T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

YENİ TANI PROSTAT KANSERİ HASTALARINDA PSA DÜZEYLERİ, GLEASON SKORU VE Ga-68 PSMA PET-BT ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Mehmet ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali ŞAHİN

Erzurum- 2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Mehmet ÇELİK	**Sınav tarihi:** 04/03/2024
Anabilim Dalı : Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ali ŞAHİN	
Tezin Konusu : Yeni Tanı Prostat Kanseri Hastalarında PSA Düzeyleri, Gleason Skoru ve Ga-68 PSMA PET-BT Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak İncelenmesi	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ali ŞAHİN	Nükleer Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Adem MAMAN	Nükleer Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Mustafa FİLİK	Nükleer Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Prostat Bezi 3
2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi 3
2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi 3
2.1.3. Prostat Histolojisi 5
2.1.4. Prostat fizyolojisi 6
2.2. Prostat Kanseri 6
2.2.1. Epidemiyoloji 6
2.2.2. Etyolojisi 7
2.2.3. Prostat kanserinde tarama ve tanı yöntemleri 8
2.2.4. Prostat Adenokarsinomlarının Histopatolojik Derecelendirmesi 9
2.2.5. Prostat Kanserinde Evreleme 12
2.2.6. Prostat kanserinde görüntüleme yöntemleri 14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **20**
3.1. Çalışmanın Türü 20
3.2. Hasta Seçimi 20
3.3. Verilerin Hazırlanması ve Tanımlamalar 21
3.4. Yöntem ve Cihaz Bilgisi 21
3.5. İstatistiksel Analiz 21
4. BULGULAR **23**
5. TARTIŞMA **30**
6. SONUÇ **35**
KAYNAKLAR **36**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. ISUP evreleri 10
Tablo 2. Prostat Kanserinin TNM Sınıflaması 13
Tablo 3. Prostat Adenokanseri Risk Sınıflaması 14
Tablo 4. Prostat Adenokanseri Risk Sınıflaması. 23
Tablo 5. Tablo Hastaların Ortalama ve Median yaş, Serum PSA düzeyleri. 24
Tablo 6. Tablo Ortalama ve Median SUV max Değerleri..... 24
Tablo 7. Evreleme hasta grubunda LN PSMA ekspresyonu açısında PSA düzeyleri ve Prostat SUV max değerleri için optimal eşik değer (%95 güven aralığında). 26
Tablo 8. PSA ve Prostat SUV max için cutoff değerleri 27
Tablo 9. Lenf Nodu PSMA ekspresyonu açısından PSA düzeyleri ve Primer Tümör SUV max değerlerinin sensitivite ve spesifite oranları. 27
Tablo 10. Evreleme hasta grubunda kemik PSMA ekspresyonu açısında PSA düzeyleri ve Prostat SUV max değerleri için optimal eşik değer (%95 güven aralığında)..... 28
Tablo 11. PSA ve Prostat SUV cutoff değerleri 28
Tablo 12. Kemik PSMA ekspresyonu açısından PSA düzeyleri ve Prostat SUV max değerlerinin sensitivite ve spesifite oranları..... 29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostat bezi zonal anatomisi. 5
Şekil 2. Erkekler arasında en yaygın kanser insidansını gösteren global harita (1). ... 7
Şekil 3. A- Orijinal Gleason skorlamasına ait histolojik evreler (39) **B**- 2015 Modifiye ISUP Gleason şematik diyagramı. 11
Şekil 4. LN PSMA ekspresyonu açısından PSA düzeyleri ve Primer tümör Prostat SUV max değerleri ile ilişkisini gösteren ROC Eğrisi. 26
Şekil 5. Kemik PSMA ekspresyonu açısından PSA ve Prostat SUV max değerlerini gösteren ROC eğrisi 28

ÖZET

Yeni Tanı Prostat Kanseri Hastalarında PSA Düzeyleri, Gleason Skoru ve Ga-68 PSMA PET/BT Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Giriş ve Amaç: Prostat kanseri, erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir. Tanı esnasında hastanın serum PSA değeri, Gleason skoru ve görüntüleme yöntemleri ile hastalığın evresinin ve risk durumunun belirlenmesi prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. Prostat kanserinin doğru şekilde evrelemesi ve rekürren hastalıkta mümkün olan en erken sürede hastalığın tespit edilmesi tedavi planı açısından oldukça önem taşımaktadır. Fonksiyonel görüntüleme yöntemi olan Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda hastalık yönetimine olan katkısı ve önemi vurgulanmaktadır. Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer tıp Anabilim Dalı'na başvuran yeni tanı prostat kanseri hastalarının Gleason skoru, tanı esnasındaki serum PSA düzeyleri ve evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza etik kurul onayı alındıktan sonra 2017-2022 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve yeni prostat kanseri tanısı almış olan 114 hastanın; eş zamanlı ya da tercihen 4 hafta içerisinde serum PSA düzeyleri ve Gleason skorları arasındaki ilişki retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamız 114 yeni tanı almış prostat kanseri hastasından oluşmaktadır. Evreleme hasta grubunda, Gleason grade değerleri ile primer tümöre ait SUV max değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olduğu, Gleason grade'in lenfatik metastaz ve kemik metastazını saptamada etkisinin olmadığı saptanmıştır. Kemik metastazlarını saptamada serum PSA düzeyleri, primer tümöre ait SUV max değerleri ve lenf nodu SUV max değerleri arasında anlamlı düzeyde fark olduğu ortaya çıkmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre prostat kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin primer tümörü, pelvik/ekstrapelvik lenf nodu metastazlarını ve olası uzak metastaz varlığını yüksek sensitivite ve spesifite ile tespit ettiği ve hastalığı doğru bir şekilde evrelendirildiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Ga-68 PSMA PET/BT, Gleason Skoru, PSA

ABSTRACT

Retrospective Examination of the Relationship Between PSA Levels, Gleason Score, and Ga-68 PSMA PET/CT in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients

Introduction and Objective: Prostate cancer is the second most common cancer among men, following lung cancer. At diagnosis, determining the patient's serum PSA value, Gleason score, and staging through imaging methods is crucial for prognosis. Accurate staging of prostate cancer and early detection of recurrent disease are vital for treatment planning. Recent studies highlight the contribution and importance of Ga-68 PSMA PET/CT, a functional imaging method, in disease management. This study aims to investigate the relationship between the Gleason score, serum PSA levels at diagnosis, and staging with Ga-68 PSMA PET/CT imaging in newly diagnosed prostate cancer patients who presented to the Department of Nuclear Medicine at Atatürk University Medical Faculty.

Method: Following ethical committee approval, a retrospective analysis was conducted on 114 patients diagnosed with new prostate cancer between 2017 and 2022 at the Atatürk University Medical Faculty Health Practice and Research Hospital; the relationship between serum PSA levels and Gleason scores was examined, either simultaneously or preferably within four weeks.

Findings: : Our study consists of 114 newly diagnosed prostate cancer patients. In the staging patient group, a statistically significant correlation was found between Gleason grade values and SUV max values of the primary tumor, indicating that Gleason grade does not affect the detection of lymphatic or bone metastasis. A significant difference was observed in detecting bone metastases between serum PSA levels, SUV max values of the primary tumor, and lymph node SUV max values. **Conclusion:** Our findings indicate that Ga-68 PSMA PET/CT accurately identifies the primary tumor, pelvic/extrapelvic lymph node metastases, and the presence of potential distant metastases with high sensitivity and specificity, correctly staging the disease in prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, Ga-68 PSMA PET/CT, Gleason Score, PSA

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	**:** Amerika Birleşik Devletleri
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	**:** Bilgisayarlı Tomografi
EAA	**:** Eğri Altındaki Alan
FDG	**:** F-18 Flouro-2-deoxy-D-glikoz
Ga-68 PSMA PET/BT	**:** Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijeni Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
Ga-68	**:** Galyum-68
ISUP	**:** Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği
MpMRG	**:** Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	**:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET/BT	**:** Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi
PRM	**:** Parmakla Rektal Muayene
PSA	**:** Prostat Spesifik Antijen
PSMA	**:** Prostat Spesifik Membran Antijeni
ROI	: Region Of Interest / İlgi Alanı
SUV	: Standart Uptake Volüme
SUVmax	**:** Maximum Standard Uptake Value / Maksimum Standart Tutulum Değeri
TNM	**:** Tümör-Nod-Metastaz
TRUS	**:** Trans Rektal Ultrasonografi
TVKS	**:** Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde tecrübelerini esirgemeyen bölümümüzün kıymetli hocaları başta anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Ali ŞAHİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Adem MAMAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa FİLİK'e saygı ve şükranlarımı sunarım. Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, beraber çalıştığım hemşirelere, kıymetli abim Öğr. Gör. Yılmaz ŞAHİN'e, hastane çalışanlarına ve değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Habip SEVİMLİ ve Uzm. Dr. Muhammed Çelebi ARSLAN'a teşekkür ederim.

Hayatımın her anında daima yanımda olan maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Mehmet ÇELİK

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erkekler arasında, akciğer kanserinin ardından en yaygın olarak rastlanan ikinci kanser türü prostat kanseridir ve ölümle sonuçlanan kanser vakaları içinde beşinci en yaygın sebeptir. 2018 yılında dünya çapında 1 276 000 kişi tanı alırken prostat kanserine bağlı ölüm sayısı yaklaşık 359.000 olarak hesaplanmıştır (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre 5 yıllık ortalama sağkalım yaklaşık %96,8 düzeyindedir. Tanı esnasında sadece prostat bezine lokalize ya da bölgesel lenf nodlarına yayılmış hastalık durumunda ise bu oran % 100'e ulaşmaktadır (2). Bu nedenle tanı esnasında hastanın serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri, Gleason skoru ve görüntüleme yöntemleri ile hastalığın evresinin ve risk durumunun belirlenmesi prognoz açısından büyük önem taşımaktadır.

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), tip II bir transmembran proteinidir ve prostat kanseri hücrelerinde, özellikle metastaz yapan hastalıklar, tekrar eden ve agresif tümörlerde, normal hücrelere kıyasla ekspresyon seviyesi 100'den 1000'e kadar kat daha fazla artış gösterir. Kanser hücrelerinin PSMA ekspresyonu kastrasyon direncinin oluşması ve evrenin ilerlemesiyle artış göstermektedir. Son yıllarda üre bazlı PSMA inhibitörüne bağlanmış pozitron emisyonu yapan Galyum-68 (Ga-68) ile Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntüleme prostat kanserinin tanı ve takibinde oldukça geniş bir yer kazanmıştır. Hem primer evrelemede hem de biyokimyasal rekürrens durumundaki yeri geniş hasta serileri ile araştırılmış ve düşük serum PSA değerlerinde bile yüksek tanısal oranlar saptanmıştır. Ga-68 işaretli PSMA Pozitron Emisyon Tomografi /Bilgisayarlı Tomografi (Ga-68 PSMA PET/BT) taraması, prostat kanseri hücrelerini yüksek kesinlikle tespit etme imkânı sunmaktadır.

