabul edildiği çalışmada, her iki görüntüleme yönteminde de belirtilen esas tümöral alanın iğne biyopsisinde en yüksek Gleason skoruna sahip olan alan olduğu gösterilmiş. Görüntülemelerde tümöral alan saptanan segmentler incelendiğinde MpMRG'de gösterilen alanların %63,5’i PSMA PET/BT'de de aynı şekilde bulunurken, PSMA PET/BT’de gösterilen alanların %80,2’si de MpMRG'de bulunmuştur. MpMRG'de tümöral alan olarak gösterilen bölümlerin sadece %11'i PSMA PET/BT’de hiç tanımlanamamıştır ve PSMA PET/BT sonuçlarının yaklaşık %3'ü MpMRG'de karşılık bulamamıştır. Bu sonuçlara göre MpMRG’nin tümoral lezyonu saptama oranının PSMA-PET/BT’ye göre daha yüksek olduğu ancak PSMA-PET/BT’nin klinik önemsiz kanseri göstermemesi açısından daha yararlı olduğu fikri çıkarılabilir[153].

Bölgesel prostat kanseri bulunan hastalar üzerinde Berger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MpMRG ve PSMA-PET/BT bölgesel lenf nodu ve indeks lezyon (tümör hacmi en fazla olan lezyon) saptama açısından karşılaştırılmış. Radikal Prostatektomi geçiren 50 hastanın histopatolojisi altın standart olarak alınmış; prostat spesmeni transvers(apeks, orta, baz), saggital(sağ, sol, merkez) ve koronal(anterior, posterior) olarak bölünerek toplamda 50 hasta için muhtemel 400 lokalizasyon belirlenmiş. 3 modalite için toplamda 84 potansiyel lezyon tanımlanmış ve bu lezyonlardan 81’i histopatolojik ile doğrulanmış. Histopatoloji ile doğrulanan 50 indeks lezyonun tamamı PSMA-PET/BT ile gösterilirken 47 lezyon MpMRG ile doğrulanmış. Histopatolojik olarak tanımlanan 31 sekonder lezyonun 29’u PSMA-PET/BT’de 16’sı MpMRG’de saptanmış. İndeks lezyon lokalizasyon duyarlılığı PSMA-PET/BT için MpMRG’ye göre daha iyi olduğu belirtilmiş (81.1% [95% CI 0.76–0.86] vs. 64.8% [95% CI 0.59–0.71], McNemar’s test p < 0.001). Hem PSMA-PET/BT için hem de MpMRG için yüksek seçicilik değerleri gösterilmiş[154]. Bu çalışmada olduğu gibi görüntüleme yöntemlerinin PKa’yı saptamasında lezyona dayalı bir yaklaşım mümkün olsa da, PKa'nın multifokal doğası (çoklu düşük hacimli ve düşük dereceli lezyonlar) göz önüne alındığında, MpMRG ve PSMA'nın klinik olarak anlamlı segmentleri tespit etme yeteneğini değerlendirmenin daha anlamlı olacağını düşündük.

Radikal prostatektomi öncesi evreleme amacı ile preoperatif 68Ga PSMA PET/MRG ve MpMRG çekilen 64 hastanın incelendiği Coşar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada prostat anatomik olarak sağ/sol anterior ve sağ/sol posterior olmak üzere 4 parçaya bölünerek incelenmiş. PSMA PET/MRG suv tutulumları ve MpMRG’deki lezyon uzanımları histopatolojik olarak saptanan indeks tümör için olarak ayrı ayrı eşleştirilmiş. MpMRG ve 68 Ga-PSMA PET/MRG'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri, ve doğruluğu sırası ile %55,7, %91,8, %80,6, %77,2, %78,1; %60,8, %94,3, %86,8 %79,8, %83,5 olarak gösterilmiştir. 68Ga-PSMA PET/MRG, MpMRG ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış (P = .464). Kombine görüntüleme, MpMRG ve 68 Ga-PSMA PET/MRG ile karşılaştırıldığında (EAA'daki değişim: 0.084 ve 0.046, P < .001 ve P = .028) ise kombine görüntülemenin MpMRG ve 68 Ga-PSMA PET/MRG’ye göre anlamlı olarak daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiş. Çalışmamızla benzer şekilde farklı iki görüntüleme yönteminin birlikte kullanımında tanısal doğruluğun önemli ölçüde arttığı belirtilmiş[155].

