

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİ TANISI KONMUŞ HASTALARDA KEMİK
SİNTİGRAFİSİNİN SAĞ KALIM SÜRESİNİ ÖNGÖRMEDEKİ
DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF MARANGOZ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. DOĞANGÜN YÜKSEL**

DENİZLİ-2012

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİ TANISI KONMUŞ HASTALARDA KEMİK
SİNTİGRAFİSİNİN SAĞ KALIM SÜRESİNİ ÖNGÖRMEDEKİ
DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF MARANGOZ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. DOĞANGÜN YÜKSEL**

DENİZLİ-2012

Prof. Dr. Doğangün Yüksel danışmanlığında Dr. Elif Marangoz tarafından yapılan “Prostat Kanseri Tanısı Konmuş Hastalarda Kemik Sintigrafisinin Sağ Kalım Süresini Öngörmedeki Değeri” başlıklı uzmanlık tez çalışması jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Fatma Suna Kıraç

ÜYE Prof. Dr. Doğangün Yüksel

ÜYE Dr. Dr. Olga Jaylalı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 27.03/2013

Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fatma Suna Kıracı'a, uzmanlık eğitimimde ve uzmanlık tez çalışmamda büyük emeği geçen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Doğangün Yüksel'e, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda ilgi ve desteğini eksik etmeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Olga Yaylalı'ya, tezin istatistik değerlendirmesinde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Mehmet Zencir'e, gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tezin hazırlanması sırasında desteklerini hiç eksik etmeyen başta eşim Serdar Marangoz olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

24.09.2012

Dr. Elif MARANGOZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
İNGİLİZCE ÖZET.....	X
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
PROSTAT KANSERİ İNSİDANSI	2
PROSTAT KANSERİ ETYOLOJİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ.....	2
TANI YÖNTEMLERİ	3
Prostat Spesifik Antijen (PSA)	4
Parmakla Rektal Muayene (PRM)	5
Transrektal Ultrasonografi (TRUS) ve İğne Biyopsisi.....	5
Radyonüklid Kemik Sintigrafisi	7
EVRELEME	10
TEDAVİ	11
PROGNOSTİK FAKTÖRLER	12
GEREÇ ve YÖNTEM	14
TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ	14
PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN ÖLÇÜMÜ.....	15
GLEASON SKORUNUN BELİRLENMESİ.....	16
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
BULGULAR	17
TARTIŞMA	23
SONUÇLAR	31
KAYNAKLAR.....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1	Tc-99m MDP anterior-posterior tüm vücut kemik sintigrafisinde: A) Normal; B) Multipl metastaz; C) Superscan bulguları..... 9
Şekil 2	Kemik metastazı varlığına göre sağ kalım süresi analizi..... 18
Şekil 3	Yaş gruplarına göre sağ kalım süresi analizi..... 19
Şekil 4	PSA düzeyine göre sağ kalım analizi 21
Şekil 5	Gleason skor alt gruplarındaki hastaların sağ kalım analizi 22

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Prostat biyopsisi için kesin ve kısmi endikasyonlar	6
Tablo 2 Değişken alt gruptaki hasta dağılımı ve ortalama yaşam süreleri.....	17
Tablo 3 Cox regresyon analizi ile prognostik faktörlerin değerlendirilmesi.....	22

ÖZET

Prostat kanseri tanısı konmuş hastalarda kemik sintigrafisinin sağ kalım süresini öngörmedeki değeri

Dr. Elif MARANGOZ

Bu çalışmada kemik sintigrafisi sonuçlarının, yaş, serum PSA düzeyi ve Gleason skoru ile karşılaştırmalı olarak sağ kalım süresini öngörmedeki değerini araştırdık. Bölümümüzde 2002–2010 tarihleri arasında Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi çekilen 313 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, Gleason skoru ve sintigrafi öncesi total PSA değerleri kaydedildi. Hastaların hayatta olup olmadığı öğrenildi. Ölmüş olanların ölüm nedeni ve zamanı kaydedildi. Ölen hastalardan ek malignitesi olanlar veya malignite dışı nedenlerle ölenler çalışmadan çıkarıldı. Üç yüz on üç hastadan 265 hasta çalışmaya alındı. Hastalar kemik sintigrafisi sonuçlarına göre kemik metastazı saptanan, saptanmayan ve şüpheli metastaz saptanan olgular olarak 3 gruba; yaşlarına göre <70 yıl ve ≥70 yıl olarak 2 gruba; serum PSA düzeylerine göre <10 ng/ml, 10-20 ng/ml, >20-50 ng/ml, >50 ng/ml olarak 4 gruba; Gleason skorlarına göre <7, 7 ve >7 olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların sağ kalım süreleri, ölüm son nokta kabul edilerek ay cinsinden hesaplandı. Sağ kalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Gruplar arası istatistiksel anlamlılık Log-rank test ile belirlendi. Sağ kalımı etkileyen potansiyel prognostik değişkenleri değerlendirmek için çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı.

İki yüz altmış beş hastadan 202 (%76) hasta halen yaşamakta olup, 63 (%24) hasta prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybetmişti. Kemik metastazı saptanan, saptanmayan ve şüpheli metastaz saptanan olgularda öngörülen ortalama yaşam süresi sırası ile 47.4±5.4 ay (%95 CI: 36.7-58.0 ay), 159.1±8.6 ay (%95 CI: 142.2-176.0 ay) ve 71.1±14.4 ay (%95 CI: 42.8-99.4 ay) olarak hesaplandı. Bu üç grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0.0001). Yetmiş yaşın altındaki hastalarda öngörülen ortalama yaşam süresi 137.1±9.4 ay (%95 CI: 118.8-155.5 ay) iken 70 yaş ve üzerindeki hastalarda 78.2±5.0 aydı (%95 CI: 68.5-87.0 ay). Sağ kalım analizinde bu iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0.031). Yirmi iki hastanın PSA değeri bilinmiyordu. PSA değeri bilinen 243 hastadan, PSA düzeyi <10 ng/ml, 10-20

ng/ml, >20-50 ng/ml, >50 ng/ml olan hastalarda öngörülen ortalama sağ kalım süreleri sırası ile 106.9±4.2 ay (%95 CI: 98.7-115.0 ay), 118.1±14.8 ay (%95 CI: 89.1-147.1 ay), 87.6±7.4 ay (%95 CI: 73.1-102.2 ay), 51.7±6.2 ay (%95 CI: 39.6-63.8 ay) olup anlamlı fark saptandı (p=0.0001). Gleason skoru <7, 7 ve >7 olan hastaların öngörülen sağ kalım süreleri sırası ile 167.5±10.8 ay (%95 CI: 146.4-188.6 ay), 86.8±5.5 ay (%95 CI: 76.0-97.6 ay) ve 61.0±5.4 ay (%95 CI: 50.5-71.5 ay) olup üç grup arasında anlamlı fark vardı (p=0.0001). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, sağ kalımı bağımsız olarak etkileyen en önemli faktörün kemik sintigrafisi bulguları olduğu görüldü. PSA düzeyi, Gleason skoru ve yaşın prognoz üzerine etkisi daha azdı.

Çalışmamızda kemik metastazı olan, yüksek serum PSA düzeyi olan, yüksek Gleason skoru olan ve 70 yaşın üzerindeki hastalarda öngörülen sağ kalım süresinin kısaldığını saptadık. Kemik sintigrafisinde saptanan kemik metastazının hastaların sağ kalım süresini öngörmeye önemli prognostik faktör olduğu sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, kemik sintigrafisi, sağ kalım süresi, kemik metastazı

SUMMARY

The value of bone scans to predict survival time in patients with diagnosed prostate cancer

Dr. Elif MARANGOZ

In this study, we investigated the significance of the bone scan results as a prognostic factor to predict the survival by comparing age, serum PSA level, and Gleason score. Medical records of 313 patients performed Tc 99m MDP whole body bone scan in our institution between 2002 and 2010 were retrospectively examined. Patients' age, Gleason score, total PSA values before the bone scan were recorded. It was learned that whether the patients are alive or dead. Of those who died, the cause of death and time of death were recorded. The death patients were excluded if there was an additional malignancy among of them or the cause of death was non-malign. Two hundred sixty five patients of 313 were included in the study. Patients were divided into three groups according to bone scan results as had bone metastases, had no and suspicious bone metastases; into two groups according to the ages as <70 years old and ≥ 70 years old, into four groups according to PSA levels as <10 ng/ml, between 10 and 20 ng/ml, between >20 and 50 ng/ml and >50 ng/ml and finally into three groups according to Gleason scores as <7, 7 and >7. The life time of the patients were calculated in months by assuming death is the end point. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. Statistical significance was determined by the Log-rank test between the groups. Multivariate Cox regression analysis was used to evaluate potential prognostic variables affecting survival.

Two hundred two (76%) patients of 265 were still alive and 63 (24%) patients of 265 were death because of prostate cancer. Patients' mean estimated survival time who had bone metastases, had no and suspicious bone metastases, 47.4 ± 5.4 months (95% CI: 36.7-58.0 months), 159.1 ± 8.6 months (95% CI: 142.2-176.0 months) and 71.1 ± 14.4 months (95% CI: 42.8-99.4 months), respectively. Significant difference was determined among these three groups ($p=0.0001$). While the mean estimated survival of patients who are younger than 70 years old was 137.1 ± 9.4 months (95% CI: 118.8-155.5 months), the mean estimated survival of patients who are 70 years

old and older was 78.2 ± 5.0 months (95% CI: 68.5-87.0 months). In the survival analysis, significant difference was determined between these two groups ($p=0.031$). PSA value of twenty two patients was unknown. Two hundred forty three patients with known PSA values, of those whose PSA levels <10 ng/ml, between 10-20 ng/ml, between $>20-50$ ng/ml and >50 ng/ml, estimated mean survival was 106.9 ± 4.2 months (95% CI: 98.7-115.0 months), 118.1 ± 14.8 months (95% CI: 89.1-147.1 months), 87.6 ± 7.4 months (95% CI: 73.1-102.2 months) and 51.7 ± 6.2 months (95% CI: 39.6-63.8 months), respectively and significant difference was determined among them ($p=0.0001$). Patients whose Gleason score <7 , 7 and >7 , mean estimated survival was 167.5 ± 10.8 months (95% CI: 146.4-188.6 months), 86.8 ± 5.5 months (95% CI: 76.0-97.6 months) and 61.0 ± 5.4 months (95% CI: 50.5-71.5 months), respectively and significant difference was determined between these three groups ($p=0.0001$). Results of Cox regression analysis showed that the most important factor affecting the survival independently is the findings of the bone scan. The effects of the PSA level, Gleason score and age on prognosis were less. We identified in this study that the estimated mean survival of the patients who had bone metastases, had high level of PSA, had high level of Gleason score and were older than 70 years old was shorter than other groups. We concluded that the bone metastases detected in the bone scan is the important prognostic factor in the estimation of the survival time.

Key words: Prostate cancer, bone scintigraphy, survival, bone metastases

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olup akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölüm nedenlerinden ikincisidir. ABD’de 2012 yılı için 241.740 yeni tanı ve 28.170 prostat kanserine bağlı ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Yaşam boyunca her altı erkekten birinde prostat kanseri gelişmesi beklenmektedir (1).

Prostat kanserini erken dönemde saptayabilmek amacıyla Prostat Spesifik Antijen (PSA) ölçümü ve parmakla rektal muayene (PRM) yapılmaktadır. Bu testlerde prostat kanseri şüphesi varsa, tanıyı kesinleştirmek amacıyla genellikle transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde iğne biyopsisi yapılır. Biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi ile tümör derecelendirilir. Derecelendirme için sıklıkla Gleason skorumu sistemi kullanılır. Prostat kanserinin klinik evrelemede genellikle TNM sınıflaması kullanılır. Hastalığın evresine göre tedavi ve takip planlanır (2-4).

Prostat kanseri ve akciğer kanseri, erkeklerde kemiğe en sık metastaz yapan kanserlerdir. Kemik metastazlarının saptanmasında genellikle duyarlı bir yöntem olan kemik sintigrafisi kullanılmaktadır (5). Kemik sintigrafisi endikasyonunun belirlenmesinde, genellikle PSA değerini ve Gleason skorunu esas alan bir yaklaşım tercih edilmektedir (6-15).

Prostat kanserinin doğal seyri hastalar arasında çok değişkenlik gösterdiği için tedavi yanıtını ve sağ kalım süresini etkileyen prognostik faktörler, hastanın yönlendirilmesinde klinisyene yardımcıdır. Hastalısız dönem ve sağ kalım süresini tahminde kullanılan belli başlı prognostik faktörler PSA değeri, patolojik evre ve klinik evredir (6-8, 16). Prognostik faktörlerden biri de kemik sintigrafisi bulgularıdır. Birkaç çalışmada metastatik prostat kanserli hastalarda, kemik sintigrafisinde saptanan metastatik kemik lezyonlarının sayısı veya yayılımının prognozu yansıttığı öne sürülmüştür(17,18). Kemik sintigrafisinde kemik metastazı olan hastalar ile olmayan hastaları karşılaştıran çalışmalar ise çok azdır (19).