Prostat adenokarsinomunun derecelendirme metodolojisi, Donald F.Gleason tarafından 1966'da ilk kez geliştirilmiştir. Zamanla, bu başlangıç sınıflamasına eklemeler yapılarak metodoloji sürekli iyileştirilmiş ve bugüne kadar gelişimine devam etmektedir. Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP), 2005'teki modifikasyondan sonra, en yeni revizyonunu 2014 yılında gerçekleştirmiştir. 2014'te 19 farklı ülkeden gelen 65 prostat kanseri patoloji uzmanları ile birlikte ürologlar,

radyasyon onkolojisi uzmanları ve medikal onkologlardan oluşan toplamda 17 klinik uzman, ISUP 2005'te çözümlenemeyen meseleleri ve 2005 düzenlemesi sonrasında yapılan prognostik çalışmaların bulgularını tartışmışlardır. Mevcut klinik bulgulara göre, Gleason 2-5 puanları kullanımdan kaldırılmış, yerine 1-5 aralığında Gleason Derece grupları tercih edilmeye başlanmıştır (3). Gleason derecelendirme sistemi hem değerli prognostik veriler sunar hem de tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar. Gleason desenleri 1'den 5'e kadar sıralanır. Bu sistemde, birincil (dominant) ve ikincil (ikinci en yaygın veya en yüksek) yapısal desenler tanımlanır. Toplam Gleason puanı, birincil ve ikincil desenlerin paternlerinin toplamı ile belirlenir. Eğer homojen glandüler yapılar gözlemleniyorsa, aynı dereceli desenler birleştirilerek skor hesaplanır.

PSA; 1979'da Wang tarafından tanımlanmış bir glikoproteindir. Prostat asinüs epitelinden salınır ve normal koşullar altında seminal sıvıda yüksek konsantrasyonda (mg/ml), kanda ise düşük konsantrasyonda (ng/ml) bulunur. PSA, prostat kanseri için özgül değildir. PSA artışı, prostatitler, prostat enfarktüsleri, prostatın büyük yaralanmalarında (örneğin, iğne biyopsisi veya trans üretral rezeksiyon gibi) veya benign prostat hiperplazisi (BPH) durumlarında görülebilir. Ancak bu artış geçicidir ve tedavi sonrasında normale döner. PSA, prostat bezine özgü bir belirteç olup, normal referans aralığı 0-4 ng/ml olarak kabul edilir. Prostat kanserlerinin yaklaşık %15'inde serum PSA düzeyleri normal saptanabilmektedir. PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan vakaların yaklaşık %25'inde prostat biyopsisi ile tanı konulabilmektedir. PSA yoğunluğu, PSA artış hızı ve serbest/total PSA oranı gibi diğer ölçütler de tanıda kullanılmaktadır (4).

Çalışmanın amacı:

Bu araştırmanın temel hedefi, 2017 ile 2022 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Bölümü'ne yeni tanı konmuş prostat kanseri vakalarında, Gleason skorları, teşhis anındaki plazma PSA seviyeleri ve Ga-68 PSMA PET/BT ile yapılan evrelemeler arasındaki bağlantının geriye dönük olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezi

2.1.1. Prostat Bezi Embriyolojisi

Erken dönem memeli embriyoları, gelişimleri sırasında hem eril hem de dişil fenotiplere evrilebilme kapasitesine sahiptir. Bu gelişim yolu genetik olarak sağlıklı bireylerde döllenme anında belirlenmekte ve embriyonun gelişimi sırasında dört önemli yapısal elemanın etkileşimi ile şekillenmektedir: Wolffian ve Müllerian kanalları, ürogenital sinüs ve embriyonik gonadlar.

İnsan embriyolarında, Wolffian kanallarının gelişimi döllenmeden yaklaşık 25-30 gün sonra, embriyonun uzunluğu 2-3 mm iken başlar. Başlangıçta, bu kanallar erken embriyoda mezonefrik böbreklerin boşaltım fonksiyonlarını destekleyen kanallar olarak işlev görür. Wolffian kanalları, genital sistemle entegre olmadan önce bu boşaltım işlevi, böbreklerin bu görevi tamamen üstlenmesine kadar devam eder (5).

Müllerian kanalların gelişimi, Wolffian kanallarının oluşumundan sonra, yaklaşık gebeliğin altıncı haftasında başlar. Ürogenital sinüsün gonadal ve mezonefrik bölgeleri arasında, epitel hücreleriyle kaplı bir yarık meydana gelir. Bu yapı, sonradan Wolffian kanallarının çevresindeki mezenkim boyunca uzanarak bir tüp şeklini alır ve kapanır. Sekizinci gebelik haftasına gelindiğinde, Müllerian kanallar, o ana kadar Wolffian kanalları arasında yer alarak, ürogenital sinüs içerisine girmeyen Müllerian tüberkülünü oluşturur. Erkek embriyolarında, Müllerian kanal gerilemeye başlar (5).

2.1.2. Prostat Bezi Anatomisi

Prostat bezi ters dönmüş bir piramit şeklinde mesane arka alt yüzüne yerleşmiş, fibromüsküler ve glandüler bir organ olup, üretranın pars prostatikasını çevreleyecek şekilde periton boşuğunun altında uzanır. Alt kısmında mesaneyle birleşir, üst kısmı ise ürogenital diaframda son bulur. Ön tarafı retropubik boşluğun ön duvarını meydana getirir, arka tarafta ise rektum ile rektovezikal fasya aracılığıyla ayrılmıştır (6–8).

Prostatın arterleri daha sıklıkla inferior vezikal arter olmak üzere, internal pudental ve orta rektal (hemoroidal) arterlerdir. Venleri ise prostatik venöz pleksus ile internal iliak vene dökülür. Prostatın lenfatik drenajı, iç iliak (hipogastrik), presakral, vezikal ve dış iliak lenf düğümleri tarafından sağlanır. Prostatın, pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla innervasyonu gerçekleşir. (9).

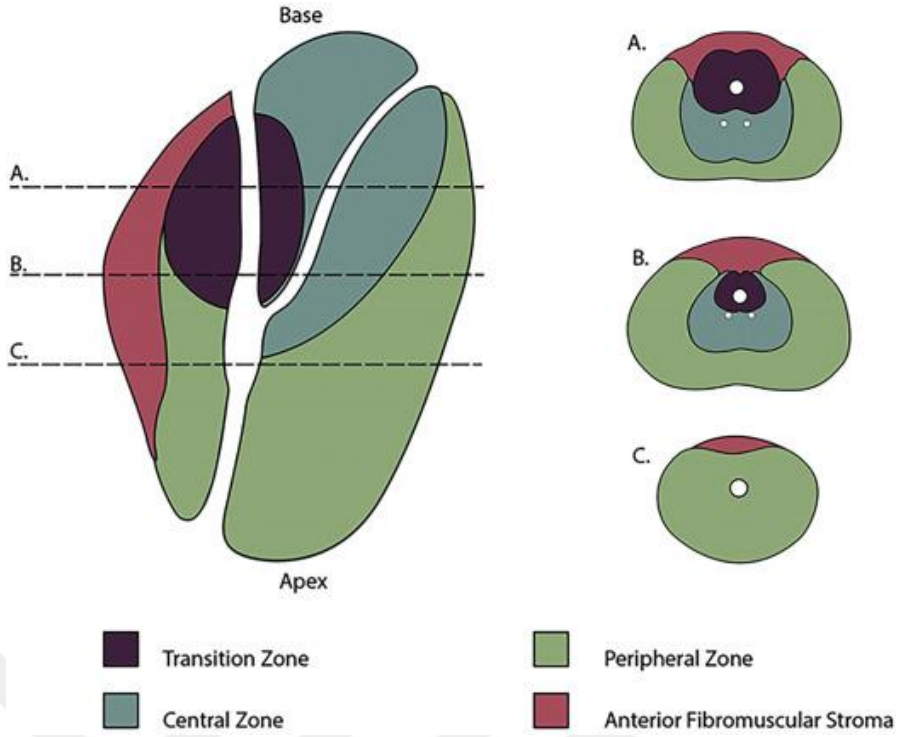
Mc Neil'in 1981 yılındaki araştırmasına göre, prostat bezi glandüler yapısına dayanarak periferik, santral ve transizyonel olmak üzere üç bölgeye; non-glandüler yapıda ise, ön fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olarak iki alana ayrılır.

• **Transizyonel zon**; prostat bezinin glandüler volümünün %5 lik bölümünü meydana getiren bu zon, prostatik üretra çevresindeki mukozal glandları içerir.

• **Periferal zon**; Prostat bezinin %70'ini kaplayan glandüler bölüm, en geniş hacmi temsil eder. Periferal zon, rektal muayene sırasında parmakla hissedilebilen prostatın tek bölgesidir Periferal zonun önemli bir özelliği adenokarsinomların %70'lik bir oranı buradan gelişmektedir (10).

• **Santral zon**; Prostat bezi hacminin %25'lik kısmını meydana getirir. Koni şeklindedir ve apeksi prostatik utrikul düzeyinde, taban bölümü ise mesane boynundadır. Bu glandlar prostatın geri kalan glandlarından yapısal ve histolojik olarak ayrılırlar ve bu glandların Wolf kanallarından köken aldıkları düşünülmektedir (8). Adenokarsinomların %1-5'lik bölümü bu zondan kaynaklanırlar.

• **Anterior fibromüsküler stroma**; Prostat bezinin anterior kısmında yerleşen bu bölge tüm prostat volümünün %30`unu meydana getirir ve glandüler doku içermemektedir. Prostat bezinin anterior kısmını meydana getirip, detrüsor kasından orjin almaktadır (10).



Şekil 1. Prostat bezi zonal anatomisi (11).

2.1.3. Prostat Histolojisi

Prostat organı, fibromusküler stromal bağ ve kas dokusunun yanı sıra epitelyal glandüler elementler içerir. Glandülar epiteli oluşturan temel hücre tabakası, simple prizmatik yapıdadır. Lümene yönelik villöz ya da papiller projeksiyonlar barındırır. Her bir bez birimi, fibromusküler stromal dokular tarafından birbirinden izole edilen kalın bazal membranlar ile çevrelenmiştir. Bu epitelyal glandüler formlar, verumontanum ile mesane boynu arasında kalan bölgede, prostatik üretranın tabanına sekretör kanallar aracılığı ile boşaltılmaktadır (12).

Santral zonda bulunan bezin morfolojik yapısı diğer zonları meydana getiren glandların morfolojilerinden farklıdır. Santral zonun gland yapıları, içlerinde intraluminal papiller projeksiyonlar barındıran geniş ve karmaşık formasyonlara sahipken, bunların stromal komponenti yoğun düz kas hücrelerinden oluşur. Öte yandan, transizyonel zon ile periferik zonun glandları, basit, minik ve yuvarlak şekilleriyle birbirlerine benzer özellikler gösterirler (13,14).

