



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**PROSTAT KANSERİ OLAN HASTALARDA, İSKELET SİSTEMİ
METASTAZLARININ TARANMASINDA TÜM VÜCUT KEMİK
SİNTİGRAFİSİ VE GA-68 PSMA PET / BT BULGULARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUSTAFA YÜKSEKKAYA
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PROSTAT KANSERİ OLAN HASTALARDA, İSKELET SİSTEMİ
METASTAZLARININ TARANMASINDA TÜM VÜCUT KEMİK
SİNTİGRAFİSİ VE GA-68 PSMA PET / BT BULGULARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUSTAFA YÜKSEKKAYA
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NAZIM MUTLU
ETİK KURUL PROJE NO: KÜ GOKAEK 2018/31

2018

TEŞEKKÜR

Tezimin şekillenmesinde yol gösteren, tecrübesini ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nazım Mutlu'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. İhtisasım boyunca iyi bir hekim olmamda emeği geçen, her türlü teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini paylaşan, mesleki ve sosyal ufkumun gelişmesinde büyük payları olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Gökalp, Prof.Dr. Mustafa Melih Çulha, Prof. Dr. Özdal Dillioğlugil, Prof. Dr. Cüneyd Özkürkçügil, Doç. Dr. Levend Özkan, Yrd. Doç. Dr. Hasan Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Seyfettin Çiftçi, Yrd. Doç. Dr. Önder Kara'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bu çalışmamın şekillenmesinde katkı ve desteklerinden dolayı Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Serkan İşören'e teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistiksel analizinde emeğini ve desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Canan Baydemir'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Ali Kemal Uslubaş, Dr. Mehmet Esad Kösem, Dr. Efe Bosnalı, Dr. İbrahim Erkut Avcı, Dr. Naci Burak Çınar, ayrıca birlikte çalıştığım tüm hemşire ve klinik personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde emeğini ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme ve her zaman yanımda olan, bana sevgi ve desteği ile güç veren sevgili eşim Dr. Tuğba Yüksekaya'ya sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SEMBOLLER	iii
ŞEKİLLER, GRAFİKLER VE TABLOLAR DİZİNİ	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	30
BULGULAR	33
TARTIŞMA	46
SONUÇ	51
OLGULARDAN ÖRNEKLER	52
ÖZET	54
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	55
KAYNAKÇA	56

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

ADT: ANDROJEN BASKILAMA TEDAVİSİ

BT: BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

CI: GÜVEN ARALIĞI (CONFIDENCE INTERVAL)

EAU: AVRUPA ÜROLOJİ DERNEĞİ

EPE: EKSTRAPROSTATİK YAYILIM

GA-68 PSMA PET/BT: GALİUM 68 PROSTAT SPESİFİK MEMBRAN ANTİJEN POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ/ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

GA-PSMA-HBED-CC: 68 Galyum-N,N-bis (2 hidroksi-5- (karboksietil) benzil) etilendiamin-N, N diasetik asid ile radyoaktif işaretli PROSTAT SPESİFİK MEMBRAN ANTİJEN LİGAND (Glu-NH-CO-NH-Lys)

HIFU: YÜKSEK YOĞUNLUKLU FOKUSLU ULTRASON

IMRT: YOĞUNLUĞU AYARLANMIŞ RADYOTERAPİ

ISUP: ULUSLARARASI ÜROLOJİK PATOLOJİ CEMİYETİ

KS: TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ

MRG: MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

mCRPC: METASTATİK KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİ

PET: POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ

PSA: PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN

PSMA: PROSTAT SPESİFİK MEMBRAN ANTİJEN

PRM: PARMAKLA REKTAL MUAYENE

RP: RADİKAL PROSTATEKTOMİ

RT: RADYOTERAPİ

SVI: SEMİNAL VEZİKÜL İNVAZYONU

SPECT: TEK FOTON EMİSYON BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

TRUS: TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ

Tc-MDP ^{99m}: TEKNESYUM ^{99m} METİLEN DİSFOSFONAT

ŞEKİLLER, GRAFİKLER ve TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Prostatik ve membranöz üretranın sagittal kesitsel görünümü	3
Şekil 2: A: Prostatın lateral, kesitsel ve transvers görünümü	4
Şekil 3: Prostatın histolojisi	6
Şekil 4: Gleason derecelendirme sistemi	9
Şekil 5: Kliniğimizde kullanılan 12 kadrant TRUS-biyopsi şeması	15
Grafik 1: Ga-68 PSMA PET/BT yapılan hastalarda metastaz oranları ve KS’de saptanan iskelet sistemi metastazı oranı	33
Grafik 2: Tedavi öncesi grupta Ga-68 PSMA PET/BT ile metastaz saptama oranları ve KS’nin iskelet sistemi metastazı saptama oranı	36
Grafik 3: tPSA<20 ng/ml ve \geq 20 ng/ml değerlerinde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT’nin iskelet sistemi metastazı saptama oranları	39
Grafik 4: Gleason skoru toplamı <8 ve \geq 8 olan gruplarda KS ve Ga-68 PSMA PET/BT’nin iskelet sistemi metastazı saptama oranları	40
Grafik 5: Küratif tedavi alan ve biyokimyasal nüks gelişen hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan tutulum oranları ve KS ile saptanan iskelet sistemi metastazı saptama oranı	41
Grafik 6: Küratif tedavi sonrasında biyokimyasal nüks gelişen hastalardaki KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptama oranları	43
Grafik 7: Gleason skoru toplam <8 ve \geq 8 olan grupta KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptama oranları	44
Tablo 1: Gleason skoru ve ISUP 2014 derecelendirmesi	11
Tablo 2: Tümör, lenf düğümü, metastaz sınıflandırması	11
Tablo 3: Görüntüleme yöntemlerinin kemik metastazlarını değerlendirmede hasta bazında sensitivite ve spesifiteleri	19
Tablo 4: Prostat kanseri evrelemesinde EAU 2017 kılavuzu önerileri	19
Tablo 5: Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri için EAU’ nun biyokimyasal nüks risk grupları	20
Tablo 6: Ga-68 PSMA PET/BT ve KS’ nin karşılaştırılması	34

	Sayfa
Tablo 7: KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet metastazı saptanan bölgelerin dağılımı	34
Tablo 8: KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptanan kemiklerin bölgelere göre dağılımı	35
Tablo 9: Hastaların Gleason Skoruna göre dağılımı	35
Tablo 10: Tedavi öncesinde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptanan bölgelerin dağılımı	37
Tablo 11: Tedavi öncesinde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi saptanan kemiklerin bölgelere göre dağılımı	37
Tablo 12: D' Amico risk grubuna göre hastaların dağılımı ve metastaz saptanan hasta sayıları	38
Tablo 13: Küratif tedavi sonrasında KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet metastazı saptanan bölgelerin dağılımı	42
Tablo 14: Küratif tedavi sonrasında KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet metastazı saptanan kemiklerin bölgelere göre dağılımı	42
Tablo 15: Biyokimyasal nüks olan hasta grubunda PSA değerleri ile Ga-68 PSMA PET/BT ve KS ile iskelet sistemi metastazı saptama oranları	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri ileri yaş erkek popülasyonunda en önemli sağlık problemlerinden biri olup günümüzde erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir. İki bin on iki yılında dünya çapında yaklaşık 1,1 milyon prostat kanseri teşhisi konmuştur ve bu oran kanser tanısı konulan hastaların %15'ini oluşturmaktadır⁴. Prostat kanseri riski her on yılda 1,7 kat artmaktadır ve 79 yaşın üstünde %59'lara kadar çıkmaktadır⁵.

Günümüzde prostat kanserinde tedavi öncesi evrelendirmede ve tedavi yanıtını değerlendirmede bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Kemik Sintigrafisi (KS) kullanılmaktadır. Son yıllarda BT ve MRG'de tespit edilen şüpheli kitle, lenf nodları veya uzak metastazların varlığı ile kemik sintigrafisinde izlenen şüpheli kemik lezyonlarının daha iyi değerlendirilebilmesi için, prostat kanseri hücrelerine yüksek afinitesi olan Ga-68 PSMA PET/BT kullanılmaktadır.

Ga-68 PSMA PET/BT kullanımını son yıllarda oldukça artmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT prostat kanserinde primer tümörün tespitinde, küratif tedavi almış hastalarda lokal ve uzak nüksün saptanmasında, uzak metastazların tespitinde umut verici gözükmektedir. Ga-68 PSMA PET/BT'nin başlangıçtaki evrelemeye katkısıyla ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Perera ve ark. yaptığı bir meta-analizde başlangıç evrelemede %40 oranında pozitiflik oranı bildirmişlerdir. Özellikle küratif tedavi alan ve sonrasında biyokimyasal nüks gelişen hastalarda düşük PSA değerlerinde bile lezyon saptayabilmesi en önemli avantajlarından. Yine aynı meta-analizde biyokimyasal nüks gelişen hastalarda PSA 0,2-1 ng/ml ve 1-2 ng/ml değerlerinde sırasıyla %58 ve %76 lezyon saptama oranı bildirmişlerdir⁶.

Teknesyum 99m işaretli fosfonatlar ile KS, özellikle osteoblastik aktiviteye sahip metastazların hakim olduğu tümör varlığında kemik metastazlarının saptanması için yüksek duyarlılık gösteren, uzun zamandan beri kullanılan, maliyet açısından ekonomik ve yaygın olarak yapılan bir incelemedir⁷. Metastatik lezyonlar henüz kemik iliğinde iken kortekse ulaşmadan pozitif olmaz. Bu nedenle kortekse ulaşmamış bazı kemik iliği metastazları KS'de saptanamaz. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2017 kılavuzu, risk grubu sınıflandırmasında orta veya yüksek risk grubunda bulunan veya iskelet sistemi semptomu olan hastalara iskelet metastazı taraması için KS yapılmasını önermektedir. Yine küratif tedavi sonrası biyokimyasal

nüks gelişen veya iskelet sistemi semptomu olan hastalarda da iskelet metastazı taraması için KS önerilmektedir.

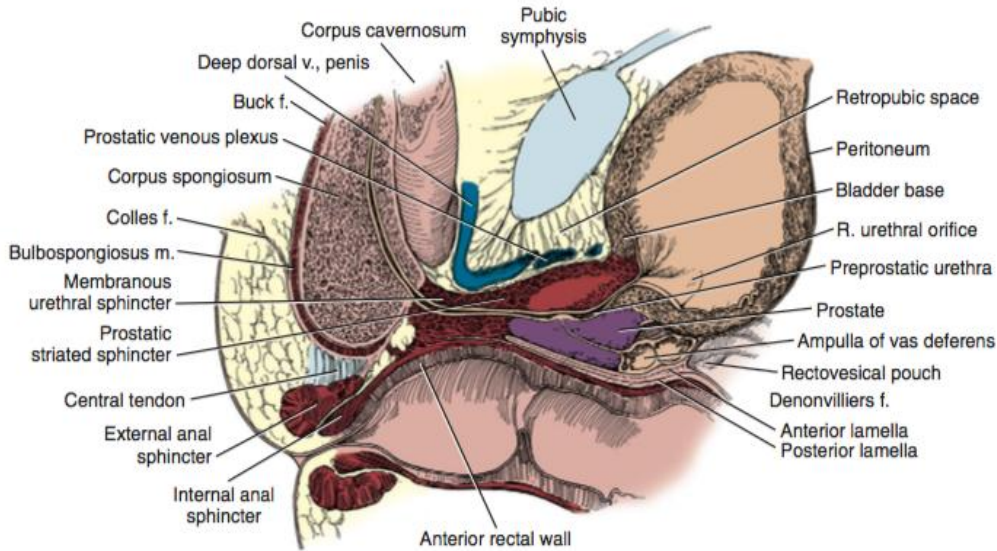
Bu tezin amacı histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı konulmuş, tedavi öncesi evreleme sırasında veya küratif tedavi sonrasında biyokimyasal nüks gelişen ve nüksü takip eden 3 ay içinde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT çekilmiş hastaların iskelet sistemi bulgularının karşılaştırılıp üroloji pratiğinde bu iki testin kullanım alanlarını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

Normal erişkinde prostat yaklaşık 18-20 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığında, içinden 2,5 cm uzunluğunda posterior üretranın geçtiği fibromusküler ve glandüler yapıda bir organdır. Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Üstte mesane, arka üstte vaz deferens ve seminal veziküllerle, arkada rektumla komşu olup, önden puboprostatik bağlar ve tabanda ürogenital diyaframla desteklenir. Kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Posterior ve lateralde bu kapsülün ortalama kalınlığı 0,5 mm olup düz kasın mikroskopik bantları kapsülün posterior yüzünden Denovilliers fasyası ile birleşmek üzere uzanırlar. Kapsül apekte devamlılık göstermez. Prostat bezi arka yüzde Douglas çıkmasının serozal kalıntıları olan ürogenital diyaframa kadar uzanan Denonvilliers fasyasının iki katmanıyla rektumdan ayrılır. Prostata arka yüzünden giren ejakulatör kanallar verumontanum içinden eğimli geçerek posterior üretraya çizgili eksternal üriner sfinkterin hemen proksimalinde boşalır⁸.



Şekil 1: Prostatik ve membranöz üretranın sagittal kesitsel görünümü⁹

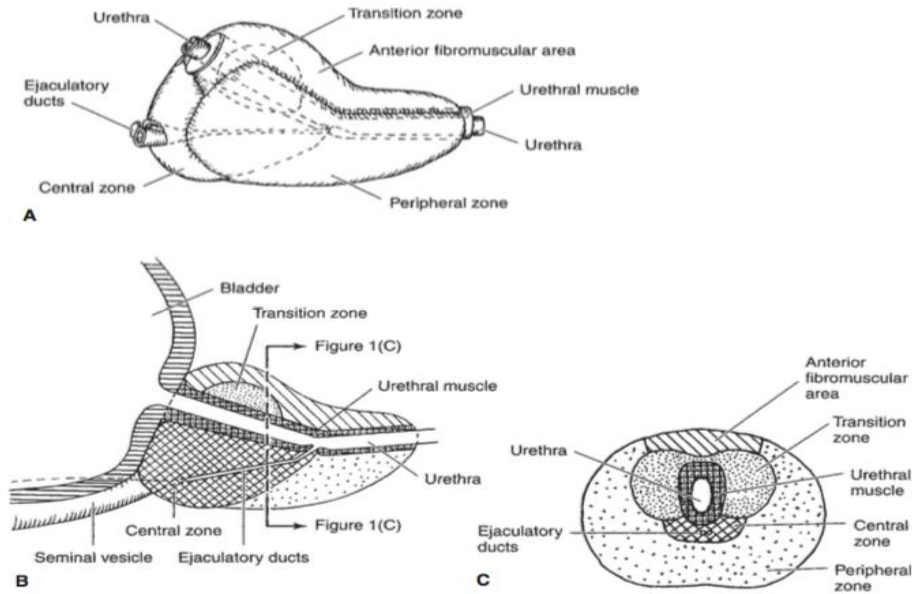
Lowsley'in 1912 de yaptığı ilk mikroskopik anatomik sınıflamaya göre prostat anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olmak üzere beş lobdan ibarettir.

Günümüzde kullanılan Mc Neil' in 1968'de yaptığı mikroskopik anatomik sınıflandırmada glandüler kısım santral zon, periferik zon, transizyonel zon olmak üzere 3 kısma, glanduler olmayan kısım ise fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere ikiye ayrılır¹⁰.

Prostatın %70'ini oluşturan periferik zon, prostatın posterior, lateral ve apikal kısımlarını oluşturur. %25'ini oluşturan santral zon prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır. %5'ini oluşturan transizyonel zon ise proksimal ve distal prostatic üretranın birleşim yerinde ve üretranın hemen çevresinde yer alır. Periferik ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler doku ile ayrılır¹¹.

Glandüler yapı içermeyen ve retrograde ejakulasyonu önlemekle görevli olan ve proksimal prostatic üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteri preprostatik sfinkterdir¹¹. Anterior fibromüsküler stroma prostatın %30'unu oluşturur, glandüler yapı içermemekle birlikte fibröz ve müsküler dokulardan oluşur. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplamakla birlikte, posterior ve laterale doğru uzanım gösterir ve detrusor kasından köken alır¹¹.

Prostattaki zonların kanserden etkilenme oranları farklıdır. İyi huylu prostat büyümesi transizyonel zondan kaynaklanırken, gelişen karsinomların %60-70'i periferik zondan, %10-20'si transizyonel zondan ve %5-10'u da santral zondan kaynaklanır¹⁰.



Şekil 2: A: Prostatın lateral görünümü B: Lateral görünümün kesitsel görünümü C: B kesitinin transvers görünümü¹⁰.

Prostatın esas beslenmesi internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterler yoluyla. Inferior vezikal arterler üretral, kapsüler ve diğer küçük dallara ayrılarak beslenmeyi sağlarlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir¹².

Prostatın venöz drenajı ise derin dorsal penis veni ve internal iliak (hipogastrik) venlerle bağlantıları olan periprostatik pleksusa olur¹².

Primer lenfatik drenaj obturator ve internal iliak lenf nodlarıdır. Ayrıca daha az olmak üzere eksternal iliak ve presakral lenf nodlarına da lenf drenajı vardır¹².

Prostat bezinin otonomik (sempatik-parasempatik) innervasyonu pelvik pleksustan gelen kavernoöz sinirler aracılığı ile olur¹².

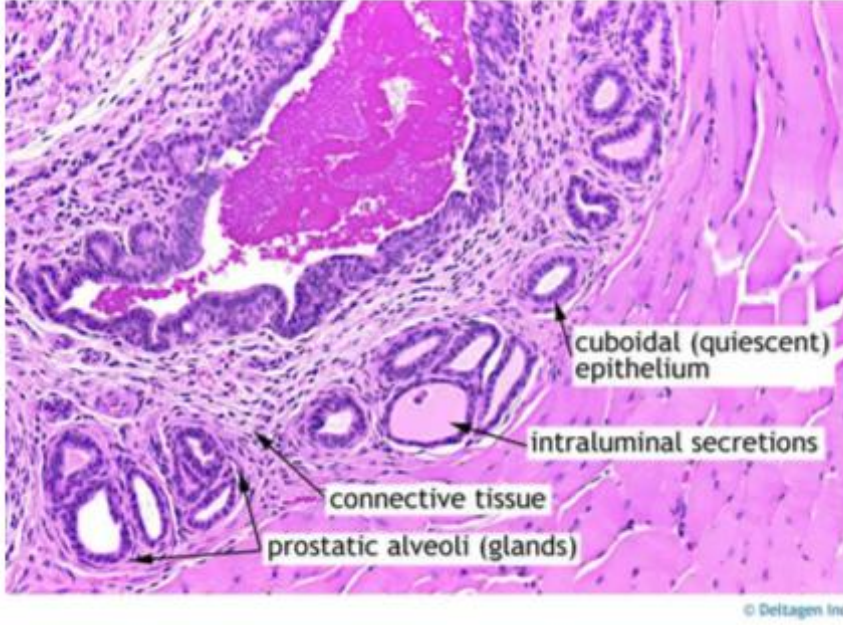
2.2. EMBRİYOLOJİ

Prostat bezi gelişimi, 8-12. haftalarda insan koryonik gonadotropinin uyarımı sonucu salgılanan testosteron tarafından sağlanır. Prostat epiteli üretral tomurcuğun endodermal epitelinden köken alırken çevre mezenşim prostat stroma ve kas kısmını oluşturur. Prostat bezi doğum anında küçük olup puberteye kadar adeta bir dinlenme safhasındadır. Puberteyle birlikte büyümeye başlar¹³.

2.3. HİSTOLOJİ

Prostat, dairesel düz kas lifleri ve üretrayı çevreleyen kollajen dokudan ibaret ince fibröz bir kapsülle sarılıdır. Bu tabakanın altında prostatik stroma bulunur. İçinde 30-50 adet tubuloalveoler bez, bağ dokusu, elastik doku ve düz kas lifleri bulunur. Bezler ekskretuar kanallar aracılığıyla verumontanumun yanından prostatik üretraya açılır¹⁴.

Tübuloalveoler bezlerin lümeninde prostat salgılarının yoğunlaşp kireçlenmesiyle oluşan *corpora amilacea* adı verilen prostat taşları bulunur. Boyalı kesitlerde, prostat bezi son kısımlarında asidofilik ve granül benzeri topluluklar olarak gözlenirler¹⁵.



Şekil 3: Prostatın histolojisi: Bağ doku, elastik doku ve düz kas karışımı içine gömülü epitelyal bezler¹⁶.

2.4. FİZYOLOJİ

Prostat bezi erkeklerde en büyük yardımcı seks bezidir. Kapsülü bol miktarda düz kas içerir ve fibroelastik bağ dokusu yapısındadır. Kapsülden içeri giren septumlar lobları oluşturur. Stromal doku düz kas lifi içeren elastik bağ dokudan ibarettir ve glandların etrafını sararak periferde kapsül ile devam eder. Kasların kasılmasıyla ejakulasyon esnasında prostat salgısının atılımı sağlanır¹⁵.