Çelen ve arkadaşlarının laparoskopik RP öncesi hem MpMRG hem de 68Ga-PSMA I&T PET/BT'si olan ardışık 30 PKa hastasını prospektif olarak araştırdığı çalışmada; seminal vezikül invazyonu (SVI), lenf nodu metastazı (LNM), mesane boynu invazyonu (MBI) ve ekstrakapsüler yayılım (EKY) ayrı ayrı araştırılmış. MpMRG ve 68Ga PSMA I&T-PET/BT'nin tanısal performansları histopatolojik sonuçlar kullanılarak değerlendirilmiş. MpMRG’nin, EKY ve SVI'yı değerlendirmek için üstün özgüllüğe, duyarlılığa ve doğruluğa sahip olduğu gösterilirken. Her iki görüntüleme yönteminin MBI'yi belirlemek için benzer özgüllüğe, duyarlılığa ve doğruluğa sahip olduğu görülmüş. Ancak her iki görüntüleme yönteminin de histopatolojide LNM için düşük tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiş[148]. Kapsül, seminal vezikül ya da lenf nodu invazyonu çalışmamızda değerlendirilmemiştir ancak, PSMA PET ve MpMRG tetkiklerinin intraprostatik lezyonu bulmasının yanı sıra evreleme yönünden bilgi verdiğine ayrıca tedavi seçeneğinin belirlenmesi açısından da faydalı olduğuna değinmek istedik.

Kalapara ve arkadaşlarının 2015 ve 2018 yılları arasında RP yapılan 205 hastayı inceledikleri çalışmada prostatektomi spesmeni verileri baz alınarak 68Ga PSMA PET/BT ve MpMRG görüntüleme yöntemlerinin tümörü saptama ve tümör yerini belirleyebilme oranları karşılaştırılmış. Çalışmada radikal prostatektomi spesmenindeki en yüksek ISUP derecesine sahip olan odak indeks tümör olarak tanımlanmış. Bunun yanında prostatektomi spesmenindeki ISUP derecesi 3-5 olan odaklar ise klinik anlamlı kanser olarak tanımlanmış. Yapılan analiz sonucunda 205 hasta içinde 133 klinik anlamlı kanser saptanmış. İntraprostatik herhangi bir tümörün saptanması açısından 68Ga PSMA PET/BT ve MpMRG görüntüleme yöntemleri arasında anlamlı fark bulunmamış (94% vs 95%, p>0.9). Yine indeks tümör saptanması açısından(91% vs 89%, p=0.47) ve klinik anlamlı indeks tümör saptanması açısından (96% vs 91%, p=0.15), 68Ga PSMA PET/BT ve MpMRG görüntüleme yöntemleri arasında anlamlı fark bulunmamış. Bu çalışmaya göre Ga68 PSMA PET/BT ve MpMRG intraprostatik lezyonun saptanması açısından karşılaştırılabilir tanısal oranlara sahiptirler. Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde PSMA PET/BT ve MpMRG görüntüleme yötemleri intraprostatik lezyonu saptama açısından karşılaştırılabilir tanısal doğruluk oranlarına sahipti. [156]

Çalışmamızda  elde edilen bulgularla  ve literatürdeki çalışmalardan edinilen bilgilerle birbirine yakın tanısal oranlara sahip olmaları  nedeni ile tıpkı MpMRG gibi  68Ga PSMA I&T-PET /BT ile de prostat biyopsisi gerekliliğinin işlem öncesi  ön görülebileceği ve gereksiz prostat biyopsisinden kaçınılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak pratikte kullanımı için MpMRG’daki PIRADS skorlama sistemi benzeri bir skorlama sistemine ihtiyaç vardır.

