

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA
Ga-68 PSMA PET/BT'NİN ROLÜ**

BURAK SÖNMEZER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA
Ga-68 PSMA PET/BT'NİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

BURAK SÖNMEZER

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Erkan DEREBEK

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
RESİMLER LİSTESİ	VIII
GRAFİKLER LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	XI
TEŞEKKÜR.....	XIV
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Prostat Bezi	6
4.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi.....	6
4.1.2. Prostat Bezi Anatomisi	8
4.1.2.1. Prostat Bezinin Zonal Anatomisi	10
4.1.2.2. Prostat Bezinin Vaskülarizasyonu.....	13
4.1.2.3. Prostat Bezinin İnnervasyonu	13
4.1.3. Prostat Bezi Histolojisi.....	14
4.1.4. Prostat Bezi Fizyolojisi	16
4.2. Prostat Kanseri.....	17
4.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	17
4.2.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi-Risk Faktörleri.....	20
4.2.2.1. Yaş	20
4.2.2.2. Coğrafi Özellikler	20
4.2.2.3. Genetik	20
4.2.2.4. Hormonlar	21
4.2.2.5. Diyet	21
4.3. Prostat Kanseri Patolojisi.....	22

4.4. Prostat Kanserinin Klinik Bulguları	26
4.5. Prostat Kanserinde Tanı	28
4.5.1. Parmakla Rektal Muayene	28
4.5.2. PSA.....	29
4.5.2.1. PSA Hakkında Genel Bilgiler	29
4.5.2.2. Prostat Kanseri Tanısında PSA	30
4.5.2.3. Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler.....	30
4.5.3. TRUSG ve TRUSG Eşliğinde Biyopsi (TRUS-Bx).....	31
4.6. Prostat Kanserinde Evreleme	31
4.7. Prostat Kanserinde Tedavi	34
4.7.1. Aktif İzlem (Active Monitoring).....	35
4.7.2. Bekle ve Gör (Watchful Waiting)	36
4.7.3. Radikal Prostatektomi (RP).....	36
4.7.3.1. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (PLND)	37
4.7.3.2. Sinir Koruyucu Cerrahi.....	37
4.7.3.3. RP Sonrası Adjuvant Tedavi.....	37
4.7.4. Radyoterapi (RT)	38
4.7.5. Brakiterapi.....	38
4.7.6. Deneysel Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemleri.....	39
4.7.7. Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Varlığında Tedavi	39
4.7.8. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi	40
4.7.8.1. Androjen Baskılanma Tedavisi	40
4.7.8.2. Antiandrojenler.....	41
4.7.9. Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (mKDPK) Tedavisi	41
4.7.9.1. Abirateron Asetat	42
4.7.9.2. Enzalutamid.....	43
4.7.9.3. Sipuleucel-T.....	43
4.7.9.4. Radium-223	43
4.7.9.5. Lu-177 PSMA	43
4.7.9.6. Kemik Koruyucu Ajanlar	44
4.8. Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA)	44
4.9. Galyum-68.....	46
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
5.1. Hasta Grubu.....	47
5.2. Ga-68 PSMA PET/BT	48
5.2.1. Ga-68 PSMA PET/BT Değerlendirme	48
5.3. Torako-Abdominal BT.....	48
5.4. Pelvik/Abdomino-Pelvik MR	49
5.5. Kemik Sintigrafisi.....	49
5.5.1. Kemik Sintigrafisi Değerlendirme	49

5.6. Histopatolojik Bulgular	50
5.7. Laboratuvar Bulguları	50
5.8. İstatistiksel analiz.....	50
6. BULGULAR	52
6.1. Tüm Gruba Ait Bulgular.....	52
6.2. Evreleme Grubu Bulguları	58
6.3. Yeniden Evreleme Grubu Bulguları	91
7. TARTIŞMA.....	120
8. SONUÇ:	130
KAYNAKLAR.....	131

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1 Prostat kanseri sınıflaması, WHO 2016

Tablo 2 Gleason Grade gruplama sistemi

Tablo 3 Prostat kanserinin TNM evreleme sistemi

Tablo 4 Prostat kanseri evrelemesi, AJCC

Tablo 5 Prostat kanserinde D'Amico risk sınıflaması

Tablo 6 Prostat kanserinde tedavi seçenekleri

Tablo 7 Tüm grupta SUVmax ile; PSA, Gleason skoru, Gleason Grade ilişkileri

Tablo 8 Tüm grupta SUVmax ile; PSA_{dt}, PSA hızları ilişkileri

Tablo 9 Tüm grupta Gleason Grade'ine göre en yüksek SUVmax değerleri

Tablo 10 Tüm grupta Gleason Grade'ine göre en yüksek SUVmax değerleri 2

Tablo 11 Tüm grupta Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu ile ALP ve Ca değerleri ilişkisi

Tablo 12 Tüm grupta en yüksek SUVmax değerleri ile perinöral invazyon ve vezikula seminalis invazyonu ilişkileri

Tablo 13 Evreleme grubuna ait bazı görüntüleme, patoloji, laboratuvar verileri

Tablo 14 Evreleme grubundaki hastaların diğer görüntüleme yöntemleriyle kıyaslanması

Tablo 15 Evreleme grubunda Gleason Grade'ine göre SUVmax değerleri dağılımı

Tablo 16 Evreleme grubunda Gleason Grade'ine göre SUVmax değerleri dağılımı 2

Tablo 17 Evreleme grubunda PSA değerlerine göre SUVmax değerleri dağılımı

Tablo 18 Evreleme grubunda PSA değerlerine göre SUVmax değerleri dağılımı 2

Tablo 19 Evreleme grubunda PSA değerlerine göre SUVmax değerleri dağılımı 3

Tablo 20 Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT'deki bulgulara göre hastaların dağılımı

Tablo 21 Evreleme grubunda prostatın lezyon bazlı diğer görüntülemelerle karşılaştırılması

Tablo 22 Evreleme grubunda lenf nodlarının lezyon bazlı diğer görüntülemelerle karşılaştırılması

Tablo 23 Evreleme grubunda kemiklerin lezyon bazlı diğer görüntülemelerle karşılaştırılması

Tablo 24 Evreleme grubunda visseral organların lezyon bazlı diğer görüntülemelerle karşılaştırılması

Tablo 25 Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan ek lezyonların dağılımı

Tablo 26 Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT öncesi ve sonrası TNM verileri

Tablo 27 Evreleme grubundaki hastaların takip verileri

Tablo 28 Yeniden evreleme grubunda lenf nodu lokalizasyonuna göre SUVmax değerleri

Tablo 29 Yeniden evreleme grubunda SUVmax değerleri ile PSA_{dt} ve PSA hızları arasındaki ilişki

Tablo 30 Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade'ine göre SUVmax değerleri

Tablo 31 Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade'ine göre SUVmax değerleri 2

Tablo 32 Yeniden evreleme grubunda prostatın hasta bazlı diğer görüntülemelerle karşılaştırılması

Tablo 33 Yeniden evreleme grubunda lenf nodlarının hasta bazlı diğer görüntülemelerle karşılaştırılması

Tablo 34 Yeniden evreleme grubunda kemiklerin hasta bazlı diğer görüntülemelerle karşılaştırılması

Tablo 35 Yeniden evreleme grubunda kemiklerin hasta bazlı kemik sintigrafisi ile karşılaştırılması

Tablo 36 Yeniden evreleme grubunda visseral organların hasta bazlı diğer görüntülemelerle karşılaştırılması

Tablo 37 Yeniden evreleme grubunda PET/BT tutulumuna göre PSA ilişkileri

Tablo 38 Yeniden evreleme grubunda PET/BT tutulumuna göre Gleason skoru/Grade ilişkileri

Tablo 39 Yeniden evreleme grubunda HT ile SUVmax değerleri ilişkisi

Tablo 40 Yeniden evreleme grubunda KT ile SUVmax değerleri ilişkisi

Tablo 41 Yeniden evreleme grubunda pelvik RT ile SUVmax değerleri ilişkisi

Tablo 42 Yeniden evreleme grubunda Lu-177 PSMA ile SUVmax değerleri ilişkisi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Prostatın embriyolojik gelişimi

Şekil 2 Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü

Şekil 3 Prostatın zonal anatomisi

Şekil 4 Prostata ait primer tümörün evrelere göre şematik görünümü

Şekil 5 PSMA inhibitörü bazı moleküllerin kimyasal yapısı



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 Prostatın kısımlarının kesitsel histolojik görünümü

Resim 2 Normal prostat dokusunun histolojik görünümü

Resim 3 Prostat adenokarsinomunun histolojik paternleri

Resim 4 Evreleme grubunda, rektum tutulumu saptanan hastanın görüntüleri

Resim 5 Evreleme grubunda, vezikula seminalis ve pelvik lenf nodu tutulumu görüntüleri

Resim 6 Yeniden evreleme grubunda hastanın önceki ve sonraki PET/BT görüntüleri

Resim 7 Yeniden evreleme grubundaki hastada kosta tutulumu karşılaştırılması

Resim 8 Yeniden evreleme grubundaki hastada iliak kemik ve sakrum tutulumu karşılaştırılması

Resim 9 Yeniden evreleme grubundaki hastada bilateral vezikula seminalis tutulumu

Resim 10 Yeniden evreleme grubundaki hastada akciğer ve mediasten tutulumu

Resim 11 Yeniden evreleme grubundaki hastada mesane tutulumu

Resim 12 Yeniden evreleme grubundaki hastada kas tutulumu

Resim 13 Yeniden evreleme grubunda antrakozis tanısı alan hastanın görüntüleri

Resim 14 Yeniden evreleme grubundaki hastada mediasten tutulumu

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1 Erkeklerde en sık görülen kanserlerin yaşa göre standardize hızları

Grafik 2 Tüm grupta en yüksek SUVmax ile LDH arasındaki ilişki

Grafik 3 Tüm grupta Ga-68 PSMA PET/BT'deki tutulumlar ile LDH arasındaki ilişki

Grafik 4 Evreleme grubunda Gleason skorları ile PSA ilişkisi

Grafik 5 Evreleme grubunda Gleason Grade ile PSA ilişkisi

Grafik 6 Evreleme grubunda Gleason skorları ile prostat SUVmax ilişkisi

Grafik 7 Evreleme grubunda Gleason Grade ile prostat SUVmax ilişkisi

Grafik 8 Evreleme grubunda PSA değerleri ile prostat SUVmax ilişkisi

Grafik 9 Evreleme grubunda Gleason skorları ile lenf nodu SUVmax ilişkisi

Grafik 10 Evreleme grubunda Gleason Grade ile lenf nodu SUVmax ilişkisi

Grafik 11 Evreleme grubunda PSA değerleri ile lenf nodu SUVmax ilişkisi

Grafik 12 Evreleme grubunda Gleason skorları ile kemik ve visseral organ SUVmax ilişkisi

Grafik 13 Evreleme grubunda Gleason Grade ile kemik ve visseral organ SUVmax ilişkisi

Grafik 14 Evreleme grubunda Gleason skorları ile en yüksek SUVmax ilişkisi

Grafik 15 Evreleme grubunda Gleason Grade ile en yüksek SUVmax ilişkisi

Grafik 16 Evreleme grubunda PSA değerleri ile en yüksek SUVmax ilişkisi

Grafik 17 Evreleme grubunda PET/BT ile saptanan ek lezyonların Gleason skoruna göre dağılımı

Grafik 18 Evreleme grubunda PET/BT ile saptanan ek lezyonların Gleason Grade'ine göre dağılımı

Grafik 19 Evreleme grubunda PET/BT ile saptanan ek lezyonların PSA değerlerine göre dağılımı

Grafik 20 Evreleme grubunda PET/BT ile saptanan tüm lezyonların Gleason skoruna göre dağılımı

Grafik 21 Evreleme grubunda PET/BT ile saptanan tüm lezyonların Gleason Grade'ine göre dağılımı

Grafik 22 Evreleme grubunda PET/BT ile saptanan tüm lezyonların PSA değerlerine göre dağılımı

Grafik 23 Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile PSA değerleri ilişkisi

Grafik 24 Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade ile PSA değerleri ilişkisi

Grafik 25 Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile prostat SUVmax ilişkisi

Grafik 26 Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade ile prostat SUVmax ilişkisi

Grafik 27 Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile prostat SUVmax ilişkisi

Grafik 28 Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile lenf nodu SUVmax ilişkisi

Grafik 29 Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade ile lenf nodu SUVmax ilişkisi

Grafik 30 Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile lenf nodu SUVmax ilişkisi

Grafik 31 Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile kemik SUVmax ilişkisi

Grafik 32 Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade ile kemik SUVmax ilişkisi

Grafik 33 Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile kemik SUVmax ilişkisi

Grafik 34 Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile visseral organ SUVmax ilişkisi

Grafik 35 Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade ile visseral organ SUVmax ilişkisi

Grafik 36 Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile visseral organ SUVmax ilişkisi

Grafik 37 Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile en yüksek SUVmax ilişkisi

Grafik 38 Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade ile en yüksek SUVmax ilişkisi

Grafik 39 Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile en yüksek SUVmax ilişkisi

KISALTMALAR

DHT- Dihidrotestosteron

PAF- Prostatik Asit Fosfataz

PSA- Prostat Spesifik Antijen

PAS- Periyodik Asit-Schiff

HCG- Human Chorionic Gonadotropin

IARC- International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı)

GLOBOCAN- Tüm Dünya'daki Tahmini Kanser İnsidansı, Mortalitesi ve Prevalansı

ABD- Amerika Birleşik Devletleri

TURP- Prostatın Transüretral Rezeksiyonu

HPC- Hereditary Prostate Cancer Gene

COX- Siklooksijenaz

ISUP- International Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği)

PIN- Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

BPH- Benign Prostat Hiperplazisi

PRM- Parmakla Rektal Muayene

TRUSG- Transrektal Ultrasonografi

A2M-PSA- Alfa-2-Makroglobuline Bağlı PSA

ACT-PSA- Alfa-1-Antikimotripsine Bağlı PSA

TRUS-Bx- TRUSG Eşliğinde Biyopsi

RP- Radikal Prostatektomi

TNM- Tümör, Lenf Nodu, Metastaz

AJCC- American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)

UICC- The Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği)

EAU- European Association of Urology (Avrupa Üroloji Derneği)

BT- Bilgisayarlı Tomografi

MR- Manyetik Rezonans

mCi- Millicurie

PLND- Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

AHT- Adjuvant Hormonal Tedavi

RT- Radyoterapi

ERT- Eksternal RT

RRT- Radikal RT

IMRT- Yoğunluk Ayarlı RT

IGRT- Üç Boyutlu Görüntüleme Eşliğinde RT

LDR Brakiterapi- Düşük Doz Hızlı Brakiterapi

HDR Brakiterapi- Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi

HIFU- Yüksek Yoğunluk Odaklı Ultrasonografi

KT- Kemoterapi

LHRH- Luteinizan Hormon Releasing Hormon

LH- Luteinizan Hormon

FSH- Folikül Stimüle Edici Hormon

PSAdt- PSA Doubling Time (PSA Katlanma Zamanı)

mKDPK- Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

RECIST- Response Evaluation Criteria In Solid Tumours

PSMA- Prostat Spesifik Membran Antijen

ACTH- Adrenokortikotropik Hormon

GCP2- Glutamat Karboksi Peptidaz 2

NAALADaz- N-Asetil-Alfa-Linked Asidik Peptidaz

FOLHI- Folat Hidrolaz

HT- Hormonoterapi

PET/BT- Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

SUVmax- Maksimum Standardize Uptake Value

MDP- Metilendifosfonat

LEHR- Düşük Enerjili Yüksek Rezolüsyonlu

SPECT- Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

LDH- Laktat Dehidrojenaz

ALP- Alkalin Fosfataz

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

WHO- Dünya Sağlık Örgütü

GIST- Gastrointestinal Stromal Tümör

FDG- Florodeoksiglikoz

FCH- Florokolin

MIP- Maximum Intensity Projection

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, katkıda bulunan hocalarım; Prof. Dr. Hatice Durak, Prof. Dr. Erkan Derebek, Prof. Dr. Berna Polack, Prof. Dr. Gamze Çapa Kaya, Prof. Dr. Recep Bekiş, Doç. Dr. Özhan Özdoğan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin gerçekleşmesinde yardımını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Erkan Derebek'e tekrar teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan sevgili eşime ve aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Kliniğimizin yoğun temposuna birlikte göğüs gerdiğimiz ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Gülhan Arslan, Uzm. Dr. Emine Acar Akkaya, Dr. Ayşegül Aksu, Dr. Ogün Bülbül'e teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca benimle bilgi ve dostluklarını paylaşan Prof. Dr. Türkan Ertay, İsmail Evren, Bağnu Uysal, Özden Ülker, başteknisyenimiz Ebru Mendilcioğlu ve diğer tüm teknisyenlerimize, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer personellerimize teşekkür ederim.

Aramızdan ansızın ayrılan sekreterimiz sevgili Özler DüNDAR'ı saygı ve özlemle anıyorum.

1. ÖZET

Prostat Kanserli Hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT'nin Rolü

Burak Sönmezer, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 35340, Inciraltı-İzmir

Amaç: Prostat kanseri nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların görüntülemelerinde saptanan bulguları; patoloji, laboratuvar ve diğer görüntüleme bulguları ile karşılaştırmak ve aralarındaki ilişkiyi analiz etmektir.

Yöntem: Mart 2016- Mart 2017 tarihleri arasında “evreleme” ve “yeniden evreleme” amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan 123 hasta retrospektif olarak incelendi. Evreleme grubu hastalarında D’Amico risk sınıflaması yapıldı. Her iki grupta Ga-68 PSMA PET/BT’de saptanan bulgular diğer görüntüleme yöntemleri (TorakoAbdominal BT, Pelvik/Abdominopelvik MR, Kemik Sintigrafisi) ile kıyaslandı. Tüm hastaların prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ ve en yüksek SUVmax değerleri ölçüldü. Bu değerler ile Gleason Skoru, Gleason Grade’i ve laboratuvar bulguları arasındaki korelasyon değerlendirildi. Ga-68 PSMA PET/BT’de patolojik bulgu saptanmayan hastalar ile patolojik bulgu saptanan hastalar arasında patoloji bulguları ve laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar incelendi. Yeniden evreleme grubunda hastaların aldıkları tedaviye göre SUVmax değerleri farklılıkları incelendi.

Bulgular: Evreleme grubunda prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri ile Gleason Grade’i ve PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r:0.42, r:0.5, r:0.54, r:0.53). Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT, diğer görüntülemeler ile karşılaştırıldığında; 22 (%67) hastada 72 ek lezyon saptanmıştır. Gleason Grade’i 2 ve altında olan hastalar ile 2’nin üzerinde olan hastaların, prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla p:0.005, p:0.002). PSA değeri 20 ng/ml ve altında olan hastalar ile 20 ng/ml’nin üzerinde olan hastaların prostat SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (p:0.045). Yeniden evreleme grubunda visseral organ ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon

saptanmıştır (sırasıyla $r:0.56$, $r:0.43$). Ga-68 PSMA PET/BT ve anatomik görüntüleme yöntemlerinin (BT/MR) lezyon saptamadaki uyumluluk oranları prostat bazında % 66.2, lenf nodu bazında % 67.5, kemik bazında % 70.2 (kemik sintigrafisi ile % 75.2), visseral organ bazında % 79.7'dir. Ga-68 PSMA PET/BT'de patolojik bulgu saptanmayan hastalar ile patolojik bulgu saptanan hastalar arasında; PSA değerleri, PSA hızları, Gleason Skoru/Grade'i ve HT alıp-almama durumları anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla $p:<0.001$, $p:0.034$, $p:0.032$, $p:0.030$, $p:<0.001$). Ayrıca yeniden evreleme grubunda alınan tedaviye göre (KT, HT, Lu-177 PSMA) SUVmax değerleri de anlamlı farklılık göstermektedir. Tüm grupta Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu saptanmayan hastalar ile kemik tutulumu saptanan hastalar arasında ALP ve Ca değerleri anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla $p:0.010$, $p:0.003$). En yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri arasında çok zayıf korelasyon saptanmıştır ($r:0.19$). Perinöral invazyonu olmayan hastalar ile olan hastaların en yüksek SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0.012$).

Sonuç: Çalışma bulgularımız orta-yüksek risk grubundaki hastalarda evreleme amaçlı, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks durumu olan hastalarda yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinin rutin kullanıma girmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan bulguların ve SUVmax değerlerinin, gerek histopatolojik bulgular ile gerek laboratuvar bulguları ile ilişkili olması, SUVmax değerlerinin de prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Ga-68 PSMA PET/BT, SUVmax, Gleason Skoru, Gleason Grade, PSA, PSAdt, PSA Hızı, TorakoAbdominal BT, Pelvik MR, Kemik Sintigrafisi.

2. SUMMARY

The Role of Ga-68 PSMA PET/CT for Prostate Cancer Patients

Burak Sönmezer, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine

Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, 35340, Inciralti-İzmir

Aim: To compare the findings obtained by Ga-68 PSMA PET/CT imaging with findings obtained from pathology, laboratory and other imaging methods in patients with prostate cancer and to analyze the correlations between them.

Method: A total of 123 patients with Ga-68 PSMA PET/CT imaging performed for “staging” and “re-staging” from March 2016 to March 2017 were retrospectively investigated. D’Amico risk classification was performed in patients referred for staging. In both groups, findings obtained on Ga-68 PSMA PET/CT were compared with the results obtained from other imaging methods (thoracoabdominal CT, pelvic/abdominopelvic MR, bone scintigraphy). In all patients the highest SUVmax values were obtained for prostate, lymph nodes, bones and visceral organs. These values were correlated with Gleason score, Gleason grade and laboratory findings.. The Ga-68 PSMA PET/CT studies were subgrouped according to the presence-absence of pathologic findings. These subgroups were statistically analyzed with respect to the pathology and laboratory results. In the re-staging group, the differences in SUVmax values were investigated according to the therapy protocol.

Results: In the staging group, the correlations were moderate level between prostate SUVmax and highest SUVmax values with Gleason grade and PSA values (r:0.42, r:0.5, r:0.54, r:0.53, respectively). Ga-68 PSMA PET/CT was compared with other imaging methods. In the staging group 22 patients (67%) had additional 72 lesions were identified. The differences for prostate SUVmax and highest SUVmax

values were statistically significant between patients with Gleason grade 2 and below with respect to the patients with Gleason grade above 3 and above ($p:0.005$, $p:0.002$, respectively). The prostate SUVmax values of patients with PSA values 20 ng/ml and below were statistically different than patients with PSA values above 20 ng/ml ($p:0.045$). In the re-staging group, the correlation of the visceral organ SUVmax values and the highest SUVmax value with PSA values were in moderate level ($r:0.56$, $r:0.43$, respectively). The compliance rate of Ga-68 PSMA PET/CT with anatomic imaging methods (CT/MR) in identifying malign lesions for prostate gland, lymph nodes, bones and visceral organs were 66.2%, 67.5%, 70.2% and 79.7% respectively. The Ga-68 PSMA PET/CT was 75.2%compliant with bone scintigraphy. The patients with pathologic findings on Ga-68 PSMA PET/CT were statistically different for PSA values, PSA velocity, Gleason score/grade and presence-absence of hormonotherapy than patients without pathologic findings on Ga-68 PSMA PET/CT ($p:<0.001$, $p:0.034$, $p:0.032$, $p:0.030$, $p:<0.001$, respectively). Additionally, there were significant differences in SUVmax values according to therapy protocol (chemotherapy, hormonotherapy, Lu-177 PSMA)in the re-staging group. In all groups, there were significant differences between patients with and without bone involvement on Ga-68 PSMA PET/CT in terms of ALP and Ca values ($p:0.010$, $p:0.003$, respectively). There was a very weak correlation between highest SUVmax values and LDH values ($r:0.19$). There was a significant difference in highest SUVmax values between patients with and without perineural invasion ($p:0.012$).

Conclusion: Ga-68 PSMA PET/CT imaging can be used as a routinely in staging of the moderate-high risk group prostate cancer patients and can also be used in re-staging of patients with suspected morphologic and/or biochemical recurrence. The SUVmax values obtained on Ga-68 PSMA PET/CT may also be used as a prognostic factor.

Key Words: Ga-68 PSMA PET/CT, SUVmax, Gleason Score, Gleason Grade, PSA, PSA_{dt}, PSA velocity, Thoracoabdominal CT, Pelvic MR, Bone Scintigraphy

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) "GLOBOCAN 2012" verilerine göre, global olarak prostat kanseri erkeklerde, beş yıllık prevalansı en yüksek kanser türüdür. İnsidansı akciğerden sonra ikinci sırada, mortalitesi ise altıncı sırada yer almaktadır (1).

Türkiye'de prostat kanseri insidansı, erkeklerde, Dünya'da olduğu gibi akciğerden sonra ikinci sıradadır. Prostat kanseri insidansının; Dünya ortalaması 28/100.000, Avrupa ortalaması 60/100.000, Türkiye ortalaması ise 37/100.000'dir (2). Ülkemizde prostat kanserinin mortalitesi, erkeklerde, akciğerden sonra ikinci sıradadır (1).

Tüm malignitelerde olduğu gibi prostat kanserinde de erken tanı önemlidir. Prostat spesifik antijenin (PSA) yaygın kullanılmadığı 1987 öncesi dönemlerde prostat kanseri daha çok metastatik evrelerde teşhis edilirken günümüzde daha çok lokalize evrede tanı konmaktadır.

Prostat kanserinde kullanılan en önemli tanı yöntemleri, parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUSG) ve PSA değerleridir. Kesin tanı histopatoloji ile konabilmektedir. Prostat kanseri tanısı konduktan sonra hastalığın doğru evrenmesi, hastanın tedavi planlamasının doğru ve etkili olabilmesi ve prognozu açısından son derece önemlidir. Günümüzde D'Amico risk sınıflamasına göre orta-yüksek risk grubundaki hastaların evrenmesi TorakoAbdominal BT ve/veya Pelvik MR ve Kemik Sintigrafisi ile yapılmaktadır. Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) tetkiki ise; a) hastalığın evrenmesinde, b) tedavi planının belirlenmesinde, c) prognozun değerlendirilmesinde, d) nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks varlığında mevcut lezyonun ve lokalizasyonunun tespitinde, e) verilen tedavi sonrasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde nispeten yeni, son dönemde kullanımı giderek yaygınlaşan bir tetkiktir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, prostat kanseri tanılı, evreleme veya yeniden evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların görüntülemelerinde saptanan bulguları, patoloji, laboratuvar ve diğer görüntüleme bulguları ile karşılaştırmak ve aralarındaki ilişkiyi analiz etmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Prostat Bezi

4.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi

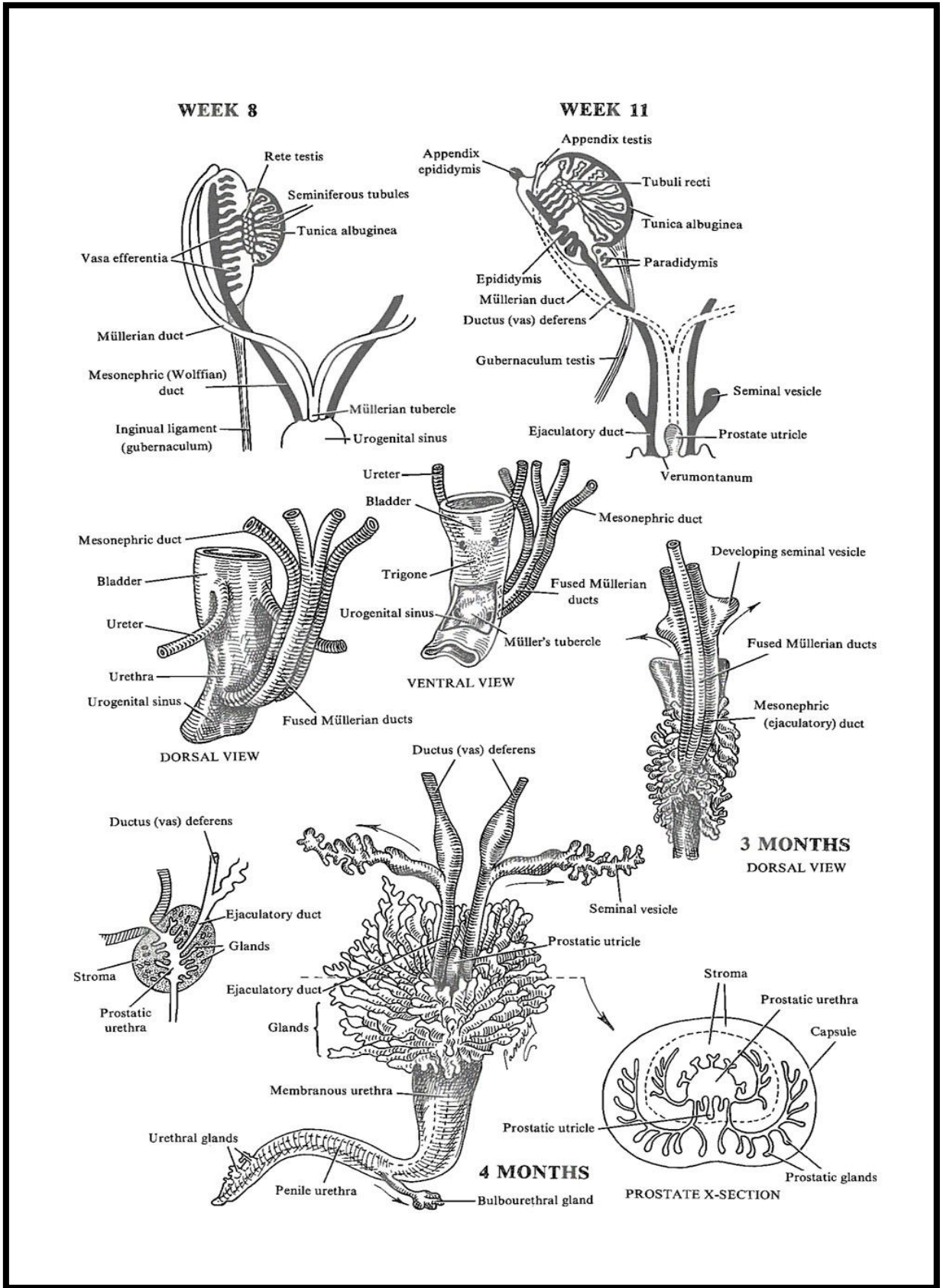
Embriyonik yaşamın 4-7.haftaları arasında kloaka, ürorektal septum tarafından arkada anorektal kanal ve önde primitif ürogenital sinüs olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Beşinci haftada mezonefrik (Wolffian) kanal distali ile paramezonefrik (Müllerian) kanal, primitif ürogenital sinüs arkasında birleşerek Müllerian tüberkülü oluştururlar. Müllerian tüberkül primitif ürogenital sinüsü, üstte veziko-üretral kanal ve altta ürogenital sinüs olmak üzere iki parçaya ayırır.

Ürogenital sinüs üst kısım, pelvik kısım ve fallik kısım olmak üzere üçe ayrılır. Ürogenital sinüsün üst kısmından trigon-dışı mesane gelişir; pelvik kısımdan prostatik ve membranöz üretra ile prostat glandı (transizyonel ve periferik zon) gelişir; fallik kısımdan ise penil üretra gelişir (3).

Mezonefrik kanaldan testosteron hormonu uyarısıyla, 13.haftaya kadar epididimis, vas deferens, ejakulator kanal, veziküla seminalis ve prostatın santral zonu gelişir. Ayrıca mezonefrik kanaldan mesane trigonu ve ureter gelişir. Paramezonefrik kanal erkeklerde 11.haftada utrikül olarak regrese olur (3, 4).

Onuncu haftada mezonefrik kanal orifisi çevresinde, ürogenital sinüs kaynaklı posterior üretra epitelinde proliferasyon başlar. Verru montanumun her iki yanında beş adet epitelyal tomurcuk prostat glandını oluşturmak üzere, üretrayı çevreleyecek biçimde, mezonefrik ve paramezonefrik mezenkim (stroma) içine doğru duktular gelişim meydana gelir. Prostat gelişimi ve büyümesi fetal testislerce gebeliğin sekizinci haftasından itibaren üretilen, testosteron hormonunun ürogenital sinüs epitelinde bulunan 5- α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) çevrilmesi ve bu hormonun etkisi ile olmaktadır (4).

Prostat glandlarının sekresyon aktivitesi de ortalama 13.haftada gerçekleşir (5) (Şekil 1). Neonatal prostat 1 cm'den daha küçüktür. Postnatal prostat gelişimi yavaş olmakla beraber pubertede 2 cm'den daha küçüktür. Ancak puberte sonrasında 20 yaşa kadar büyüme ve matürasyon gerçekleşir (4, 6).



Şekil 1. Prostatın embriyolojik gelişimi (3).

4.1.2. Prostat Bezi Anatomisi

Kranio-kaudal boyutu yaklaşık 4 cm, antero-posterior boyutu yaklaşık 2,5 cm ve genişliği yaklaşık 3 cm olan prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşmiş olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir (7).

Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve inferolateral yüzlere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşan bir kapsülle çevrilidir. Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfisis pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı yaklaşık 20 gram, hacmi yaklaşık 20 mililitre kadardır (8) (9). Apeksi inferiorda, ürogenital diyaframın superior fasyası üzerine uzanır.

Prostat bezi 3 farklı ve birbirinden ayrılabilen fasyal tabakalara sahiptir:

1. *Prostatik fasya (capsula prostatica)*: Bez dış taraftan, pelvik fasyadan köken alan ince ve sağlam fibröz bir kapsülle (*capsula prostatica*) sarılmıştır. Bu kılıf öne ve yana doğru direkt olarak devam etmektedir. Dorsal venin majör dalları bu kapsül ile birlikte ilerler. Sinir ayrılması sırasında bu kılıf yerinde bırakılmalıdır. Fibröz kapsül ön tarafta puboprostatik ligamentlerle devam ederek pubise tutunur. Inferiorda ise m. sfinkter uretra externus, m. transversus perinei profundus ve perinenin derin fasyaları ile devam eder. Arka kısımda kılıfın kökeni farklı olup tamamen avaskülerdir. Beze sıkıca yapışmış olan fibröz kılıf, bezin içine fibromusküler bölmeler göndererek, bezi daha küçük bölümlere ayırır.

2. *Levator fasyası (fascia subseroza)*: Prostat kapsülünün dışında, pelvik fasyanın organlar üzerindeki devamı olup, oldukça gevşek bir tabakadır. Bu tabaka pelvik kaslara komşudur. Prostat bezi apeksinin distalinde levator fasya, m. sfinkter uretra externusun üzerini çevreler. Prostat bezini besleyen kan damarları ve otonom sinirler levator fasya ile prostatik fasya arasında ilerledikleri için burada çok dikkatli olunmalıdır.

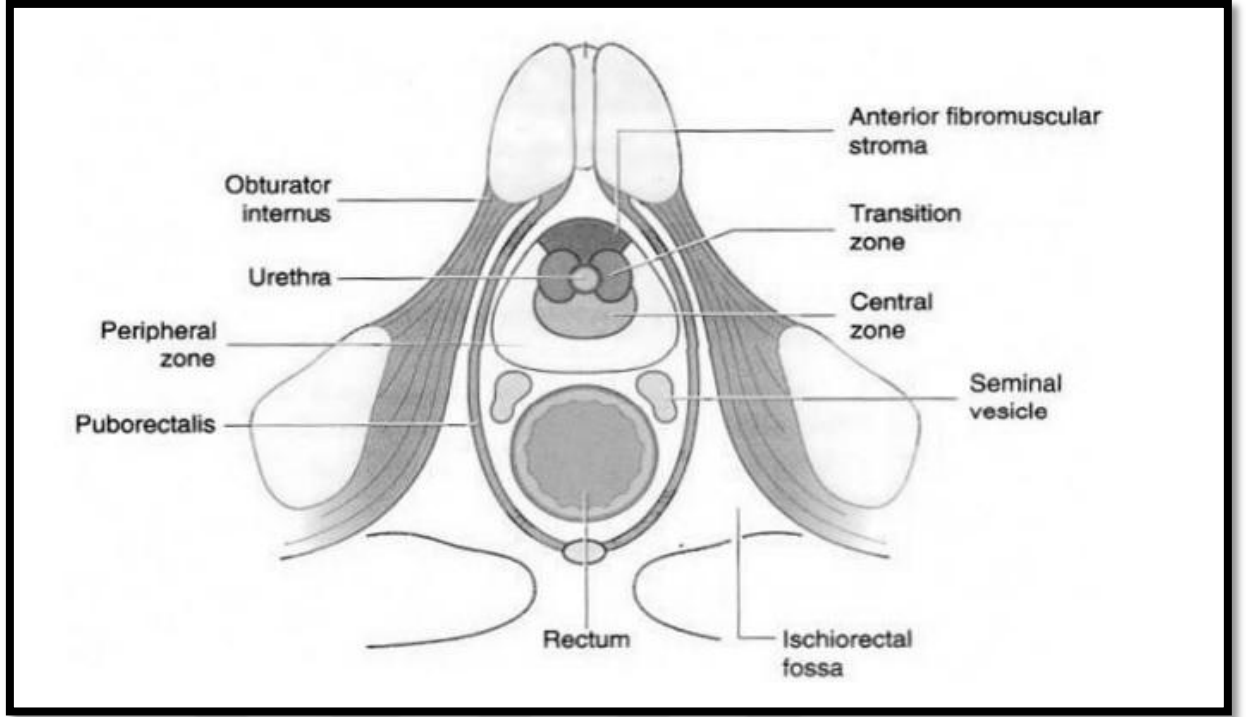
3. *Denonvillier fasyası (fascia retrovesicalis)*: Oldukça hassas bir bağ doku tabakası olup, rektum ön duvarı ile prostat bezi arasındaki çok dar ve klinik olarak çok önemli olan aralıkta yer alır (10-13).

Prostatın posterior, anterior ve iki adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve Denonvillier fasyası ile ayrılır (14). Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vas deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfizis pubisin yaklaşık 2 cm. arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Prostatın anterior ve anterolateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile karışır. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. Inferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır.

Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile, bunlar da mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur. Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucunda oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (7).

Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5 cm uzunluktadır. Üretranın bu bölümü prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller, prostatın superoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında yer almış bir çift yapı olarak bulunur. Epididimlerin devamı olan vas deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek beraberce ejakulatuar kanalları oluştururlar.

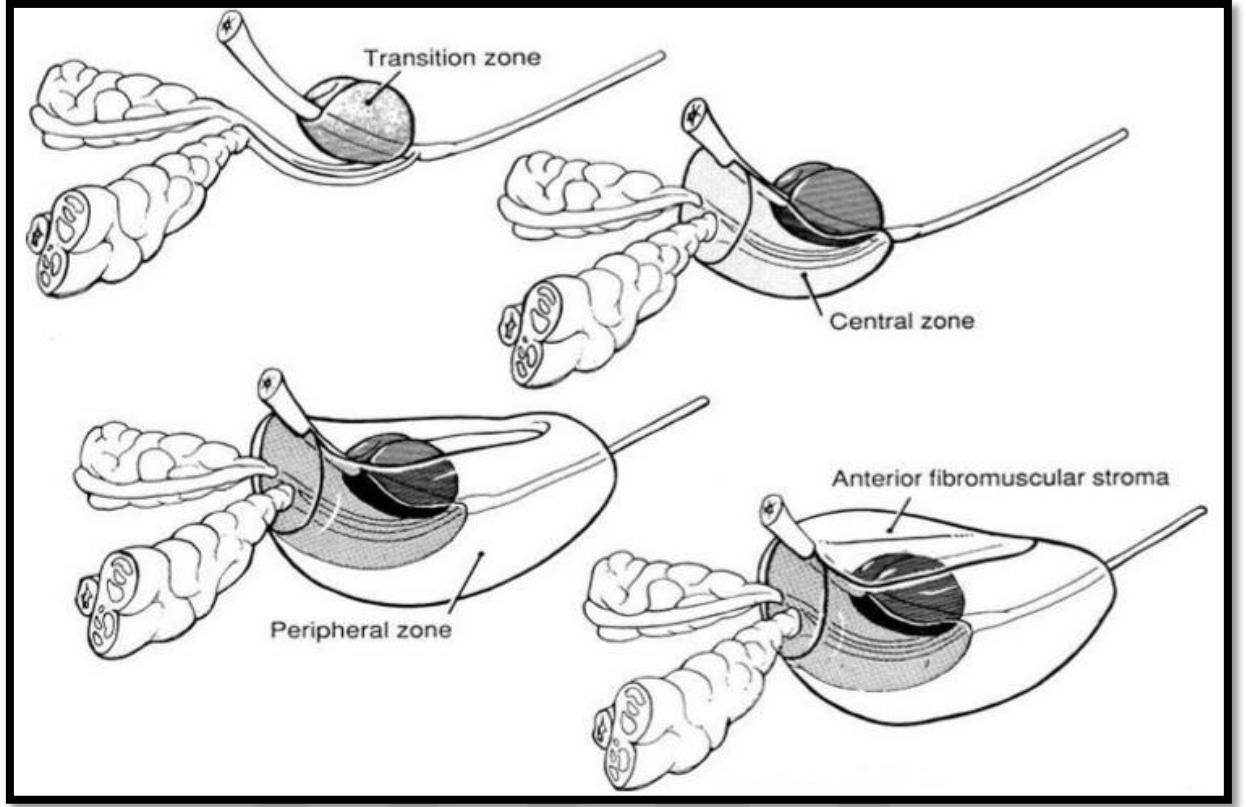
Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerler, ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verru montanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (8).



Şekil 2. Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü.

4.1.2.1. Prostat Bezinin Zonal Anatomisi

Prostat bezinin ilk anatomik sınıflandırması 1912 yılında Lowsley tarafından yapılmıştır. Lowsley, posterior, iki lateral, bir ön ve bir orta lob olmak üzere beş lob tanımlamıştır (15). 1968'de McNeal'in, daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik diseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın iç yapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir. Bu sınıflama prostat dokusunun prostatik üretra ile olan ilişkisine dayanır ve günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transizyonel zon, anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır (16, 17). Bunlardan ilk üçü prostatın glandüler kısmına karşılık gelirken anterior veya ventral fibromusküler stroma ile preprostatik sfinkterik bölge prostat dokusunun non-glandüler kısmını oluşturur.



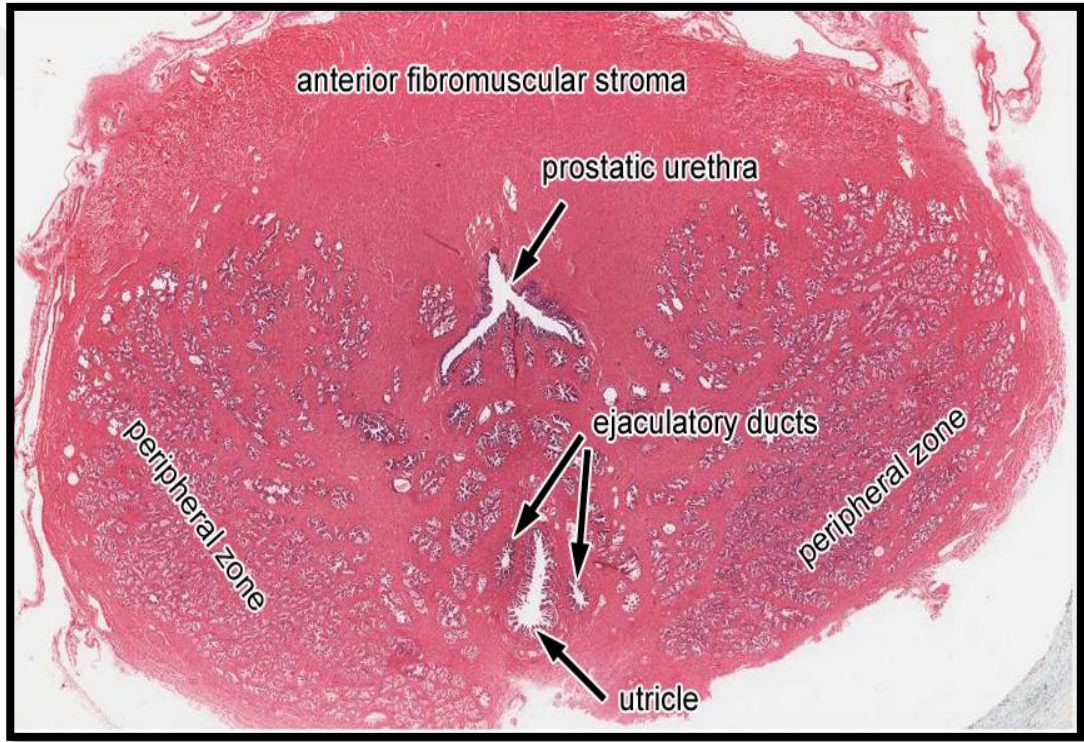
Şekil 3. Prostat bezinin zonal anatomisi.

Periferel zon, prostatın glandüler dokusunun büyük kısmını (yaklaşık %70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Apeksle doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferel zonanın glandüler kanalları verru montanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi bu bölgede prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeni ile anatomik olarak zayıf bir bölgeyi oluşturur. Prostat kanserlerinin yaklaşık %70-80'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatitten de en çok etkilenen bölgedir.