Prostat sıvısı ince, alkalın pH'sı olan ve süt görünümlü bir sıvıdır. Kadınlarda vajen salgısı asidik olduğundan spermilerin genital traktta canlı kalabilmesi için bu alkali özellik gereklidir¹³.

Prostat sıvısı semenin %30'unu oluşturur. Bu sıvı içinde sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipid, prostoglandin, prostat spesifik antijen, seminal plazmin, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, pıhtılaşma sağlayıcı enzim ve plazminojen maddeleri bulunur. Ejakulasyondan hemen sonra semenin pıhtılaşması vajene tutunmayı sağlarken, ejakulasyondan 15-30 dakika sonra profibrinolizin fibrinolizine dönüşerek pıhtıyı eritir. Bu işleme likefaksiyon denir¹³.

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5-alfa-redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar¹⁷.

Prostat glandüler ve stromal doku içerir. Genç erkeklerde bu oran 2:1'dir (stromal:glandüler). Fakat bu durum yaşla ve doku büyümesi paterni ile değişir. Fibromüsküler stromanın yoğunlaşması kapsülü oluşturur ve bu kapsül apikal üretra ve ejakulatuar kanalların giriş noktası hariç tüm bezi sarar. Kapsül genel olarak 5 mm kalınlığındadır ve lateralde daha incedir. Stroma düz kas, elastin ve kollajenden oluşur¹⁸.

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri erkeklerde en sık saptanan ikinci kanserdir. 2012 yılında dünya çapında yaklaşık 1,1 milyon prostat kanseri teşhisi konmuştur ve bu oran kanser tanısı konulan hastaların %15'ini oluşturmaktadır⁴. Otopside saptanan kanser oranı tüm dünyada yaklaşık olarak aynıdır¹⁹. Otopsi çalışmalarında 30 yaşın altında hastalarda %5 oranında görülmüştür. Her on yılda risk 1,7 kat artmaktadır ve 79 yaşın üstünde %59'lara kadar çıkmaktadır⁵. Ülkemizde sağlık bakanlığının 2009'da yayınladığı verilere göre ülkemizde her yıl 97 bin erkek kansere yakalanmaktadır ve prostat kanseri bu sayının %33,8'ini oluşturmaktadır²⁰.

Prostat kanseri insidansı bölgeler arasında farklılık göstermektedir. En sık ABD/İsveç'te 100.000'de 200 civarında görülmektedir. En düşük insidans ise doğu ve güney Asyalılarda görülmektedir (10,5-4,5/100.000)⁴.

2.6. ETİYOLOJİ

2.6.1. Aile öyküsü ve Genetik:

Kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar prostat kanserinde hem ailesel hem de genetik faktörlerin olduğunu ortaya koymaktadır. Zeegers ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizin sonuçları, etkilenen aile üyelerinin sayısı, yakınlık derecesi ve etkilendikleri yaş arttıkça riskin de arttığını göstermiştir²¹.

HOX B13 ve BRCA 1-2 gen mutasyonları da artmış prostat kanseri riskiyle ilişkili bulunmuştur^{22,23}.

2.6.2. Risk faktörleri:

Yaşla birlikte prostat kanseri riski artmaktadır. Hastanın yaşadığı çevrenin de riskle ilişkisi gösterilmiştir. Örneğin Japonyadan Amerikaya taşınan birinde de risk artmaktadır²⁴. Aşırı alkol alımı²⁵, yüksek protein alımı, IGF-1 seviyelerinin yüksek olması²⁶, D vitamini seviyesinin normalden düşük veya yüksek olması²⁷, geçirilmiş enfeksiyonlar artmış riskle ilişkilendirilmiştir²⁸.

Selenyum, Vitamin E, likopen alınması prostat kanseri riskini azaltmamaktadır²⁷. Ayrıca hipogonadal erkek hastada verilen testesteron replasman tedavisi²⁹ ve vazektomi yapılması³⁰ da prostat kanseri riskini artırmamaktadır. Obezite ile ilgili tartışmalar olsa da düşük dereceli kanser riskinin azalmış olduğunu, ancak yüksek dereceli kanser riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar vardır³¹. Kolesterol seviyelerinin riski artırdığına dair anlamlı kanıt bulunamamıştır³². Hastanın sigara öyküsü olması prostat kanserinden dolayı artmış ölüm riskiyle ilişkili bulunmuştur³³.

2.7. HİSTOPATOLOJİ:

Gleason derecelendirme sistemi dünyada en çok kullanılan sistemdir³⁴. Prostat kanseri için en güçlü prognostik faktörlerden biridir. Mikroskop altında düşük büyütmede glandüler yapının görünümüne göre sınıflandırılır. Patolojik derecelendirmede en fazla görülen kanser kalıbına primer ve ikinci görülene sekonder derece denir. Derecelendirme 1-5 aralığında yapılır.

2.7.1. 2005 Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Modifiye Gleason Sistemi

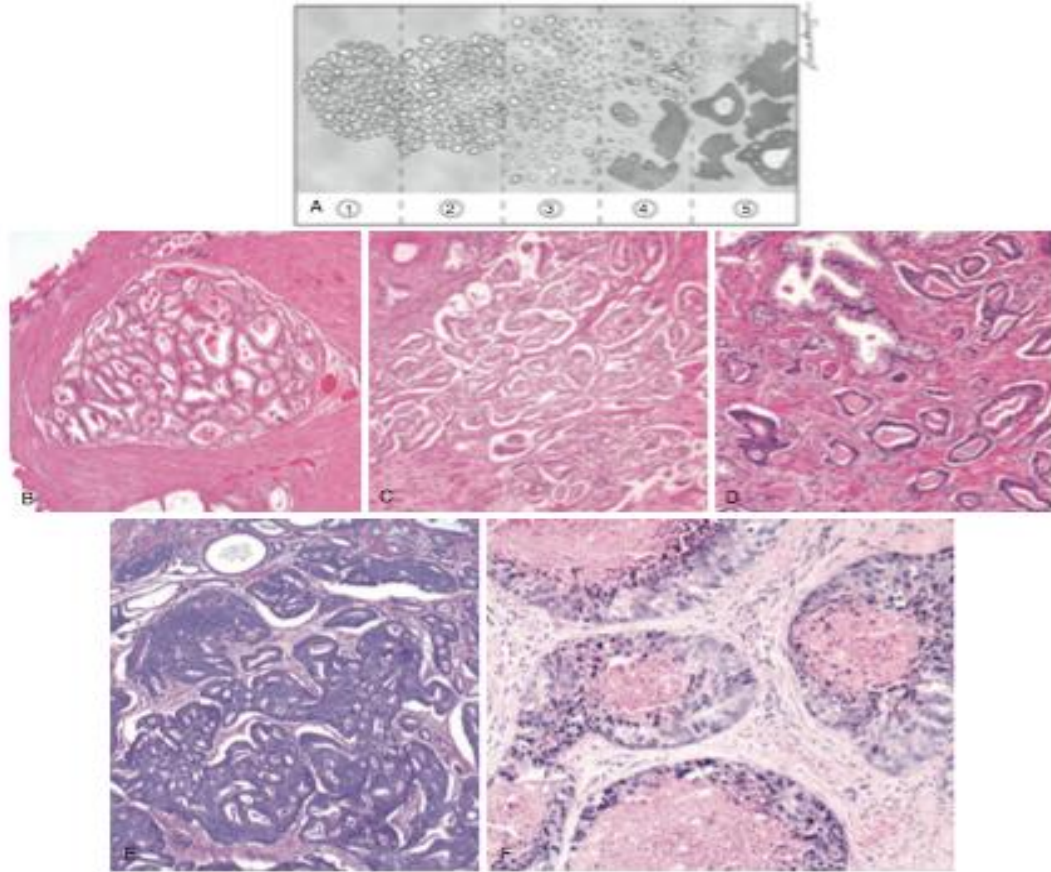
Patern 1: Sınıra yakın dizilmiş ama ayrı nodüller; birbirine benzer, yuvarlak, orta büyüklükteki bez yapılar (patern 3 ten daha büyük bezler)

Patern 2: Patern 1'e benzer, hafif sınırlı, tümör nodülü sınırında minimal infiltrasyon. Bezler daha gevşek yapıda ve çoğu patern 1'deki kadar birbirine benzer değil.

Patern 3: Ayrık bez üniteleri. Gleason patern 1 ve 2'ye göre tipik olarak daha küçük bezler. Farklı boyut ve şekillerde. Kanser olmayan bezler arasına infiltre.

Patern 4: Birbirine kaynaşmış küçük bezler. 3'teki gibi tanımlanmış lumen yapısı bozulmuş bezler, geniş kribriform bezler. Hipernefrotomatoid.

Patern 5: Genellikle bez farklılaşması yok, solid odaklar ve tek hücreler mevcut. Merkezi nekrozlu papiller yapı ile çevrili komedokarsinom, kribriform veya solid kitleler².



Şekil 4: Gleason derecelendirme sistemi. **A:** Gleason derecelendirme sisteminin şematik diagramı. **B:** Gleason patern 1:Düzensiz sınırlı yakın dizilmiş bezler. **C:** Gleason patern 2:Daha gevşek bezler. **D:** Gleason patern 3:Küçük bezler ve benign bezler arasına infiltratif patern. **E:** Gleason patern 4:Geniş,düzensiz,kribriform bezler. **F:** Gleason patern 5:Solid adalar ve merkezi komedonekroz².

Prostat Biyopsi Sonucu Raporlanırken Önerilen Terminoloji³⁵:

- Benign/ malignite negatif
- Aktif inflamasyon
- Granulomatöz inflamasyon
- Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)
- Atipik glandlarla birlikte yüksek dereceli PIN, adenokarsinom için şüpheli (PINATYP)
- Atipik glandların belirtilmesi/adenokarsinom şüpheli lezyon/atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP)
- Adenokarsinom
- İntraduktal karsinom
- Glanduler doku içermeyen prostat biyopsisi tanısal olarak yetersiz olarak rapor edilmelidir.

Karsinom pozitif prostat biyopsisinde belirtilmesi gereken hususlar;

- Karsinomun tipi
- Primer ve sekonder/en kötü Gleason derecesi (her bir biyopsi için ve global)
- Yüksek dereceli karsinomun oranı (global)
- Karsinomun genişliği (milimetre veya oran olarak)
- ISUP 2014 derecesi (global)
- Eğer varsa; Ekstraprostatik yayılım, Seminal vezikül invazyonu, Lenfovasküler invazyon, İntraduktal karsinom/kribriform patern, Perinöral invazyon varlığı belirtilmelidir¹

2.7.2. Gleason skoru ve İSUP 2014 grade gruplaması:

Biyopsi ile saptanan prostat kanserinin 2005 Uluslararası Ürolojik Patoloji (ISUP) modifiye Gleason skoru, Gleason derecesi ya da en yaygın (primer) patern ve ikinci en yaygın paterni (sekonder) içermektedir. Eğer tek patern mevcut ise Gleason skorunun 2 katına çıkarılması gerekir. Eğer 3 patern mevcut ise, Gleason skoru ne olursa olsun en yaygın olan paterne en yüksek patern eklenmelidir. Bir karsinom büyük ölçüde grade 4/5 olduğunda, Gleason grade 2 veya 3 bezlerin < % 5'inin tanımlanması Gleason skoruna dahil edilmemelidir. Gleason skoru < 4 olanlar biyopsi patolojisinde verilmemelidir³⁶. Böylelikle her bir biyopside karsinom özelliklerinin raporlanmasına ek olarak, karsinom pozitif biyopsileri temel alan genel bir Gleason skorlaması sağlanabilir. 2014 ISUP Gleason gruplandırma konferansında Gleason skorları 1 ile 5 arasında olmak üzere 5 gruba

ayrılmıştır^{37,38}. Buna göre Gleason 6 1.gruba, Gleason 3+4 2. gruba, Gleason 4+3 3. gruba, Gleason 8 (4+4,5+3 veya 3+5) 4. gruba, Gleason 9/10 ise 5. gruba girmektedir (Tablo 1).

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4 or 3 + 5 or 5 + 3)	4
9-10	5

Tablo 1: Gleason skoru ve ISUP 2014 derecelendirmesi

2.8. EVRELEME

Evreleme için 2009 Tümör Lenf Düğümü Metastaz (TNM) sınıflandırılması kullanılmaktadır (Tablo 2).

2009 TNM Sınıflandırması
T-Primer Tümör
Tx Primer tümör değerlendirilmemiştir
T0 Primer tümör için kanıt yok
T1 Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ve görüntü ile tespit edilemeyen tümör
T1a Rastlantısal olarak histolojik incelemede bulunmuş ve doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör
T1b Rastlantısal olarak histolojik incelemede bulunmuş ve doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör
T1c İğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör (Yüksek PSA seviyesi nedeniyle yapılan biyopsi sonucunda)
T2 Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir ya da görüntülenebilir (*)
T2a Prostatın bir lobunun yarısında veya daha azında tümör var
T2b Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her iki lobda yok
T2c Her iki lobda da tümör invazyonu var
T3 Tümör prostat kapsülünü aşmış (**)
T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı). Mikroskopik mesane boynu

<p>tutulumunu da içermekte</p> <p>T3b Tümör seminal vezikül (leri) tutmuş</p> <p>T4 Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: Eksternal sfinkter, Rektum, Levator kaslar ve/veya pelvik duvar</p>
<p>N: Bölgesel lenf düğümleri (***)</p>
<p>Nx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş</p> <p>N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok</p> <p>N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var</p>
<p>M: Uzak metastaz (****)</p>
<p>Mx Uzak metastaz değerlendirilememiş</p> <p>M0 Uzak metastaz yok</p> <p>M1 Uzak metastaz var</p> <p> M1a Bölgesel olmayan lenf düğümü (düğümleri)</p> <p> M1b Kemik(lere) metastaz</p> <p> M1c Diğer alanlara metastaz</p>
<p>*Prostat apeksine veya prostatik kapsüle (daha öteye değil) invazyon T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır.</p> <p>**T2a-c sadece klinik sınıflama için vardır. Patolojik T2 için 2017 TNM sınıflandırmasında sadece pT2 vardır.</p> <p>***2 mm'den geniş olmayan metastazlar pNmi olarak belirtilebilir.</p> <p>****Çoklu metastaz varlığında en ileri kategori kullanılmalıdır. pM1c en ileri kategoridir.</p>

Tablo 2: Tümör, lenf düğümü, metastaz sınıflandırması

2.9. TANISAL DEĞERLENDİRME:

2.9.1. TANI:

Klinisyen prostat kanserinden genellikle parmakla rektal muayene (PRM) ve/veya PSA değerlerine bakarak şüphelenir. Kesin tanı prostat biyopsi örnekleri, benign prostat hiperplazisi için yapılan transüretal rezeksiyon ve prostatektomi materyallerinde adenokarsinomun histopatolojik olarak doğrulanması ile konur.

2.9.1.1. PRM:

Prostat kanserlerinin çoğu periferel zonda yerleşir, hacmi 0,2 cc den büyük olduğunda palpe edilebilir. Prostat kanseri olgularının yaklaşık %18'i PSA düzeyinden bağımsız olarak PRM ile palpe edilebilir³⁹. Anormal PRM bulgusu biyopsi endikasyonudur ve yüksek Gleason skorunda artmış riskle ilişkilidir⁴⁰.

2.9.1.2. PSA:

PSA ilk kez 1970'de bulunmuştur. Seminal plazmada 1971'de tespit edilmiş, prostat dokusunda 1979'da saflaştırılmıştır. Erkek serumunda 1980'de ölçülmüştür ve 1988'den beri prostat kanseri klinik belirteci olarak kullanılmaktadır (35).

PSA doku kallikrein ailesine ait bir serin proteaz olup yaklaşık molekül ağırlığı 34 kD'dur. Prostat asiner hücre ve duktal epitelden salgılanır. Fizyolojik görevi seminal koagulum likefaksiyonu olup semende serumdan 10^6 kat daha fazla bulunur. PSA serum yarılanma ömrü 2,2-3,2 gündür⁴¹.

Prostat kanseri tanısında PSA kullanımı devrim olmuştur. Ancak PSA kanser spesifik değildir, seviyesi kansere ek olarak benign prostat hiperplazisinde (BPH), prostatitlerde, perineal travmalarda ve malignite olmayan diğer durumlarda da yükselebilir. PSA bağımsız bir değişken olarak PRM ve TRUS'a göre kanser belirlemede daha üstündür⁴².

PSA seviyeleri için belirlenmiş standart değer yoktur. Yüksek PSA seviyesi prostat kanseri riskini artırsa da düşük PSA seviyelerinde de kanser saptanabilmektedir⁴².

2.9.1.3. PSA dansitesi:

Total PSA'nın TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle elde edilir. Benson ve ark. tarafından BPH prostat kanseri ayırımında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. 61 hasta ile yaptıkları çalışmada PSA dansitesi 0,15 ' in üstünde olursa biyopsi alınmasını önermişlerdir⁴³.

2.9.1.4. PSA artış hızı:

Yıllık PSA artışı olarak tanımlanır (ng/ml/yıl). Carter ve ark. 54 hastayı 7-25 yıl süreyle izlemişlerdir ve PSAV 0,75 (ng/ml/yıl) üzerinde olmasını prostat kanseri lehine değerlendirmişlerdir. 0,75 üzerinde bu oran %47 bulunurken, 0,75 altında iken ise % 11 olarak bulunmuştur. PSA artış hızının yararlı olabilmesi için 2 yılda en az 3 ölçüm yapılması gerektiğini belirtmişlerdir⁴⁴.

2.9.1.5. Serbest/Total PSA oranı:

Prostat bezinden salgılanan PSA'nın kanda serbest olarak bulunan formu serbest PSA olarak adlandırılır. 4-10 ng/ml tPSA ve negatif PRM olan hastalarda kanser riskini değerlendirmede faydalıdır. Serbest/Total PSA oranı <0,10 olduğunda %56 hastada biyopsi ile kanser tespit edilebilirken, bu oran >0,25 olduğunda %8 hastada kanser tespit edilmektedir⁴⁵.

2.9.1.6. PCA-3:

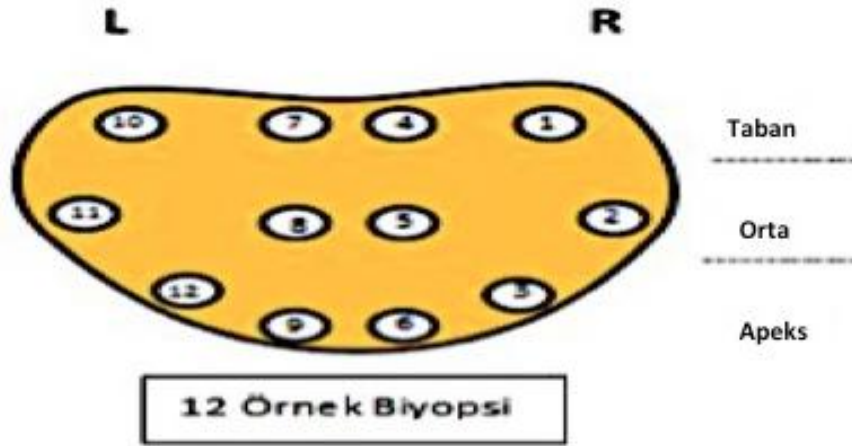
Prostat Kanseri Antijeni 3 (PCA3) prostatda eksprese olan noncoding RNA sentezleyen bir gendir ve malignite durumlarında ekspresyonu artmaktadır. PRM ile prostat masajı sonrası gelen ilk idrarda bakılmaktadır. PSA ya göre sensitivitesi düşük iken negatif ve pozitif prediktif değeri yüksektir⁴⁶.

2.9.1.7. Transrektal ultrasonografi ve prostat biyopsisi:

TRUS prostat kanseri tanısında önemli bir görüntüleme yöntemidir. İlk defa Wild ve Reid tarafından 1955 yılında kullanılmıştır. TRUS'un prostat kanseri tanısında duyarlılığı %80, özgüllüğü %60'dır. TRUS ayrıca prostat hacminin ölçülmesini de sağlar.

Standart olarak ultrason eşliğinde biyopsi alınmalıdır. Anormal PSA yüksekliği ve PRM'de şüpheli lezyon saptanması durumunda biyopsi alınmalıdır. Biyopsiden önce yaş, biyopsiyle ilgili potensiyel komorbiditeler ve tedavi seçenekleri konusunda hastaya bilgi verilmelidir. Risk sınıflandırması gereksiz biyopsileri azaltmak için potensiyel bir araçtır⁴⁷. Çoğu ürolog TRUS eşliğinde biyopsiyi tercih etsede nadiren perineal yaklaşım da tercih edilmektedir.

TRUS biyopsilerde örnek alınan yerler periferik zonda olabildiğince arka ve yana doğru, tabandan apekse bilateral olmalıdır. TRUS ve PRM'de şüpheli yerlerden ek biyopsiler alınabilir. 8'li biyopsiler artık yeterli sayılmamaktadır. 30-40 cc' den büyük prostatlarda 10-12 kadran biyopsi önerilmektedir⁴⁸. 12 kadrandan fazla biyopsi ek bilgi sağlamamaktadır⁴⁹. Kliniğimizde 12 kadran biyopsi uygulamaktayız (Şekil 5).