2.1.4. Prostat fizyolojisi

Erkek üreme sisteminin önemli bir yardımcı organı olan prostat bezinin, fibrinolizin yanı sıra asit fosfataz, sitrik asit ve prostatik sıvının üretimini sağladığı bilinmektedir. Prostatı saran fibroelastik kapsül, içeri giren septalar aracılığıyla bezin loblarını şekillendirir. Bu düz kas ve elastik dokudan zengin yapılar, ejekülasyona katkıda bulunan kontraksiyon işlevine sahiptir. Prostat sıvısının yoğunlaşarak kristalize olması ile oluşan ve korpora amilasea (prostat taşı) adı verilen amorf kalsifiye lamellar yapılar, bezin tubüloalveolar lümenlerinde yaygın olarak bulunur (15).

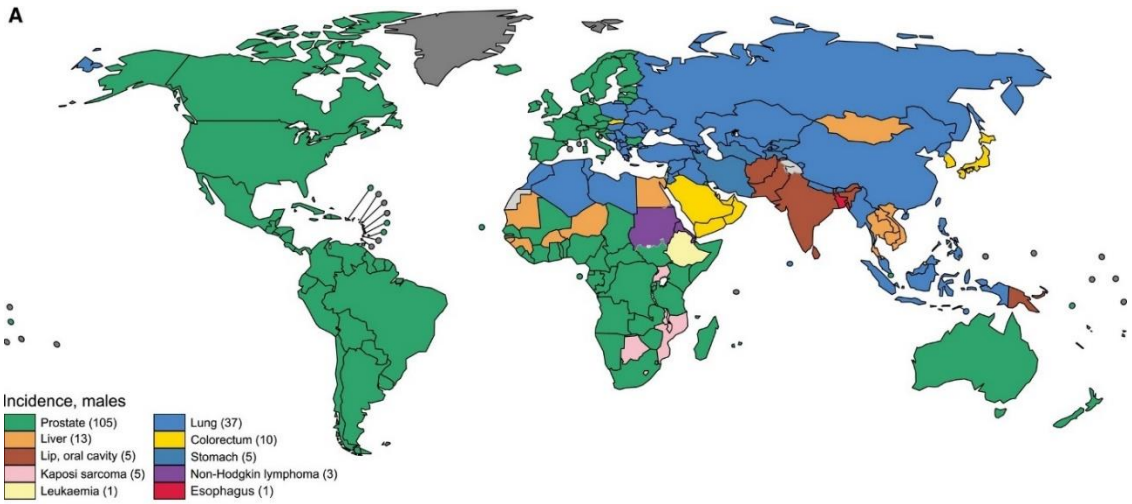
Semen sıvısının, yaklaşık %30'luk kısmını prostat meydana getirir. Semen sıvısının, %60'lık kısmını seminal vezikül, %10'luk kısmını ise Sperm taşıyan vas deferens, bu işlevi yerine getirirken özel bir sıvı oluşturur. Prostat sıvısının alkalin pH değeri, asidik vajinal sekresyonları nötralize eder, böylelikle kadın üreme sisteminde döllenmeyi kolaylaştıran optimal bir çevre oluşturur (16).

Prostat glandı, androjen metabolizmasında önemli role sahip olan organdır. Plazmadaki serbest testosteronun büyük bir kısmı difüzyon yolu ile prostatik hücrelere girişi gerçekleştikten sonra, testosteronun büyük bir bölümü 5-a redüktaz enzimi vasıtasıyla dihidrotestosterona irreversibl olarak dönüşümü gerçekleştirilir. Dihidrotestosteron prostatın gelişiminde önemli bir role sahip olup; erkek dış genital organlarının farklılaşmasında etkilidir (17).

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Global çapta, prostat neoplazması, akciğer, meme ve kolorektal malignitelerin ardından en yaygın dördüncü kanser olup, erkek popülasyonu içinde pulmoner kanserden sonra ikinci en sık rastlanan kanser tipidir (1).



Şekil 2. Erkekler arasında en yaygın kanser insidansını gösteren global harita (1).

2018 yılı itibarıyla, global düzeyde prostat kanseri vakalarının yaklaşık 1,3 milyon yeni teşhisi ve bu durumla ilişkili olarak 359.000 ölüm vakası öngörülmektedir. Bu veriler, prostat kanserini erkek popülasyonunda en yaygın ikinci kanser türü ve kanser kaynaklı ölümlerde beşinci sıradaki başlıca sebep olarak konumlandırmaktadır. Dünya genelindeki ülkelerin yarısından fazlasında (toplam 185 ülke içerisinden 105'inde) erkeklerde en sık rastlanan kanser türü olarak teşhis edilmektedir (1).

2.2.2. Etyolojisi

Prostat kanseri genel olarak yaygın bir patoloji olmakla birlikte, kökenine dair anlayış sınırlıdır. Özellikle ABD'de Afrika kökenli bireyler ve Karayip bölgesindeki yüksek oranlar, genetik predispozisyon ve etnik faktörlerin bu hastalığın kökeninde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (1,18). Yapılan genetik araştırmalar sonucunda BRCA1, BRCA2, HPC1, HPC2 ve MSR1 gibi prostat kanserine genetik yatkınlığa etkili olan genler belirlenmiştir (19).

Yaş prostat kanseri etiyolojisinde majör risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe riski ve görülme sıklığı artmaktadır. Ortalama görülme yaşı 72'dir (18,20). Aile geçmişi, diğer önemli risk faktörlerinden biridir. Gerçekleştirilen genetik araştırmalar, prostat adenokarsinom vakalarının yaklaşık %5-10'unun ailesel genetik predispozisyona sahip

olduğunu ortaya koymuştur (21). Prostat kanseri açısından aile hikayesi olan bireylerde, birinci derece yakınlarında bu hastalığın görülme sıklığı, görülmeyenlere göre iki kat daha yüksek risk taşır. Eğer birinci derece yakınlarında iki veya daha fazla kişide prostat kanseri teşhisi konmuşsa, bu risk 5 ile 11 kat arasında bir artış gösterir (22).

Prostatın gelişiminde ve olgunlaşmasında androjenlerin etkisi önemli bir yer tutarken; plazma androjen seviyelerinin yüksekliği prostat kanseri için risk faktörüdür. Androjenler, hedef hücrelerdeki androjen reseptörlerine bağlanarak transkripsiyonel aktiviteyi teşvik eder ve bu mekanizma prostat neoplazisinin ilerlemesine katkıda bulunur. Aynı şekilde, testosteron ve onun metaboliti dihidrotestosteron da bu mekanizma ile prostat kanseri riskini yükseltir. (23). Ayrıca androjen supresyonunun prostat kanserini %25 oranında azalttığı gösterilmiştir (19).

2.2.3. Prostat kanserinde tarama ve tanı yöntemleri

Prostat Spesifik Antijen (PSA):

1979 yılında Wang tarafından ilk kez tanımlanmış olan PSA; semende bulunan, fizyolojik olarak seminal koagülümün likefaksiyonunda rol alan, 19. kromozomun kısa kolunda(19q13,4) lokalize, kimotripsin benzeri bir serin proteaz olup 33 kilodalton ağırlığındadır. Bu enzim, biyokimyasal kompozisyonunda %93 oranında peptit ve %7 oranında glukoz barındıran bir glikoprotein yapıdadır. PSA primer olarak asinüslerde ve duktal epitelden salgılanmaktadır. (4,24–27). Sentezlenen bu bileşen, prostatik kanalların iç yüzeyine doğru salınır ve seminal sıvının büyük bir kısmını oluşturur. Epitelyal katman, bazal hücreler ve bazal membran, kapiller ve lenfatik sistem aracılığıyla PSA'nın intraduktal dolaşımdan ayrılmasını sağlar. Prostatit veya neoplazm gibi patolojik koşullarda, bu koruyucu bariyer zarar görebilir (28).

PSA serumda, bağlı ve serbest formlarda bulunur. Bağlı PSA'nın büyük bir kısmı, serumdaki antikimotripsin ve makroglobulin ile kompleks oluşturur. BPH ile prostat kanseri arasındaki ayrımı yapmak için serbest PSA oranı kullanılır. Serumda bağlı PSA formları, kanser varlığında artar ve bu nedenle f/t PSA oranı azalır. Prostat

kanseri tanısı konmuş bireylerin %56'sında f/t PSA <0.10, %8'inde ise f/t PSA >0.25 değerlerine sahiptir.(29).

Klinik ve pratikte PSA organ için spesifik bir tümör belirteci olup; kanser taramasında, hastalığın seyrinde ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde önemli bir belirteçtir. PSA'nın normal referans aralığı serumda 0-4 ng/ml olarak kabul edilmektedir. PSA prostat kanseri için spesifik bir tümör belirteci değildir, ayrıca prostat kanserlerinin %15'inde serum PSA değerleri normal değerlerde izlenebilmektedir (30,31). Prostat kanseri tanısı için net bir serum PSA değer aralığı belirlemek zordur. Serum PSA düzeyi 4 ile 10 ng/ml arasında olan hastalarda, rektal muayene veya transrektal ultrasonografi (TRUS) sonuçları anormal olduğunda biyopsi önerilir. Prostatit şüphesi olmayan ve serum PSA düzeyi 10 ng/ml'nin üzerinde olan vakalarda, kanser tespit oranı yüksektir; bu nedenle TRUS veya rektal muayene sonuçları normal olsa bile biyopsi önerilir (32,33).

Prostat iğne biyopsisi

TRUS eşliğinde uygulanan iğne biyopsisi histolojik evreleme amaçlı prostat kanseri tanısında standart olarak kullanılan en önemli tanısal yöntemdir. Gleason derecelendirme sistemi derecelendirme sistemlerinden en sık kullanılan yöntemdir (19). Biyopsi endikasyonlarını ise şüpheli parmakla rektal muayene (PRM) bulguları ve/veya PSA yüksekliği oluşturmaktadır.Kanama diatezi, rektum kanseri, perirektal abse ve biyopsi öncesinde son altı hafta içinde geçirilmiş bakteriyel prostatit, prostat biyopsisinin kontrendikasyonlarını oluşturur.