Santral zon glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulatuar kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanserlerinin yaklaşık %10'u santral zondan kaynaklanır. Seminal vezikül ve vas deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır (18). Üstelik santral zon içinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır ve bu doku periprostatik dokunun prostat içine

doğru bir girintisidir. Santral zonu periferel zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferel zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir.

Transizyonel zon, kk periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapılı glandlardan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin (BPH) köken aldığı temel bölgedir, ayrıca prostat kanserlerinin yaklaşık %10'u da bu zondan kaynaklanır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferel ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır.



Resim 1. Prostatın kısımlarının kesitsel histolojik görünümü (19).

Anterior fibromüsküler stroma genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın n yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter verru montanumun superiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter

mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır (7, 14, 17).

4.1.2.2. Prostat Bezinin Vaskülarizasyonu

Prostatın temel arteryel kan akımı, hipogastrik (internal iliak) arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. Vezikal arter alt üretere ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer, periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteryel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteryel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (20).

Prostatın venöz drenajı, parankim içindeki venüllerin birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülmesi ile gerçekleşir. Bu pleksus kapakçık bulundurmaz ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşir. Penisin dorsal veni simfizis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusa katılır. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (14, 17).

Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostatın çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına drene olur (14, 17).

4.1.2.3. Prostat Bezinin İnnervasyonu

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisi açısından zengin bir sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekretuardır fakat bazıları preprostatik sfinkteri de innerve ederler. Parasempatikler ise prostatın musküler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler; bu sayede preprostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar. Prostatın somatik sinirleri S2, S3 ve S4'ten kaynaklanarak pudental sinir vasıtasıyla eksternal sfinkteri innerve ederler (20).

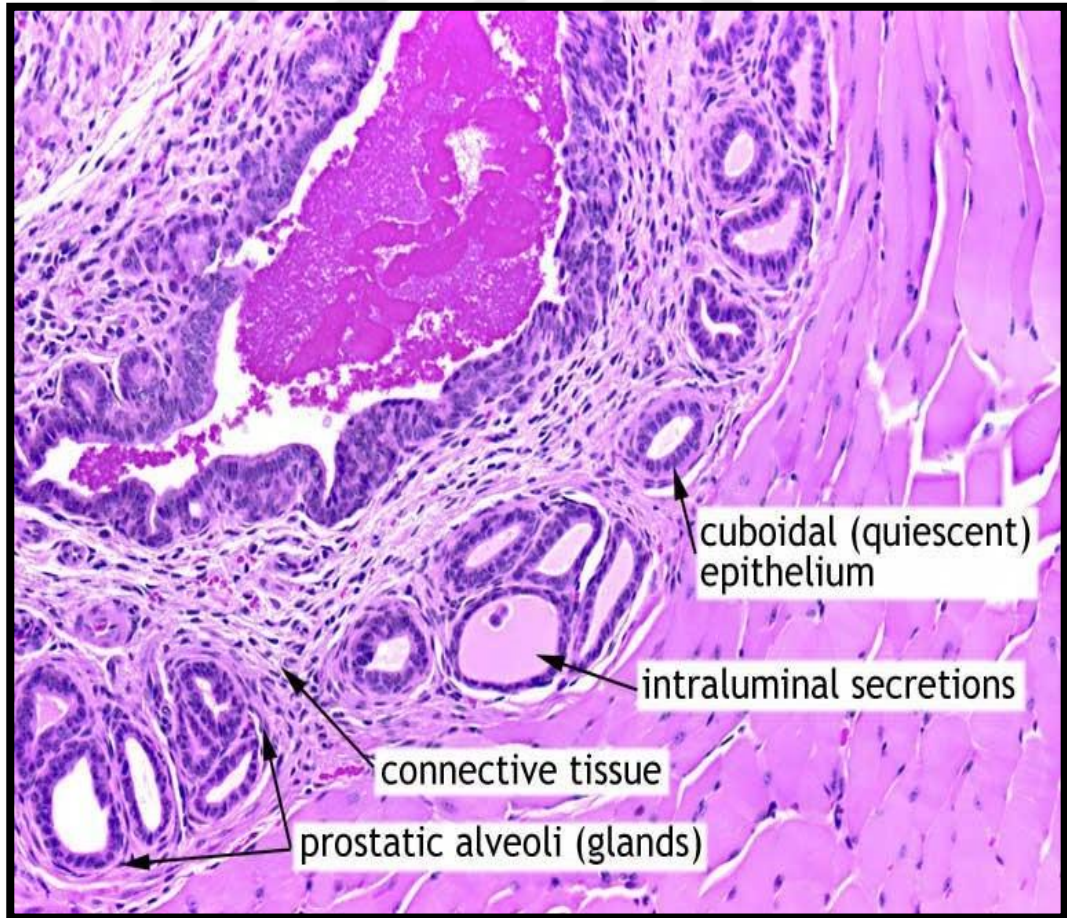
Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler

demet içinde ilerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır (14).

4.1.3. Prostat Bezi Histolojisi

Prostat dokusu, bağ ve kas dokusundan oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubuloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüm kazanır.

Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümeneye doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla verru montanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar (8).



Resim 2. Normal prostat dokusunun histolojik görünümü (21).

Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır:

1. Prostatik sekretuar hücreler:

Glandin luminal yüzeyinde yerleşip epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Kolumnar ya da küboidal şekilli, soluk ya da berrak sitoplazmalı hücrelerdir. Bu hücreler olgun hücreler olup seminal sıvı salgırlarlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA sentezlendiği hücreler olduklarından, PSA ve PAF ile pozitif boyanırlar. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir. Prostat asinuslarında, ayrıca prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Keratin 8 ve 18'e karşı pozitif antikor yanıtı verirler.

Sekretuar hücreler, vimentin ve düşük molekül ağırlıklı keratin eksprese ederler. Yüksek molekül ağırlıklı keratin ile immün reaktivite izlenmez. Prostat sekresyonu, kesitlerde hematoksilen ve eozin ile, lümende soluk eozinofilik boyanma ile ayırt edilebilir. Ayrıca periyodik asit-schiff (PAS) pozitif ve nötral mukopolisakkaritler içerdği için diastaza dirençlidir. Nötral musin benign bezlere özgü değildir, adenokarsinom bezlerinde de bulunabilir. Asidik musinler ise (Alcian mavisi pozitif, koloidal demir pozitif) genellikle normal ya da hiperplastik bezlerde bulunmazken adenokarsinomda sıklıkla, en azından fokal olarak bulunur.

Korpora amilasea, kalsifiye olabilen, yuvarlak konsantrik tabakalanma gösteren hyalen eozinofilik materyaldir. 20-40 yaş arası erkeklerde prostat bezlerinin %25'inde görülür, karsinomlarda nadirdir. Epitel hücrelerinin deskuamasyonu ve dejenerasyonu ile ilişkili oldukları düşünülmektedir. Lipofuksin pigmenti, eskiden vezikula seminalis ve ejakulatuar duktus epiteli için tanısal kabul edilirken günümüzde benign prostat bezlerinde hematoksilen ve eozin boyalı kesitlerde vakaların yarısında, Fontana-Masson gibi özel boyalar ile çalışıldığında ise hemen tümünde görülebilmektedir.

2. Bazal hücreler:

Bazal membranda bulunurlar. Sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran devamlı bir hücre tabakası oluştururlar. Bazal hücreler, dar sitoplazmalı, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar, hiperkromatik, oval nüveli hücrelerdir. Bazal hücrelerin,

sekretuar hücrelerin kök hücresi (stem-cell) popülasyonu olduğu düşünülmektedir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 içerirler.

Bazal hücreler sekretuar hücrelerden daha az diferansiyedir. İmmün-histokimyasal incelemede yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitif boyanır. Bazal hücreler miyoepitelyal fenotipte değildir, düz kas aktini veya S-100 ekspres etmez. Bazal hücrelerin sekretuar hücrelere, skuamöz, transizyonel ve musinöz epitelyuma dönüşme yetenekleri vardır.

3. Transizyonel epitel:

Prostat duktuslarının proksimal kısımları, üretradakine benzeyen transizyonel epitel ile döşelidir. Duktusların distal kısımlarında ve bazı asinularda transizyonel epitel ile karışık küboidal ve kolumnar epitel odakları izlenir. Daha periferik duktuslarda ve asinularda transizyonel epitel görüldüğünde, transizyonel hücre metaplazisi adını alır. Mesaneyi döşeyen transizyonel epitelden farklı olarak sitoplazmaları dardır ve lümende 'umbrella' hücreleri yoktur. Luminal yüzey, tek sıralı kolumnar sekretuar hücrelerle döşelidir. Bu epitel özellikle östrojen tedavisinden sonra skuamöz metaplaziye uğrayabilir.

4. Endokrin-parakrin hücreler:

Prostat genitoüriner sistemde en çok endokrin–parakrin hücre içeren organdır. Bu hücreler, hücrenin bazalinde daha belirgin olarak gözlenen ince sitoplazmik granüller içeren eozinofilik sitoplazmaları ile tanınırlar. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu serotonin, daha az oranda ise kalsitonin, somatostatin veya human chorionic gonadotropin (HCG) içerir. Androjen reseptörü içermezler.

4.1.4. Prostat Bezi Fizyolojisi

Prostat glandı içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum (Ca), kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vas deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Bu sıvı semen sıvısının %30'unu oluşturur. Ejakülasyondan hemen sonra semenin pıhtılaşması onun koitus sonrasında vajinanın derin kısımlarına tutunmasını sağlar. Pıhtılaşma işlemi Ca iyonları yer alır. Ejakülasyondan yaklaşık 15-30 dakika sonra prostat salgısında bulunan

profibrinolizin fibrinolizine dönüşerek pıhtıyı eritir. Bu işleme likefaksiyon denir (22). Prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli göreve sahiptir.

Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin, sitrat osmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir (17).

PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinazdır. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçtir.

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5- α -redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan DHT'a geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar (17).

4.2. Prostat Kanseri

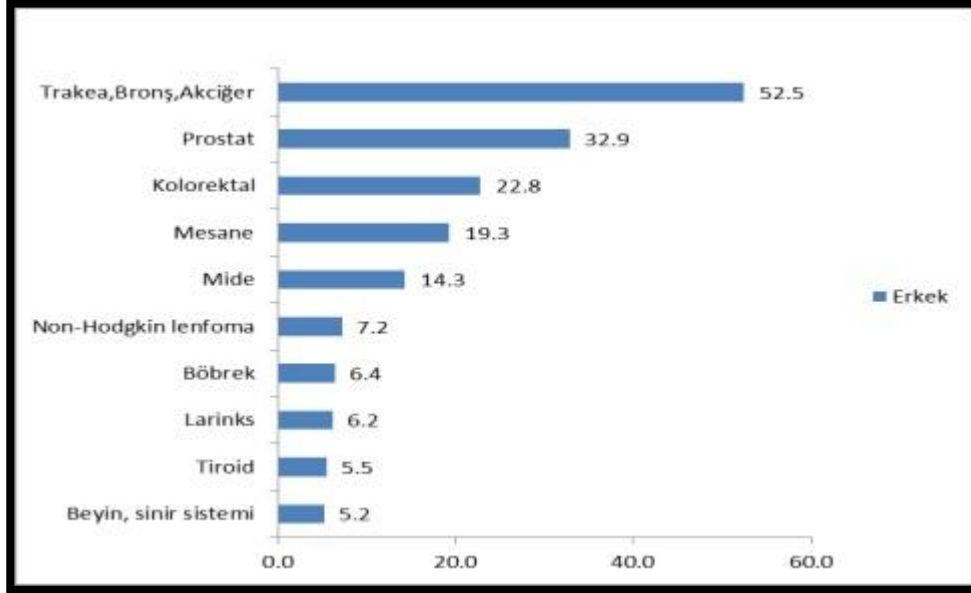
4.2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) "GLOBOCAN 2012" verilerine göre, global olarak prostat kanseri erkeklerde, beş yıllık prevalansı en yüksek kanser türüdür. İnsidansı akciğerden sonra ikinci sırada, mortalitesi ise altıncı sırada yer almaktadır (1).

Türkiye'de prostat kanseri insidansı, erkeklerde, Dünya'da olduğu gibi akciğerden sonra ikinci sıradadır. Prostat kanseri insidansının; Dünya ortalaması 28/100.000, Avrupa ortalaması 60/100.000, Türkiye ortalaması ise 37/100.000'dir (2). Ülkemizde prostat kanserinin mortalitesi, erkeklerde, akciğerden sonra ikinci sıradadır (1).

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2017 yılında yayınladığı "2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu"nda bahsedildiği üzere,

yaşa göre standardize edildiğinde, prostat kanserinin erkeklerde görülme hızı 32.9/100.000'dir (Grafik 1) (23).



Grafik 1. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2014, Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide). 2014 yılı Türkiye kanser istatistikleri raporundan alınmıştır.

Prostat kanseri, batı ülkelerinde erkeklerde karşılaşılan en sık ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) akciğer ve bronş kanserlerinden sonra ölüme neden olan en sık ikinci kanser türüdür. ABD'de 2.8 milyon prostat kanseri tanısı olan kişinin yaşadığı ve 2012'de 241.740 yeni vakanın eklendiği bilinmektedir. Bir erkekte 0-39 yaş arasında prostat kanserine yakalanma olasılığı %0.01 iken 40-59 yaş arası %2.58, 60-79 yaş arası ise %14.7 ve yaşam boyu klinik önemi olan prostat kanseri gelişme olasılığı %17.8'dir (24).

Otopsi çalışmalarında 50 yaş civarı prostat kanseri bulunma olasılığı %30-50 iken bu oran 80 yaşında %80'lere çıkmaktadır (25). Bir başka otopsi çalışmasında da 50 ve 80'li yaşlarda gizli prostat kanseri saptanma olasılığı sırasıyla %10-34 ve %60-70 olarak bulunmuştur (26). Yine bir diğer otopsi çalışması analizinde 50 yaşın üzerinde üç erkekte birinde prostat kanseri tespit edilmiş ve bunların %80'inden

fazlasının boyut ve grade açısından sınırlı olduğu yani klinik olarak önemsiz olduğu vurgulanmıştır (27).

Prostat kanseri insidansı ırk, diyet alışkanlığı, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları gibi nedenlerle ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede farklı yerleşim bölgelerine göre farklılıklar göstermektedir. Her altı erkekte birinde prostat kanseri teşhisi konulmasına rağmen; 36 prostat kanserli hastadan yalnızca 1'i prostat kanseri nedeniyle kaybedilmektedir. Bu durum muhtemelen daha ileri yaşta ancak daha erken evrede teşhis konulması ve semptomlar oluşmadan hastaların diğer sebeplerden kaybedilmesinden kaynaklanmaktadır (28).

Prostat kanserinin Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde, beyaz Amerikalı erkeklere göre insidansı ve mortalitesi daha yüksektir. Japonya, Dünya'da prostat kanseri insidansının ve mortalitesinin en düşük olduğu ülke iken insidansın en yüksek olduğu İskandinav ülkelerinde erkeklerdeki kanser ölümlerinin başta gelen sebebidir (29, 30).

Prostat kanseri insidansı 1975'lerden 1980'lerin sonlarına doğru yılda %2 artmıştır. Bu artışta BPH nedeniyle artan transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) uygulanması sonucu insidental kanserlerin daha fazla teşhis edilmesi rol oynamaktadır (31). 1980 sonlarından 1990 ortalarına kadar da PSA'nın taramada kullanılmasına bağlı artışlar olurken daha sonra yıldan yıla dalgalanmalar olmuştur. 2004 yılından sonra ise 65 yaş ve üzeri erkeklerde insidans hızı yılda %2.7 azalırken; 65 yaş altında hız değişmemiştir (32).

Türkiye'de epidemiyolojik anlamda ilk olan prostat kanseri insidans çalışması İzmir ilinde Fidaner ve arkadaşları tarafından 1993-1994 yılları arasında yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri, akciğer, mesane, malign melanom dışı deri kanserleri, larinks kanserinden sonra en sık görülen beşinci kanserdir ve insidansını 9.1/100.000 olarak tespit etmişlerdir (33).

Türkiye'de yapılan ikinci insidans çalışması yine İzmir'de yapılmıştır. Eser ve arkadaşlarının, 1993-2002 yılları arasında yaptıkları çalışmaya göre, prostat kanseri, akciğer, mesane, kolorektal ve larinks kanserlerinden sonra en sık görülen beşinci kanserdir ve insidansı 13.8/100.000'dir. Bu oranlar Doğu Avrupa ülkeleri seviyesinde olup ABD'deki oranların 1/12'si kadardır (34).

4.2.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi-Risk Faktörleri

Prostat kanserinin bilinen tek etiyolojik nedeni yoktur ve etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yaş, ırk, genetik ve çevresel faktörler gibi bazı risk faktörlerinin etkili olduğu düşünülmektedir.

4.2.2.1. Yaş

Prostat kanseri etiyolojisinde önemli bir risk faktörüdür. Elli yaşından sonra hem insidans hem de mortalitede artış görülür. ABD’de prostat kanseri vakalarının %75’inden fazlası 65 yaş ve üstü erkeklerde teşhis edilmektedir (35).

4.2.2.2. Coğrafi Özellikler

Insidans ve mortalitenin Afrikalı Amerikalı’larda beyazlara göre, beyazlarda da sarı ırka göre daha yüksek olması ırkın da etiyolojik bir faktör olduğunu göstermektedir. Siyahlarda bütün yaşlarda prostat kanser insidansı daha yüksektir. Ayrıca siyahlarda prostat kanseri daha erken yaşta ve daha ileri evrede iken teşhis edilir. Tüm evrelerdeki prostat kanserleri için beş yıllık sağkalım oranı siyahlarda %62 iken beyazlarda bu oran %72’dir (35-40).

4.2.2.3. Genetik

Ailede birinci veya ikinci dereceden akrabalarda prostat kanseri bulunması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir. Prostat kanseri vakalarının %9’unda görülen otozomal dominant geçişli, genellikle 55 yaşından genç erkekleri etkileyen herediter formu, ilk defa Carter ve arkadaşları tarafından 1992’de tanımlanmıştır. Birinci dereceden akrabalarında prostat kanseri olan erkeklerde prostat kanserine yakalanma riski genel popülasyona oranla 1.3-18 kat daha fazladır (41, 42).

Prostat kanserli akraba sayısı arttıkça bu risk daha da artar. Prostat kanseri gelişimi için yüksek riske sahip, pozitif aile öyküsü olan erkeklerin, erken yaşta ve sık aralıklarla yapılan PSA tarama testinden, genel popülasyona göre yarar görebileceği bugün için kabul edilen görüştür. Birden fazla bireyin etkilendiği ailelerde yapılan çalışmalar sonucu herediter prostat kanserinden sorumlu genin, (HPC1:Hereditary Prostate Cancer gene) 1. kromozomun kısa kolunda 1q24-25 lokalizasyonunda olduğu gösterilmiştir (43, 44). Bu genin kalıtsal prostat kanserlerinin sadece

%33'ünde veya belki tüm kanserlerin sadece %3'ünde görüldüğüne inanılmaktadır (44).

4.2.2.4. Hormonlar

Testosteron ve onun daha potent metaboliti olan DHT normal prostat büyümesi için gereklidir. Hangi androjenlerin veya androjen metabolitlerinin prostat kanserine ne kadar etkisi olduğu halen ayrı bir tartışma konusudur.

Uzamış androjen stimülasyonunun hücre bölünmesini arttırdığı, prostat hücre ölümünü inhibe ettiği ve böylelikle prostat karsinogenezine yol açtığı düşünülmektedir (45). Ekzojen androjen verilmesiyle ratlarda prostat kanseri geliştiği Noble tarafından gösterilmiştir (46). Prostat kanserinin androjenlere olan duyarlılığı kanserin cerrahi ya da medikal kastrasyon sonrası regresyona uğramasıyla ortaya konmuştur (47).

Guess ve arkadaşları yaptıkları çalışmada siyah erkeklerde total serum testosteron düzeyinin beyaz erkeklere göre %15 daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgunun siyah erkeklerdeki yüksek prostat kanseri insidansını açıklayabileceğini düşünmüşlerdir. Buna karşılık, Barrett-Connor ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmalarda androjen ve onların metabolitlerinin prostat kanseri ile bağlantılı olmadığını savunmuşlardır (48, 49).

Altmış yaşından itibaren plazmadaki ortalama testosteron seviyesi düşmeye başlar. Testislerdeki Leydig hücrelerinin sayısının azalması bunun nedenidir. Yaşlı erkeklerde periferik dokularda androjenin östrojene olan dönüşümü artarak efektif androjen östrojen oranı düşmektedir (50). Prehn ve arkadaşları prostat kanserinin düşük androjen düzeylerinin veya yaşlılıkla birlikte görülen androjen düzeylerindeki azalmaya bağlı olabileceğini savunmuşlardır. Androjen ve östrojen arasındaki dengenin de prostat karsinogenezinde önemli olduğuna inanılmaktadır (51).

4.2.2.5. Diyet

Yağ tüketiminin prostat kanseri için bir risk faktörü olduğundan uzun zamandır şüphelenilmektedir. Prostat kanseri mortalite oranlarıyla ortalama yağ tüketimi arasında tüm dünyada bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Diyette yüksek miktarda yağ tüketimi hem in vitro hem de in vivo olarak prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu uyarabilmektedir (52, 53).

Prostat kanseri riskini arttırmada birçok mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yağlar androjen seviyesini değiştirebilir. Sonuçta az yağ tüketen erkeklerin daha düşük testosteron seviyesine sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (54, 55). Alınan Ca miktarının fazla olmasının prostat kanseri için risk oluşturduğu gösterilmiştir (56).

Yağdan zengin diyet riski artırırken soya içeriği yüksek olan diyet rejimleri prostat kanserine karşı koruyucu özelliindedir. Selenyum ve E vitaminin antioksidan özellikleri nedeniyle koruyucu etkisinin olduğu bununla birlikte A ve D vitamini eksikliğinin kanser riskini artırabileceği düşünülmektedir (57).

Sigara bağımlılığının fatal prostat kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). Epidemiyolojik çalışmaların büyük çoğunluğu alkol tüketimi ile prostat kanseri gelişimi arasında bir ilişkinin olmadığını ileri sürmektedir.

Deneyisel çalışmalar, aspirin ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçların prostaglandin sentezinde rol oynayan siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonuyla, prostat kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, apoptozisi indüklediği ve prostat kanser metastazını azalttığını göstermiştir (59, 60).

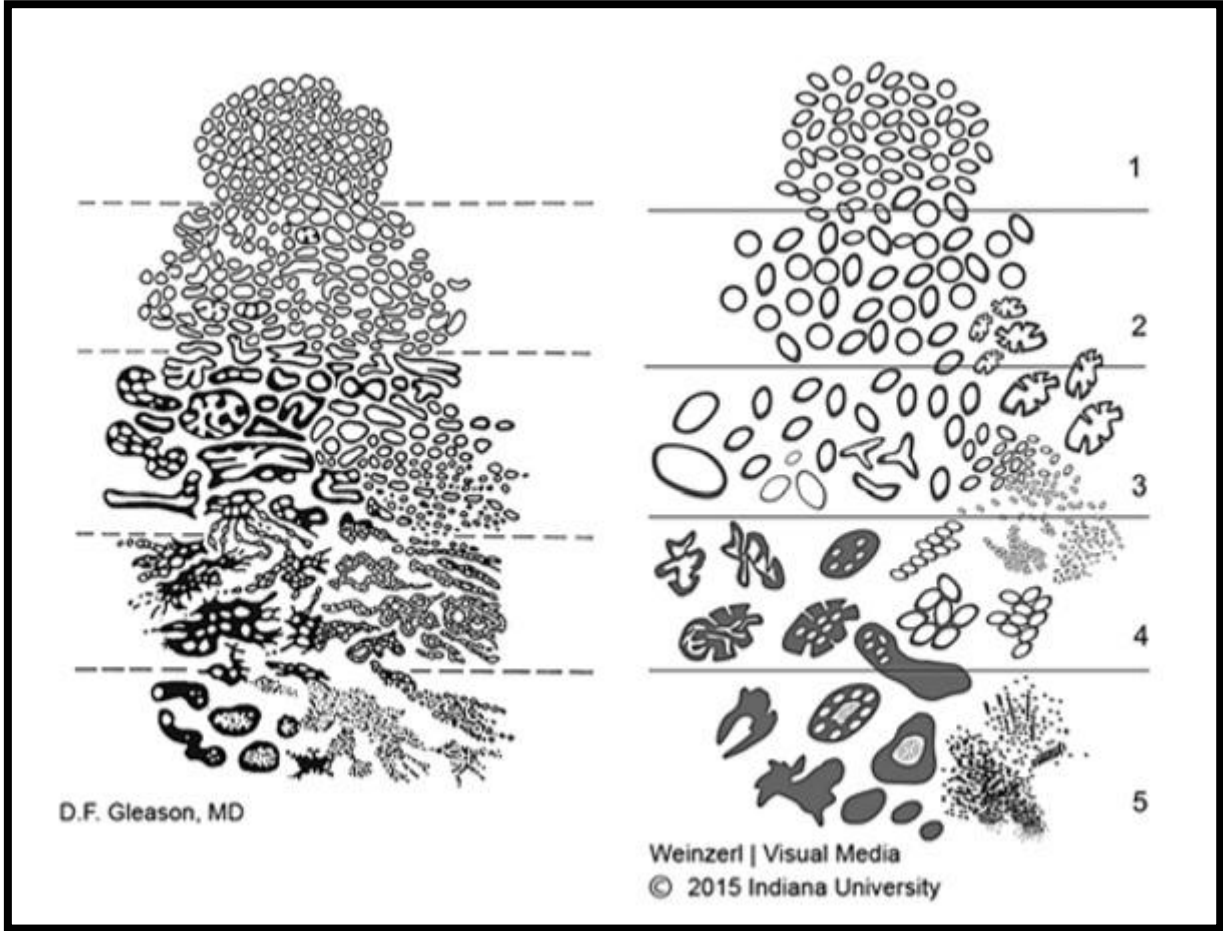
4.3. Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat kanserlerinin Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında yapılan histopatolojik sınıflaması tabloda gösterilmiştir.

A)Epitelyal Tümörler		D)Mezenşimal Tümörler	
a)Glandüler neoplazmlar		1-Malign potansiyeli belirsiz stromal tümör	8935/1
1-Asiner adenokarsinom	8140/3	2-Stromal sarkom	8935/3
-Atrofik		3-Leiomyosarkom	8890/3
-Psödohiperplastik		4-Rabdomyosarkom	8900/3
-Müsinöz (kolloid)	8480/3	5-Leiomyom	8890/0
-Signet ring (işaret halkası) hcli	8490/3	6-Anjiosarkom	9120/3
-Pleomorfik dev hücreli		7-Snovyal sarkom	9040/3
-Sarkomatoid	8572/3	8-İnflamatuvar myofibr. tm.	8825/1
2-Prostatik intraepitelyal neoplazi		9-Osteosarkom	9180/3
-Yüksek grade	8148/2	10-Andiferansiye pl. sarkom	8802/3
3-İntraduktal karsinom	8500/2	11-Soliter fibröz tümör	8815/1
4-Duktal adenokarsinom	8500/3	12-Malign soliter fibröz tm.	8815/3
-Kribriform	8201/3	13-Hemanjiom	9120/0
-Papiller	8260/3	14-Granüler hücreli tümör	9580/0
-Solid	8230/3		
5-Ürotelyal karsinoma	8120/3	E)Diğer Tümörler	
b)Skvamöz neoplazmlar		1-Kistadenom	8440/0
-Adenoskvamöz karsinom	8560/3	2-Nefroblastom	8960/3
-Skvamöz hücreli karsinom	8070/3	3-Rabdoid tümör	8963/3
c)Bazal hücreli karsinom	8147/3	4-Germ hücreli tümörler	
		5-Clear cell adenokarsinom	8310/3
B)Nöroendokrin Tümörler		6-Melanom	8720/3
1-Nöroendokrin dif. adenokarsinom	8574/3	7-Paraganglioma	8693/1
2-İyi diferansiye nöroendokrin tm.	8240/3	8-Nöroblastom	9500/3
3-Küçük hücreli nöroendokrin kars.	8041/3		
4-Büyük hücreli nöroendokrin kars.	8013/3	F)Metastatik Tümörler	
C)Hematolenfoid Tümörler			
1-Diffüz büyük B-hücreli lenfoma	9680/3		
2-Kronik lenfositik lösemi/lenfoma	9823/3		
3-Foliküler lenfoma	9690/3		
4-Mantle hücreli lenfoma	9673/3		
5-Akut myeloid lösemi	9861/3		
6-B lenfoblastik lösemi/lenfoma	9811/3		

Tablo 1. Prostat kanseri patolojik sınıflaması, WHO, 2016.

En sık görülen prostat kanseri histopatolojik tipi adenokarsinomdur (%98). Histopatolojik derecelendirme prostat kanserinde önemli bir prognostik bulgudur. Pek çok derecelendirme sistemi arasında en yaygın kullanılan Gleason derecelendirmesidir (61). Gleason skoru bağımsız prognostik değere sahip bir parametredir.



Resim 3. Prostat adenokarsinomunun histolojik paternleri. Orjinal (solda) ve 2015 yılında ISUP tarafından modifiye edilen (sağda) Gleason şematik diyagramı (62).

Gleason derecelendirme sistemi ilk kez Dr. Donald Gleason tarafından 1966 yılında tanımlanmış ve birçok kez revize edilmiştir (61, 63-65). Son revizyon 2014 yılında ISUP (International Society of Urological Pathology) tarafından “Gleason Grade Gruplaması” olarak yapılmış ve bu gruplama 2016 yılında WHO tarafından da kabul edilmiştir.

Gleason derecelendirme sistemi, mikroskop altında küçük büyütmede tanınan glandüler paterne dayanan bir sistemdir. Bu paternler 1 en iyi, 5 en kötü olacak şekilde sınıflandırılır.

Gleason patern 1, nadir ve tanınması güçtür. Uniform şekil, boyut ve dağılımdaki asinusların oluşturduğu iyi sınırlı nodüllerdir. Patern 2, patern 1'e çok benzer; asinusların şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir. Patern 3 en sık görülen paterndir, özelliği asinusların birbirlerinden farklı şekil ve boyutlarda oluşu ve mesafelerle ayrılmasıdır. Patern 4'ün karakteristik özelliği bezlerin füzyonudur. Patern 5'te ise glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları vardır.

En sık birinci ve ikinci yapısal paternler belirlenir ve bu iki sayının toplamı ile Gleason skoru hesaplanır. Gleason skoru 2 ve 10 arası bir değer olur. 2–4 arası iyi diferansiye, 5–7 arası orta diferansiye ve 8–10 arası kötü diferansiye prostat kanseri olarak sınıflanmakta idi (66).

Ancak 1990'lı yıllardan 2010'lu yıllara dek patoloğlar tarafından Gleason skoru 2-6 arasında raporlanan hasta sayısının %20-25'lerden %0.5'lere kadar azalması, hastaların 10 üzerinden değerlendirme yapılan bir diyagramda en düşük 6 skorunu görerek hastalıkları hakkında gereksiz paniğe kapılması, skoru 3+4 ile 4+3 olan hastaların dahi prognozlarının farklılıklar göstermesi gibi birçok nedenle ISUP 2014 yılında Gleason Grade Graplama sistemi kabul edilmiştir (Tablo 2) (62).

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

Tablo 2. Gleason Grade Graplama sistemi (ISUP 2014).

Prostatik duktuslardan kaynaklanan prostat duktal adenokarsinomları tüm prostat kanserlerinin %0.4–0.8'ini oluşturur. Prostat skuamöz karsinomları %0.6 oranda izlenir. Bu tümörler PSA negatiftir ve kötü prognozludur. Prostat küçük hücreli karsinomları da çok nadir görülmekte olup diğerleri gibi agresif ve kötü prognozludur.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) prostat adenokarsinomu gelişiminde öncül bir lezyondur. Ayrıca PIN ve prostat adenokarsinomu ortak genetik değişiklikler içermektedir. Mikroskopik olarak hiperkromazi, hücrel pleomorfizm ve nükleol belirginliği söz konusudur. Tanımlandığı dönemden beri üç grupta sınıflanan PIN (PIN1, PIN2, PIN3) günümüzde düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Eski sınıflamadaki PIN1 şu an düşük dereceli, PIN2 ve PIN3 ise yüksek dereceli olarak değerlendirilmektedir. Prostat adenokanserlerinin %80-100'ünde PIN odakları mevcuttur (67).

Ayrıca PIN tıpkı prostat kanseri gibi bezin periferik bölgesinde daha fazla görülmektedir (68). Yüksek dereceli PIN sonrası yapılan biyopsilerde prostat kanseri saptanma insidansı yüksektir (69). Zaman aralığı konusunda net bir fikir olmasa da PIN sonrası rebiyopsi yapılması önerilmektedir (70). Tüm bu verilere rağmen PIN'in klinik önemi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Mai ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada prostat biyopsisinde bir lobda tümör olup radikal prostatektomi (RP) yapılan hastaların biyopside tutulum olmayan karşı lobu patolojik olarak incelenmiştir. Sonuçta yüksek dereceli PIN'in istatistiksel olarak anlamlı biçimde prostat kanserini öngörmediği bulunmuştur (71). Bir diğer çalışmada ise yüksek dereceli PIN olarak rapor edilen biyopsilerden sonra kanser riski %21.5, BPH olarak rapor edilen biyopsilerden sonra ise kanser riskinin %23 olduğu bulunmuştur (72).

4.4. Prostat Kanserinin Klinik Bulguları

PSA'nın yaygın kullanılmadığı 1987 öncesi dönemlerde prostat kanseri daha çok metastatik evrelerde teşhis edilirken günümüzde daha çok lokalize evrede yakalanmaktadır.

Prostat kanseri hastalarının hem erken hem de geç evrede asemptomatik olabilecekleri unutulmamalıdır. Prostat bezinde meydana gelen büyüme, işeme

disfonksiyonu semptomlarına yol açabilir. Bu semptomlar dizüri, sıkışma, nokturi, idrar sıklığında artma, idrar yapmada zorluk, üriner retansiyon gibi geniş bir yelpazede olabilir. Bu semptomların mesane boynunun fonksiyonel ya da mekanik olarak obstrükte olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (73). Ancak hiçbirisi prostat kanserine özgü değildir.

Brawn ve arkadaşları prostat kanserli hastalarda obstrüksiyon varlığının sağkalım üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir (74). Ayrıca karsinom tipik olarak periferik lokalizasyondaki (%75-80) multifokal lezyonlardan geliştiğinden, hastaların %15-20'sinde gelişen periüretral transizyonel zondaki maligniteler dışında, küçük tümörlerden kaynaklanan mesane çıkımı obstrüksiyonu sık görülen bir durum değildir.

Hematüri hastaların %15'inden azında görülen bir bulgudur (75). Prostatik üretranın ve trigonun lokal invazyonu sonucu gelişir. Hematospermi de nadir bir bulgu olup hastalığın lokal progresyonu ve ejakülatör kanalların invazyonu ile bağlantılıdır.

Rektal tutulum, genelde prostat kanserinin geç lokal ileri invazyonundan kaynaklanır ve ileri metastatik hastalığın habercisidir. Rektal tutulum genelde Denonvillier fasyası tarafından engellenir. Fakat rektal tutulum olduğunda bulgular rektosigmoid kanserin bulgularıyla benzerlik gösterir. Konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama ve aralıklı diyare izlenebilir.

Priapizm, kavernoöz cisimlerin tümöral tutulumundan kaynaklanır. Bu tutulum ilerlediğinde penil endurasyon, ödem ve şişlik izlenebilir. Tümörün sefalik yönde ilerlemesi ve trigona invazyonu sonucu üretral obstrüksiyon gelişerek anüri, oligüri, ödem, renal yetmezlik, üremi ve pulmoner ödeme bile neden olabilir (76).

İleri evre hastalıkta sistemik bulgular izlenir. Öncelikle bölgesel lenf nodlarına ve kemiklere metastaz görülür (77). En sık kemik metastazı vertebralar (%74, en sık lomber ve torakal bölge), kostalar (%70), pelvis (%60), femur (%44) ve omuz (%41) bölgelerinde izlenir (78). Metastazların %80'i osteoblastik, %4'ü osteoklastik, %16'sı ise miks tiptedir (79).

Vertebra korpusu büyük tümör kitlesi ile tutulup epidural alana invazyon olduğunda kord kompresyonu görülebilir. Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik

olarak sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda pelvik lenf nodlarının tutulumu ve iliak venlere bası neticesinde alt ekstremité ödemi görülebilir.

Metastatik hastalığın daha nadir görülen diğér bulguları arasında kanser hücrelerinin periüreteral lenfatikler boyunca yayılarak malign retroperitoneal fibrozeise yol açması, ektopik hormon üretiminden dolayı paraneoplastik sendromlar ve dissemine intravasküler koagülasyon yer alır. Metastaz nedeniyle gelişen bir semptom kötü prognoz göstergesidir (77).

4.5. Prostat Kanserinde Tanı

Prostat kanserinde kullanılan en önemli tanı yöntemleri, PRM, TRUSG ve PSA'dır. Kesin tanı histopatoloji ile konabilmektedir.

4.5.1. Parmakla Rektal Muayene

PRM prostat kanseri tanısı ve evrelendirilmesi için kesin yapılması gereken bir değerlendirmedir. Prostat kanseri tanısında ilk başvuru ve en temel tanı yöntemidir. Endürasyon, nodüller, yüzey düzensizliği, prostatın normal şeklinde bozulma ve muhtemelen de asimetri PRM'de prostat kanseri ile ilgili değişikliklerdir. Ayırıcı tanıda BPH, prostatit, geçirilmiş prostat cerrahisi, biyopsiye sekonder değişiklikler, prostat taşları, tüberküloz akılda tutulmalıdır.

Birçok çalışmada PRM'de şüpheli nodüllerin %39-50'sinin biyopsi sonucunda malign olduğu ortaya konmuştur (80). Prostat kanseri riski nedeniyle, PSA değerine bakılmaksızın şüpheli rektal muayenesi olan her hastaya biyopsi önerilmektedir. Çünkü prostat kanseri olan erkeklerin %25'inde PSA değeri 4 ng/mL'nin altındadır.

Tarama yapılan ve yapılmayan popülasyonlarda PRM ile tanı konan prostat kanserlerinin %50'sinden fazlası patolojik olarak ileri evrededir. Bu yöntemle tanı konulabilmesi için prostat kanserinin yeterli ölçülere kadar büyümesi ve PRM ile palpe edilebilecek şekilde bezin arka yüzeyinde değişiklikler meydana getirmesi gerekmektedir. PSA seviyesi 0-4 ng/mL değerleri arasında ve şüpheli rektal muayene mevcutsa, hastaların %10-17'sinde biyopside prostat kanseri tespit edilmiştir (81).

4.5.2. PSA

4.5.2.1. PSA Hakkında Genel Bilgiler

PSA, temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretal bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (82). Seminal plazmaya 0,5-2,0 gr/lt. konsantrasyonunda salgılanan PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1 milyon ng/ml) bulunmasına rağmen, dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür. PSA ilk olarak 1970 yılında insan prostat dokusu ekstratlarında tespit edilmiş, 1979 yılında özellikleri tanımlanarak saflaştırılmış ve 1980 yılında serumda saptanmıştır (83-85). 1980'li yılların sonlarına doğru PSA yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmiş ve prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir (86).

PSA kromozom 19 üzerindeki genler tarafından kodlanır (87). Yapısal olarak 237 aminoasit kalıntısı, 5 disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbonhidrat içermektedir (88, 89). PSA kallikrein ailesinin bir üyesi olup kallikrein nomenklaturünde hK3 olarak isimlendirilmekte ve ailenin diğer üyeleri olan hK-1 (pankreatik-renal kallikrein) ile %63, hK-2 (glandüler kallikrein) ile %80 sekans homolojisi göstermektedir. PSA kimotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesi taşımaktadır (90).

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvıyı likefiye etmektir ve bu nedenle PSA'nın fertilizasyonda bir rol oynadığı düşünülmektedir (91, 92).

PSA serumda temel olarak 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır: Serbest form olarak 30 kDa ağırlığında, alfa-2-makroglobuline bağlı olarak 780 kDa ağırlığında (A2M-PSA) ve alfa-1-antikimotripsine bağlı olarak 90 kDa ağırlığında (ACT-PSA) (93, 94). Serbest PSA ile ACT-PSA'nın enzimatik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir (95).

Serbest PSA ve ACT-PSA konvansiyonel laboratuvar testleri ile saptanabilir. Fakat A2M-PSA immün-reaktif olmadığı için bu yöntemlerle saptanamaz, ancak yüksek PSA düzeyleri söz konusu ise immuno-blotting ile tespit edilmesi mümkündür (96). Dolayısıyla erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85'i ACT-PSA'dan, %15-30'u ise serbest PSA'dan ibarettir (95).

PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği ileri sürülmüşse de (97), ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanamamıştır (98). PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalık da bilinmemektedir. Toplam PSA'nın ortalama yarı ömrü 2.6 gündür (99). Serbest PSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klerens ile elimine edilebilir ve ortalama yarı ömrü 1.5 saattir (100).

4.5.2.2. Prostat Kanseri Tanısında PSA

PSA'nın klinik kullanıma girmesinden bu yana lokalize prostat kanseri insidansı giderek artmıştır çünkü hastalara erken dönemde kanser tanısı koymak mümkün hale gelmiştir. Öte yandan PSA'nın prostat kanseri taramasındaki bu önemli etkisi, sonuçta klinik açıdan önemsiz sayılabilecek hastalıkların da, bir anlamda, gereksiz yere tedavi almasına yol açmıştır. Fakat yine de, PSA testi ile tanı alan klinik önemsiz tümörlerin oranı %20'yi geçmez ve günümüzde tespit edilen prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı lokalize safhada olan ve definitif lokal tedavilerle kür şansı bulunan tümörlerdir (101).

PSA'nın prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılabileceğini ilk kez 1981 yılında Kuriyama ve arkadaşları ortaya koymuştur (102). Çeşitli çalışmalarda PSA eşik değerinin 4 ng/ml alınması durumunda testin en optimal duyarlılığa ve özgünlüğe yaklaştığı gösterilmiştir (103, 104).

Eşik değer 4 ng/ml olarak kabul edildiğinde PSA'nın duyarlılığı %72 ile %90 arasında değişir (105-109). Fakat PSA'nın özgünlüğü yeterince yüksek değildir. Bunun sebebi, prostat kanseri ile ilişkisiz bazı faktörlerin serum PSA seviyesini etkileyebiliyor olmasıdır. Bu faktörler arasında PSA ölçümleri ile ilgili yöntemsel farklılıklar, hastanın yaşı, prostat hacmi, prostatı etkileyecek manipülasyonlar ve prostatik enflamasyon sayılabilir (104, 110-116). Bu nedenle, eşik değer 4 ng/ml iken PSA'nın pozitif prediktif değeri %11 ile %45 arasında kalır (105-109).

4.5.2.3. Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler

Serum PSA düzeyleri prostat kanserinden başka, hastaya bağlı çeşitli faktörlerden, ürolojik girişimlerden, kanser dışı prostat hastalıklarından ve bazı farmakolojik tedavilerden etkilenebilmektedir.

Ejakülasyonun serum PSA seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir, bu artış toplam, serbest ve yüzde serbest PSA düzeylerini etkiler (117, 118). Akut prostatit, subakut prostatit ve üriner retansiyonun da serum PSA seviyesini etkilediği bilinmektedir (115, 119, 120).

Prostat masajı sonrasında serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artar. Fakat parmakla rektal muayene sonrasında PSA'da saptanan artış ihmal edilebilir düzeylerde olduğu için klinik bir anlam taşımaz (121).

Sistoskopinin, üretral kateterizasyonun ve prostat iğne biyopsisinin serum PSA düzeyinde klinik açıdan anlamlı yükselmelere neden olduğu unutulmamalıdır (122, 123).

4.5.3. TRUSG ve TRUSG Eşliğinde Biyopsi (TRUS-Bx)

Ultrason teknolojisindeki üç gelişme TRUS-Bx'yi prostat örneklemesinde tercih edilen yöntem haline getirmiştir. Bunlar; yüksek rezolüsyonlu endokaviter transduserlerin kullanıma girmesiyle kanser tespit oranının artması, yaylı biyopsi tabancası ile işlemin özel bir anestezi gerektirmeden poliklinik koşullarında uygulanabilir hale gelmesi ve çok kadranlı biyopsi yöntemlerinin tanımlanması ile işlemin duyarlılığının artmasıdır (124).

Günümüzde TRUS-Bx, prostat kanseri tanısında altın standart teknik olarak kabul edilmektedir (125-129).

RP örnekleri değerlendirilerek yapılan patoloji korelasyonlu çalışmalarda pozitif sistematik biyopsi örnek sayısı ile ekstraglandüler uzanım varlığı ve cerrahi sonrası sağkalım süresi arasında olumlu yönde ilişki bildirilmiştir (125-129). Ancak RP sonuçlarına göre TRUS-Bx sonuçlarında upgrade veya downgrade olan hastalar da mevcuttur (130).