İntraprostatik malign lezyonların tanımlanmasında bu iki yöntem de benzer sonuçlar vermektedir ve birlikte uygulandığında daha iyi tanısal sonuçlar elde edilmiştir. Kombine görüntüleme yapılmasının maliyet etkinliği ve klinik önemsiz kanser teşhisi açısından, ayrıca PSMA-PET/BT’nin prostat biyopsisindeki etkinliği açısından daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

MpMRG, 68Ga PSMA I&T-PET /BT görüntüleme yöntemlerinin birlikte daha yüksek tanısal doğruluk oranlarına sahip olması sebebi ile  PKa evrelemesinde, tedavi planlamasında, nüks şüphesi durumlarında ve tedavi sonrası izlemde faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak Ga68 PSMA I&T-PET/BT’nin ve kombine Ga-68 PSMA I&T-PET/BT, MpMRG görüntülemelerinin kullanılmasının uluslarası üroloji topluluklarınca kabul görüp, önerilip, ortak kılavuzlarda yer alabilmesi için yüksek hasta sayısı ile gerçekleştirilecek prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıdır. Bunun dışında çok odaklı bir kanser türü olan prostat kanserinin histopatolojisinde görüntüleme yöntemleri ile görülemeyecek küçüklükte olan tümöral odakların tespiti MRG ve PSMA PET görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluk oranlarını düşürmüştür. Çalışmamız MpMRG ve 68Ga PSMA I&T-PET/BT’nin tarama yeteneklerini değil PKa histolojisi içeren segmentleri ayırt edip edemediğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Bu görüntüleme yöntemlerinin taramada  herhangi bir klinik  rolü olup olmadığını  belirlemek  için prevelansın düşük olduğu ileriye dönük bir kohort çalışmasında ayrıca değerlendirilmelidir.

# 7.SONUÇ

Üroloji kliniklerinde sık olarak karşımıza çıkan prostat kanseri, ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle prostat kanserinin tanı, evreleme, tarama ve tedavisinde kullanılan yöntemler dışında yeni yöntemler araştırılmaktadır. Son dönemde yapılan araştırmalarda Ga-68 PSMA PET/BT’nin PKa tanısında ve evrelendirilmesinde yüksek tanısal doğruluğa sahip olması nedeni ile kullanılabileceği görüşü hakimdir.

Çalışmamızdaki bulgular ışığında prostat kanserinin lokalizasyonunu belirlemede Ga68 PSMA I&T-PET/BT ve MpMRG karşılaştırılabilir tanısal doğruluğa sahiptirler lakin Ga68 PSMA I&T-PET/BT için skorlama sistemi olmaması ve SUVmax değerinin tanısal bir kesim noktası olmaması üzerinde daha çok araştırma yapılması gereken konulardır. Bunun yanında Ga68 PSMA I&T-PET/BT ve MpMRG’nin birlikte kullanılması ile intraprostatik tümöral lezyonun yüksek tanısal değerler ile saptanabileceği görülmüştür.

Isup grade, Pirads skoru, toplam tümörlü segment sayısı, PSA ve SUVmax değerleri için her birinin bir biri ile anlamlı derecede pozitif korelasyon içinde olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak Ga68 PSMA I&T-PET/BT ve MpMRG görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması yüksek duyarlılık, NBD ve toplam doğruluk oranlarına sahiptir. Ancak tetkik maliyetlerinin fazla olması önemli bir dezavantaj olup bu tetkiklerin rutin kombine kullanımını kısıtlamaktadır. İleride daha fazla vaka sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalar literatüre önemli katkıda bulunacaktır.

# KAYNAKLAR

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.* CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.

2. Mostofi, F., I.A. Sesterhenn, and C.C.J. Davis Jr, *Prostatic carcinoma: problems in the interpretation of prostatic biopsies.* Human pathology, 1992. **23**(3): p. 223-241.

3. Türkbey, B., et al., *MRI of localized prostate cancer: coming of age in the PSA era.* Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey), 2012. **18**(1): p. 34.

4. Bell, K.J., et al., *Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies.* International journal of cancer, 2015. **137**(7): p. 1749-1757.

5. Chou, R. and M.L. LeFevre, *Prostate cancer screening—the evidence, the recommendations, and the clinical implications.* Jama, 2011. **306**(24): p. 2721-2722.

6. Röthke, M., et al., *PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate.* Rofo, 2013. **185**(3): p. 253-261.

7. Demirel, H.C. and J.W. Davis, *Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions.* Turkish Journal of Urology, 2018. **44**(2): p. 93.

8. Scheltema, M.J., et al., *Diagnostic accuracy of 68Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron-emission tomography (PET) and multiparametric (mp) MRI to detect intermediate-grade intra-prostatic prostate cancer using whole-mount pathology: impact of the addition of 68Ga-PSMA PET to mpMRI.* BJU international, 2019. **124**(S1): p. 42-49.