2.2.4. Prostat Adenokarsinomlarının Histopatolojik Derecelendirmesi

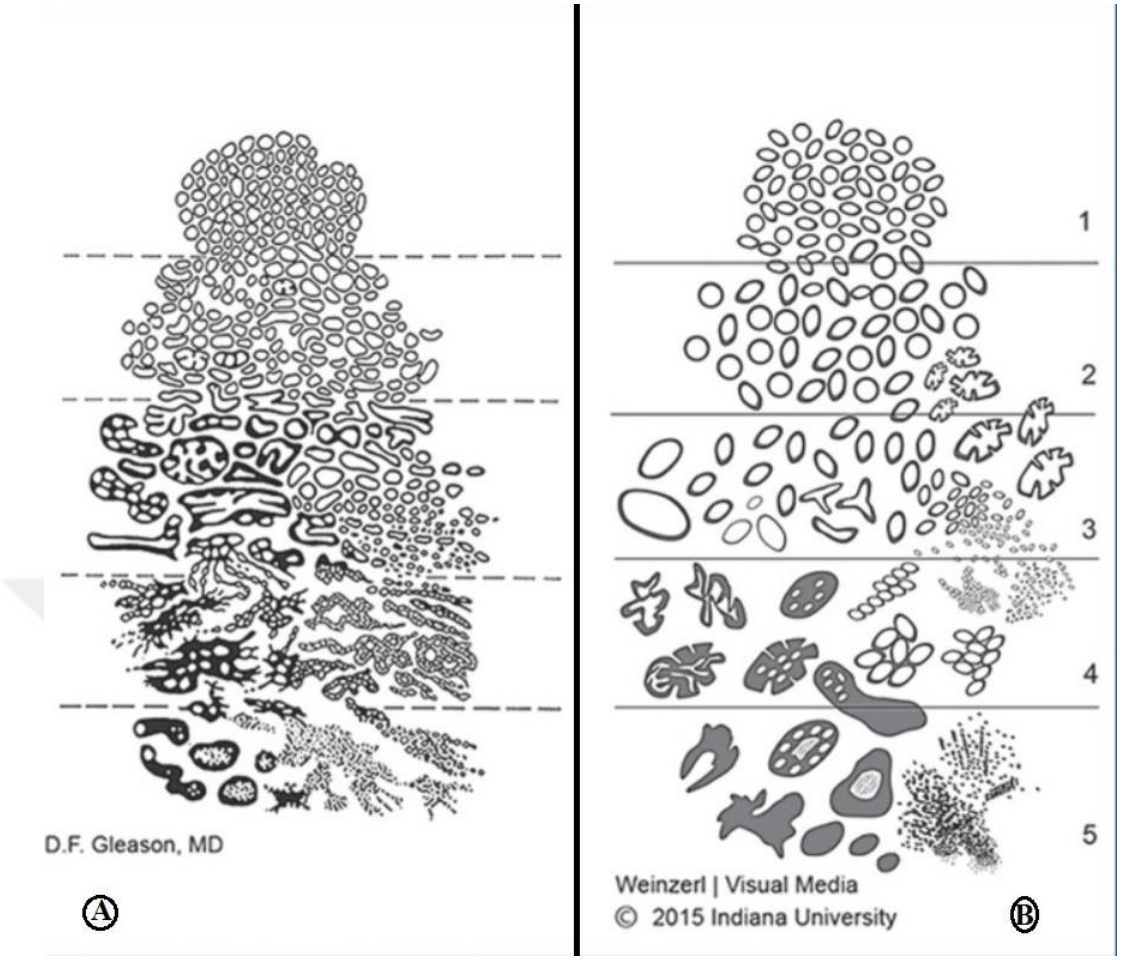
İlk Gleason skoru, 1966'da Donald Gleason tarafından tanımlanmış ve son versiyonu 1977'de yayınlanmıştır (34). İlerleyen yıllarda, ilk oluşturulan sınıflandırmaya güncellemeler eklenmiş ve bu sistem zaman içinde geliştirilmiş ve hala geliştirilmeye devam etmektedir. 2005 yılında Gleason skoru, ABD/Kanada patoloji akademisi ISUP konsensüs konferansına dayalı olarak revize edildi (35). Gleason skorunun prognostik derece grubunu içeren güncel versiyonu, Epstein

tarafından 2014 yılında yayınlandı. Kasım 2014'te 19 ayrı ülkeden; 65 prostat kanseri patoloji uzmanı, ürologlar, radyasyon onkologları ve medikal onkologlar dahil 17 klinisyenle birlikte katıldığı bir konsensüs konferansında ,en son 2005'te modifiye edilen prostat kanseri derecelendirmesini güncellemek, ISUP 2005'de çözülmemiş olan belirli derecelendirme sorunları ve 2005'ten bu yana yapılan prognostik çalışmaların sonuçları için bir araya geldi (36).

Gleason skorlaması, prostat histolojik derecelendirme sistemlerinden biri olup dünya genelinde en yaygın kullanılan sistemlerden biridir. Bu sistemde, mikroskop altında görülen glandüler farklılaşma ve büyüme paternleri ile stromal ilişkiler incelenir. Sitolojik özellikler tümör derecelendirmesinde göz ardı edilir. Örneklenen dokularda birincil patern (en yaygın) ve ikincil patern (ikinci en yaygın) belirlenir ve bu paternlere 1'den 5'e kadar bir derece verilir. Gleason skorlaması, en iyi farklılaşmayı 1 ve en kötü farklılaşmayı 5 olarak gösterir. Gleason skoru 1 ve 2 olarak raporlanmaz, bu nedenle raporlarda Gleason skoru 3 ve üzeri paternler izlenir. Toplam Gleason skoru, en yaygın birinci ve ikinci yapısal paternlerin skorlarının toplamıdır. Tümör sadece bir glandüler patern oluşturuyorsa, birincil ve ikincil paternlere aynı derece verilir. Gleason skoru, 2'den (1+1) 10'a kadar (5+5) bir değer alabilir. Toplam skor 2-4 arasında ise iyi diferansiye, 5-6 arasında ise orta diferansiye, 7 ise orta-kötü diferansiye, 8-10 arasında ise kötü diferansiye olarak sınıflandırılır. (37). Gleason skoru (4+3) ve (3+4) olan iki farklı prostat kanseri, toplam Gleason skorları aynı olsa bile prognostik farklılıklar gösterir (38). ISUP, bu nicel farklılıkların neden olduğu risk gruplamalarına çözüm bulmak amacıyla ISUP evrelemesini oluşturmuştur (3,36).

Tablo 1. ISUP evreleri (36).

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



Şekil 3. A- Orijinal Gleason skorlamasına ait histolojik evreler (39) **B**- 2015 Modifiye ISUP Gleason şematik diyagramı (40).

Patoloji sonuçlarında histopatolojik olarak bütün kadranların lokalizasyonları ayrı ayrı belirtilerek raporlanırken, her kadran için Gleason skorlamasını kapsayan histopatolojik değerlendirme ve tiplendirme yapılmaktadır (41). Ayrıca, tüm örnekler için Gleason skoru ve ISUP 2014 Gleason derece grubu belirlenmelidir (36,38). Yeni bir sınıflama sisteminin daha güvenilir bir gruplama sağladığı sonucuna varılmış ve bu terminolojiye dayalı olarak 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen bir sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Bu yeni sınıflama sistemi, klinik uygulamalarda daha yaygın olarak kullanılana kadar, patoloji raporlarında Gleason skoru ve Gleason derece grup skorlarının bir arada ele alınması kararı alınmıştır.

Radikal prostatektomi prosedürlerinde, tümör kütlesinin yalnızca küçük bir kısmını (%5'ten az) oluşturan ve ana ile ikincil paternlerden daha agresif olan üçüncü

bir bileşen, tersiyer patern olarak tanımlanır. İğne biyopsisi sırasında, genellikle en yaygın ve en yüksek dereceli paternler belirtildiğinden, tersiyer patern kaydedilmez. Ancak, tümörün büyük bir bölümünü (%5'ten fazla) oluşturduğunda ve ana veya ikincil paternlerden daha agresif olduğunda, bu, tersiyer yerine ikincil patern olarak değerlendirilir (42).

2.2.5. Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat kanserinde tedavi öncesi yayılımın ve evrenin değerlendirilmesi kritik önem taşır. Düşük risk altındaki bireylerde, genellikle tedavi planlaması öncesinde ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmazken, yüksek riskli vakalarda evreleme tetkikleri önerilir (43).

Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sınıflaması, prostat kanseri evrelemesinde yaygın olarak kullanılır, burada T kanser dokusunun organ sınırlı durumunu, N yakın ve uzak lenf nodu tutulumunu, M ise uzak metastaz varlığını ifade eder. Klinik evreleme, tedavi öncesi klinik parametreleri kullanarak hastalığın büyüme düzeyini anlamayı ve benzer özellikteki hastaları gruplandırmayı amaçlar. Patolojik evreleme, cerrahi sonrası yapılan detaylı makroskobik ve mikroskobik değerlendirme ile gerçekleştirilir ve T1 evresi dışında, klinik evrelemeyle benzerdir (44). Klinik evreleme; serum tümör belirteçleri, PRM, tümör derecesi ve görüntüleme tekniklerinin özellikle hastayı ilk değerlendiren hekim tarafından bütünüyle ele alınarak yapılır. Patolojik evreleme, makroskobik ve mikroskobik analizlerle; cerrahi marjlar, tümörün büyüklüğü, kapsül dışına yayılımın varlığı ve derecesi, seminal veziküllerin ve pelvik lenf nodlarının etkilenme durumu gibi faktörlerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini içerir. Bu yaklaşım, prostat kanserinin evresinin belirlenmesinde ve uygun tedavi stratejilerinin seçilmesinde temel bir yöntemdir (7,19). Patolojik evrelendirme, klinik evrelendirme ile çok benzer niteliklere sahiptir; ancak, patolojik evrelendirme sürecinde, T1 evresi dahil edilmez. Bu ayrım, patolojik incelemenin doğrudan cerrahi sonrası elde edilen bulgulara dayanmasından kaynaklanır.

Tablo 2. Prostat Kanserinin TNM Sınıflaması (45).

T. Primer tümör
TX: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümöre dair kanıtı yok **T1:** Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülemeyle gösterilemeyen tümör **T1a:** Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında insidental olarak histolojik tümör saptanması **T1b:** Rezeke edilen dokunun %5'indan fazlasında insidental olarak histolojik tümör saptanması **T1c:** Tümörün iğne biyopsisinde saptanması (örn, PSA yükselmesi nedeniyle
T2: Tümör prostata sınırlı **T2a:** Bir lobun yarısını ya da daha azını tutmuş tümör **T2b:** İki lobu birden kapsamayan yalnız bir lobun yarısından fazlasını tutmuş tümör **T2c:** Her iki lobu tutan tümör
T3: Tümör prostat kapsülünü aşmış **T3a:** Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı) ile mesane boynunda mikroskobik tutulumu **T3b:** Tümör vezikal veziküle (ler)e invazyon göstermiş
T4: Tümör fikse veya seminal vezikülün dışındaki komşu yapılara yayılmış: Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar.
N: Bölgesel lenf nodları
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1: Bölgesel lenf nodu tutulumu mevcut
M: Uzak metastaz
MX: Uzak metastaz değerlendirilemez
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz **M1a:** Bölgesel olmayan lenf nod(ları) **M1b:** Kemik (ler), **M1c:** Diğer Bölgeler

Tablo 3. Prostat Adenokanseri Risk Sınıflaması (46).

	Düşük riskli	**Orta riskli**	**Yüksek riskli**	
Tanımlar	PSA <10ng/ml Ve GS <7 Ve T1-2a	PSA 10-20 ng/ml Veya GS <7 Veya T2b	PSA >20 ng/ml Veya GS >7 Veya T2c	Herhangi PSA Herhangi GS T3-4 veya N+
	Lokalize			Lokal ileri

2.2.6. Prostat kanserinde görüntüleme yöntemleri

Transrektal- Transabdominal Ultrasonografi:

Ultrason, prostat değerlendirilmesinde yaygın bir başlangıç görüntüleme yöntemidir; ancak duyarlılık ve özgüllük açısından sınırlılıklar içerir. Bu yöntemle, prostatın transizyonel bölgesinde ve periüretral glandüler dokuda diffüz genişlemeler ve nodüller gibi değişiklikler, prostat boyutundaki artışlar ve rezidü idrar belirlenebilir. Ultrasonografik incelemede, santral ve transizyonel bölgelerin periferik bölgeye göre daha az ekojenik olduğu görülse de, bu bölgelerin ayrımı ultrasonun çözünürlük kapasitesi nedeniyle zor olabilir (47). Prostat glandının ve çevre dokuların değerlendirilmesinde kullanılan transrektal problar yüksek frekanslı özellikliktedir (7-10 MHz).