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada kemik metastazı olmayan olguları da içine alacak şekilde bir prognostik faktör olarak kemik sintigrafisi sonuçlarının yaş, serum PSA düzeyi ve Gleason skoru ile karşılaştırmalı olarak sağ kalım süresini öngörmedeki değerini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

PROSTAT KANSERİ İNSİDANSI

Prostat kanseri insidansı dünyada kıtalar arası farklılık göstermektedir. Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) 2008 verilerine göre dünya üzerinde en yüksek insidans Avusturalya'da ve Yeni Zelanda'da (104.2/100000), en düşük insidans ise Güney-Orta Asya'da (4.1/100000) görülmektedir (20).

ABD verilerine göre prostat kanseri insidansı, Prostat spesifik antijen (PSA) ölçümünün tarama amaçlı yaygınlaşması ile artış göstermiş olup 1990'lı yılların başlarında pik yapmıştır. 2010 yılında ABD'de akciğer kanserini geçerek erkeklerde en sık görülen kanser olmuştur (3).

Türkiye'de ise prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra erkeklerde ikinci en sık kanserdir. Türkiye'de prostat kanseri insidansı 2005 verilerine göre 24.33/100000 olup giderek artmaktadır (21).

PROSTAT KANSERİ ETYOLOJİSİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Prostat kanseri insidansı, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olarak dünyada farklı bölgelerde değişiklik göstermektedir. ABD'de yaşayan Çinlilerin, Çin'de yaşayan akrabalarına göre prostat kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olması çevresel faktörlerin; Asya kökenli-Amerikalı erkeklerde prostat kanseri insidansının beyaz ya da Afrikalı-Amerikalı erkeklerden düşük olması genetiğin prostat kanseri gelişimindeki önemini vurgulamaktadır (22).

Yaş prostat kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Olguların yalnızca 10%una 54 yaşından önce tanı konmakta yaş arttıkça prostat kanserine yakalanma riski artmaktadır (3).

Prostat kanseri olgularının %5-10'u herediter prostat kanseri olgularıdır. Birinci dereceden bir yakınında prostat kanseri olan bir insanda prostat kanseri riski iki kat artmakta, prostat kanseri olan akraba sayısı arttıkça risk daha da artmaktadır (3).

Prostat kanserinin başlaması ve ilerlemesinde androjenler etkilidir. Shaneyfelt ve ark. (23) yaptıkları meta-analizde total testosteron seviyesi yüksek olan erkeklerde prostat kanseri gelişme olasılığının 2.34 kat yüksek olduğu sonucuna varmıştır.

Diyetin latent ya da histolojik kanserlerin klinik olarak ortaya çıkmasında rol alabileceği öne sürülmektedir. Yüksek yağ tüketimi hem in vitro hem de in vivo olarak prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasını uyarabilmektedir. Vitamin D prostat kanser hücrelerinin diferensiyasyonuna neden olmakta ve hücre çoğalmasını engelleyebilmektedir. Ayrıca vitamin E, selenyum, likopen gibi antioksidan maddelerin diyetle alınması, sigara içme, alkol tüketimi, seksüel aktivite, evlilik durumu, vazektomi, sosyal faktörler (yaşam stili, sosyoekonomik faktörler, eğitim), fiziksel aktivite gibi pek çok faktörün prostat kanseri ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ancak aralarındaki ilişki tam olarak doğrulanamamıştır (22).

TANI YÖNTEMLERİ

Prostat kanseri organa sınırlı olarak tespit edilebilirse radyoterapi (RT), radikal prostatektomi veya bazen de aktif izlem ile kür sağlamak mümkündür (24). Bu nedenle, erken teşhis için tarama testi olarak PSA ölçümü ve PRM yöntemleri kullanılmaktadır. PSA'nın ve PRM'nin ayrı ayrı pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42 ve %31 iken birlikte değerlendirildiğinde bu oran %60'a yükselmektedir (25). Ancak, prostat kanseri tanısı ve taraması için farklı organizasyonlar farklı yaklaşımlar öne sürmektedir. Avrupa Üroloji Derneği, PSA taramasının 40 yaşında başlaması gerektiğini, bazal PSA ölçümü ≤ 1 ng/ml olanlarda 8 yıllık izlemin yeterli olacağını belirtmektedir. Ayrıca bazal PSA düzeyi ≤ 3 ng/ml olan 75 yaşın üzerindeki erkeklerde, prostat kanserine bağlı ölüm riski çok düşük olduğundan, PSA taramasının gereksiz olduğu belirtilmektedir (6). Amerikan Kanser Derneği ve Amerikan Üroloji Derneği ise en az on yıllık yaşam beklentisi olan asemptomatik erkeklerin, prostat kanseri taraması konusunda bilgilendirilmelerini ve sonra tarama kararının verilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Prostat kanseri taraması hakkındaki bilgilendirmenin asemptomatik hastalarda 50 yaşından, yüksek riskli grupta (Afrikalı-Amerikalı olma, birinci derece yakınında 65 yaş öncesi prostat kanseri öyküsü olması) olan erkeklerde 45 yaşından ve prostat kanser riski belirgin artmış

olan erkeklerde (ailesinde 65 yaş öncesinde prostat kanseri tanısı almış birden çok kişi olması) ise 40 yaşından itibaren yapılmasını önermektedir (8,26).

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen prostat kanseri için en iyi tümör belirteçidir. PSA, 1970 yılında Ablin tarafından prostat dokusunda tanımlanmıştır. İlk kez 1980 yılında serumda ölçülmüştür (27). *Food and Drug Administration* (FDA) 1986 yılında PSA taramasına prostat kanserinde tedavi sonrası relapsların takibi amacıyla onay vermiştir. 1994 yılında FDA tarafından PSA normal üst değerinin 4 mg/dl olduğu onaylanmıştır (28). PSA, FDA tarafından kanser erken tanısı için onaylanan ilk tümör belirteçidir (29).

Prostat spesifik antijen, prostat kanserine değil organa özgül bir belirteçtir. Prostat kanseri dışında birçok faktör serum PSA seviyesini değiştirebildiği için özgüllüğü düşüktür. Benign prostat hipertrofisi (BPH), prostatit, prostat manüplasyonları ve ürolojik girişimler de PSA seviyesinde artışa neden olabilir (29). Bu yüzden PSA'nın prostat kanserini saptamadaki pozitif prediktif değeri %42' dir (25).

Prostat spesifik antijeninin güvenilirliğini artırmak amacıyla, yaşa ve ırka özgü PSA, PSA değerinin prostat hacmine oranı (PSA dansitesi), zamana bağlı PSA değişim hızı (PSA velositesi), serbest/total PSA oranı, PSA ikiye katlanma zamanı gibi çeşitli PSA varyantları araştırılmıştır (30-33). Oesterling ve ark. (34) yaşa özgü PSA referans aralığı kullanarak, genç yaştaki hastalarda kanser tanısında duyarlılığın arttığını, yaşlı hastalarda ise klinik önemi olmayan kanser tanısından kaçınılmasıyla özgüllüğün arttığını bildirmiştir.

Serumdaki PSA hem serbest hem de bağlı formda bulunur. Büyük çoğunluğu bir proteaz inhibitörü olan alfa-1-antikimotripsin ile kompleks haldedir. İmmünojenik testlerle ölçülebilen total PSA, proteolitik olarak aktif olan serbest PSA ile bağlı veya kompleks halde bulunan PSA'nın toplamıdır (35,36).

PSA için standart referans aralık genellikle 0-4 ng/ml'dir. Ancak 18.882 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)* verilerine göre önemli bir oranda prostat kanserinin bu normal PSA aralığında olduğu dikkat

çekmektedir. Çalışmada 4 ng/ml altında PSA değeri olan, parmakla rektal muayenesinde normal bulgular saptanan kişilere yapılan biyopsilerde PSA \leq 0.5 ng/ml olanların %6.6'sında, 0.6-1.0 ng/ml olanların %10.1'inde, 1.1-2.0 ng/ml olanların %17.0'sinde, 2.1-3.0 ng/ml olanların %23.9'unda ve 3.1-4.0 ng/ml olanların %26.9'unda prostat kanseri tespit edilmiştir (37). Bu nedenle, prostat kanseri vardır veya yoktur denebilecek bir PSA değeri henüz tanımlanamamıştır.

Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Parmakla rektal muayenede prostat bezinin hacmi, kıvamı ve nodül varlığı araştırılır. Prostat bezinin sert olması ve/veya nodül palpe edilmesi halinde prostat kanserinden şüphelenilir. Parmakla rektal muayenenin pozitif prediktif değeri yaşa, ırka ve PSA seviyesine göre değişir. Siyah ırkta, ileri yaşta ve yüksek PSA seviyelerinde pozitif prediktif değerde yükselme olur.

Parmakla rektal muayene sonucu anormal olan tüm erkeklere PSA sonuçlarına bakılmaksızın prostat biyopsisi önerilmektedir. Çünkü prostat kanserli hastaların %25'i, 4 ng/ml PSA değerinden daha düşük PSA değerine sahiptir.

Deneyimli kişilerin yapması halinde PRM oldukça iyi sonuç verir. Bununla beraber, prostat kanserinin %23-45'inde tanı koymaya yardımcı olamaz. Bu hastalara anormal transrektal ultrasonografi (TRUS) bulguları veya yüksek PSA değeri nedeniyle yapılan biyopsiler ile tanı konur (37,38).

Transrektal Ultrasonografi (TRUS) ve İğne Biyopsisi

Transrektal ultrasonografinin prostat kanseri tanısındaki iki önemli rolü; transrektal iğne biyopsisi (TRİB) için kılavuzluk etme ve tedavi planlamasında yardımcı olmak üzere prostat hacminin tahmin edilmesidir (39). Tanı için tek başına kullanıldığında pozitif prediktif değeri %52, negatif prediktif değeri %72 ve doğruluk oranı %67 seviyelerinde kalmaktadır (40). Diğer bir faydası ekstrakapsüler tutulumun değerlendirilmesidir. Transrektal ultrasonografinin ekstrakapsüler yayılımın saptanmasında duyarlılığı %50-92, özgüllüğü ise %58-86 oranında bulunmuştur (41). Prostat biyopsisi endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Prostat biyopsisi için kesin ve kısmi endikasyonlar (39,42).

Kesin Endikasyonlar	Kısmi Endikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">- Anormal PRM bulguları- PSA yüksekliği- Yılda 0.75 ng/ml'den daha hızlı PSA artışı	<ul style="list-style-type: none">- Total PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda serbest/total PSA oranının %20'den düşük olması- Pro PSA/serbest PSA oranının %1.8'den büyük olması- BPH cerrahisi öncesi- Başarısız olan radyoterapi sonrasında nüks saptanması- Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi veya atipik küçük asiner proliferasyon tanısı olanlarda 3-6 ay sonra izlem (re-biyosi)

Biyopsi genellikle TRUS eşliğinde transrektal yoldan *tru-cut* biyopsi iğneleri ile yapılır. Hodge ve ark. (43) ilk sistematik biyopsiyi, altı kadran *sektant* biyopsi olarak tanımlamışlardır. Bu klasik yöntemde biyopsi parasagittal düzlemde her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden özellikle periferik zonlara denk gelecek şekilde toplam 6 kadrandan alınır. Bu yöntem günümüzde kullanılan pek çok protokolün temelini oluşturmaktadır. Kanser saptama oranını artırmak amacıyla 10-12 kadran biyopsi yöntemleri geliştirilmiştir. Ateş ve ark. (44) prostat hacmi <30 cc ise 6 kor, 30-60 cc ise 12 kor, >60 cc ise daha fazla sayıda kor biyopsi alınması gerektiğini, parmakla rektal muayenesi patolojik olanlarda ise 6 kor biyopsinin yeterli olacağını belirtmiştir.

Gleason Skorlama Sistemi

Gleason skorlama sistemi dünyada en sık kullanılan histolojik derecelendirme sistemidir. Derecelendirmede tümöral glandların yapısal özellikleri (patern) esas alınır. Paternler 1'den 5'e kadar numaralandırılır; 1 en iyi, 5 en kötü farklılaşma derecesi anlamındadır. Tümöral dokuda en geniş yer kaplayan patern (primer) ve ikinci genişlikte yer kaplayan patern (sekonder) numaraları toplanarak Gleason skoru elde edilir. Tümör üniform yapıda ve tek bir paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı numara verilir (45). Skor toplamı 2-4 arasında ise iyi diferensiyel, 5-6 ise orta diferensiyel, 7 ise orta-kötü diferensiyel, 8-10 arasında ise kötü diferensiyel olarak adlandırılır. Gleason derecelendirme sisteminde herhangi bir

paternin 4 veya üstü olması ya da skorun 7 veya üstü olması durumunda prognoz kötüdür (46).