9. Maurer, T., et al., *Current use of PSMA–PET in prostate cancer management.* Nature Reviews Urology, 2016. **13**(4): p. 226-235.

10. Hayward, S.W. and G.R. Cunha, *The prostate: development and physiology.* Radiologic Clinics of North America, 2000. **38**(1): p. 1-14.

11. Balbay, M.D., *Prostat*. 2008: Güneş.

12. Anafarta, K., M. Baykara, and C. Baydinç, *Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı.* Temel Üroloji, 1998. **4**: p. 1-2.

13. Dülgeroğlu, Y., *Prostat kanseri, bengin prostat hiperplazisi ve kronik prostatitli hastalarda bazı mikrorna’ların dolaşımdaki düzeylerinin araştırılması.* 2019.

14. Smith, J.A., et al., *Hinman's Atlas of Urologic Surgery Revised Reprint*. 2019: Elsevier Health Sciences.

15. Wein, A.J., et al., *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set*. 2011: Elsevier Health Sciences.

16. Netter, F.H., *Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference. com Access with full downloadable image Bank*. 2014: Elsevier health sciences.

17. Nehikhare, O., et al., *Anatomy, physiology and pathology of the large prostate*, in *The big prostate*. 2018, Springer. p. 1-10.

18. Selman, S.H., *The McNeal prostate: a review.* Urology, 2011. **78**(6): p. 1224-1228.

19. John, H.A. and J.H. Guyton, *Textbook of medical physiology.* Saunders, Mississippi, 2013.

20. Platz, E.A., et al., *Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals.* J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(24): p. 2009-17.

21. Center, M.M., et al., *International variation in prostate cancer incidence and mortality rates.* European urology, 2012. **61**(6): p. 1079-1092.

22. Stewart, R.W., et al. *Screening for prostate cancer*. in *Seminars in Oncology*. 2017. Elsevier.

23. Mottet, N., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent.* European urology, 2021. **79**(2): p. 243-262.

24. Lynch, H.T., et al., *Screening for familial and hereditary prostate cancer.* International journal of cancer, 2016. **138**(11): p. 2579-2591.

25. Ewing, C.M., et al., *Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk.* New England Journal of Medicine, 2012. **366**(2): p. 141-149.

26. Thompson, J., et al., *Androgen receptor mutations in high-grade prostate cancer before hormonal therapy.* Laboratory Investigation, 2003. **83**(12): p. 1709-1713.

27. Balic, I., et al., *Androgen receptor length polymorphism associated with prostate cancer risk in Hispanic men.* The Journal of urology, 2002. **168**(5): p. 2245-2248.

28. Taplin, M.-E., et al., *Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663.* Journal of clinical oncology, 2003. **21**(14): p. 2673-2678.

29. Leav, I., et al., *Biochemical alterations in sex hormone-induced hyperplasia and dysplasia of the dorsolateral prostates of Noble rats.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1988. **80**(13): p. 1045-1053.

30. Roddam, A.W., et al., *Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies.* Annals of internal medicine, 2008. **149**(7): p. 461-471.

31. Sutcliffe, S., et al., *Sexually transmitted infections and prostatic inflammation/cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration.* The Journal of urology, 2006. **175**(5): p. 1937-1942.

32. Dennis, L.K., C.F. Lynch, and J.C. Torner, *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer.* Urology, 2002. **60**(1): p. 78-83.

33. Brawley, O.W., *Trends in prostate cancer in the United States.* J Natl Cancer Inst Monogr, 2012. **2012**(45): p. 152-6.

34. Saitoh, H., et al., *Metastatic patterns of prostatic cancer: correlation between sites and number of organs involved.* Cancer, 1984. **54**(12): p. 3078-3084.

35. Al-Mamgani, A., *The Dynamics of Dose Escalation of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer.* 2010.

36. Sutcliffe, P., et al., *A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression.* Health Technology Assessment (Winchester, England), 2013. **17**(42): p. 1.

37. Catalona, W., *Management of prostate cancer.* N Engl J Med, 1994. **331**: p. 996-1004.

38. Vis, A.N., et al., *Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial screening test at low PSA (0.0–3.9 ng/ml).* The Prostate, 2001. **47**(4): p. 252-261.