Şekil 5: Kliniğimizde kullanılan 12 kadran TRUS-biyopsi şeması

2.10. KLİNİK EVRELEME

Prostat kanserinin yayılımının değerlendirilmesi PRM ve PSA ile başlar, gerektiğinde biyopsi bulguları, KS, Ga-68 PSMA PET/BT, BT, MRG ile sürdürülür.

2.10.1. T evreleme

T evrelemesinin ilk amacı tümörün lokal mi yoksa lokal ileri tümör mü olduğunu belirlemektir. Çünkü bu tedavi kararını etkileyecektir. PRM %50'den az vakada tümör evresiyle koreledir⁵⁰.

Serum PSA seviyeleri tümör evresiyle birlikte artsa da son patolojik evrelemede rolü sınırlıdır⁵¹. Prostat iğne biyopsisinde kanserli doku yüzdesi, pozitif cerrahi sınırların, seminal vezikül invazyonunun ve organa sınırlı olmayan kanserin güçlü bir öngörücüsüdür⁵². Tümör pozitif biyopsilerde bir artış, ekstraprostatik tutulum, sınır tutulumu ve lenf nodu invazyonunun bağımsız bir öngörücüsüdür⁵³. Serum PSA, Gleason skoru ve T evrelemesi son patolojik evrelemeyi birlikte daha iyi öngörebilirler.

Seminal vezikül invazyonu lokal relaps ve uzak metastaz için prediktif bir faktördür. Seminal vezikül biyopsileri preoperatif evrelemenin doğruluğunu arttırabilir⁵⁴. Serum PSA değeri 10 ng/ml 'nin üstünde olan, T evrelemesi T2a'dan ileri olan hastalar seminal vezikül biyopsisi için adaydırlar⁵⁵.

Transperineal 3D prostat haritalama biyopsisi (PMB) transrektal biyopsilere alternatiftir, çünkü daha doğru tümör lokalizasyonunu, kapsamını ve Gleason derecelendirmesini sağlar ve kabul edilebilir bir morbiditesi vardır⁵⁶.

Organ sınırlılığın belirlenmesinde transrektal ultrasonografi PRM'den daha güçlü değildir⁵⁷. T2 ağırlıklı görüntüleme mpMRI'da lokal evrelendirme için en yararlı yöntem olmaya devam etmektedir. 1.5 T'de (Tesla), mpMRI'nin T3 safhalarını tespit etmek için iyi bir özgüllüğü vardır, ancak düşük duyarlılıktadır. EPE, SVI ve genel evre T3 için duyarlılık ve özgüllüğün değerlendirildiği bir meta-analizden toplanan veriler; 0,57 (% 95 Confidence interval (CI): 0,49-0,64) ve 0,91 (% 95 CI: 0,88-0,93), 0,58 (% 95 CI: 0,47 (0,47-0,68) ve 0,96 (% 95 CI: 0,95-0,97) ve 0,61 (% 95 CI: 0,54-0,67) ve 0,88 (% 95 CI: 0,85-0,91) 'dir⁵⁸.

2.10.2. N evreleme

Nodal evreleme tedavi kararını doğrudan etkileyecekse yapılmalıdır. Yüksek PSA değerleri, T2b-T3 evresi, kötü tümör farklılaşması ve perinöral invazyon, artmış nodal metastaz riski ile ilişkilidir⁵⁹. Nodal risk tutulumunu belirlemek için nomogramlar kullanılabilir. Böylelikle düşük riskli hastalar pelvik lenfadenektominin potansiyel morbiditelerinden korunabilir. EAU rehberine göre nodal metastaz olasılığı %5'den az olduğunda pelvik lenfadenektomi yapılmayabilir¹.

Abdominal BT ve T1-T2 ağırlıklı MRG lenf nodu çapına ve morfolojisine bağlı olarak lenf nodu tutulumunu dolaylı olarak değerlendirebilir. Ancak metastatik olmayan lenf nodlarının büyüklüğü değişebilir ve mikroskopik lenf nodu tutulumu lenf nodunu büyütmebilir. Sonuç olarak lenf nodu tutulumu için ideal boyut belirsizdir⁶⁰. BT ve MRG'nin lenf nodu tutulumunu belirlemede sensitivitesi %40'dan azdır⁶¹. Difüzyon ağırlıklı MRG normal büyüklükteki lenf nodu tutulumu saptayabilir ancak negatif bulgu olması lenf nodu tutulumunun olmadığını göstermez⁶⁰. Düşük riskli hastalarda nodal evreleme için düşük sensitivitelere dayanarak BT ve MRG kullanılmamalıdır.

11C- or 18F-kolin PET/BT 'nin lenf nodu metastazı için spesifitesi yüksek olmasına rağmen sensitivitesi %10-73 arasında değişmektedir⁶².

Ga68 PSMA PET/BT, lenf nodu tutulumu için umut verici gibi görünmektedir. Başlangıç evreleme ve / veya yeniden evreleme ayarında yapılan beş retrospektif çalışmanın yeni bir meta-analizinde kombine duyarlılık ve özgüllüğü hasta bazında %86 (% 95 CI:% 37-98) ve % 86 (% 95 CI: 3-100 %) ve lezyon bazında % 80 (% 95 CI:% 66-89) ve % 97 (% 95 CI:% 92-99) olarak hesaplanmıştır⁶³.

2.10.3. M evreleme

2.10.3.1. Kemik Taraması

2.10.3.1.1. Kemik Sintigrafisi

Teknesyum 99 MDP kemik sintigrafisi prostat kanserinin kemik metastazlarını değerlendirmede en yaygın yöntem olmuştur. 2014 yılındaki bir meta-analizde hasta bazında sensitivitesi %79 (%95 CI:%73-83), spesifitesi %82 (95% CI: 78-85%), lezyon bazında sensitivitesi %59 (% 95 CI: 55-63%) , spesifitesi %75 (95% CI: 71-79%) olarak görülmüştür³. 853 hastayı içeren bir çalışmada PSA düzeyi, klinik evre ve Gleason skorunun birlikte kemik metastazı pozitifliğinin bağımsız öngörücüsü olduğu görülmüştür⁶. 23 farklı seride PSA düzeyi <10 ng/mL olan hastalarda ortalama KS pozitifliği oranı %2,3, 10,1 ve 19,9 ng/mL olan hastalarda %5,3 ve 20,0-49,9 ng/ml olan hastalarda %16,2 olarak hesaplanmıştır. Organa sınırlı hastalarda %6,4, organ sınırlı olmayan hastalarda ise %49,5 olarak hesaplanmıştır. Saptama oranları Gleason skoru 7 olan hastalarda %5,6 , Gleason skoru 8 ve üzeri olan hastalarda %29,9 olarak hesaplanmıştır⁶⁴. Yapılan 2 çalışmada esas paternin Gleason 4 olması pozitif kemik sintigrafisi bulguları için anlamlı prediktör faktör olarak bulunmuştur^{65,66}.

Semptomatik hastalara, PSA düzeyi, Gleason skoru veya klinik evreden bağımsız olarak kemik sintigrafisi yapılmalıdır⁶⁴.

2.10.3.1.2. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

18F-Sodyum florid (18F-NaF) PET veya PET/BT kemik sintigrafisine göre daha yüksek duyarlılık ve benzer özgüllüğe sahiptir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre en yüksek duyarlılığa sahiptir^{67,68}. Bununla birlikte lenf nodu metastazlarını yeterince saptayamaz ve kemik sintigrafisinin bu yöneme göre maliyet-yarar oranı daha iyidir⁶⁷. Kolin PET/BT'nin kemik sintigrafisine göre duyarlılığın daha yüksek olduğu belirsizliğini korusa da, şüpheli kemik lezyonlarında daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür⁶².

Yüksek riskli prostat kanserinde tüm vücut MRG ve aksiyel MRG iskelet metastazını değerlendirmede kemik sintigrafisine göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir⁶⁹. Shen ve ark. yaptıkları bir meta-analizde hasta bazlı değerlendirmede MRG'nın, Kolin PET/BT ve

kemik sintigrafisine göre özgülüğünün daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak Kolin PET/BT en yüksek özgülüğe sahiptir³ (Tablo 3).

Ga68 PSMA PET/BT'nin başlangıçtaki evrelemeye katkısıyla ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Perera ve ark. yaptığı meta-analizde primer evrelemede pozitiflik oranını %40 (95% CI: 19-64%) olarak bulmuşlardır. Hasta sayısı 10'dan az çalışmalar çıkarıldığında pozitiflik oranı % 27 (95% CI:15-42%)'ye kadar düşmektedir⁶³.

Görüntüleme Tekniği	Duyarlılık (%)	Özgülük (%)	Güven Aralığı
Kemik Sintigrafisi	78	85	%95 (0,73-0,73)
Kolin PET/BT	91	99	%95 (0,83-0,96)
MRG	97	95	%95 (0,91-0,99)

Tablo 3: Görüntüleme yöntemlerinin kemik metastazlarını değerlendirmede hasta bazında sensitivite ve spesifite değerleri

Herhangi bir risk grubunda evreleme
BT ve TRUS lokal evreleme için kullanılmamalıdır.
Düşük risk lokalize prostat kanseri
Evreleme amacı ile ek görüntüleme kullanılmamalıdır.
Orta risk prostat kanseri
Gleason 4 (ISUP grade 3) paterninin dominant olduğu durumlarda, evreleme amacı ile metastatik görüntüleme en azından kesitsel abdominopelvik BT ve kemik sintigrafisini içermelidir.
Gleason 4 (ISUP 3) paterninin dominant olduğu durumlarda, lokal evreleme ve metastatik görüntüleme için prostat mpMRG kullanılmalıdır.
Yüksek riskli lokalize/lokal ileri evre prostat kanseri
Lokal evreleme için prostat mpMRG kullanılmalıdır.
En azından kesitsel abdominopelvik görüntüleme ve kemik sintigrafisini içeren metastaz taraması yapılmalıdır.

Tablo 4: Prostat kanseri evrelemesinde EAU 2017 kılavuzu önerileri¹

2.11. TEDAVİ:

Prostat kanseri tedavisi, hastanın genel durumu, komorbiditeleri, beklenen yaşam süresi, kanserin evresine göre hastaya tedavi seçenekleri anlatılarak planlanmalıdır. Hastanın da aktif katılımı ile tedavi seçenekleri, küratif (RRP, RT, Brakiterapi) ve palyatif (HT, palyatif RT, palyatif cerrahi), aktif izlem ve bekle gör stratejileri uygulanabilir.

Prostat kanseri risk sınıflandırmasında D' Amico, Kattan nomogramı, CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment) gibi sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır. D'Amico sistemine göre hastalar düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli gruplara ayrılmaktadır. Düşük riskli grupta PSA ≤ 10 , Gleason skoru ≤ 6 ve klinik evresi T1-2a yer alırken, orta riskli grupta PSA 10-20 ng/ml, Gleason skoru 7 veya klinik evresi T2b olanlar, yüksek riskli grupta ise PSA > 20 ng/ml, Gleason skoru ≥ 8 veya evre T2c-3a olanlar yer almaktadır⁷⁰. Tezimizde D' Amico risk sınıflandırma sistemini kullandık.

EAU 2017 kılavuzunda D' Amico risk sınıflandırmasına ek olarak yüksek risk grubuna lokal ileri evre grubu eklenmiştir¹.

Tanımlama			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/ml ve Gleason skoru < 7 (ISUP derece 1) ve cT1-T2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 (ISUP derece 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/ml veya Gleason skoru > 7 (ISUP derece 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA ve Gleason skoru, cT3-4 veya cN+, Herhangi bir ISUP derecesi
Lokalize			Lokal ileri evre

Tablo 5: Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri için EAU 'nun biyokimyasal nüks risk grupları

2.11.1. DÜŞÜK RİSKLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ:

Düşük riskli prostat kanserinde tedavi hastaya tüm seçenekler anlatılarak planlanmalıdır.

2.11.1.1. Aktif İzlem

Aktif izlem seçeneği lokalize düşük riskli prostat kanserine sahip hastalarda önerilebilir. Aktif izleme alınacak hastalar konusunda kesin kriterler mevcut olmasa da ortak görüş birliğine varılan seçim kriterleri şunlardır; Gleason 6 (ISUP 1) olması, her bir korda %50 den az tümör olması ve 2-3 pozitif kordan az olması, klinik evrelemede cT1c veya cT2a olması, PSA seviyesinin 10 ng/ml' den az olması ve PSA dansitesinin 0,15 ng/ml/cc'den az olmasıdır^{71,72}. Hastaların takibinde yılda en az bir kez PRM, 6 ayda en az bir kere PSA ölçümü, gerektiğinde veya 3-5 yılda bir kez tekrar biyopsi yapılır^{73,74}.

2.11.1.2. Bekle Gör (Watchful waiting)

Yaşam beklentisi 10 yıldan az olan hastalarda, tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak amacıyla küratif tedavi uygulanmaksızın semptomatik olarak palyatif destek tedavisi yapılmasını içermektedir.

2.11.1.3. Radikal Prostatektomi

Klinik lokalize prostat kanseri küratif tedavisi olarak cerrahi rezeksiyon altın standarttır. Açık, laparoskopik veya robotik radikal prostatektomideki amaç cerrahi olarak tümörün tamamen çıkarılmasının yanında mümkün olduğunca kontinansın korunması ve ereksiyonun devamını sağlamaktır (Trifekta). PIVOT çalışmasının düşük riskli prostat kanserli hastaları içeren alt grup analizinde bekle gör tedavisine kıyasla radikal prostatektominin 10 yıllık süre içinde genel mortaliteyi ve hastalık spesifik mortaliteyi önemli ölçüde azaltmadığı görülmüştür⁷⁵. Halbuki SPCG-4 çalışmasının alt grup analizinde 18 yıllık takip sonuçlarında radikal prostatektominin bekle göre kıyasla herhangi bir nedenden veya metastazdan dolayı ölüm riskini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Ancak bu çalışmadaki hastaların çoğunluğunu düşük riskli olmayan prostat kanserli hastalar oluşturmaktaydı⁷⁶. Düşük riskli hasta grubunda lenf nodu tutulumu %5'den az olduğundan lenfadenektomi önerilmemektedir⁷⁷.

2.11.1.4. Radyoterapi

Düşük riskli hastalarda radyoterapi de küratif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. EBRT için kabul edilmiş en iyi tedavi, görüntü kılavuzluğunda/kılavuzsuz IMRT'dir. Düşük risk grubu hastalar için toplam eksternal radyoterapi dozu 74-78 Gy olmalıdır.

2.11.1.5. Brakiterapi

Düşük risk hasta grubunda, prostat volümü 50 cm³'den az olan, IPSS skoru iyi olan (>12), üroflowmetrede maksimum işeme hızı 15 ml/sn'den büyük olan hastalara tedavi seçeneği olarak düşük doz brakiterapi (LDR) önerilebilir⁷⁸.

Kriyoterapi, HIFU (high intensity focused ultrasonography) ve fokal tedaviler uzun dönem sonuçları yeterli olmadığından dolayı klinik çalışmalarda önerilebilir. Standart tedavilere alternatif arayan hastalara detaylı bilgi verilerek seçenekler arasında sunulabilir¹.

2.11.2. ORTA RİSKLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2.11.2.1. Radikal Prostatektomi

SPCG-4 çalışmasında orta riskli hastaların 18 yıllık takip sonuçlarında radikal prostatektominin prostat kanserinden ölüm ve uzak metastaz riskini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür⁷⁶. Yine PIVOT çalışmasının subgrup analizinde radikal prostatektominin genel mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı görülmüştür⁷⁵. Rider ve ark yaptığı bir çalışmada küratif tedavi yapılmayan orta riskli prostat kanserinde 10 ve 15 yıllık prostat spesifik mortalite oranı %13 ve %19,6 olarak bulunmuştur⁷⁹.

Orta riskli hasta grubunda lenf nodu pozitifliği %3,7 ve %20,1 arasındadır. Eğer lenf nodu tutulumu % 5'in üstünde olursa genişletilmiş pelvik lenfadenektomi yapılmalıdır⁷⁷.

2.11.2.2. Radyoterapi

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) için uygun hastalara 4-6 ay süreli ADT ile birlikte 76-78 Gy IMRT kombine olarak verilebilir (84). Komorbiditeleri nedeniyle ADT alamayan veya ADT kabul etmeyen hastalara artmış dozda 76-80 Gy IMRT veya brakiterapi ve IMRT kombinasyon tedavisi önerilebilir. Seçilmiş orta riskli hasta grubunda brakiterapi de tedavi seçenekleri arasında önerilebilir¹.

2.11.3. YÜKSEK RİSKLİ ve LOKAL İLERİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2.11.3.1. Radikal Prostatektomi

Yüksek riskli hastalarda PSA nüksü, ek tedavi gereksinimi, metastaz riski ve prostat kanserinden ölüm riski artmıştır. Ancak tüm yüksek riskli hastalar kötü prognozla seyretmez. Küratif tedavi edilmeyen hastalarda 10 ve 15 yıllık prostat kanserine bağlı ölüm riski %28,8 ve %35,5'dir⁷⁹. Yüksek riskli prostat kanserinin optimal tedavisi konusunda ortak görüş birliği yoktur. Pelvik duvara invaze olmayan, üretral sfinkteri tutmamış düşük tümör volümlü hastalarda radikal prostatektomi ilk basamak olabilir. Tedavide multimodal yaklaşım benimsenmelidir. Opere edilen tüm hastalara genişletilmiş pelvik lenfadenektomi yapılmalıdır.

2.11.3.1.1. Lokalize Yüksek Risk Prostat Kanseri

Biyopsi patolojisi Gleason >8 olan hastaların %26-31'i organa sınırlıdır⁸⁰. Birçok retrospektif çalışmada radikal prostatektomi yapılan ve multimodal yaklaşımla tedavi edilen hastalarda 15 yıllık kanser spesifik sağ kalımları %60'ın üzerinde bulunmuştur^{80,81}.

PSA düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olan ve radikal prostatektomi yapıp multimodal yaklaşımla tedavi edilen hastalarda %70'in üzerinde kanser spesifik sağ kalım oranları belirtilmiştir⁷⁰.

2.11.3.1.2. Lokal İleri Prostat Kanseri

Radikal prostatektomi lokal ileri prostat kanserli hastalarda multimodal tedavinin bir parçasıdır. Retrospektif çalışmalar 15 yıllık kanser spesifik sağkalımın %60'ın üzerinde, 10 yıllık genel sağkalımın %60'ın üzerinde olduğunu göstermiştir⁸²⁻⁸⁴.

Radikal prostatektomi sonrasında pT3bN0 olan hastalarda pozitif cerrahi sınır varlığı, iyatrojenik kapsül yaralanması, seminal vezikül tutulumu olması lokal başarısızlık riskini artırmaktadır ve PSA<0,1 ng/ml ile gelen hastalara kontinans sağlanması sonrasında cerrahi loja acil adjuvan RT veya PSA seviyesi 0,5 ng/ml olana kadar kurtarma RT için klinik ve biyolojik takip seçenekleri önerilebilir.

Eğer radikal prostatektomi patolojisinde lenf nodu pozitifliği görülürse hastalara ADT, ADT'ye ek olarak RT, klinik yakın takip (genişletilmiş lenfadenektomide 2'den az lenf nodu tutulumu, ektranodal tutulum olmaması ve PSA<1 ng /ml) önerilebilir^{85,86}.

2.11.3.2. Radyoterapi

2.11.3.2.1. Lokalize Yüksek Risk Prostat Kanseri

Yüksek nüks riski nedeniyle pelvik lenfatikleri de içeren doz artırılmış IMRT uzun dönem androjen baskılama tedavisi ile birlikte uygulanmalıdır. RTOG 94-13 ve RTOG 86-10 çalışmalarında kısa dönem ADT'nin genel sağ kalımı arttırmadığı bu yüzden uzun dönem ADT verilmesini önerilmiştir^{70,87}. ADT süresi hastanın komorbiditelerine ve kötü prognostik faktörlere bağlı olarak değişebilir.

2.11.3.2.2. Lokal İleri Prostat Kanseri

Lokal ileri evre cN0 prostat kanserli hastalarda RT uzun dönem ADT ile birlikte uygulanmalıdır (2-3 yıl önerilir)¹.

Herhangi bir lokal tedavi seçeneğini alamayan ya da almak istemeyen semptomatik veya asemptomatik PSADT<12 ay ve PSA>40 ng/ml ve kötü diferansiye tümörlü hastalar için androjen baskılama monoterapisi önerilebilir¹.