Radyonüklid Kemik Sintigrafisi

Prostat kanseri kemiğe en sık metastaz yapan tümörlerdendir (%65–75). Prostat kanserine bağlı kemik metastazları genellikle osteoblastik karakterdedir (47). İskelet sistemi metastazları kemik destrüksiyonu ile sonuçlanır. Buna bağlı olarak kemik ağrısı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu ve hiperkalsemi gelişebilir (48). Metastatik prostat kanserinde 24 ayda toplam iskelet sistemi ile ilişkili patolojilerin insidansı %49 oranında bulunmuştur (49).

Mortalitenin yanında ciddi morbiditelere neden olan kemik metastazlarının erken dönemde saptanması prostat kanserli hasta yönetiminde oldukça önemlidir. Kemik metastazlarının saptanmasında kullanılan görüntüleme yöntemleri direk grafi, radyonüklid kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) füzyon görüntülemedir (5).

Radyonüklid kemik sintigrafisi kemik metastazlarının, özellikle de osteoblastik metastazların saptanmasında yaygın olarak kullanılan oldukça duyarlı bir görüntüleme yöntemidir.

Radyonüklid kemik sintigrafisi için hastalara Tc-99m ile işaretli fosfat analogları 300-740 MBq (8-20 mCi) dozda intravenöz yoldan uygulanır. En sık difosfonat bileşikler özellikle de metilen difosfonat (MDP) kullanılır. Enjekte edilen Tc-99m MDP'nin %50'si kemikte tutulur.

Tc-99m ile işaretli fosfat bileşiklerinin kemikte tutulumunu açıklamak amacıyla iki hipotez öne sürülmüştür. İlki fosfat bileşiklerinin, kemik yüzeyindeki hidroksiapatit kistallerine absorbe olmasıyla Tc-99m'in serbestleşerek kemiğe bağlanmasıdır. Diğer hipotez ise; Tc-99m fosfat bileşiklerinin organik matrikste hidroksiapatitten çok immatür kollajene bağlanmasıdır (50).

Görüntüleme radyofarmasötüğün enjeksiyonundan 2-5 saat sonra, düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılarak, tek ya da çift dedektörlü gama kamera ile yapılır. Metastaz taramasında genellikle 1024x512 matrikste anterior-posterior tüm

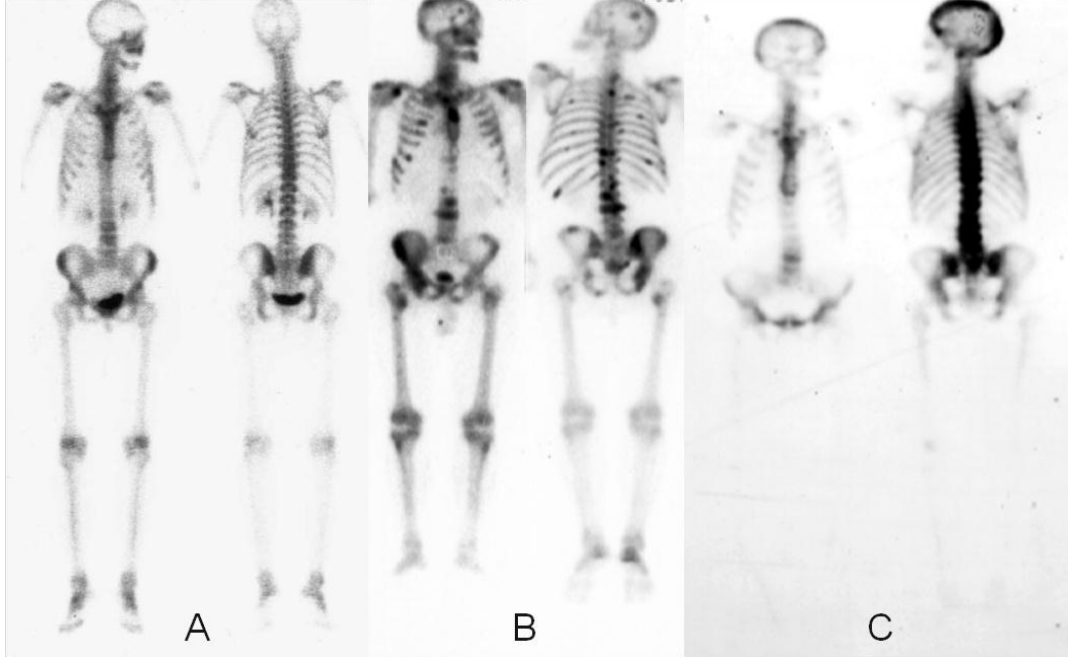
vücut görüntüleme tercih edilir. Lezyon saptanan odaklara yönelik ek planar spot görüntüler alınabilir (51).

Normal bir radyonüklid kemik sintigrafisinde iskelet sisteminin sağ ve sol yarısında radyofarmasötüğün simetrik ve homojen tutulması beklenir. Genel olarak iskelet sisteminin trabeküler kemik alanlarındaki (ör.: vertebralar) aktivite tutulumu, kortikal kemik alanlarındaki (ör.: ekstremitelerdeki uzun kemikler) tutulumdan daha fazladır. Mesanede yoğun, böbreklerde hafif olmak üzere üriner sistemde aktivite akümüasyonu izlenir. Nazofarinks ve obezlerde daha belirgin olmak üzere yumuşak doku diğer kemik dışı normal aktivite tutulum alanlarıdır. Manibriosternal bileşke (*Luis* açısı), kafatasındaki sütur hatları, humerusdaki deltoid kasının insersiyosu ve eklem bölgeleri normal bir radyonüklid kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu gösteren alanlardır. Ayrıca kranium ön ve üst kesiminde diffüz artmış aktivite tutulumu (*hiperosteozeis frontalis internus*) bayanlarda daha sık görülen normalin varyantı malignite dışı bir bulgudur (52,53). Yetişkin bir insanda normal sınırlarda Tc-99m MDP anterior-posterior tüm vücut görüntüleri Şekil 1-A'da gösterilmiştir.

Radyofarmasötik tutulumunun heterojen ve/veya asimetrik olması halinde dikkatli olunmalıdır. Bir bölgede aktivite tutulumunun normal kemik alanlarına göre artmış/azalmış olması, o bölgedeki artmış/azalmış osteoblastik aktivite ile ilişkilidir. Anormal aktivite tutulumu tek veya çok sayıda alanda, fokal ve/veya diffüz olarak izlenebilir (51).

Çoğunlukla aksiyel iskelette, rastgele dağılımlı, çok sayıda, değişik boyut ve yoğunlukta artmış aktivite tutulumları iskelet sistemi metastazı için tipiktir (Şekil 1-B). Multifokal kemik enfeksiyonlarında (ör.: tüberküloz, brusella, sarkoidoz) ve multipl fraktür durumlarında da benzer bulgu izlenebilmekte olup hastanın öyküsü, diğer görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar test sonuçları ayırıcı tanıda yardımcıdır. Bazen tek bir odakta fokal artmış aktivite tutulumu izlenebilir. Malignite olasılığı lezyonun yerine göre değişiklik gösterir. Tek vertebra lezyonları malignite olasılığı en yüksek lezyonlardır. Bu lezyonlar genellikle semptom vermezler ve sadece yarısından azı direkt grafide saptanabilir. Bu durum kanser tanısı konmuş hastalarda rutin kemik sintigrafisi yönteminin önemini vurgulamaktadır (54). Tek kot

lezyonlarının öncelikle travmaya bağlı geliştiği düşünülür. Şüphe halinde tamamlayıcı diğer görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır (55).



Şekil 1. Tc-99m MDP anterior-posterior tüm vücut kemik sintigrafisinde: A) Normal; B) Multipl metastaz; C) Superscan bulguları.

İlerlemiş metastatik hastalıkta sintigrafide diffüz tutulum paterni izlenebilir. Tüm iskelet sisteminde diffüz yoğun aktivite artışı ile birlikte, bilateral böbreklerde tutulumun izlenmediği bu patern *superscan* olarak adlandırılır (Şekil 1-C). Bu patern, yaygın osteoblastik metastaza neden olabilen prostat kansinomu gibi malignitelerin dışında hiperparatiroidizm gibi çeşitli nedenlere bağlı metabolik kemik hastalıklarında da izlenebilmektedir. Metastatik hastalığa bağlı gelişen *superscan* görünümünde kafatasında daha ılımlı bir tutulum izlenirken metabolik hastalıkta kafatasında, mandibulada, sternumda ve uzun kemiklerin metafizinde belirgin artmış aktivite tutulumu izlenir (54).

Prostat kanserinde evreleme ve hastalığın takibinde kullanılan kemik sintigrafisi aynı zamanda tedavi yanıtının belirlenmesinde kullanılabilir. Ancak, hormonoterapi/kemoterapi sonrası iyileşmekte olan tümör alanlarındaki inflamatuvar yanıtı bağlı olarak tedavi öncesi sintigrafide saptanan metastaz odaklarının sayı ve intensitesinde artış izlenebilir. Bu durum *flare fenomeni* olarak adlandırılır.

Metastatik hastalığın progresyonu ile medikal tedaviye olumlu cevabın göstergesi olan *flare fenomeninin* ayırıcı tanısı için tedavi bitiminden 6 ay sonra kemik sintigrafisinin tekrarlanması önerilir. Tekrarlanan sintigrafide *flare fenomeninde* metastatik odakların sayı ve intensitesinde azalma, metastatik hastalığın progresyonunda ise artma beklenir (55,56). Radyoterapi sonrası erken dönemde tümör odaklarındaki inflamatuvar yanıtı bağlı olarak aktivite tutulumunda artış olur. Radyoterapi uygulanan bölgede tedavi sonrası geçen zamanla ve RT dozuyla ilişkili olarak azalmış aktivite tutulumu izlenir (54).

Prostat kanserinde radyonüklid kemik sintigrafisinin hangi durumlarda uygulanması ve tekrarlanması gerektiği konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Son yıllarda kemik sintigrafisi gerekliliğinin belirlenmesinde PSA düzeyi göz önüne alınmaktadır. PSA düzeyi 10 ng/ml altında ise sintigrafide metastaz saptama olasılığı %1'den azdır. PSA düzeyi 10-50 ng/ml ise bu olasılık yaklaşık %10, >50 ng/ml ise yaklaşık %50'dir (57). Bu nedenle PSA düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan olgularda kemik sintigrafisi önerilmemektedir (9,10,57). Bir diğer görüş de asemptomatik ve PSA düzeyi ≤ 20 ng/ml olan hastalarda kemik sintigrafisinin gerekli olmadığıdır (11-14). Ancak, yüksek PSA düzeyi kemik tutulumunun iyi bir belirleyicisi olsa da düşük PSA düzeylerinde de kemik metastazları saptanabilmektedir. Kemik metastazlarının yalancı pozitiflik nedenleri (travma, osteodejeneratif hastalık vs.) de göz önünde bulundurulduğunda yeni tanı konmuş hastalara PSA düzeyine bakılmaksızın bazal kemik sintigrafisi çekilmesi faydalı olmaktadır (15). Kemik sintigrafisi gerekliliğinin belirlenmesinde PSA değeri dışında hastanın semptomatik oluşu, tümör evresi, Gleason skoru gibi başka parametreler de göz önünde bulundurulmaktadır (9-14).

EVRELEME

Prostat kanseri için ilk evreleme sistemi 1956'da Whitmore tarafından yapılmıştır. 1992'de *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* ve *International Union Against Cancer (UICC)* tarafından prostat kanseri için tanımlanan *Tumor Node Metastases (TNM)* sınıflaması 2002 yılında halen kullanılmakta olan son şeklini almıştır (4,46).

Prostat kanserinde evreleme klinik evreleme (cTNM) ve patolojik evreleme (pTNM) olmak üzere iki türdür. Patolojik evrelemenin klinik evrelemeden farkı patolojik evrelemede T1 kategorisinin olmaması ve pT2'den başlamasıdır. T1 evrede tümör klinik olarak saptanamaz, palpe edilemez. Rezeke edilen dokuda insidental olarak saptanır veya açıklanamayan PSA yüksekliği durumunda yapılan iğne biyopsisinde saptanır (46).

Prostat kanserinin lokal evrelemesinde (T-evreleme), biyopsi örneklerinin patolojik değerlendirmesinin yanısıra PRM ve MRG bulgularından da yararlanır. Lenf nodu durumu (N-evreleme) sadece potansiyel küratif tedavi planlananlar için önemlidir. T2 veya daha düşük evre, PSA <20 ng/ml ve Gleason skor ≤6 olan hastalarda lenf nodu tutulumu %10'un altındadır ve nodal değerlendirme yapılmayabilir. İskelet metastazları (M-evreleme) en iyi kemik sintigrafisi ile belirlenebilir. Şüpheli olgularda Karbon-11 (C-11) kolin veya Flor-18 (F-18) florid PET/BT ve MRG faydalıdır (6).