39. Ayyıldız, S.N. and A. Ayyıldız, *PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer.* Turkish journal of urology, 2014. **40**(2): p. 82.

40. Wang, M., et al., *Purification of a human prostate specific antigen.* Investigative urology, 1979. **17**(2): p. 159-163.

41. Günay, L.M., S. Yazıcı, and H. Özen, *PSA nereden geldi nereye gidiyor?* Üroonkoloji Derneği Yönetim Kurulu: p. 5.

42. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter.* N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2239-46.

43. Dong, F., et al., *Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice.* The Journal of urology, 2008. **180**(1): p. 150-154.

44. Catalona, W.J., D.S. Smith, and D.K. Ornstein, *Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements.* Jama, 1997. **277**(18): p. 1452-1455.

45. Oesterling, J.E., et al., *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges.* Jama, 1993. **270**(7): p. 860-864.

46. Carter, H.B., et al., *Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability.* Journal of the National Cancer Institute, 2006. **98**(21): p. 1521-1527.

47. Yakupoğlu, Y.K., Y. Bostancı, and E. Özden, *Prostat kanserinde PSA dışı tümör belirteçleri.* Üroonkoloji Bülteni, 2012. **11**(2): p. 96-102.

48. Hodge, K.K., et al., *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.* The Journal of urology, 1989. **142**(1): p. 71-74.

49. Eichler, K., et al., *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review.* The Journal of urology, 2006. **175**(5): p. 1605-1612.

50. Streicher, J., et al., *A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques.* Therapeutic Advances in Urology, 2019. **11**: p. 1756287219870074.

51. Eskiçorapçı, S., *Prostat biyopsisi: 2008 yılında neredeyiz?*

52. You, M.-W., et al., *The characteristics and spatial distributions of initially missed and rebiopsy-detected prostate cancers.* Ultrasonography, 2016. **35**(3): p. 226.

53. Hu, X., et al., *MRI-targeted biopsy versus standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Abdominal Radiology, 2020. **45**(10): p. 3283-3292.

54. Kasivisvanathan, V., et al., *MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis.* New England Journal of Medicine, 2018. **378**(19): p. 1767-1777.

55. Fırat, E., *Prostat kanseri tanısında mr-us füzyon görüntüleme kılavuzluğunda yapılan hedefli prostat biyopsisinin etkinliği.* 2018.

56. Soloway, M.S. and C. Obek, *Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy.* J Urol, 2000. **163**(1): p. 172-3.

57. Culkin, D.J., et al., *Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper.* The Journal of Urology, 2014. **192**(4): p. 1026-1034.

58. Wolf, J.S., et al., *Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis.* The Journal of urology, 2008. **179**(4): p. 1379-1390.

59. Al-Ahmadie, H.A., et al., *Anterior-predominant prostatic tumors: zone of origin and pathologic outcomes at radical prostatectomy.* Am J Surg Pathol, 2008. **32**(2): p. 229-35.

60. Ohori, M., et al., *The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer.* Am J Surg Pathol, 1993. **17**(12): p. 1252-61.

61. Magi-Galluzzi, C., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease.* Mod Pathol, 2011. **24**(1): p. 26-38.

62. Gandaglia, G., et al., *Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis.* Prostate, 2014. **74**(2): p. 210-6.

63. Harvei, S., et al., *Is prostatic intraepithelial neoplasia in the transition/central zone a true precursor of cancer? A long-term study in Norway.* British journal of cancer, 1998. **78**: p. 46-9.

64. Girasole, C.R., et al., *Significance of Atypical and Suspicious Small Acinar Proliferations, and High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostate Biopsy: Implications for Cancer Detection and Biopsy Strategy.* The Journal of Urology, 2006. **175**(3): p. 929-933.

65. DeMarzo, A.M., et al., *Pathological and molecular aspects of prostate cancer.* Lancet, 2003. **361**(9361): p. 955-64.

66. Phillips, J.L. and A.A. Sinha, *Patterns, art, and context: Donald Floyd Gleason and the development of the Gleason grading system.* Urology, 2009. **74**(3): p. 497-503.

67. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma.* The American journal of surgical pathology, 2005. **29**(9): p. 1228-1242.

68. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma.* The American journal of surgical pathology, 2016. **40**(2): p. 244-252.

69. Stevens, D.J. and P. Sooriakumaran, *Oligometastatic prostate cancer.* Current Treatment Options in Oncology, 2016. **17**(12): p. 1-8.