2.11.4. METASTATİK PROSTAT KANSERİ

Metastatik prostat kanseri saptanan hastaların ilk basamak tedavisinde performans durumuna göre hastalara kastrasyonla birlikte dozetaksel kemoterapisi önerilmelidir⁸⁸. Kemoterapi almak istemeyen ya da uygun olmayan hastalara sadece kastrasyon önerilebilir. Metastatik semptomatik hastalara semptomları hafifletmek ve ileri evre ile birlikte gelişmesi muhtemel katastrofik sekelleri (spinal kord basısı, patolojik fraktür, üretral obstrüksiyon, iskelet dışı metastazlar) azaltmak için acil kastrasyon önerilmelidir. Semptomu olmayan metastatik hastalara da semptomatik evreye ilerlememesi ve hastalığın progresyonuyla ilgili ciddi komplikasyonları önlemek için acil kastrasyon önerilmelidir¹.

Kastrasyon kelime anlamı olarak hadım edilmek anlamına gelmektedir. Kastre etmedeki amaç kandaki testesteron seviyesini 50 ng/ ml'nin altına düşürmektir. Bunu sağlamak için

cerrahi olarak iki taraflı orşiektomi veya ADT planlanabilir. ADT için Leuprolide, Goserelin, Triptorelin, Histrelin gibi LHRH agonistleri ve Degarelix gibi LHRH antagonistleri kullanılabilir. LHRH agonistleri ile tedavi edilen metastatik hastalara alevlenme fenomeni riskini azaltmak için kısa dönem antiandrojen tedavisi önerilmelidir¹.

Asemptomatik, tedaviye uyumu yüksek, indüksiyon tedavisi sonrası PSA cevabı alınan metastatik hastalara aralıklı tedavi seçeneği önerilebilir. Aralıklı tedavi için kesin zaman aralıkları belirli olmasa da yayınlanmış klinik çalışmalar takip edilebilir. Tedaviden 6-7 ay sonra PSA<4 ng/ml olduğunda tedavi durdurulmalı, PSA>10-20 ng/ml üzerine çıktığında tedaviye tekrar başlanmalıdır¹.

2.11.5. KÜRATİF TEDAVİ SONRASINDA PSA NÜKSÜ GELİŞEN HASTALAR

Radikal prostatektomiden sonra PSA değerinin 0,2 ng/ml'den yüksek olması⁸⁹, küratif RT sonrasında da en düşük ölçülen PSA değerinden 2 ng/ml'den fazla artış olması biyokimyasal nüks olarak kabul edilmektedir⁹⁰.

Biyokimyasal nüks gelişen hastaların tedavi planlamasındaki amaç nüksün lokal nüksten mi yoksa uzak metastazdan mı kaynaklandığını belirlemektir. Lokal nüks tespit edilen veya uzak metastaz olmayan lokal nüks öngörülen hastalarda PSA 0,5 ng/ml'nin altındayken 66 Gy kurtarma radyoterapisi planlanabilir. Biyokimyasal nüksü 3 yıldan sonra olan, PSA-DT 12 aydan uzun olan, Gleason skoru <7 olan hastalarda aktif izleme gecikmiş kurtarma radyoterapisi planlanabilir⁹¹. Küratif radyoterapiden sonra biyokimyasal nüks gelişen ve histopatolojik olarak lokal nüksü ispatlanmış hastalarda deneyimli merkezlerde olmak üzere kurtarma radikal prostatektomisi önerilebilir¹. Bu grup hastalara henüz deneysel tedavi aşamasında olan HIFU ve kriyocerrahi ablasyon, kurtarma brakiterapisi tedavi seçenekleri de sunulabilir¹.

Biyokimyasal nüks gelişen asemptomatik hastalara rutin olarak ADT önerilmemelidir. Ayrıca PSA-DT'ı 12 aydan uzun hastalara da rutin ADT önerilmemelidir. Eğer kurtarma ADT başlanmışsa, tedavi yanıt mevcutsa aralıklı tedavi seçeneğine geçilmelidir¹.

2.11.5.1. BİYOKİMYASAL NÜKSTE GÖRÜNTÜLEMELER :

Küratif tedavi almış ve sonrasında biyokimyasal nüks gelişen, PSA >10 ng/ml veya PSADT <6 ay olan veya PSA dansitesi >0,5 ng/ml/ay olan veya iskelet semptomları olan hastalara abdominopelvik BT ve KS yapılmalıdır^{92,93}.

Kolin PET BT için yapılan iki farklı meta-analizde biyokimyasal nüks gelişen hastalarda sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla %86-89 ve %89-93 olarak bulunmuştur^{94,95}. RP sonrasında PSA<1 ng/ml olan hastalarda %26, PSA 1-2 ng/ml olan hastalarda %44 oranında lezyon saptama oranı bildirilmiştir⁹⁵. RT veya brakiterapi sonrasında ise PSA 1-2 ng/ml, 2-4 ng/ml, 4-6 ng/ml ve >6 ng/ml değerlerinde, sırasıyla, %54,5, %81, %89 ve %100 lezyon saptama oranı bildirilmiştir⁹⁶.

Ga-68 PSMA PET/BT için Perera ve ark.'nın yaptığı meta-analizde PSA 0,2-1 ng/ml ve 1-2 ng/ml değerlerinde sırasıyla %58 ve %76 lezyon saptama oranı belirtilmiştir⁶³.

2.11.6. KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİ

Kastrasyon dirençli prostat kanseri diyebilmek için serum testesteron düzeyi 50 ng/dl 'nin altında olmalı ve buna ek olarak ;

-Biyokimyasal ilerleme: 1'er hafta arayla ölçülen 3 PSA değerinin 2'sinde %50'den fazla artış ve PSA>2 ng/ml olması veya

-Radyolojik ilerleme: Kemik sintigrafisinde 2 ve üzerinde yeni kemik lezyonu olması veya yeni gelişmiş yumuşak doku lezyonu olması gereklidir.

Metastatik olmayan kastrasyon dirençli prostat kanseri klinik çalışmalar dışında tedavi edilmemelidir¹. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmekle birlikte belirlenmiş standart tedavisi henüz yoktur. Hastanın performans durumu, semptomları, komorbiditeleri, yeri ve hastalığın yayılımına göre dosetaksel, abirateron, enzalutamid, radium-223 veya spiuleucel-T'den hastaya uygun olan tedavi verilebilir. Dosetaksel tedavisine rağmen progresyon gösteren hastalarda, genel duruma ve ek komorbiditelerine göre kabazitaksel, abirateron, enzalutamid ve radyum-223 tedavilerinden biri verilebilir¹.

İskelet metastazlarının kemik komplikasyonlarını önlemek için vitamin D desteğiyle birlikte bifosfonat (zoledronik asit) veya denosumab önerilmelidir. Ağrı kesicilerin yetersiz kaldığı iskelet metastazlarında palyatif radyoterapi veya palyatif radyonüklid tedavi (Sm 153 veya Sr89 ile) uygulanabilir¹.

2.12. Ga-68 PSMA PET/BT

PSMA (Prostat spesifik membran antijen), 707 aminoasit ekstrasellüler kısmı olan bir transmembran glikoproteindir. PSMA geni FOLH1, 11. kromozomun kısa kolunda bulunur⁹⁷. Prostatta görülen displastik değişiklikler, prostatik kanalların luminal yüzeyi üzerinde PSMA ekspresyonu ile sonuçlanır^{98,99}. Prostat kanseri evresi ve derecesi arttıkça hücre membranında daha yüksek PSMA ekspresyonuna neden olur^{100,101}. İlerlemiş prostat kanseri evresi ve kastrasyon direnci gibi durumlar daha da artmış PSMA ekspresyonuna neden olur¹⁰². Prostat kanseri hücre membranlarında PSMA ekspresyonu, normal hücrelerinkinden 100 ila 1000 kat daha fazladır¹⁰¹. Bu nedenle PSMA PET prostat kanserinde görüntüleme için umut vericidir.

PSMA ekspresyonu beyin, tükrük bezleri, böbrekler ve barsak sisteminde de fizyolojik olarak görülür. Prostat kanseri dışında, böbreğin berrak hücreli kanseri, tiroid, meme ve kolon kanserlerinde de PSMA tutulumu gösterilmiştir¹⁰⁴. Literatürde Sarkoidoz ve Paget hastalığında da yanlış pozitif tutulumlar olduğu belirtilmiştir^{105,106}.

Prostat kanseri görüntülemesinde ilk kullanılan PSMA işaretli molekül, SPECT gama kamera sistemlerinde görüntülenen ve PSMA'nın intraepitelyal epitopuna tutunan In-111 capromab (ProstaScint) isimli peptiddir. Tetkikin uzun sürmesi, yetersiz görüntü rezolüsyonu, küçük lenf nodu metastazlarının ve rezidü nüks odaklarının yeterince değerlendirilememesi gibi dezavantajları nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır¹⁰⁷. İlerleyen teknolojiyle beraber PSMA reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan ⁶⁸Ga¹⁰⁴, ¹⁸F¹⁰³, ⁸⁹Zr¹²⁴ ve ^{99m}Tc¹²⁷ gibi işaretleyicilerle etiketlenmiş küçük moleküllü PSMA inhibitörleri bildirilmiştir. Günümüzde Ga68 PSMA PET kullanımını iyi raporlanmıştır ve bileşik hali Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[68Ga]-HBED (68Ga-PSMA-11) Almanya'daki Heidelberg grubu tarafından geliştirilmiştir.

Prostat kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT kullanımını giderek artmaktadır. Maurer ve ark. yüksek riskli prostat kanserinde primer lenfadenektomi öncesi ardışık Ga-68 PSMA PET/BT uygulanan 130 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve %65,9 duyarlılık, %98,9 özgüllük belirtmişlerdir¹⁰⁸. Yine Perera ve ark. yaptığı rekürrensi değerlendiren meta-analizde PSA <0,2 , 0,2-0,99 , 1,00-1,99 ve >2 ng /ml değerlerinde Ga-68 PSMA PET/BT pozitifliğini sırasıyla %42, %58, %76 ve %95 olarak bulmuşlardır⁶³. Pyka ve ark. yaptığı, KS ve Ga-68 PSMA PET/BT'yi karşılaştırdığı 126 hastayı içeren çalışmalarında arada kalan lezyonlara bağlı olarak Ga-68 PSMA PET/BT için duyarlılık %98,7-100, özgüllük %88,2-100 , KS için duyarlılık %86,7-89,3, özgüllük %60,8-96,1 olarak bulunmuştur¹⁰⁹.

2.13. Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi radyoaktif izotopların kemiğe olan affinitesinin gösterilmesinden bu yana kullanılan, planar ve/veya tomografik görüntüleme yapılabilen tüm vücut kemiklerinin metastaz yönünden değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Radyofarmasötik olarak sıklıkla Teknesyum 99m ile bağlanmış fosfat bileşikleri (Tc99mMDP, Tc99mHMDP gibi) kullanılır. Tc-99m'in gama enerjisi 140 keV olup yarılanma ömrü 6 saattir. Yetişkin bir hastaya verilen aktivite dozu 740–1110 MBq (20–30 mCi) arasındadır. Bu radyofarmasötikler, kemik korteksine ulaşan tümörün kemorezorpsiyonuna cevap olarak aktifleşen kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grupları tarafından tutulurlar. Kemiklerdeki artmış aktivite tutulumu öncelikle artmış osteoblastik aktiviteye ve artmış kan akımına veya ikisine birlikte bağlıdır^{110,111}.

Kemik metastazları, trabeküler kemikteki lezyon 1.5 cm'e ulaşınca ve kemik minerallerinin %40-50'si kaybedilinceye kadar radyolojik olarak görüntülenemezler. Bundan dolayı sintigrafinin radyografiye diğer bir üstünlüğü de metabolik değişiklikleri anatomik değişiklikler başlamadan önce görüntüleyebilmesidir^{112 113}.

Kemik sintigrafisi kemikteki anormal lokalizasyonları göstermede son derece duyarlıdır, ancak spesifitesi düşüktür. Malign hastalıklarda kemik sintigrafisi ile saptanan soliter kemik lezyonlarının yaklaşık üçte biri benign olaylardan veya kemiğin normal varyasyonlarından kaynaklanmaktadır. Kemik sintigrafisinde aktivite artışına yol açan benign lezyonlar; kırık dokunun benign tümörleri, osteoid osteoma, Paget hastalığı,

fibröz displazi, fraktür, travma, osteoartrit, osteomyelit, yumuşak doku enflamasyonu ve daha önce geçirilmiş cerrahi müdahalelerdir. Artmış aktivite tutulumu gösterebilecek normal kemik alanları; kafa tabanı, kalsifiye tiroid kıkırdağı, kostokondral eklemler, paranasal sinüsler, sternum ve sakroiliak eklemlerdir. Buna karşılık daha önce radyoterapi görmüş kemiklerde, osteolitik metastaz yapan tümörlerde, çok indifferansiye hücreli tümörlerde veya çok çabuk büyüdüğü için osteoblastik reaksiyon vermeyen kemik metastazlarında yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Olgularda kemik sintigrafisindeki yanlış pozitif/negatif sonuçları azaltmak için detaylı bir anamnez alınması, laboratuvar ve diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekir^{112,113}.

Sintigrafi tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılırken tedavi sonrası ilk 6 ay içinde kemiklerdeki iyileşmeye bağlı olarak görülen osteoblastik aktivite artışına dikkat edilmesi gerekir. Bu dönemde sintigrafide lezyonların aktivite tutulumunda artış izlenir ve bu duruma alevlenme fenomeni (flare phenomen) denir¹¹⁴.

Sintigrafideki radyasyon dozu X ışınli çalışmalardan daha düşüktür. Protezler, radyografik kontrast maddeler ve diğer atenüasyon kaynağı objeler normal yapıların görülmesini engelleyebilir. Ayrıca idrar bulaşması, enjeksiyon hataları, hasta hareketi, incelemeden hemen önce başka bir radyonüklid kullanılması ve enjeksiyondan sonra normal süreden daha erken görüntüleme yapılması da artefaktlara yol açabilir¹¹⁵.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı almış, Haziran 2016 ve Aralık 2017 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda tedavi öncesi ilk evreleme, küratif tedavi sonrasında biyokimyasal nüks sırasında evreleme veya ilk tanı anında metastatik olup metastatik tedavi sırasında ara evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 395 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Yüz on iki hasta eksik veri olması nedeniyle, 55 hasta ilk tanı anında metastatik olması ve ara tedavi değerlendirilmesi amacıyla tetkik edilmiş olması nedeniyle, 13 hasta ise KS'de şüpheli bulgular saptanması nedeniyle çalışma dışına alındı. Tedavi öncesi ile küratif tedavi sonrasında biyokimyasal nüks gelişen ve 90 gün içinde hem KS olan hem de Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 218 hastanın verileri iskelet sistemi metastazını saptama özelliklerini karşılaştırma amacıyla değerlendirildi. Bu hastaların Ga-68 PSMA PET/BT raporları Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı tarafından değerlendirilerek; Prostatta artmış aktivite (küratif tedavi alanlarda lojda artmış aktivite), pelvik lenf nodu metastazı, pelvik olmayan lenf nodu metastazı, iskelet sistemi metastazı, viseral organ metastazı olmayanlar ve olanlar olarak değerlendirildi. KS' de ise iskelet sistemi metastazı olmayanlar ve olanlar olarak değerlendirildi. İskelet sistemi kraniyum, kostalar/sternum, skapula/klavikula, servikal vertebra, torakal vertebra, lumber vertebra, pelvis, alt ekstremité ve üst ekstremité olarak 9 ayrı bölgeye ayrıldı. Bölgeler içinde kaç kemikte tutulum olduğu da her iki tetkikte değerlendirildi. İki yüz on sekiz hastanın 214'ünde 2005 modifiye Gleason skorlamasına uyan patoloji raporları, PSA değerleri ve PRM bulgularına ulaşıldı. Tedavi öncesi gruptaki hastalar D'Amico risk sınıflandırmasına göre düşük, orta ve yüksek risk olarak ayrıldı. Ayrıca risk gruplarının alt grup analizinde PSA değerleri tedavi öncesi grupta 20 ng/ml olarak, küratif tedavi sonrasında 1 ng/ml ve 10 ng/ml değerleri referans alınarak KS ve Ga-68 PSMA PET/BT'nin iskelet metastazlarını saptama etkinliği karşılaştırıldı. Gleason skoru toplamı 8'in altı, 8 ve üzeri alınarak KS ve Ga-68 PSMA PET/BT bulguları karşılaştırıldı.

Ga-68 PSMA PET/BT'nin iskelet dışındaki bölgelerde de metastaz saptama etkinliği değerlendirildi.

3.1. GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ

3.1.1. Ga-68-PSMA Hazırlanması ve Kalite Kontrolü

Ga68-HBED-CC-PSMA (Ga-68-PSMA) D sınıfı oda içerisinde bulunan hotcellin içerisindeki tam otomatik Ga-68 radyofarmasötik sentez ünitesi kullanılarak hazırlandı. Kısaca Ge-68/Ga-68 jeneratöründen elde edilen Ga-68, PSMA'nın bulunduğu reaksiyon vialine gönderildi. Oda ısısında 2 dk bekletildikten sonra (işaretleme işlemi tamamlandığında) reaksiyon çözeltisi ekstraksiyon kartuşu ile saflaştırılarak steril filtre üzerinden son ürün sterilizasyonu gerçekleştirilip serum fizyolojik ile dilue edilerek hasta dozu hazırlandı. Ga68 PSMA'nın radyokimyasal safsızlığı radyoaktif dedektör ile kombine edilmiş terz faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (RP-RHPLC) kullanılarak belirlendi.

3.1.2. Ga-68-PSMA PET/BT Görüntüleme Protokolü

Ga-68-PSMA PET/BT görüntüleme işlemi Ga68-PSMA $3,98 \pm 1,89$ mci (1.2 – 11 mci) olarak hastalara intravenöz yoldan enjekte edildikten 60-90 dakika sonra 6 kesit multidedektör BT entegre edilmiş yüksek çözünürlüklü PET tarayıcısında (Discovery 690, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) verteksten orta uyluk bölgesine kadar olan vücut görüntüleri alınarak gerçekleştirildi. Elde edilen ham görüntüler uygun iteratif rekonstrüksiyon teknikleri ile işlenerek aksiyel, koronal ve sagittal planlarda yaklaşık 0.5 cm kalınlıkta PET, BT ve PET-BT füzyon kesitleri elde edilerek yüksek çözünürlüklü monitörlerde deneyimli nükleer tıp uzmanları tarafından değerlendirildi. Yorumlamada radyofarmasötiğin fizyolojik dağılımı (gözyaşı bezleri, tükrük bezler, karaciğer, dalak, bağırsaklar ve idrar yolu) ve patolojik tutulumları detaylı olarak (uygun yoğunluk skalaları kullanılarak) irdelendi.

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde kullanılan Ga-68 PSMA radyofarmasötiği başlıca renal yolla vücuttan atıldığından mesanede birikim göstermektedir. Bu fizyolojik mesane aktivitesi nedeniyle prostat glandını ve komşu doku ve organları değerlendirmek zor olmaktadır. Bu nedenle bu tetkik yapılırken radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası 5. dakikada pelvis bölgesinden hasta prone pozisyondayken imajlar alınmıştır. Alınan 5. dakika imajlarda radyofarmasötik henüz böbreklerden yeterince süzülüp mesaneye ulaşmadığından prostat glandını, komşu doku ve organları değerlendirmek çok daha kolay

olmaktadır. Bu sayede özellikle prostat glandındaki primer lezyonları, nüks lezyonları, vesikula seminalis ve mesane boynu metastazlarını değerlendirmek m¼mk¼n olmaktadır.

3.1.3. KS g¼r¼nt¼leme protokol¼:

Sintigrafi g¼r¼nt¼lemeleri iyi hidrasyon sağlanarak 0.25-0.35 mCi/kg Tc-99m metilendifosfanat (MDP)'in iv. enjeksiyonundan 2-4 saat sonra, d¼ř¼k enerjili-y¼ksek rezol¼syonlu kolimat¼rler (LEHR) kullanılarak GE infinia HW 3000 WT 16960 ift Dedekt¼rl¼ Gama kamera cihazı ile yapıldı. Ortalama g¼r¼nt¼leme s¼resi 12-16 dakika idi. Hastaların t¼m¼ne duyarlılığı artırmak amacıyla ek SPECT g¼r¼nt¼leme yapıldı.