TEDAVİ

Prostat kanserindeki tedavi seçenekleri aktif izlem, hormonoterapi (androjen ablasyon tedavisi; bilateral orşiektomi veya LHRH analogları), radikal cerrahi (prostatektomi, seminal vezikül ve pelvik lenf nodu eksizyonu), RT (eksternal beam RT, brakiterapi) ve kemoterapidir. Tedavi seçiminde amaç en az komplikasyon ile en fazla kanser kontrolü sağlamaktır. Uygun tedavi yönteminin seçiminde hasta yaşı, kanserin evresi gibi faktörler göz önünde bulundurulur.

Erken evre prostat kanserinde, aktif izlem, cerrahi ve RT uygun tedavi seçenekleridir. Yaşam beklentisi on yılın altında olan, düşük dereceli ve düşük hacimli tümöre sahip hastalarda aktif izlem tercih edilirken daha genç ve cerrahi için uygun hastalarda cerrahi yöntem tercih edilir. Bu iki grubun arasında cerrahi için uygun olmadığı düşünülen hastalarda RT tercih edilir.

Hormonoterapi, kemoterapi, RT veya bunların kombinasyonları metastatik hastalıkta tercih edilen tedavi seçenekleri olmakla birlikte erken evre prostat kanserinde de tamamlayıcı tedavi olarak uygulanabilmektedir (41,58).

Kemik metastazlarında, standart antikanser tedavinin yanında RT, metastaza yönelik cerrahi, bifosfonatlar, radyonüklid tedavi ve analjezikler kullanılmaktadır. Kemik metastazlarının tedavisinde esas amaç; ağrıyı azaltmak, patolojik fraktür gelişmesini önlemek, morbiditeyi azaltırken fonksiyonu iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir (48).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prostat kanserinin doğal seyri oldukça değişken olup, sağ kalım süresini ve tedavi yanıtını öngörmede kullanılan prognostik faktörler uygun tedavi yönteminin seçimi ve hasta takibinde klinisyene yardımcıdır.

Prognostik faktörleri klinik, laboratuvar ve patolojik faktörler olarak gruplamak mümkündür.

- Klinik faktörler: yaş, heredite
- Laboratuvar faktörleri: PSA ve PSA varyantları (serbest PSA, PSA dansitesi, zamana göre PSA artış hızı, PSA ikiye katlanma zamanı)
- Patolojik faktörler: Gleason skoru, tümör hacmi, ekstraprostatik uzanım (kapsüler uzanım, seminal vezikül invazyonu), perinöral invazyon, tümörün prostat zonlarındaki yeri ve dağılımı, radikal prostatektomi örneğinde cerrahi sınır tutulumu, lenf nodu tutulumu, biyopsi örneğinde korlardaki tümör miktarı, tutulan kor sayısı, her kordaki ve tüm korlardaki toplam kanser oranı, bilateral olma durumu.

Günümüzde patolojik evreyi belirlemede en önemli göstergeler; PSA, klinik evre ve histolojik derece olarak kabul edilmektedir. Bu göstergeler patolojik evrenin belirlenmesinin yanısıra progresyonu göstermede de en önemli öngörü araçlarıdır (59).

Lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılmış hasta grubunda yapılan bir çalışmada patolojik evre, tedavi öncesi serum PSA değeri, pozitif biyopsi kor sayısı ve yüzdesi, seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik yayılım, perinöral invazyon, Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği, radikal prostatektomi örneğinde yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi varlığı ve D'Amico risk sınıflamasına göre yüksek risk grubu olması nüks oranını anlamlı

olarak etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada radikal prostatektomi sonrası lokal nüks gelişmesinde en önemli faktör cerrahi sınır tutulumu, ardından seminal vezikül invazyonu olarak belirlenmiş olup bu parametrelerden hiçbirisi sağ kalımı öngörmek için anlamlı bulunmamıştır (60).

Üzerinde çalışılan prognostik faktörlerden biri de kemik sintigrafisi bulgularıdır. Birkaç çalışmada metastatik prostat kanserli hastalarda, kemik sintigrafisindeki lezyon sayısının prognozu yansıttığı öne sürülmüştür (17,18). Ayrıca Yamashita ve ark. hormonoterapi alan metastatik prostat kanserli hastalarda, pelvis ve lumbal kemikler dışındaki kemiklerde metastaz saptanmasının sağ kalım süresinin kısalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (61). Bu çalışmalarda kemik metastazının yayılımı veya lezyon sayısı esas alınmış olup metastaz olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırma yapılmamıştır.

Bu geriye dönük çalışmada sintigrafik olarak kemik metastazı olmayan olguları da içine alacak şekilde bir prognostik faktör olarak kemik sintigrafisi sonuçlarını yaş, serum PSA düzeyi ve Gleason skoru ile karşılaştırarak sağ kalım süresini öngörmedeki değerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 17.01.2012 tarih ve 02 sayılı kurul toplantı kararı ile onay alındı. 21.03.2002–30.12.2010 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi çalışması yapılmak üzere sevk edilmiş ve çekimi yapılmış, histopatolojik olarak prostat adenokarsinomu tanısı almış 313 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda görüntüleme öncesi hazırlanan anamnez formları ve sintigrafik görüntüleri değerlendirildi. Hastalara ait yaş, Gleason skoru ve sintigrafi öncesi total PSA değerleri kaydedildi. Ayrıca bölümümüzdeki arşiv dosyalarından hastaların telefon numaralarına ulaşıldı. Hastalar telefonla arandı. Hayatta olup olmadıkları, ölmüş ise ölüm nedeni ve zamanı öğrenildi. Ölen hastalardan prostat kanseri yanında ek malignitesi olanlar ve malignite dışı nedenlerle (serebrovasküler olay, iskemik kalp hastalığı, kazalar vb.) ölen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sağ kalım süreleri ay cinsinden hesaplandı. Yaşın sağ kalım süresi üzerine etkisini araştırmak için hastalar 70 yaşın altındaki olgular ve 70 yaş ve üzerindeki olgular olarak sınıflandı.

TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ

Tüm vücut kemik sintigrafisi öncesi yazılı ve sözlü olarak çekim yöntemi hakkında bilgilendirilen hastalar, işlemi kabul ettiklerine dair yazılı onay formu imzalamaktadır. Bölümümüzde tüm vücut kemik sintigrafisi için hastalara 740 MBq Tc-99m MDP intravenöz olarak uygulanır. Hastalardan enjeksiyon sonrası 2-4 saat bekleme ve bu sırada en az 1 lt su içmesi istenir. Görüntüleme öncesi hastalardaki atenüasyona yol açacak metal objeler çıkartılır; varsa idrar sondaları görüntüleme alanı dışına alınır. Görüntüleme öncesi hastanın mesanesini boşaltması istenir. Görüntüleme işlemi supin pozisyonda yatan hastaya tek başlı CamStar AC/T gama kamera (GE-Milwaukee, Wisc., USA) ve düşük enerjili genel amaçlı (LEAP) kolimatör kullanılarak tüm vücut tarama şeklinde yapılmaktadır. Tarama hızı 10 dk/m olup görüntüleme matriksi 1024x512 olarak seçilmektedir. Hasta önden ve

arkadan taranarak iki aşamada tüm vücut görüntüleri ve şüpheli aktivite tutulum odakları için lezyon bölgesinden ek planar görüntüler alınmaktadır. Görüntüler görsel olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar kemik sintigrafisi sonuçlarına göre iskelet sistemine metastaz saptanan, metastaz saptanmayan ve şüpheli metastaz saptanan olgular olarak 3 gruba ayrıldı.

İskelet sisteminde rastgele dağılımlı, çok sayıda, değişik boyut ve yoğunlukta artmış aktivite tutulumları ile yaygın, diffüz, yoğun aktivite tutulumu (*superscan*) iskelet sistemi metastazı olarak yorumlandı. Travma öyküsü olmaksızın tek fokal aktivite tutulumu saptanan hastaların sintigrafik bulguları şüpheli olarak değerlendirildi. Bu hastalardan sintigrafideki şüpheli lezyona uyan alanda direkt grafi, BT, MRG gibi diğer görüntüleme yöntemleri ile metastaz saptananların sintigrafik bulguları metastaz olarak yorumlandı. Korelatif amaçlı başka bir görüntüleme yöntemi uygulanmamış, uygulanmış ancak ilgili bölgede metastaz saptanmamış veya şüpheli metastaz olarak tanımlanmış hastaların sintigrafik bulguları, hastanın kesinleşmiş prostat kanseri tanısı olması nedeniyle şüpheli metastaz olarak yorumlandı.

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN ÖLÇÜMÜ

Ölçüm için sabah 8.30-10.30 saatleri arasında, 8-12 saatlik açlık sonrası vakumlu jelli düz tüplere venöz kan örnekleri alınır. Kanlar 20 dakika oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra, 2000 gravite (g)'de 7 dakika santrifüj edilir. Elde edilen serum örneklerinden aynı gün otoanalizör (Roche Cobas 6000, Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya) cihazında kemiluminesans yöntemle total PSA düzeyleri çalışılır. Bu yöntemle göre PSA referans aralığı 0-4 ng/ml idi. Literatürde en sık kullanılan gruplama yöntemi göz önüne alınarak, hastalar serum PSA düzeylerine göre <10 ng/ml, 10-20 ng/ml, >20-50 ng/ml, >50 ng/ml olmak üzere 4 gruba ayrıldı (9,11,14). 22 hastanın kemik sintigrafisi öncesi serum PSA düzeyi bilinmiyordu.

GLEASON SKORUNUN BELİRLENMESİ

Hastaların patolojik preparatları (TRİB, TUR-P, prostatektomi) Gleason sistemine dayanılarak değerlendirildi. Bu sisteme göre tümörün yapısal paterni en iyi diferensiyasyon 1, en kötü diferensiyasyon 5 olacak şekilde 1'den 5'e kadar derecelendirilir. En sık rastlanan ve ikinci sık rastlanan paternin diferensiyasyon dereceleri toplanarak Gleason skoru elde edilir. Hastalar Gleason skorlarına göre <7, 7 ve >7 olarak 3 gruba ayrıldı (30,31). 25 hastanın Gleason skoru bilinmiyordu.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 17.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin frekans analizi yapıldı. Devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak gösterildi. Değişkenler ve alt gruplarındaki hasta sayıları ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi.

Verilerin dağılımı normal dağılıma uymadığı için parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Değişken alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını belirlemek amacıyla *Kruskal Wallis Varyans Analizi* kullanıldı. İki'den fazla grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması halinde farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulmak amacıyla *Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi* kullanılarak ikili analizler yapıldı.

Hastaların yaşam süreleri, ölüm son nokta kabul edilerek ay cinsinden hesaplandı. Sağ kalım analizi için *Kaplan-Meier* yöntemi kullanıldı. Sağ kalım eğrileri *log-rank* test kullanılarak karşılaştırıldı. *Kaplan-Meier* yöntemi ile bulunan öngörülen ortalama sağ kalım süresi “ortalama \pm standart hata” olarak tanımlandı. Ayrıca kemik sintigrafisi bulgularına göre oluşturulan alt gruplarda hastaların heterojen dağılımı nedeniyle öngörülen ortanca sağ kalım süresi de hesaplandı.

Sağ kalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörleri bulmak için çok değişkenli *Cox regresyon analizi* uygulandı. Yaş, serum PSA düzeyi, Gleason skoru ve Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi bulguları analize dahil edildi. Prognostik etki düzeyi p değeri 0.05'den küçük olan faktörler için hesaplanan *Wald* değeri ile belirtildi.

BULGULAR

Nükleer Tıp Anabilim Dalı hasta dosya arşivinin incelenmesi sonucunda prostat kanseri tanısı olan ve kemik sintigrafisi çekilen 313 hastanın dosyaları incelendi. İletişim bilgilerine ulaşılamayan 17 hasta, prostat kanseri yanında ek malignitesi olup hayatını kaybeden 12 hasta ve malignite dışı nedenlerle hayatını kaybeden 19 hasta olmak üzere toplam 48 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 265 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilen 265 hastadan 202 (%76) hasta halen yaşamakta olup, 63 (%24) hastanın prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybettiği belirlendi. Değişken alt gruplardaki hasta dağılımı ve ortalama yaşam süreleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Değişken alt gruplardaki hasta dağılımı ve ortalama yaşam süreleri.