70. Mohler, J.L., et al., *Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology.* Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2019. **17**(5): p. 479-505.

71. Epstein, J.I., et al., *A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score.* European urology, 2016. **69**(3): p. 428-435.

72. Dunnick, R., C. Sandler, and J. Newhouse, *Textbook of uroradiology*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.

73. Ukimura, O., K. Faber, and I.S. Gill, *Intraprostatic targeting.* Current opinion in urology, 2012. **22**(2): p. 97-103.

74. Hricak, H., et al., *Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective.* Radiology, 2007. **243**(1): p. 28-53.

75. Venkitaraman, R., et al., *Whole‐body magnetic resonance imaging in the detection of skeletal metastases in patients with prostate cancer.* Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology, 2009. **53**(3): p. 241-247.

76. Vinjamoori, A.H., et al., *Atypical metastases from prostate cancer: 10-year experience at a single institution.* American journal of roentgenology, 2012. **199**(2): p. 367-372.

77. Kuligowska, E., et al., *Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers.* Radiology, 2001. **220**(3): p. 757-764.

78. Uysal, A. and M. Özmen, *Prostat Kanseri Tanı ve Yönetiminde Dinamik Kontrastlı MRG.* Türk Radyoloji Seminerleri, 2017. **5**(3): p. 402-411.

79. Bomers, J.G. and J.O. Barentsz, *Standardization of multiparametric prostate MR imaging using PI-RADS.* BioMed research international, 2014. **2014**.

80. Pinto, F., et al., *Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives.* Urologia internationalis, 2011. **86**(4): p. 373-382.

81. Villeirs, G.M., et al., *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.* Eur J Radiol, 2011. **77**(2): p. 340-5.

82. Hambrock, T., et al., *Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen.* The Journal of urology, 2010. **183**(2): p. 520-528.

83. Argun, Ö.B., C. Öbek, and A.R. Kural, *Magnetic Resonance-Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy.* Uroonkoloji Buelteni= Bulletin of Urooncology, 2016. **15**(2): p. 76.

84. Barentsz, J.O., et al., *ESUR prostate MR guidelines 2012.* European radiology, 2012. **22**(4): p. 746-757.

85. Weinreb, J.C., et al., *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2.* Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 16-40.

86. Barrett, T., B. Turkbey, and P.L. Choyke, *PI-RADS version 2: what you need to know.* Clinical radiology, 2015. **70**(11): p. 1165-1176.

87. Silver, D.A., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues.* Clinical cancer research, 1997. **3**(1): p. 81-85.

88. Roobol, M.J., A. Haese, and A. Bjartell, *Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine.* Acta oncologica, 2011. **50**(sup1): p. 85-89.

89. Eder, M., et al., *Preclinical evaluation of a bispecific low‐molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer.* The Prostate, 2014. **74**(6): p. 659-668.

90. Murphy, G.P., et al., *Comparison of prostate specific antigen, prostate specific membrane antigen, and LNCaP‐based enzyme‐linked immunosorbent assays in prostatic cancer patients and patients with benign prostatic enlargement.* The Prostate, 1995. **26**(3): p. 164-168.

91. Hupe, M.C., et al., *Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis.* Frontiers in oncology, 2018. **8**: p. 623.

92. Beckett, M.L., et al., *Prostate-specific membrane antigen levels in sera from healthy men and patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer.* Clinical cancer research, 1999. **5**(12): p. 4034-4040.

93. Wright Jr, G.L., et al. *Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues*. in *urologic oncology: seminars and original investigations*. 1995. Elsevier.

94. Emmett, L., et al., *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): p. 52-60.

95. Banerjee, S.R., et al., *68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer.* Journal of medicinal chemistry, 2010. **53**(14): p. 5333-5341.

96. Fendler, W.P., 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): p. 1014-1024.

97. Eder, M., et al., *68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging.* Bioconjug Chem, 2012. **23**(4): p. 688-97.

98. Afshar-Oromieh, A., 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.* J Nucl Med, 2015. **56**(11): p. 1697-705.

99. Herrmann, K., et al., *Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy.* J Nucl Med, 2015. **56**(6): p. 855-61.

100. Loeb, S. and H.B. Carter, *Early detection, diagnosis, and staging of prostate cancer.* Campbell-Walsh Urology, 2012. **10**: p. 2763-70.