4.6. Prostat Kanseri Evreleme

Prostat kanseri için ilk klinik evreleme sınıflaması 1956'da Whitmore tarafından yapılmıştır ve Jewett tarafından 1975'te modifiye edilmiştir (131). Prostat kanseri evrelemesinde TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sistemi 1975 yılında "American Joint Committee Cancer" (AJCC) tarafından adapte edilmiştir. AJCC ve "The Union for International Cancer Control" (UICC) 1992 yılında prostat kanseri için

yeni bir TNM sınıflaması uyarlamışlardır. Bu sistem 1997 ve 2002'de modifiye edilmiştir.

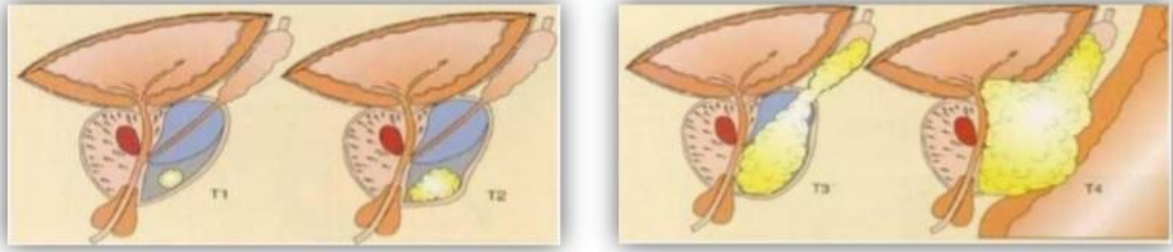
UICC'nin Aralık 2016'da yayınlanan ve Temmuz 2017'de son kez modifiye edilen TNM evreleme sistemi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (132)

TNM	Tanım
Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümörle ilgili bulgu yok
T1	Klinik olarak palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör
T1a	TUR materyalinin %5'inde veya daha azında insidental saptanan tümör
T1b	TUR materyalinin %5'inden fazlasında insidental saptanan tümör
T1c	PSA yüksekliği sebebiyle yapılan iğne biyopsisinde tanısı konulan tümör
T2	Prostata sınırlı palpabl tümör
T2a	Bir lobun yarısından azında veya yarısında yer kaplayan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasında ancak her iki lobda bulunmayan tümör
T2c	Her iki lobda bulunan tümör
T3*	Prostat kapsülünü aşmış tümör
T3a	Mikroskopik mesane boynu invazyonu içeren ekstraprostatik yayılım (unilateral/bilateral)
T3b	Seminal vezikül tutulumu
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül harici komşu organ tutulumu; mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar tutulumu
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var
M1b	Kemik tutulumu var
M1c	Diğer alanlarda tutulum var

*Tümör prostat apeksine invaze veya prostat kapsülünü tutmuş (kapsülü aşmamış) ise T3 değil T2 olarak sınıflandırılır.

Tablo 3. Prostat kanserinin TNM evreleme sistemi (132).

Prostata ait primer tümörün “T” evresine göre şematik görünümü şekil 4’te izlenmektedir.



Şekil 4. Primer tümörün evrelere göre şematik görünümü (133).

“TNM” verileri ile PSA ve Gleason Grade değerleri birlikte değerlendirilerek hastanın evresi belirlenir. Hastanın PSA ve/veya Gleason Grade değerlerine ulaşılamaz ise TNM verilerine göre evreleme yapılır.

Prognostik Evre Grubu	T	N	M	PSA (ng/ml)	Gleason Grade
1	T1a-c, T2a	N0	M0	<10	1
2A	T1a-c, T2a	N0	M0	≥10<20	1
	T2b-c	N0	M0	<20	1
2B	T1-2	N0	M0	<20	2
2C	T1-2	N0	M0	<20	3
	T1-2	N0	M0	<20	4
3A	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
3B	T3-4	N0	M0	Herhangi	1-4
3C	Herhangi T	N0	M0	Herhangi	5
4A	Herhangi T	N1	M0	Herhangi	Herhangi
4B	Herhangi T	N0	M1	Herhangi	Herhangi

Tablo 4. Prostat kanseri evrelemesi, AJCC.

Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU), son güncellemelerle oluşturduğu lokal ve lokal ileri prostat kanserinde risk sınıflaması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

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

Tablo 5. Prostat kanserinde D'Amico risk sınıflaması (134).

Evrelemede; PSA, Gleason skoru ve klinik T evresi kullanılarak risk grupları saptanır ve tedavi seçenekleri belirlenir. Uluslararası literatürde önerilen sistem D'Amico risk sınıflamasıdır. Düşük risk taşıyan hastalarda evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi incelemesine ihtiyaç yoktur. Orta risk grubunda, birincil Gleason skoru 4 ise kemik sintigrafisi, BT veya manyetik rezonans (MR) yapılması önerilmektedir. Yüksek risk grubundaki tüm hastalara kemik sintigrafisi, BT veya MR (mümkünse multiparametrik MR) yapılmalıdır (135).

4.7. Prostat Kanserinde Tedavi

Prostat kanserinin tedavi seçenekleri oldukça fazla olup, günümüzde standardize edilmiş tek bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Bu çalışmada prostat kanserinin tedavisi ile ilgili olarak; T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Araştırmaları Genel

Müdürlüğü'nün, Türk Üroloji Derneği ile birlikte, Eylül 2017'de yayınladıkları "Prostat Kanseri Klinik Protokolü" ve EAU'nin 2017 prostat kanseri kılavuzu baz alınmıştır. Prostat kanserinde tedavi planlaması yapılırken; hastanın yaşı, ortalama yaşam beklentisi, tümörün evresi ve risk grubu göz önünde bulundurulması gereken ana kriterlerdir. Bu kriterlere ek olarak, özellikle geriatric yaş grubunda hastanın performans durumu ve eşlik eden sağlık sorunları mutlak suretle değerlendirilmelidir.

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Lokal İleri Evre
Aktif İzlem (Active Monitoring)	RP±PLND	RP+PLND	RP+PLND
RP	ERT±Brakiterapi+ AHT (6 ay)	ERT±Brakiterapi+ AHT (3 yıl)	ERT+AHT (3 yıl)
ERT veya Brakiterapi			
Bekle ve Gör (Watchful Waiting)	Bekle ve Gör (Watchful Waiting)	Bekle ve Gör (Watchful Waiting)	Bekle ve Gör (Watchful Waiting)

RP: Radikal prostatektomi, PLND: Pelvik lenf nodu diseksiyonu, ERT: Eksternal radyoterapi, AHT: Adjuvant hormonal tedavi

Tablo 6. Prostat Kanserinde Tedavi Seçenekleri (136).

4.7.1. Aktif İzlem (Active Monitoring)

Aktif izlem, hastanın küratif tedavi şansını kaybetmeden tedavisinin ertelenerek yakından izlenmesidir. Aktif izlemde amaç klinik önemsiz kanserlerin gereksiz tedavisinin engellenmesi ve buna bağlı morbiditenin önlenmesidir.

Hasta seçim kriterleri;

- T1- T2a
- Gleason <7
- PSA ≤10 ng/mL
- TRUS-Bx'de ≤2 kor pozitifliği ve tutulan kordlarda ≤%50 tutulum

- 10 yıldan fazla yaşam beklentisi

Aktif izlemde hastalar 6 ayda bir PSA, yılda bir rektal muayene, yılda bir TRUS-Bx ve gereğinde multiparametrik MR ile takip edilir. Takipte; biyopsi sonucunda değişiklikler (Gleason skorunda, tutulan kor sayısında ve oranında artış), tümör evresinde artış, PSA değişikliği (özellikle PSAdt <3 yıl) ve hasta isteği durumlarında küratif tedaviye geçilir (137, 138).

4.7.2. Bekle ve Gör (Watchful Waiting)

Ertelenmiş ya da semptomatik tedavi anlamına gelmektedir. Hastalık ile ilgili semptoma sebep olan lokal veya sistemik progresyon bulguları ortaya çıkana kadar hastayı konservatif olarak izlemeye dayanır.

Yaşam beklentisi kısa (<10 yıl), yaşlı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda uygulanabilir. Amaç hastayı tedaviye bağlı yan etkilerden korumaktır (139-142).

4.7.3. Radikal Prostatektomi (RP)

Prostat dokusunun eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostatik üretra ve seminal veziküller ile birlikte negatif cerrahi sınır elde edilecek şekilde eksize edilmesidir. İleri yaş ile birlikte prostat kanserinden bağımsız nedenlere bağlı mortalite arttığı için yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan hastalara uygulanmalıdır ve bu tedavi için bir yaş sınırlaması yoktur (143).

RP'nin en önemli avantajı organın tamamının çıkartılması sebebiyle tümör evrelemesinin en doğru biçimde yapılabilmesidir. Kısa dönemde kanama, enfeksiyon, ürinom ve lenfösel en sık görülen komplikasyonları oluşturmaktadır. Uzun dönemde en önemli komplikasyonlar ise erektil disfonksiyon ve inkontinanstır (144).

Cerrahi; açık perineal, açık retropubik, laparoskopik ve robot yardımlı olarak uygulanabilir. Açık RP genelde retropubik yaklaşımla uygulanmaktadır. Bu yaklaşımda pelvik lenfadenektomi, sinir koruyucu uygulamalar ve cerrahi sınır negatifliği için gerekli manevralar uygulanabilmektedir.

Laparoskopik RP daha iyi görüntüleme sağlaması, daha az ağrı ve kısa hastanede kalış süresi gibi çeşitli avantajları ile açık yöntem alternatif olarak yola çıkmıştır. Ancak bu avantajların hepsi aynı anda gerçekleşmeyebilir. Laparoskopik yöntem transperitoneal veya ekstraperitoneal olarak uygulanabilir.

Robotik RP 3 boyutlu görüntü sağlaması, kullanılan robotik kolların fleksibilitesi ve hareket yeteneği ile laparoskopik yöntem göre önemli avantajlar sağlamaktadır. Hiçbir yöntemin uzun dönemde onkolojik ve fonksiyonel olarak birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (145, 146).

4.7.3.1. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu (PLND)

Düşük riskli hasta grubunda PLND endikasyonu yok iken orta risk grubunda nomogramlar kullanılarak yapılan hesaplamada risk %5'in üzerinde ise, yüksek riskli ve lokal ileri evre hasta grubunda genişletilmiş PLND yapılmalıdır (147). PLND, lateralde genitofemoral sinir, medialde mesane yan duvarı, süperiorda üreter çaprazı, distalde cloquet nodülü (derin inguinal lenf nodu) olacak şekilde tüm eksternal, internal iliak ve obturator lenf nodlarının çıkartılmasını içerir. Cerrahi esnasında lenf nodlarından frozen inceleme yapılmasına gerek yoktur (148).

4.7.3.2. Sinir Koruyucu Cerrahi

Preoperatif dönemde erektil disfonksiyonu olmayan düşük riskli hasta grubunda uygulanabilir. Ekstrakapsüler yayılım riski yüksek olan T2c veya T3 ve Gleason skoru >7 olan hastalarda uygulanmamalıdır (149, 150).

4.7.3.3. RP Sonrası Adjuvant Tedavi

Cerrahi sonrasında evresi pT3N0 olarak saptanan hastalarda adjuvant veya kurtarma (RP sonrası izlemde PSA artışı [PSA değeri 0.5 ng/ml'ye ulaşmadan önce]) radyoterapi (RT) önerilir. Cerrahi sonrası pN1 saptanan hastalarda tutulan lenf nodu 2 ve üzerinde veya PSA>0.1 ng/ml veya ekstranodal tutulum durumlarında AHT veya AHT+ERT uygulanmalıdır (151).

4.7.4. Radyoterapi (RT)

RT, lokalize prostat kanserli olgular için RP sonuçlarına benzer biyokimyasal kontrol ve sağ kalım oranları sunan önemli bir küratif tedavi seçeneğidir. Eksternal RT (ERT) ve/veya brakiterapi olarak uygulanmaktadır.

ERT'de günümüzde önerilen yöntemler yoğunluk ayarlı RT (IMRT) ve üç boyutlu görüntüleme eşliğinde RT (IGRT)'dir. Düşük riskli hastalarda IMRT veya brakiterapi, orta riskli hastalarda IMRT ile kombine kısa dönem AHT (6 ay) veya IMRT ve brakiterapi kombinasyonu, yüksek riskli hastalarda pelvik lenf nodlarını da içeren IMRT ile kombine uzun dönem AHT (3 yıl) veya IMRT+Brakiterapi+AHT önerilen tedavi alternatifleridir (152, 153).

4.7.5. Brakiterapi

Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi ve yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi olarak uygulanabilir. LDR brakiterapide kalıcı implante edilen radyoaktif kaynaklar kullanılmaktadır. HDR brakiterapisinde ise geçici yüksek enerjili radyoaktif kaynaklar kullanılmaktadır. TRUS eşliğinde yüksek litotomi pozisyonunda çekirdekçik (seed) yüklü iğneler ile transperineal olarak prostata çekirdekçikler yerleştirilerek işlem gerçekleştirilir.

Brakiterapi; Evre T1b-T2a N0, M0; biyopside Gleason skoru 6 ve tutulan kordlarda tümör oranı <50% veya Gleason skoru 3+4 ve tutulan kordlarda tümör oranı <33%; PSA< 10 ng/mL; prostat hacmi< 50 cm³; olan hastalarda tek başına uygulanabilir (154).

Orta, yüksek riskli ve lokal ileri hastalıkta ERT ile kombine kullanılabilir. Akut üriner yan etkiler; implant yerleştirilmesinden sonra 1-2 hafta içerisinde dizüri, sık idrar yapma ve hematüri şeklinde gelişir ve 6-12 haftaya kadar sürebilir. Prostat ve çevre dokulardaki ödem zayıf idrar akımına ya da üriner obstrüksiyona yol açabilir. Kronik üriner yan etkiler; 6 ay sonra ortaya çıkar ve sık idrar yapma, idrar kaçırma, üretral darlık ve üretral nekrozu içerir (155).

4.7.6. Deneysel Minimal İnvaziv Tedavi Yöntemleri

Kriyoterapi: Prostat dokusunun dondurularak yok edilmesidir (156).

Yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU): Akustik enerji, ultrasonik odaklama ile birlikte prostat içinde ısı oluşturmak için kullanılır, böylece fokal lezyonların veya tüm prostatın ablasyonu gerçekleşir (157).

4.7.7. Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Varlığında Tedavi

RP sonrasında takipte iki defa ölçülen PSA değerinin > 0.2 ng/mL üzerinde ve RT sonrasında ise en düşük PSA seviyesinin ≥ 2 ng/mL üzerindeki artışı biyokimyasal nüks olarak tanımlanmaktadır (158, 159).

RP sonrası tedavi alternatifleri;

- Prostatik fossaya RT,
- AHT,
- Bekle ve gör (Özellikle kısıtlı yaşam beklentisi olanlarda) (160)

RT sonrası tedavi alternatifleri;

- Kurtarma RP (>10 yıl yaşam beklentisi, PSA < 10 ng/ml, yeni biyopsi Gleason skoru ≤ 7 , RT öncesi evre T1 ve T2),
- Brakiterapi,
- AHT,
- HIFU,
- Kriyoterapi,
- Bekle ve gör (161).

4.7.8. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

Hastalar tanı anında metastatik olabilecekleri gibi birincil tedavi sonrası izlemde de metastatik hale gelebilirler. M1 metastatik hastalarda birincil tedavide KT (Doksetaksel+HT) önerilir.

Performans durumu ve komorbidite nedeniyle KT alamayacak hastalarda tek başına HT başlanmalıdır. HT, sürekli veya aralıklı olarak uygulanabilmektedir. Aralıklı tedavide hastanın PSA değeri < 4 ng/ml olduğunda tedavi kesilir (Hormonal tedavinin verildiği süre, testosteron üretiminin sağlanabilmesi için 9 ayı geçmemelidir) ve PSA > 20 ng/ml olduğunda tedavi tekrar başlanmalıdır (162) (163).

Hormonal tedavi; primer androjen üreten organların cerrahi olarak çıkarılması (Bilateral orşiektomi) veya hipotalamus-hipofiz-testis aksına müdahale ile androjen üretiminin durdurulması (LHRH [Luteinizan Hormon Releasing Hormon] agonistleri/antagonistleri) ile yapılır. Antiandrojenlerin tek başına kullanımları artık önerilmemektedir.

Maksimal androjen blokajının da (Bilateral orşiektomi+antiandrojen, LHRH+antiandrojen) yan etki profilini artırması ve sağ kalıma ciddi etkisinin olmaması nedeniyle ilk basamakta kullanımı önerilmemektedir (164).

4.7.8.1. Androjen Baskılanma Tedavisi

Tek başına hormonal tedavinin lokalize prostat kanseri tedavisinde yeri yoktur. Düşük ve orta riskli hastalıkta uygun bir tedavi şekli değildir. Yüksek riskli prostat kanseri olup diğer lokal tedavi seçeneklerine uygun olmayan ve PSA_{dt} (doubling time) < 12 ay olan, PSA değeri > 50 ng/ml olan ve kötü diferansiye tümörü olan hastalarda tek başına HT kullanılabilir. Fakat PSA_{dt} > 12 ay ise önerilmemelidir.

4.7.8.1.1. LHRH Agonistleri

Kronik kullanımı ile LHRH down regülasyonu meydana gelir. Sonuçta Luteinizan hormon (LH), Folikül stimüle edici hormon (FSH) sekresyonu ve buna bağlı olarak serum testosteron düzeyi azalır. Löprolid, goserelin ve triptorelinin aylık,

3 ve 6 aylık depo formları mevcuttur. Serum testosteron düzeyi genellikle 2-4 haftada kastre düzeye iner. Flare-up (Alevlenme) fenomeni nedeniyle tedaviye antiandrojen ile başlanmalı ve 1 ay kullanılmalıdır (165).

4.7.8.1.2. LHRH Antagonistleri

Hipofizdeki LHRH reseptörlerine kompetitif olarak bağlanarak hızlı şekilde serum FSH, LH ve testosteron seviyesini düşürürler. Flare-up fenomeni gelişmez. Abereliks ve degareliks aylık olarak kullanılırlar.

4.7.8.2. Antiandrojenler

Prostat hücre çekirdeğinde reseptör düzeyinde testosteron ve DHT ile yarışarak apoptozisi başlatırlar. Steroidal (Siproteron asetat, megesterol asetat, medroksiprogesteron asetat) ve non-steroidal (Nilutamid, flutamid, bikalutamid) olarak iki gruba ayrılır.

Hormonal tedavinin yan etkileri; libido kaybı, erektil disfonksiyon, sıcak basması, metastatik olmayan kemik kırıkları, vücut yağ oranında artış, kas kitlesinde azalma, metabolik sendrom, kardiyovasküler yan etkiler, halsizlik ve anemiden oluşmaktadır (166).

4.7.9. Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (mKDPK) Tedavisi

mKDPK tanısı koymak için gerekli kriterler;

1. Serum testosteronunun kastre seviyede kabul edildiği 50 ng/dl'nin altında olması (<20 ng/dl değeri de kullanılabilir),
2. En düşük değer sonrası bir hafta arayla ardışık bakılan üç PSA değerinin ikisinde, en düşük PSA değerine göre %50 artış görülmesi ve PSA'nın 2 ng/ml üzerinde olması,

3. Radyolojik progresyon için anlamlı kabul edilen; kemik taramasında iki veya daha fazla kemik lezyonunun görülmesi, Response Evaluation Criteria in solid tumours (RECIST) kriterlerine göre yumuşak doku lezyonlarında genişleme.

mKDPK tanısı alan hastada ilk yapılması gereken eğer hasta antiandrojen tedavisi almıyor ise tedaviye antiandrojen eklenmesidir. Eğer düşük doz antiandrojen alıyor ise dozu arttırılmalıdır.

mKDPK tanısı alan ve hali hazırda antiandrojen kullanan veya antiandrojen başlanması sonrasında progresyon gösteren hastalarda ikinci sırada yapılması gereken, kullanılan antiandrojenin kesilmesidir. Hastaların %15-30'u androjen çekilmesine PSA'nın %50'den fazla düşmesi şeklinde, ortalama 4 ay sürecektir bir yanıt vermektedir. Bu yanıt antiandrojenin kesilmesinden 2-6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır.

Antiandrojen kesilmesi sonrasında (3.basamak) progrese olan mKDPK hastalarında ikincil hormonal manipülasyonlar olarak adlandırılan östrojen (diethylstilbesterol) ve adrenolitik (ketokonazol gibi) ilaçlar denenebilir. Ancak bu ilaçların yüksek oranda ve ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

İlk üç basamaktaki tedavi sonrasında progresyon gelişen mKDPK hastalarında birkaç tedavi seçeneği mevcuttur. Bunlar; abirateron asetat, enzalutamid, sipuleucel T, Radium-223 ve Lu-177 PSMA tedavileridir (167-170).

4.7.9.1 Abirateron Asetat

Gonadal ve gonad dışındaki dokularda androjen sentezi için önemli bir enzim olan sitokrom P450c17 (CYP17) enzimini inhibe etmektedir. İkili bir etkiyle hem 17 alfa hidrolazı hem de 17-20 liyazı bloke etmektedir. Bu etkisiyle testosteron üretimini adrenal ve testis dışında prostat kanser hücrelerinde de bloke etmektedir.

Bu durum mineralokortikoid üretimini artıran yolun daha fazla çalışmasına neden olur ve ilaç kullanımında artmış mineralokortikoid aktivitesine bağlı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler; hipokalemi, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesidir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) bağımlı pozitif geri beslemeyi azaltmak için tedaviye düşük doz glukokortikoid eklenirse bu yan etkiler azalacaktır (170).

4.7.9.2. Enzalutamid

Reseptör affinitesi oldukça yüksek olan yeni bir nonsteroidal antiandrojendir. Androjen reseptörlerine bağlanmayı, nükleer translokasyonu ve transkripsiyonu bloke eder (168).

4.7.9.3. Sipuleucel-T

Prostat hücre membranında yerleşmiş bir enzim olan PAF'a karşı sitotoksik etki yapan dendritik hücre bazlı bir aşıdır. Dendritik hücreler hastadan lökoferez yöntemi ile alınır, PAF ile reaksiyona sokulur, pürifiye edilir ve yeniden hastaya enjekte edilir. Asemptomatik ya da minimal semptomatik mKDPK hastaları için uygun bir tedavi seçeneğidir (171).

4.7.9.4. Radium-223

α -ışınım yayıcı olan kemik spesifik bir ajandır. Genel sağ kalım faydasının dışında bir α -radyoizotop yayıcı olan Radium-223'ün ağırlı kemik metastazı olan hastalarda önemli palyatif etkisi gösterilmiştir. Yalnızca kemik metastazı olan hastalarda uygun olan bir tedavi seçeneğidir. Visseral metastazı olan hastalarda uygulanmaz (172).

4.7.9.5. Lu-177 PSMA

mKDPK'de yeni ve gelecek vaad eden tedavi seçeneklerinden biridir. Bu tedavi ile hastaların yaklaşık %43-66'sında biyokimyasal yanıt (PSA'da %50'den fazla azalma) olduğu görülmüştür (173, 174). Hem toplam sağ kalıma hem de hastaliksız sağ kalıma olumlu etkileri olduğu, ayrıca ciddi ağrı palyasyonu sağladığı gösterilmiştir (175, 176). Hematotoksisite, nefrotoksisite ve kserostomi bu tedavide görülebilecek yan etkiler arasındadır (177).

4.7.9.6. Kemik Koruyucu Ajanlar

Zoledronik asit (Bifosfonat) ve denosumab (RANKL monoklonal antikoru) mKDPK hastalarında kemik metastazlarına bağlı morbiditeyi azaltmak için uygulanmalıdır. Tedavi öncesinde ve takibinde hastaların diş muayeneleri yapılmalı ve çene nekrozu açısından takip edilmelidir (178).

4.8. Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA)

PSMA, 1990'lı yıllarda tanımlanmış, tip 2 transmembran glikoproteinidir. Hücre içerisinde kısa bir N terminali vardır (1-18 aa). Membran içerisinde helikal tek zincir oluşturan kısmı (19-43 aa) içerir ve ekstrasellüler kısmı oldukça uzun bir zincirden oluşur (44-750 aa) (179).

PSMA, glutamat karboksi peptidaz 2 (GCP2), N-asetil-alfa-linked asidik peptidaz (NAALADaz) ve folat hidrolaz (FOLHI) aktiviteleri içeren çinko bağımlı bir peptidaz enzimdir (180).

Prostat epitel hücrelerinde ve benign yüksek grade PIN'de PSMA ekspresyonu izlenir. Prostat adenokarsinomu ve metastazlarında çok ciddi ölçüde PSMA ekspresyonu izlenmektedir (181). Prostat kanser hücrelerinde, 100 ile 1000 kat kadar PSMA overekspresyonu olduğu bilinmektedir (182).

Ekstraprostatik olarak duodenal mukoza, renal tübüller, tükürük bezleri, servikotorasik (stellat) ganglion, çöliak ganglion, kolon (lieberkühn kriptaları) ve birçok epitelyal malignitenin neovasküler endotel hücrelerinde de eksprese edildiği bilinmektedir (182-187).

Neovasküler endotel hücrelerinde eksprese edildiği için meme kanseri, mesane transizyonel hücreli karsinomu, malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve nöroendokrin karsinomlarda PSMA tutulumu olabileceği gösterilmiştir (188).

Multipl myelomda (189, 190), osteosarkomda (191), tiroid kanserinde (192, 193), hepatosellüler karsinomda (194, 195), gliomalarda (196), renal hücreli karsinomda (197), rektal karsinomda (198), foliküler lenfomada (199) da PSMA tutulumları gösterilmiştir.

Sarkoidozis ve antrakozis gibi benign lenfadenopatilerde (200-202), kolonik divertiküllerde (203), desmoid tümörlerde (204), schwannomlarda (205), tiroid adenomlarında (206), serebral infarktta (207) PSMA tutulumu olabileceği gösterilmiştir.

Paget hastalığında da kemiklerde PSMA tutulumu yanlış pozitifliklere yol açabilir (208-212). Travmatik kosta fraktüründe (213), sakral fraktürde (214), vertebra fraktüründe (215) PSMA tutulumu olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca vertebral hemanjiom ve subkutanöz kapiller hemanjiomlarda da yanlış pozitiflik nedeni olabilir (216-218).

PSMA inhibitörlerinden üre tabanlı olanı, Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC, Ga-68 ile işaretlenmiş ve PSMA hedefleyen bir radyofarmasötik haline getirilerek 2012'de klinik kullanıma girmiştir (219-221). Ancak HBED-CC tedavi amaçlı kullanılamamaktadır.

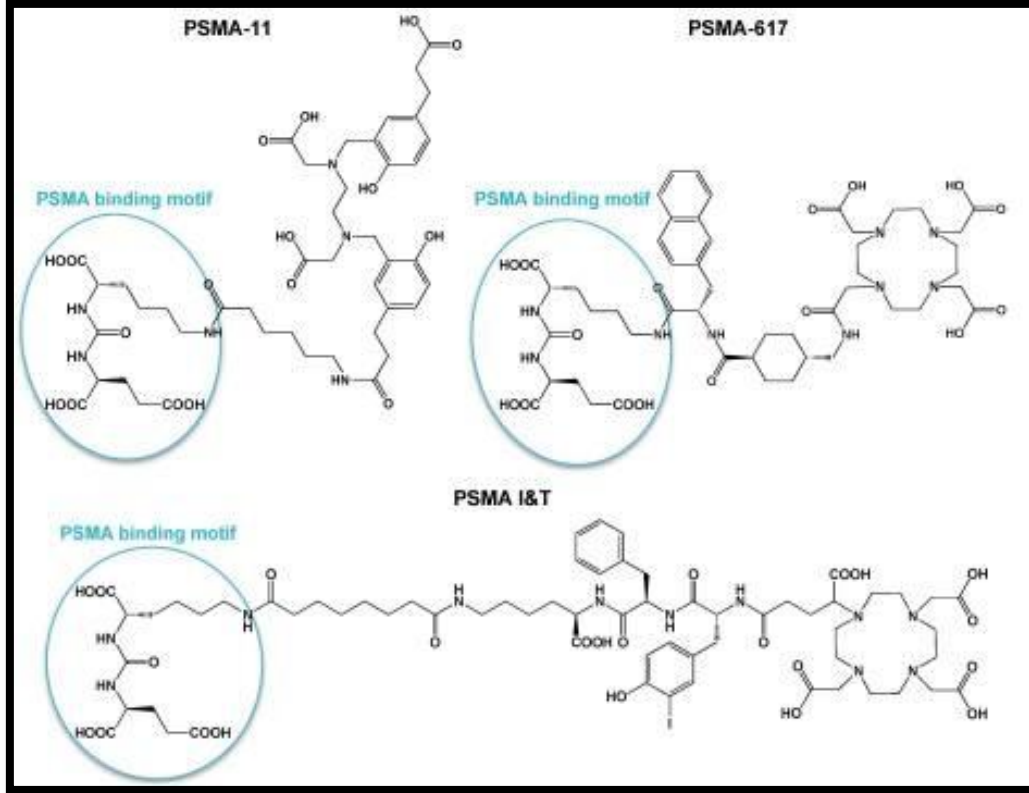
Tedavi amaçlı; J591 adlı anti-PSMA monoklonal antikoru (Lu-177 ve Y-90 ile bağlanabilen) ve MIP-1095 adlı PSMA inhibitörü küçük molekül (I-124 ve I-131 ile bağlanabilen) geliştirilmiştir. Bu moleküller ile toksisite problemleri yaşanmıştır (222, 223).

Daha sonra PSMA'ya yüksek afinite gösteren ve prostat kanserli hücrelerde yüksek düzeyde internalizasyona uğrayan PSMA-617 molekülü üretilmiştir. Bu peptidin bir diğer avantajı Ga-68, Lu-177, In-111 ve Y-90 ile bağlanabilmesi ve tedavi amaçlı da kullanılabilmesidir (224).

Ardından DOTAGA-(3-iodo-y)fk(Sub-KuE), Ga-68 ile işaretlenmiş ve Ga-68 PSMA I&T adı ile kullanıma girmiştir (225, 226). PSMA I&T de, PSMA-617 gibi tedavi amaçlı kullanılabilir.

DCFPyL ise, F-18 ile işaretlenebilen, ikinci jenerasyon düşük molekül ağırlıklı PSMA inhibitörü moleküldür (227).

PSMA inhibitörü moleküllerin bazılarının kimyasal formülleri şekil 5'te görülmektedir.



Şekil 5. PSMA inhibitörü bazı moleküllerin kimyasal yapısı (228).

4.9. Galyum-68

Galyum-68 (Ga-68) +3 değerlidir. Koordinasyon kimyası Bakır (Cu), Skandiyum (Sc) ve Zirkonyum (Zr) radyometallerine göre daha az komplikedir. Ga-68 radyonüklidi bir jeneratör ürünüdür, Ge-68 jeneratöründen elde edilir. Ga-68'in fiziksel yarı ömrü 68 dakikadır. Ge-68'in fiziksel yarı ömrü ise 270 gündür. Bu sayede Ga-68 üretimi uzun süre kolaylıkla yapılabilmektedir.

Ga-68, nöroendokrin tümör görüntülemeye kullanılan DOTA peptidlerle ve prostat kanseri görüntülemeye kullanılan PSMA ile uygun bağlanma göstererek günümüzde oldukça sık tercih edilen bir radyoligandır (228).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

"Prostat Kanserli Hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT'nin Rolü" isimli çalışma, 26/10/2017 tarih ve 2017/25-23 nolu karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

5.1. Hasta Grubu

Mart 2016- Mart 2017 tarihlerinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Ga-68 PSMA I&T PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanserli 123 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastalar görüntülemeye geldiklerinde Nükleer Tıp hekimi tarafından doldurulan anamnez formları ve hastane bilgi yönetim sistemi (PROBEL) üzerinden, hastaların görüntüleme zamanındaki yaşları, PET/BT görüntüleme endikasyonları, komorbiditeleri, var ise ek maligniteleri, prostat kanseri patoloji raporları, prostat kanseri açısından geçirilmiş ise operasyon öyküleri, o zamana dek alınan tedaviler (KT, RT, HT, Lu-177 PSMA) ve nitelikleri, diğer görüntüleme tetkikleri, laboratuvar bulguları değerlendirmeye alındı.

Hastalar PET/BT endikasyonlarına göre iki ana gruba ayrıldı. İlk grupta yakın dönemde tanı almış ve evreleme amaçlı görüntülemesi yapılan hastalar değerlendirildi. İkinci grupta ise biyokimyasal nüksü olan, klinik olarak nüks şüphesi olan veya diğer görüntüleme yöntemlerinde şüpheli bulgular saptanan yeniden evreleme amaçlı görüntülemesi yapılan hastalar değerlendirildi.

Evreleme amaçlı görüntülemesi yapılan hastaların UICC TNM evrelemesi, AJCC prognostik evrelemesi, D'Amico risk sınıflaması yapıldı. Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde saptanan bulgular, prostat, lenf nodu, kemik ve visseral organ şeklinde kategorize edildi. Lezyonlar grubuna göre hasta bazlı veya lezyon bazlı analiz edildi. Tutulum saptanan bulgular, Torako-Abdominal BT ve/veya Abdomino-Pelvik/Pelvik MR'da saptanan bulgular ile mukayese edildi. Lezyon bazlı değerlendirme yapılırken prostatta ve visseral organlarda saptanan PSMA tutulumları diffüz tarzda veya irregüler olduğundan farklı odaklar şeklinde sınıflandırılmamış,

prostatta ve visseral organlarda saptanan tutulumlar tek lezyon kabul edilmiştir. Lenf nodları değerlendirilirken tüm lenf nodları birer lezyon kabul edilmiştir. Kemikler değerlendirilirken ise her bir kemikte saptanan tutulum bir lezyon olarak kabul edilmiş, bu şekilde düzenleme yapılmıştır. Herhangi bir patolojik bulgu saptanan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi pozitif olarak, hiçbir patolojik bulgu saptanmamış Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi negatif olarak kabul edilmiştir.

5.2. Ga-68 PSMA PET/BT

Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilip, radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü anlatıldı. Görüntüleme için açlık veya herhangi bir hazırlık gerekmemektedir. 23G branül ile damar yolu açılıp 3-3.5 milicurie (mCi) Ga-68 PSMA I&T intravenöz enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyondan 60 dakika sonra Philips Gemini TOF 16 slice PET/BT cihazında verteksten her iki ayak parmak ucuna dek, her bir görüntülemede 1.5 dakika emisyon görüntüleme olacak şekilde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapıldı.

5.2.1. Ga-68 PSMA PET/BT Değerlendirme

Hastaların Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri Nükleer Tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Fizyolojik tutulum alanları haricinde, zemin aktivitenin üzerindeki tutulumlar anlamlı kabul edildi. Tutulum saptanan alanlar nondiagnostik BT görüntüleri ile anatomik olarak lokalize edildi. Pozitif kabul edilen tüm lezyonların maksimum standardize uptake value (SUVmax) değerleri ölçülerek kaydedildi. Bulgular prostat, lenf nodu, kemik ve visseral organ olarak kategorize edildi. Birden çok lenf nodu, kemik ve/veya visseral organ lezyonu var ise en yüksek SUVmax değerine sahip olan lezyonun SUVmax değeri değerlendirmeye alındı.

5.3. Torako-Abdominal BT

Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme tarihinden iki ay önce ve bir ay sonra yapılan görüntülemeler incelendi. Hastaların SECTRA (PACS) sisteminde yer alan Torako-Abdominal BT görüntülerinin sistemdeki raporları değerlendirildi. Dış merkezde görüntülemesi olan hastaların raporları değerlendirildi. Dış merkez görüntülerine ulaşılan ancak raporları elde edilemeyen hastalarda, bu görüntülemeler ilgili radyoloji öğretim görevlisi tarafından değerlendirildi. Raporlanan lenf nodlarının aksiyal görüntülemelerde kısa aks çapı 10 mm'nin altında ise negatif kabul edildi.

5.4. Pelvik/Abdomino-Pelvik MR

Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme tarihinden iki ay önce ve bir ay sonra yapılan görüntülemeler incelendi. Hastaların SECTRA (PACS) sisteminde yer alan Pelvik/Abdomino-Pelvik MR görüntülerinin sistemdeki raporları değerlendirildi. Dış merkezde görüntülemesi olan hastaların raporları değerlendirildi. Dış merkez görüntülerine ulaşılan ancak raporları elde edilemeyen hastalarda, bu görüntülemeler ilgili radyoloji öğretim görevlisi tarafından değerlendirildi.

Organ veya lezyon bazında, Ga-68 PSMA PET/BT ile BT/MR karşılaştırmalı değerlendirilirken; BT ve MR tetkiklerinden ikisi de mevcut ve pozitif ise pozitif, ikisi de mevcut ve negatif ise negatif, herhangi biri mevcut ve pozitif ise pozitif, negatif ise negatif olarak kabul edildi. BT veya MR tetkiklerinden her ikisi de mevcut değilse karşılaştırma yapılmadı.

5.5. Kemik Sintigrafisi

Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirildi, klinik öyküleri alındı. Görüntüleme için açlık veya herhangi bir hazırlık gerekmemektedir. Radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü hakkında bilgi verildi, 23G branül ile damar yolu açılıp 15-25 mCi Tc-99m metilendifosfonatın (MDP) intravenöz enjeksiyonu yapıldı. Hastaların iyi hidrate olması çalışma kalitesini arttıracığından, enjeksiyondan sonraki 2-3 saat içerisinde 1.5 litre sıvı alınması önerildi. Enjeksiyondan 2.5-6 saat sonra hastalardan öncelikle mesanesini boşaltması istendi, daha sonra görüntüler alındı.

Philips Forte AZ Çift Başlı Gama Kamerada düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatörde 140 keV enerji pikinde %20 pencere aralığında 10 cm/dakika hızında tüm vücut görüntüleme yapıldı. Gerekli görülen hastalarda ek SPECT görüntüler de alındı.

5.5.1. Kemik Sintigrafisi Değerlendirme

Hastaların kemik sintigrafileri Nükleer Tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Homojen ve simetrik aktivite tutulumu izlenen hastalar normal olarak kabul edildi. Fokal, asimetric tutulumlar hastanın travma öyküsü ve yaşı göz önüne alınarak değerlendirildi. Sonuç olarak bu tutulumlar benign (travmatik, dejeneratif, metastaz olasılığı çok düşük), metastaz yönünden şüpheli veya metastaz açısından pozitif olarak sınıflandırıldı.

Evreleme grubunda lezyon bazlı değerlendirme yapılırken kemik sintigrafisinin şüpheli olarak saptadığı bulgular da pozitif lezyon olarak kabul edilmiştir. Yeniden evreleme grubunda hasta bazlı değerlendirme yapılırken kemik sintigrafisindeki bulgular pozitif, şüpheli ve negatif olarak sınıflandırılmıştır.

5.6. Histopatolojik Bulgular

Hastaların TRUS-Bx, var ise RP, var ise TURP operasyonlarına ait patoloji raporları değerlendirildi. Bu raporlarla hastalar Gleason skoru, perinöral invazyon, vezikula seminalis invazyonu açısından analiz edildi. Gleason skorları, 2014 yılında ISUP tarafından oluşturulan Gleason Grade gruplamasına göre değerlendirilerek Gleason Grade değerleri çıkarıldı.

5.7. Laboratuvar Bulguları

Hastane bilgi yönetim sistemi (PROBEL) üzerinden hastaların görüntüleme tarihinden en fazla 45 gün önce ve en fazla 32 gün sonra ölçülen PSA, Laktat Dehidrojenaz (LDH), Alkalen Fosfataz (ALP), Ca verileri elde edildi. Görüntüleme tarihine en yakın üç PSA değeri tarihleri ile birlikte (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time) Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi'nin oluşturduğu nomograma girilerek PSA'dt 'ay' olarak, PSA hızları 'yıl' olarak hesaplandı.

5.8. İstatistiksel analiz

Hastaların tanımlayıcı istatistikleri ve istatistiksel analizleri yapılırken Statistical Package for the Social Sciences for Windows Evaluation v. 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT'de ölçülen prostat SUVmax, lenf nodu SUVmax, kemik SUVmax, visceral organ SUVmax, lezyon ayırt etmeksizin ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile Gleason skorları, Gleason Grade'i, PSA değerleri, PSA'dt, PSA hızı, LDH değerleri arasındaki korelasyon incelenirken Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Spearman korelasyon testinde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Spearman korelasyon testinde izlenen rho (r) değeri 0,00-0,20 aralığında ise çok zayıf korelasyon, 0,21-0,40 aralığında ise zayıf korelasyon, 0,41-0,60 aralığında ise orta düzeyde korelasyon, 0,61-0,80 aralığında ise yüksek korelasyon, 0,81-1,00 aralığında ise çok yüksek korelasyon olarak değerlendirilmiştir.

Ga-68 PSMA PET/BT'de ölçülen prostat SUVmax, lenf nodu SUVmax, kemik SUVmax, visseral organ SUVmax, lezyon ayırt etmeksizin ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile Gleason skorları ve Gleason Grade'i arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. SUVmax değerleri ile perinöral invazyon ve vezikula seminalis invazyonu olup olmaması açısından anlamlı farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında ALP ve Ca değerleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Sadece pelvik lenf nodu olan hastalar ile pelvise ilave olarak pelvis dışında da lenf nodu olan hastaların SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Ga-68 PSMA PET/BT negatif olan hastalar ile pozitif olan hastalar arasında PSA, PSAdt, PSA hızı, Gleason skoru, Gleason Grade'i, HT alıp-almama durumu arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Yeniden evreleme grubundaki hastaların KT, RT, HT, Lu-177 PSMA tedavisi alıp-almama durumlarına göre SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Mann-Whitney U testinde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Evreleme grubunda SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasındaki ilişki, ikinin üzerinde grup sayısı oluşturulduğunda Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir. Kruskal-Wallis testinde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Yeniden evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ile BT/MR ve kemik sintigrafisi tetkikleri arasındaki tutarlılık kappa analizi ile değerlendirilmiştir. Kappa analizinde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Tüm Gruba Ait Bulgular

Tüm hastaların yaş ortalaması 68.1 ± 9 (50-89) idi. Görüntülemelerin 33'ü evreleme, 90'ı yeniden evreleme amaçlı yapılmıştı. Hastalara ortalama 3.1 ± 0.2 mCi Ga-68 PSMA verilerek görüntüleme yapılmıştı. Hastaların tamamının tanısı prostat adenokarsinomu idi. Tanı 110 hastada TRUS-Bx ile, 10 hastada TURP ile konmuştu. Üç hastanın tanı alma şekline ulaşılamadı. Hastaların 22'si RP, 17'si TURP, 10'u bilateral orşiektomi, 3'ü TURP ve bilateral orşiektomi, 2'si RP ve bilateral orşiektomi operasyonu geçirmişti.

Prostatında tutulum izlenen 94 (%76) hastanın prostatlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 9.1 ± 7.5 (2.1-35.3), lenf nodu tutulumu saptanan 63 (%51) hastanın lenf nodlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 14.5 ± 16.7 (2.0-75.2), kemik tutulumu saptanan 52 (%42) hastanın kemiklerinden ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 17.2 ± 14.7 (2.2-77.2), visseral organ tutulumu saptanan 35 (%28) hastanın visseral organlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 10.2 ± 7.7 (1.6-30.1) idi.

Lenf nodu tutulumu saptanan 63 hastanın 24'ünde lenf nodları hem pelvis hem pelvis dışı yerleşimli, 22'sinde sadece pelvis yerleşimli, 17'sinde pelvis dışı yerleşimli idi. Hem pelviste hem de pelvis dışında lenf nodları olan hastaların lenf nodlarının SUVmax değerleri ortalaması 23.5 ± 19.6 (2.3-75.2), sadece pelvis yerleşimli lenf nodları olan hastaların lenf nodlarının SUVmax değerleri ortalaması 10.3 ± 14.3 (2.0-65.0), sadece pelvis dışında lenf nodları olan hastaların lenf nodlarının SUVmax değerleri ortalaması 7.3 ± 7.2 (2.7-31.4) idi.

Visseral organ tutulumu saptanan 35 hastanın 8'inde (%23) vezikula seminalis, 8'inde (%23) akciğer, 4'ünde (%11) mesane, 3'ünde (%8) karaciğer, 3'ünde (%8) rektum, 1'inde (%3) kas, 1'inde (%3) karaciğer ve akciğer, 1'inde (%3) periton (PK), 1'inde (%3) mesane ve karaciğer, 1'inde (%3) plevra ve adrenal bez, 1'inde (%3) mesane ve üreter, 1'inde (%3) akciğer ve adrenal bez, 1'inde (%3) mesane ve vezikula seminalis, 1'inde (%3) rektum ve vezikula seminalis tutulumu mevcuttu.

Visseral organ tutulumları organ bazlı değerlendirildiğinde ise toplamda 42 organ tutulumu izlenmişti. Bu tutulumların 10'u (%24) vezikula seminalis, 10'u (%24) akciğer, 7'si (%17) mesane, 5'i (%12) karaciğer, 4'ü (%10) rektum, 2'si (%5) adrenal bez, 1'i (%2) kas, 1'i (%2) periton, 1'i (%2) üreter, 1'i (%2) plevraya aitti.

117 hastanın Gleason skoru medyan değeri 8 (6-10), Gleason Grade'i medyan değeri 4 (1-5) idi. Altı hastanın Gleason skoruna ve dolayısıyla Gleason Grade'ine ulaşılamadı.