Değişkenler	Değişken Alt Grupları	Hasta Sayısı	%	Ortalama Yaşam Süresi (ay)	p değeri*
Kemik sintigrafisi	metastaz var	70	26	31.8 ± 24.0	0.0001
	metastaz şüpheli	23	9	38.1 ± 26.3	
	metastaz yok	172	65	45.8 ± 28.0	
Yaş	<70	134	51	46.5 ± 30.5	0.02
	≥70	131	49	36.1 ± 22.9	
PSA (ng/ml)	< 10	93	38	40.9 ± 22.2	0.008
	10-20	48	20	41.8 ± 24.7	
	> 20-50	40	16	42.2 ± 26.6	
	> 50	62	26	31.3 ± 24.1	
	Bilinmeyen	22			
Gleason Skor	< 7	96	40	46.4 ± 28.1	0,004
	7	65	27	38.0 ± 23.2	
	> 7	79	33	35.1 ± 25.3	
	Bilinmeyen	25			

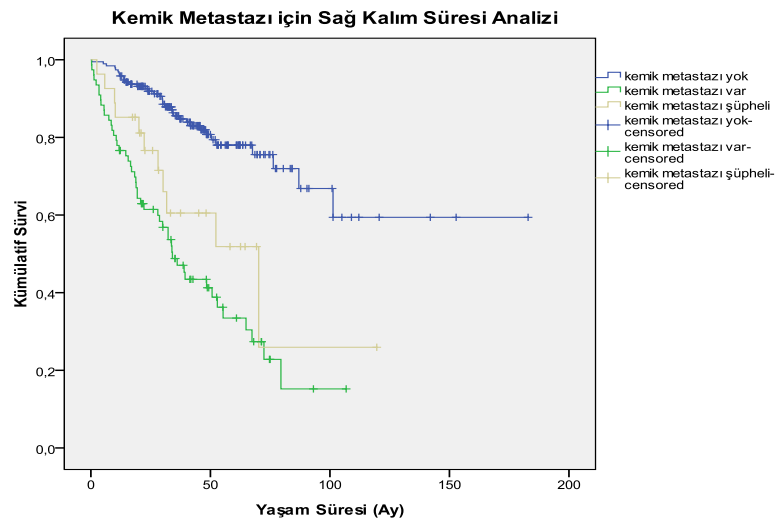
*Kruskal Wallis varyans analizi

Kemik sintigrafisinde 172 (%65) hastada iskelet sistemine metastaz saptanmazken, 70 (%26) hastada metastaz saptandı. Kalan 23 (%9) hastada ise metastaz yönünden şüpheli bulgular vardı.

Kemik sintigrafisinde kemik metastazlarının varlığına göre tanı konduktan sonra ortalama yaşam süreleri değerlendirildiğinde; metastaz saptanmayan 172 hastada 45.8±28.0 ay (Aralık 5.2-182.9 ay), metastaz saptanan 70 hastada 31.8±24.0 ay (Aralık 0.3-106.8 ay) ve metastaz açısından şüpheli olarak rapor edilen 23 hastada

38.1±26.3 ay (Aralık 2.5-119.6 ay) olarak hesaplandı. *Kruskal-Wallis Testi* ile bu üç grubun ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.0001). Anlamlı farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulmak amacıyla yapılan *Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testinde* kemik metastazı olan ve olmayan hastalar arasında çok anlamlı farklılık saptandı (p=0.0001). Kemik metastazı saptanmayan grup ile metastaz açısından şüpheli olan grup arasında (p=0.151) ve kemik metastazı saptanan grup ile metastaz açısından şüpheli olan grup arasında (p=0.297) istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

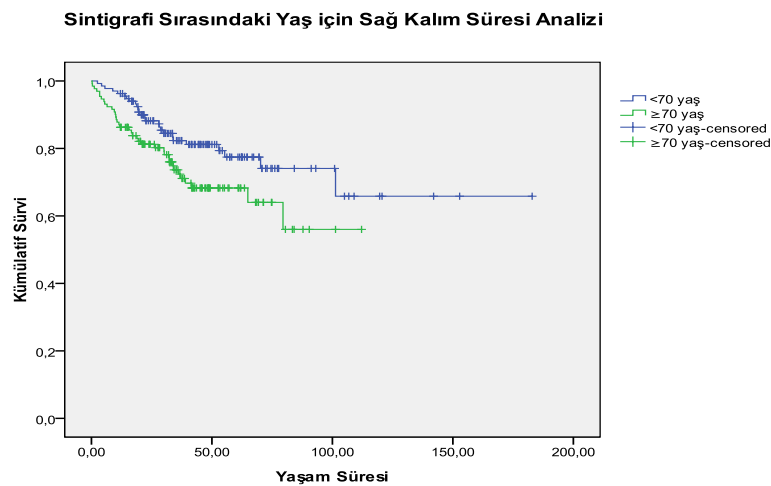
Kaplan-Meier analizinde kemik sintigrafisinde metastaz saptanmayan 172 hastanın 15'inin (%9), kemik metastazı saptanan 70 hastanın 41'inin (%59) ve kemik metastazı açısından şüpheli olarak kabul edilen 23 hastanın 7'sinin (%30) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Kemik metastazlarının varlığına göre öngörülen ortalama sağ kalım süresi; kemik sintigrafisinde metastaz saptanmayan 172 hastada 159.1±8.6 ay (%95 CI: 142.2-176.0 ay), kemik sintigrafisinde metastaz saptanan 70 hastada 47.4±5.4 ay (%95 CI: 36.7-58.0 ay) ve kemik sintigrafisi metastaz açısından şüpheli olarak rapor edilen 23 hastada 71.1±14.4 ay (%95 CI: 42.8-99.4 ay) olarak hesaplandı. Bu üç grup arasında öngörülen ortalama sağ kalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.0001). Hastaların kemik metastazı varlığına göre öngörülen ortalama sağ kalım süresi analizinin grafiği Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Kemik metastazı varlığına göre sağ kalım süresi analizi.

Çalışmaya dahil edilen 265 hastanın yaş ortalaması 68.6 ± 8.3 yıl (Aralık 46-90 yıl) idi. Hastalardan 134'ü (%51) 70 yaşın altında, 131'i (%49) 70 yaş ve üzerindediydi. Kemik sintigrafisinde metastaz saptanan hastaların yaş ortalaması 71.2 yaş, metastaz açısından şüpheli bulgular saptanan hastaların yaş ortalaması 65.7 yaş ve kemik metastazı saptanmayan hastaların yaş ortalaması 67.9 olarak hesaplandı. İskelet sistemine metastaz saptanan olguların %64'ünün 70 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. Şüpheli kemik metastazı 70 yaşın altındaki hastalarda daha yüksek oranda (%70) izlendi. 70 yaşın altında olan 134 hastanın ortalama yaşam süreleri 46.5 ± 30.5 ay (Aralık 2.5-182.9 ay), 70 yaş ve üzerinde olan 131 hastanın ortalama yaşam süreleri 36.1 ± 22.9 ay (Aralık 0.3-112.1 ay) olarak hesaplanmış olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.02$).

Kaplan-Meier analizinde, 70 yaşın altında olan 134 hastanın 26'sı (%20) prostat kanserine bağlı hayatını kaybetmiş olup öngörülen ortalama sağ kalım süresi 137.1 ± 9.4 aydı (%95 CI: 118.8-155.5 ay). 70 yaş ve üzerinde olan 131 hastanın 37'sinin (%28) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Bu hastalarda öngörülen ortalama sağ kalım süresi 78.2 ± 5.0 aydı (%95 CI: 68.5-87.0 ay). Sağ kalım analizinde bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.031$). Hastaların yaş gruplarına göre sağ kalım süresi analizinin grafiği Şekil 3'de gösterilmiştir.



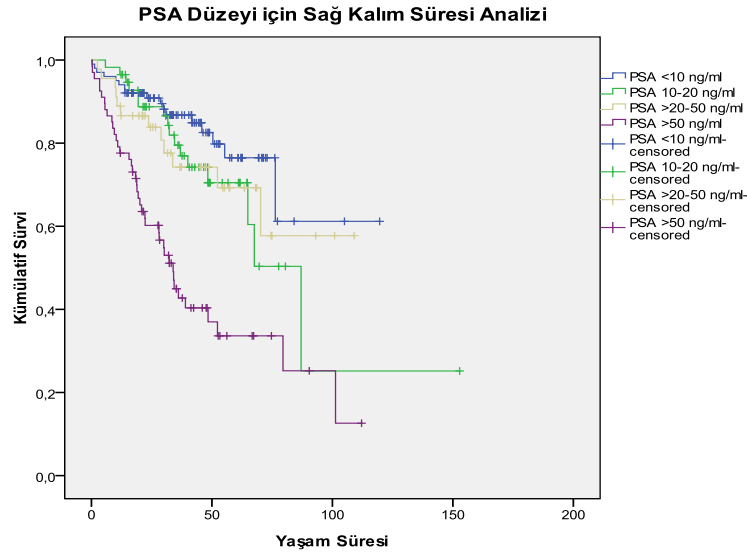
Şekil 3. Yaş gruplarına göre sağ kalım süresi analizi.

Hastalardan 22'sinin PSA değeri bilinmiyordu. PSA değeri bilinen 243 hastanın sintigrafi öncesi ortalama PSA değeri 94.2 ± 413.1 ng/ml (Aralık 0.003-5459 ng/ml) idi. Bu hastalardan kemik sintigrafisinde metastaz saptanan hastaların ortalama PSA değeri 285.7 ± 783.2 ng/ml (Aralık 0.02-5492 ng/ml), kemik sintigrafisinde metastaz saptanmayan hastaların ortalama PSA değeri 26.8 ± 42.8 ng/ml (Aralık 0.003-324.24 ng/ml) ve kemik sintigrafisinde şüpheli metastaz izlenen hastaların ortalama PSA değeri 30.2 ± 35.7 ng/ml (Aralık 0.001-108.88 ng/ml) olarak hesaplandı.

Ortalama yaşam süresi, PSA düzeyi <10 ng/ml olan 93 hastada (%38) 40.9 ± 22.2 ay (Aralık 0.3-119.6 ay), PSA düzeyi 10-20 ng/ml olan 48 hastada (%20) 41.8 ± 24.7 ay (Aralık 11.8-152.8 ay), PSA düzeyi $>20-50$ olan 40 hastada (%16) 42.2 ± 26.6 ay (Aralık 2.5-109 ay) ve PSA düzeyi >50 ng/ml olan 62 hastada (%26) 31.3 ± 24.1 ay (Aralık 0.4-112.1 ay) olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.008$). Anlamlı farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulmak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalarda PSA düzeyi <10 ng/ml olan grup ile PSA düzeyi >50 ng/ml olan grup arasında ($p=0.002$), PSA düzeyi 10-20 ng/ml olan grup ile PSA düzeyi >50 ng/ml olan grup arasında ($p=0.004$) ve PSA düzeyi $>20-50$ olan grup ile PSA düzeyi >50 ng/ml olan grup arasında ($p=0.024$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diğer ikili karşılaştırmalarda ortalamalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kaplan-Meier analizinde PSA düzeyi <10 ng/ml olan 93 hastanın 9'unun (%10) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Öngörülen ortalama sağ kalım süresi 106.9 ± 4.2 ay (%95 CI: 98.7-115.0 ay) olarak hesaplandı. PSA düzeyi 10-20 ng/ml olan 48 hastanın 7'sinin (%15) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Öngörülen ortalama sağ kalım süresi 118.1 ± 14.8 ay (%95 CI: 89.1-147.1 ay) olarak hesaplandı. PSA düzeyi $>20-50$ ng/ml olan 40 hastanın 7'sinin (%18) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Öngörülen ortalama sağ kalım süresi 87.6 ± 7.4 ay (%95 CI: 73.1-102.2 ay) olarak hesaplandı. PSA düzeyi >50 ng/ml olan 62 hastanın 35'inin (%56) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Öngörülen ortalama sağ kalım süresi 51.7 ± 6.2 ay (%95 CI: 39.6-63.8 ay) olarak hesaplandı. Gruplar arasında sağ kalım süresi bakımından istatistiksel olarak

anlamli fark saptandı (p=0.0001). Hastaların PSA düzeylerine göre sağ kalım süresi analizinin grafiği Şekil 4’de gösterilmiştir.



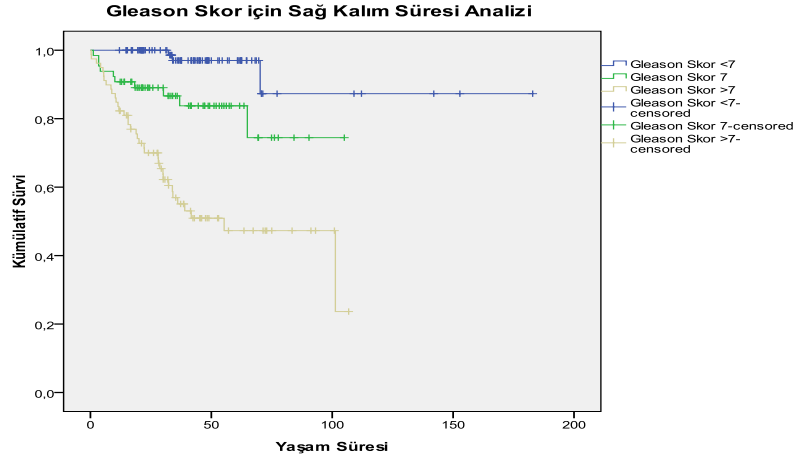
Şekil 4. PSA düzeyine göre sağ kalım analizi.