101. Buyyounouski, M.K., et al., *Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.* CA Cancer J Clin, 2017. **67**(3): p. 245-253.

102. Eskicorapci, S.Y., et al., *Validation of 2001 Partin tables in Turkey: a multicenter study.* European urology, 2005. **47**(2): p. 185-189.

103. Bill-Axelson, A., et al., *Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer—29-year follow-up.* New England Journal of Medicine, 2018. **379**(24): p. 2319-2329.

104. Walz, J., et al., *A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(24): p. 3576-81.

105. Yaxley, J.W., 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): p. 1057-1066.

106. Allan, C. and D. Ilic, *Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review.* Urologia internationalis, 2016. **96**(4): p. 373-378.

107. Coughlin, G.D., et al., *Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study.* The Lancet Oncology, 2018. **19**(8): p. 1051-1060.

108. Bianco Jr, F.J., P.T. Scardino, and J.A. Eastham, *Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”).* Urology, 2005. **66**(5): p. 83-94.

109. Ramsay, C., et al., *Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer.* Health Technology Assessment (Winchester, England), 2012. **16**(41): p. 1.

110. Patel, V.R., et al., *Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy.* European urology, 2011. **59**(5): p. 702-707.

111. Bagshaw, M.A., I.D. Kaplan, and R.C. Cox, *Radiation therapy for localized disease.* Cancer, 1993. **71**(S3): p. 939-952.

112. Peeters, S., et al., *Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy.* J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 1990-1996.

113. Fraass, B.A., et al., *A computer-controlled conformal radiotherapy system I: Overview.* International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1995. **33**(5): p. 1139-1157.

114. Leibel, S.A., et al., *Three-dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: interim report of a phase 1 dose-escalation study.* The Journal of urology, 1994. **152**(5): p. 1792-1798.

115. Zelefsky, M.J., et al., *Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer.* International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2008. **70**(4): p. 1124-1129.

116. Zelefsky, M.J., et al., *Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer.* The Journal of urology, 2006. **176**(4): p. 1415-1419.

117. Ling, C.C., E. Yorke, and Z. Fuks, *From IMRT to IGRT: frontierland or neverland?* Radiotherapy and oncology, 2006. **78**(2): p. 119-122.

118. Heemsbergen, W.D., et al., *Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival.* Radiotherapy and Oncology, 2014. **110**(1): p. 104-109.

119. Welty, C.J., M.R. Cooperberg, and P.R. Carroll, *Meaningful End Points and Outcomes in Men on Active Surveillance for Early–Stage Prostate Cancer.* Current opinion in urology, 2014. **24**(3): p. 288.

120. Thomsen, F.B., et al., *Active surveillance for clinically localized prostate cancer––A systematic review.* Journal of surgical oncology, 2014. **109**(8): p. 830-835.

121. Dall'Era, M.A., et al., *Active surveillance for early‐stage prostate cancer: review of the current literature.* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2008. **112**(8): p. 1650-1659.

122. Bill-Axelson, A., et al., *Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer.* New England Journal of Medicine, 2014. **370**(10): p. 932-942.

123. Davis, B.J., et al., *American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy.* Brachytherapy, 2012. **11**(1): p. 6-19.

124. Machtens, S., et al., *Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer.* World journal of urology, 2006. **24**(3): p. 289-295.

125. Hauswald, H., et al., *High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results.* International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2016. **94**(4): p. 667-674.

126. van der Poel, H.G., et al., *Reply to Massimo Valerio, Mark Emberton, and Hashim U. Ahmed's Letter to the Editor re: Henk G. van der Poel, Roderick CN van den Bergh, Erik Briers, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. Eur Urol 2018; 74: 84-91.* European Urology, 2019. **75**(2): p. E23-E24.

127. Aus, G., *Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer–a review.* European urology, 2006. **50**(5): p. 927-934.

128. Ramsay, C.R., et al., *Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation.* Health Technology Assessment (Winchester, England), 2015. **19**(49): p. 1.

129. Ahmed, H.U., et al., *Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer?* Nature clinical practice Oncology, 2007. **4**(11): p. 632-642.

130. Crawford, E.D., et al., *Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer.* Oncology, 2007. **21**(1): p. 27-27.

131. Fallon, B. and R.D. Williams, *Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma.* Urologic Clinics of North America, 1990. **17**(4): p. 853-866.