Hastaların Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinden ortalama ± 6 gün (-45 gün, +32 gün) içinde ölçülen laboratuvar verilerine ulaşıldı. 119 hastanın PSA değerleri ortalaması 99.2 ± 318.5 (0.01-2320) ng/ml idi. Dört hastanın PSA değerine ulaşılamadı. 113 hastanın LDH değerleri ortalaması 274 ± 474.2 (76-5009) U/L, ALP değerleri ortalaması 162 ± 291 (47-2096) U/L idi. On hastanın LDH ve ALP değerlerine ulaşılamadı. 114 hastanın Ca değerleri ortalaması 9.27 ± 0.5 (7.79-10.34) mg/dl idi. Dokuz hastanın Ca değerlerine ulaşılamadı. 109 hastanın PSAdt ortalamaları 1.6 ± 19.8 (-124, 139.5) ay, PSA hızları 296.3 ± 1820.3 (-2996.8, 17391.7) ng/ml/yıl olarak hesaplandı. Ondört hastanın PSAdt ve PSA hızı değerleri hesaplanamadı.

Prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ SUVmax değerleri ve hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile hastaların PSA değerleri, Gleason skorları, Gleason Grade değerleri arasında korelasyon analizi tablo 7'de özetlenmiştir. Prostat ve lenf nodu SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında zayıf düzeyde, visseral organ ve en yüksek SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. En yüksek SUVmax değerleri ile Gleason skorları ve Gleason Grade değerleri arasında zayıf düzeyde korelasyon mevcuttur. Diğer parametrelerde anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

SUVmax	PSA			Gleason Skoru			Gleason Grade		
	<i>r</i>	<i>Yorum</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>Yorum</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>Yorum</i>	<i>p</i>
Prostat	0,24	Zayıf	0,01	0,02	KS	0,8	0,05	KS	0,58
Lenf Nodu	0,27	Zayıf	0,03	0,24	KS	0,06	0,24	KS	0,06
Kemik	0,22	KS	0,12	-0,1	KS	0,46	-0,07	KS	0,61
Visseral	0,54	Orta	0,001	0,1	KS	0,56	0,11	KS	0,51
En Yüksek	0,45	Orta	0,001	0,21	Zayıf	0,03	0,23	Zayıf	0,01

KS:Korelasyon saptanmadı

Tablo 7. Tüm grupta SUVmax değerleri ile PSA, Gleason skoru, Gleason Grade'i arasındaki ilişki.

Prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ SUVmax değerleri ve hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile hastaların PSAdt ve PSA hızları arasındaki korelasyon analizi tablo 8'de özetlenmiştir. Hiçbir grupta anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

SUVmax	PSAdt			PSA Hızı		
	<i>r</i>	<i>Yorum</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>Yorum</i>	<i>p</i>
Prostat	0,11	KS	0,28	0,15	KS	0,15
Lenf Nodu	-0,08	KS	0,52	0,08	KS	0,51
Kemik	0,04	KS	0,77	0,12	KS	0,4
Visseral	0,21	KS	0,23	0,24	KS	0,18
En Yüksek	0,05	KS	0,59	0,19	KS	0,05

KS:Korelasyon saptanmadı

Tablo 8. Tüm grupta SUVmax değerleri ile PSAdt ve PSA hızları arasındaki ilişki.

Hasta bazlı tutulumlar kategorize edilip, (prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ) değerlendirme yapıldığında, tutulum sayısı ile PSAdt arasında istatistiksel

olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p:0,16$, $r:0,13$). Ancak tutulum sayısı ile PSA hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon saptandı ($p:0,002$, $r:0,29$).

Hastaların prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ SUVmax değerleri açısından Gleason Grade'i 3 ve altında olan hastalarla, 3'ün üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p:0,36$, $p:0,32$, $p:0,78$, $p:0,51$).

Hastaların prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ SUVmax değerleri açısından Gleason Grade'i 2 ve altında olan hastalarla, 2'nin üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p:0,32$, $p:0,64$, $p:0,85$, $p:0,84$).

Hastalardan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri açısından, hem Gleason Grade'i 3 ve altında olan hastalarla, 3'ün üzerinde olan hastalar arasında, hem Gleason Grade'i 2 ve altında olan hastalarla, 2'nin üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (Tablo 9 ve 10).

SUVmax	Gleason Grade		<i>p</i>
	1-2-3	4-5	
En Yüksek	12.3±10	20.1±17.8	0.01

Tablo 9. Tüm grupta Gleason Grade'ine göre en yüksek SUVmax değerleri.

SUVmax	Gleason Grade		<i>p</i>
	1-2	3-4-5	
En Yüksek	11.4±10.4	19.1±16.8	0.01

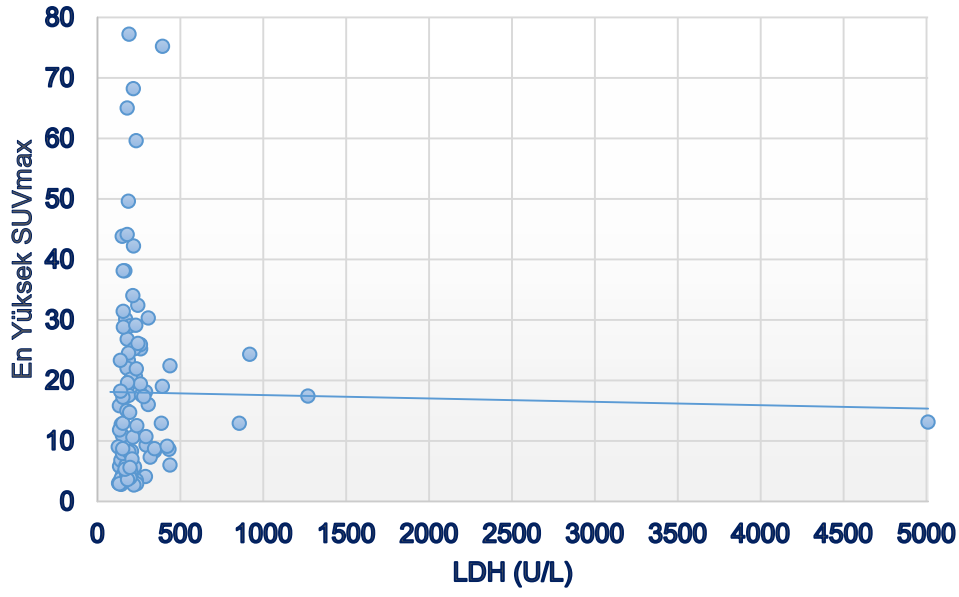
Tablo 10. Tüm grupta Gleason Grade'ine göre en yüksek SUVmax değerleri 2.

Kemik tutulumu saptanan 52 hastadan ölçülen kemik SUVmax değerleri ile ALP ve Ca değerleri arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla p:0,38, r:-0,12 p:0,92, r:0,01). Kemik tutulumu saptanmayan hastalar ile kemik tutulumu saptanan hastalar arasında ALP ve Ca değerleri anlamlı farklılık göstermekteydi (Tablo 11).

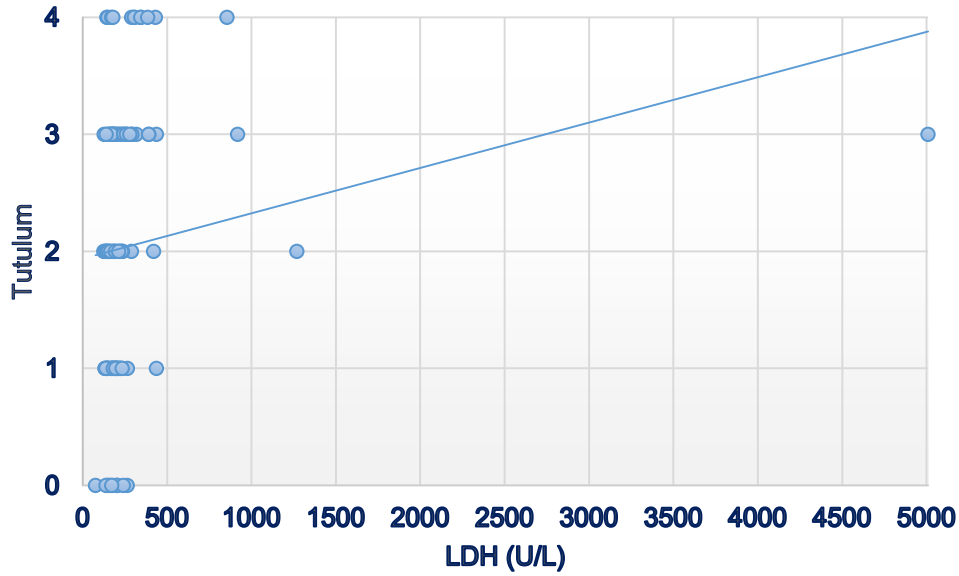
	Kemik tutulumu		<i>p</i>
	Yok	Var	
ALP (U/L)	86.8±26.1	256.7±419.7	0.01
Ca (mg/dl)	9.4±0.4	9±0.5	0.003

Tablo 11. Tüm grupta Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeye kemik tutulumu ile ALP ve Ca değerleri ilişkisi.

Hastalardan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf korelasyon saptandı (p:0,04, r:0,19) (Grafik 2). Hasta bazlı tutulumlar kategorize edilip, (prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ) değerlendirme yapıldığında, tutulum sayısı ile LDH arasında korelasyonun arttığı tespit edildi (p:0,001, r:0,31) (Grafik 3).



Grafik 2. Tüm grupta en yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri ilişkisi.



Grafik 3. Tüm grupta Ga-68 PSMA PET/BT'deki tutulumlar ile LDH değerleri ilişkisi.

Hastaların 55'inde perinöral invazyon varken 7'sinde yoktu. Dokuz hastada vezikula seminalis invazyonu varken 31 hastada yoktu. Diğer hastaların ise patoloji raporlarında perinöral invazyon ve vezikula seminalis invazyonu ile ilgili bilgi yer almamaktaydı. Perinöral invazyon olup olmaması açısından hastaların en yüksek SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Ancak

vezikula seminalis invazyonu olup olmaması açısından hastaların en yüksek SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 12).

	Perinöral İnvazyon		<i>p</i>
	Yok	Var	
En Yüksek SUVmax	6.5±5.3	22±18.3	0,012
Vezikula Seminalis İnvazyonu			
	Yok	Var	
En Yüksek SUVmax	18.4±20.4	27.6±28.8	0,25

Tablo 12. Tüm grupta hastalardan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile perinöral invazyon ve vezikula seminalis invazyonu ilişkileri.

6.2. Evreleme Grubu Bulguları

Bu grupta yer alan 33 hastanın yaş ortalaması 66.4 ±7.8 (51-80) idi. Hastaların 31'i TRUS-Bx ile, 2'si TURP ile tanı almıştı. Görüntüleme öncesinde 5 (%15) hasta TURP, 3 (%9) hasta RP, 1 (%3) hasta TURP ve bilateral orşiektomi operasyonu geçirmişti.

Beş hastaya başlanan HT haricinde hastalar henüz başka bir tedavi almamıştı. D'Amico risk sınıflamasına göre 25 (%76) hasta yüksek, 7 (%21) hasta orta, 1 (%3) hasta düşük risk grubunda idi.

Gleason skoru 6 olan 3 hasta, 7 olan 11 hasta, 8 olan 9 hasta, 9 olan 8 hasta, 10 olan 1 hasta mevcuttu. Bir hastada ise 3 kez TRUS-Bx yapılmış ve son biyopside adenokarsinom ve yüksek dereceli PIN tanısı konmuştur ancak raporda Gleason skoru verilmemiştir. Gleason Grade'i 1 olan 3 hasta, 2 olan 7 hasta, 3 olan 4 hasta, 4 olan 9 hasta, 5 olan 9 hasta idi. Bir hastada yine aynı nedenle Gleason Grade'i belirlenemedi.

32 hastanın PSA değerleri ortalaması 36.8 ±60.4 (0.19-266) ng/ml idi. RP veya TURP geçirmeyen 24 hastanın 23'ünün PSA değerleri ortalaması ise 43.7 ±65.7 (5.05-266) ng/ml idi. Bir hastanın PSA değerine ulaşılamadı. Prostattan operasyon

geçirmeyen hastalar ile operasyon geçiren hastaların PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0.02).

Evreleme hastalarına ait bazı görüntüleme, patoloji ve laboratuvar verileri tablo 13'te yer almaktadır.



Hasta No	Yaş	Operasyon	Risk Grubu	Hormono-terapi	BT	MR	KS	Gleason skoru	Toplam	GG	PSA (ng/ml)
1*	68	RP	orta	yok	yok	var	yok	3+4	7	2	5,59
2	70	yok	yüksek	yok	var	yok	var	4+3	7	3	57,38
3	64	yok	yüksek	yok	var	yok	var	4+5	9	5	9,33
4	75	yok	yüksek	yok	var	yok	var	4+5	9	5	39,98
5	61	yok	yüksek	yok	var	var	var	**			266
6	69	yok	yüksek	yok	var	var	var	4+4	8	4	16,2
7	70	yok	orta	yok	var	var	var	4+3	7	3	7,38
8	77	TURP+orş.	yüksek	var	var	yok	yok	4+5	9	5	132,92
9	74	TURP	orta	yok	yok	yok	var	3+4	7	2	3,78
10	75	TURP	yüksek	var	var	var	var	4+4	8	4	7,53
11	51	yok	yüksek	yok	yok	var	var	4+4	8	4	11,11
12*	72	RP	yüksek	yok	var	yok	var	4+5	9	5	6,22
13	69	yok	yüksek	yok	var	yok	var	4+4	8	4	
14	58	yok	yüksek	var	var	yok	yok	4+5	9	5	125,16
15	72	yok	yüksek	yok	yok	var	var	4+4	8	4	25,37
16	74	yok	yüksek	yok	var	yok	var	3+3	6	1	24,34
17	61	yok	yüksek	yok	yok	var	var	4+5	9	5	9,51
18	55	yok	yüksek	yok	var	yok	var	4+4	8	4	160
19	73	TURP	yüksek	yok	var	yok	yok	3+4	7	2	6,05
20	65	yok	orta	yok	var	var	yok	3+4	7	2	14,16
21	59	yok	yüksek	yok	var	var	var	5+5	10	5	18,84
22	73	yok	yüksek	yok	var	yok	var	4+3	7	3	136,36
23	62	yok	yüksek	yok	var	yok	var	4+3	7	3	21,07
24	51	yok	orta	yok	var	yok	var	3+4	7	2	15,52
25	65	yok	düşük	yok	var	yok	var	3+3	6	1	5,05
26	62	yok	yüksek	yok	var	yok	var	3+3	6	1	5,89
27	67	yok	yüksek	yok	var	yok	var	4+4	8	4	7,27
28	54	yok	orta	yok	var	yok	var	3+4	7	2	10,26
29	80	TURP	yüksek	var	var	yok	var	3+5	8	4	0,19
30	55	TURP	yüksek	yok	var	var	var	4+5	9	5	1,39
31*	68	RP	orta	yok	var	yok	var	3+4	7	2	9,99
32	68	yok	yüksek	var	yok	var	var	4+4	8	4	8,15
33^	75	yok	yüksek	yok	var	yok	var	4+5	9	5	12,4

KS: Kemik sintigrafisi, GG: Gleason Grade

*: Bu hastaların RP öncesi PSA değerleri verilmiştir.

** : Bu hastada 3 kez TRUS-Bx yapılmış ve son biyopside adenokarsinom ve yüksek dereceli PIN tanısı konmuştur, raporda Gleason skoru verilmemiştir.

^: Bu hastada ek malignite olarak düşük grade mesane papiller ürotelyal karsinom tanısı mevcuttur.

Tablo 13. Evreleme grubundaki hastalara ait bazı görüntüleme, patoloji, laboratuvar verileri.

Hastaların 19'unda perinöral invazyon varken 4'ünde yoktu. Diğer hastaların ise patoloji raporlarında perinöral invazyon ile ilgili bilgi yer almamaktaydı. Hastaların 12'sinde vezikula seminalis invazyonu yokken 4'ünde vardı. Diğer hastaların ise patoloji raporlarında vezikula seminalis invazyonu ile ilgili bilgi yer almamaktaydı.

28 hastanın LDH değerleri ortalaması 171.8 ± 29.4 (132-234) U/L idi. Beş hastanın LDH değerlerine ulaşamadı. Hastalardan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,29, r:0,21).

28 (%85) hastanın prostatlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 9.8 ± 7.9 (2.7-29), RP ve TURP öyküsü olmayan, prostatında tutulum saptanan 22 (%67) hastanın prostatlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 9.4 ± 7.4 (2.7-28.8) idi.

TURP operasyonu geçiren hastalarla, geçirmeyen hastaların prostat SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,5).

Lenf nodu tutulumu saptanan 11 (%33) hastanın lenf nodlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 9.7 ± 8.9 (2.1-30.4) idi. Sadece pelvik lenf nodu tutulumu saptanan 8 (%24) hastanın lenf nodlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 8 ± 9.4 (2.1-30.4), hem pelviste hem pelvis dışında lenf nodu saptanan 3 (%9) hastanın lenf nodlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 14.3 ± 6.6 (6.7-18.9) idi.

Kemik tutulumu saptanan 4 (%12) hastanın kemik lezyonlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 17.2 ± 15.3 (2.2-38.1), visseral organ tutulumu

saptanan 8 (%24) hastanın visseral organ tutulumlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 9 ± 5.7 (1.6-17.2) idi.

Kemik tutulumu saptanan hastalardan sadece birinde ALP değeri normal sınırların üzerinde (287 U/L), Ca değeri normal sınırların altındaydı (8.73 mg/dl).

RP öyküsü olan üç hastada görüntüleme modalitelerinden hiçbirinde patolojik bulgu veya tutulumu rastlanmadı.

Prostat bazında değerlendirme yapıldığında, 28 hastada Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanırken BT/MR'da 22 hastada patolojik bulgu saptanmıştı. 6 hastanın prostatına ait patolojik bulgu sadece Ga-68 PSMA PET/BT ile tespit edildi.

Lenf nodu bazında değerlendirme yapıldığında, 11 hastada Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanmış, bu 11 hastanın 7'sinde BT/MR'da patolojik bulgu saptanmıştı. Bu hastalardan birinin takiplerine ulaşılmış olup, hasta tedavi (KT+HT) aldıktan sonra yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde tedaviye kısmi yanıt elde edilmiş ve PSA değerinde dramatik düşüş izlenmiştir ($57.38 \rightarrow 0.38$ ng/ml). Ancak 2 hastada ise BT/MR'da tespit edilen ve patolojik olduğu düşünülen lenf nodlarında Ga-68 PSMA PET/BT'de patolojik tutulum mevcut değildi.

Kemik tutulumları değerlendirildiğinde, Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanan 4 hastanın birinde BT/MR'da tutulum saptanmıştı ve bu hastanın kemik sintigrafisi yoktu. Bu hastanın takiplerine ulaşılmış olup, hasta tedavi (KT+HT+Lu-177 PSMA) aldıktan sonra yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde progresyon saptanmış ve kemik tutulumunun da SUVmax değerinde artış izlenmiştir. Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanan diğer 3 hastada ise kemik sintigrafisinde de tutulum izlenmişti. BT/MR'da patolojik bulgu saptanıp Ga-68 PSMA PET/BT'de patolojik bulgu saptanmayan 3 hasta vardı. Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu saptanan 4 hastanın ALP değerleri ortalaması 121 (54-287) U/L, Ca değerleri ortalaması 9.2 (8.7-9.6) mg/dl idi. Sadece bir hastanın ALP değeri normal sınırların üzerinde ve aynı hastanın Ca değeri normal sınırların altında idi.

Visseral organ tutulumları açısından değerlendirildiğinde, Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanan 8 hastanın 3'ünde BT/MR'da da patoloji saptanmıştı. Bu üç tutulum bir hastada rektuma, diğer iki hastada ise vezikula seminalise aitti. Sadece Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan tutulumlar ise iki hastada vezikula

seminalise, bir hastada rektuma, bir hastada akciğere, bir hastada mesaneye aitti. İki hastada ise BT/MR'da patolojik tutulum saptanmış, Ga-68 PSMA PET/BT'de patolojik tutulum saptanmamıştı.

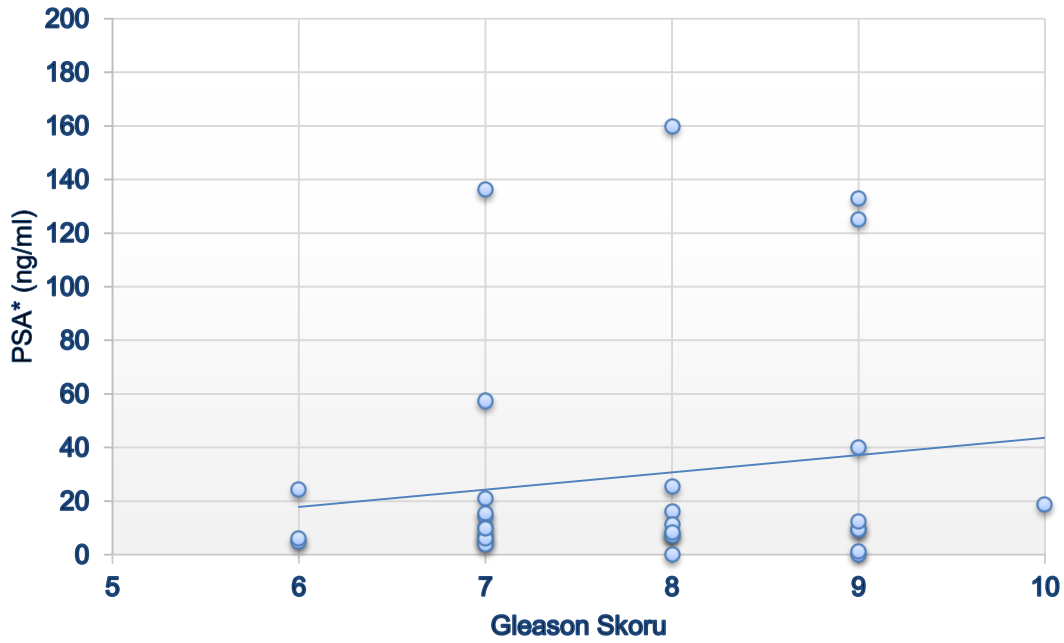
Ek malignite olarak mesane Ca tanısı olan hastanın Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde sadece prostatta patolojik tutulum saptanmıştı.

Evreleme hastalarında saptanan görüntüleme bulguları tablo 14'te yer almaktadır. Bir hasta haricinde tüm hastaların değerlendirmeye alınabilir Torako-Abdominal BT ve/veya Abdomino-Pelvik/Pelvik MR mevcuttu. Beş hastanın ise kemik sintigrafisi mevcut değildi. Prostat bazında 22 hastada hem Ga-68 PSMA PET/BT'de hem BT/MR'da patolojik bulgu mevcuttu. Altı hastada ise sadece Ga-68 PSMA PET/BT ile prostatta patolojik bulgu saptandı. Lenf nodu bazında yedi hastada hem Ga-68 PSMA PET/BT'de hem BT/MR'da patolojik bulgu mevcuttu. Sadece Ga-68 PSMA PET/BT'de lenf nodunda patolojik bulgu saptanan hasta sayısı üçtü. BT/MR'da lenf nodunda patolojik bulgu saptanan iki hasta vardı. Kemik patolojisi açısından bir hastada Ga-68 PSMA PET/BT ve BT/MR pozitifiti. Üç hastada sadece Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu saptanırken yine farklı üç hastada sadece BT/MR'da kemik patolojisi saptanmıştı. Visseral organ bazında üç hastada Ga-68 PSMA PET/BT ve BT/MR pozitifiti. Beş hastada sadece Ga-68 PSMA PET/BT'de visseral organ tutulumu mevcuttu. İki hastanın BT/MR'ında visseral organ patolojisi saptanmış ancak Ga-68 PSMA PET/BT'sinde patoloji saptanmamıştı.

Hasta No	Prostat				Lenf Nodu				Kemik				Visseral Organ			
	BT/MR	PSMA PET-BT SUVmax	BT/MR	PSMA PET-BT SUVmax	BT/MR	PSMA PET-BT SUVmax	BT/MR	PSMA PET-BT SUVmax	KS	BT/MR	PSMA PET-BT SUVmax	BT/MR	PSMA PET-BT SUVmax			
1	-	-	-	-	-	-	-	-	yok	-	-	-	-			
2	-	23,3	-	18,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
3	+	15,5	+	30,4	-	38,1	-	+	-	-	-	-	-			
4	+	9,8	-	4,3	-	2,2	-	+	-	12,7	-	-	-			
5	+	10	+	17,5	-	-	-	-	+	9,4	-	-	-			
6	+	4,9	-	2,1	-	-	-	-	-	1,6	-	-	-			
7	+	5,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
8	-	10,8	-	-	-	-	-	-	yok	-	-	15,8	-			
9	yok	-	yok	-	yok	-	-	+	yok	-	-	-	-			
10	+	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
11	+	6	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
13	+	3,6	+	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
14	+	4	+	6,7	+	10,6	-	yok	-	-	-	-	-			
15	+	11,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
16	+	4,3	+	3,6	+	-	-	-	-	-	-	-	-			
17	+	15	+	9	-	-	-	-	-	17,2	-	-	-			
18	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
19	+	3,8	-	-	-	-	-	yok	+	-	-	-	-			
20	+	5,8	-	-	-	-	-	yok	-	-	-	-	-			
21	+	7,9	-	-	-	-	-	-	+	6	-	-	-			
22	+	28,8	-	3,2	-	-	-	-	-	5,4	-	-	-			
23	+	5,3	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-			
24	-	4,4	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-			
25	+	3,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
26	+	3,9	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
27	+	2,7	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-			
28	-	2,9	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-			
29	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-			
30	+	5,3	-	-	-	-	-	-	+	4	-	-	-			
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
32	+	4,4	+	8,5	-	18,2	-	+	-	-	-	-	-			
33	-	21,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

Tablo 14. Evreleme grubundaki hastaların diğer görüntüleme yöntemleri ile kıyaslanması.

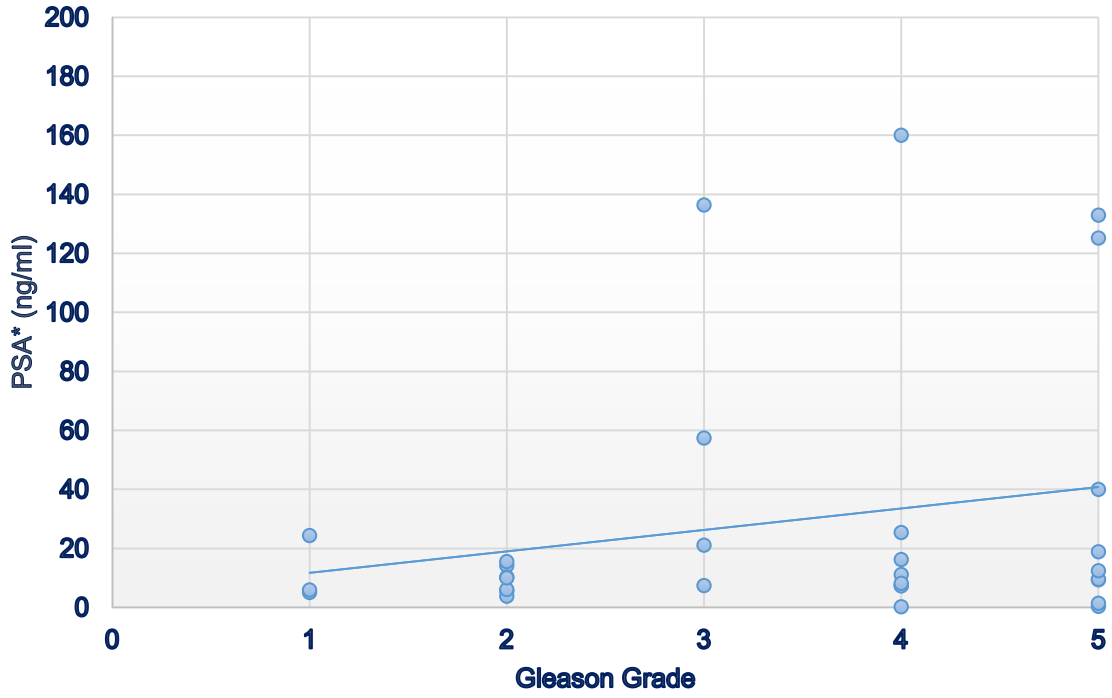
Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların Gleason skorları ve Gleason Grade'leri ile PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 4 ve 5'te gösterilmiştir.



*: PSA değeri 266 ng/ml olan hastanın Gleason skoru bilinmediğinden grafikte yer almamıştır.

Grafik 4. Evreleme grubunda Gleason Skorları ile PSA değerleri arasındaki ilişki.

Hastaların Gleason skorları ile PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p:0,37$, $r:0,16$).



*: PSA değeri 266 ng/ml olan hastanın Gleason Grade'i bilinmediğinden grafikte yer almamıştır.

Grafik 5. Evreleme grubunda Gleason Grade ile PSA değerleri arasındaki ilişki.

Hastaların Gleason Grade'i ile PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p:0,24$, $r:0,21$).

Her hastadan ölçülen prostat SUVmax, lenf nodu SUVmax ve kategorize etmeksizin ölçülen en yüksek SUVmax değerleri açısından, Gleason Grade'i 3 ve altında olan hastalarla, 3'ün üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 15).

Prostat SUVmax ve her hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri açısından, Gleason Grade'i 2 ve altında olan hastalarla, 2'nin üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (Tablo 16).

	Gleason Grade		<i>p</i>
	1-2-3	4-5	
Prostat SUVmax	7.8±8.6	10.3±7.6	0,19
LN SUVmax	10.8±8.5	9.1±9.7	1,00
En Yüksek SUVmax	7.9±8.6	13.8±11.1	0,07

Tablo 15. Evreleme grubunda Gleason Grade'ine göre prostat, lenf nodu ve en yüksek SUVmax değerleri dağılımı.

	Gleason Grade		<i>p</i>
	1-2	3-4-5	
Prostat SUVmax	3.9±0.9	11.4±8.5	0.005
LN SUVmax	3.6±0.3	9.5±9.3	0.8
En Yüksek SUVmax	3.9±1	13.9±10	0.002

Tablo 16. Evreleme grubunda Gleason Grade'ine göre prostat, lenf nodu ve en yüksek SUVmax değerleri dağılımı 2.

Prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri açısından, PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan hastalarla, 10 ng/ml ve üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 17).

	PSA (ng/ml)		<i>p</i>
	<10	≥10	
Prostat SUVmax	7.9±7.9	10.7±7.9	0.07
En Yüksek SUVmax	11.1±11.8	11.9±7.9	0.19

Tablo 17. Evreleme grubunda PSA değerlerine göre prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri dağılımı.

Prostat SUVmax değerleri açısından, PSA değeri 20 ng/ml ve altında olan hastalarla, 20 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık mevcuttur (Tablo 18). Ancak en yüksek SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

	PSA (ng/ml)		<i>p</i>
	≤20	>20	
Prostat SUVmax	7.9±7.4	12.1±8.2	0.045
En Yüksek SUVmax	10.1±10.4	14.1±12.7	0.056

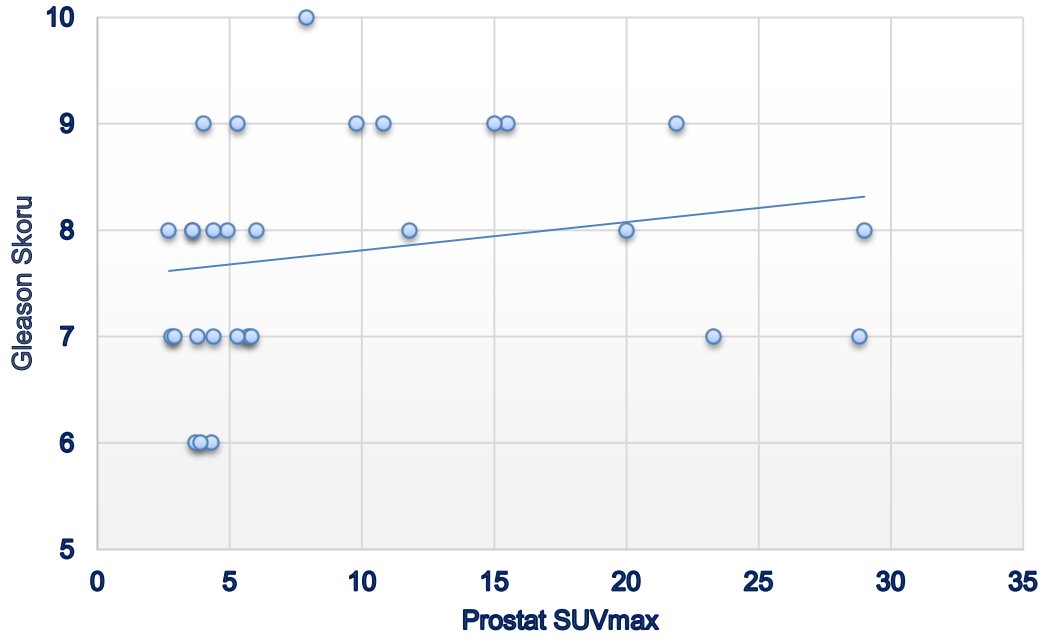
Tablo 18. Evreleme grubunda PSA değerlerine göre prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri dağılımı 2.

Prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri açısından, PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan, 10-20 ng/ml olan ve 20 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 19).

	PSA (ng/ml)			<i>p</i>
	<10	10-20	>20	
Prostat SUVmax	7.9±7.9	7.6±6.4	12.8±8.4	0.11
En Yüksek SUVmax	11.1±11.8	7.6±6.4	15±7.7	0.14

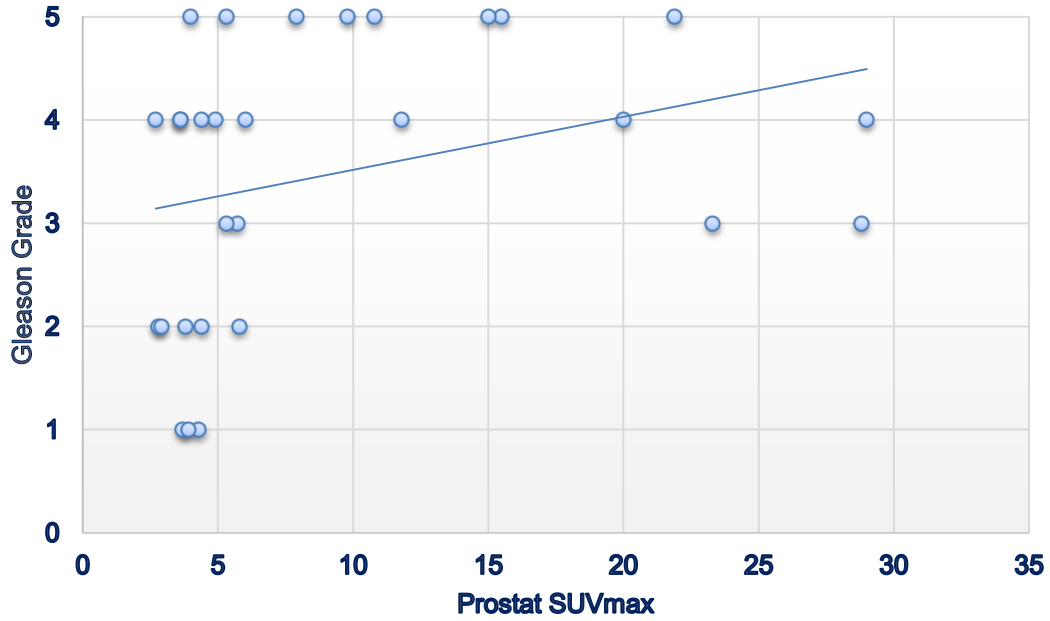
Tablo 19. Evreleme grubunda PSA değerlerine göre prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri dağılımı 3.

Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların prostat SUVmax değerleri ile Gleason skorları, Gleason Grade'leri ve PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 6, 7 ve 8'de gösterilmiştir.



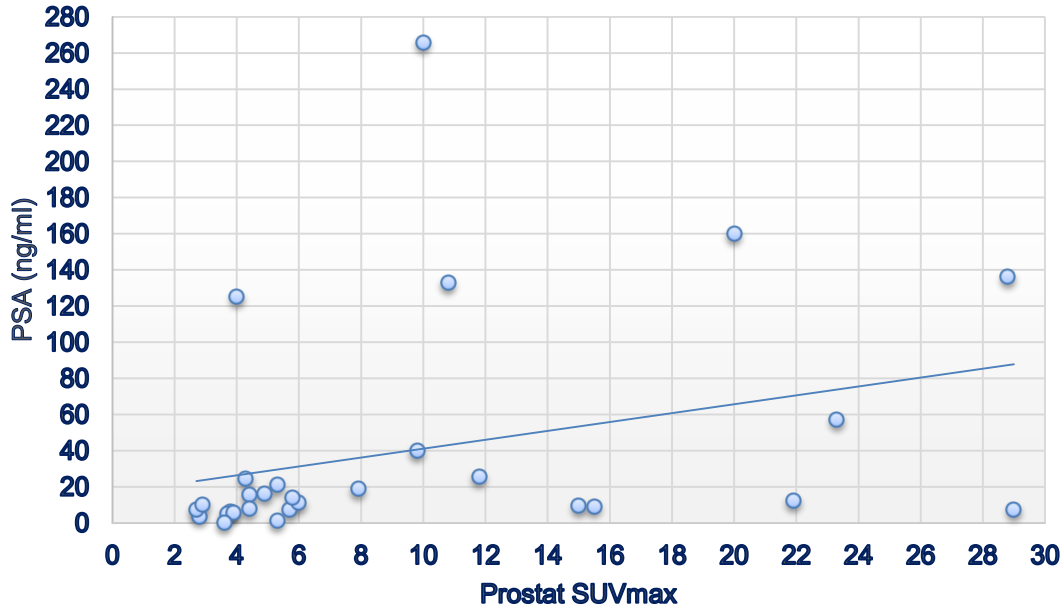
Grafik 6. Evreleme grubunda Gleason skorları ile prostat SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların prostat SUVmax değerleri ile Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p:0,05$, $r:0,36$).



Grafik 7. Evreleme grubunda Gleason Grade'i ile prostat SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların prostat SUVmax değerleri ile Gleason Grade'i arasında istatistiksel olarak orta düzeyde korelasyon saptandı ($p:0,02$, $r:0,42$).

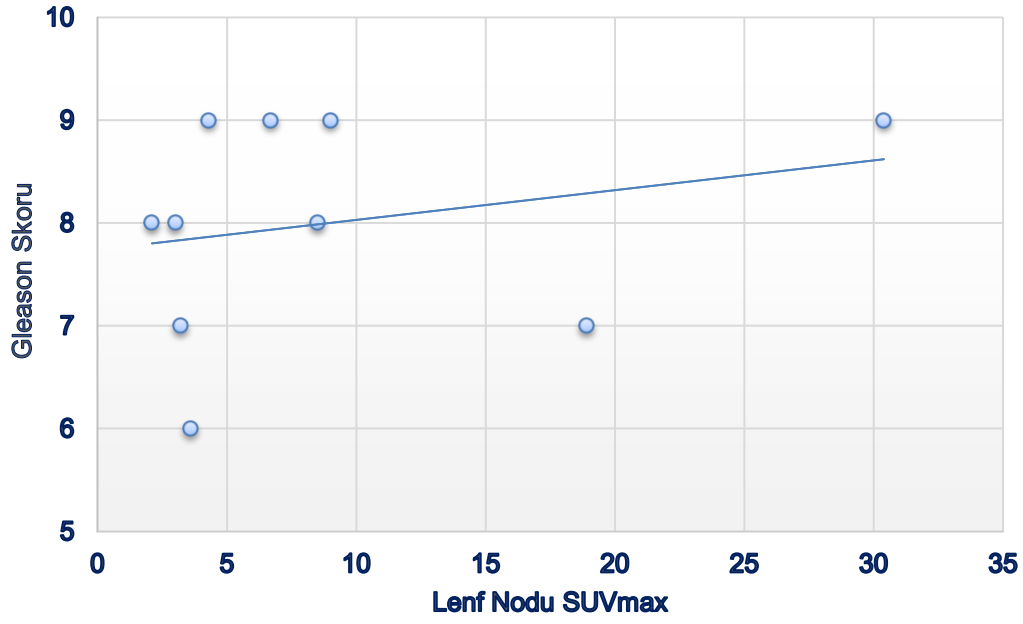


Grafik 8. Evreleme grubunda PSA değerleri ile prostat SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında istatistiksel olarak orta düzeyde korelasyon saptandı ($p:0,002$, $r:0,54$).

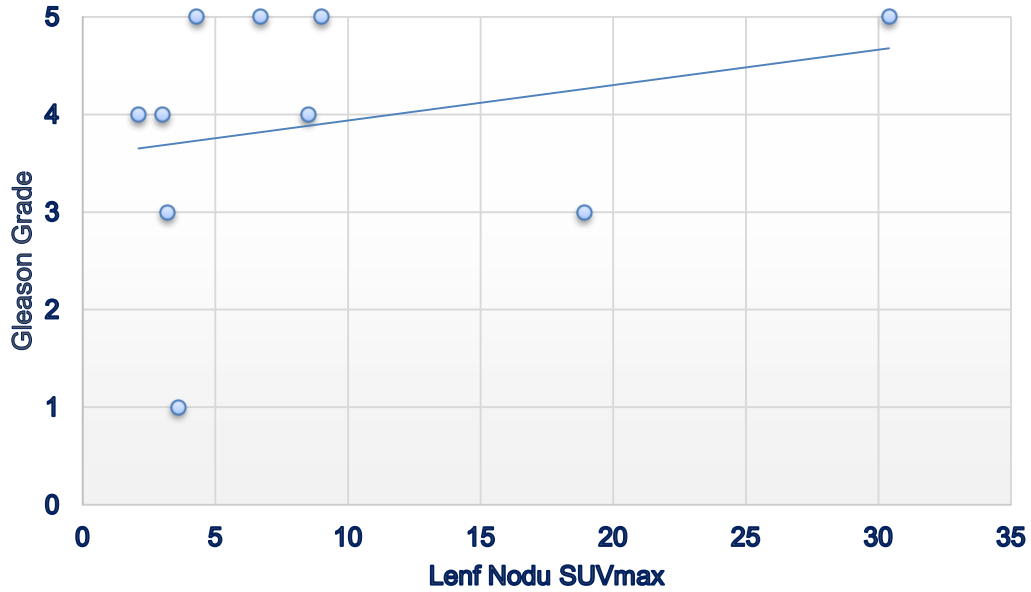
TURP operasyonu geçiren hastalarda bu operasyonun prostat SUVmax ve PSA değerlerini etkileyebileceği düşüncesinden yola çıkarak, operasyonu geçirmeyen hastaların prostat SUVmax değerleri ile Gleason skoru, Gleason Grade'i ve PSA değerleri arasında korelasyon analizi değerlendirildiğinde; prostat SUVmax değeri ile Gleason Grade'i arasındaki korelasyonun anlamlılığını yitirdiği tespit edildi. Prostat SUVmax değerleri ile Gleason skoru, Gleason Grade'i ve PSA değerleri arasındaki korelasyon katsayılarında minimal değişiklikler olduğu görüldü (sırasıyla $p:0.11$, $r:0.34$; $p:0.06$, $r:0.39$; $p:0.013$, $r:0.51$).

Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların lenf nodlarının SUVmax değerleri ile Gleason skorları, Gleason Grade'leri ve PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 9, 10 ve 11'de gösterilmiştir.



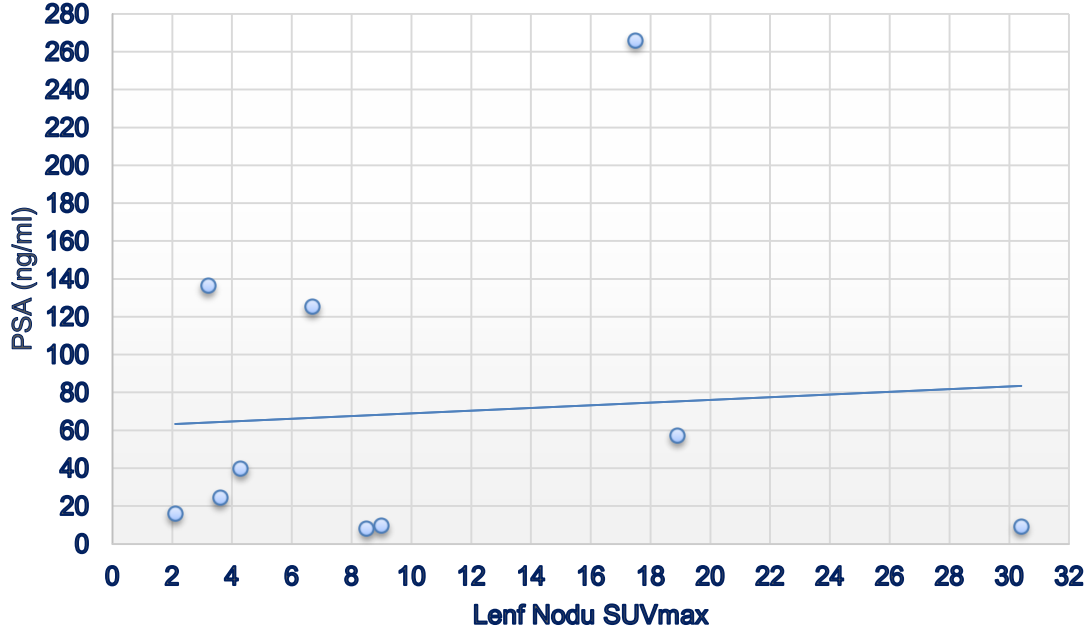
Grafik 9. Evreleme grubunda Gleason skorları ile lenf nodu SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların lenf nodu SUVmax değerleri ile Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,31, r:0,35).