Çalışmaya katılan 265 hastadan, Gleason skoru <7 olan 96 (%40), 7 olan 65 (%27) ve >7 olan 79 (%33) hasta vardı. Kalan 25 hastanın Gleason skoru bilinmiyordu. Hastaların en düşük Gleason skoru 2, en yüksek 10 idi.

Gleason skoru göz önüne alındığında, Gleason skoru <7 olan 96 hastanın ortalama yaşam süresi 46.4±28.1 ay (Aralık 12-182.9 ay), Gleason skoru 7 olan 65 hastanın 38.0±23.2 ay (Aralık 1.2-105.0 ay) ve Gleason skoru >7 olan 79 hastanın 35.1±25.3 ay (Aralık 0.3-106.8 ay) olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel analizde bu üç grubun ortalama yaşam süreleri arasında anlamlı fark izlendi (p=0.004). Gleason skoru açısından alt grupların ikili analizinde yaşam süresi bakımından en anlamlı farklılık Gleason skoru <7 ve >7 olan gruplar arasında saptandı (p=0.001). Gleason skoru <7 ile 7 olan gruplar arasında (p=0.054) ve Gleason skoru >7 ile 7 olan gruplar arasında (p=0.278) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kaplan-Meier analizinde Gleason skoru <7 olan 96 hastanın 3’ünün (%3) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Öngörülen ortalama sağ kalım süresi 167.5±10.8 aydı (%95 CI: 146.4-188.6 ay). Gleason skoru 7 olan 65 hastanın 10’unun (%15) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Öngörülen ortalama sağ kalım süresi 86.8±5.5 aydı (%95 CI: 76.0-97.6 ay). Gleason skoru >7 olan 79 hastanın 36’sının (%46) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü.

Öngörülen ortalama sağ kalım süresi 61.0 ± 5.4 aydı (%95 CI: 50.5-71.5 ay). Bu üç grup arasındaki sağ kalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.0001$). Gleason skor gruplarına göre sağ kalım süresi analizinin grafiği Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Gleason skor alt gruplarındaki hastaların sağ kalım analizi.

Cox regresyon analizinde, sağ kalımı bağımsız olarak etkileyen en önemli faktörün kemik sintigrafisi bulguları olduğu görüldü (Wald=19.70; $p=0.0001$). Gleason skoru (Wald=13.25; $p=0.001$) ve PSA düzeyi (Wald=9.05; $p=0.029$) daha az güçlü olmakla birlikte bağımsız prognostik faktörler olarak izlendi. Yaşın (Wald=0.33; $p=0.564$) ise prognoz üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Cox regresyon analizi ile prognostik faktörlerin değerlendirilmesi.

Değişken	SE*	Wald	p-değeri	HR [†]	HR için %95 CI [§]	
					Alt sınıır	Üst sınıır
Yaş	0.317	0.332	0.564	0.833	0.447	1.551
Gleason skoru		13.247	0.001			
=7	0.754	11.534	0.001	0.077	0.018	0.339
>7	0.392	3.679	0.055	0.471	0.218	1.017
PSA		9.053	0.029			
10-20 ng/ml	0.422	7.231	0.007	0.322	0.141	0.735
>20-50 ng/ml	0.475	2.307	0.129	0.486	0.192	1.233
>50 ng/ml	0.507	3.056	0.08	0.412	0.153	1.113
Kemik sintigrafisi		19.7	0.0001			
Metastaz şüpheli	0.363	18.924	0.0001	0.206	0.101	0.42
Metastaz pozitif	0.48	0.088	0.767	0.867	0.339	2.22

*: Standard error, †: Hazard ratio, §: Confidence interval

TARTIŞMA

Klinikte prostat kanseri tanısı konmuş hastaların en az %40'ında tanı anında uzak metastaz saptanmıştır. Prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybeden hastaların ise yaklaşık %80'i iskelet sistemi metastazına sahiptir (62). İleri evre prostat kanserinde, hastaların büyük bir çoğunluğunda kemik metastazları önemli bir sorundur. İleri evre prostat kanserli hastalarda yıllık kemik metastazı gelişme olasılığı %8 olup bu oran beş yıl içinde artarak %40'a ulaşmaktadır (58). Radyonüklid kemik sintigrafisi, duyarlı bir yöntem olması, tek bir görüntüleme ile ek radyasyon maruziyeti yaratmadan tüm vücut tarama yapabilmesi, ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması ve uygulanabilir olması nedeniyle kemik metastazlarının saptanmasında en faydalı tanısall yöntemdir (61).

Çalışmamızda tüm vücut kemik sintigrafisi ile hastaların %26'sında (265 hastanın 70'i) kemik metastazı saptadık. Prostat kanseri tanısı konmuş hastalarda kemik sintigrafisinde metastaz saptama oranı literatürlerde %2.5'den %61'e kadar değişen geniş bir aralıkta verilmektedir (9-15, 63-70). Bizim çalışmamızdaki kemik metastaz oranına en yakın değerler Japonya'dan Kosuda ve ark. (10) (%22; 1294 hastanın 287'si) ile Çin'den Lai ve ark. (65) (%29; 116 hastanın 34'ü) tarafından bildirilmiştir. Kemik sintigrafisinde saptanan metastaz oranlarını Salonia ve ark. (69) İtalyan popülasyonu için %2.5 (1242 hastanın 31'i) olarak bildirirken, Ritenour ve ark. (70) Amerikan popülasyonu için %4 (800 hastanın 32'si) gibi daha düşük düzeylerde bildirmişlerdir. Bizim hasta grubumuzdaki kemik metastazı oranları Asya ülkelerinden bildirilen oranlara daha yakındır. Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların Asya-Kafkas ırkına mensup oldukları düşünüldüğünde bu bulgu beklenen bir bulgudur.

Asya, Avrupa ve Amerika'da yapılmış olan çalışmalarda kemik sintigrafisinde metastaz saptama oranlarındaki belirgin farklılığa karşın (9-15, 63-70) prostat kanserinde ırkı prognostik faktör olarak ele alan çalışma fazla değildir. Ishikawa ve ark. (18) androjen baskılama tedavisi alan beyaz ırka ve siyah ırka mensup hastalarda, Wyatt ve ark. (71) androjenden bağımsız prostat kanserli Afriko-Amerikan, Hispanik ve Kafkas kökenli hastalarda (ki 379 hastanın 329'u Kafkas ırkindandır) yaptıkları iki

farklı çalışmada etnik kökenin prognostik faktör olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların Asya-Kafkas ırkına dahil oldukları kabul edildiği için veriler toplanırken hastaların etnik kökenleri sorgulanmadı. Bu yüzden ırk veya etnisite prognostik faktörler arasında değerlendirilmedi.

Çalışmamızda düşük PSA düzeyi veya düşük Gleason skoruna sahip hastaların tüm grup içindeki oranı yüksek bulundu (Tablo 2). Bölümümüze tüm vücut kemik sintigrafisi için gönderilen hastalar farklı merkezlerden gelmişti. Bu merkezlerdeki klinisyenlerin prostat kanserli hastanın takibinde kemik sintigrafisini ne zaman, hangi sıklıkla ve hangi kriterleri göz önüne alarak istediği konusunda bilgiye sahip değiliz. Kemik singrafisinin istenmesi sırasında isteği yapan merkezler arasındaki uygulama farklılıkları hasta grubumuzun endikasyon konması bakımından heterojen olmasına neden olmuş olabilir. Avrupa ve Amerika prostat kanseri kılavuzlarındaki (6,26) önerilerin aksine düşük PSA düzeyi ve/veya Gleason skoruna sahip hastaların da kemik metastazı açısından tüm vücut kemik sintigrafisine yollandığını görmekteyiz. Hastaların %38'inin (243 hastanın 93'ü) PSA düzeyi 10 ng/ml'den küçük ve %40'ının (240 hastanın 96'sı) Gleason skoru 7'nin altındadır. Literatürde kemik sintigrafisine yollanan ve ≤ 10 ng/ml PSA değerine sahip hastaların oranı %9.9-%68.3 arasındadır (9,11,12,14,15,63,64,67,70). Kemik sintigrafisine yollanan ve Gleason skoru < 7 olan hasta oranları ise %17.6-54.3 arasındadır (9,11,12,14,63,67). Çalışmamızdaki düşük PSA düzeyi veya Gleason skorlu hasta oranlarımız literatürde bildirilen oran aralıkları içindeydi.

Çalışmamızdaki hastaların %26'sında (265 hastanın 70'i) tüm vücut kemik sintigrafisi ile kemik metastazı saptadık. Prostat kanseri tanısı konmuş hastalarda kemik sintigrafisinde metastaz saptama oranı literatürde %2.5 ile %61 arasında değişmektedir (9-15, 63-70). Literatürde saptadığımız en yüksek kemik metastazı oranı (%61) Tekdoğan ve ark.'na ait Türkiye'de yapılmış bir çalışmada bildirilmiştir (15). Onların çalışması ile karşılaştırdığımızda aramızdaki önemli fark PSA düzeyi 50 ng/ml üzerindeki hasta oranlarımızın farklılığıdır. Onların çalışmasındaki PSA düzeyi 50ng/ml'nin üzerindeki hasta oranı (%50) bizdekinin neredeyse (%23) iki katı idi. Bir diğer farklılık hasta sayılarıdır. Tekdoğan ve ark.'nın çalışmasındaki hasta sayısı (99 hasta) bizim çalışmamızdaki hasta sayısından (265 hasta) azdır. Tekdoğan ve ark.'nın bize göre daha düşük hasta sayısı ile daha yüksek kemik metastazı saptamaları, PSA

düzeıı arttıka kemik metastazı olasılığının artacağı göz önünde bulundurularak, daha yüksek PSA düzeyine sahip hastaların seçilip kemik sintigrafisine yollandığını düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızın literatürdeki birçok çalışmadan farkı şüpheli kemik metastazı olan olguları da çalışmaya dahil etmemizdir. Ulaşılabilen yayınlarda sağ kalım analizine sintigrafide metastaz açısından şüpheli bulgular saptanan hastaların da ayrı bir grup olarak dahil edildiği herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Kemik sintigrafisinde metastaz açısından şüpheli bulgular izlenen hastaların %30'unun çalışma için belirlenen süre içinde prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Bu değer kemik sintigrafisinde metastaz saptanan hasta grubundaki ölen hastaların oranıyla (%59), metastaz saptanmayan hasta grubundaki ölen hastaların oranının (%9) arasında bir değerdi. Aynı şekilde kemik sintigrafisi metastaz açısından şüpheli olan hasta grubunda öngörülen ortalama sağ kalım süresi (71.1±14.4 ay), kemik metastazı saptanan ve kemik metastazı saptanmayan hastaların öngörülen ortalama sağ kalım sürelerinin (sırasıyla; 47.4±5.4 ve 159.1±8.6 ay) arasında bir değerdi (Şekil 2). Gerek ölüm oranları gerek sağ kalım süreleri göz önüne alındığında kemik sintigrafisinde metastaz açısından şüpheli olarak kabul edilen hasta grubunun içinde gerçek metastaz olan hastaların olabileceği gözardı edilemez. Bu nedenle kemik sintigrafisi metastaz açısından şüpheli olarak raporlanan hastalar klinisyenlerce ileri tetkik yapılmadan kemik metastazı yönünden negatif olarak yorumlanmamalıdır. Bu hastaların travma öyküleri ayrıntılı olarak sorgulanmalı, şüpheli lezyona yönelik ileri tetkik yapılarak kemik metastazı olup olmadığı netleştirilmeli, kemik metastazı tanısı yine de konamıyorsa kontrol sintigrafiler ile takip edilmelidir.

Bizim çalışmamızda kemik sintigrafisinde iskelet sistemine metastaz olan olguların öngörülen ortalama sağ kalım süresi (47.4±5.4 ay) metastaz olmayanlara (159.1±8.6 ay) göre anlamlı düzeyde daha kısaydı (p=0.0001). Literatürde kemik sintigrafisinin prognostik etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (17,19,61,62,66, 72-74). Soloway ve ark. (17) metastatik lezyon sayısını, Yamashita ve ark. (61) ile Knudson ve ark. (73) metastazların yeri ve dağılımını, Pollen ve ark. (62) ise seri kemik sintigrafilerindeki bulguların değişikliğini esas alarak kemik sintigrafisi bulgularının prognostik bir değerşken olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmalarda (17,61,62,73) oluşturulan hasta grupları bizim çalışmamızdakinden oldukça farklı olup

kemik metastazı olmayan grupları ve şüpheli kemik metastaz olgularını içermedikleri için karşılaştırma yapamadık. Kemik sintigrafisinde metastaz saptanan ve metastaz saptanmayan hastaların sağ kalım sürelerinin karşılaştırıldığı ulaşılabildiğimiz tek çalışma Lund ve ark.'nın (19) 1984 yılında yayınladıkları 128 hastalık çalışma idi. Bu çalışmada bazal kemik sintigrafisinde metastaz saptanmasının kısa sağ kalım süresi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamıza en benzer çalışma olan Lund ve ark.'nın (19) çalışmasında verilen sağ kalım analiz tabloları incelendiğinde her ne kadar metastatik grupta daha kısa olsa da kemik metastazı olsun olmasın tüm hastaların sağ kalım süresinin 60 ayı geçmediği görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki kemik metastazı yönünden şüpheli olguların ve metastaz olmayan olguların sağ kalım süreleri onların olgularından uzundur.