3.2. İstatistiksel incelemeler:

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Versiyon 21, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı, hasta bazında analiz Mc Nemar testi kullanılarak karşılaştırıldı. Alt grup analizlerinde karşılaştırmalı analizler Mc Nemar testi ile yapıldı. Toplam b¼lge analizi ve toplam kemik analizi ile ilgili bulgular T test ile kıyaslandı. Hasta bazlı analiz; hastada iskelet sistemi metastazı varlığı yokluğu şeklinde değerlendirildi. B¼lge bazlı analiz 9 ayrı b¼lgedeki metastaz varlığı ve yokluğu şeklinde değerlendirildi. Kemik analizi ise metastaz saptanan toplam kemik sayısı olarak değerlendirildi. Analizler sonucunda p değeri 0.05 den k¼¼k sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

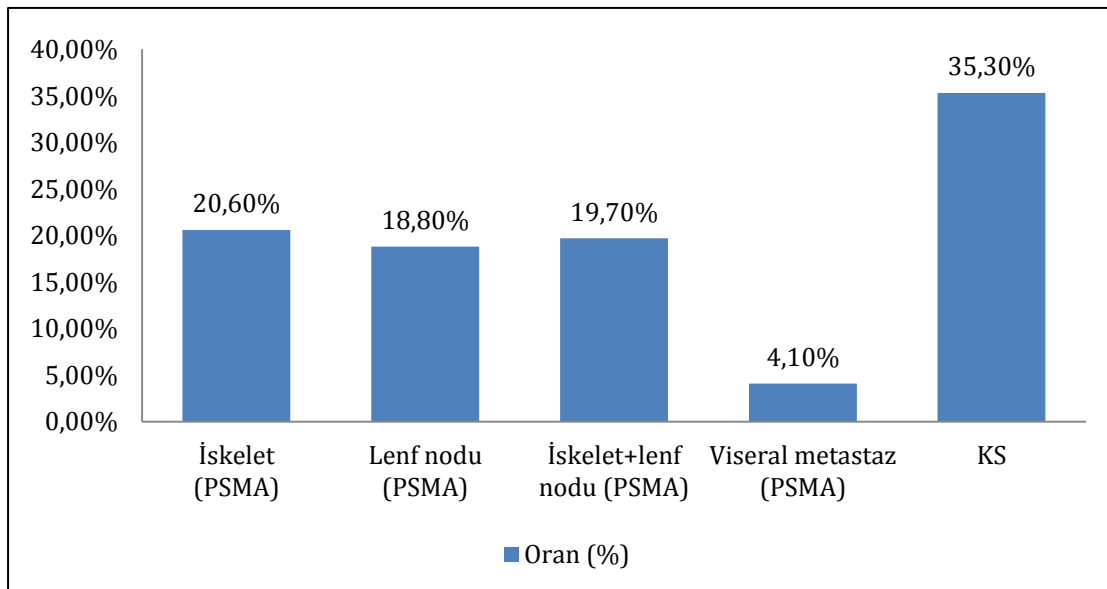
4. BULGULAR

4.1. Genel Grup

Histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı konmuş 3 ay içinde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi bulunan 218 hasta çalışmaya dahil edildi ve retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tamamında Ga-68 PSMA PET/BT KS'den sonra yapılmıştı. Hastaların ortanca yaşı 70 olup, yaşları 48 ve 89 arasında değişmekteydi. Ortanca tPSA değeri ise 11,4 (0,1-3110) ng/ml idi. İki tetkik arasındaki ortalama süre 30 (7-90) gün idi.

218 hastadan, 103 (%47,2) hastaya tedavi öncesinde evreleme amacıyla, 115 (%52,8) hastaya küratif tedavi sonrasında biyokimyasal nüks gelişmesi nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapıldı. Biyokimyasal nüks gelişen 115 hastanın 62'si RRP, 53'ü de RT öyküsüne sahipti.

Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 218 hastanın 45 (%20,6)'inde sadece iskelet sistemi metastazı, 41 (%18,8) hastada sadece lenf nodu metastazı, 43 (%19,7) hastada iskelet ve lenf nodu metastazı birlikteliği, 9 (%4,1) hastada ise diğer metastazlarla birlikte viseral metastaz görülmüştür. KS' de ise toplamda 77 (%35,3) hastada iskelet sistemi metastazı görülmüştür (Grafik 1).



Grafik 1: Ga-68 PSMA PET/BT yapılan hastalarda metastaz oranları ve KS de saptanan iskelet sistemi metastazı oranı.

Ga-68 PSMA PET/BT ve KS'nin karşılaştırma tablosunda her iki tetkikte de iskelet sisteminde metastaz saptanmayan hasta sayısı 127 (%58,3) idi. Yetmiş dört (%33,9) hastada ise her iki tetkikte iskelet sistemi metastazı saptandı. KS'nin normal olduğu 14 (%6,4) hastada Ga-68 PSMA PET/BT metastaz saptadı. Bu grupta 8 (%3,6) hastada sadece iskelet sistemi metastazı saptanırken, 6 (%2,8) hastada ise ek olarak lenf nodu metastazı saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT'in normal olduğu 3 (%1,4) hastada ise KS'de iskelet sistemi metastazı saptandı (Tablo 6). Hasta bazlı analizde tetkikler arasında %84 oranında korelasyon mevcut idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$)($p:0,013$).

		PSMAiskelet		Toplam
		Normal	Metastaz	
KS	Normal	127 (%58,3)	14 (%6,4)	141 (%64,7)
	Metastaz	3 (%1,4)	74 (%33,9)	77 (%35,3)
Toplam		130 (%59,7)	88 (%40,3)	218 (%100)

Tablo 6: Ga-68 PSMA PET/BT ve KS'nin karşılaştırılması (Yüzde değerleri toplam hasta sayısına göre verilmiştir).

İskelet sistemi 9 bölgeye ayrıldı ve toplamda 1962 bölge tarandı. Patolojik iskelet sistemi tutulumu Ga-68 PSMA PET/BT ile toplamda 257, KS ile toplamda 181 bölgede mevcuttu (Tablo 7). KS ile saptanmayan 93 bölgede Ga-68 PSMA PET/BT pozitif bulgu verdi. Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanmayan 17 bölgede de KS pozitif bulgu verdi. İki tetkik arasında toplam bölge sayısına göre analizde istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,001$). Bölgeler ayrı ayrı değerlendirildiğinde servikal, torakal, lomber, kosta/sternum ve alt ekstremitelerin olduğu bölgelerde istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$).

	Kraniyum	Servikal	Torakal	Lomber	Kosta/Sernum	Klavikula/skapula	Pelvis	Üst Ekstremiteler	Alt Ekstremiteler	Toplam
KS	2	4	24	30	29	17	36	7	32	181
PSMA	6	16	33	42	42	21	44	11	42	257

Tablo 7: KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptanan bölgelerin dağılımı.

Kemikler ayrı ayrı ele alındığında ise KS ile toplamda 304 kemikte, Ga-68 PSMA PET/BT ile ise toplamda 424 kemikte metastaz saptanmıştır (Tablo 8). İki tetkik arasında toplam kemik lezyonlarına yönelik analizde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$).

	Kranium	Servikal	Torakal	Lomber	Kosta/S ternum	Klavik ula/skapa	Pelvis	Üst Ekstremit e	Alt Ekstremit e	Toplam
KS	8	10	42	48	57	24	66	5	44	304
PSMA	12	22	53	64	83	29	94	10	57	424

Tablo 8: KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptanan kemiklerin bölgelere göre dağılımı.

TRUS-biyopsi patolojisi olan 210 hastanın gleason skoru toplamının dağılımı tabloda 9'da belirtilmiştir. 8 hastanın TRUS biyopsi sonucu verilerine ulaşılamadı.

Gleason skoru toplamı	Hasta sayısı	Yüzde (%)
6 (3+3)	26	% 12,4
7 (3+4, 4+3)	63	% 30
8 (4+4,5+3,3+5)	47	% 22,4
9 (5+4, 4+5)	62	% 29,5
10 (5+5)	12	%5,7
Toplam	210	% 100

Tablo 9: Hastaların Gleason Skoruna göre dağılımı.

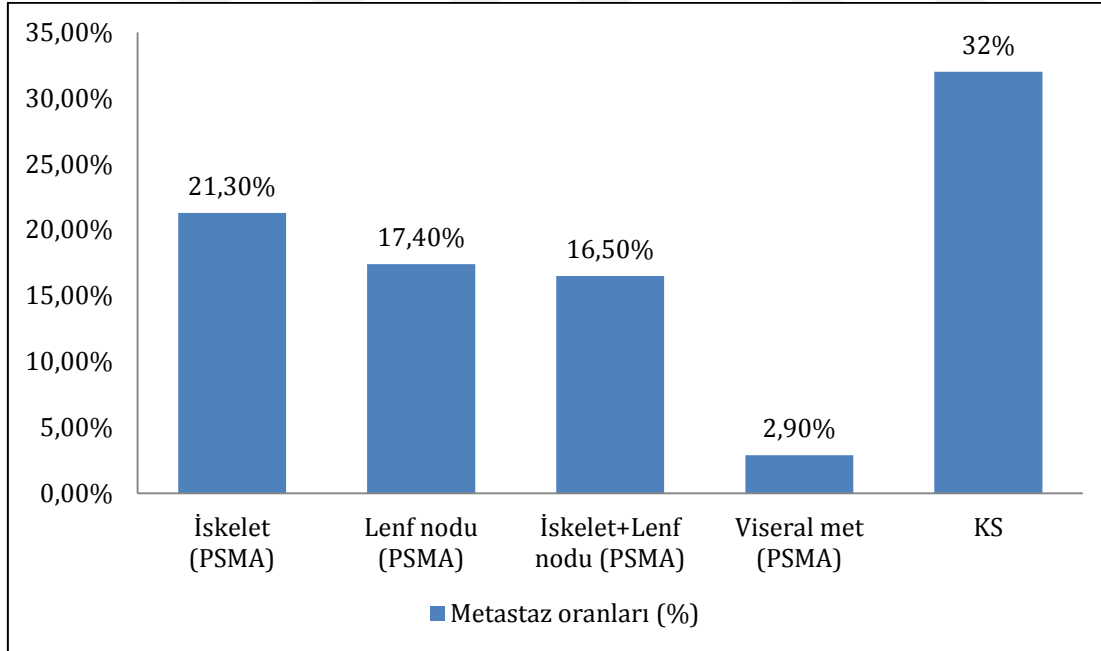
Gleason skoru toplamı arttıkça iskelet sistemi metastazı riski de artmaktadır ($p<0,05$). Yine Gleason skoru toplamı arttıkça lenf nodu metastazı riski de artmıştır ($p<0,05$).

TRUS biyopsi patolojisi bilinen 210 hastanın 82 (%39,04)'sinde perinöral invazyon pozitif izlenmiştir. Perinöral invazyon olan 46 hastada iskelet sistemi metastazı saptanmıştır. PNI varlığı iskelet metastazı olmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). PNI olan 23 hastada pelvik lenf nodu metastazı saptanmıştır. PNI ile pelvik lenf nodu metastazı arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0,05$). PNI varlığıyla herhangi bir yerde metastaz saptanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0,05$).

4.2. Tedavi Öncesi Grup

Alt grup analizinde tedavi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT çekilen 103 hastanın, toplam 57'sinde lenf nodu veya iskelet metastazı saptandı. 22'sinde (%21,3) sadece iskelet sistemi metastazı, 18'inde (%17,4) sadece lenf nodu metastazı, 17'sinde (%16,5) hem iskelet hem de lenf nodu metastazı izlenmiştir. 3 (%2,9) hastada ise diğer metastazlarla birlikte viseral metastaz saptandı. Toplamda %55,3 oranında patolojik lezyon saptandı.

KS'de 33 (%32) hastada iskelet sistemi metastazı saptandı.



Grafik 2: Tedavi öncesi grupta Ga-68 PSMA PET/BT ile metastaz saptanma oranları ve KS'nin iskelet sistemi sistemi metastazı saptama oranı.

Hasta bazlı analizde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT 33 hastada metastaz saptarken, KS’de negatif olan 6 hastada PSMA PET metastaz saptamıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Toplam bölgesel analizde ise toplam 927 bölge içinde; KS ile 79 bölgede metastaz saptanırken Ga-68 PSMA PET/BT ile 102 bölgede metastaz saptandı (Tablo 10). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Bölgeler ayrı ayrı analiz edildiğinde ise istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemektedir ($p>0,05$).

	Kran iyum	Servik al	Torak al	Lombe r	Kost a/ster num	Klavik ula/ska pula	Pelvis	Üst Ekstre mite	Alt Ekstr emite	Topla m
KS	2	4	10	12	11	7	16	4	13	79
PSMA	3	9	11	14	15	8	19	5	18	102

Tablo 10: Tedavi öncesinde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptanan bölgelerin dağılımı.

Kemik lezyonları ayrı olarak değerlendirildiğinde ise toplamda KS ile 146 kemikte, Ga-68 PSMA PET/BT ile 187 kemikte metastaz saptanmıştır (Tablo 11). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

	Kran iyum	Servik al	Torak al	Lom ber	Kosta/s ternum	Klavik ula/ska pula	Pelvis	Üst Ekstremi te	Alt Ekstr emite	Topla m
KS	7	10	19	19	26	10	29	3	23	146
PSMA	7	16	22	21	38	11	39	5	28	187

Tablo 11: Tedavi öncesinde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptanan kemiklerin bölgelere göre dağılımı.

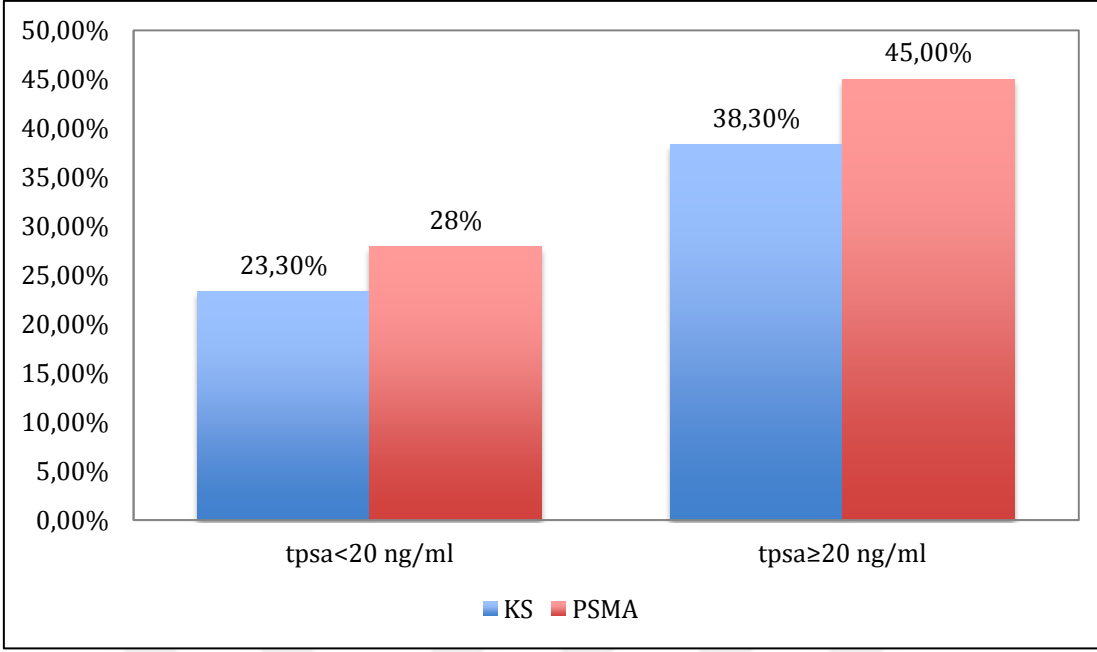
Tedavi öncesinde metastaz varlığı bilinmeden hastalar D’Amico risk sınıflandırmasına göre sınıflandırıldığında 4 hasta düşük risk, 27 hasta orta risk, 72 hasta da yüksek risk grubundaydı. Risk gruplarının değerlendirilmesinde Ga-68 PSMA PET/BT ile daha fazla hastada metastaz saptanmasına rağmen iki tetkik arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Sadece yüksek risk grubunda toplam bölge sayısı ve toplam kemik sayısına göre analizde ise anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$). Hastaların dağılımı tablo 12’de gösterilmiştir.

Risk grubu			PSMAiskelet		Toplam
			Normal	Metastaz	
Düşük	KS	Normal	4	0	4
		Metastaz	0	0	0
	Toplam		4	0	4
Orta	KS	Normal	19	1	20
		Metastaz	0	7	7
	Toplam		19	8	27
Yüksek	KS	Normal	41	5	46
		Metastaz	0	26	26
	Toplam		41	31	72

Tablo 12: Risk grubuna göre hastaların dağılımı ve metastaz saptanan hasta sayıları.

Hastaların ortanca tPSA değeri 23,9 (4-566) ng/ml idi. tPSA değerleri arttıkça Ga-68 PSMA PET/BT’de iskelet sistemi veya lenf nodu metastazı saptanma oranı artmaktadır (p<001).

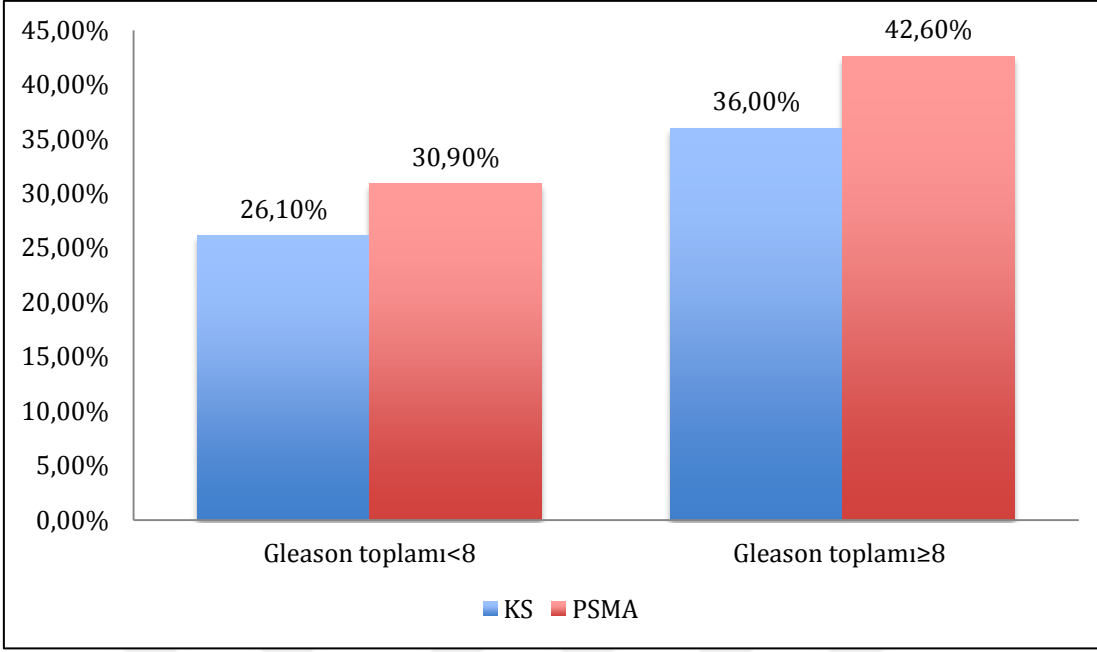
tPSA değeri <20 ng/ml olan 43 hastada; KS 10 hastada (%23,3), Ga-68 PSMA PET/BT 12 (%27,9) hastada metastaz saptadı. KS negatif olan 2 hastada Ga-68 PSMA PET/BT’de metastaz saptandı, PSA değeri \geq 20 ng/ml olan 60 hastanın, KS 23 (%38,3)’ünde Ga-68 PSMA PET/BT ise 27 (%45)’sinde iskelet sistemi metastazı saptamıştır. Ga-68 PSMA PET/BT’nin daha fazla hastada metastaz saptamasına rağmen iki tetkik arasında her iki grupta da hasta bazlı analizde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). PSA \geq 20 ng/ml olan grupta toplam bölge sayısı ve toplam kemik sayısına göre analizde istatistiksel anlamlı fark izlendi (p<0,05) (Grafik 3).



Grafik 3: tPSA < 20 ng/ml ve ≥ 20 ng/ml değerlerinde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT 'nin iskelet sistemi metastazı saptama oranları (p>0,05).

Tedavi öncesi grupta Gleason skoru toplamı arttıkça iskelet ve lenf nodu metastazı olma riski de artmaktadır (p<0,001).

Gleason skoru toplamı < 8 ve ≥ 8 ve üzeri olarak grup alındığında; < 8 olan grupta 42 hastadan KS'de 11 (%26,1) hastada, Ga-68 PSMA PET/BT'de 13 (%30,9) hastada, ≥ 8 olan grup alındığında 61 hastadan KS'de 22 (%36) hastada, Ga-68 PSMA PET/BT'de 26 (%42,6) hastada iskelet sistemi metastazı saptanmıştır. Gleason skoru toplamı 8'in altında olan grupta iki tetkik arasında %89 , Gleason skoru toplamı 8 ve üzerinde olan grupta ise iki tetkik arasında %87,1 korelasyon mevcut idi. Ga-68 PSMA PET/BT her iki grupta da daha fazla sayıda hastada metastaz saptarken, iki tetkik arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Toplam bölge sayısı ve toplam kemik sayısına göre analizde Gleason skoru toplamı ≥ 8 olan grupta iki tetkik arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi (p<0,05) (Grafik 4).