132. Şahin, H. and H. Deliktaş, *Yüksek Risk Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Lenfadenektomi: Cerrahi Teknik, Fonksiyonel ve Onkolojik Sonuçlar.* Bulletin of Urooncology, 2015. **14**: p. 113-119.

133. Sanda, M.G., et al., *Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options.* J Urol, 2018. **199**(3): p. 683-690.

134. Pisansky, T.M., et al., *Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: ASTRO/AUA guideline amendment 2018-2019.* The Journal of urology, 2019. **202**(3): p. 533-538.

135. Hasan Soydan, D. and K. Baykal, *Metastatik prostat kanserinin tedavisinde hormonal tedavinin bugünü ve geleceği.* Üroonkoloji Derneği Yönetim Kurulu: p. 76.

136. Desmond, A., A. Arnold, and K. Hastie, *Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia technique, results and implications.* British journal of urology, 1988. **61**(2): p. 143-145.

137. Maatman, T.J., M.K. Gupta, and J.E. Montie, *Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate.* The Journal of urology, 1985. **133**(4): p. 620-621.

138. Farrugia, D., et al., *Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone‐releasing hormone analogues and orchidectomy.* BJU international, 2000. **85**(9): p. 1069-1073.

139. Pagliarulo, V., et al., *Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer.* European urology, 2012. **61**(1): p. 11-25.

140. Armstrong, A.J., et al., *ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(32): p. 2974.

141. Fizazi, K., et al., *Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer.* New England Journal of Medicine, 2017. **377**(4): p. 352-360.

142. Fizazi, K., et al., *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study.* The lancet oncology, 2012. **13**(10): p. 983-992.

143. Fizazi, K., et al., *Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial.* The lancet oncology, 2014. **15**(10): p. 1147-1156.

144. Daskivich, T.J. and W.K. Oh, *Recent progress in hormonal therapy for advanced prostate cancer.* Current Opinion in Urology, 2006. **16**(3): p. 173-178.

145. Tannock, I.F., et al., *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.* New England Journal of Medicine, 2004. **351**(15): p. 1502-1512.

146. Petrylak, D.P., et al., *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.* New England Journal of Medicine, 2004. **351**(15): p. 1513-1520.

147. De Bono, J.S., et al., *Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial.* The Lancet, 2010. **376**(9747): p. 1147-1154.

148. Çelen, S., et al., *Comparison of 68Ga-PSMA-I/T PET-CT and multiparametric MRI for locoregional staging of prostate cancer patients: a pilot study.* Urologia Internationalis, 2020. **104**(9-10): p. 684-691.

149. Hamdy, F.C., et al., *10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer.* N Engl J Med, 2016. **375**(15): p. 1415-1424.

150. MEDICA, P., *Clinical and technical feasibility of ultra-boost irradiation in Dominant Intraprostatic Lesion by Tomotherapy: preliminary experience and revision of literature.* Panminerva Med, 2015.

151. Kalapara, A.A., et al., *Detection and localisation of primary prostate cancer using (68) gallium prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography compared with multiparametric magnetic resonance imaging and radical prostatectomy specimen pathology.* BJU Int, 2020. **126**(1): p. 83-90.

152. Scheltema, M.J., et al., *Diagnostic accuracy of (68) Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron-emission tomography (PET) and multiparametric (mp)MRI to detect intermediate-grade intra-prostatic prostate cancer using whole-mount pathology: impact of the addition of (68) Ga-PSMA PET to mpMRI.* BJU Int, 2019. **124 Suppl 1**: p. 42-49.

153. Giesel, F.L., et al., *Intra-individual comparison of (68)Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(8): p. 1400-6.

154. Berger, I., et al., *(68)Ga-PSMA PET/CT vs. mpMRI for locoregional prostate cancer staging: correlation with final histopathology.* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. **21**(2): p. 204-211.

155. Coşar, U., et al., *Diagnostic accuracy of (68) Ga-PSMA PET/MRI and multiparametric MRI in detecting index tumours in radical prostatectomy specimen.* Int J Clin Pract, 2021. **75**(8): p. e14287.

156. Kalapara, A.A., et al., *Detection and localisation of primary prostate cancer using (68) gallium prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography compared with multiparametric magnetic resonance imaging and radical prostatectomy specimen pathology.* 2020.