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Prostat kanseri tespitinde temel bir görüntüleme yöntemi olarak kullanımı önerilmez, çünkü bu teknoloji, yumuşak dokular arasındaki kontrastı yeterince ayırt edememe ve moleküler düzeyde detay sağlayamama gibi sınırlılıklara sahiptir. BT'nin ana rolü, Pozitron Emisyon Tomografi / BilgisayarlıTomografi (PET/BT) gibi daha gelişmiş hibrit görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında; düşük verime sahip olduğu nodal ve uzak metastazların değerlendirilmesidir. Lenf nodu değerlendirmesi için BT'nin ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 'nin önemli bir dezavantajı, morfolojik kriterlere (örn. şekil ve boyut) dayanmasıdır. Metastatik hastalığı barındıran lenf nodları normal boyutta olabilir ve metastatik olmayan lenf nodlarının

genişlemesi, enfeksiyon veya enflamasyon ortamındaki reaktif hiperplaziye bağlı olabilir. Bununla birlikte, geniş kullanılabilirliği, düzenleyici onaylardaki sınırlamalar ve gelişmiş görüntüleme modaliteleri için finansman ve nispeten düşük maliyeti nedeniyle, Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarında orta ila yüksek riskli prostat kanseri hastalarda BT halen önerilmektedir (48).

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG):

Multiparametrik MRG, prostat kanserinin tanı, yer tespiti, risk değerlendirilmesi ve evrelenmesinde kullanılan bir yöntemdir. T2 ağırlıklı görüntüler, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı görüntüleme gibi teknikleri içerir. Bu yöntem, özellikle klinik açıdan önemli prostat kanserini belirlemede, ayrıca hastalığın prostatın her iki lobunda, ekstrakapsüler alanlarda, seminal veziküllerde ve komşu organlarda yayılımını diğer görüntüleme tekniklerine göre daha doğru bir şekilde saptamada etkilidir. Multiparametrik MRG'nin birincil kullanım alanı, prostat kanseri tanısı almış hastalarda ekstrakapsüler yayılımın incelenmesidir. Prostat biyopsisinin negatif olduğu, ancak serum PSA seviyesi artış gösteren vakalarda, primer tümörün tespiti ve yerinin saptanmasında kullanılır. Ayrıca, TRUS ile yapılan biyopsi sonuçları negatif çıkan ancak PSA değerlerinde artış olan vakalarda MRG eşliğinde biyopsi önerilir. Radikal prostatektomi sonrası PSA değerlerinde devam eden yükselişlerde, lokal tekrarın nedeninin araştırılmasında da önemli bir rol oynar (49,50).

Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS):

Kemik metastazlarının tespitinde kullanılan en duyarlı metod olarak görülmektedir (51). Geçirilmiş kemik fraktürleri, dejeneratif kemik patolojileri ve bazı benign patolojiler yanlış pozitif sonuçlar doğurabilmesi nedeniyle TVKS'nin spesifitesini düşürmektedir (52). Kemik sintigrafisi güncel kılavuzların tavsiyeleri dikkate alındığında serum PSA düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde, GS 8-10 arasında, klinik evrelemesi T3,T4 veya semptom tarif eden hastalara uygulanmalıdır (19). Prostat kanserinin yayılımı hematojen yol ile daha çok kemik dokulara olup en sık olarak kostalar, kranium, vertebralarda görülmektedir (52). Serum PSA seviyesi 5 ng/ml'nin altına indiğinde BT ve Metastabl Teknesyum-99 metilen difosfonat kemik

sintigrafisinin lezyonları tespit etmede yararı minimaldir. Tüm vücut sintigrafisinin kemik metastazını tespit etmede lezyon bazında sensitivitesi %59, spesifitesi %75, hasta bazında sensivitesi %79, spesifitesi %82 olarak tespit edilmiştir (53).

Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi :

PET görüntüleme, dokuların metabolik aktivitelerindeki fizyolojik ve patolojik değişiklikleri, doğal substratlarla benzer özellikler gösteren radyoaktif izotoplar kullanarak saptayan bir yöntemdir. Bu teknik, dokuların fonksiyonel durumları hakkında değerli bilgiler sunar (54). PET görüntüleme, radyoaktif izotopların pozitron yayımıyla gerçekleşir; bu pozitronlar dokuda birkaç milimetre hareket ettikten sonra bir elektron ile anihilasyon reaksiyonu gerçekleştirir ve gama ışınları yayılır. Bu ışınlar PET dedektörleri tarafından algılanır, böylece kesitsel görüntüler üretilir. Görüntülerin değerlendirilmesinde, görsel inceleme ile birlikte, tutulan bölgelerin Standart Alım Değeri (SUV) üzerinden kantitatif bir analiz yapılır, bu da dokuların metabolik aktivitesinin ölçülmesini sağlar (55). PET/BT, fonksiyonel ve morfolojik bilginin beraber elde edilebildiği moleküler/anatomik görüntüleme tekniğidir. PET ile birlikte genellikle düşük doz ile yapılan BT bileşimi, kesitsel anatomik bilgi sağlamaktadır (56).

SUV, radyobileşiğin bütün metabolizmada homojen dağılım gösterdiği düşünülerek, vücudun belli bir bölgesindeki radyobileşiğin konsantrasyonu ile tüm vücuttaki konsantrasyonuna oranı ile elde edilir. SUV, ilgili bölge işaretlenerek belirlenen hacim içerisindeki radyobileşiğin konsantrasyonunun, enjekte edilen radyoaktivitenin kilogram başına düşen sayıya bölünmesi ile hesaplanır (57). Bir bölgenin SUV, ilgi alanındaki (ROI) piksellerin alım miktarının minimum, maksimum veya ortalama olarak hesaplanması ile belirlenir. SUV ortalaması, ROI içindeki tüm piksellerin ortalama alımını ifade ederken, minimum ve maksimum SUV değerleri, sırasıyla en düşük ve en yüksek alıma sahip piksellerin değerleridir. Maksimum SUV değeri (SUVmax), klinik uygulamada tümörlerin agresifliğini ve ilerlemesini semikantitatif olarak değerlendiren bir parametredir (56).

Florodeoksiglukoz (F-18 FDG):

Araştırmalar, prostat tümörlerindeki glikoz metabolizmasının, diğer tümör türlerine kıyasla daha düşük olduğunu ve FDG'nin prostat kanseri hücrelerinde yeterince birikmediğini göstermiştir. Bu durum, BPH ve prostat tümör dokusu arasında FDG birikiminde önemli bir fark olmadığını ortaya koymaktadır. Bu sebeple, F-18 FDG'nin prostat kanserinin teşhisinde etkili bir ajan olmadığı sonucuna varılmıştır (58). İlaveten PSA yüksekliği tespit edilmiş prostatektomili hastalarda FDG-PET/BT ile rekürrens ile skar dokusunu ayırt etmede başarısız olmuştur (59). Prostat kanserinin biyokimyasal nüksü olan erkeklerde F-18 FDG'nin faydasına ilişkin sınırlı veriler mevcuttur. Bir retrospektif çalışmada, prostat kanseri nedeniyle prostatektomi geçiren ve sonrasında biyopsi, klinik veya görüntüleme yöntemleriyle tümör varlığı doğrulanıp PSA relapsı gözlemlenen 91 hastada, FDG-PET/BT'bin prostat bölgesindeki nüks ve metastatik hastalığı belirleme kapasitesinin gerçek pozitif oranı %31 olarak rapor edilmiştir (56).

Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA):

PSMA, 11. kromozom üzerinde FOLH1 geni tarafından kodlanan, hücre zarına bağlı bir metallo-peptidaz olan bir glikoproteindir (60). PSMA bir transmembran proteini olup primer olarak prostat dokusunda yer alır. PSMA proteininin yapısı, üç belirgin bölgeden oluşur: bir içsel bölge 19 amino asit içerir, bir transmembran bölgesi 24 amino asit barındırır ve dışsal bölüm ise 707 amino asit uzunluğundadır. Bu yapısal özellikler, PSMA'nın hücre yüzeyindeki fonksiyonları için temel teşkil eder (61). Böbreklerin korteksinde, parotis ve submandibuler tükürük bezlerinde ve duodenumda yüksek; dalak, karaciğer ve lakrimal bezlerde ise orta derecede PSMA alımı gözlenir (60). Prostat kanserinde daha belirgin olmak üzere birçok kanser türünde artan bir PSMA ekspresyonu bulunmaktadır (62). PSMA ekspresyonu, prostat bezinin adenokarsinomlarında, primer ve metastatik lezyonlar da dahil olmak üzere, geniş bir yayılım gösterir. Bu, PSMA'nın prostat kanseri tanı ve tedavisinde önemli bir hedef olduğunu göstermektedir (63). Araştırmalar, PSMA ekspresyonunun, dediferansiye olmuş, metastatik veya hormona dirençli prostat kanseri durumlarında artış gösterdiğini immunohistokimyasal yöntemlerle ortaya koymuştur. Bu bulgular,

PSMA'nın bu tür ilerlemiş kanser evrelerinde önemli bir biyolojik gösterge olduğunu belirtir (64). PSMA, üre kökenli bir molekül olarak tasarlanmıştır ve dolaşım sisteminden hızla uzaklaştırılmaktadır. Bu özellikleri, prostat kanserinin PET görüntülemesinde ideal bir biyolojik ajan olmasını sağlar (65). Yarılanma ömrü 67,63 dakika olan Ga-68, Germanyum-68/Ga-68 jeneratöründen elde edilen bir pozitron yayıcıdır. Klinik uygulamalarda PET/BT görüntüleme için Ga-68 kompleksi oluşturmak amacıyla şelatörlerle bağlanan çeşitli düşük molekül ağırlıklı PSMA ligandları bulunmaktadır (66). Şeffaf hücreli renal kanseri, PSMA reseptörünü ifade ettiği belirtilen çalışmalarla ilişkilendirilmiştir ve PSMA'nın renal hücreli kanserlerin evrelemesinde bir araç olarak kullanıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca, Ga-68 PSMA PET/BT incelemelerinde bazı diğer kanserlerin görüntülenebilmesinin nedeni, kanser hücrelerinin PSMA ekspresyonu değil, tümörle ilişkilendirilmiş mikrodamarların endotel hücrelerinde belirgin bir PSMA reseptörü ekspresyonudur. PSMA alımı; glioblastoma multiforme, tiroid, meme, akciğer, kolon ve böbrek karsinomları dahil olmak üzere diğer tümörlerde de bulunur. PSMA alımı ayrıca bening tümörlerde (hemanjiyomlar, tiroid ve adrenal adenomlar, schwannomlar ve desmoid tümörler) ve ayrıca reaktif/inflamatuar durumlarda ve Paget hastalığında da görülür (67).

Evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT:

PSMA PET/BT'nin lenf nodu metastazlarını tespit etmede, BT veya MRG gibi görüntüleme yöntemlerine göre çok daha faydalı olduğu anlaşılmaktadır. Wang ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı meta analizde, Ga-68 PSMA PET/BT'de lenf nodu metastazının tespitinde duyarlılığı %71 ve özgüllüğü %92, mpMRG'nin ise duyarlılığını %40 özgüllüğünü ise %92 olarak bulmuşlardır (68). Araştırmada, orta-yüksek riskli prostat kanseri tanısı konmuş 130 hastada Ga-68 PSMA PET/BT'nin nodal evrelemeye etkisi değerlendirilmiş ve sonuçlar bilinen radyolojik görüntülemelerle karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin sensitivitesi %65.9, spesifitesi %98.9 ve tanısal doğruluğu %88.5 olarak bulunurken, morfolojik görüntülemelerle bu oranlar sırasıyla %43.9, %85.4 ve %72.3 olarak tespit edilmiştir (69). Bu bulgular, evreleme için Ga-68-PSMA PET/BT

görüntülemesinin klinik açıdan önemli bir katkı sağlayabileceği izlenimini vermektedir. Ancak, bu alandaki daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Türü

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'nde tek merkezli olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya histopatolojik olarak prostat kanseri teşhisi konmuş, serum PSA düzeyleri ölçülmüş olan ve evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT taraması uygulanan 114 hastadan oluşmaktadır.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamızdaki hastalar 2017-2022 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp kliniğimize ilk kez histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı almış ve tanı ile eş zamanlı veya tercihen 4 hafta içerisindeki serum PSA düzeyleri ölçülmüş, evreleme amaçlı kliniğimize Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki uygulanmış hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların histopatolojik özellikleri (Gleason skor/Grade grup), PSA düzeyleri ve Ga-68 PSMA PET/BT çalışmalarındaki primer lezyon, varsa lenf nodu ve/veya kemik PSMA ekspresyonu SUVmax'ları hastane bilgi yönetim sisteminde mevcut bulunan bilgilerine ve E- Nabız'dan bakılarak kayıt altına alınmıştır. Gleason skorları ISUP skorlamasına göre sınıflandırılmış olup; 1'den 5'e kadar derecelendirilmiştir. Hasta seçiminde, ekleme kriterleri olarak hastaların histopatolojik olarak ilk kez prostat kanseri tanısı almış olmaları, serum PSA düzeylerinin Ga-68 PSMA PET/BT tetkikiyle eş zamanlı veya tercihen son dört hafta içerisinde ölçülmüş olması gerekmektedir. Dışlama kriterleri arasında, daha önce prostat kanseriyle ilgili herhangi bir tedavi almamış olmak, ek bir hastalığı olmayan ve prostat ile ilgili herhangi bir invaziv girişim veya operasyon öyküsü olan hastalar yer almaktadır. Ekleme kriterlerine uymayan hastalarında 12'si radikal prostatektomi nedeniyle, 5'i transüretral rezeksiyon yapılmış, 3 tanesi prostat kanseri dışı maligniteler nedeniyle tedavi almış veya halen tedavi alıyor olması nedeniyle çıkarılmıştır.

3.3. Verilerin Hazırlanması ve Tanımlamalar

Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra veriler, hastane bilgi yönetim sisteminden geriye doğru taranarak elde edildi. Hastalara ait serum PSA düzeyleri, histopatolojik raporları ve yaşları hastane bilgi yönetim sistemi ve E- Nabız'dan alınarak kayıt edildi.

3.4. Yöntem ve Cihaz Bilgisi

Hastalara Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemesi öncesinde i.v.(intravenöz) şeklinde 1.8–2.2 MBq/kg (0.049–0.060 mCi/kg) dozunda Ga-68 PSMA enjeksiyonu uygulanmıştır. Enjeksiyon sonrası hastalar, çekim için uygun süre olarak kabul edilen yaklaşık 60 dakikalık süre boyunca hasta bekleme odalarında bekletildi. Bekleme süresini takiben verteks-femur ortasına kadar olan bölgeden BT görüntüleme ve ardından PET ile tüm vucüt emisyon görüntüleme yapıldı.

Nükleer tıp ünitemizde 2010 model Siemens marka Biograph 16 true point modelli PET-BT cihazı kullanılmıştır. Bu cihazın kesit kalınlığı 5 mm olarak ayarlanmıştır. Anatomik detayların ve atenüasyon düzeltmesinin elde edilmesi için düşük doz BT taraması için cihaz, 120 mA ve 130 kV değerlerine ayarlanmıştır (Siemens Healthcare, GmbH Henkestrasse 127, 91052 Erlangen, Germany).

3.5. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics for Windows, Version 22.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grup arasındaki normal dağılmayan nicel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır Kategorik değişkenler yerine göre Ki-kare ya da Fisher testi (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumlarda) ile karşılaştırılmıştır. Grupların değişkenlere göre hesaplanan kesim değeri ile gerçek sınıflandırma arasındaki ilişki, Receiver

Operating Curve (ROC) eğrisi analizi ile değerlendirilmiş ve ifade edilmiştir. Nicel değişkenler tablolarda ortalama ± SS (Standart Sapma) ve Medyan (Minimum / Maximum) olarak sunulmuş, kategorik değişkenler ise n (%) şeklinde rapor edilmiştir. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş ve p değeri 0,05'ten küçük olanlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastalara Ait Demografik, Klinik Veriler ve Ga-68 PSMA PET/BT Bulguları

Histopatolojik sonucu prostat adenokarsinomu olarak raporlanan, serum PSA yüksekliği ve/veya şüpheli radyolojik/sintigrafik bulguları olan, Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki yapılması amacıyla merkezimize yönlendirilen 114 hastanın klinik ve PET/BT bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların ortalama yaşları 71±8,6 idi. 27 hasta Gleason grade 1 (%23,7), 18 hasta Gleason grade 2 (%15,8), 23 hasta Gleason grade 3 (%20,2), 18 hasta Gleason grade 4 (%15,8) ve 28 hasta Gleason grade 5 (%24,6) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4). Hastaların eş zamanlı ortalama±SS serum PSA değeri 120,7±367,2 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 4. Prostat Adenokanseri Risk Sınıflaması.

Gleason Grade Grup (Gleason Skor)	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
1 (3+3)	27	23,7
2 (3+4)	18	15,8
3 (4+3)	23	20,2
4 (4+4, 3+5, 5+3)	18	15,8
5 (4+5, 5+4, 5+5)	28	24,6

Yapılan Ga-68 PSMA PET/BT incelenmesinde 114 hastanın tümünde prostat glandında primer malign lezyon ile uyumlu normal prostat dokusunun fizyolojik PSMA ekspresyonundan ayırt edilebilir düzeyde fokal veya heterojen tarzda artmış Ga-68 PSMA ekspresyonu izlenmiş olup, prostat bezinde primer tümöre ait ortalama ±SS SUV max değerleri 17,8±8,6 (Q1:6,8-Q3:22,3) saptanmıştır. Primer tümöre ve metastatik lezyonlara ait ortalama ve median SUV max değerleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Tablo Hastaların Ortalama ve Median yaş, Serum PSA düzeyleri.

Yaş	71,0±8,6
Serum PSA (ng/ml)	120,7±367,2

*Değerler ortalama±SS olarak ifade edilmiştir.

Tablo 6. Tablo Ortalama ve Median SUV max Değerleri.

Primer lezyon SUV max	17,8±8,6
Kemik metastazı SUV max	23,6±18,7
Lenf metastazı SUV max	20,6 (7,4-27,3)

*Değerler median (Q1-Q3) veya ortalama±SS olarak ifade edilmiştir

Yapılan pearson korelasyon analizine göre serum PSA düzeyleri ile prostat bezindeki primer tümöre ait SUV max değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup bu ilişkinin derecesi zayıf korelasyon olarak bulunmuştur (p:0,02, r:0,288). Benzer şekilde yaş ile lenf nodu SUV max değeri arasında istatistiksel olarak zayıf korelasyon bulunmuştur (p=0,033, r:0,290). Serum PSA düzeyleri ile kemik SUV max değerleri arasında istatiksel olarak zayıf korelasyon bulunmuştur (p:0,009, r:0,386). Prostattaki primer tümöre ait SUV max değerleri ile lenf nodu SUV max ve kemik SUV max değerleri arasında istatiksel olarak orta şiddette korelasyon saptanmıştır (p:0,000, p:0,006; r:0,573, r:0,410).

Örneklemi oluşturan toplam 114 hastanın 55'inde lenf nodu metastazı ve 45'inde kemik metastazı ile uyumlu olabilecek Ga-68 PSMA ekspresyonu saptanmıştır. Prostat kanseri metastazı ile uyumlu lenf nodu PSMA ekspresyonu saptanan 55 hastanın 5'i Gleason Grade 1, 9'u Grade 2, 12'si Grade 3, 11'i Grade 4 ve 18'i Grade 5 olarak saptanmıştır. 114 hastanın 45'inde kemik metastazı ile uyumlu tutulum izlenmiş olup; bu hastaların 5'i Gleason Grade 1, 2'si Grade 2, 13'ü Grade 3, 9'u Grade 4 ve 16'sı Grade 5 olarak tespit edilmiştir.

ISUP grupları arasında primer tümör SUV max dağılımları açısından anlamlı düzeyde fark vardır. ISUP Grade 1 ve Grade 3 tümör grupları ile primer tümör prostat SUV max değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiş olup Grade 1

tümörlü hastalarda ortalama prostat SUV max değeri 8,4, Grade 4 tümörlü hastalarda ortalama prostat SUV max değeri ise 23,0 olarak saptanmıştır(p:0.002).

ISUP Grade 1 ve Grade 4 tümör grupları ile primer tümör prostat SUV max değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiş olup Grade 1 tümörlü hastalarda ortalama prostat SUV max değeri 8,4, Grade 4 tümörlü hastalarda ortalama prostat SUV max değeri ise 21,0 olarak saptanmıştır(p:0.002).

ISUP Grade 1 ve Grade 5 tümör grupları ile primer tümör prostat SUV max değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiş olup Grade 1 tümörlü hastalarda ortalama prostat SUV max değeri 8,4, Grade 4 tümörlü hastalarda ortalama prostat SUV max değeri ise 22,9 olarak saptanmıştır(p:<0.001).

LN PSMA ekspresyonu durumuna göre PSA, primer tümör prostat SUV max, LN SUV ve kemik SUV max değerleri arasında anlamlı düzeyde fark vardır.

LN PSMA ekspresyonu olan 55 hastada serum PSA düzeyleri ortalama 136,2 ±272,9 olarak saptanmıştır. Bu istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p:<0.001).