Avrupa Üroloji Derneği (6) ve Amerikan Kanser Derneği (26) kılavuzlarında riskli gruplar belirlenirken kullanılan parametrelerden biri de yaştır. Yaş arttıkça prostat kanserine yakalanma riski artmakta ve doğal olarak yaşam süresi kısalmaktadır (3).

Yaşın önemli bir prognostik faktör olduğunu vurgulayan çalışmaların (71,75) aksine bizim çalışmamızda yaş güçlü bir prognostik faktör olarak saptanmamıştır. Öbek ve ark. (75) 70 yaşın üzerindeki hastalarda nüks oranının 70 yaş ve altındaki hastalardan daha yüksek olduğunu saptamışlar ($p=0.02$) ve radikal prostatektomi sonrası nüksü öngörmede yaşın bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Wyatt ve ark. (71) da androjen bağımsız hastalarda sağ kalımı öngörmede yaşın önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir ($p=0.001$). He ve ark. (76) kemik metastazı saptadıkları prostat kanserli hastalarla yaptıkları çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde yaşın sağ kalımı öngörmede bağımsız prognostik faktör olmadığı sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda hastalar 70 yaşın altında, 70 yaş ve üzerinde olarak iki grup halinde gruplandırıldığında, her iki gruptaki hasta dağılımı eşit olarak görülmekteydi (sırasıyla 134 ve 131 hasta). Sağ kalım süresi analizinde Gleason skoru, PSA düzeyi, ve kemik sintigrafisi bulgularının alt gruplarında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0.0001$ iken yaş gruplarında istatistiksel anlamlılık düzeyi en düşük değere sahipti ($p=0.031$). *Kaplan-Meier* analizinde 70 yaşın altındaki hastalar ile 70 yaş ve

üzerindeki hastaların öngörülen ortalama sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmakla birlikte *Cox regresyon* analizinde yaşın, PSA değeri, Gleason skoru ve kemik sintigrafisi bulguları ile beraber değerlendirildiğinde, prostat kanserli hastalarda sağ kalım süresini öngörmede bağımsız prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır.

Prostat spesifik antijen düzeyine göre hastalar değerlendirildiğinde, 243 hastanın %38'inde PSA düzeyinin <10 ng/ml, %20'sinde PSA düzeyinin 10-20 ng/ml olduğu saptanmıştır. Prostat spesifik antijen düzeyini dikkate alarak kemik sintigrafisi istenmesini öngören yaklaşımlarda genellikle PSA için seçilen sınır değer 20 ng/ml'dir (11-14). Sınır değerini 10 ng/ml olarak kabul eden yaklaşımlar da vardır (9,10,57). Bizim çalışmamızda PSA değeri ≤20 ng/ml olan hasta sayısının yüksek olması nedeniyle, klinik yaklaşımda kemik sintigrafisi istenen hastalar arasında genelde önerilen yaklaşımın aksine PSA düzeyinin çok önem taşımadığı kanaatine vardık. Ancak PSA sınır değeri 10 ng/ml veya 20 ng/ml olarak kabul edilen yaklaşımlarda bu sınırlar asemptomatik hastalar için tanımlanmakta, semptomatik hastalarda PSA düzeyine bakılmaksızın kemik sintigrafisi önerilmektedir. Bizim çalışmamızda PSA düzeyi ≤20 ng/ml olan hastalar %58 (243 hastanın 141'i) gibi yüksek orandaydı. Bu yüksek oranın sebebi hastaların semptomatik olması olabilir. Ancak yeterli klinik veriye sahip olmamız nedeniyle bu değerlendirme tam olarak yapılamamıştır.

Çalışmamızda kemik sintigrafisinde metastaz saptanan hastaların PSA değerleri ortalamasının (285.7±783.2 ng/ml), metastaz saptanmayan (26.8±42.8 ng/ml) ve metastaz açısından şüpheli bulgular saptanan (30.2±35.7 ng/ml) hastaların PSA değerleri ortalamasından büyük olduğu görüldü. Rigaud ve ark. (72) kemik sintigrafisinde metastaz saptanan 86 hasta ile yaptıkları çalışmalarında PSA değerleri ortalamasını 975 ng/ml olarak bulmuşlardır. Bizim ve onların çalışmalarında iskelet sistemine metastazı olan hastaların PSA değerleri ortalamalarındaki farklılığın nedenini incelediğimizde, onların çalışmasındaki hastaların yaş ortalamasının (71.3 yaş) bizim kemik metastazı saptadığımız hastalarımızın yaş ortalaması ile (71.2 yaş) aynı olduğunu gördük. Ayrıca onların hastalarının %43'ünün Gleason skorunun >7, bizim kemik metastazı saptadığımız hastaların %47'sinin Gleason skorunun >7 olup birbirine benzer olduğunu saptadık. Yaş ortalamaları ve Gleason skoru >7 olan hasta oranlarının benzerliğine karşılık onların çalışmasındaki kemik metastazı olan

hastaların PSA ortalamaları bizim çalışmamızdakinden oldukça yüksek idi. Onların çalışmasındaki en yüksek PSA değeri (12420 ng/ml) bizim çalışmamızdaki en yüksek PSA değerinin (5459 ng/ml) iki katından fazla idi. Bu yüksek değer PSA ortalamasının yükselmesine neden olduğunu düşünmekteyiz.

Prostat spesifik antijen alt grupları içinde ortalama yaşam süresi incelendiğinde, PSA düzeyi 50 ng/ml üzerinde olan grupta ortalama yaşam süresinin diğer gruplara göre belirgin olarak kısa olduğu saptandı. Prostat spesifik antijen düzeyine göre yaşam süresi incelendiğinde PSA düzeyi >20-50 ng/ml olan ve PSA düzeyi 10-20 ng/ml olan hastaların yaşam sürelerinin PSA düzeyi <10 ng/ml olan hastaların yaşam süresinden biraz daha uzun olduğu tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak yaşam süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. *Kaplan-Meier* sağ kalım analizinde PSA 10-20 ng/ml olan hastaların öngörülen ortalama sağ kalım süresi (118.1±14.8 ay), PSA <10 ng/ml olan hastaların öngörülen ortalama sağ kalım süresinden (106.9±4.2 ay) biraz daha uzun olarak saptandı. PSA >20-50 ng/ml olan hastaların (87.6±7.4 ay) ve PSA>50 ng/ml olan hastaların (51.7±6.2 ay) öngörülen ortalama sağ kalım süreleri ise beklendiği üzere PSA <10 ng/ml ve PSA 10-20 ng/ml olan hastalara göre daha kısaydı. Grafik analizde izlenmeyen, öngörülen ortalama sağ kalım süresindeki bu farklılığın çalışmamızdaki hesapladığımız en düşük yaşam süresine (0.3 ay) sahip hastanın PSA <10 ng/ml ve en yüksek ikinci yaşam süresine (152.8 ay) sahip hastanın PSA 10-20 ng/ml olan hasta grubunda olmasıyla ilişkili olabilir.

Genel olarak değerlendirdiğimizde PSA değeri arttıkça öngörülen ortalama sağ kalım süresinin kısaldığını saptadık. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Abu-Hamar ve ark. (77) metastatik prostat kanserli hastaların androjen bağımsız hale gelme zamanlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, PSA düzeyi ≤50 ng/ml olan hastaların progresyon zamanının (32 ay) PSA düzeyi >50 ng/ml olan hastaların progresyon zamanına (24 ay) göre anlamlı derecede uzun olduğunu saptamışlardır (p=0.002).

Gleason skoruna göre yaşam süresi incelendiğinde Gleason skoru arttıkça sağ kalım süresinin kısaldığı görüldü (Şekil 5). Çalışmamızda kemik metastazı olan 70 hastanın 41'inin (%59) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiğini gördük. Öngörülen ortalama sağ kalım süresini 47.4±5.4 ay olarak hesapladık. Yamashita ve ark. (61) ise kemik metastazı olan 76 prostat kanserli hasta ile yaptıkları

çalışmalarında, bu hastaların 50'sinin (%66) prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiğini tespit etmişlerdir. Ortanca sağ kalım zamanını 24.5 ay (Aralık 3-100 ay) olarak hesaplamışlardır. Bizim metastaz saptanan hastalarımızın %60'ının Gleason skoru 7'nin üzerindeydi. Onlar hastaların %37'sinde primer tümörün histolojik diferansiyasyonunu kötü olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda Gleason skoru >7 olan hasta oranımız onların çalışmasındakinin yaklaşık iki katı olmasına rağmen bizim prostat kanserine bağlı ölen hastalarımızın oranı onlarınkinden düşüktü. Hastalar yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında benzer olduğu tespit edildi. Bizim kemik metastazı olan hastalarımızın yaş ortalaması 71.2, onların 68.7 idi. Yamashita ve ark.'nın çalışmasında hastaların tüm vücut kemik sintigrafisi öncesi serum PSA değerleri hakkında veri bulunmadığı için gruplar arası PSA değeri karşılaştırması yapılamadı.

Abu-Hamar ve ark. (77) da bizim çalışmamıza benzer şekilde Gleason skoru 7'nin üzerinde (kötü diferansiye) olan hastalarda daha kısa sağ kalım süresi bildirmişlerdir. Onlar Gleason skoru ≤ 7 (33 ay) olan hastaların yaşam süresinin, Gleason skoru >7 (24 ay) olan hastalara göre daha uzun olduğunu bildirmişlerdir ($p < 0.001$).

Cox regresyon analizinde, sağ kalımı bağımsız olarak etkileyen en önemli faktörün kemik sintigrafisi bulguları olduğu görüldü (Wald=19.7; $p = 0.0001$). PSA düzeyi ve Gleason skoru daha zayıf olmakla birlikte bağımsız prognostik faktörler olarak izlendi. Buna karşılık yaşın prognoz üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptandı. Abu-Hamar ve ark. (77) metastatik prostat kanseri olan 92 hasta ile yaptıkları çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde hastanın başlangıçtaki PSA düzeyi ve Gleason skorunun prognozu öngörmede faydalı belirteçler olduklarını bulmuşlardır. Ancak, bu hastalardan metastaz izlenen kemik bölgesi sayısı >6 ve ≤ 6 olan grupların progresyon zamanları arasında istatistiksel farklılık saptamamışlardır. He ve ark. (76) bizim çalışmamıza benzer şekilde Gleason skorunun ($p = 0.044$) bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermiş olup bizim çalışmamızdan farklı olarak PSA düzeyi ($p = 0.973$) ile sağ kalım süresi arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.

Çalışmamızda kemik metastazı, yüksek serum PSA düzeyi, yüksek Gleason skoru olan ve 70 yaş üzerindeki hastalarda öngörülen sağ kalım süresinin kısaldığını saptadık. Kemik sintigrafisinde saptanan kemik metastazının hastaların sağ kalım

süresini öngörmeye en önemli prognostik faktör olduğu, bunu Gleason skoru, serum PSA düzeyi ve yaşın izlediği sonucuna vardık.

Çalışmanın kısıtlıkları; retrospektif olarak planlanan bu çalışmada hastaların tedavi durumları, ailesel prostat kanseri varlığı, PSA varyantları ve TNM sınıflaması gibi diğer prognostik faktörler ile ilgili net veri elimizde bulunmaması nedeniyle prognostik faktör olarak yalnız yaş, kemik sintigrafisi öncesi ölçülen serum PSA düzeyi, tanı anındaki Gleason skoru ve kemik metastazının varlığı kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Kemik sintigrafisinde saptanan kemik metastazının hastaların sağ kalım süresini öngörmede en önemli prognostik faktör olduğu bunu Gleason skoru, serum PSA düzeyi ve yaşın izlediği sonucuna vardık.

Bu çalışmanın literatürdeki birçok çalışmadan farkı şüpheli kemik metastazı olan olguların da çalışmaya dahil edilmesidir. Kemik sintigrafisinde metastaz açısından şüpheli bulgular izlenen hastaların %30'unun çalışma için belirlenen süre içinde prostat kanserine bağlı hayatını kaybettiği görüldü. Bu hastalar klinisyenlerce ileri tetkik ve/veya takip yapılmadan metastaz negatif olarak yorumlanmamalıdır.