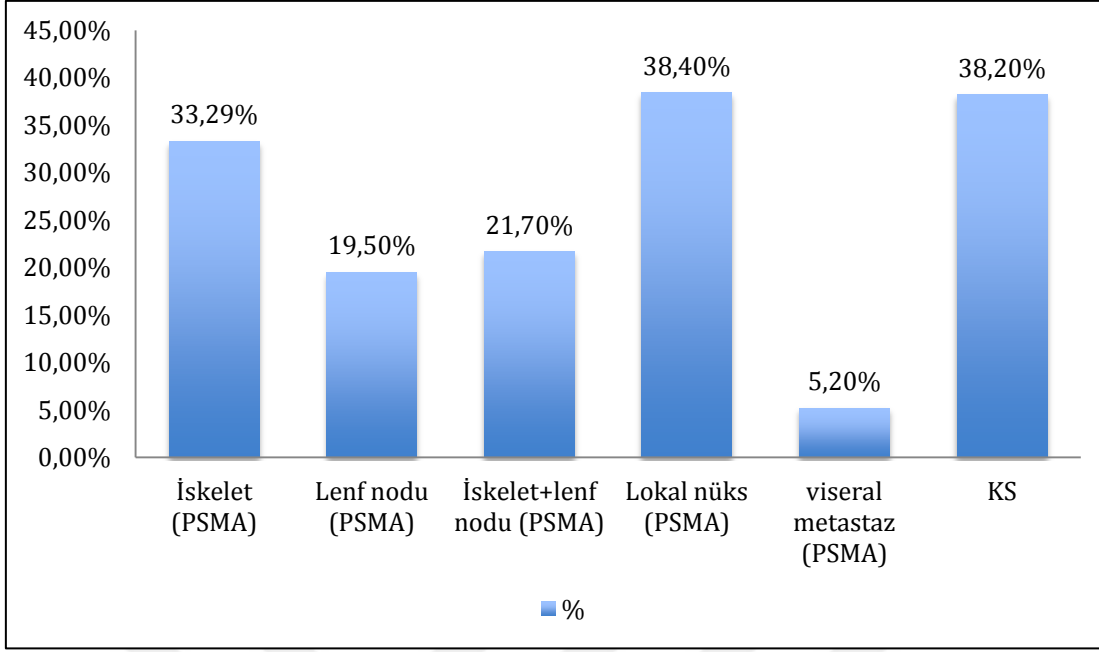


Grafik 4: Gleason skoru toplamı <8 ve ≥8 olan gruplarda KS ve Ga-68 PSMA PET/BT'nin iskelet sistemi metastazı saptama oranları (p>0,05).

Tedavi öncesi grupta 17 hastaya kliniğimizde RP+bilateral pelvik lenfadenektomi yapıldı. Lenfadenektomide toplamda sağ taraftan 124 sol taraftan 107 lenf nodu çıkarıldı. Sol tarafta toplamda 2 hastada 3 lenf nodunda patolojik olarak metastaz saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT 1 hastada 2 adet patolojik lenf nodu tutulumunu gösterdi. Opere edilen hastaların 9'unu orta 8'ini de yüksek risk grubundaki hastalar oluşturmaktaydı.

4.3. Küratif Tedavi Sonrası Biyokimyasal Nüks Gelişen Grup:

Alt grup analizinde küratif tedavi sonrası biyokimyasal nüks gelişen 115 hastanın 53 (%46,1)'ünün RT, 62 (%53,9)'sinin ise RP+bilateral pelvik lenfadenektomi öyküsü mevcut idi. Ga-68 PSMA PET/BT çekilen 115 hastanın 23 (%20)'ünde sadece iskelet metastazı, 23 (%20)'ünde sadece lenf nodu metastazı, 26 (%22)'sında ise hem iskelet hem de lenf nodu metastazı, 40 hastada (%34,7) lokal nüks, 6 (%5,2) hastada ise diğer metastazlarla birlikte viseral metastaz saptandı. KS ile ise 44 (%38,2) hastada iskelet sistemi metastazı saptandı (Grafik 5).



Grafik 5: Küratif tedavi alan ve biyokimyasal nüks gelişen hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT ile saptanan tutulum oranları ve KS ile saptanan iskelet sistemi metastazı oranı.

Hem KS, hem de Ga-68 PSMA PET/BT çekilen 115 hastadan 41’inde her iki tetkikte metastaz saptanırken, KS’de normal olan 8 hastada Ga-68 PSMA PET/BT’de metastaz saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT’de normal olan 3 hastada ise KS’de metastaz saptandı. Hasta bazlı analizde iki tetkik arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Bölgesel analizde toplamda 1035 bölge tarandı ve KS ile 102 bölgede, Ga-68 PSMA PET/BT ile ise 155 bölgede iskelet metastazı saptandı (Tablo 13). KS’de normal olan 62 bölgede Ga-68 PSMA PET/BT’de metastaz saptanırken, Ga-68 PSMA PET/BT normal olan 9 bölgede ise KS’de metastaz saptandı. Toplam bölge sayısına bağlı analizde ise iki tetkik arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcut idi ($p<0,05$). Bölgelere bağlı analizde ise torakal, lomber, kosta/sternum bölgelerinde istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p<0,05$).

	Kranium	Servikal	Torakal	Lomber	Kosta/Sternum	Klavikula/Skapula	Pelvis	Üst Ekstremiteler	Alt Ekstremiteler	Toplam
KS	0	0	14	18	18	10	20	3	19	102
PSMA	3	7	22	28	27	13	25	6	24	155

Tablo 13: Küratif tedavi sonrasında KS ve Ga-68 PSMA PET/BT iskelet sistemi metastazı saptanan bölgelerin dağılımı.

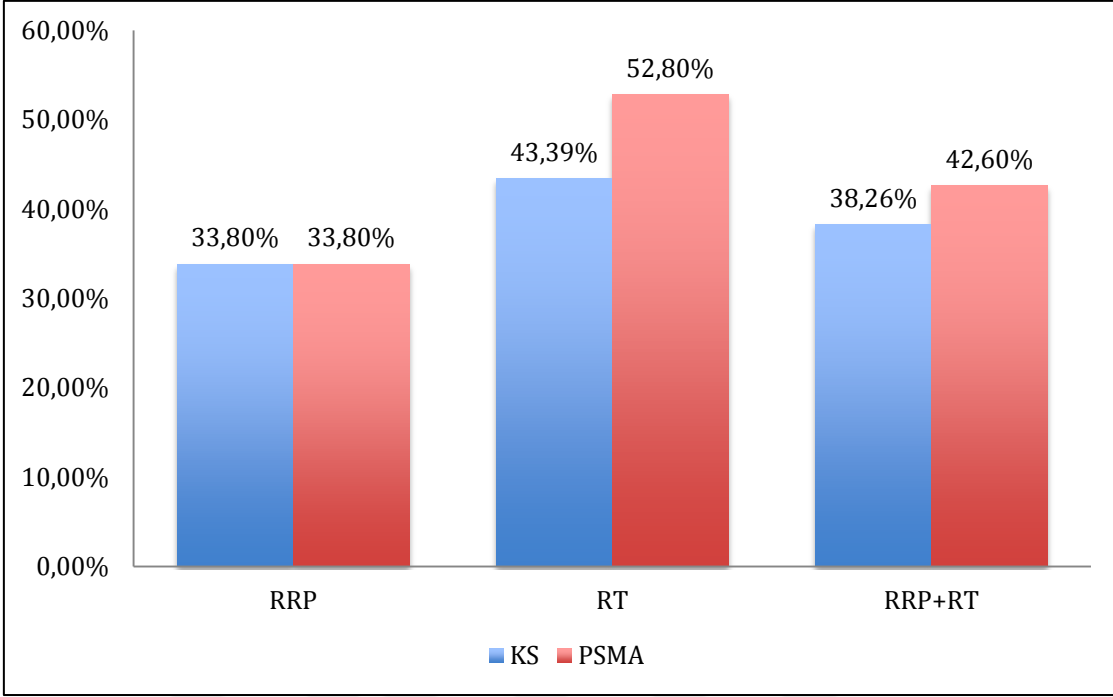
Toplam kemik sayısına göre değerlendirildiğinde ise KS ile toplamda 158 kemikte metastaz saptanırken, Ga-68 PSMA PET/BT ile toplamda 237 kemikte metastaz saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo 14).

	Kranium	Servikal	Torakal	Lomber	Kosta/Sternum	Klavikula/Scapula	Pelvis	Üst Ekstremiteler	Alt Ekstremiteler	Toplam
KS	1	0	23	29	31	14	37	2	21	158
PSMA	5	6	31	43	45	18	55	5	29	237

Tablo 14: Küratif tedavi sonrasında KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptanan kemiklerin bölgelere göre dağılımı.

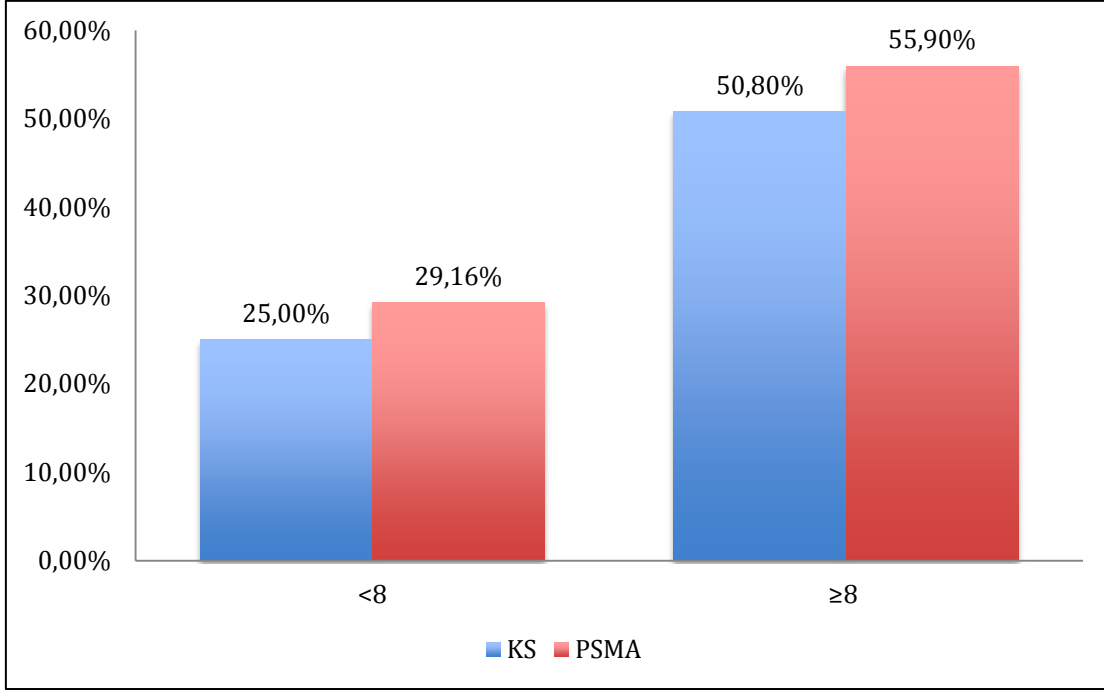
RP sonrası nüks gelişen 62 hastada; KS ve Ga-68 PSMA PET/BT 19 hastada metastaz saptarken, KS’de normal olan 2 hastada Ga-68 PSMA PET/BT metastaz saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT normal olan 2 hastada ise KS’de metastaz saptandı. RP sonrasında Ga-68 PSMA PET/BT ile 9 hastada lokal nüks, 15 hastada pelvik LAP, 8 hastada pelvis dışında LAP ve 5 hastada ise viseral metastaz saptandı. İki tetkik arasında hasta bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Toplam bölge sayısı ve toplam kemik sayısına göre analizde istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$).

RT sonrası nüks gelişen gruptaki 53 hastada ise hem KS, hem Ga-68 PSMA PET/BT’de 24 hasta normal, 22 hastada ise metastaz olarak değerlendirildi. KS normal olan 6 hastada Ga-68 PSMA PET/BT metastaz saptanırken, KS metastaz olan 1 hastada ise Ga-68 PSMA PET/BT normaldi. Ga-68 PSMA PET/BT ile 31 hastada lokal nüks, 20 hastada pelvik LAP, 19 hastada pelvis dışında LAP ve 1 hastada ise viseral metastaz izlendi. İki tetkik arasında Ga-68 PSMA PET/BT daha fazla hastada iskelet sistemi metastazı saptamasına rağmen hasta bazında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Toplam bölge sayısı ve toplam kemik sayısına bağlı analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$).



Grafik 6: Küratif tedavi sonrasında biyokimyasal nüks gelişen hastalardaki iskelet sistemi metastazı saptama oranları ($p>0,05$)

Gleason skoru toplamı 8'in altında olan ve ≥ 8 olan gruplar kıyaslandığında; her iki grupta hasta bazlı analizde Ga-68 PSMA PET/BT daha fazla sayıda hastada iskelet metastazı saptamasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Grafik7). Toplam bölge sayısı ve toplam kemik sayısına göre analizde iki grupta da anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$). Bivariate analizde toplam Gleason skoru arttıkça iskelet ve lenf nodunda metastaz riskinin arttığı görülmüştür ($p<0,05$).



Grafik 7: Gleason skoru toplam 8 in altında ve ≥ 8 olan grupta KS ve Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet sistemi metastazı saptama oranları ($p < 0,05$).

Biyokimyasal nüks gelişen hastaların ortanca PSA değeri 1,86 (0,1-3110) ng/ml idi. Biyokimyasal nüks gelişen grupta PSA değeri < 1 ng/ml, 1-9,99 ng/ml arası ve 10 ng/ml’den büyük olarak alındığında; sırasıyla Ga-68 PSMA PET/BT ile %26.31, %40.9, %70 ve KS ile sırasıyla %18.4, %36.36 ve %70 olarak kemik metastazı saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT ilk 2 grupta daha fazla sayıda hastada iskelet metastazı saptamasına rağmen iki tetkik arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). PSA 10 ng/ml ve üzerinde olan grupta Ga-68 PSMA PET/BT ve KS %70 olmak üzere aynı sayıda hastada metastaz saptandı (Tablo 15).

PSA	< 1 ng/ml	1- < 10 ng/ml	≥ 10 ng/ml
Ga-68 PSMA PET/BT	10 (%26,31)	18 (%40,9)	21 (%70)
KS	7 (%18,4)	16 (%36,36)	21 (%70)
Toplam hasta(%)	38 (%100)	44 (%100)	30 (%100)

Tablo 15: Biyokimyasal nüks olan hasta grubunda PSA değerleri ile Ga-68 PSMA PET/BT ve KS ile iskelet sistemi metastazı saptama oranları.

Biyokimyasal nüks gelişen grupta Ga-68 PSMA PET/BT ile 0,2-1 ng/ml, 1-2 ng/ml arası ve 2 ve üzerinde tPSA değerlerinde sırasıyla %52,6, %78,9, %90,5 oranında lezyon saptandı.

Primer tanı anında metastatik olup ara değerlendirme için takip edilen, genel analizden çıkartılan, iki tetkik arası süre 3 aydan kısa olan 55 hastanın hasta bazlı analizinde iki tetkik arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

KS'de şüpheli olarak tanımlandığı için genel analizden çıkartılan 13 hastada ise, Ga-68 PSMA PET/BT 9 hastada normal, 3 hastada metastatik ve 1 hastada ise şüpheli olarak tanımlandı.



5. TARTIŞMA

Prostat kanserinin en sık metastaz yaptığı yerler bölgesel lenf nodları ve kemiklerdir. İskelet metastazlarının yaşam kalitesi ve kansere özgü sağkalım üzerine olumsuz etkileri vardır¹¹⁶. Tc^{99m} işaretli KS prostat kanserine bağlı kemik metastazlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. KS'nin iskelet lezyonlarındaki artmış aktiviteyi saptaması, Tc^{99m} işaretli fosfat bileşiklerinin kanserin osteolitik aktivitesine cevap olarak kortekslerinde yoluyla kemiklerde osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grubuna katılmasıyla olmaktadır. Prostat kanserine spesifik olmadığı için benign osteoblastik lezyonlar ve bazı diğer malignitelerde de pozitif bulgu verebilir. Bu nedenle şüpheli lezyonlarda BT/ MRG gibi ek tetkiklere gereksinim duyulmaktadır. 2014 yılındaki bir meta-analizde KS'nin hasta bazında metastazları saptamada duyarlılığı %79, özgüllüğü %82, lezyon bazında ise duyarlılığı %59, özgüllüğü %75 olarak saptanmıştır³.

Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat kanseri lezyonlarını saptamasında PSMA'ya yüksek afinitesi olan Ga68-PSMA-HBED-CC kullanılmaktadır. PSMA prostat hücrelerinden salgılanan ve özellikle prostat kanserinde ekspresyonu artan transmembran bir proteindir. Tetkik sırasında hastaya verilen radyoaktif işaretli molekül prostat kanseri hücrelerine PSMA aracılığıyla bağlanmaktadır. Ga-68 PSMA PET/BT tedavi öncesinde primer tümör tutulumunun belirlenmesinde, metastazların saptanmasında, küratif tedavi almış ve sonrasında biyokimyasal nüks gelişen hastalarda lokal nüks, lenf nodu tutulumu, iskelet ve viseral metastazların değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Perera ve ark. yaptığı meta-analizde prostat kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin metastazları saptamada hasta bazında duyarlılık ve özgüllük değerleri aynı seviyede (%86) olarak saptanmıştır⁶³. Afshar-Oromieh ve ark.'nın yaptığı 319 hastayı içeren çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT'nin prostat kanseri için hasta bazında duyarlılığı %88, lezyon bazında duyarlılığı %77, özgüllüğü %100, negatif öngörüsü %91 ve pozitif öngörüsü %100 olarak bildirilmiştir¹¹⁷. Pyka ve ark. KS ve Ga-68 PSMA PET/BT bulgularını karşılaştırdıkları 126 hastayı içeren çalışmalarında Ga-68 PSMA PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerlerini hasta bazlı analizde (arada kalan lezyonların pozitif ve negatif kabul edilmesine bağlı olarak) sırasıyla %98,7-100 ve %88,2-%100 olarak; KS'ninkileri ise sırasıyla %86,7-60,8 ve %89,3-96,1 olarak saptadılar¹⁰⁹.

Çalışmamızda da hasta bazında KS ve Ga-68 PSMA PET/BT arasında Ga-68 PSMA PET/BT lehine istatistiksel anlamlı fark izlendi. KS normal saptanan 14 hastada Ga-68 PSMA PET/BT ile iskelet metastazı saptanarak iskelet sistemi metastazı açısından tedavi planlamasına katkı sağladı.

KS'de kesitsel incelemenin tek düzlemde olması lezyonların tanınmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca kemik korteksine ulaşmayan metastazların teknik olarak saptanması mümkün değildir. Ga-68 PSMA PET/BT'de ise kesitsel görüntülerin 3-4 mm aralığında olması, sagittal, horizontal, vertikal kesitlerin alınabilmesi lezyonların tanınabilirliğini ve lokalizasyonunun belirlenmesini kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda kemik sayısının daha fazla ve anatominin daha karışık olduğu, servikal, torakal, lomber, kosta/sternum, alt ekstremitte bölgelerinde iki tetkik arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptandı. Pelvik bölgede ise Ga-68 PSMA PET/BT daha fazla hastada metastaz saptanmasına rağmen, karşılaştırmalı analizde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Ancak pelvik bölgede KS 66 kemikte metastaz saptarken, Ga-68 PSMA PET/BT 94 kemikte metastaz saptadı. Metastatik bölge ve toplam metastatik kemik sayısını karşılaştırdığımızda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine çalışmamızda, Ga-68 PSMA PET/BT ile 257 bölgede metastaz saptanırken, KS'de 181 bölgede metastaz saptandı. KS'nin normal olduğu 93 bölgede Ga-68 PSMA PET/BT metastaz saptarken, Ga-68 PSMA PET/BT'nin normal olduğu 17 bölgede KS metastaz saptadı.

Literatürde Ga-68 PSMA PET/BT'nin daha az lezyonu şüpheli tanımladığını, KS'inde şüpheli saptanan lezyonları daha net bir şekilde tanımladığını gösteren çalışmalar mevcuttur^{109,118}. Çalışmamızda analizden çıkarılan KS şüpheli 13 hastanın 9'unda Ga-68 PSMA PET/BT normal saptanırken, 3'ünde metastatik, 1'inde şüpheli olarak tanımlandı.

Briganti ve ark. yaptığı 853 hastayı içeren bir çalışmada PSA düzeyi, klinik evre ve Gleason skorunun kemik metastazı pozitifliğinin bağımsız öngörücüsü olduğunu saptamıştır⁶. 23 farklı seride PSA düzeyi <10 ng / mL olan hastalarda ortalama KS pozitiflik oranı % 2,3, PSA seviyesi 10,1 ve 19,9 ng / mL olan hastalarda % 5,3 ve PSA 20,0-49,9 olan hastalarda % 16,2 olarak hesaplanmıştır. Metastaz saptama oranları Gleason skoru 7 olan hastalarda %5,6 , Gleason skoru \geq 8 olan hastalarda % 29,9 olarak

hesaplanmıştır⁶⁴. Çalışmamızda PSA<20 ng/ml olduğunda KS ve Ga-68 PSMA PET/BT, sırasıyla %23,3 ve %27,9; tPSA ≥20 ng/ml olduğunda KS ve Ga-68 PSMA PET/BT, sırasıyla %38,3 ve %45 oranında iskelet metastazı saptadı. Gleason skoru ≥8 olan hastalarda ise KS ve Ga-68 PSMA PET/BT sırasıyla %36 ve %42,6 oranında iskelet metastazı saptadı.