Grafik 10. Evreleme grubunda Gleason Grade ile lenf nodu SUVmax değerleri ilişkisi.

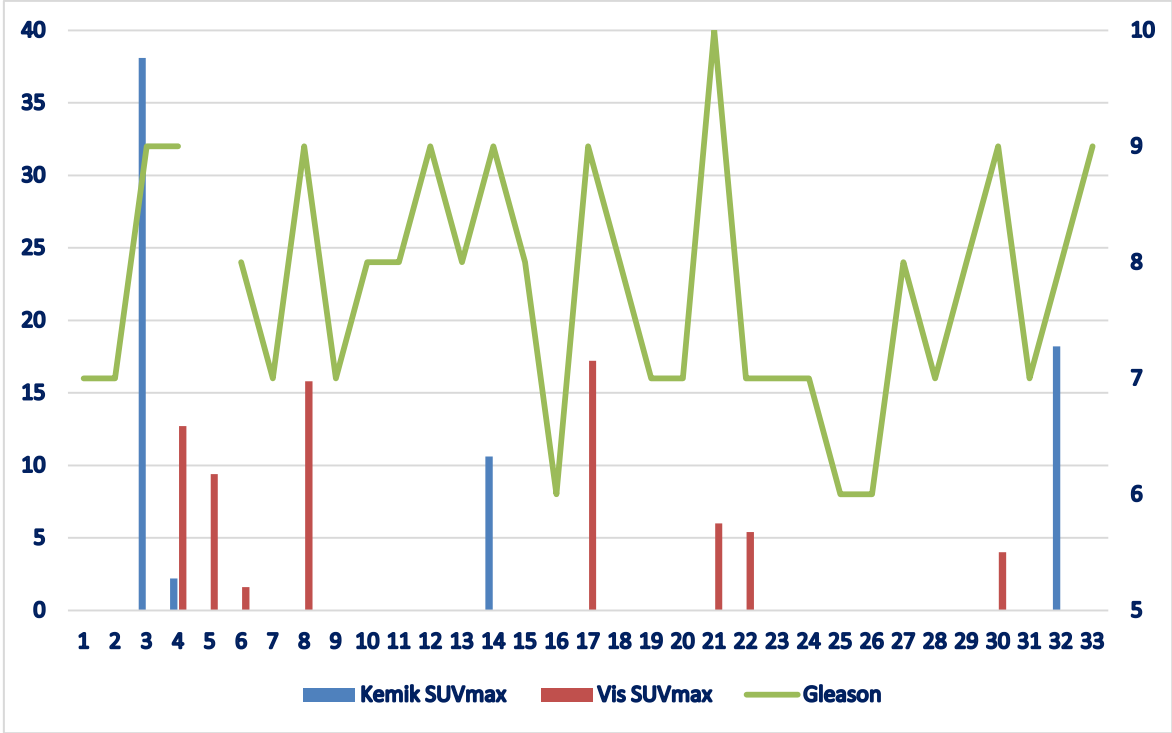
Hastaların lenf nodu SUVmax değerleri ile Gleason Grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,31, r:0,35).



Grafik 11. Evreleme grubunda PSA değerleri ile lenf nodu SUVmax değerleri ilişkisi.

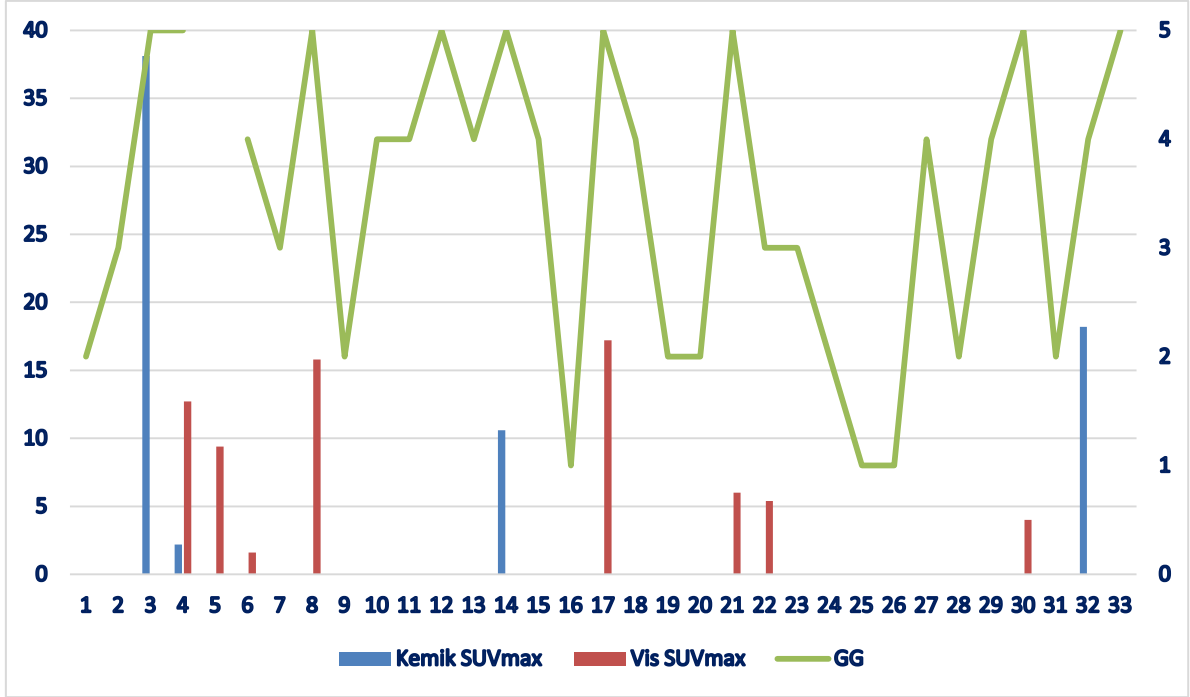
Hastaların lenf nodu SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,7, r:-0,13).

Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların kemik ve visseral organ tutulumlarının SUVmax değerleri ile Gleason skorları ve Gleason Grade'leri arasındaki ilişki grafik 12 ve 13'te gösterilmiştir.



Grafik 12. Evreleme grubunda Gleason skorları ile kemik ve visseral organ SUVmax değerleri ilişkisi.

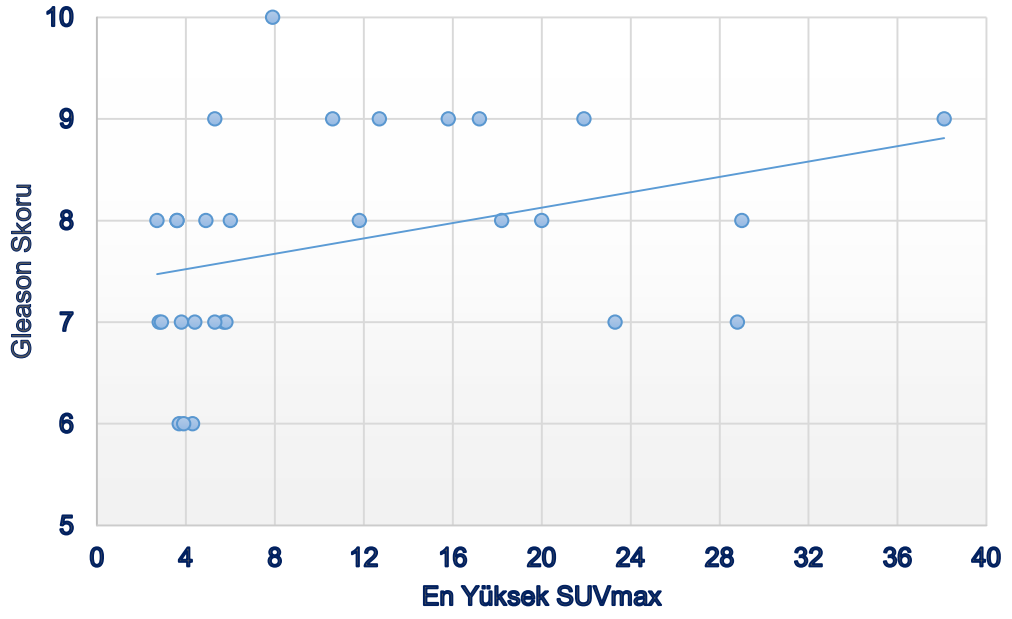
Hastaların kemik SUVmax ve visseral organ SUVmax değerleri ile Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p:0,74$, $r:-0,25$; $p:0,33$, $r:0,43$).



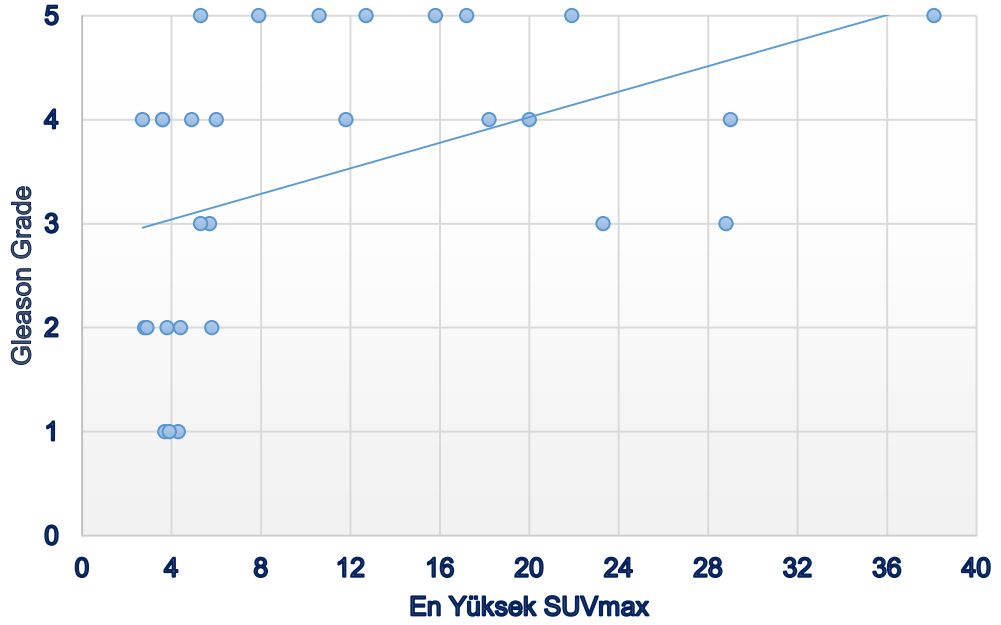
Grafik 13. Evreleme grubunda Gleason Grade ile kemik ve visseral organ SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların kemik SUVmax ve visseral organ SUVmax değerleri ile Gleason Grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla p:0,74, r:-0,25; p:0,17, r:0,58).

Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların en yüksek SUVmax değerleri ile Gleason skorları, Gleason Grade'leri ve PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 14, 15 ve 16'da gösterilmiştir.

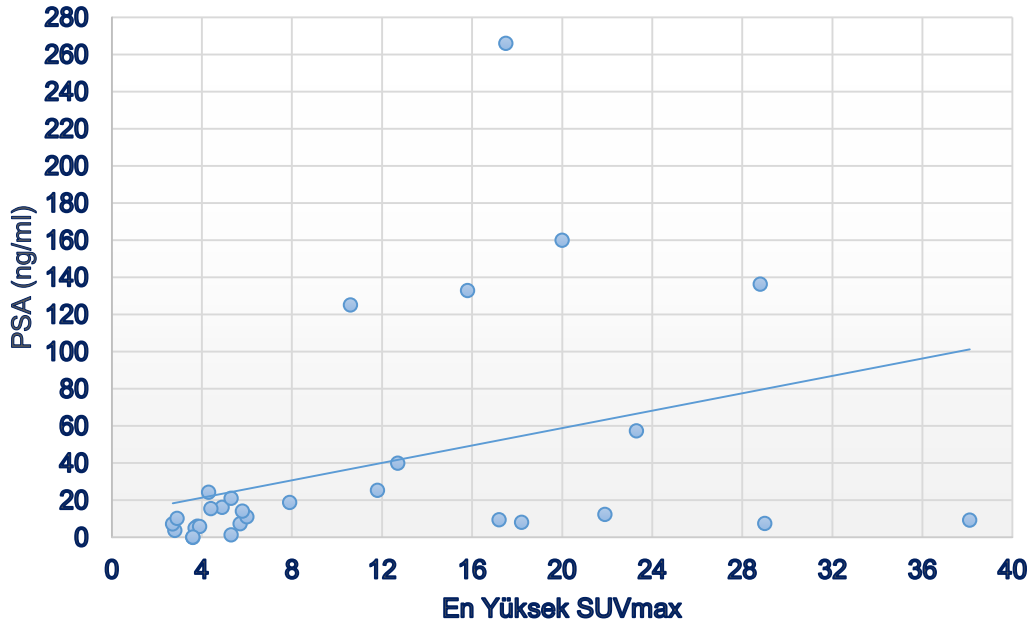


Grafik 14. Evreleme grubunda Gleason skorları ile en yüksek SUVmax değerleri ilişkisi.



Grafik 15. Evreleme grubunda Gleason Grade'i ile en yüksek SUVmax değerleri ilişkisi.

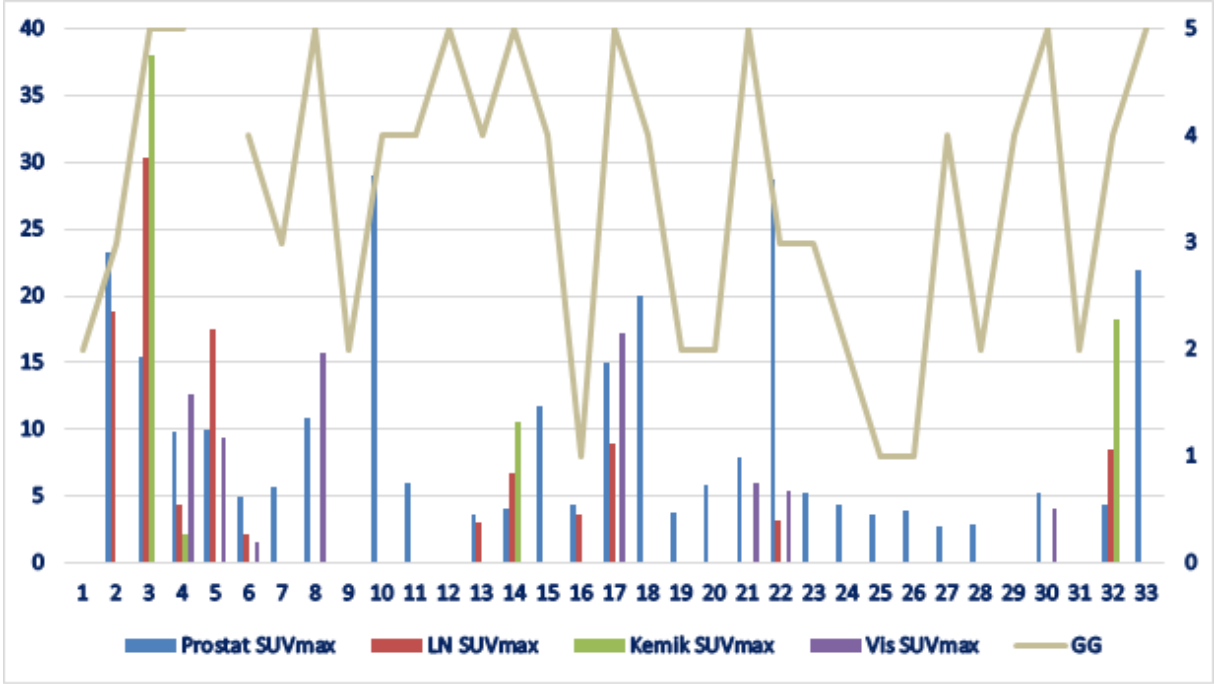
Prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ şeklinde kategorize etmeksizin, her hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile hastaların Gleason skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken Gleason Grade'ine göre orta düzeyde korelasyon saptandı (sırasıyla p:0,17, r:0,44; p:0,005, r:0,5).



Grafik 16. Evreleme grubunda PSA değerleri ile en yüksek SUVmax değerleri ilişkisi.

Her hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile hastaların PSA değerleri arasında da istatistiksel olarak orta düzeyde korelasyon saptandı (p:0,003, r:0,53).

Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların tüm lezyonlarının SUVmax değerleri ile Gleason Grade'leri arasındaki ilişki grafik 17'de gösterilmiştir.



Grafik 17. Evreleme grubunda Gleason Grade'i ile tüm lezyonların SUVmax değerleri ilişkisi.

Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarda saptanan bulguların dağılımı tablo 20'de gösterilmiştir. Beş hastada patolojik tutulum saptanmamıştır. Ondört hastada sadece prostatta tutulum saptanmıştır. Üç hastada prostat ve lenf nodunda, üç hastada prostat ve visseral organda, üç hastada prostat, lenf nodu ve kemikte, dört hastada prostat, lenf nodu ve visseral organda, bir hastada prostat, lenf nodu, kemik ve visseral organda tutulum izlenmiştir.

Ga-68 PSMA PET/BT	Hasta Sayısı	Ort. SUVmax
Tutulum yok	5	
Prostat	14	9,0
P+LN	3	10,4 / 8,5
P+Visseral	3	8 / 8,6
P+LN+Kemik	3	7,9 / 15,2 / 22,3
P+LN+Visseral	4	14,7 / 6,6 / 8,4
P+LN+Kemik+Vis.	1	9,8 / 4,3 / 2,2 / 12,7

P:Prostat, LN:Lenf Nodu

Tablo 20. Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT'deki bulgulara göre hastaların dağılımı.

Sadece prostatta tutulum saptanan hastalar ile prostata ilave olarak lenf nodu ve/veya kemik ve/veya visseral organ tutulumu saptanan hastaların prostat SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.35).

Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastalar lezyon bazlı değerlendirildiğinde, prostatta tutulum saptanan 28 hastanın altısında BT/MR'da patolojik bulgu saptanmamıştır (Tablo 21). Bu hastalardan sadece birinin takip PSMA PET/BT görüntülemesi olup, hasta KT almış, prostatında izlenen tutulumun SUVmax değeri azalmış ve nihai karar tedaviye kısmi yanıt olarak raporlanmıştır.

Ga-68 PSMA PET-BT		BT/MR		Top.
		+	-	
	+	22	6	28
-	0	4	4	
Top.	22	10	32	

Tablo 21. Evreleme grubunda prostatın lezyon bazlı Ga-68 PSMA PET-BT ile BT/MR'in kıyaslanması.

Lenf nodları lezyon bazlı değerlendirildiğinde toplam 57 lenf nodunun 42'si BT/MR'da saptanamazken Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanmıştır. Hem Ga-68 PSMA PET/BT'de hem BT/MR'da saptanan lenf nodu sayısı ise 13'tür. BT/MR'da saptanan ancak Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanmayan iki lenf nodu mevcuttur (Tablo 22).

Ga-68 PSMA PET-BT		BT/MR		Top.
		+	-	
	+	13	42	55
-	2	0	2	
Top.	15	42	57	

Tablo 22. Evreleme grubunda lenf nodlarının lezyon bazlı Ga-68 PSMA PET-BT ile BT/MR'in kıyaslanması.

Kemik tutulumları lezyon bazlı değerlendirildiğinde, toplamda 41 lezyonun 31'i Ga-68 PSMA PET/BT tarafından saptanabilmiştir. Ga-68 PSMA PET/BT ve BT/MR ve/veya kemik sintigrafisinde saptanan 12 lezyon mevcuttur. Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanıp, BT/MR ve/veya kemik sintigrafisinde saptanmayan 19 lezyon mevcuttur (Tablo 23). Bu lezyonlardan üçü alt ekstremiteye ait olup BT ve MR'ın görüntüleme alanına girmemektedir ancak kemik sintigrafisinde de bu alanlarda patolojik bulguya rastlanmamıştır. Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanmayıp, BT/MR/Kemik sintigrafisinde saptanan on lezyondan altısı sadece kemik sintigrafisinde saptanmıştır. Bu lezyonlardan birinin (sol iliak kemikte) bulunduğu hasta RP geçirmiş ve takip pelvik MR'ında patolojik tutulum saptanmamıştır.

Ga-68 PSMA PET-BT		BT/MR/KS		Top.
		+	-	
	+	12	19*	31
	-	10	0	10
Top.		22	19	41

KS: Kemik Sintigrafisi

*: Bu lezyonlardan 3'ü PET-BT görüntüleme alanına giren alt ekstremiteye aittir.

Tablo 23. Evreleme grubunda kemiklerin lezyon bazlı Ga-68 PSMA PET-BT ile BT/MR/KS'nin kıyaslanması.

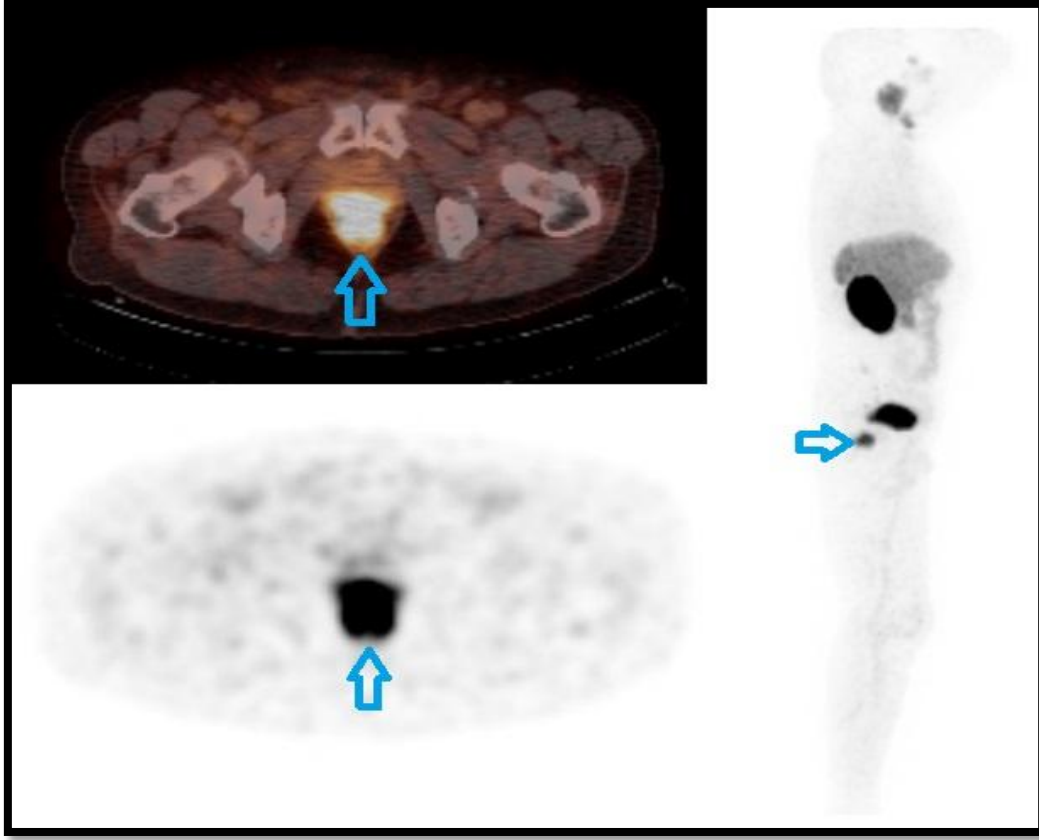
Visseral organ tutulumlarının analizinde, Ga-68 PSMA PET/BT ve BT/MR'da saptanan lezyon sayısı üç (bir hastada mesane, bir hastada rektum, bir hastada vezikula seminalis); Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanıp, BT/MR'da saptanmayan

lezyon sayısı beş (üç hastada vezikula seminalis, bir hastada rektum, bir hastada akciğer) idi. Rektum tutulumu saptanan hastanın BT'sinde patolojik bulgu raporlanmamıştır (Resim 4). Vezikula seminalis tutulumu saptanan hastalardan biri daha sonra RP geçirmiş ve vezikula seminalis tutulumu histopatolojik olarak konfirme edilmiştir (Resim 5).

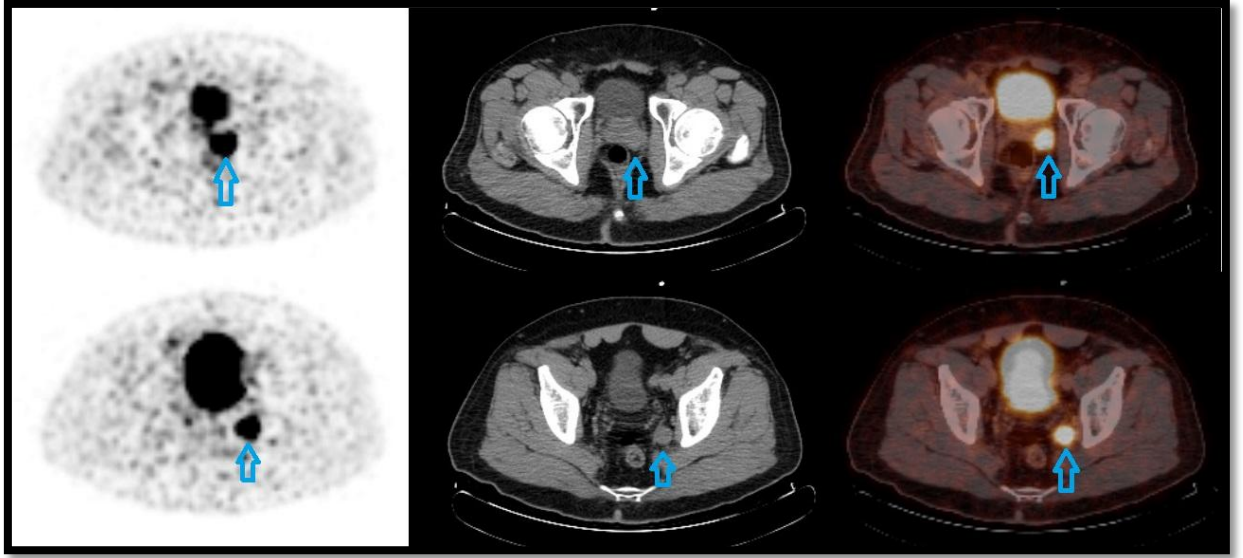
BT/MR'da saptanıp, Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanmayan lezyon sayısı da üç (iki hastada akciğer, bir hastada mesane) idi. Bu hastalarda akciğer parankiminde BT görüntülemeye milimetrik nodüller tespit edilmiştir ancak hastalar klinik olarak metastatik kabul edilmeyerek RP geçirmiştir ve takip altındadır (Tablo 24).

Ga-68 PSMA PET-BT	BT/MR		Top.
	+	-	
+	3	5	8
-	3	0	3
Top.	6	5	11

Tablo 24. Evreleme grubunda visseral organ tutulumlarının lezyon bazlı Ga-68 PSMA PET-BT ile BT/MR'ın kıyaslanması.



Resim 4. Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan ve rektum tutulumu olan hastanın prostat posterior komşuluğundaki tutulumuna ait füzyon (sol üstte), PET (sol altta), lateral MIP (sağda) görüntüleri.



Resim 5. Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastada sol vezikula seminalise ait tutulumun PET (sol üstte), BT (orta üstte) ve füzyon (sağ üstte) görüntüleri, sol obturator lenf noduna ait tutulumun PET (sol altta), BT (orta altta) ve füzyon (sağ altta) görüntüleri. Hasta daha sonra RP geçirmiş, sol vezikula seminalis tutulumu ve sol obturator metastatik lenf nodu histopatolojik olarak konfirme edilmiştir.

Hastaların 28'inde (%85) Ga-68 PSMA PET/BT'de bulgu saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde hiçbir patolojik tutulum saptanmayan hastalar negatif, herhangi bir patolojik tutulum saptanan hastalar pozitif olarak nitelendirildiğinde; Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, PSA değerleri anlamlı farklılık göstermekteydi (p:0.009).

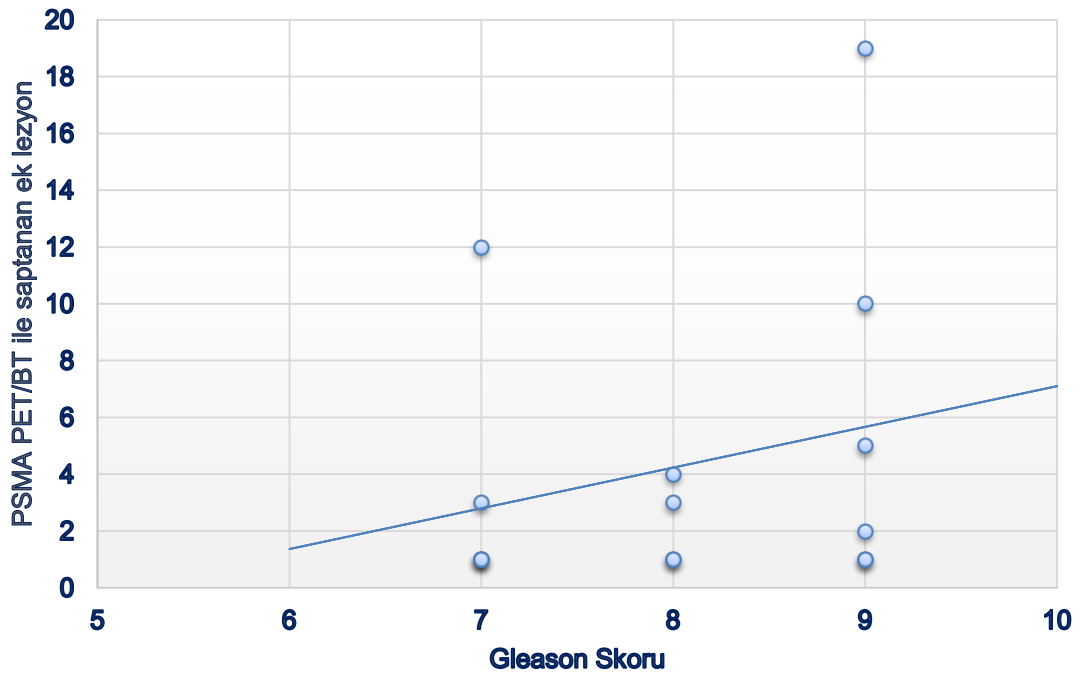
Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, Gleason skoru, Gleason Grade'i ve LDH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p:0.62, p:0.43, p:0.71).

Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan ek lezyonların dağılımı aşağıdaki tabloda mevcuttur. Ga-68 PSMA PET/BT, mevcut evreleme tetkiklerine ek olarak 22 (%67) hastada toplam 72 lezyon saptamıştır (Tablo 25).

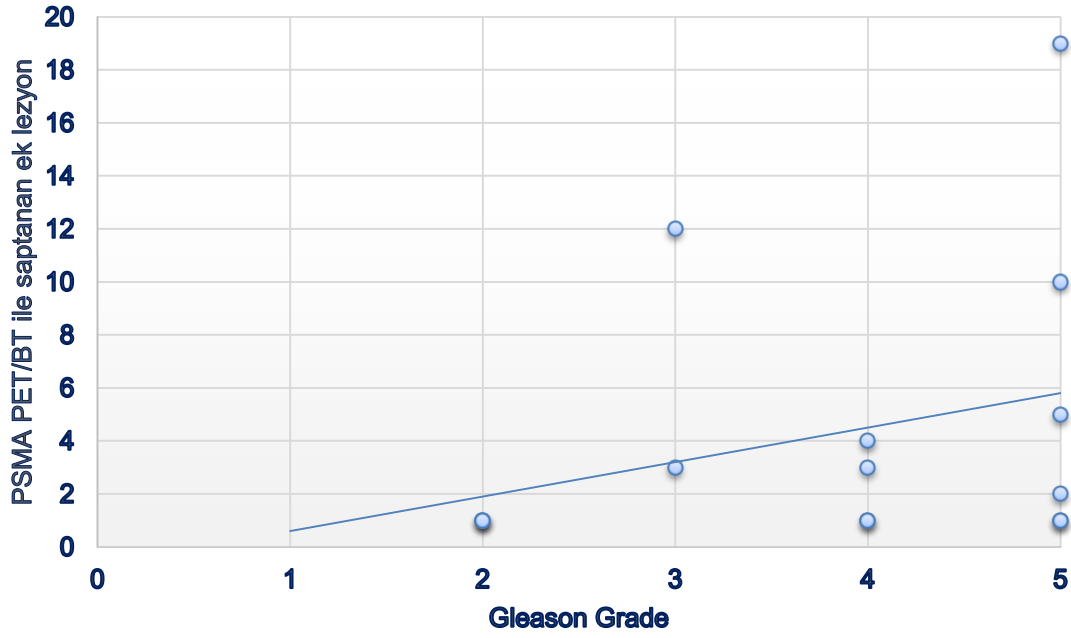
	Ga-68 PSMA PET-BT	
	Hasta Sayısı	Lezyon Sayısı
Prostat	6	6
Lenf Nodu	8	42
Kemik	3	19
Visseral	5	5
Toplam	22	72

Tablo 25. Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan ek lezyonların dağılımı.

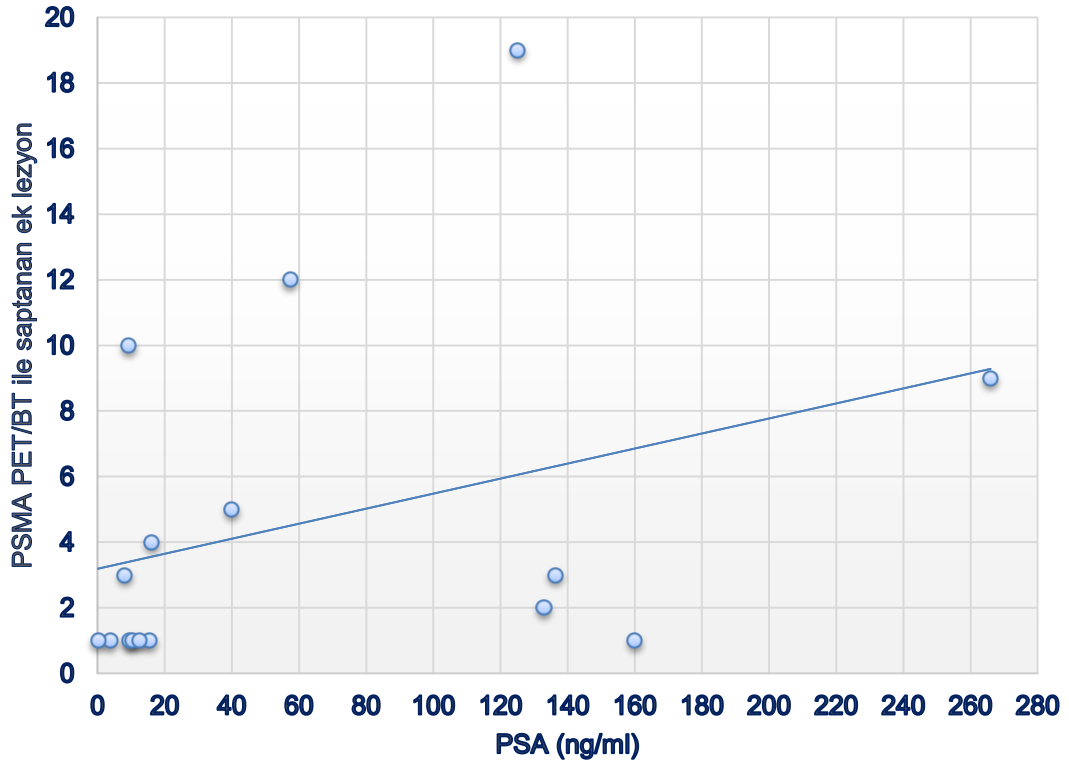
Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan ek lezyon sayısının Gleason skoru, Gleason Grade'i ve PSA değerleri ile ilişkileri grafik 18, 19 ve 20'de verilmiştir.



Grafik 18. Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan ek lezyonların Gleason Skorlarına göre dağılımı.

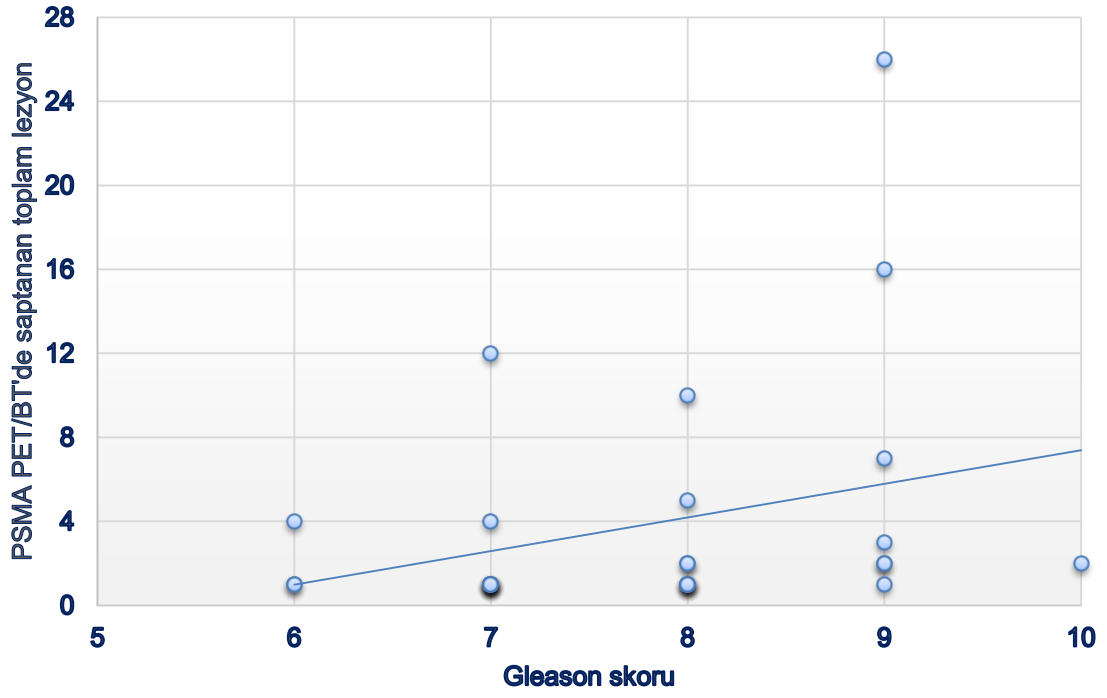


Grafik 19. Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan ek lezyonların Gleason Grade'ine göre dağılımı.

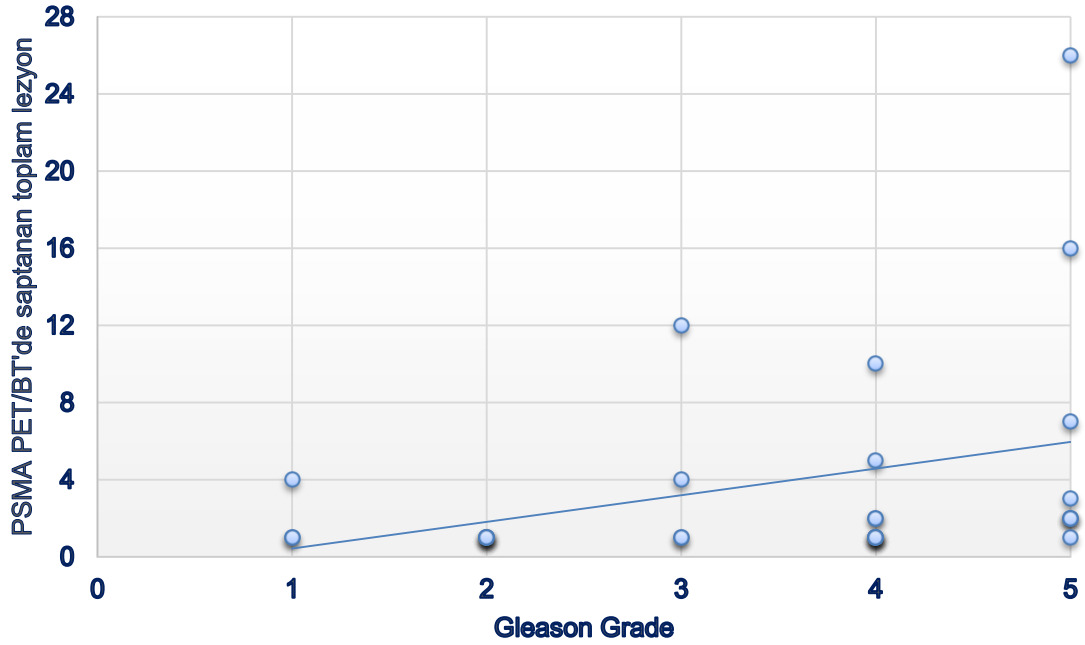


Grafik 20. Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan ek lezyonların PSA değerlerine göre dağılımı.

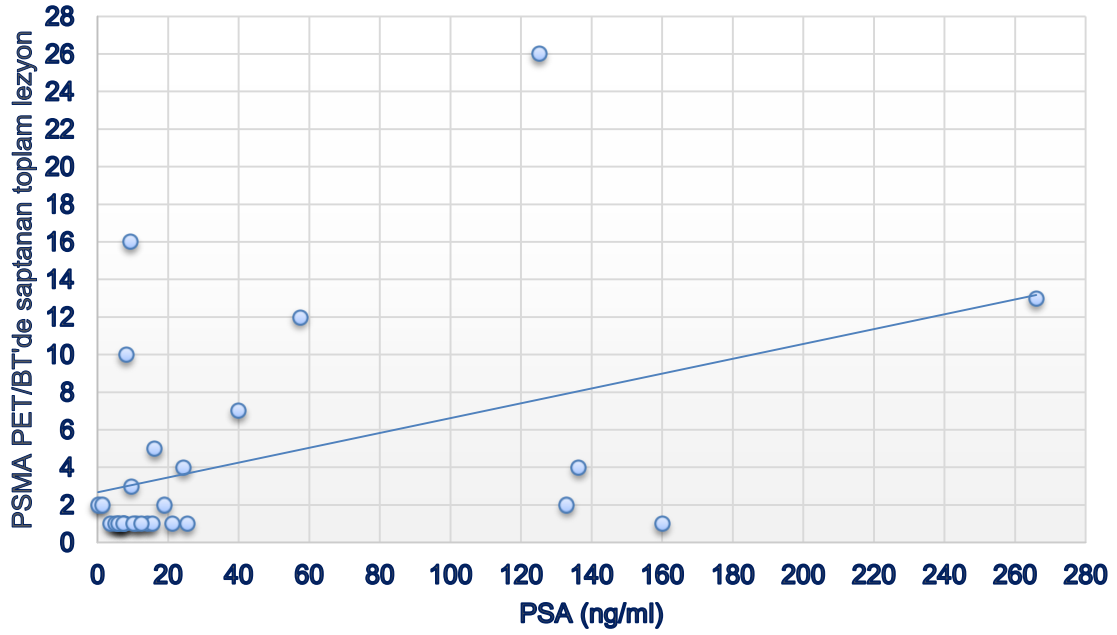
Ga-68 PSMA PET/BT'de toplamda 28 (%85) hastada 123 lezyon saptanmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan tüm lezyonların sayısının hastaların Gleason skorları, Gleason Grade'i ve PSA değerleri ile ilişkileri grafik 21, 22 ve 23'te gösterilmiştir.



Grafik 21. Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan tüm lezyonların Gleason Skorlarına göre dağılımı.



Grafik 22. Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan tüm lezyonların Gleason Grade'ine göre dağılımı.



Grafik 23. Evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/CT ile saptanan tüm lezyonların PSA değerlerine göre dağılımı.

Hastaların mevcut klinik bilgileri ile AJCC 2017'ye göre TNM evreleri çıkarılmıştır. TNM bilgileri, Gleason Grade'i ve PSA değerleri ile birlikte değerlendirilerek hastaların olabilecekleri en düşük evreleri listelenmiştir. Ga-68 PSMA PET/CT görüntülemeleri yapıldıktan sonra ise görüntülemeleri baz alınarak TNM bilgileri ve evreleri güncellenmiştir. Ga-68 PSMA PET/CT sonucuna göre değerlendirildiğinde dört hastanın "N" evresi, altı hastanın "M" evresi artmıştır. Bir hastanın "N" evresi azalmıştır. Ga-68 PSMA PET/CT neticesine göre değerlendirildiğinde dokuz (%27) hastanın evresi artmıştır (Tablo 26). Ga-68 PSMA PET/CT neticesine göre hastaların evreleri; dört hastanın bir üst gruba, iki hastanın iki üst gruba, bir hastanın üç üst gruba, iki hastanın dört üst gruba olacak şekilde yer değiştirmiştir.