Çalışmamızın, kemik sintigrafisinde iskelet sistemine metastaz olan ve metastaz olmayanları karşılaştıran az sayıdaki çalışmadan biri olarak literatüre katkısı olacaktır. Çalışmamızda kemik sintigrafisinde iskelet sistemine metastaz olan olguların öngörülen ortalama sağ kalım süresi (47.4 ± 5.4 ay) metastaz olmayanlara (159.1 ± 8.6 ay) göre anlamlı düzeyde daha kısaydı.

Gleason skoru ve PSA düzeyi arttıkça sağ kalım süresinin kısaldığını saptadık. Yetmiş yaşın üzerinde sağ kalım süresinin kısaldığını saptadık.

Bizim hasta grubumuzdaki kemik metastazı oranlarının Asya ülkelerinden bildirilen oranlara daha yakın olduğunu gördük.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
2. Ergün O, Oksay T, Armağan A, Soyupek S, Koşar A, Perk H. Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens ile cerrahi sınır pozitifliği ve prostat iğne biopsisi spesmenlerinin evresi arasındaki ilişki. Türk Üroloji Dergisi 2010;36:1-6.
3. Albala DM, Morey AF, Gomella LG, Stein JP, eds. Oxford American Handbook of Urology. New York: Oxford University Press 2011:190-245.
4. American Joint Committee on Cancer (AJCC) prostate cancer staging 7. Edition. <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/prostate8.5x11.pdf>. 14 Ağustos 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
5. Güney Y, Yılmaz S, Türkcü Ü, Kurtman C. Kemik metastazlarında tanı ve tedavi. Acta Oncologica Turcica 2008;41:1-6.
6. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>. 20 Eylül 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
7. Thompson I, Thrasher JE, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. <http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf>. 20 Eylül 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
8. Carroll P, Albertsen PC, Greene K, Babinian RJ, Carter HB, Gann PH, et al. Prostat-specific antigen best practice statement: 2009 update. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>. 20 Eylül 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
9. Hirobe M, Takahashi A, Hisasue S, Kitamura H, Kunishima Y, Masumori N, et al. Bone scanning—who needs it among patients with newly diagnosed prostate cancer? Jpn J Clin Oncol 2007;37:788-92.
10. Kosuda S, Yoshimura I, Aizawa T, Koizumi K, Akakura K, Kuyama J, et al. Can initial prostate specific antigen determinations eliminate the need for bone scans in patients with newly diagnosed prostate carcinoma? Cancer 2002;94:964-72.

11. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int* 2006;76:209-12.
12. Pal RP, Thiruudaian T, Khan MA. When is a bone scan study appropriate in asymptomatic men diagnosed with prostate cancer? *Asian J Androl* 2008;10:890-5.
13. Spencer JA, Chng WJ, Hudson E, Boon AP, Whelan P. Prostate specific antigen level and Gleason score in predicting the stage of newly diagnosed prostate cancer. *Br J Radiol* 1998;71:1130-5.
14. O'sullivan JM, Norman AR, Cook GJ, Fisher C, Dearnaley DP. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU Int.* 2003;92:685-9.
15. Tekdoğan ÜY, Ortapamuk H, Oğuz H, Başar MM, Naldöken S, Atan A. Prostat kanserli hastalarda prostat spesifik antijen (PSA) kemik metastazlarının belirleyicisi midir? *Türk Üroloji Dergisi* 2001;27:433-6.
16. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51.
17. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988;61:195–202.
18. Ishikawa S, Soloway MS, Zwaag RVD, Todd B. Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *J Urol* 1989;141:1139–42.
19. Lund F, Smith PH, Suci S, and EORTC urological group. Do bone scans predict prognosis in prostatic cancer? A report of the EORTC protocol 30762. *Br J Urol* 1984;56:58-63.
20. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917.

21. Yılmaz HH, Yazıhan N, Tunca D, Sevinç A, Olcayto EÖ, Özgül N, et al. Cancer Trends and Incidence and Mortality Patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:10-6.
22. Reiter RE, deKernion JB. (Çev. Tunç M) Prostat kanserinin epidemiyolojisi etiyojisi ve önlenmesi. Walsh PC. Ed. (Anafarta K, Yaman Ö. Çev Ed.), İstanbul: Güneş Kitapevi, 2005: 3003-23.
23. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847-53.
24. Drachenberg DE. Treatment of prostate cancer: watchful waiting, radical prostatectomy, and cryoablation. *Semin Surg Oncol* 2000;18:37-44.
25. Esen T, Gökçe Ö, Önem K. Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijen, Özen H, Türkeri L. eds. Üroonkoloji. Ankara: Ertem Basım Yayın 2007:581-92.
26. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ et al. American Cancer Society Guideline for the early detection of prostate cancer Update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70-98.
27. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Ferd* 1970;22:573-4.
28. Günay LM, Yazıcı S, Özen H. PSA nereden geldi nereye gidiyor? Üroonkoloji Bülteni 2011;2:5-10.
29. Stephan C, Jung K, Lein M, Diamandis EP. PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection. *Eur J Cancer* 2007;43:1918-26.
30. Pepe P, Panella P, Pietropaolo F, Pennisi M, Allegro R, Aragona F. Is free/total PSA predictive of pathological stage and Gleason score in patients with prostate cancer and serum PSA ≤ 10 ng/ml? *Urol Int* 2006;76:232-5.
31. Walz J, Haese A, Scattoni V, Steuber T, Chun FKH, Briganti A, et al. Percent free prostate-specific antigen (PSA) is an accurate predictor of prostate cancer risk in men with serum PSA 2.5 ng/ml and lower. *Cancer* 2008;113:2695-703.
32. Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, Ogawa O, Suzukamo Y, Fukuhara S, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:122-8.

33. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56:255-60.
34. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
35. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate –specific antigen in serum occurs predominantly in complex with α_1 -antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25.
36. Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI, Caldwell GW, Larsen FL. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem* 1993;39:2483-91.
37. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia S, Parnes H, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
38. Carter HB, Partin W. (Çev. Tunç M) Prostat kanserinin tanısı ve evrelendirilmesi. Walsh PC. ed. (Anafarta K, Yaman Ö. Çev Ed.), İstanbul: Güneş Kitapevi, 2005: 3055-79.
39. Boczko J, Messing E, Dogra V. Transrectal sonography in prostate evaluation. *Radiol Clin North Am* 2006;44:679-87.
40. Kuligowska E, Barih MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color doppler US and serum markers. *Radiology* 2001;220:757-64.
41. Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:207-22.
42. Alan C, Eren AE. Prostat biyopsisi: endikasyon ve kontrendikasyonlar. *Turk Urol Sem* 2011;2:210-4.
43. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal cor biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-5.

44. Ateş F, Soydan H, Şen B, Malkoç E, Karademir K, Baykal K. Prostat spesifik antijen değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastaların 6 ve 12 kor ilk biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi 2009;35:274-80.
45. Ertoy Baydar D. Prostat kanserinin patolojisi, Özen H, Türkeri L. eds. Üroonkoloji. Ankara: Ertem Basım Yayın 2007:549-70.
46. Dillioğlugil Ö, Çevik İ. Prostat kanserinde tanı ve evrelendirme, Özen H, Türkeri L. eds. Üroonkoloji. Ankara: Ertem Basım Yayın 2007:609-22.
47. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001;27:165-76.
48. Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. Endocr Relat Cancer 2004;11:207-24.
49. Ateş F, Baykal KV. Prostat, mesane ve böbrek tümörlerinin iskelet sistemi komplikasyonları ve bifosfonat tedavisi. Türk Üroloji Dergisi 2010;36:112-8.
50. Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. New York: Springer 2010:257-339.
51. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, et al. European Association of Nuclear Medicine bone scintigraphy procedures guideline for tumor imaging. <http://www.eanm.org/publications/guidelines>. 23 Ağustos 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
52. Shackett P. Nuclear medicine technology: procedures and quick reference. London: Lippincott 2009:28-35.
53. Gnanasegaran G, Cook G, Fogelman I. Musculoskeletal system. In: Biersack HJ, Freeman LM, eds. Clinical nuclear medicine. Berlin: Springer 2007:241-62.
54. Elgazzar AH, Shehab D. Musculoskeletal system. In: Elgazzar AH ed. The pathophysiologic basis of nuclear medicine, 2nd ed. Berlin: Springer 2006: 132-208.
55. Brooks ME. The skeletal system. In: Sharp PF, Gemmel HG, Muray AD, eds. Practical nuclear medicine, 3th Ed. London: Springer Verlag 2005:143-61.
56. Ömür Ö. Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında nükleer tıp yöntemleri. Türk ortopedi ve travmatoloji birliği derneği dergisi 2007;6:1-29.
57. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer : multidisciplinary perspective. Radiology 2007;243:28-53.

58. Hamdy FC. Prognostic and predictive factors in prostate cancer. *Cancer treat rev* 2001;27:143-51.
59. Eskiçorapçı SY. Prostat kanseri doğal seyri, prognostik faktörler ve nomogramlar, Özen H, Türkeri L. eds. *Üroonkoloji*. Ankara: Ertem basım yayınevi 2007:593-608.
60. Öztürk C, Görgel SN, Bayır O, Kaygısız M, Bal K, Bölükbaşı A. Prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan hastalarda nüks ve sağ kalımı etkileyen faktörler. *Türk Üroloji Dergisi* 2011;37:1-8.
61. Yamashita K, Denno K, Ueda T, Komatsubara Y, Kotake T, Usami M et al. Prognostic significance of bone metastases in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1297–302.
62. Pollen JJ, Gerber K, Ashburn WL, Schmidt JD. Nuclear bone imaging in metastatic cancer of the prostate. *Cancer* 1981;47:2585-94.
63. Tanaka N, Fujimoto K, Shinkai T, Nakai Y, Kuwada M, Anai S, et al. Bone scan can be spared in asymptomatic prostate cancer patients with PSA of ≤ 20 ng/ml and Gleason score of ≤ 6 at the initial stage of diagnosis. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:1209-13.
64. Zaman M, Fatima N, Sajjad Z. Metastasis on bone scan with low prostate specific antigen (≤ 20 ng/ml) and Gleason's score (< 8) in newly diagnosed Pakistani males with prostate cancer: should we follow western guidelines? *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011;12:1529-32.
65. Lai MHY, Luk WH, Chan JCS. Predicting bone scan findings using sPSA in patients newly diagnosed of prostate cancer: feasibility in Asian population. *Urol Oncol* 2011;29:275-9.
66. Ishizuka O, Tanabe T, Nakayama T, Kawakami M, Kinebuchi Y, Nishizawa O. Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. *Int J Urol* 2005;12:728-32.
67. Al-Ghazo MA, Ghalayini IF, Al-Azab RS, Bani-Hani I, Barham A, Haddad Y. Do all patients with newly diagnosed prostate cancer need staging radionuclide bone scan? A retrospective study. *Int Braz J Urol* 2010;36:685-92.

68. Lee SH, Chung MS, Park KK, Yom CD, Lee DH, Chung BH. Is it suitable to eliminate bone scan for prostate cancer patients with PSA \leq 20 ng/ml? *World J Urol* 2012;30:265-9.
69. Salonia A, Gallina A, Camerota TC, Picchio M, Freschi M, DaPozzo LF et al. Bone metastases are infrequent in patients with newly diagnosed prostate cancer: analysis of their clinical and pathologic features. *Urology* 2006;68:362-6.
70. Ritenour CWM, Abbott J, Goodman M, Alazraki N, Marshall FF, Issa MM. The utilization of Gleason grade as the primary criterion for ordering nuclear bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. *The Scientific World Journal* 2009;9:1040-5.
71. Wyatt RB, Sanchez-Ortiz RF, Wood CG, Ramirez E, Logothetis C, Pettaway CA. Prognostic factors for survival among Caucasian, African-American and Hispanic men with androgen-independent prostate cancer. *J Nat medical association* 2004;96:1587-93.
72. Rigaud J, Tiguert R, Normand LL, Karam G, Glemain P, Buzelin JM, et al. Prognostic value of bone scan in patients with metastatic prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002;168:1423-6.
73. Knudson G, Grinis G, Lopez-Majano V, Sansi P, Targonski P, Rubenstein M, et al. Bone scan as a stratification variable in advanced prostate cancer. *Cancer* 1991;68:316-20.
74. Ohmori K, Matsui H, Yasuda T, Kanamori M, Yudoh K, Seto H, et al. Evaluation of the prognosis of cancer patients with metastatic bone tumors based on serial bone scintigrams. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:263-7.
75. Öbek C, Lai S, Sadek S, Civantos F, Soloway MS. Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1999;54:533-8.
76. He J, Zeng ZC, Yang P, Chen B, Jiang W, Du SS. Clinical features and prognostic factors for patients with bone metastases from prostate cancer. *Asian J Androl* 2012;14:505-8.
77. Abu-Hamar AM, Gameel TA. Prognostic significance of PSA, Gleason score, bone metastases in patients with metastatic prostate cancer under palliative androgen deprivation treatment. *J Egypt Nat Cancer Inst* 2009;21:229-36.