LN PSMA ekspresyonu olan 55 hastanın primer tümör prostat SUV max ortalamaları 22,0±20 olarak saptanmıştır. Bu fark istatiksel olarak anlamlı düzeydedir(p:0.003).

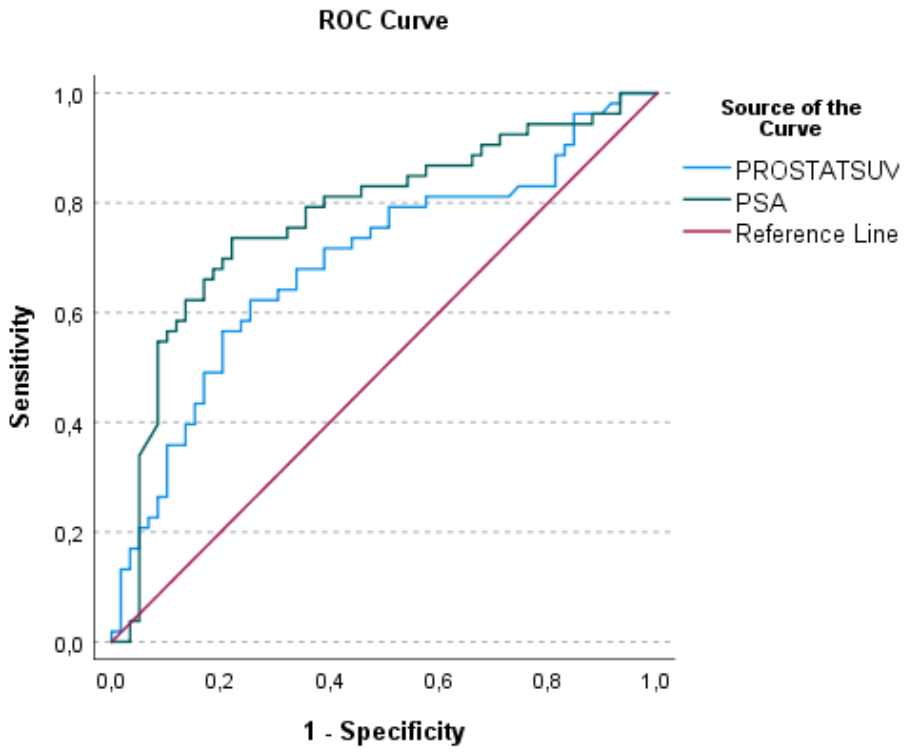
LN PSMA ekspresyonu olan 55 hastanın kemik SUV max değerleri ortalamaları 28±23,2 olarak saptanmıştır. Bu fark istatiksel olarak anlamlı düzeydedir(p:0.010).

PSA düzeyleri, primer tümör prostat SUV max ve LN SUV max değerleri açısından kemik PSMA ekspresyonu olan 45 hastada anlamlı bir farklılık gözlenmektedir.

Kemik PSMA ekspresyonu olan 45 hastanın PSA düzeyleri ortalama 248,2±555,9 olarak saptanmıştır. Bu fark istatiksel olarak anlamlı düzeydedir (p:0.020).

Kemik PSMA ekspresyonu olan 45 hastanın primer tümör prostat SUV max ortalamaları 21,7±21,2 olarak saptanmıştır. Bu fark istatiksel olarak anlamlı düzeydedir (p:0.031).

Kemik PSMA ekspresyonu olan 45 hastanın LN SUV max ortalamaları 24,6 ±20,7 olarak saptanmıştır. Bu fark istatiksel olarak anlamlı düzeydedir (p:0.047).



Şekil 4. LN PSMA ekspresyonu açısından PSA düzeyleri ve Primer tümör Prostat SUV max değerleri ile ilişkisini gösteren ROC Eğrisi.

Tablo 7. Evreleme hasta grubunda LN PSMA ekspresyonu açısında PSA düzeyleri ve Prostat SUV max değerleri için optimal eşik değer (%95 güven aralığında).

	Eğri Altındaki Alan (EAA)
PSA	0,774(0,683-0,685)
Prostat SUV	0,692(0,592-0,792)

Lenf nodu PSMA ekspresyonunu öngörmede PSA düzeyleri ve prostat SUV max değerleri ile yapılan ROC eğrisi analizine göre PSA için EAA değeri 0,774(0,683-0,685), prostat SUV max için EAA değeri 0,692(0,592-0,792) olarak bulunmuştur.

Tablo 8. PSA ve Prostat SUV max için cutoff değerleri

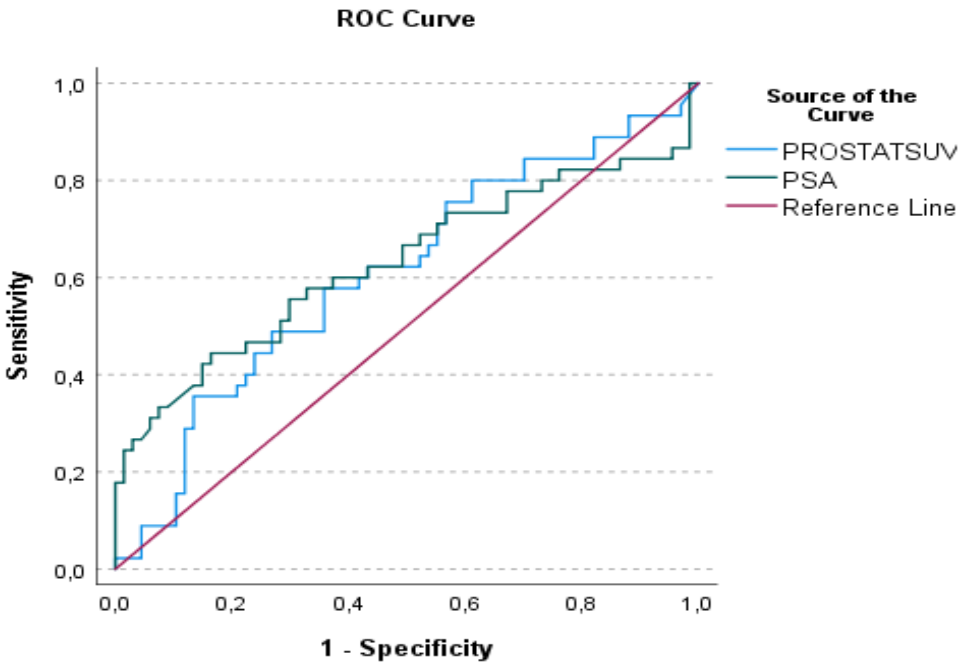
PSA	22,500
Prostat SUV	16,380

PSA düzeyleri için cutoff değeri 22,5 olarak hesaplanmıştır. 22,5'in üzerindeki PSA düzeylerinde LN PSMA ekspresyonu pozitif olduğu saptanmıştır.

Primer tümör SUV max değerleri için cutoff değeri 16,38 olarak hesaplanmıştır. 16.38 'in üzerinde primer tümör prostat SUV max değerlerinde LN PSMA ekspresyonu pozitif olduğu saptanmıştır.

Tablo 9. Lenf Nodu PSMA ekspresyonu açısından PSA düzeyleri ve Primer Tümör SUV max değerlerinin sensitivite ve spesifite oranları.

	Sensitivite(%)	**Spesifite (%)**
PSA	73	78
Prostat SUV max	16.38	74.6



Şekil 5. Kemik PSMA ekspresyonu açısından PSA ve Prostat SUV max değerlerini gösteren ROC eğrisi

Tablo 10. Evreleme hasta grubunda kemik PSMA ekspresyonu açısında PSA düzeyleri ve Prostat SUV max değerleri için optimal eşik değer (%95 güven aralığında).

	EAA
PSA	0,630(0,516-0,743)
Prostat SUV	0,610(0,502-0,718)

Kemik PSMA ekspresyonunu öngörmede PSA düzeyleri ve Prostat SUV max değerleri tanı değerleri benzerdir (p:0.767).

Tablo 11. PSA ve Prostat SUV cutoff değerleri

PSA	61,1100
Prostat SUV	23,8950

PSA düzeyleri için cutoff değeri 61,1100 olarak hesaplanmıştır. 61,11'in üzerindeki PSA düzeylerinde kemik PSMA ekspresyonu pozitif olduğu saptanmıştır.

Tablo 12. Kemik PSMA ekspresyonu açısından PSA düzeyleri ve Prostat SUV max değerlerinin sensitivite ve spesifite oranları.

	Sensitivite (%)	**Spesifite (%)**
PSA	44,4	73,6
Prostat SUV max	35,6	86,6

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri dünya çapında erkeklerde en sık görülen malignitedir ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açar. Şu anda, prostat kanserinin görüntülenmesi evreleme, yeniden evreleme ve tedavi seçimi için giderek daha önemli hale geldi. Orta ve yüksek riskli prostat adenokarsinomlarının evrelemesinde European Association of Urology /Avrupa Üroloji Birliği ve National Comprehensive Cancer Network / Ulusal kılavuzlarına göre alt abdomen Kapsamlı Kanser Ağı BT veya MRG ile kemik sintigrafisi tetkiklerinin uygulanması tavsiye edilmektedir.

Ga-68 PSMA PET/BT'nin diğer görüntüleme modaliteleri ile karşılaştırıldığı, PET/BT'de tespit edilen bulguların patoloji ve laboratuvar bulguları ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da her geçen gün artmaktadır. Günümüzde prostat kanserinde primer tanıda, evreleme, yeniden evreleme ve (biyokimyasal) nüks/rekürren hastalık durumlarında ultrason, kemik sintigrafisi ve gibi geleneksel görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak, bu konvansiyonel yöntemler prostat kanserinin hasta yönetimine diğer yaygın kanserler hastalarında yapılan görüntülemeler kadar katkı sağlamaz. MRG ve özellikle yeni olan difüzyon-ağırlıklı MRG ya da hastalığın fonksiyonel olarak değerlendirilmesine katkı sağlayan dinamik kontrastlı MRG gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının prostat kanserinde önemi giderek artmakta olmakla birlikte, bu incelemeler de tümöre özgü görüntüleme sağlayamamaktadır (70). BT ve MRG nin prostat kanserli hastaların nodal evrelemesindeki katkısını araştıran 24 çalışmadan oluşan bir meta analiz raporunda BT'nin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %42 ve %82 bulunmuşken MRG 'nin sensitivitesi %39 ve spesifitesi BT ile benzer şekilde %82 olarak saptanmıştır. Bahsedilen her iki görüntüleme yönteminin nodal metastazı saptamada yeterince başarılı olamadığı söylenmiştir (71). Prostat kanseri tanısı almış 36 evreleme hastasının dahil edildiği bir prospektif çalışmada, primer tümörün T evresine ait Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının 21 hastada (%58,3), lenf nodu bulgularının 26 hastada (%72,2), uzak metastaz bulgularının ise 31 hastada (%86,1) MRG bulguları ile uyumlu olduğu tespit edildi. T evrelemesinde, kapsül invazyonu ve seminal vezikül invazyonu gibi bulguların tespit edilmesinde MRG'nin daha üstün olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, PET/BT'nin primer (T) evrelemesinde sınırlı bir rolü olduğu, ancak bölgesel

ve uzak lenf nodu tespiti ile uzak metastaz evrelemesinde MRG'ye göre başarılı olduğu ifade edilmiştir. Yine bu çalışmada tüm hastalarda PET/BT incelemesinde primer tümörde SUV max değeri 5,22 ile 52,18 arasında değişen fokal veya heterojen PSMA akümülasyonu gözlendiği belirtilmiştir (53). Çalışmamızda primer tümöre ait PSMA ekspreyon düzeyleri değerlendirilmiş olup, benzer olarak tüm hastalarda primer tümör ile uyumlu olabilecek ortalama SUV max değeri 17,80 olan (6,80-22,30 aralığında) fokal veya heterojen artmış PSMA ekpsresyonu gözlenmiştir. Hastalar evreleme amacıyla özellikle lenfatik ve uzak metastaz araştırılması açısından Ga-68 PSMA PET/BT incelemesine yönlendirilmiş ve tanısal BT görüntülemesine yapılmaması nedeniyle kapsül veya seminal vezikül invazyonu hakkında, yani primer tümörün T evresi hakkında yorum yapılmamıştır.