Hasta No	Ga-68 PSMA öncesi		Ga-68 PSMA sonrası	
	TNM	Evre	PET TNM	PET Evre
1	T?N0M0	2B	T?N0M0	
2	T?N0M0	3A	T2cN1M1a	4B
3	T?N1M0	4A	T2aN1M1b	4B
4	T?N0M0	3C	T4N1M1b	4B
5	?	3A	T4N1M1a	4B
6	T?N0M0	3C	T2bN1M1c	4B
7	T2bN0M0	2C	T2cN0M0	
8	T?N0M0	3C	T4N0M0	
9	?	2B	T?N0M0	
10	T?N0M0	2C	T2bN0M0	
11	T?N1M0	4A	T2bN0M0	
12	T?N0M0	3C	T?N0M0	
13	T?N1M0	4A	T2cN1M0	
14	T?N1M0	4A	T2cN1M1b	4B
15	T?N0M0	3A	T2bN0M0	
16	T?N1M0	4A	T2cN1M0	
17	T2bN1M0	4A	T3bN1M0	
18	T?N0M0	3A	T2cN0M0	
19	T?N0M0	2B	T2cN0M0	
20	T?N0M0	2B	T2bN0M0	
21	T3N0M0	3C	T3bN0M0	
22	T?N0M0	3A	T3bN1M0	4A
23	T2bN0M0	3A	T2bN0M0	
24	T2aN0M0	2B	T2aN0M0	
25	T2aN0M0	1	T2cN0M0	2A
26	T3N0M0	3B	T2cN0M0	
27	T3N0M0	3B	T2aN0M0	
28	T2bN0M0	2B	T2cN0M0	
29	T2bN0M0	2C	T?N0M0	
30	T?N0M0	3C	T3bN0M0	
31	T2bN0M0	2B	T?N0M0	
32	T?N1M0	4A	T2cN1M1b	4B
33	T?N0M0	3C	T2cN0M0	

Tablo 26. Evreleme amaçlı görüntülemesi yapılan hastaların Ga-68 PSMA PET/BT öncesi ve sonrası TNM bilgileri ve evreleri.

Hastaların bir kısmının takip verilerine ulaşılabilmektedir. Takip eden dönemde aldıkları tedavi, sonrasındaki Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri ve son PSA değerleri tablo 27’de gösterilmiştir. Dört hastanın takip Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemelerine ulaşılmış, iki hastada tedaviye kısmi yanıt, bir hastada progresyon, bir hastada tedaviye tam yanıt tespit edilmiştir. Onsekiz (%55) hastanın PSA değerlerine ulaşılmış, bu hastaların tamamında PSA azalışı olduğu görülmüştür.

Hasta No	Tedavi	PSMA PET/BT	PSA (ng/ml)
2	KT+HT	kısmi yanıt	0,38
5	KT+4 kez Lu	kısmi yanıt	0,09
10	RRT		0,96
12			0,01
14	KT+HT+4 kez Lu	progresyon	12,27
15	RP		<0,008
16			0,97
17	RP	tam yanıt	<0,008
19	TURP+HT+RRT		<0,008
21	RP+RT+HT		<0,008
22	TURP+HT		0,12
23	RP+HT		<0,008
24	RP		0,02
25	RP		<0,008
26	RP		<0,008
28	RP		<0,008
30	RP+RT	tam yanıt	<0,008
31			<0,008

KT:Kemoterapi, HT:Hormonoterapi, RT:Radyoterapi, RRT:Radikal RT, RP:Radikal prostatektomi, TURP:Prostatın transüretal rezeksiyonu, Lu:Lu-177 PSMA

Tablo 27. Evreleme grubu hastalarının takibinde ulaşılabilen tedavi, Ga-68 PSMA PET/BT ve PSA verileri.

6.3. Yeniden Evreleme Grubu Bulguları

Bu grupta 90 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 68.8 ± 9.4 (50-89) idi. 79 hasta TRUS-Bx ile, 8 hasta TURP ile tanı almıştı. Üç hastanın tanı alma şekline ulaşılamadı. Ek malignite olarak dört hastada mesane Ca, bir hastada mide Ca Gastrointestinal stromal tümör (GIST), bir hastada deri SCC, bir hastada tiroid Ca öyküleri mevcuttu.

Hastaların 19'u RP, 12'si TURP, 10'u bilateral orşiektomi, 2'si RP ve orşiektomi, 2'si TURP ve orşiektomi operasyonu geçirmişti. Prostatında tutulum saptanan 66 (%73) hastanın prostatlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 8.8 ± 7.3 (2.1-35.3), lenf nodu tutulumu saptanan 52 (%58) hastanın lenf nodlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 15.5 ± 17.8 (2.0-75.2), kemik tutulumu saptanan 48 (%53) hastanın kemiklerinden ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 17.2 ± 14.8 (2.2-77.2), visseral organ tutulumu saptanan 27 (%30) hastanın visseral organlarından ölçülen SUVmax değerleri ortalaması 10.6 ± 8.2 (2.2-30.1) idi.

Lenf nodu tutulumu saptanan 52 hastanın 21'inde lenf nodları hem pelvis hem pelvis dışı yerleşimli, 14'ünde sadece pelvis yerleşimli, 17'sinde pelvis dışı yerleşimli idi. Hem pelviste hem de pelvis dışında lenf nodları olan hastaların lenf nodlarının SUVmax değerleri ortalaması 24.8 ± 20.6 (2.3-75.2), sadece pelvis yerleşimli lenf nodları olan hastaların lenf nodlarının SUVmax değerleri ortalaması 11.6 ± 16.7 (2-65), sadece pelvis dışında lenf nodları olan hastaların lenf nodlarının SUVmax değerleri ortalaması 7.3 ± 7.2 (2.7-31.4) idi.

Sadece pelvis yerleşimli lenf nodu tutulumu saptanan hastalar ile, hem pelvis hem pelvis dışı yerleşimli lenf nodu tutulumu saptanan hastaların lenf nodlarından ölçülen en yüksek SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p:0,01).

Sadece pelvis yerleşimli lenf nodu tutulumu saptanan hastalar ile, hem pelvis hem pelvis dışı yerleşimli lenf nodu tutulumu saptanan hastalar arasında, lezyon ayırt etmeksizin ölçülen en yüksek SUVmax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p:0,007).

SUVmax	Lenf Nodu Yerleşimi		p
	Sadece Pelvis	Pelvis + Pelvis dışı	
Lenf Nodu	11.6±16.7	24.8±20.6	0.01
En Yüksek	15.4±16.5	29.9±18.7	0.007

Tablo 28. Yeniden evreleme grubunda hastaların lenf nodu lokalizasyonuna göre lenf nodu ve en yüksek SUVmax değerlerinin dağılımı.

Toplamda 42 (%47) hastada KT, 47 (%52) hastada RT, 74 (%82) hastada HT, 27 (%30) hastada Lu-177 PSMA öyküsü mevcuttu. RT alan 47 hastanın 26'sı sadece pelvik, 9'u palyatif, 10'u pelvik+palyatif tedavi almıştı. İki hastanın RT aldığı bölge hakkında bilgiye ulaşılamadı.

Gleason skoru 6 olan 8 hasta, 7 olan 22 hasta, 8 olan 22 hasta, 9 olan 28 hasta, 10 olan 5 hasta bulunmaktaydı. Gleason Grade'i 1 olan 8 hasta, 2 olan 10 hasta, 3 olan 12 hasta, 4 olan 22 hasta, 5 olan 33 hasta bulunmaktaydı.

85 hastanın Gleason skoru medyan değeri 8 (6-10), Gleason Grade'i medyan değeri 4 (1-5) idi. Beş hastanın Gleason skoruna ve dolayısıyla Gleason Grade'ine ulaşılamadı.

87 hastanın PSA değerleri ortalaması 122.3 ±368.6 (0.01-2320) ng/ml idi. Üç hastanın PSA değerine ulaşılamadı. 85 hastanın LDH değerleri ortalaması 307.6 ± 543 (76-5009) U/L, ALP değerleri ortalaması 187.1 ±331 (47-2096) U/L, Ca değerleri ortalaması 9.2 ±0.5 (7.79-10.34) mg/dl idi. Beş hastanın LDH, ALP ve Ca değerlerine ulaşılamadı.

83 hastanın PSAdt ortalaması 3.2 ±17.3 (-39, 139.5) ay, PSA hızları ortalaması 406.7 ±2066.6 (-2996.8, 17391.7) ng/ml/yıl olarak hesaplandı. Yedi hastanın PSAdt ve PSA hızı değerleri hesaplanamadı. Hastaların prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ, en yüksek SUVmax değerleri ile PSAdt ve PSA hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 29).

SUVmax	PSAdt			PSA Hızı		
	<i>r</i>	<i>Yorum</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>Yorum</i>	<i>p</i>
Prostat	0,12	KS	0,33	0,08	KS	0,51
Lenf Nodu	-0,06	KS	0,66	0,1	KS	0,45
Kemik	0,07	KS	0,64	0,13	KS	0,35
Visseral	0,29	KS	0,14	0,38	KS	0,05
En Yüksek	0,03	KS	0,74	0,13	KS	0,24

Tablo 29. Yeniden evreleme grubunda hastaların SUVmax değerleri ile PSAdt ve PSA hızları arasındaki ilişki.

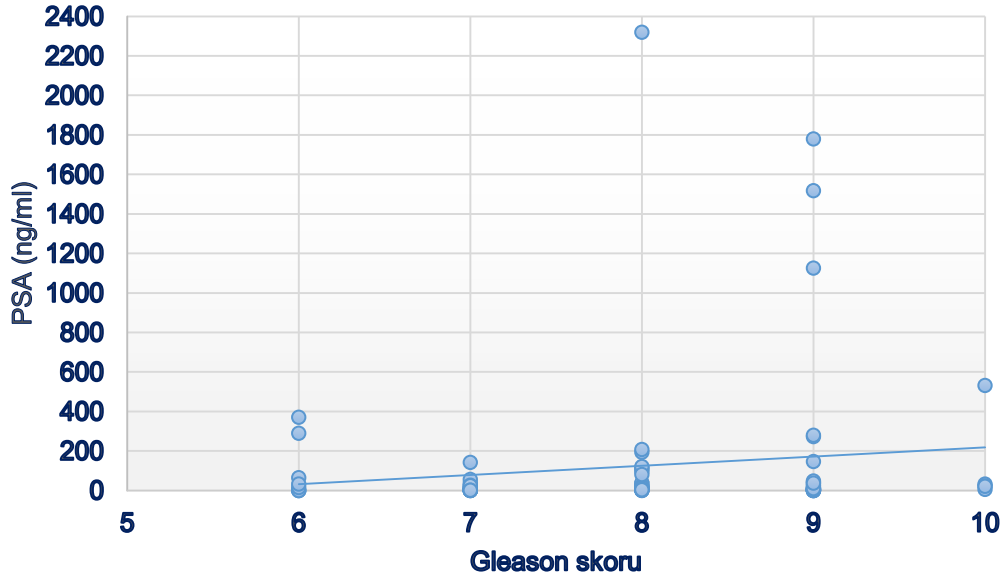
Hasta bazlı tutulumlar kategorize edilip, (prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ) değerlendirme yapıldığında, tutulum sayısı ile PSAdt arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p:0,48$, $r:0,07$). Tutulum sayısı ile PSA hızları arasında ise istatistiksel olarak zayıf düzeyde korelasyon saptandı ($p:0,012$, $r:0,27$).

Hastaların 36'sında perinöral invazyon varken üçünde yoktu. Diğer hastaların patoloji raporlarında perinöral invazyon ile ilgili bilgi yer almamaktaydı. 19 hastada vezikula seminalis invazyonu saptanmazken beş hastada saptandı. Diğer hastaların patoloji raporlarında vezikula seminalis invazyonu ile ilgili bilgi yer almamaktaydı

Ek malignite olarak mesane Ca tanısı olan hastaların birinde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde prostat tutulumuna ek olarak mediastinal lenf nodlarında tutulum saptanmıştır. Yapılan bronkoskopik biyopsi sonucu prostat adenokarsinomu metastazı olarak raporlanmıştır (Resim 14).

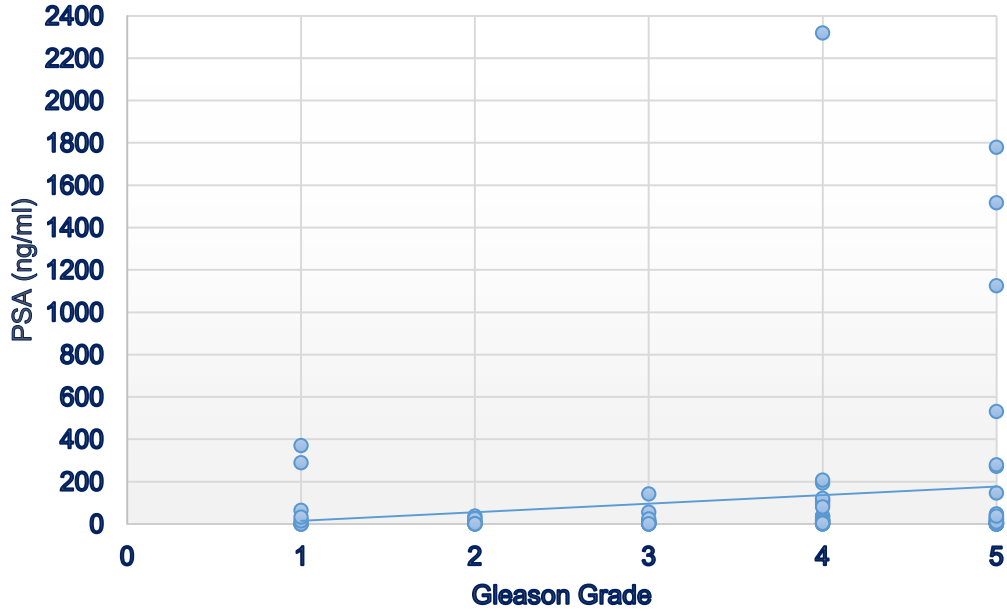
Ek malignite olarak primeri mide olan GIST tanılı hastanın görüntülemesinde pelvik ve abdominal multipl lenf nodları PSMA tutulumu göstermektedir. Hastanın GIST metastazı olduğu düşünülen karaciğerdeki multipl hipodens lezyonlarında PSMA tutulumu izlenmemiştir.

Yeniden evreleme hastalarının Gleason skoru ve Gleason Grade değerleri ile PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 24 ve 25'teki gibidir.



Grafik 24. Yeniden evreleme grubunda Gleason Skorları ile PSA değerleri ilişkisi.

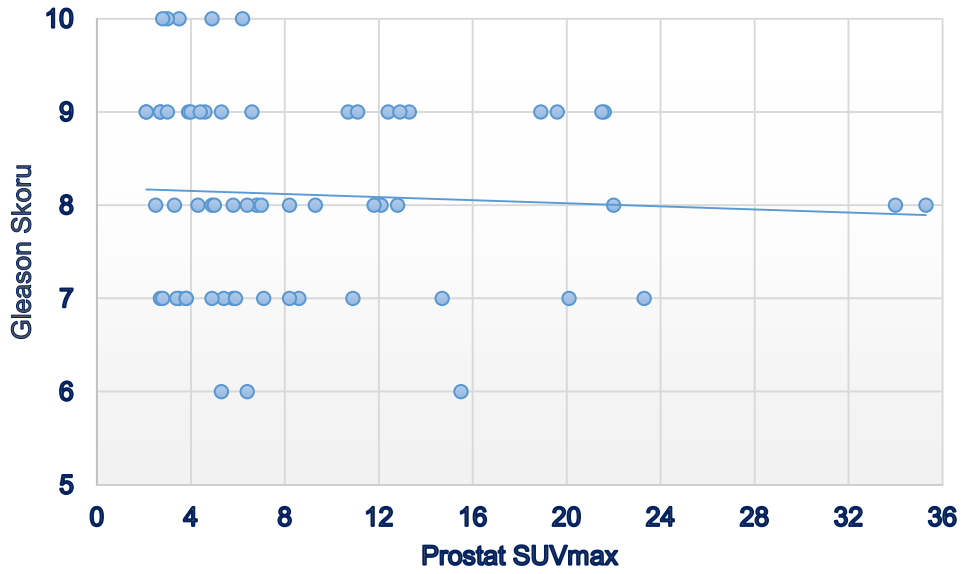
Hastaların Gleason skorları ile PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p:0,17$, $r:0,15$).



Grafik 25. Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade ile PSA değerleri ilişkisi.

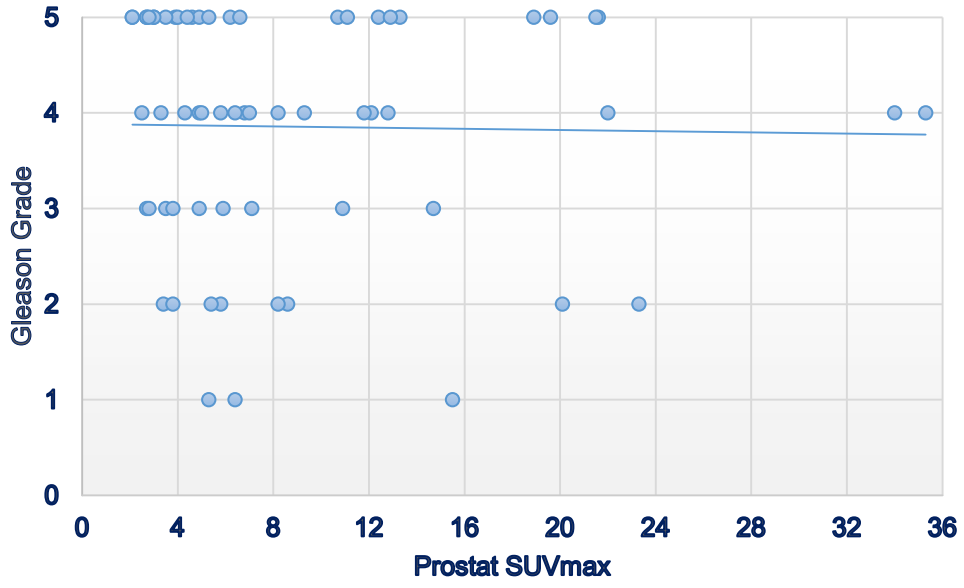
Hastaların Gleason Grade ile PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p:0,19$, $r:0,14$).

Yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların prostat SUVmax değerleri ile Gleason skorları, Gleason Grade'leri ve PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 26, 27 ve 28'de gösterilmiştir.



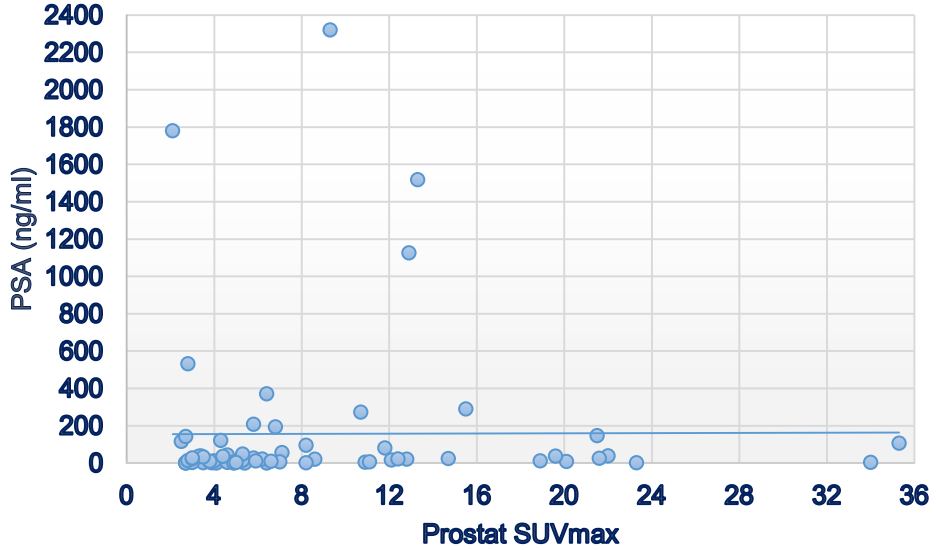
Grafik 26. Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile prostat SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların Gleason Skorları ile prostat SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p:0,31$ $r:-0,13$).



Grafik 27. Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade'i ile prostat SUVmax değerleri ilişkisi.

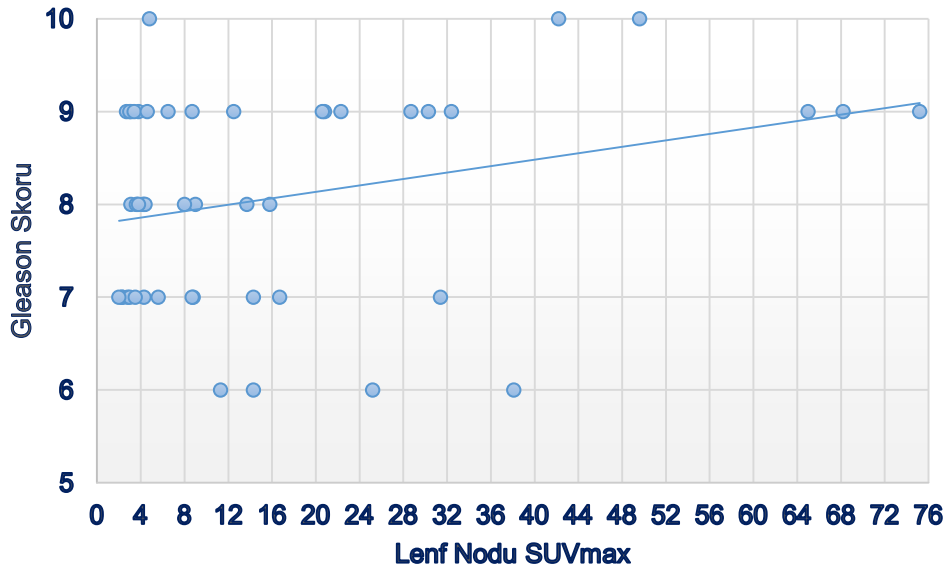
Hastaların Gleason Grade'i ile prostat SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,38 r:-0,11).



Grafik 28. Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile prostat SUVmax değerleri ilişkisi.

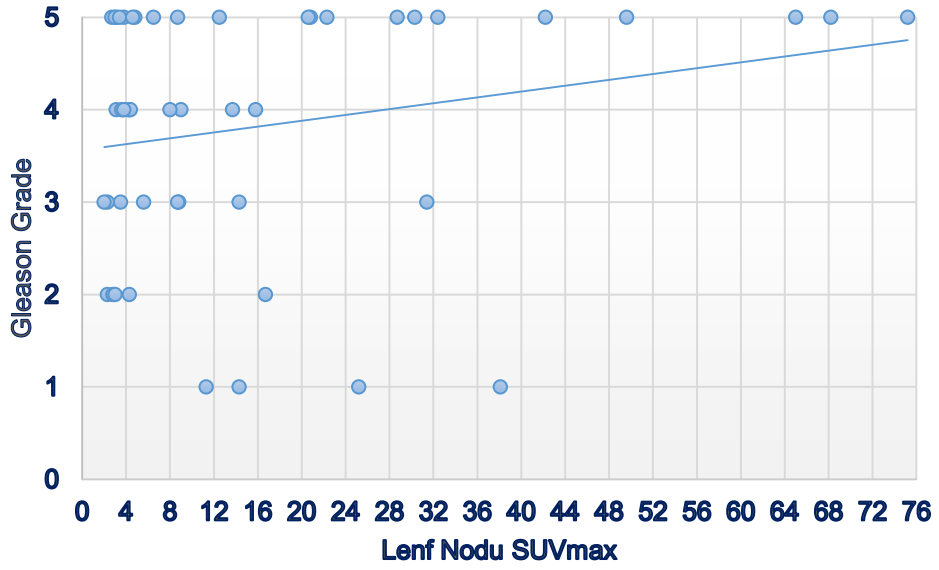
Hastaların PSA değerleri ile prostat SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,2 r:0,15).

Yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların lenf nodu SUVmax değerleri ile Gleason skorları, Gleason Grade'leri ve PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 29, 30 ve 31'de gösterilmiştir.



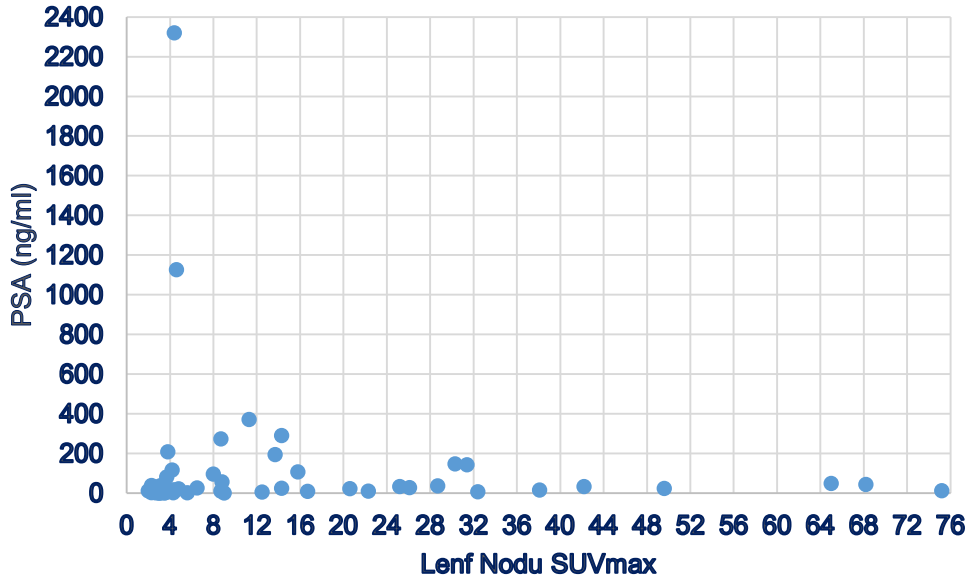
Grafik 29. Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile lenf nodu SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların Gleason Skorları ile lenf nodu SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,1 r:0,23).



Grafik 30. Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade'i ile lenf nodu SUVmax değerleri ilişkisi.

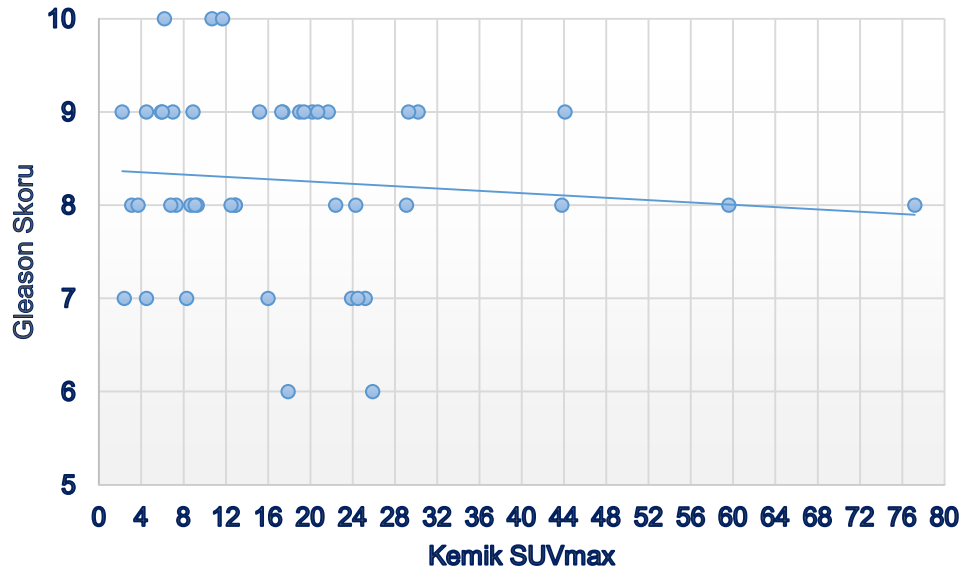
Hastaların Gleason Grade'i ile lenf nodu SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,12 r:0,22).



Grafik 31. Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile lenf nodu SUVmax değerleri ilişkisi.

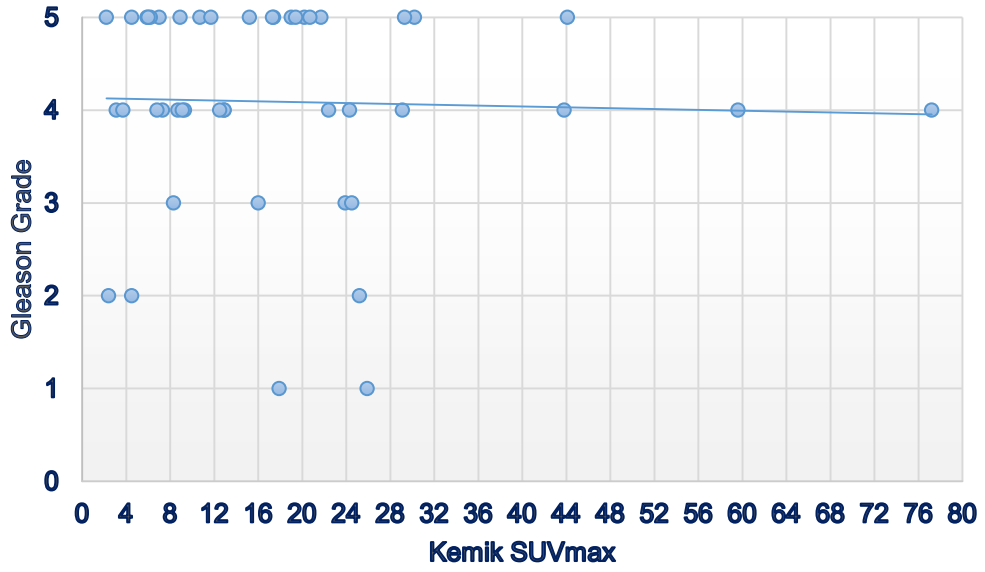
Hastaların PSA değerleri ile lenf nodu SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde korelasyon saptandı ($p:0,01$ $r:0,33$).

Yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların kemik SUVmax değerleri ile Gleason skorları, Gleason Grade'leri ve PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 32, 33 ve 34'te gösterilmiştir.



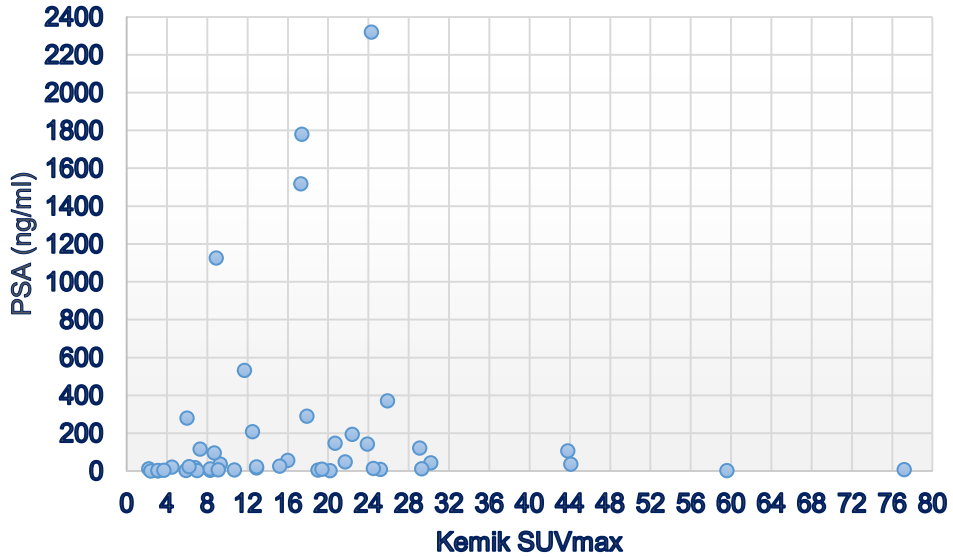
Grafik 32. Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile kemik SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların Gleason Skorları ile kemik SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p:0,5$ $r:-0,1$).



Grafik 33. Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade'i ile kemik SUVmax değerleri ilişkisi.

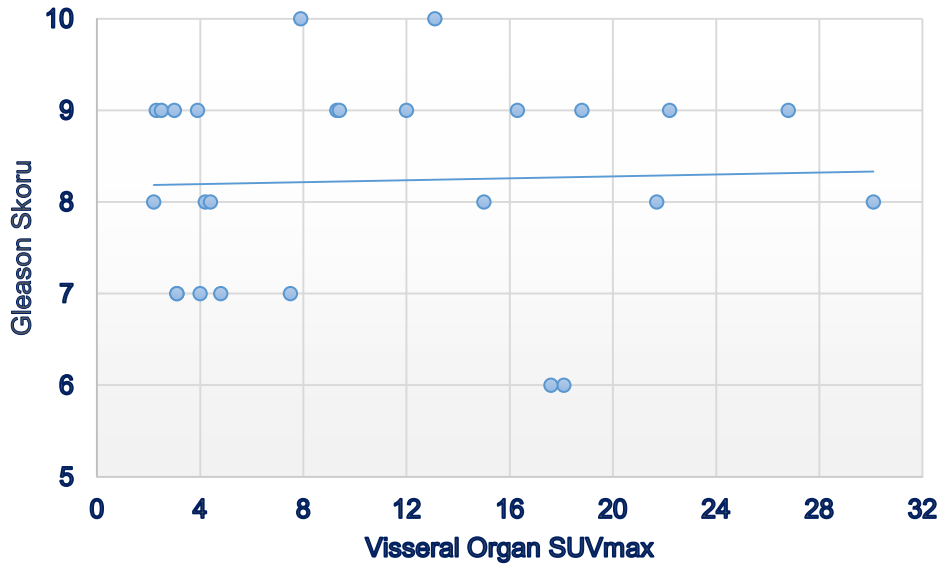
Hastaların Gleason Grade'i ile kemik SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p:0,67$ $r:-0,06$).



Grafik 34. Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile kemik SUVmax değerleri ilişkisi.

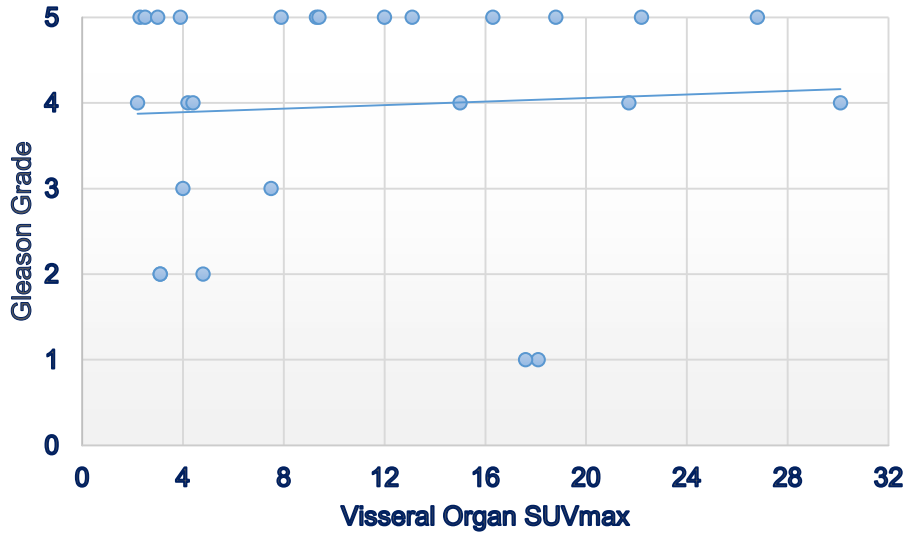
Hastaların PSA değerleri ile kemik SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,05 r:0,29).

Yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların visseral organ SUVmax değerleri ile Gleason skorları, Gleason Grade'leri ve PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 35, 36 ve 37'de gösterilmiştir.



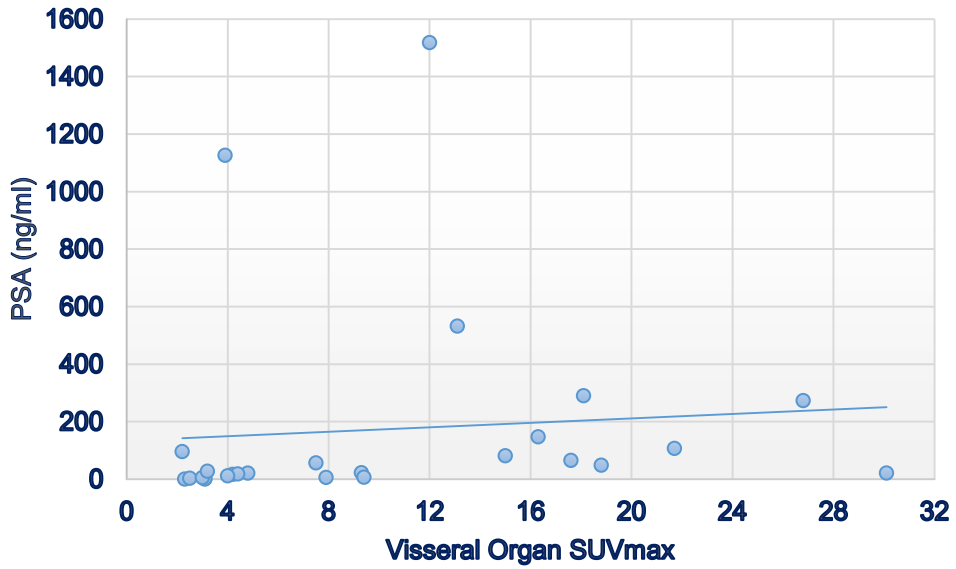
Grafik 35. Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile visseral organ SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların Gleason skorları ile visseral organ SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,77 r:0,05).



Grafik 36. Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade'i ile visseral organ SUVmax değerleri ilişkisi.

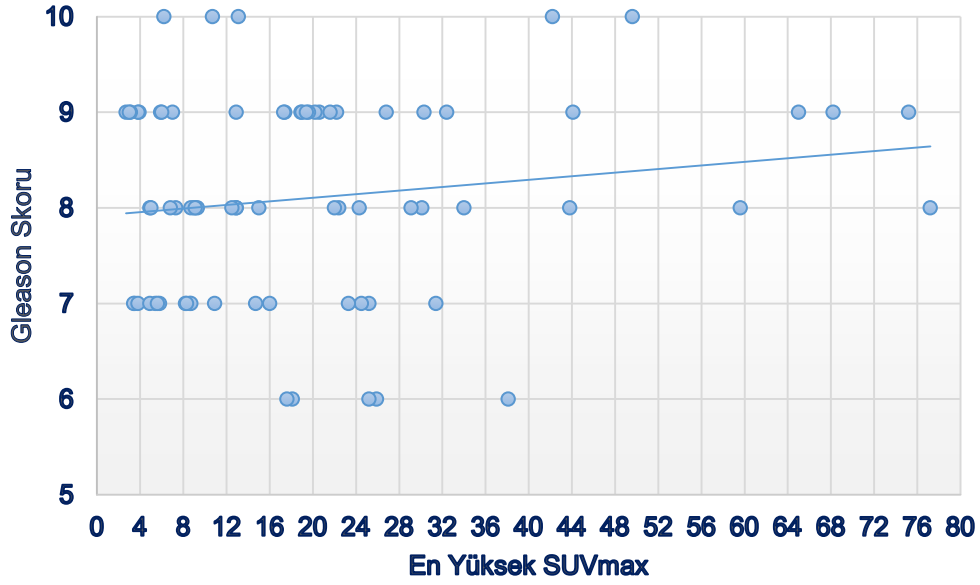
Hastaların Gleason Grade'i ile visseral organ SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,79 r:0,05).



Grafik 37. Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile visseral organ SUVmax değerleri ilişkisi.

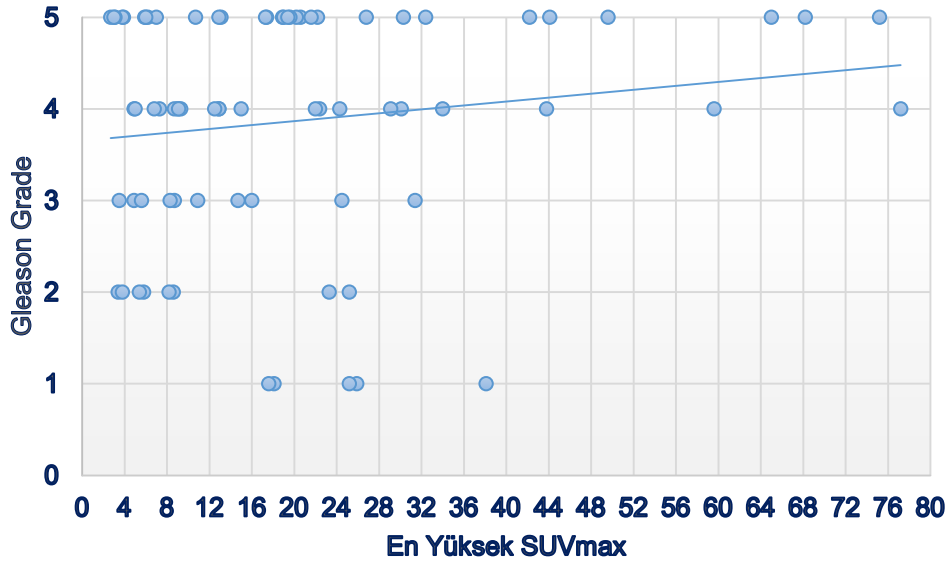
Hastaların PSA değerleri ile visseral organ SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak orta düzeyde korelasyon saptandı (p:0,003 r:0,56).

Yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastalardan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri ile Gleason skorları, Gleason Grade'leri, PSA değerleri arasındaki ilişki grafik 38, 39 ve 40'ta gösterilmiştir.



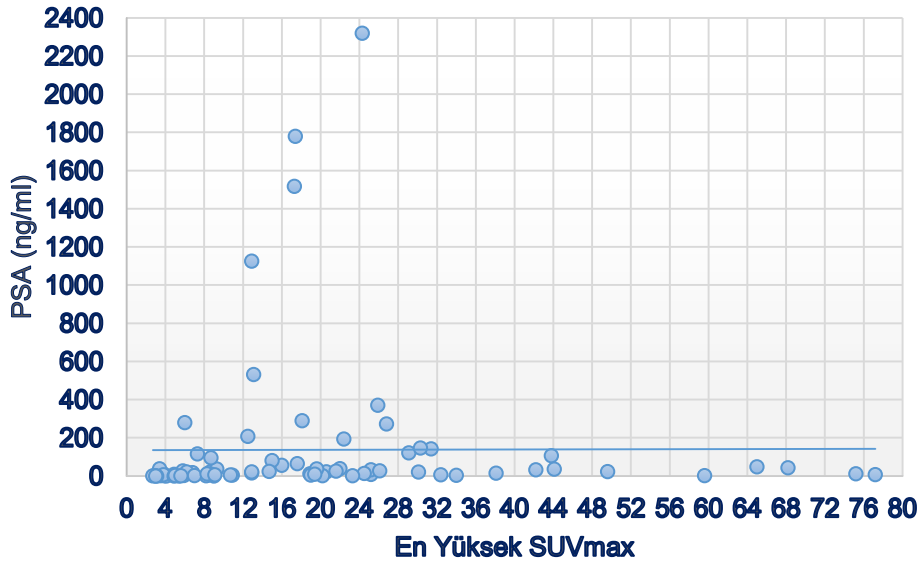
Grafik 38. Yeniden evreleme grubunda Gleason skorları ile en yüksek SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların Gleason skorları ile en yüksek SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,35 r:0,1).



Grafik 39. Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade'i ile en yüksek SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların Gleason Grade'i ile en yüksek SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,35 r:0,1).



Grafik 40. Yeniden evreleme grubunda PSA değerleri ile en yüksek SUVmax değerleri ilişkisi.

Hastaların PSA değerleri ile en yüksek SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak orta düzeyde korelasyon saptandı (p:0,001 r:0,43).

Hastaların LDH değerleri ile en yüksek SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p:0,46, r:0,08). Hasta bazlı tutulumlar kategorize edilerek (prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ) toplam tutulumların LDH ile ilişkileri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak zayıf düzeyde korelasyon saptandı (p:<0,001, r:0,38).

Her hastadan ölçülen prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ SUVmax ve lezyon ayırt etmeksizin ölçülen en yüksek SUVmax değerleri açısından, Gleason Grade'i hem 3 ve altında olan hastalarla, 3'ün üzerinde olan hastalar arasında hem de 2 ve altında olan hastalarla 2'nin üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 30 ve 31).

SUVmax	Gleason Grade		p
	1-2-3	4-5	
Prostat	8.1±5.8	9.4±8.1	0.92
Lenf Nodu	11.4±10.9	18.1±20.7	0.28
Kemik	16.5±9.3	18.3±16.2	0.78
Visseral Organ	8.3±6.6	11.8±8.8	0.5
En Yüksek	14.6±10.1	22.3±19.2	0.15

Tablo 30. Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade'ine göre SUVmax değerleri dağılımı.