Lavalaye ve ark. yüksek riskli 21 hastayı içeren çalışmalarında KS'inde metastaz görülmeyen 4 hastada Ga-68 PSMA PET/BT ile kemik metastazı saptamışlardır¹⁰⁴. Yine Kabasakal ve ark. yaptıkları çalışmada KS negatif olan 12 hastanın 2'sinde Ga-68 PSMA PET/BT'de metastaz saptamıştır¹¹⁹. Çalışmamızda da literature ile uyumlu olarak tedavi öncesi evrelemede 72 yüksek riskli hastanın 5'inin KS'si normal olmasına rağmen Ga-68 PSMA PET/BT'de iskelet metastazı saptanmıştır.

Beresford ve ark. yaptıkları çalışmada küratif tedavi almış ve sonrasında biyokimyasal nüks gelişen hastalardan; PSA >10 ng/ml, PSA_{dt} <6 ay, PSA dansitesi >0,5 ng/ml/ay veya iskelet semptomlarından herhangi birisinin olduğu hastalara abdominopelvik BT ve KS yapılmasını önermektedir⁹².

Ga-68 PSMA PET/BT'nin küratif tedavi sonrası biyokimyasal rekürrens gelişen prostat kanseri üzerine Verburg ve ark. yaptıkları 155 hastalık çalışmada 50 (%32) hastada iskelet metastazı saptamışlardır. PSA değerleri sırasıyla <1 ng/ml, 1-<2 ng/ml, ≥2 ng/ml alındığında Ga-68 PSMA PET/BT ile %15, %16 ve %39 oranında iskelet metastazı saptamışlardır¹²⁰. Yine bu çalışmada PSA değerinin yükselmesinin kemik metastazı için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da biyokimyasal nüks gelişen grupta PSA değeri <1 ng/ml, 1-9,99 ng/ml arası ve 10 ng/ml'den büyük olarak alındığında; sırasıyla Ga-68 PSMA PET/BT ile %26,3, %40,0, %70; KS ile sırasıyla %18,4, %36,6 ve %70 oranında kemik metastazı saptandı. PSA ≥10 ng/ml olan grupta Ga-68 PSMA PET/BT ve KS, %59,1 olmak üzere aynı sayıda hastada metastaz saptadı. Ancak metastaz saptanan kemik sayısı ele alındığında Ga-68 PSMA PET/BT daha üstün görülmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da PSA düzeyi arttıkça kemik metastaz riskinin arttığını göstermektedir. Perera ve ark. yaptığı meta-analizde PSA değerleri 0-0,2, 0,2-1, 1-2, ≥2 ng/ml aralığında Ga-68 PSMA PET/BT'nin sırasıyla %42, %58, %76, %95 oranında lezyon saptama başarısı olduğunu bildirmişlerdir⁶³. Eiber ve ark. radikal

prostatektomi sonrasında biyokimyasal nüks gelişen 248 hastayı içeren çalışmalarında, 222 (%89,5) hastada patolojik lezyon rapor etti¹²¹. Yazarlar, PSA ≥ 2 , 1-2, 0,5-1 ve 0,2-0,5 ng/mL aralığında sırasıyla 96,8%, 93,0%, 72,7% ve 57,9% lezyon saptama oranı bildirmişlerdir. Çalışmada median PSA değeri 1,99 ng/ml (aralık 0,2-59,4) olarak hesaplanmış ve toplamda 89 (%36) hastada iskelet sistemi metastazı saptanmıştır. Ancak bu çalışmada iskelet sistemi metastazı saptanan hastaların tümör karakteristikleri ile ilgili bilgi verilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise PSA 0,2-1, 1-2, ≥ 2 ng/ml olarak alındığında lezyon saptama değerleri benzer artış oranları gösterdi ve sırasıyla %48,6, %76,9 ve %91,4 olarak saptandı. Pyka ve ark. yaptıkları çalışmanın alt grup analizinde, biyokimyasal rekürrens gelişen hastalarda şüpheli lezyonlar pozitif sayıldığında Ga-68 PSMA PET/BT için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %100 ve %88; KS için özgüllük %60 olarak; arada kalan lezyonlar negatif sayıldığında ise Ga-68 PSMA PET/BT için %95,8, %100 ve KS için %83,3 ve %96 olarak saptamıştır¹⁰⁹. Bizim çalışmamızda ise küratif tedavi sonrasında biyokimyasal nüks gelişen grupta Ga-68 PSMA PET/BT, KS'den daha fazla hastada metastaz saptamasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni KS'nin yaygın kullanımı ve hastaların büyük bölümünün tedavi öncesi KS'nin olması, bu görüntülemelerinin nüks sonrası yapılan yeni görüntülemeler ile karşılaştırılması, kısaca tedavi öncesi ve sonrasındaki kliniğinin ve radyolojik takibinin bilinmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak metastaz saptanan toplam bölge sayısı ve toplam kemik sayısına bağlı analizde Ga-68 PSMA PET/BT lehine istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur.

Prostat kanserinde küratif tedavi öncesi çekilen abdominal BT ve MRG lenf nodu çapı ve morfolojisine bağlı olarak nodal invazyonunu gösterebilir. Bununla birlikte metastatik olmayan lenf nodlarının büyüklüğü değişkendir ve metastatik lenf nodlarıyla aynı büyüklükte olabilir⁶⁰. Ayrıca mikroskopik lenf nodu invazyonu da görüntüleme yöntemleri ile saptanamaz. Kısaca lenf nodu metastazlarının saptanması için kullanılan ideal lenf nodu boyutu net değildir. PK'nde BT ve MR'ın metastatik lenf nodunu saptamadaki duyarlılığı %40'ın altındadır⁶¹. Ga-68 PSMA PET/BT özellikle yüksek riskli (Gleason skoru >7, PSA >20 ng/ml, T2c-T3a evre) hastalarda kemik ve lenf nodu metastazlarını diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksek duyarlılıkla belirleyebilir^{108,122,123}. Küçük, subsantimetrik yumuşak doku, lenf nodu veya iskelet metastazlarının yüksek duyarlılıkla belirlenmesi tedavi yaklaşımını değiştirebilir. Maurer ve ark. primer lenfadenektomi

öncesinde 130 yüksek riskli hastayı içeren çalışmalarında Ga-68 PSMA PET/BT için duyarlılığı %65,9, özgüllüğü ise %98,9 olarak saptamıştır¹⁰⁸. Çalışmamızda ise KS ile 77 (%35,3) hastada iskelet metastazı, Ga-68 PSMA PET/BT ile 84 (%38,5) hastada lenf nodu metastazı saptandı. Ga-68 PSMA PET/BT ile lenf nodu metastazı saptanan 84 hastanın 47'si (%21,5) KS'nde normal saptanırken, geriye kalan 37 (%16,9) hastada metastaz saptandı.

Literatürde kastrasyona dirençli prostat kanserinde iskelet metastazı saptamada KS ve Ga-68 PSMA PET/BT arasında farklılık olmadığı görülmüştür¹⁰⁹. Çalışmamızda da kastrasyona dirençli olması nedeniyle çıkarılan hastalarda bu bulgular benzerdir. Bu gruptaki 55 hastanın 51'inde KS ve Ga-68 PSMA PET/BT, metastazları saptamıştır. Çalışmamızda 1'er hastada KS ve Ga-68 PSMA PET/BT birbiriyle uyumlu değildir. Ayrıca çalışmamızda küratif tedavi almış ve PSA değeri 10 ng/ml üzerinde olan hasta grubunda da KS ve Ga-68 PSMA PET/BT aynı sayıda hastada iskelet metastazı saptamıştır. Bu da tümör derecesi arttıkça metastatik lezyonların daha belirgin olduğunu ve saptanabilirliğinin daha kolay olduğunu düşündürmektedir.

Perinöral invazyon mevcut olan hastalarda lenf nodu ve iskelet metastazı olma ihtimali yüksek bulunmuştur^{53,124-126}. Çalışmamızdaki bulgular da literatürle uyumludur.

Retrospektif olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Tarif edilen iskelet lezyonları için altın standart test olan histopatolojik örnekleme olmaması da çalışmamızın dezavantajıdır. Ancak bu lezyonlar için rutin olarak biyopsi önerilmediğinden, bu durum sadece bizim çalışmamızın değil, literatürde bu konuda yapılmış diğer çalışmaların da doğal kısıtlılığıdır. Literatürde duyarlılık ve özgüllük değerlerinin hesaplanmasında BVC (Best Valuable Comparator) önerilmiştir. BVC hastanın bütün görüntülemeleri, klinik ve laboratuvar takipleriyle birlikte hastanın değerlendirilmesini içermektedir⁶⁹. Çalışmamızda hastaların değerlendirilmesi diğer görüntüleme yöntemleri ve klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinden dolayı BVC kullanmadık.

6. SONUÇ

Prostat kanserinde hastanın metastaz durumunun doğru saptanabilmesi tedavi planlamasını etkileyebilmektedir. KS iskelet metastazlarını taramada uzun zamandır en yaygın kullanılan düşük maliyetli bir yöntemdir. Ancak bazı lezyonlarda yanlış pozitiflik vermesi ve şüpheli lezyonları tam olarak tanımlayamaması nedeniyle ek tetkiklere gereksinim duyulmaktadır. Ga-68 PSMA PET/BT prostat kanserinde lezyonları saptama açısından umut verici gözükmemektedir.

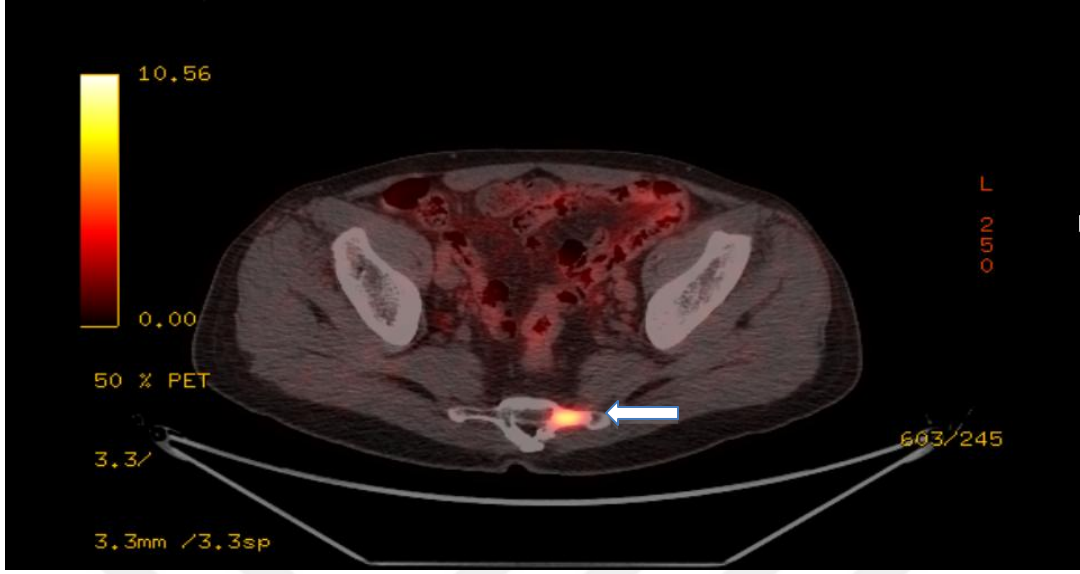
Çalışmamızda Ga-68 PSMA PET/BT ve KS arasında iskelet metastazlarını saptayabilme etkinliği açısından hasta bazlı analizde Ga-68 PSMA PET/BT lehine istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. İskelet metastazı saptanan toplam bölge sayısı ve toplam kemik sayısına yönelik analizde ise genelde ve alt gruplarda Ga-68 PSMA PET/BT lehine istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. Bölgelerin bire bir karşılaştırıldığı analizde ise servikal, torakal, lomber, kosta/sternum, alt ekstremitte bölgelerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlendi.

Tedavi öncesi grupta iki tetkik arasında iskelet metastazlarını saptayabilme etkinliği açısından hasta bazında Ga-68 PSMA PET/BT lehine istatistiksel anlamlı farklılık izlendi. Biyokimyasal nüks gelişen grupta ise Ga-68 PSMA PET/BT ile daha fazla hastada iskelet metastazı saptanmasına rağmen, iki tetkik arasında hasta bazında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca biyokimyasal nüks gelişen grupta, PSA değeri 10 ng/ml üzerine çıktığında iki tetkikin iskelet metastazlarını saptama etkinliği aynı gözükmemektedir.

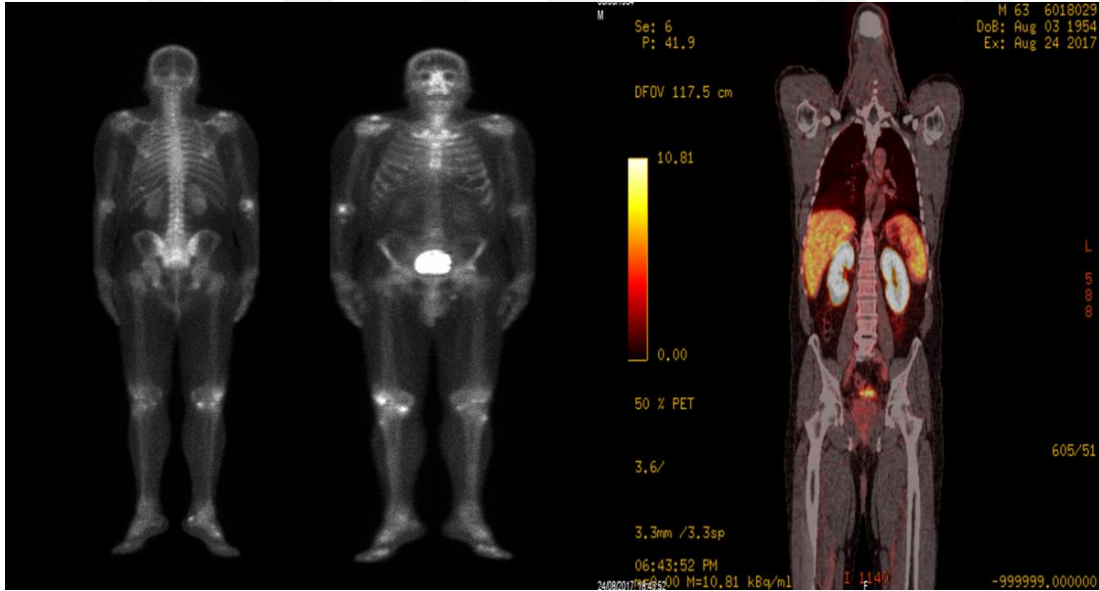
Biyokimyasal nüks gelişen grupta; özellikle tPSA 1 ng/ml üzerindeki değerlerde Ga-68 PSMA PET/BT'nin lezyon saptama etkinliği oldukça artmaktadır.

Sonuç olarak Ga-68 PSMA PET/BT iskelet metastazlarını saptamada KS'ye göre daha üstün gözükmemektedir. Buna ek olarak lenf nodu metastazı, viseral organ metastazı, küratif tedavi alan hastalarda lokal nüksün değerlendirilmesinde klinisyene ek bilgi sağlamaktadır ve tedavi yaklaşımını değiştirebilmektedir. Şüpheli lezyonların daha iyi tanınabilmesi ve daha az lezyonun şüpheli olarak tanımlanması avantajlarıdır. Ancak tetkikin maliyetinin yüksek olması en önemli dezavantajdır ve rutin olarak kullanımının önünde engel teşkil etmektedir.

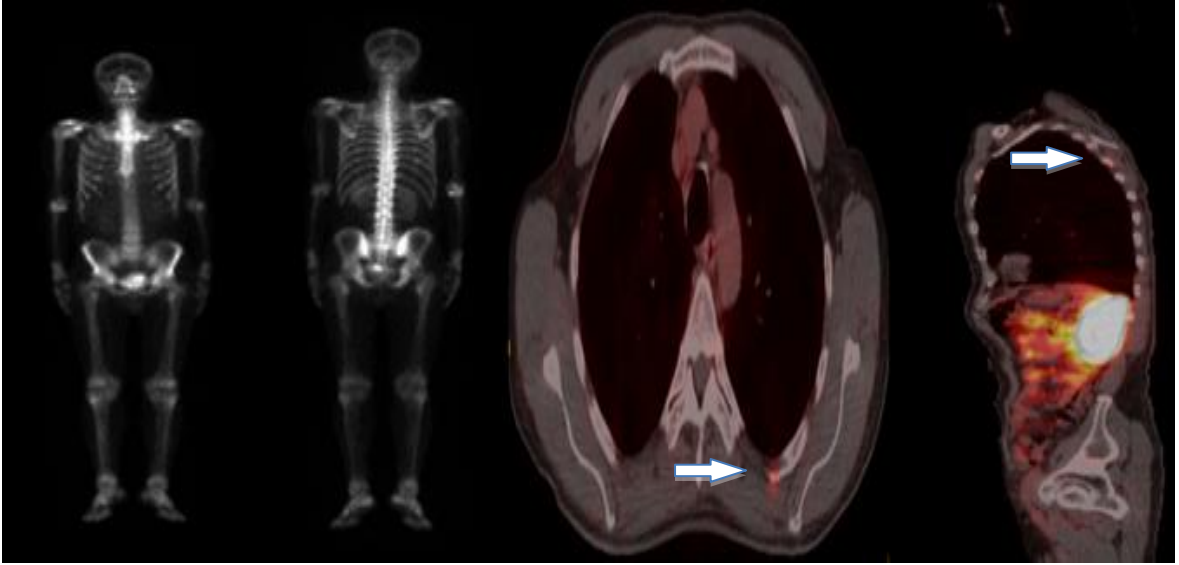
OLGULARDAN ÖRNEKLER



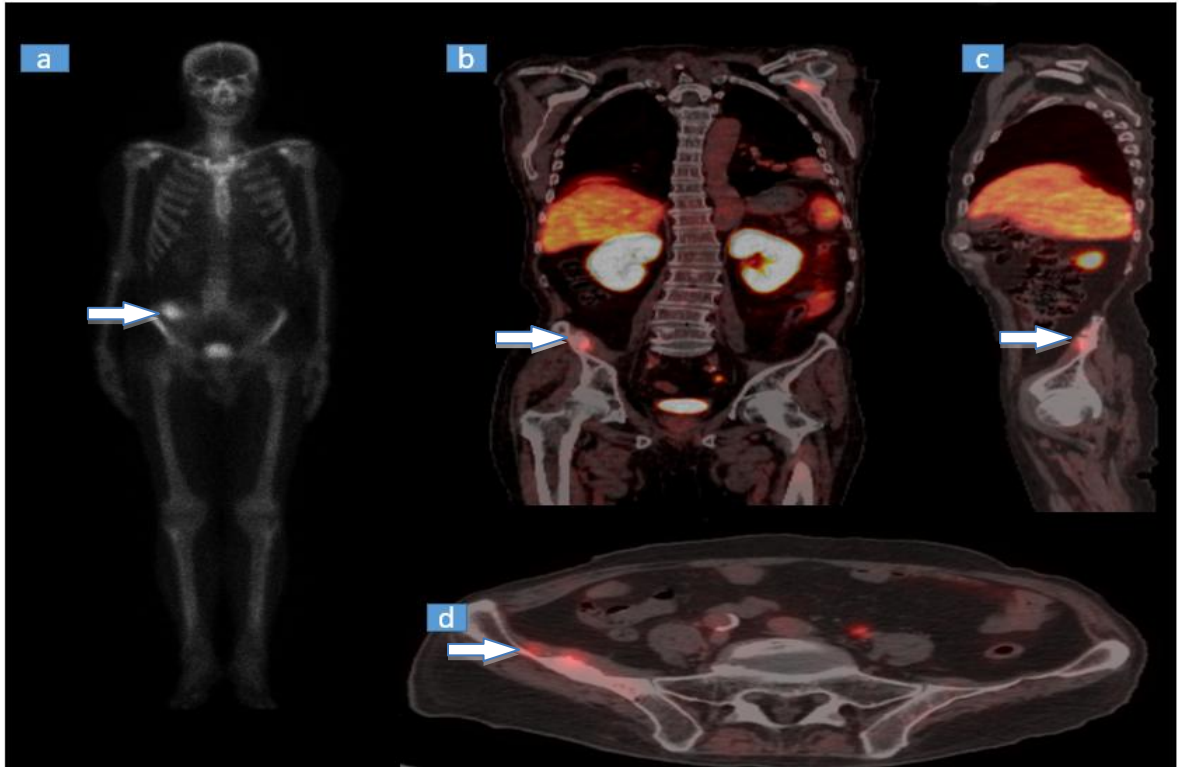
67 yaşında, tPSA:35 ng/ml, TRUS bx: 6/12 5+3 adenokarsinom, patoloji yüzdesi %40, tedavi öncesi evreleme amacıyla çekilen Ga-68 PSMA PET/BT'de S4 vertebrada artmış aktivite gösteren lezyon.