SUVmax	Gleason Grade		p
	1-2	3-4-5	
Prostat	9.6±6.8	8.8±7.6	0.37
Lenf Nodu	13.1±12.2	16.4±19.3	0.71
Kemik	15.1±11.1	18.3±15.5	0.84
Visseral Organ	9.3±7.8	11.2±8.5	0.77
En Yüksek	16±11	20.8±18.3	0.57

Tablo 31. Yeniden evreleme grubunda Gleason Grade'ine göre SUVmax değerleri dağılımı 2.

66 hastanın prostatında Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanmıştır. Bu hastaların 32'sinde BT/MR'da da patolojik bulgu raporlanırken 24 hastada sadece Ga-68 PSMA PET/BT'de bulgu saptanmıştır. RP'li hastalardan birinin MR'ında prostat lojunda rezidü/nüks bulgusu saptanırken Ga-68 PSMA PET/BT'de prostat lojunda tutulum izlenmemiştir. Hastanın takip bilgisine ulaşılamamıştır. Toplamda 16 hastanın değerlendirilebilir BT/MR'ı mevcut değildi.

Ga-68 PSMA PET-BT		BT /MR			Top.
		+	-	yok	
	+	32	24	10	66
	-	1	17	6	24
	Top.	33	41	16	90

Tablo 32. Yeniden evreleme grubunda prostat patolojilerinin hasta bazlı Ga-68 PSMA PET-BT ile BT/MR'ın kıyaslanması.

Prostat tutulumu açısından Ga-68 PSMA PET/BT ile BT/MR arasında tutarlılık oranı %66.2 olarak hesaplandı (p:<0.001).

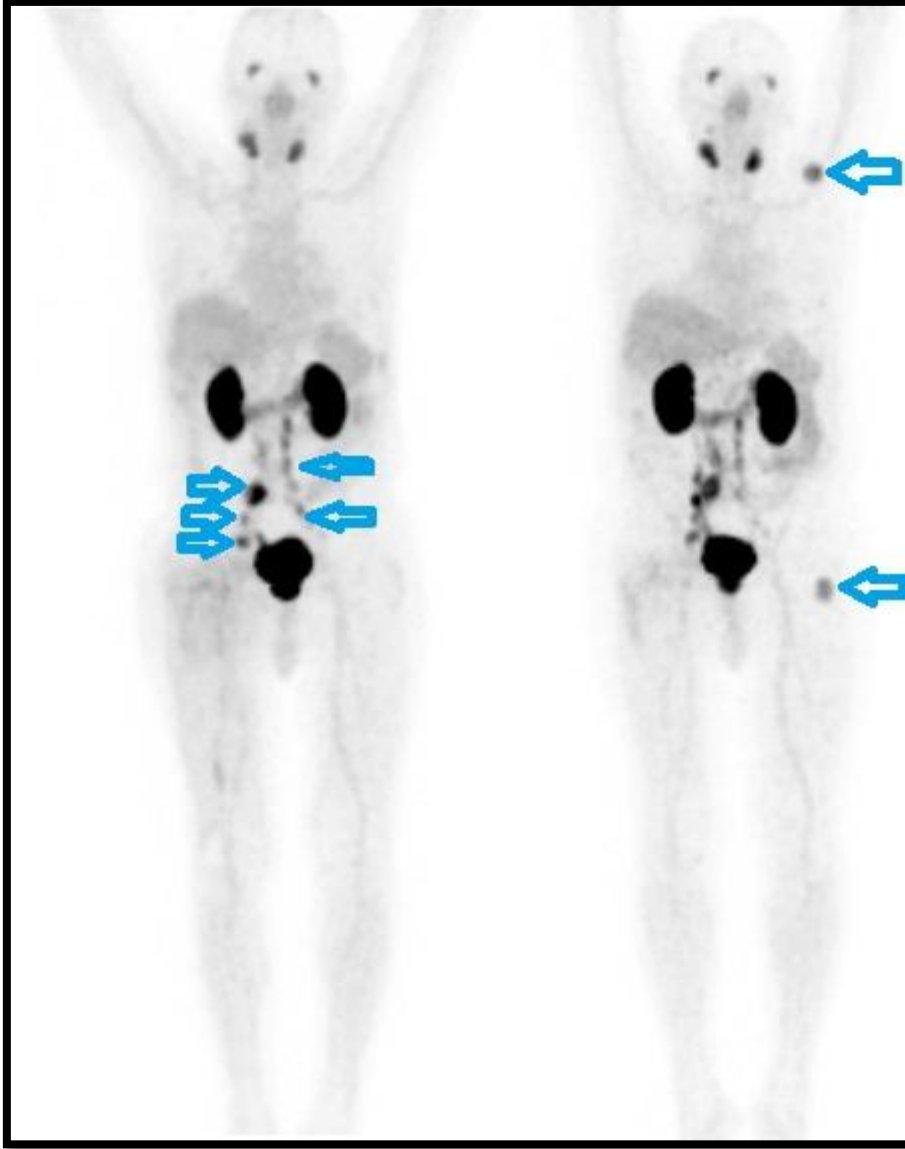
Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde 52 hastanın lenf nodunda tutulum saptanmıştır. Bu hastaların 24'ünde BT/MR'da da patoloji saptanırken 21'inde sadece Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanmıştır. Üç hastada BT/MR'da lenf nodu patolojisi saptanmış ancak PSMA tutulumu saptanmamıştır. Bu hastalardan birinde Torako-Abdominal BT'de batın içerisinde paraaortik yerleşimli 20 mm. boyutunda lenf nodu raporlanmış ancak bu lenf nodunda PSMA tutulumu saptanmamıştır. Bahsi geçen hastada ek malignite olarak mesane Ca öyküsü de mevcuttur, patolojik lenf nodunun mesane Ca ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ga-68 PSMA PET-BT	BT/MR			Top.
	+	-	yok	
+	24	21	7	52
-	3	26	9	38
Top.	28	46	16	90

Tablo 33. Yeniden evreleme grubunda lenf nodu/nodları patolojilerinin hasta bazlı Ga-68 PSMA PET-BT ile BT/MR'ın kıyaslanması.

Lenf nodu tutulumu açısından Ga-68 PSMA PET/BT ile BT/MR arasında tutarlılık oranı %67.5 olarak hesaplandı ($p < 0.001$).

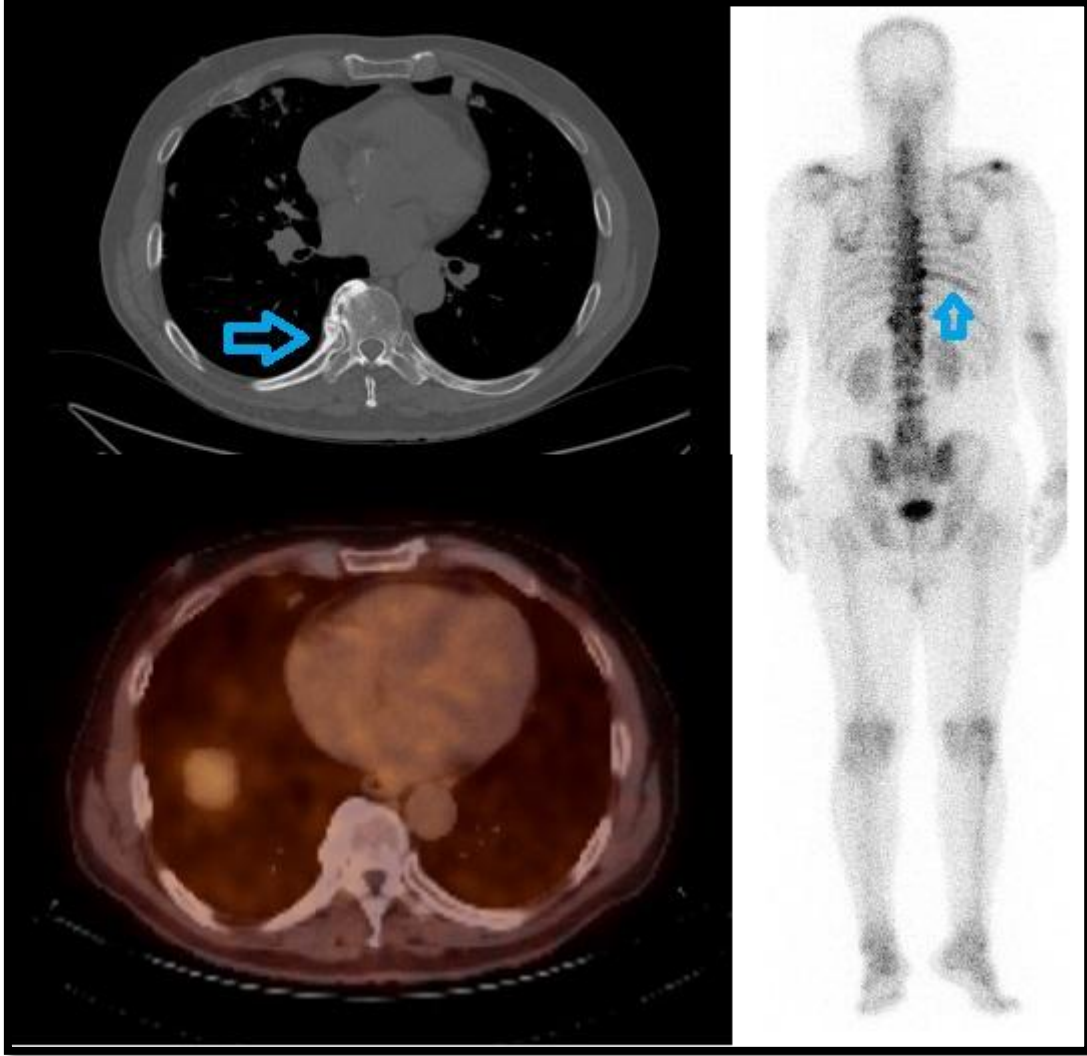
BT'de pelvik ve abdominal yerleşimli iki adet metastatik lenf nodu tanımlanan hastanın Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde pelvik ve abdominal yerleşimli toplam yedi lenf nodu saptanmıştır (Resim 6). Hastanın KT, RT, HT öyküleri mevcuttur ve mKDPK tanısı almıştır. Bunun üzerine hastaya bölümümüzde dört kür Lu-177 PSMA tedavisi verilmiş, sonraki PET/BT görüntülemesinde progresyon saptanması üzerine hasta medikal onkolojiye referans edilmiştir.



Resim 6. Yeniden evreleme grubundaki hastanın ilk Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde pelvik ve abdominal yerleşimli yedi lenf nodunda PSMA tutulumu saptanmıştır (solda). Hastaya dört kür Lu-177 PSMA tedavisi verilmiştir. Ardından çekilen Ga-68 PSMA PET/BT’de lenf nodlarının SUVmax değerlerinde artış ve yeni ortaya çıkan kemik lezyonları (sağda) saptanması üzerine hasta medikal onkolojiye refere edilmiştir.

Ga-68 PSMA PET/BT’de kemik tutulumu saptanan 48 hastanın 23’ünde BT/MR’da da kemik patolojisi saptanmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT’de kemik tutulumu saptanıp, BT/MR’da patoloji izlenmeyen 15 hasta mevcuttur (Tablo 34).

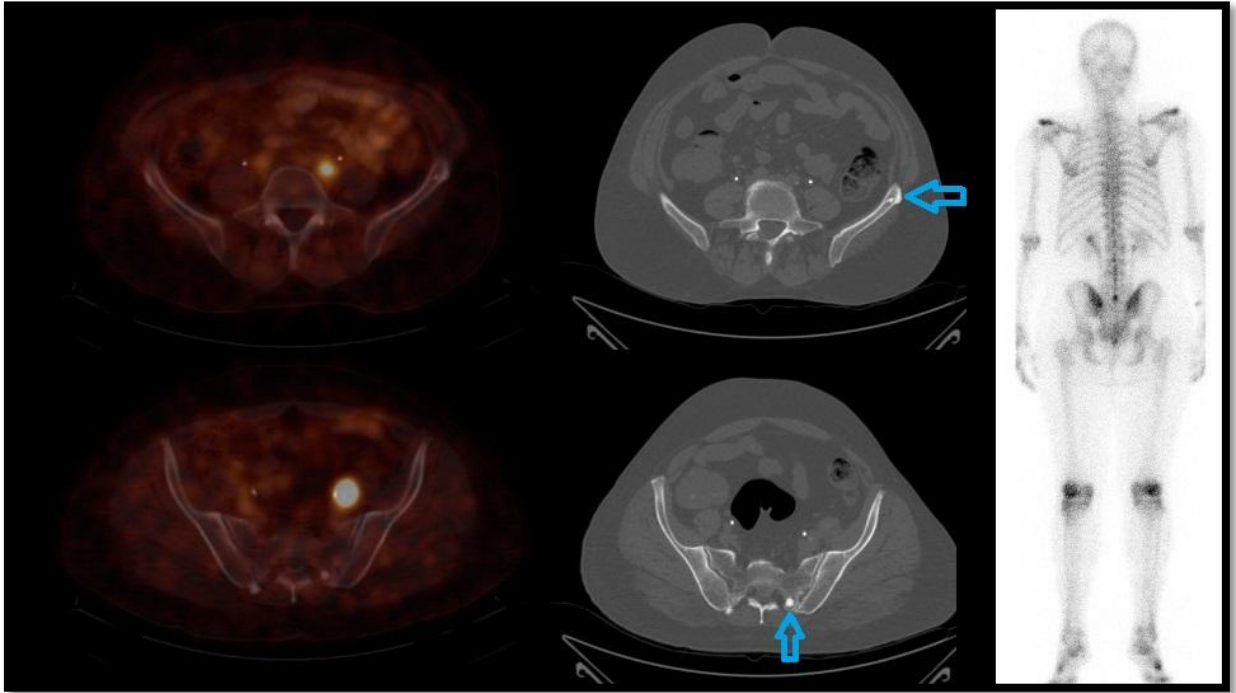
Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanmayıp BT/MR'da kemik metastazı düşünülen yedi hasta mevcuttur. Bu hastalardan bazılarının takip görüntülerine ulaşılmış olup, bir hastanın sağ 9. kostasında posterior kesimde izlenen lezyon bir yıl sonraki BT görüntülemesinde de benzerdir ve diğer kemiklerde lezyon mevcut değildir. Hastanın kemik sintigrafisinde de aynı kostada artmış aktivite tutulumu raporlanmıştır (Resim 7).



Resim 7. Yeniden evreleme grubunda, sağ 9.kosta posterior kesiminde metastatik olabilecek lezyonun BT (sol üstte), kemik sintigrafisi (sağda) görüntüleri. PET/BT'de (sol altta) patolojik tutulum saptanmamıştır. Hastanın bir yıl sonraki BT görüntülemesinde "lezyon benzer görünümdedir" şeklinde raporlanmıştır. Yeni ortaya

çıkan kemik patolojisi saptanmamıştır. Bu nedenle bulgunun metastatik olmadığı düşünülmüştür.

Diğer bir hastada BT'de her iki iliak kemik ve sakrumda metastaz olabileceği düşünülen lezyon mevcuttur ancak kemik sintigrafisi ve takip Ga-68 PSMA PET/BT'de de tutulum saptanmamıştır (Resim 8).



Resim 8. Yeniden evreleme grubundaki hastanın BT görüntülerinde sol iliak kemikte (orta üstte) ve sakrumda (orta altta) metastatik olduğu düşünülen lezyonlarda takip Ga-68 PSMA PET/BT'de (sol üstte ve altta) ve kemik sintigrafisinde (sağda) patolojik tutulum saptanmamıştır. Hastada bundan bağımsız olarak sol eksternal iliak yerleşimli metastatik lenf nodları izlenmektedir.

Ga-68 PSMA PET-BT		BT veya MR			Top.
		+	-	yok	
	+	23	15	10	48
-	7	29	6	42	
Top.	30	44	16	90	

Tablo 34. Yeniden evreleme grubunda kemik patolojilerinin hasta bazlı Ga-68 PSMA PET-BT ile BT/MR'ın kıyaslanması.

Kemik tutulumu açısından Ga-68 PSMA PET/BT ile BT/MR arasında tutarlılık oranı %70.2 olarak hesaplandı (p:<0.001).

Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu saptanan 48 hastanın 34'ünde kemik sintigrafisinde de patoloji saptanmıştır. Kemik sintigrafisinde şüpheli değerlendirilen iki hasta ve negatif değerlendirilen dört hastada Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanmıştır. Kemik sintigrafisinde saptanan bulgular şüpheli değerlendirilerek Ga-68 PSMA PET/BT tetkikine giden 13 hastada Ga-68 PSMA PET/BT'de patolojik tutulum saptanmamıştır. Toplamda 17 hastanın kemik sintigrafisine ulaşamamıştır.

Kemik sintigrafisinde sol 7. kostada şüpheli görünüm saptanıp Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan ve patolojik tutulum saptanmayan hastanın bir yıl sonraki kemik sintigrafisinde görünüm benzer, bir yıl sonraki Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde de yine patolojik tutulum mevcut değildir. Diğer bir hastada, kemik sintigrafisinde sağ iskiümde metastaz açısından şüpheli bulgu saptanmış ve Ga-68 PSMA PET/BT'de tutulum saptanmamıştır. Hastanın 16 ay sonraki Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde de tanımlanan alanda patolojik tutulum saptanmamıştır.

Ga-68 PSMA PET-BT	Kemik Sintigrafisi				Top.
	+	şüpheli	-	yok	
+	34	2	4	8	48
-	1	13	19	9	42
Top.	35	15	23	17	90

Tablo 35. Yeniden evreleme grubunda kemik patolojilerinin hasta bazlı Ga-68 PSMA PET-BT ile kemik sintigrafisinin kıyaslanması.

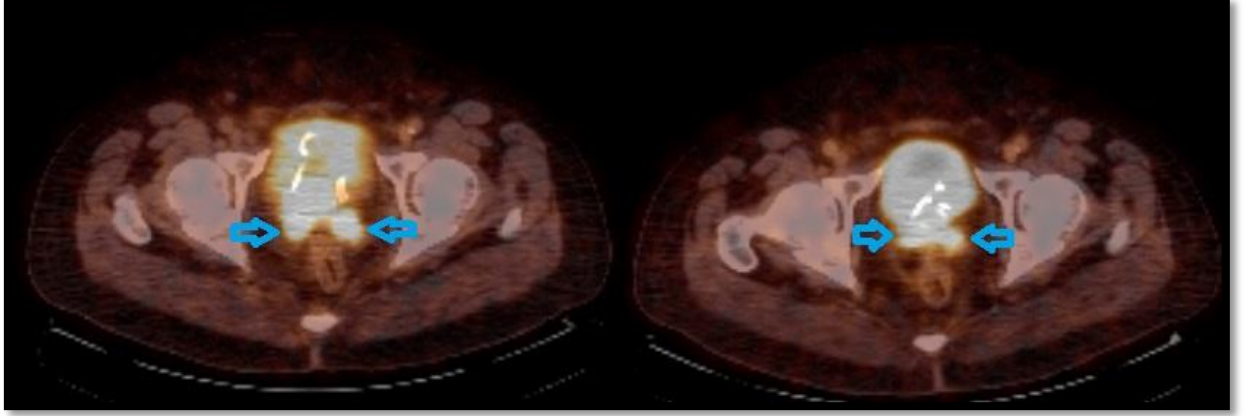
Kemik tutulumu açısından, kemik sintigrafisinde şüpheli olarak tanımlanan lezyonlar pozitif kabul edildiğinde Ga-68 PSMA PET/BT ile kemik sintigrafisi arasında tutarlılık oranı % 75.3 olarak hesaplandı (p:<0.001).

Visseral organlar açısından değerlendirme yapıldığında; Ga-68 PSMA PET/BT’de tutulum saptanmayıp BT’de bulgu saptanan hastalardan birinde akciğerde yer alan parankimal milimetrik nodülün metastatik olabileceği düşünülmüştür. Takip görüntülemelerde nodülün boyutları artmış, hastaya akciğer primer malignitesi şüphesiyle F-18 Florodeoksiglikoz (FDG) PET/BT görüntülemesi yapılmıştır. Nodüler lezyon hafif düzeyde F-18 FDG tutulumu göstermiştir ve hasta halen takiptedir.

Ga-68 PSMA PET/BT’de tutulum saptanmayıp MR’da bulgu saptanan diğer hastada ise sağ vezikula seminalis ile uyumlu alanda rezidü/nükse ait olduğu düşünülen bulgu saptanmıştır. Hastanın takiplerine ulaşılamamıştır.

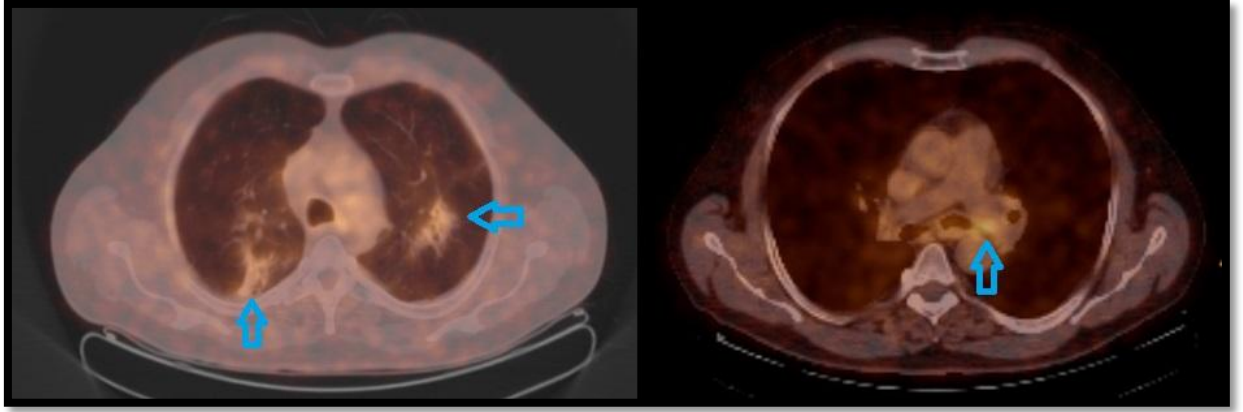
Ga-68 PSMA PET/BT’de tutulum saptanıp, BT/MR’da tutulum saptanmayan hastalardan beşinde akciğerde, dördünde vezikula seminaliste, ikisinde karaciğerde, birinde mesane ve vezikula seminaliste, birinde kaslarda tutulum saptanmıştır.

Ga-68 PSMA PET/BT’de vezikula seminaliste tutulum saptanan hastalardan birinin bilateral vezikula seminalis tutulumu olup, sonraki iki Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde de tanımlanan bulgu sebat etmektedir ve hasta genel olarak değerlendirildiğinde KT aldığı halde progresif bulgular saptanmıştır (Resim 9).



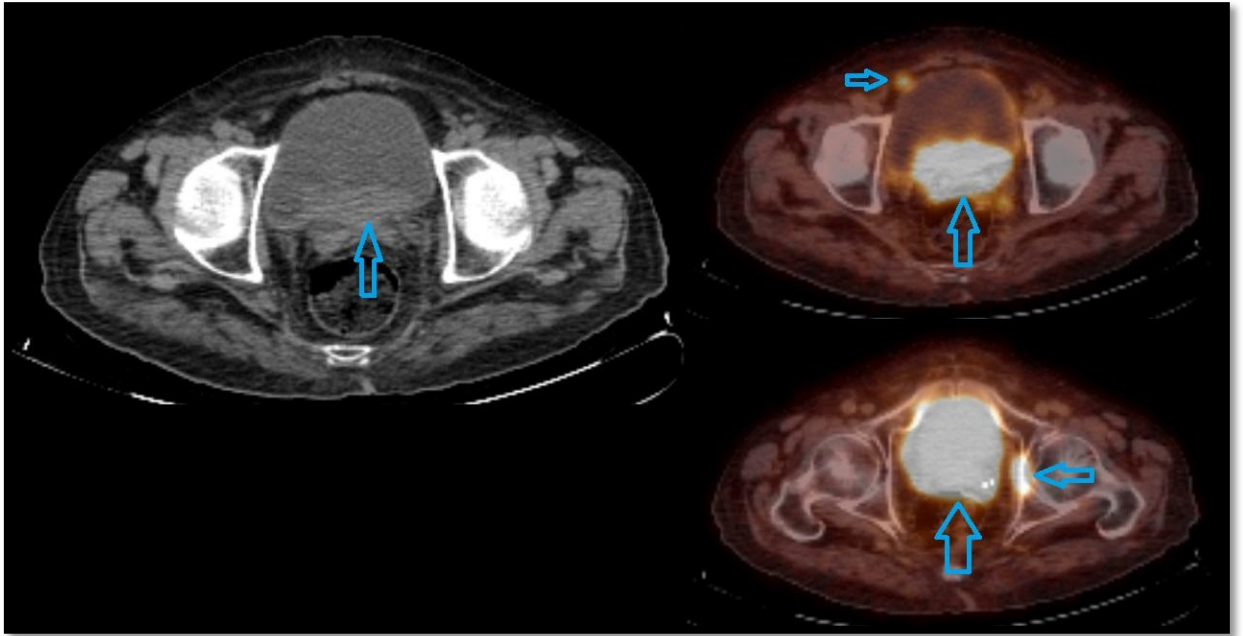
Resim 9. Yeniden evreleme grubundaki bir hastanın, bilateral vezikula seminalis tutulumuna ait füzyon görüntüleri, ilk (solda) ve sonraki (sağda) görüntülemelerde tutulumun devam ettiği görülmektedir.

Ga-68 PSMA PET/BT'de akciğerde tutulum saptanan hastalardan birinin takip BT'sinde bu alan şekel değişiklik lehine yorumlanmıştır. Bu bulgunun Ga-68 PSMA PET/BT'nin yanlış pozitifliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yine Ga-68 PSMA PET/BT'de akciğerde tutulum saptanan bir diğer hastanın, takip Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde akciğer tutulumlarının SUVmax değerlerinde artış ve en belirginini sol hiler olmak üzere, subkarinal, sağ interlobar, sol hiler lenf nodlarında da PSMA tutulumu ortaya çıkmıştır. Hastanın batın içi ve pelvik alanda da PSMA tutulumu gösteren lenf nodlarının ortaya çıkması nedeniyle progresif hastalık lehine raporlanmıştır. Bu hastanın takip Toraks BT'si, Ga-68 PSMA PET/BT'nin BT görüntüleri ile benzer olarak raporlanmıştır (Resim 10).



Resim 10. Yeniden evreleme grubundaki hastanın akciğer parankim patolojisinin (solda) ve sol hiler lenf nodunun (sağda) füzyon görüntüleri izlenmektedir.

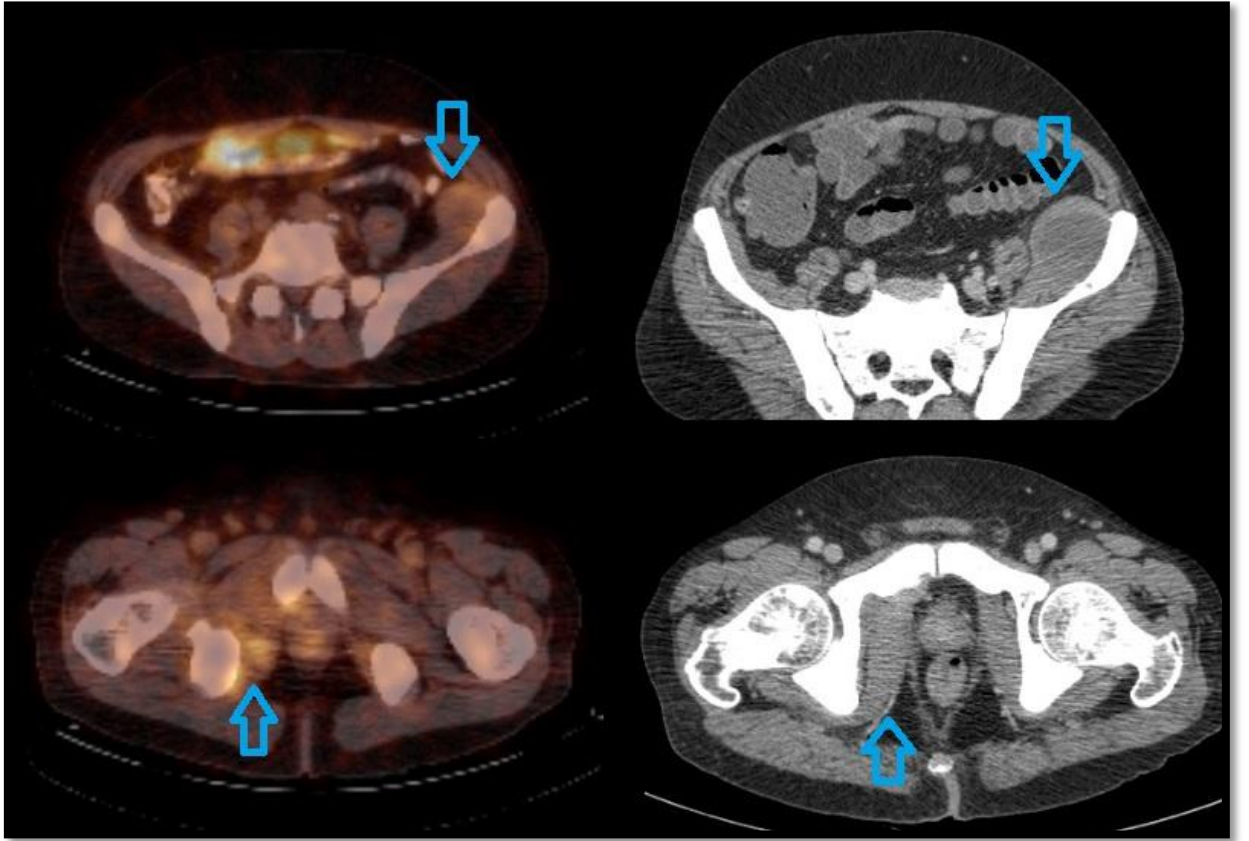
Ga-68 PSMA PET/BT'de mesane ve bilateral vezikula seminaliste tutulum saptanan bir diğer hastanın beş ay sonra çekilen BT'sinde de mesane ve vezikula seminalis invazyonu olduğu raporlanmıştır (Resim 11).



Resim 11. Yeniden evreleme grubundaki bir hastada mesane tutulumunun BT görüntüleri (solda) ve füzyon görüntüleri (sağ üstte). Ayrıca mesane sağ anterolateralinde metastatik bir lenf nodu görülmektedir. Prostatta ve her iki vezikula

seminaliste yoğun tutulum izlenmektedir (sağ altta). Aynı görüntüde sol asetabulumda tutulum mevcuttur.

Ga-68 PSMA PET/BT'de sol iliak ve sağ internal obturator kasta tutulum saptanan hastanın yaklaşık bir yıl sonra çekilen BT'sinde tanımlanan alanlarda asimetric hipodens görünümler saptanmıştır.



Resim 12. Yeniden evreleme grubunda yaygın kemik metastazı da olan hastada sol iliak kas içerisinde yer alan hipodens lezyonun füzyon görüntüleri (sol üstte), bir yıl sonraki BT'de görüntüsü (sağ üstte). Aynı şekilde sağ internal obturator kasta yer alan lezyonun füzyon görüntüleri (sol altta), bir yıl sonraki BT'de görüntüsü (sağ altta).

Ga-68 PSMA PET-BT		BT veya MR			Top.
		+	-	yok	
	+	9	13	5	27
	-	2	50	11	63
Top.		11	63	16	90

Tablo 36. Yeniden evreleme grubunda visseral organ patolojilerinin hasta bazlı Ga-68 PSMA PET-BT ile BT/MR'in kıyaslanması.

Visseral organ tutulumu açısından Ga-68 PSMA PET/BT ile BT/MR arasında tutarlılık oranı %79.7 olarak hesaplandı ($p < 0.001$).

90 hastanın 78'inde (%87) Ga-68 PSMA PET/BT'de bulgu saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeye hiçbir patolojik tutulum saptanmayan hastalar negatif, herhangi bir patolojik tutulum saptanan hastalar pozitif olarak nitelendirildiğinde, Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, PSA değerleri ve PSA hızları anlamlı farklılık göstermekteydi (Tablo 37).

Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, PSA'd'tında ve LDH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 37).

Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, perinöral invazyon ve vezikula seminalis invazyonu olup olmaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p:0.57$, $p:0.37$).

	Ga-68 PSMA PET/BT		<i>p</i>
	Negatif	Pozitif	
PSA (ng/ml)	2.2±3.6	139.7±391.6	<0.001
PSAdt (ay)	3.6±5.4	3.2±18.2	0.82
PSA Hızı (yıl)	-7±16.5	450.9±2170.7	0.034
LDH (U/L)	180.2±54.1	324.6±576.1	0.06

Tablo 37. Yeniden evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre PSA, PSAdt, PSA Hızı, LDH değerleri ortalamaları.

Ga-68 PSMA PET/BT negatif hastalar ile pozitif hastalar arasında, Gleason skorları ve Gleason Grade'i değerlerinde anlamlı farklılık saptandı (Tablo 38).

	Ga-68 PSMA PET/BT		<i>p</i>
	Negatif	Pozitif	
Gleason Skoru	7.3±1.1	8.1±1	0.032
Gleason Grade	2.8±1.5	3.8±1.2	0.030

Tablo 38. Yeniden evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre Gleason skoru ve Gleason Grade'i değerleri ortalamaları.

Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre (negatif-pozitif), Gleason Grade'i 3 ve altında olan hastalar ile 3'ün üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılığın arttığı saptandı (p:0.015). Yine Ga-68 PSMA PET/BT tutulumuna göre, Gleason Grade'i 2 ve altında olan hastalar ile 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılığın daha da arttığı saptandı (p:0.009).

Ga-68 PSMA PET/BT negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların HT alıp almama durumu da anlamlı farklılık göstermekteydi (p:<0.001).

Hastaların prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ SUVmax değerleri, HT alıp almama durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi. En

yüksek SUVmax değerlerine göre ise HT alanlarla almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 39).

SUVmax	Hormonoterapi		p
	Yok	Var	
Prostat	4.2±1.1	8.9±7.4	0.15
Lenf Nodu	8.6±9.4	16.4±18.5	0.16
Kemik	9.3±6.8	17.9±15.2	0.19
Visseral Organ	3.4±0.5	11.5±8.3	0.09
En Yüksek	9±8	20.6±17.5	0.01

Tablo 39. Yeniden evreleme grubunda HT ile SUVmax değerleri arasındaki ilişki.

Hastaların prostat, kemik, visseral organ SUVmax değerleri, KT alıp almama durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi. Ancak lenf nodu SUVmax ve en yüksek SUVmax değerlerine göre ise KT alanlarla almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 40).

SUVmax	Kemoterapi		p
	Yok	Var	
Prostat	9.8±9	7.4±5	0.76
Lenf Nodu	7.9±9	20.7±20.4	0.004
Kemik	14.3±11.4	18.3±16	0.42
Visseral Organ	10.9±11	10.5±7.4	0.69
En Yüksek	13.2±10.9	24.8±19.7	0.001

Tablo 40. Yeniden evreleme grubunda KT ile SUVmax değerleri arasındaki ilişki.

Hastaların prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri, pelvik RT alıp almama durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (Tablo 41).

SUVmax	Pelvik Radyoterapi		p
	Yok	Var	
Prostat	9.7±8	6.4±4.9	0.08
En Yüksek	19.2±15	19.5±19.9	0.48

Tablo 41. Yeniden evreleme grubunda pelvik RT ile SUVmax değerleri arasındaki ilişki.

Hastaların prostat, lenf nodu, visseral organ SUVmax değerleri, Lu-177 PSMA tedavisi alıp almama durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi. Ancak kemik SUVmax ve en yüksek SUVmax değerlerine göre ise Lu-177 PSMA tedavisi alanlarla almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 42).

SUVmax	Lu-177 PSMA		p
	Yok	Var	
Prostat	8.9±8.2	7.9±5.1	0.86
Lenf Nodu	13.7±15.9	18.5±20.5	0.19
Kemik	13.3±11.4	21.6±17.3	0.025
Visseral Organ	12.4±9.3	7.9±5.8	0.34
En Yüksek	16.1±14.2	25.5±20.4	0.01

Tablo 42. Yeniden evreleme grubunda Lu-177 PSMA tedavisi ile SUVmax değerleri arasındaki ilişki.

7. TARTIŞMA

Ga-68 PSMA PET/BT; prostat kanserinin evrenmesinde, tedavi planının belirlenmesinde, biyokimyasal nüks gelişen hastalarda düşük PSA düzeylerinde bile nüks lezyonun ve lokalizasyonunun tespitinde, giderek daha sık kullanılmaya başlanan bir tetkiktir. Ga-68 PSMA PET/BT'nin diğer görüntüleme modaliteleri ile karşılaştırıldığı, PET/BT'de saptanan bulguların patoloji ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da günden güne artmaktadır.

Yapılan çalışmaların büyük bölümünde PSMA ekspresyonu (tutulumu) ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanırken (229, 230) bir grup çalışmada bu tür bir ilişki saptanmamıştır (231). Bizim çalışmamızda tüm gruplarda SUVmax değerleri ile; Gleason skorları/Grade'i, PSA, PSAdt, PSA hızı, LDH değerleri arasındaki ilişkiler incelenen konular arasındadır. Gleason skorlamasının revizyonu Gleason Grade sistemi ile yapılmıştır ve Gleason skorum sisteminin bazı ihtiyaçları karşılayamaması nedeniyle bu revizyona gidilmiştir (62). Çalışmamızda evreleme grubunda prostat SUVmax değerleri ve en yüksek SUVmax değerleri ile Gleason skoru arasında korelasyon saptanmazken hem prostat SUVmax hem de en yüksek SUVmax değerleri ile Gleason Grade'i arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, Gleason Grade gruplamasının Gleason skoruna göre daha güvenilir ve kullanışlı olduğunu düşündürmektedir.

Prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, tüm grupta ve evreleme grubunda korelasyon saptanırken yeniden evreleme grubunda korelasyon saptanmamıştır. Yeniden evreleme grubunda korelasyon saptanmaması, bu gruptaki hastaların tedavi almış olması ve alınan tedavinin prostat SUVmax değerleri ile PSA değerlerini farklı ölçüde etkilemesi ile ilişkili olabilir. Prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, tüm grupta zayıf korelasyon saptanırken evreleme grubunda orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni ise tüm gruptaki hastaların, evreleme grubundakilere göre heterojen hasta popülasyonundan oluşmasıdır.

Tüm grupta ve yeniden evreleme grubunda, SUVmax değerleri ile Gleason skorları ve Gleason Grade'leri arasında korelasyon saptanmazken SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında, daha çok alt grupta (prostat, lenf nodu, visseral organ, en yüksek SUVmax) ve daha yüksek ölçüde korelasyon saptanmıştır. Bunun sebebi,

PSA'nın dinamik ve farklı zamanlarda değişebilen bir değer iken Gleason skoru/Grade'inin daha stabil bir değer olması olabilir. Ancak öte yandan tüm grupta ve yeniden evreleme grubunda, hiçbir SUVmax değeri ile PSA_{dt} ve PSA hızı arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunun sebebinin de yine hasta grubunun heterojen olması ve yeniden evreleme grubundaki hastaların tedaviler almış olması ile ilişkili olabileceği düşünölmüştür.

Chun ve arkadaşlarının çalışmasında, 2982 prostat kanserli hastanın TRUS-Bx sonuçları ile RP sonuçları karşılaştırılmış ve hastaların %29'unda Gleason skorunda upgrade, %14'ünde downgrade saptanmıştır (130). Bu durumun, SUVmax değerleri ile Gleason skorları/Grade değerleri arasında korelasyon saptanamamasının nedenlerinden olabileceği düşünölmüştür. Hatta bu tespit, TRUS-Bx ile tanı alan hastalarda Gleason skoru/Grade'inin mevcut olandan daha düşük raporlanması nedeniyle hastanın prognozunun ve tedavisinin değişebileceğini, SUVmax değerinin Gleason skoru/Grade'inden daha kıymetli bir prognostik faktör olarak kullanılabilceğini düşöndürmektedir.

İleri evre hastalıkta, hastalığın yaygınlığı ile Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan bulgular da artmaktadır (232). Tüm grupta ve yeniden evreleme grubunda, Ga-68 PSMA PET/BT'de (prostat, lenf nodu, kemik, visseral organ) alt gruplara göre saptanan tutulum sayısı ile, PSA_{dt} değerleri arasında korelasyon saptanmazken PSA hızları arasında zayıf da olsa korelasyon saptanması, PSA hızının, Ga-68 PSMA PET/BT görüntölemede saptanacak tutulum düzeyini öngörmeye fayda sağlayabileceğini düşöndürmektedir.

Literatürde PSMA tutulumu ile LDH ilişkisini değerlendiren bir çalışma saptanmamıştır. LDH, özellikle prostat ve over karsinomlarında indirek olarak tümöral yük göstergesi olabileceğinden (233), aynı şekilde tutulum sayısı ile LDH arasında korelasyon saptanması, LDH yüksekliğinin tutulum düzeyini öngörmeye fayda sağlayabileceğini düşöndürmüştür.

Literatürde henüz prostat kanseri tanısı almış hastalardan, orta-yüksek risk grubundaki hastalara Ga-68 PSMA PET/BT görüntölemesi yapılması önerilmektedir (234, 235). Bu çalışmada D'Amico risk sınıflamasına göre 33 evreleme hastasının, 25'i yüksek risk, 7'si orta risk, 1'i düşük risk grubunda yer almaktaydı.

Uprimny ve arkadaşları, prostat kanseri tanısı alan 90 hasta ile yaptıkları çalışmada, Gleason skoru 7 ve altında (Gleason Grade'i 3 ve altında) olan hastalarla, 7'nin üzerinde (Gleason Grade'i 3'ün üzerinde) olan hastaların prostatlarından ölçülen SUVmax değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır (230). Bu çalışmada (evreleme grubunda) ise prostat SUVmax, lenf nodu SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri açısından, Gleason Grade'i 3 ve altında olan hastalarla, 3'ün üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun sebebinin hasta sayısının nispeten az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda da prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri açısından, Gleason Grade'i 2 ve altında olan hastalarla, 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bulgular bize Gleason skoru 3+4 olan hastalar ile 4+3 olan hastalar arasında prostat SUVmax ve en yüksek SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık olabileceğini göstermiştir. Bu saptama, patoloğlar tarafından Gleason Grade gruplaması oluşturulmasının doğruluğunu, önemini ve gerekliliğini vurgular niteliktedir. Ölçülen en yüksek SUVmax değerinin, Gleason Grade'i 2 ve altında olan hastalarla, 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermesinin, en yüksek SUVmax değerinin de Gleason skoru ve/veya Gleason Grade'i gibi prognostik gösterge olarak kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Uprimny ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PSA değeri 10 ng/ml ve altında olan hastalarla 10 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar arasında da prostat SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, prostat SUVmax değerleri açısından, PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan hastalarla, 10 ng/ml ve üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmazken PSA değeri 20 ng/ml ve altında olan hastalarla, 20 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. D'Amico risk sınıflamasına göre yeni tanı alan hastalarda, PSA değeri ve/veya Gleason skoru tek başına hastanın risk grubunu değiştirebilmektedir. PSA değerleri ve/veya Gleason skoru/Grade'i ile SUVmax değerleri arasında güçlü ilişki görülmesi, belirlenecek bir SUVmax değerinin de risk grubunu değiştirebilecek güçte olabileceğini düşündürmektedir.

Evreleme grubunda TURP operasyonu geçiren hastalarda bu operasyonun prostat SUVmax ve PSA değerlerini etkileyebileceği düşüncesi ile operasyonu geçirmeyen hastaların prostat SUVmax değerleri ile Gleason skoru, Gleason Grade'i

ve PSA değerleri arasında korelasyon analizi değerlendirildiğinde, prostat SUVmax değeri ile Gleason Grade'i arasındaki korelasyonun anlamlı iken anlamlı ilişki olmayan konuma gelmesi ve korelasyon katsayılarının azalması TURP operasyonunun bu korelasyonu olumsuz etkilemediğini dūřündürmüřtür.

Maurer ve arkadaşları, orta ve yüksek risk grubunda yer alan, 130 prostat Ca tanılı hastanın preoperatif Ga-68 PSMA PET-BT/MR görüntülemesi ile BT ve/veya MR görüntüleme sonuçlarını, pelvik lenf nodu tutulumu açısından, RP ve pelvik lenf nodu diseksiyonunun histopatolojik sonuçlarıyla değerlendirdikleri retrospektif çalışmada, "N" evrelemesi açısından Ga-68 PSMA PET görüntülemenin diğer görüntülemelerden üstün olduğu sonucuna ulaşmışlardır (236). Herlemann ve arkadaşları da 34 hasta ile yaptıkları, pelvik lenf nodlarını değerlendirdikleri çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT'nin BT'ye üstün olduğunu saptamışlardır (237). Bizim çalışmamızda histopatolojik verifikasyonun olmaması en önemli limitasyonlarımızdandır. Evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan 33 hastanın (32'si orta-yüksek risk grubunda) 11'inde (%33) lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Bu hastaların ikisinde takip Ga-68 PSMA PET/BT'de kısmi yanıt ve biyokimyasal yanıt, birinde takip Ga-68 PSMA PET/BT'de tam yanıt ve biyokimyasal yanıt, birinde sadece biyokimyasal yanıt, birinde ise takip Ga-68 PSMA PET/BT'de progresyon ve biyokimyasal yanıt elde edilmiştir. Bu bulguların, ilk görüntülemelerde saptanan bulguların doğruluğunun teyidi şeklinde olduğu düşünölmüştür.

Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu evrelemesi açısından diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu çalışmalar mevcuttur (238). Bu çalışmada, hem evreleme grubu hem de yeniden evreleme grubu hastalarında, sadece pelviste lenf nodu tutulumu saptanan hastalar ile pelvise ek olarak pelvis dışında da lenf nodu tutulumu saptanan hastalar arasında lenf nodu SUVmax değerleri farklılık göstermekteydi. Bu bulgu, lokal ileri evre ile metastatik hastalık ayrımı yaptırdığından, lenf nodu SUVmax değerinin de prognoz açısından önemli olduğu düşünölmüştür.

Pyka ve arkadaşları, Ga-68 PSMA PET/BT ile kemik sintigrafisini karşılaştırmalı değerlendirdikleri 126 hastadan oluşan retrospektif çalışmada, her iki grupta da (evreleme ve yeniden evreleme) hasta bazlı ve bölge bazlı

değerlendirmede Ga-68 PSMA PET/BT'nin sensitivite ve spesifitesinin kemik sintigrafisinden üstün olduğunu saptamışlardır (239). Bizim çalışmamızda, evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT, kemik sintigrafisine ek olarak 3 hastada 19 kemik lezyonu saptanmasını sağlamıştır. Hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle istatistiksel analiz yapılmamıştır. Yeniden evreleme grubunda ise kemik tutulumları açısından Ga-68 PSMA PET/BT'nin BT/MR ile olan tutarlılığına göre kemik sintigrafisi ile olan tutarlılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgunun nüks şüphesi olan hastalarda, BT/MR'a ek olarak kemik sintigrafisinin de değerlendirilmesi gerekliliğine dair indirek veri olabileceği düşünülmüştür.

Ga-68 PSMA PET/BT, birçok hastada tedavi planını; gerek primer definitif RT, gerek salvage RT'de hedef alanını değiştirebilmektedir (240-242). Avustralya'da dört merkezle yapılan prospektif bir çalışmada, Roach ve arkadaşları %25'i yeni tanı almış evreleme amaçlı, %75'i nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks nedeniyle yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri yapılan 431 hastayı değerlendirmişlerdir (243). Hastaların PET/BT öncesi tedavi planı ile PET/BT sonrası tedavi planını değerlendirdiklerinde %51 hastanın tedavi planının değiştiğini, daha yüksek oranla da yeniden evreleme grubundaki hastaların tedavi planının değiştiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda hastaların görüntülemelerinden sonra analiz yapılabilir düzeyde takip bilgileri mevcut değildir. Bu durum çalışmamızın en önemli limitasyonlarından biridir. Roach ve arkadaşları, evreleme grubundaki hastaların Ga-68 PSMA PET/BT ile %21'inin tedavi planının değiştiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da evreleme grubundaki hastalardan 15'inin tedavi bilgilerine ulaşılabilmiş, bu hastaların 4'ünde (%27) Ga-68 PSMA PET/BT hastalığın evresini değiştirmiştir. Tedavi planında değişiklik oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir.

Perinöral invazyon, prostat kanserinde lokal invazyona, diğer ifadeyle ekstraprostatik yayılıma neden olan önemli yollardandır (244). Perinöral invazyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (245-247). Bizim çalışmamızda tüm grupta perinöral invazyon olmayan hastalar ile perinöral invazyon olan hastaların en yüksek SUVmax değerleri anlamlı farklılık göstermekteydi. Alt gruplarda yeterli sayıda veri olmadığından istatistiksel analiz değerlendirilememiştir.

Vezikula seminalis invazyonunun, artmış lenf nodu metastazı riski ve rekürrens riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Von Klot ve arkadaşlarının 21 hasta ile yaptıkları, Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat ve komşuluğundaki lokal tutulumları saptamadaki önemini analiz ettikleri çalışmada, 4 hastada vezikula seminalis invazyonu saptamışlardır (248). Vezikula seminalis invazyonu açısından Ga-68 PSMA PET/BT'nin sensitivitesini % 75, spesifitesini % 100 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda evreleme amaçlı görüntülemesi yapılan 33 hastadan 4'ünde vezikula seminaliste tutulum saptanmıştır. Bu 4 hastanın 3'ü RP operasyonu geçirmiş ve vezikula seminalis tutulumları histopatolojik olarak konfirme edilmiştir. Vezikula seminalis tutulumu saptanan diğer hastanın takip bilgilerine ulaşılamamıştır. Bu bilgiler ışığında, bizim çalışmamızda evreleme grubunda Ga-68 PSMA PET/BT'nin vezikula seminalis invazyonunu saptamadaki sensitivitesi % 100 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT'de hesaplanan tümör hacminin, preoperatif PSA değerleri ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise evreleme grubunda prostat SUVmax değerleri ile PSA değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Ceci ve arkadaşları, daha önce RP operasyonu geçiren veya primer maligniteye yönelik radikal RT alan ve biyokimyasal rekürrens olan veya persisten PSA yüksekliği devam eden ve bu nedenle Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan prostat kanseri tanılı 70 hastayı retrospektif olarak analiz etmişlerdir (249). Herhangi bir patolojik bulgu saptadıkları görüntülemeyi pozitif Ga-68 PSMA PET/BT kabul etmişlerdir. Buna göre hastaların % 74'ünde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Bizim çalışmamızda (ikinci gruptaki) hastaların % 87'sinde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Ceci ve arkadaşları, Ga-68 PSMA PET/BT'si negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların, PSA değerleri ve PSA_{dt} değerleri arasında anlamlı farklılık saptamışlardır. PSA hızı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise Ga-68 PSMA PET/BT'si negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların PSA değerleri ile PSA hızları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. PSA_{dt} değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun, hastalara verilen tedavilerin farklılık göstermesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Ceci ve arkadaşlarının çalışmasına göre, PSA değerleri ve PSA_{dt} değerleri anlamlı farklılık gösterip Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme açısından prediktör faktörler iken

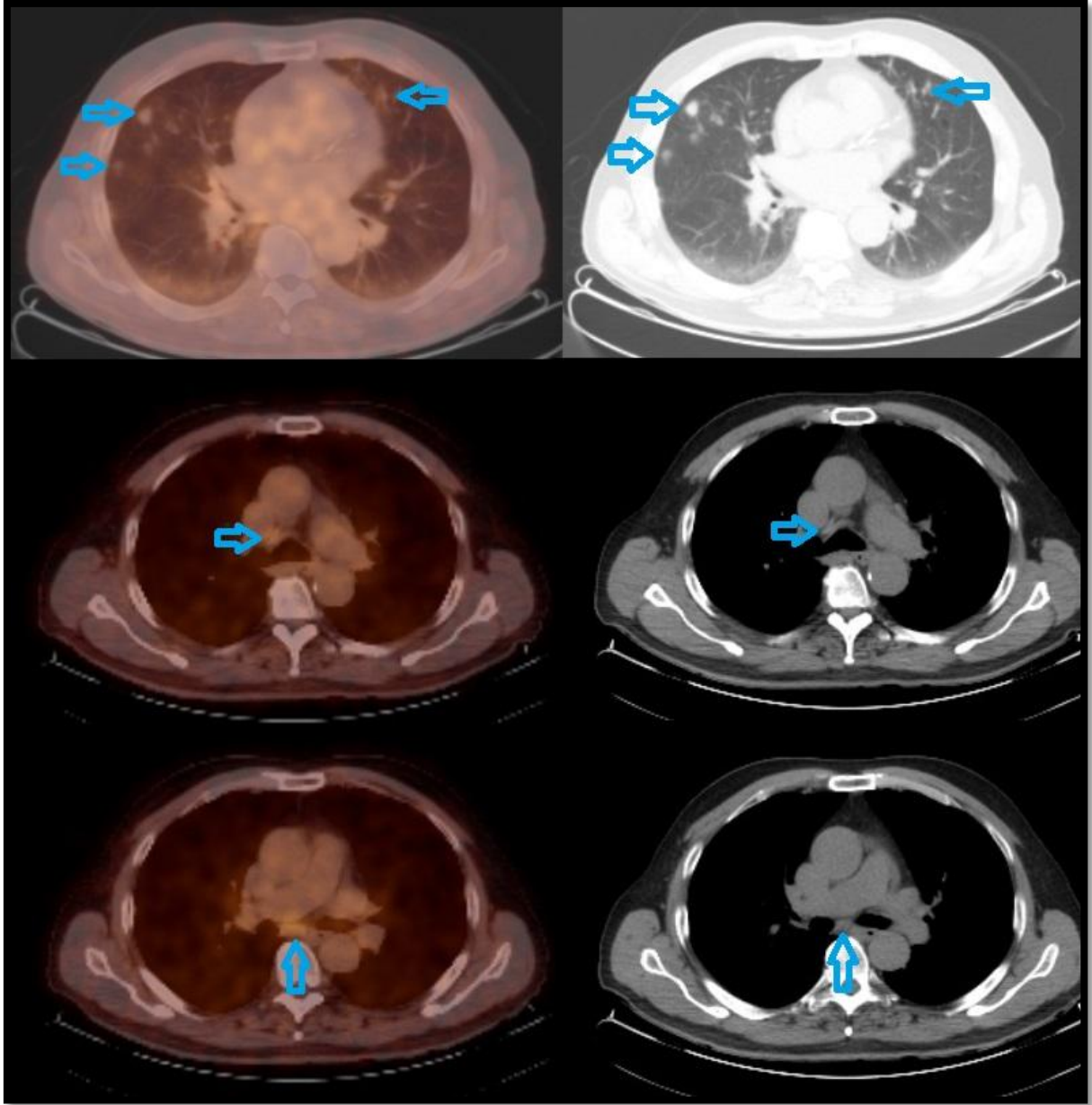
Gleason skoru ve HT alıp-almama durumu prediktör değildi. Bizim çalışmamızda ise Ga-68 PSMA PET/BT'si negatif olan hastalar ile pozitif olan hastaların Gleason skorları, Gleason Grade'leri ve HT alıp-almama durumları da anlamlı farklılık göstermekteydi. Ayrıca bizim çalışmamızda, hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değerleri, ayrı ayrı HT alan ve almayan hastalarda, KT alan ve almayan hastalarda, Lu-177 PSMA alan ve almayan hastalarda anlamlı farklılık göstermekteydi. Bu bulgu, hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değerinin, hastalığın prognozunu öngörmede kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak öte yandan hastaların aldıkları kombine tedavilerin, KT alan hastaların KT türü ve kür sayısı, HT alan hastaların HT türü ve kombinasyonları bilgileri mevcut değildir.

Eiber ve arkadaşları, prostat kanseri tanılı, RP sonrası biyokimyasal rekürrens izlenen 248 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir (250). Bu çalışmada hastaların %89.5'inde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde patolojik bulgu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda (yeniden evreleme grubundaki) hastaların % 87'sinde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifdir. Eiber ve arkadaşları, Ga-68 PSMA PET/BT negatif olan hastalar ile pozitif olan hastalar arasında PSA değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiğini ancak PSAdt değerleri ve PSA hızlarının anlamlı farklılık göstermediğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise PSA değerleri ile PSA hızları arasında anlamlı farklılık saptanırken PSAdt değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde bu farklılıkların olmasının sebebinin hastaların aldıkları tedavilerin farklılık göstermesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bizim çalışmamızda PSAdt ve PSA hızı değerleri negatif olan hastalar mevcuttur. Bu durumun, hasta grubumuzda biyokimyasal yanıt olduğu halde anatomik olarak progresif veya şüpheli bulgu saptanan hastalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Eiber ve arkadaşları bu çalışmada aynı zamanda, Gleason skoru 7 ve altında olan hastalar ile 8 ve üzerinde olan hastaların Ga-68 PSMA PET/BT pozitiflik oranlarının anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da Gleason Grade'i 3 ve altında olan hastalar ile 3'ün üzerinde olan hastaların Ga-68 PSMA PET/BT pozitifliği anlamlı farklılık göstermektedir. Hatta Gleason Grade'i 2 ve altında olan hastalar ile 2'nin üzerinde olan hastalar arasında anlamlı farklılığın bir miktar daha arttığı tespit edilmiştir. Bu durum yine Gleason skoru 3+4 olan hastalar ile 4+3 olan hastaların prognozlarının farklılık gösterdiğini düşündürmektedir.

Thomas ve arkadaşları, 30 hasta ile yaptıkları çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde saptanan kemik lezyonu sayısı ile, ALP ve kemik ALP değerleri arasında korelasyon saptamışlardır (251). Bizim çalışmamızda ise Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde kemik tutulumu olan hastaların kemik SUVmax değerleri ile ALP değerleri arasında korelasyon analizi yapılmış ancak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmadaki gibi kemik lezyon sayısı ile korelasyon değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda tüm grupta, Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik tutulumu olan hastalar ile kemik tutulumu olmayan hastaların ALP ve Ca değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. ALP değerleri kemik metastazları nedeniyle artmakta, serum Ca değerleri ise azalmaktadır.

Prostat harici birçok malignitede ve bazı benign patolojilerde de PSMA tutulumu olduğu bilinmektedir (188-218). Bizim çalışmamızda saptanan PSMA pozitifliklerinin doğru pozitif olduğu düşünülmektedir ancak histopatolojik konfirmasyonun olmaması çalışmamızın önemli limitasyonlarından biridir. Bu nedenle ulaşılabilen hastalarda takip görüntüleme verileri ve/veya laboratuvar bilgileri üzerinden değerlendirme yapılmış, saptanan bulguların doğru oldukları düşünülmüştür. Çalışmanın diğer önemli limitasyonu ise takip verilerinin de çok sınırlı olmasıdır. Bunun nedeninin, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemenin yeni bir görüntüleme modalitesi olması ve Ege Bölgesi'nde dış merkezde takipli birçok hastanın sadece bu görüntüleme amacıyla merkezimize başvurması olduğu düşünülmektedir.

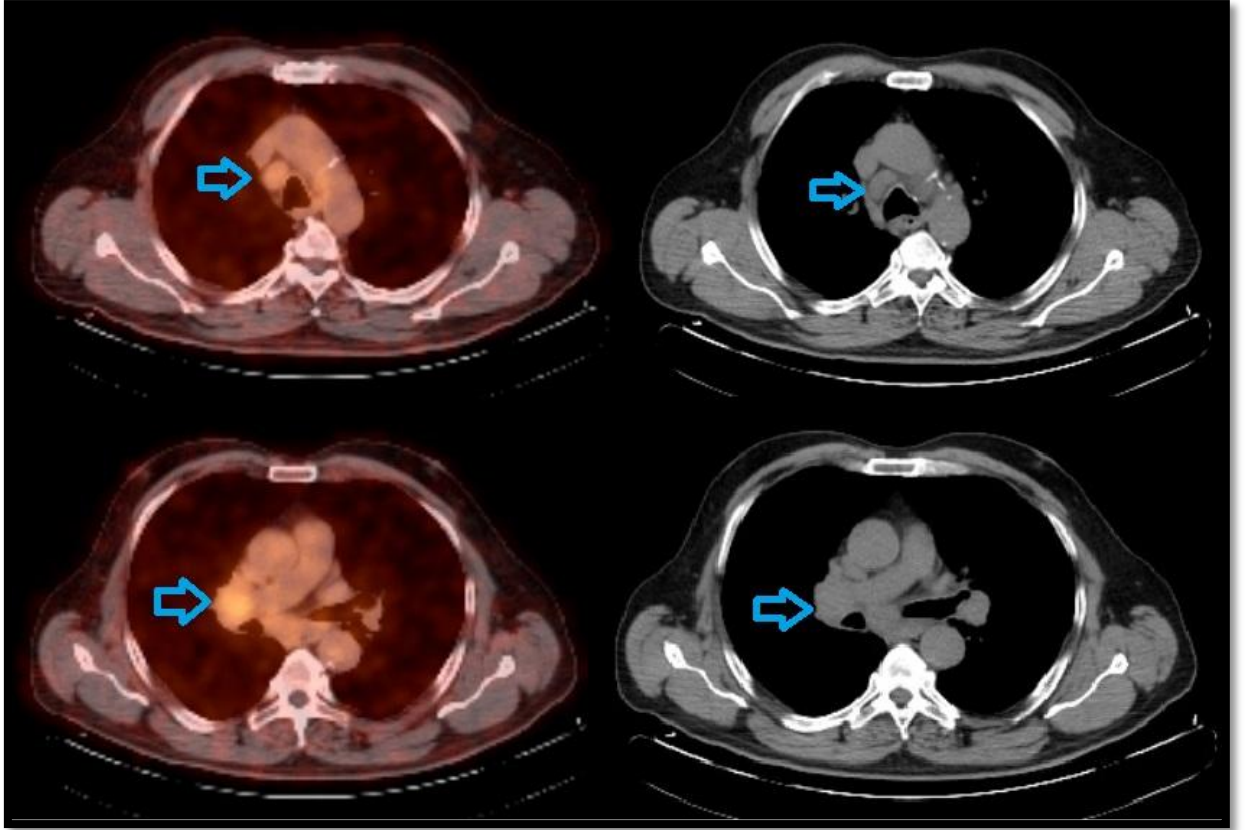
Yeniden evreleme grubundaki bir hastaya, akciğer parankiminde saptanan nodüller nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT'de her iki akciğerde multipl parankimal milimetrik nodüllerde, sağ alt paratrakeal ve subkarinal lenf nodlarında hafif düzeyde PSMA tutulumları saptanmıştır (Resim 13). Tanımlanan lenf nodlarından transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış ve antrakozis olarak raporlanmıştır. Hastanın takip Toraks BT'sinde parankimal nodüller ve mediastinal lenf nodları benzer görünümündedir. Literatürde Türkiye'den bir antrakozis olgusu mevcuttur (202).



Resim 13. Antrakozis tanısı alan hastada her iki akciğer parankiminde yer alan multipl milimetrik nodüllerin füzyon ve BT görüntüleri (üst sırada), sağ alt paratrakeal lenf nodunun füzyon ve BT görüntüleri (orta sırada), subkarinal lenf nodunun füzyon ve BT görüntüleri (alt sırada).

Chausse ve arkadaşları, RP operasyonu geçirmiş ve sonrasında biyokimyasal nüks saptanan prostat kanserli bir hastayı olgu sunumu şeklinde sunmuşlardır. Hastada MR görüntülemeye primer alanında şüpheli bir nüks lezyon saptanmış, F-18

Fluorocholine (FCH) PET/BT ile patolojik bulgu saptanamamıştır. Sonrasında hem Ga-68 PSMA PET/BT'de hem F-18 PSMA PET/BT'de mediastinal ve supraklavikular lenf nodları saptanmıştır. Hatta F-18 PSMA PET/BT ile ilave olarak aksiller lenf nodu da saptanmış ve histopatolojik olarak konfirme edilmiştir (252). Bizim çalışmamızda ise prostat karsinomu ve mesane Ca (düşük dereceli ürotelyal karsinom) tanıları olan, yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastada primer malignite alanında ve sağ alt paratrakeal, sağ hiler lenf nodlarında patolojik PSMA tutulumu saptanmıştır. Bu lenf nodlarının prostat kanseri metastazı olduğu histopatolojik olarak konfirme edilmiştir (Resim 14).



Resim 14. Yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hastada saptanan sağ alt paratrakeal lenf nodunun füzyon ve BT görüntüleri (üstte), sağ hiler lenf nodunun füzyon ve BT görüntüleri (altta).

8. SONUÇ:

Çalışmamızın sonuçlarına göre; yeni prostat kanseri tanısı alan hasta grubunda Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi, rutin evreleme tetkiklerine muhakkak ek katkı sağlamaktadır. Özellikle orta-yüksek risk grubundaki hasta popülasyonunda hastalığın evrenmesi amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılması gerekmektedir. Henüz tedavi almamış hastalarda evrelemenin yanısıra hastalığın tedavi planı ve prognozu hakkında da çok kıymetli avantajlar sağlamaktadır. Operasyon planı olan hastada cerrahinin yöntemi ve genişliği hakkında, RRT planı olan hastada primer alanın ve lokal bölgenin metabolik aktivitesi, RT alanının genişliği hakkında katkı sağlamaktadır. Ga-68 PSMA PET/BT, gerek kemik lezyonlarının anatomik ve metabolik olarak değerlendirilmesi, gerek lenf nodlarının ve yumuşak doku-visseral organların anatomik ve metabolik olarak değerlendirilmesi açısından avantajlı bir tetkiktir. Bu bağlamda, orta-yüksek risk grubundaki hastalarda evreleme amaçlı rutinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin kullanılması değerlendirme sürecine alınabilir.

Nüks şüphesi nedeniyle yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan hasta grubunda ise diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanamayan patolojileri saptayabilmiştir veya diğer görüntülemelerde şüphede kalınan bulguların kesinleştirilmesinde nihai karar verilen tetkik sıfatına ulaşmıştır.

Ga-68 PSMA PET/BT'de saptanan bulgular ve SUVmax değerleri, hastaların Gleason skoru, Gleason Grade'i, PSA, PSA hızı, LDH değerleri ile ilişkili olup, SUVmax değerlerinin de bu belirleyiciler gibi prognostik faktör olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Tedavi alan hastalarda alınan tedavinin ne ölçüde etkili olduğunun değerlendirilebilmesi açısından da SUVmax değeri öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx GLOBOCAN, 2012.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html> 2013.
3. Pansky B. Review of Medical Embryology. 1982.
4. Bostwick DG, Cheng L. Urologic Surgical Pathology, 2th Edition. Elsevier. 382-9.
5. Donkol RH, Nammi AA. Sonography, Chapter 3: Prostate. 2012:45.
6. Dahl J, Greenson KJ. Histology for Pathologist (Stacey EM, ed) Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
7. Tanagho EA, Anatomy of the lower urinary tract. Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1992;1:40-69.
8. Tanagho EA, Anatomy of the genitourinary tract; Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995:1-16.
9. Kirby R, Montorsi F, Gontero P, Smith JA. Radical prostatectomy :From open to robotic.London:Informa: 2007: 1-11.
10. Drake R, Voglandula W, Mitchell A. Gray's Anatomy for Students. Churchill Livingstone (Eds.), New York; 2005:570-80.
11. Erkoçak A. Özel Histoloji. Ankara, Ankara Tıp Yayını; 1982:389-95.
12. Tortora G. Principles of Human Anatomy, Harper and Row Publishers, New York; 1986:628-34.
13. Standring S. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. Churchill Livingstone (Eds.), New York, 2005:570-82.
14. Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B Saunders Co, 1993.
15. Kirby RS. Anatomy and embriology. In: Kirby RS, ed. An atlas of prostatic diseases, 3rd edn. London: Parthenon: 2013: 13.
16. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. J Urol 1972;107:1008-1016.

17. Coffey D; The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; Campbell's Urology Ed. 6, Philadelphia, W B Saunders Co, 1992; 1:221-26.
18. Mc Neal JE: Normal anatomy of the prostate gland. axial and sagittal planes presented in TRUS of the prostate : A practical course of urologist. Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo alto California, January, 1985.
19. <http://histology.medicine.umich.edu/sites/default/files/slide281orientation.jpg>.
20. Baydınc C: Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Güneş kitapevi Ltd Şti, Ankara 1998.
21. http://www.deltagen.com/target/histologyatlas/atlas_files/male_rep/prostate_gland_4X.jpg.
22. Balbay M.D : Prostat. Güneş Kitapevi, Ankara 2008:1-4.
23. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU, TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ, http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR_uzun.pdf 2017.
24. Jemal A, Cancer statistics, Cancer Journal for Clinicians, 2005;55:10-30.
25. Wingo PA, Cancer Statistics, Cancer Journal for Clinicians, 1995;45:127-8.
26. Sakr WA, The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol, 1993;150:379-85.
27. Dall'era MA, Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2012;62:976-83.
28. Gulati R, What if i don't treat my PSA-detected prostate cancer? Answers from three natural history models. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011;20:740-50.
29. Klassen AC, Platz EA, What can geography tell us about prostate cancer? Am J Prev Med, 2006;30:7-15.
30. Marugame T, Mizuno S, Comparison of prostate cancer mortality in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO mortality database (1960-2000). Jpn J Clin Oncol, 2005;35:690-1.
31. Merrill RM, Role of transurethral resection of the prostate in population-based prostate cancer incidence rates. Am J Epidemiol, 1999;150:848-60.
32. American Cancer Society, Cancer facts & figures, The Society: Atlanta, GA.5.
33. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM: Incidence in İzmir in 1993-94: First results from İzmir cancer registry. European Journal Of Cancer 2001;37:83-92.

34. Sultan E, Zorlu F, Incidence and Epidemiological Features of Cancers of the Genitourinary Tract in Izmir between 1993-2002, *Asian Pacific J Cancer Prev*;10:491-6.
35. Pienta KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*, 1993; 118:793-803.
36. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001*, Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2004.
37. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004;22:300-6.
38. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, Merrill RM, et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1033-9.
39. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK, et al. Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 1997;158:1427-30.
40. Baquet CR, Horn JW, Gibbs T, Greenwald P: Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst*, 1991;83:551-7.
41. Rodriguez C, Calle EE, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. *Epidemiology* 1997;8: 653-7.
42. McCahy PJ, Harris CA, et al. Breast and prostate cancer in the relatives of men with prostate cancer. *Br J Urol*. 1996;78:552-6.
43. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science*, 1996;274:1371-4.
44. Granberg H, Xu J, Smith JR, et al: Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer Res*, 1997;57:4707-9.
45. Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. *Endocrinology* 1988;122:552.
46. Noble R. The development of prostatic adenocarcinoma in NB rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1977;37:1929.
47. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293.

48. Guess HA, Friedman GD, Sadler MC, et al: 5 alpha-reductase activity and prostate cancer: A case-control study using stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:21.
49. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, et al: A prospective, population based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer Res* 1990;50:169.
50. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Thirteen edition. McGraw Hill,1994:2006-17.
51. Prehn RT: On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 1999;59:4161.
52. Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ: Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr* 1988;118:908.
53. Wang Y, Corr JG, Thaler HT: Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1456.
54. Hamalainen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P: Diet and serum sex hormones in healthy men. *J Steroid Biochem* 1984;20:459.
55. Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L: Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979;39:5101.
56. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Contro1* 1998;9:559-66.
57. Salonen JT, Salonen R, Lappetelainen R. Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: matched case-control analysis of prospective data. *Br. Med. J (Clin Res Ed)* 1985;290:417-20.
58. Hickey K, Do KA, Green A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol. Rev.* 2001;23:115-25.
59. Viljoen TC, Aswegen CH, Plessis DJ. Influence of acetylsalicylic acid and metabolites on DU-145 prostatic cancer cell proliferation. *Oncology* 1995;52:465-9.
60. Hussain T, Grupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett.*2003;191:125-35.
61. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging *J Urol.*1974;111:58-64.

62. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
63. Bailar JC III, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation—preliminary report. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:129-36.
64. Gleason DF. Histological grading and staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M, ed. *Urological Pathology: The Prostate* Philadelphia: Lea and Feibiger; 1977:171.
65. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992;23:273–9.
66. Epstein JI, Allsbrook WCJr, Amin MA. The 2005 International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29 (9): 1228-42.
67. Qian J, Wollan P, Bostwick DG: The extent and multicentricity of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 1997;28:143-8.
68. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KC. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol*. 1997;158: 12-22.
69. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ. High grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005;65 (3):538-42.
70. Herawi M, Kahene H, Cavallo C. Risk of prostate cancer on first rebiopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol*. 2006;175 (1):16-17.
71. Delatour NL, Mai KT. Positive predictive value of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in initial core needle biopsies of prostate adenocarcinoma. a study with complete sampling of hemiprostates with corresponding negative biopsy findings. *Urology*. 2008;72(3):623-7.
72. Gallo F, Chiano L. Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology*. 2008; 72(3):628-32.
73. Barnes RW. Carcinoma of the prostate: a comparative study of modes of treatment. *J Urol* 1940;44: 169-76.
74. Brawn PN, Johnson EH, Speights VO: Incidence, racial differences and prognostic significance of prostate carcinomas diagnosed with obstructive symptoms. *Cancer*, 1994;74: 1607-11.

75. Stormont TJ, Farrow GW, Myers RP: Clinical stage B or T1c prostate cancer: nonpalpable disease identified by elevated serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 1993;41: 3-8.
76. Venable DD, Hastings D, Misra RP. Unusual metastatic patterns of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1983;130:980-5.
77. De la Montie SM, Mocre GW, Hutchins GM: Metastatic behaviour of prostate cancer. *Cancer*, 1986;58: 985-93.
78. Dodds PR, Craide VJ, Lytton BL. The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *J Urol* 1981;126:753-5.
79. Clarke NW, McClure J, George NJ: Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol*, 1991;68: 74-8.
80. Brawer MK. The diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer* 1993;71;899-905.
81. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-52.
82. Pollen JJ, Dreilinger A: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology*, 1984;23:303.
83. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil.*, 1970;22:573.
84. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.*, 1979;17: 159.
85. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP et al: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.*, 1980;40:2428.
86. Partin AW, Oesterling JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: update. *J Urol*,1994;152: 1358.
87. Riegman PH, Vliestra RJ, Van Der Koput J: Characterization of the PSA gene. *Biochem Biophys Res Commun*,1989; 159: 95-102.
88. Lundwall A, Lilja H: Molecular cloning of human PSA cDNA. *FEBS Lett* 1987;214:317-22.
89. Schaller J, Akiyama K, Tsuda R: Isolation, characterization and aminoacid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur J Biochem* 1987;170:111-20.
90. Schedlich LJ, Bennets BH, Morrsi BJ: Primary structure of a human kallikrein gene. 1987; 6: 429-37.

91. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB: Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80: 281-5.
92. McGee RS, Herr JC: Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate specific antigen (or P-30). *Biol Reprod* 1988;39:499-510.
93. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, et al: Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology*,1995; 45:729.
94. Lilja H: Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostatespecific antigen. *World J Urol*, 1993;11: 188.
95. Diamandis EP, Yu H: Nonprostatic sources of prostatespecific antigen. *Urol Clin N Amer*, 1997;24: 275.
96. Lilja H, Christensson A, Dahlh U: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha I-antichymotrypsin. *Clin Chem*, 1991;37: 1618.
97. Williams PB, Eastham JE, Culkin DJ: Influence of hepatic function on serum levels of PSA. *J Urol*, 1997;158: 1867-69.
98. Arif HA, Eliot S, Johnny BR: Prostate specific antigen is metabolized in the liver. *J Urol*, 1996;155: 1332-5.
99. Pruthi RS: The dynamics of prostate specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 2000;86: 652-8.
100. Bjork T, Abrahamsson PA, Lilja A. Rates of clearance of free and complexed forms of PSA in serum after radical prostatectomy and transurethral microwave therapy. *J Urol* 1995;153: 295.
101. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *J.A.M.A.*, 1994;271: 368.
102. Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, Papsidero LD, et al.: Use of human prostate-specific antigen in monitoring of prostate cancer. *Cancer Res*, 1981;41: 3874.
103. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE.: Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: early detection strategies. *Urology*, 1995;46: 125.
104. Brawer MK, Benson MC, Djavan B, Lilja H, et al: Prostate serum markers. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer*. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd., 1999.

105. Powell CS, Fielding AM, Rosser K, Ames AC, et al.: Prostate specific antigen—a screening test for prostatic cancer? *Br J Urol*, 1989;64: 504.
106. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, et al.: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 1991;324: 1156 .
107. Babaian RJ, Camps JL.: The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer*, 1991;68: 2060.
108. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, et al.: Serum prostate specific antigen as prescreening test for prostate cancer. *J Urol*, part 2, 1992;147: 846.
109. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*, 1990;143: 1146.
110. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW.: Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol*, 1999;162:293.
111. Stenman UH.: Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Br J Urol*, suppl., 1997;79: 53.
112. Nakamura RM, Abrahamsson PA, Chopin D, Elgamal AA, et al: Progress in standardization and quality assessment of free PSA (Prostate Specific Antigen), total PSA, and complexed PSA immunoassays. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer*. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd., 1999.
113. Semjonow A, De Angeles G, Oberpenning F, Schmidt HP, et al.: The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU Int*, 2000;86: 590.
114. Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA.: Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol*, 1995;153: 111.
115. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, et al.: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*, 1995;154: 407.
116. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, et al.: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol*, 1997;157: 1301.
117. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M: Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentrations. *Urology* 1996;47:511-6.
118. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ.: Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. *Urology* 1997;50: 239-43.

119. Dalton DL.: Elevated serum prostate specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989;33: 465.
120. Semjonow A, Roth S, Hamm M, Rathert P.: RE: nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and ekstrakorporeal cardiopulmonary by-pass. *J Urol* 1995;155: 295.
121. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE.: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol*, 1992;148:83-6.
122. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate specific antigen. *Urol Int* 1994;53: 186-90.
123. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.: Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology* 1993;42:276-82.
124. Barut M. Transrektal Ultrasonografiyle prostat biyopsisi ve ağrı kontrolünde intravenöz kontramal ile periprostatik sinir blokajı karşılaştırması. *Türkiye Klinikleri* 2007;44:57-61.
125. Jianchao Z, Bauer JJ, Sofer A, Xiaohu Y, et al. Distribution of prostate cancer for optimized biopsy protocols. *BJU* 2000; 19: 287-96.
126. Lee G, Atar K, Laniado M, Karim O. Safety and detailed patterns of morbidity of transrectal ultrasound guided needle biopsy of prostate in a urologist-led unit. *International Urology and Nephrology* 2006; 38: 281-5.
127. O'connell MJO, Smith CS, Fitzpatric PE, Keane CO. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate gland: Value of 12 versus 6 cores. Springer-Verlag New York Abdominal imaging 2004; 29: 132-6.
128. Heijmink SWTPJ, Moerkerk VH, Kiemeney LALM, Witjes JA, et al. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasoundguided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol* 2006; 16: 927-38.
129. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL, Hall MC. Transrectal ultrasound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2001; 8: 141-50.
130. Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A, Currilin E, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *European urology*. 2006;49(5):820-6.
131. Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am*. 1975;2(1):105-24.

132. Brierley, A., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2016.
133. Bostwick DG. Staging prostate cancer 1997. Current methods and limitations. *Eur Urol* 1997;32:2-14.
134. Avrupa Üroloji Derneği web sayfası, Onkolojik Guidelinelar, Prostat, erişim:http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#4_3. 2017.
135. Chou R, LeFevre ML. Prostate Cancer screening-the evidence, the recommendations and the clinical implications. *JAMA*. 2011;306(24):2721-2.
136. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Prostat Kanseri Klinik Protokolü.Erişim: http://hta.gov.tr/pdf/prostat_ca_20_09_1.pdf 2017.
137. Welty, C.J. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 288.
138. Thomsen FB. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*, 2014;109: 830.
139. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2015;25: 232.
140. Johansson JE. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet*, 1989. 1: 799.
141. Jonsson E. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*, 2006;40: 265.
142. Bill-Axelson A. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014;370: 932.
143. Walz J. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2007;25: 3576.
144. Bianco FJ. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*, 2005;66: 83.
145. Yaxley JW. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016;388: 1057.
146. Allan C. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int*, 2016;96: 373.

147. Briganti A. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012;61: 480.
148. Hinev AI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*, 2014;92: 300.
149. Gontero P. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2005;8: 133.
150. Sokoloff MH. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*, 2001;28: 535.
151. Kumar S. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD006019.
152. Ling CC. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol*, 2006;78: 119.
153. Heemsbergen WD. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol*, 2014;110: 104.
154. Davis BJ. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2012;11: 6.
155. Hauswald H. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016;94: 667.
156. Han KR. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int*, 2004;93: 14.
157. Aus, G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol*, 2006;50: 927.
158. Toussi A. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol*, 2016;195: 1754.
159. Roach M, 3rd, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65: 965-74.
160. Trock BJ. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*, 2008;299: 2760.

161. Zumsteg ZS. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol*, 2015;67: 1009.
162. Pagliarulo, V. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012;61: 11.
163. Botrel TE. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*, 2014;14: 9.
164. Schmitt, B. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: Cd001526.
165. Tsushima T. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int*, 2001;66: 135.
166. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2010;57: 49.
167. Bahl A. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*, 2013;24: 2402.
168. Sternberg CN. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol*, 2014;25: 429.
169. De Bono JS. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011;364: 1995.
170. Fizazi K. 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. *Lancet Oncol*, 2012;13: 983.
171. Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010;363: 411.
172. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013;369: 213.
173. Von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, et al. Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017.
174. Rahbar K, Bogeman M, Yordanova A, Eveslage M, et al. Delayed response after repeated (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic

castration resistant prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(2):243-6.

175. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M, et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(1):12-9.

176. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K, et al. PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(Suppl 3):97-104.

177. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(1):85-90.

178. Saad F, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002;94: 1458.

179. Barinka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(6):856-70.

180. Schulke N, Varlamova OA, Donovan GP, Ma D, et al. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(22):12590-5.

181. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*. 1998;82(11):2256-61.

182. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1997;3(1):81-5.

183. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *Journal of cellular biochemistry*. 2004;91(3):528-39.

184. Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1999;5(10):2674-81.

185. Chang SS, Gaudin PB, Reuter VE, O'Keefe DS, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen: Much More Than a Prostate Cancer Marker. *Molecular urology*. 1999;3(3):313-20.
186. Beheshti M, Rezaee A, Langsteger W. 68Ga-PSMA-HBED Uptake on Cervicothoracic (Stellate) Ganglia, a Common Pitfall on PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(3):195-6.
187. Krohn T, Verburg FA, Pufe T, Neuhuber W, et al. [(68)Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(2):210-4.
188. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, et al. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer research*. 1999;59(13):3192-8.
189. Rauscher I, Maurer T, Steiger K, Schwaiger M, et al. Image of the Month: Multifocal 68Ga Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Uptake in the Skeleton in a Man With Both Prostate Cancer and Multiple Myeloma. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(7):547-8.
190. Merrild EH, Baerentzen S, Bouchelouche K, Buus S. Vertebral Myeloma Mimicking Prostatic Carcinoma Metastasis in 68Ga-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(10):790-2.
191. Sasikumar A, Joy A, Pillai MRA, Alex TM, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in Osteosarcoma in Fibrous Dysplasia. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(6):446-7.
192. Lutje S, Gomez B, Cohnen J, Umutlu L, et al. Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(1):20-5.
193. Taywade SK, Damle NA, Bal C. PSMA Expression in Papillary Thyroid Carcinoma: Opening a New Horizon in Management of Thyroid Cancer? *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(5):e263-5.
194. Alipour R, Gupta S, Trethewey S. 68Ga-PSMA Uptake in Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma With Skeletal Metastases. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(10):e452-3.
195. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, Pillai MR, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in primary hepatocellular carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(4):795-6.
196. Nomura N, Pastorino S, Jiang P, Lambert G, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer cell international*. 2014;14(1):26.

197. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Metastatic renal cell carcinoma neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen. *Urology*. 2001;57(4):801-5.
198. Huang YT, Fong W, Thomas P. Rectal Carcinoma on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(3):e167-8.
199. Kanthan GL, Coyle L, Kneebone A, Schembri GP, et al. Follicular Lymphoma Showing Avid Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(6):500-1.
200. Ardies PJ, Gykiere P, Goethals L, De Mey J, et al. PSMA Uptake in Mediastinal Sarcoidosis. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(4):303-5.
201. Dias AH, Holm Vendelbo M, Bouchelouche K. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(3):e175-6.
202. Elri T, Aras M, Salihoglu YS, Erdemir RU, et al. A potential pitfall in the use of (68)Ga-PSMA PET/CT: Anthracosis. *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*. 2017;36(1):65-6.
203. Jochumsen MR, Bouchelouche K. Intense 68Ga-PSMA Uptake in Diverticulum of the Sigmoid Colon. *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(2):110-1.
204. Kanthan GL, Hsiao E, Kneebone A, Eade T, et al. Desmoid Tumor Showing Intense Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(6):508-9.
205. Wang W, Tavora F, Sharma R, Eisenberger M, et al. PSMA expression in Schwannoma: a potential clinical mimicker of metastatic prostate carcinoma. *Urologic oncology*. 2009;27(5):525-8.
206. Kanthan GL, Drummond J, Schembri GP, Iazard MA, et al. Follicular Thyroid Adenoma Showing Avid Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(4):331-2.
207. Chan M, Hsiao E. Subacute Cortical Infarct Showing Uptake on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(2):110-1.
208. Artigas C, Alexiou J, Garcia C, Wimana Z, et al. Paget bone disease demonstrated on (68)Ga-PSMA ligand PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(1):195-6.
209. Bourgeois S, Gykiere P, Goethals L, Everaert H, et al. Aspecific Uptake of 68GA-PSMA in Paget Disease of the Bone. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(11):877-8.

210. Derlin T, Weiberg D, Sohns JM. Multitracer Molecular Imaging of Paget Disease Targeting Bone Remodeling, Fatty Acid Metabolism, and PSMA Expression on PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(12):991-2.
211. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, Pillai MR, et al. 68Ga-PSMA PET/CT False-Positive Tracer Uptake in Paget Disease. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(10):e454-5.
212. Blazak JK, Thomas P. Paget Disease: A Potential Pitfall in PSMA PET for Prostate Cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(9):699-700.
213. Jochumsen MR, Dias AH, Bouchelouche K. Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(1):38-40.
214. Gykiere P, Goethals L, Everaert H. Healing Sacral Fracture Masquerading as Metastatic Bone Disease on a 68Ga-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(7):e346-7.
215. Vamadevan S, Le K, Bui C, Mansberg R. Incidental PSMA Uptake in an Undisplaced Fracture of a Vertebral Body. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(6):465-6.
216. Artigas C, Otte FX, Lemort M, van Velthoven R, et al. Vertebral Hemangioma Mimicking Bone Metastasis in 68Ga-PSMA Ligand PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(5):368-70.
217. Probst S, Bladou F, Abikhzer G. Extraosseous Extension of Aggressive Vertebral Hemangioma as a Potential Pitfall on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(8):624-5.
218. Jochumsen MR, Vendelbo MH, Hoyer S, Bouchelouche K. Subcutaneous Lobular Capillary Hemangioma on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(4):e214-5.
219. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Hull WE, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate chemistry*. 2012;23(4):688-97.
220. Schafer M, Bauder-Wust U, Leotta K, Zoller F, et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI research*. 2012;2(1):23.
221. Eder M, Neels O, Muller M, Bauder-Wust U, et al. Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2014;7(7):779-96.
222. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody

J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(18):5182-91.

223. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(7):1280-92.

224. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(11):1697-705.

225. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(8):1169-76.

226. Weineisen M, Simecek J, Schottelius M, Schwaiger M, et al. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI research*. 2014;4(1):63.

227. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, et al. Initial Evaluation of [(18)F]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2015;17(4):565-74.

228. Chatalic KL, Heskamp S, Konijnenberg M, Molkenboer-Kuenen JD, et al. Towards Personalized Treatment of Prostate Cancer: PSMA I&T, a Promising Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Theranostic Agent. *Theranostics*. 2016;6(6):849-61.

229. Marchal C, Redondo M, Padilla M, Caballero J, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histology and histopathology*. 2004;19(3):715-8.

230. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(6):941-9.

231. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, et al. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathology oncology research : POR*. 2009;15(2):167-72.

232. Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Human pathology*. 2007;38(5):696-701.
233. Karan D, Kelly DL, Rizzino A, Lin MF, et al. Expression profile of differentially-regulated genes during progression of androgen-independent growth in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 2002;23(6):967-75.
234. Bailey J, Piert M. Performance of (68)Ga-PSMA PET/CT for Prostate Cancer Management at Initial Staging and Time of Biochemical Recurrence. *Current urology reports*. 2017;18(11):84.
235. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2018;8(1).
236. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2016;195(5):1436-43.
237. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, et al. (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *European urology*. 2016;70(4):553-7.
238. Obek C, Doganca T, Demirci E, Ocak M, et al. The accuracy of (68)Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(11):1806-12.
239. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(12):2114-21.
240. Van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU international*. 2016;117(5):732-9.
241. Dewes S, Schiller K, Sauter K, Eiber M, et al. Integration of (68)Ga-PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. *Radiation oncology (London, England)*. 2016;11:73.
242. Bluemel C, Linke F, Herrmann K, Simunovic I, et al. Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy. *EJNMMI research*. 2016;6(1):78.

243. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018;59(1):82-8.
244. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *The Journal of urology*. 1989;142(3):763-8.
245. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer*. 2007;109(1):13-24.
246. Beard C, Schultz D, Loffredo M, Cote K, et al. Perineural invasion associated with increased cancer-specific mortality after external beam radiation therapy for men with low- and intermediate-risk prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;66(2):403-7.
247. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003;97(8):1884-93.
248. Von Klot CJ, Merseburger AS, Boker A, Schmuck S, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging Predicting Intraprostatic Tumor Extent, Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion Prior to Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;51(4):314-22.
249. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(8):1284-94.
250. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, et al. Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(5):668-74.
251. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, et al. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between (99m)Tc-Bone-Scintigraphy and [(68)Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2017;10(3).
252. Chausse G, Niazi T, Abikhzer GS, Probst SM. Biopsy-Proven Diffuse Mediastinal Prostate Cancer Metastases Negative on 18F-Fluorocholine, Diagnosed on 68Ga-PSMA and 18F-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(10):801-2.