63 yaşında, tPSA 21 ng/ml, TRUS bx: 1/12 odak adenokarsinom, tedavi öncesi evreleme amacıyla çekilen KS'de osteodejeneratif değişikliklere ek olarak sol asetabulum ve bilateral iskiumda fokal artmış aktivite tutulumu olan ve Ga-68 PSMA PET/BT'de patolojik tutulum görülmeyen hasta.



54 yaşında, RP patolojisi pT3bN0Mx, 3+4 adenokarsinom, PSA 1ng/ml, KS normal, Ga-68 PSMA PET/BT'de sol 5. kosta posteriorunda artmış aktivite saptanan hasta.



66 yaşında, küratif RT öyküsü olan, TRUS bx: 3/12 4+4 adenokarsinom olan, PSA:27 ng/ml olan hasta. **a:** KS'de sağ iliak kanatta ve sol humerus proksimalinde artmış aktivite tutulumu. **b:** Sağ iliak kanatta ve sol humerus proksimalinde artmış aktivite tutulumunun Ga-68 PSMA PET/BT ile koronal kesit ile görülmesi. **c:** Sağ iliak kanattaki tutulumun Ga-68 PSMA PET/BT ile sagittal kesit ile görülmesi. **d:** Sağ iliak kanattaki tutulumun Ga-68 PSMA PET/BT ile aksiyel kesit ile görülmesi.

ÖZET

Prostat kanseri dünyada erkeklerde en sık görülen 2. kanserdir. En sık iskelet sistemi ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar. İskelet sistemi metastazları düşük yaşam kalitesi ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. ^{99m}Tc -MDP kemik sintigrafisi (KS) iskelet metastazlarını görüntüleme en yaygın kullanılan yöntemdir. Kemik metastazları için kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi olan Ga-68 PSMA PET / BT (PSMA PET)'nin iskelet metastazlarını saptama etkinliğiyle ilgili literatürde yeterli bilgi mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı tedavi öncesi evrelemede ve küratif tedavi sonrası biyokimyasal nüks gelişen hastalarda iskelet metastazlarını saptamada KS ve PSMA PET'in etkinliğini değerlendirmektir.

Prostat kanserli 218 hastada iskelet sistemi metastazlarının saptanmasında KS ve PSMA PET bulgularını karşılaştırdık. 103 (%47,2) hastaya tedavi öncesinde evreleme amacıyla, 115 (%52,8) hastaya küratif tedavi sonrasında biyokimyasal nüks gelişmesi nedeniyle KS ve PSMA PET yapıldı. İki tetkik arasındaki ortalama süre 30 (7-90) gün idi. Biyokimyasal nüks gelişen 115 hastanın 62'si (%28,4) radikal prostatektomi, 53'ü (%24,3) de radyoterapi uygulanan gruptaydı.

Hasta bazlı analizde PSMA PET'in KS'ye oranla iskelet metastazlarını anlamlı olarak daha fazla saptadığı görüldü ($p<0,05$). Benzer şekilde tedavi öncesi evreleme grubunda PSMA PET lehine anlamlı fark mevcut iken ($p<0,05$), küratif tedavi sonrası biyokimyasal nüks gelişen grupta anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Toplam bölge sayısı ve toplam kemik sayısına bağlı analizde de, yine PSMA PET'in KS'ne göre kemik metastazlarını anlamlı olarak fazla saptadığı ortaya konuldu ($p<0,05$).

Sonuç olarak prostat kanseri hastalarında PSMA PET, KS'ye göre iskelet metastazlarını saptamada daha üstün gözükmektedir. Ayrıca PSMA PET, iskelet metastazlarını saptamanın yanında, lenf nodu metastazları, viseral metastaz ve lokal nüksün değerlendirilmesinde klinisyene ek bilgi sağlamak ve tedavi planını değiştirebilmektedir. PSMA PET'in KS'nin yerini alabilmesi için daha yüksek hasta sayısına sahip, prospektif, randomize ve histopatolojik örneklemeyi içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Kemik Sintigrafisi, Ga-68 PSMA PET/BT

ABSTRACT

Prostate cancer (PCa) is the second most common cancer in adult males worldwide. Regional lymph nodes and skeletal system are the most common metastatic regions. Skeletal system metastases are associated with poor quality of life and short survival. ^{99m}Tc -MDP Bone Scintigraphy (BS) is the most common imaging modality used for bone metastases. ^{68}Ga -PSMA-PET / CT (PSMA PET) is a new and promising technique for detection of bone metastases that could not be detected with BS. There is a lack of study in the literature on the success of PSMA PET to detect skeletal metastases. The aim of this study is to compare the efficacy of BS and PSMA PET in detecting skeletal metastases in PCa patients who underwent primary staging and who had biochemical recurrence after curative treatment.

We compared BS and PSMA PET findings in the detection of bone metastases in 218 PCa patients. BS and PSMA PET were performed due to biochemical recurrence after curative treatment and primary staging in 115 (52.8%) and 103 (47.2%) patients, respectively. The mean time between the two tests was 30 (7-90) days. Biochemical recurrence group, 62 (28.4%) patients underwent radical prostatectomy and 53 (24.3%) patients underwent radiotherapy.

In the patient-based analysis, PSMA PET showed more skeletal metastases than BS ($p < 0,05$). Similarly, there was a significant difference in favor of PSMA PET in the pretreatment group ($p < 0,05$), However, there was no difference in the biochemical recurrence group ($p > 0,05$). In the analysis based on the total number of regions and the total number of bones, it was also found that PSMA PET detected higher bone metastases compared to BS ($p < 0,05$).

In conclusion, PSMA PET seems to be superior in detecting bone metastases compared to BS. In addition to detecting bone lesions, PSMA PET can also detect metastatic lymph nodes, visceral metastases, local recurrence that may change the treatment plan. To confirm our results, prospective randomized studies with higher number of patients are needed. Histopathologic sampling of metastatic lesions may also overcome the natural limitation of studies on metastatic PCa.

Keywords: Prostate Cancer, Bone Scintigraphy, Ga-68 PSMA PET/CT

KAYNAKÇA

1. Mottet, N., *et al.* EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on. (2017).
2. Campbell Walsh Urology 10.edition, p:2729.
3. Shen, G., Deng, H., Hu, S. & Jia, Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal radiology* 43, 1503-1513 (2014).
4. Ferlay, J., *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* 136(2015).
5. Bell, K.J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J. & Glasziou, P. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *International journal of cancer* 137, 1749-1757 (2015).
6. Briganti, A., *et al.* When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *European urology* 57, 551-558 (2010).
7. Even-Sapir, E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *Journal of Nuclear Medicine* 46, 1356-1367 (2005).
8. De Marzo, A.M., *et al.* A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *The American journal of surgical pathology* 30, 1281-1291 (2006).
9. *Hinman F Jr. Atlas of urosurgical anatomy. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 356, (1993).*
10. Tanagho EA. Ürogenital sistem anatomisi. İçinden: Tanagho EA, M.J.S.G.Ü., On Yedinci Türkçe Baskı, 2009 pp: 349.
11. Greene, D.R., Fitzpatrick, J.M. & Scardino, P.T. Anatomy of the prostate and distribution of early prostate cancer. in *Seminars in surgical oncology*, Vol. 11 9-22 (Wiley Online Library, 1995).
12. Campbell Walsh Urology 10.edition, p:56-59.
13. Balbay, M.D. Prostat. *Güneş Kitapevi, Ankara*, 1-4 (2008).
14. Ardiç, M. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011).
15. Şeftalioğlu, A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, Ankara (1998).
16. Kenneth Iczkowski, M.D.P.F., last major update February 2016. (c) 2003-2016, PathologyOutlines.com, Inc.
17. Montie, J.E. & Meyers, S.E. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *Urologic Clinics* 24, 247-252 (1997).
18. Kirby, R., Montorsi, F., Smith, J.A. & Gontero, P. *Radical prostatectomy: From open to robotic*, (CRC Press, 2007).
19. Haas, G.P., Delongchamps, N., Brawley, O.W., Wang, C.Y. & de la Roza, G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *The Canadian journal of urology* 15, 3866 (2008).
20. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri.pdf
http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf ,
T.S.I.B.İ.T.H.S.İ.İ.K.K.D.B.k.İ.T.K.İ.s.
21. Zeegers, M., Jellema, A. & Ostrer, H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. *Cancer* 97, 1894-1903 (2003).
22. Lynch, H.T., *et al.* Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International journal of cancer* 138, 2579-2591 (2016).

23. Ewing, C.M., *et al.* Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *New England Journal of Medicine* 366, 141-149 (2012).
24. Breslow, N., *et al.* Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *International journal of cancer* 20, 680-688 (1977).
25. Dickerman, B.A., *et al.* Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes & Control* 27, 1049-1058 (2016).
26. Key, T.J., *et al.* Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans-. *The American journal of clinical nutrition* 100, 378S-385S (2014).
27. Kristal, A.R., *et al.* Plasma Vitamin D and Prostate Cancer Risk; Results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, cebp. 0115.2014 (2014).
28. Lian, W.-Q., Luo, F., Song, X.-L., Lu, Y.-J. & Zhao, S.-C. Gonorrhea and prostate cancer incidence: an updated meta-analysis of 21 epidemiologic studies. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 21, 1895 (2015).
29. Haider, A., *et al.* Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *The Journal of urology* 193, 80-86 (2015).
30. Zhang, X.-L., *et al.* Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *International journal of clinical and experimental medicine* 8, 17977 (2015).
31. Vidal, A.C., *et al.* Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, cebp. 0795.2014 (2014).
32. YuPeng, L., *et al.* Cholesterol levels in blood and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 14 prospective studies. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, cebp. 1329.2014 (2015).
33. Islami, F., Moreira, D.M., Boffetta, P. & Freedland, S.J. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *European urology* 66, 1054-1064 (2014).
34. Epstein, J.I. Update on the Gleason grading system. in *Annales de pathologie*, Vol. 31 S20-S26 (Elsevier Masson, 2011).
35. Van der Kwast, T., *et al.* Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Archiv* 463, 367-377 (2013).
36. Epstein, J.I., Allsbrook Jr, W.C., Amin, M.B., Egevad, L.L. & Committee, I.G. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology* 29, 1228-1242 (2005).
37. Epstein, J.I., *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* 40, 244-252 (2016).

38. Epstein, J.I., *et al.* A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *European urology* 69, 428-435 (2016).
39. Richie, J.P., *et al.* Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 42, 365-374 (1993).
40. Okotie, O.T., *et al.* Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 70, 1117-1120 (2007).
41. Lilja, H. Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. *World journal of urology* 11, 188-191 (1993).
42. Thompson, I.M., *et al.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine* 350, 2239-2246 (2004).
43. Benson, M.C. & Olsson, C.A. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer* 74, 1667-1673 (1994).
44. Carter, H.B. & Pearson, J.D. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urologic Clinics* 24, 333-338 (1997).
45. Catalona, W.J., *et al.* Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* 279, 1542-1547 (1998).
46. Vlaeminck-Guillem, V., Ruffion, A. & Andre, J. [Value of urinary PCA3 test for prostate cancer diagnosis]. *Prog Urol* 18, 259-265 (2008).
47. Roobol, M.J., *et al.* A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *European urology* 57, 79-85 (2010).
48. Donovan, J., *et al.* *Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study*, (Core Research on behalf of the NCCHTA, 2003).
49. Eichler, K., *et al.* Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology* 175, 1605-1612 (2006).
50. Spigelman, S.S., McNeal, J.E., Freiha, F.S. & Stamey, T.A. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *The Journal of urology* 136, 1228-1230 (1986).
51. Partin, A.W., *et al.* Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *The Journal of urology* 143, 747-752 (1990).
52. Freedland, S.J., Csathy, G.S., Dorey, F. & Aronson, W.J. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *The Journal of urology* 167, 516-520 (2002).
53. Partin, A.W., *et al.* Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58, 843-848 (2001).
54. Gray, R.R., *et al.* Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Canadian Association of Radiologists Journal* 51, 114 (2000).
55. Losa, C.A.A., Velez, J.I.S., Sanz, M.J.G., Mas, L.P. & Sanz, L.A.R. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *The Journal of urology* 154, 1407-1411 (1995).

56. Barqawi, A.B., *et al.* The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. *The Journal of urology* 186, 80-85 (2011).
57. Smith, J.A., *et al.* Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *The Journal of urology* 157, 902-906 (1997).
58. de Rooij, M., Hamoen, E.H., Witjes, J.A., Barentsz, J.O. & Rovers, M.M. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *European urology* 70, 233-245 (2016).
59. Stone, N.N., Stock, R.G., Parikh, D., Yeghiayan, P. & Unger, P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *The Journal of urology* 160, 1722-1726 (1998).
60. Kiss, B., Thoeny, H.C. & Studer, U.E. Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. *Urology* 96, 1-7 (2016).
61. Harisinghani, M.G., *et al.* Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 348, 2491-2499 (2003).
62. Brogsitter, C., Zöphel, K. & Kotzerke, J. 18 F-Choline, 11 C-choline and 11 C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 40, 18-27 (2013).
63. Perera, M., *et al.* Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology* 70, 926-937 (2016).
64. Abuzallouf, S., Dayes, I. & Lukka, H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of urology* 171, 2122-2127 (2004).
65. O'sullivan, J., Norman, A., Cook, G., Fisher, C. & Dearnaley, D. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU international* 92, 685-689 (2003).
66. Ayyathurai, R., *et al.* A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urologia internationalis* 76, 209-212 (2006).
67. Tateishi, U., *et al.* A meta-analysis of 18 F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Annals of nuclear medicine* 24, 523-531 (2010).
68. Evangelista, L., *et al.* Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43, 1546-1562 (2016).
69. Lecouvet, F.E., *et al.* Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *European urology* 62, 68-75 (2012).
70. D'Amico, A.V., *et al.* Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 17, 168-168 (1999).

71. Thomsen, F.B., *et al.* Active surveillance for clinically localized prostate cancer— A systematic review. *Journal of surgical oncology* 109, 830-835 (2014).
72. Loeb, S., *et al.* Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *European urology* 67, 619-626 (2015).
73. Diaz, A.W., *et al.* Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Vol. 33 202. e201-202. e207 (Elsevier, 2015).
74. Felker, E.R., *et al.* Serial magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: incremental value. *The Journal of urology* 195, 1421-1427 (2016).
75. Wilt, T.J., *et al.* Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 367, 203-213 (2012).
76. Bill-Axelsson, A., *et al.* Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 370, 932-942 (2014).
77. Briganti, A., *et al.* 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. *European urology* 61, 480-487 (2012).
78. Ash, D., *et al.* ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 57, 315-321 (2000).
79. Rider, J.R., *et al.* Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *European urology* 63, 88-96 (2013).
80. Donohue, J.F., *et al.* Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *The Journal of urology* 176, 991-995 (2006).
81. Yossepowitch, O., *et al.* Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *European urology* 53, 950-959 (2008).
82. Freedland, S.J., Partin, A.W., Humphreys, E.B., Mangold, L.A. & Walsh, P.C. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 109, 1273-1278 (2007).
83. Carver, B.S., Bianco, F.J., Scardino, P.T. & Eastham, J.A. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *The Journal of urology* 176, 564-568 (2006).
84. Xylinas, E., *et al.* Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single- centre experience. *BJU international* 103, 1173-1178 (2009).
85. Bolla, M., *et al.* Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet* 380, 2018-2027 (2012).
86. Stephenson, A.J., *et al.* Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology* 25, 2035-2041 (2007).

87. Roach III, M., *et al.* Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of Clinical Oncology* 26, 585-591 (2008).
88. Vale, C.L., *et al.* Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The lancet oncology* 17, 243-256 (2016).
89. Toussi, A., *et al.* Standardizing the definition of biochemical recurrence after radical prostatectomy—what prostate specific antigen cut point best predicts a durable increase and subsequent systemic progression? *The Journal of urology* 195, 1754-1759 (2016).
90. Roach, M., *et al.* Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 65, 965-974 (2006).
91. Trock, B.J., *et al.* Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama* 299, 2760-2769 (2008).
92. Beresford, M., Gillatt, D., Benson, R. & Ajithkumar, T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clinical oncology* 22, 46-55 (2010).
93. Kane, C.J., *et al.* Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 61, 607-611 (2003).
94. Fanti, S., *et al.* PET/CT with 11 C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43, 55-69 (2016).
95. Graziani, T., *et al.* 11C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43, 1971-1979 (2016).
96. Chondrogiannis, S., *et al.* Role of 18 F-choline PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 40, 1356-1364 (2013).
97. DeMarzo, A.M., Nelson, W.G., Isaacs, W.B. & Epstein, J.I. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *The Lancet* 361, 955-964 (2003).
98. Huang, E., Teh, B.S., Mody, D.R., Carpenter, L.S. & Butler, E.B. Prostate adenocarcinoma presenting with inguinal lymphadenopathy. *Urology* 61, 463 (2003).
99. Wu, L.-M., Xu, J.-R., Ye, Y.-Q., Lu, Q. & Hu, J.-N. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Roentgenology* 199, 103-110 (2012).
100. Silver, D.A., Pellicer, I., Fair, W.R., Heston, W. & Cordon-Cardo, C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research* 3, 81-85 (1997).

101. Bostwick, D.G., Pacelli, A., Blute, M., Roche, P. & Murphy, G.P. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Cancer* 82, 2256-2261 (1998).
102. Evans, M.J., *et al.* Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 9578-9582 (2011).
103. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, *et al.* Initial evaluation of [¹⁸F]DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2015;17:565–74.
104. Lavalaye, J., Kaldewey, P. & van Melick, H. Diffuse bone metastases on 68Ga-PSMA PET-CT in a patient with prostate cancer and normal bone scan. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43, 1563-1564 (2016).
105. Dias, A.H., Holm, M.V. & Bouchelouche, K. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. *Clinical nuclear medicine* 42, e175-e176 (2017).
106. Froehner, M., *et al.* PSMA-PET/CT-positive Paget disease in a patient with newly diagnosed prostate cancer: imaging and bone biopsy findings. *Case reports in urology* 2017(2017).
107. Polascik, T.J., *et al.* Comparison of clinical staging algorithms and ¹¹¹Indium- capromab pendetide immunoscintigraphy in the prediction of lymph node involvement in high risk prostate carcinoma patients. *Cancer* 85, 1586-1592 (1999).
108. Maurer, T., *et al.* Diagnostic efficacy of 68gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *The Journal of urology* 195, 1436-1443 (2016).
109. Pyka, T., *et al.* Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43, 2114-2121 (2016).
110. Porter, A., Benda, R. & Ben-Josef, E. Palliation of metastases: Bone and spinal cord. *Clinical Radiation Oncology. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone*, 299-313 (2000).
111. Gold, R., Seeger, L., Bassett, L. & Steckel, R. AN INTEGRATED APPROACH TO THE EVALUATION OF METASTATIC BONE-DISEASE. (1990).
112. Shaiova L. Kuzin E. Multidisciplinary management of cancer pain in radiation oncology. ASTRO 42nd annual meeting October 22-26 2000, B.M., Refresher course No.309. .
113. Görpe A. İskelet sistemi. İçinde: Cantez S (ed). Pratik Nükleer Tıp. İstanbul Tıp Fak. Vakfı, N.T.K., 1992: 221-242.
114. Fordham, E. & Ali, A. Skeletal imaging in malignant disease. in *Diagnostic nuclear medicine. Second edition* (1988).
115. Bozkurt MF, D.Z., Burak Z, Ak I, Bekiş R, Değirmenci B ve ark. Kemik sintigrafisi uygulama kılavuzu. *Turk J Nucl Med.* 2001;10:99-102
116. Loriot, Y., Massard, C. & Fizazi, K. Recent developments in treatments targeting castration-resistant prostate cancer bone metastases. *Annals of oncology* 23, 1085-1094 (2012).

117. Afshar-Oromieh, A., *et al.* The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68 Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 42, 197-209 (2015).
118. Janssen, J.-C., *et al.* Comparison of hybrid 68 Ga-PSMA-PET/CT and 99m Tc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT. *European radiology* 28, 610-619 (2018).
119. Kabasakal, L., *et al.* Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nuclear medicine communications* 36, 582-587 (2015).
120. Verburg, F.A., *et al.* Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [68 Ga] PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43, 397-403 (2016).
121. Eiber, M., *et al.* Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Journal of Nuclear Medicine* 56, 668-674 (2015).
122. Fendler, W.P., *et al.* 68 Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 44, 1014-1024 (2017).
123. Herlemann, A., *et al.* 68Ga-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* 70, 553-557 (2016).
124. Pandit-Taskar, N., *et al.* 89 Zr-huJ591 immuno-PET imaging in patients with advanced metastatic prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41, 2093-2105 (2014).
125. Pisansky, T.M., *et al.* Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 34, 33-39 (1996).
126. Ciftci, S., *et al.* Perineural invasion in prostate biopsy specimens is associated with increased bone metastasis in prostate cancer. *The Prostate* 75, 1783-1789 (2015).
127. Lu G, Maresca KP, Hillier SM, *et al.* Synthesis and SAR of ^{99m}Tc/ Re-labeled small molecule prostate specific membrane antigen inhibitors with novel polar chelates. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:1557-63