Prostat kanserinin dünya çapındaki insidansı ve mortalitesi, artan yaş ile ilişkilidir ve tanı anında ortalama yaş 66'dır (20). Prostat kanserinin insidansı yaş ile birlikte artış göstermektedir. 50 yaşın altındaki 350 erkekten sadece 1'inde prostat kanseri tanısı konmuşken, 50 ile 59 yaş arasındaki her 52 erkekten 1'inde bu tanıya rastlanmaktadır. 65 yaş üstü erkeklerde ise prostat kanserinin insidans oranı yaklaşık olarak %60'tır (72). Bizim çalışmamızda evreleme grubundaki 114 hastanın yaş aralığı 50-92 arasıdır (71±8,6). Bu bulgular güncel literatürler ile benzer özellik göstermektedir.

Çoğu çalışmada PSMA ekspresyonu ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, bazı grup çalışmalarında böyle bir ilişki tespit edilmemiştir (73–75). Gleason Skorlama sistemi, bazı ihtiyaçları yeterince karşılayamadığı için Gleason Skorlamasının gözden geçirilmesi ile geliştirilmiştir (36). Gleason skorunda artış olduğunda PSMA ekspresyonunda artış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (73,75). Çalışmamızda Gleason Grade sistemi kullandık ve 1'den 5'e kadar Gleason Grade sınıflaması yaptıktan sonra primer tümör prostat SUV max ile karşılaştırdık. Çalışmamızda evreleme grubunda ISUP 1 ile ISUP 3, ISUP 1 ile ISUP 4 ve ISUP 1 ile 5 grupları arasında primer tümör prostat SUV max değerleri açısında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. Bu bulgular mevcut çalışmalar ile benzer özellik göstermiştir.

Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu evrelemesi açısından diğer görüntüleme yöntemlerine karşı üstün olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (76). Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu evrelemesindeki tanısal etkinliğini gösteren 130 hastadan oluşan bir çalışmada evreleme aşamasında 41 hastada (%31,5) lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. İstatistiksel analizlerde, morfolojik görüntüleme yöntemlerinin sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluk oranları sırasıyla %43,9, %85,4 ve %72,3 iken Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin bu değerleri sırasıyla %65,9, %98,9 ve %88,5 olarak bulunmuştur. Bu nedenle Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin primer lenf nodu evrelemesinde morfolojik yöntemlerin yerini alabilecek güçlü bir aday olduğu belirtilmiştir (77). Orta/yüksek prostat kanseri riski taşıyan 904 hastayı kapsayan 11 çalışmanın birleşmesinden oluşan bir meta-analiz araştırmasında, preoperatif evreleme amaçlı Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki uygulanan hastalarda primer lenf nodu evrelemesinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin sensitivitesi %63 ve spesifitesi %93 olarak bulunmuştur (78). Histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı almış 21 hastaya radikal prostatektomi öncesinde Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki uygulanan bir çalışmada, histopatolojik olarak pozitif kesitlerin (n = 100/126; %79) ortalama ±SS SUV max değerleri (11,8 ± 7,6) negatif segmentlere kıyasla (4,9 ± 2,9; $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. ROC analizi sonuçlarına göre, histopatolojik olarak pozitif kesitler ile negatif grup arasında ayrım yapma yeteneği açısından %67 sensitivite, %92 spesifite, %97 pozitif prediktif değer, %42 negatif prediktif değer ve %72 tanısal doğruluk ile optimal eşik SUV max değerinin 6,5 olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, PET/BT'nin kapsül invazyonunu %71 doğrulukla, seminal vezikül invazyonunu ise %86 doğrulukla gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular, PET/BT'nin primer prostat kanseri lokalizasyonu ve yaygınlığını göstermede etkili bir görüntüleme yöntemi olduğunu göstermektedir (79). Öbek ve diğer araştırmacıların yaptığı bir çalışmada, yüksek riskli hasta grubundaki 51 hastadan 15'inin histopatolojik olarak lenf nodu metastazı olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların 8'inde Ga-68 PSMA PET/BT bulguları pozitif olarak saptanmış ve sensitivite %53,3 olarak belirlenmiştir. Metastatik olmayan 36 hastanın 5'inde PSMA PET/BT'nin pozitif sonuç verdiği gözlemlenmiş ve spesifite %86,1 olarak hesaplanmıştır. Bu tetkinin lenf nodu evrelemesi için toplam tanısal doğruluk oranı %76,1 olarak bulunmuştur. Bu bulgulara bakıldığında Ga-68 PSMA PET/BT

incelemesinin metastatik lenf nodu tespit etmede morfolojik görüntüleme yöntemlerine kıyasla üstün olduğu tespiti yapılmıştır (76). Çalışmamızda 114 hastanın dahil edildiği primer evreleme grubunda lenf nodu PSMA ekspresyonu izlenen 55 hasta değerlendirildi. Lenf nodu PSMA ekspresyonu metastatik olarak kabul edilen 55 hastanın serum PSA düzeyleri ortalama 136,2 ±272,9 olarak hesaplanmış olup bu fark istatiksel olarak anlamlı çıkmıştır. 55 hastanın primer tümör prostat SUV max değerleri 22,0±20 olarak hesaplanmış olup bu fark istatiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Lenf nodu PSMA ekspresyonu açısında PSA ve prostat SUV max değerleri tanısal değerleri karşılaştırıldığında benzer olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Lenf nodu PSMA ekspresyonu olan hastalarda serum PSA düzeylerinin sensitivitesi %73, spesifitesi %78; prostat SUV max değerlerinin sensitivitesi %16.38, spesifitesi ise %74.6 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgulara göre, Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin metastatik lenf nodlarını tespit etme konusunda morfolojik görüntüleme yöntemlerine göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca çalışmamızda lenf nodu PSMA ekspresyonu olan 55 hastanın kemik SUV max değerleri ortalamaları 28±23,2 olarak saptanmış olup, karşılaştırılma yapıldığında bu fark istatiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Fakat, bu konu ile ilgili yüksek hasta sayısı ile gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir araştırmada, primer evrelemesi için Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 104 hastada, sağlıklı prostat dokusunun ortalama SUV max değeri 1,88±0,44 iken, malign prostat lezyonlarının SUV max değeri ortalama 10,77±8,45 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Yüksek PSA değeri, Gleason skoru ve d'Amico risk sınıflamasına sahip hastalarda PET/BT incelemesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek PSMA ekspresyonu saptanmıştır. Bu çalışma, Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin intraprostatik tümörlerin tespitinde üstün bir görüntüleme yöntemi olduğunu ve bu nedenle biyopsi ve radyoterapi planlamasında etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir (80). Çalışmamızda 114 hastada prostattaki primer tümöre ait ortalama ±SS SUV max değerleri bu çalışma ile benzer olmamakla birlikte (17,80±16,50) prostat bezindeki PSMA ekspresyonu düzeyinin serum PSA değerleri ile (p:0,02) ve Gleason Grade'ler ile korele olduğu saptanmıştır. PSA düzeyleri ve Gleason Grade'ler bakımından güncel literatürler ile benzer olduğu saptanmıştır. Uprimny ve

arkadaşlarının çalışmasına göre, histopatolojik olarak kanıtlanmış prostat kanseri tanısı almış 90 hastanın 82'sinde (%91,1), prostatın primer tümör bölgesinde sağlıklı prostat dokusuna kıyasla daha yüksek PSMA birikimi olduğu bulunmuştur (median SUV max: 12,5 ve 3,9 sırasıyla). Gleason skoru 6, 7a (3+4) ve 7b (4+3) olan tümörlerde ise (sırasıyla median SUV max: 5,9, 8,3 ve 8,2), Gleason skoru 7 ve üzeri olan tümörlere göre belirgin düşük düzeyde Ga-68 PSMA birikimi gözlenmiştir (median SUV max: 21,2; p<0,001).

Ayrıca, serum PSA düzeyi ≥10.0 ng/ml olan hastalarda PSMA birikiminin PSA düzeyi <10.0 ng/ml olan hastalara göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla median SUV max: 17,6 ve 7,7; p<0,001). Primer tümördeki PSMA ekspresyonu düzeyinin Gleason skorları ve serum PSA düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu nedenle Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin tercihen Gleason skoru 7 ve üzeri, PSA düzeyi ≥10.0 ng/ml olan vakalarda yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (74). Çalışmamızdaki primer tümörün PSMA ekspresyon düzeylerinin lenf nodu ve kemik PSMA ekspresyonu değerleri ile korelasyonu Uprimny ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma ile benzer özellik göstermiştir. Çalışmamızdaki hastalarda PSA düzeyleri ile primer tümör PSMA ekspresyonları ve kemik PSMA ekspresyonları arasında zayıf korelasyon göstermiştir. Vakalarımızda PSA düzeyleri ile lenf nodu PSMA ekspresyonu arasında istatiksel olarak anlamlı korelasyon göstermemesi nedeniyle, bu sonuç tarafımızca desteklenememiştir. Çalışmamızda Gleason Grade ile primer tümör prostat SUV max değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuş olup (p:<0,001), Gleason Grade gruplarında derece arttıkça primer prostat SUV max değerlerinde artış saptanmıştır.

Çalışmamızda evreleme hasta grubunda 45 hastada kemik metastazı ile uyumlu olabilecek PSMA ekspresyonu izlenmiş olup, lezyonlar çoğunlukla sklerotik olmak üzere litik-sklerotik ve litik karakterdeydi. Vakaların serum PSA düzeyleri ile metastatik olarak kabul edilen kemik ve prostat SUV max parametreleri arasında istatiksel olarak orta şiddette korelasyon saptandı. Çalışmamızda ayrıca, kemikteki SUV max değerleri ile primer prostat tümörünün SUV max değeri ve lenf nodlarının SUV max değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur.

6. SONUÇ

Histopatolojik olarak yeni tanı almış prostat kanserinin yönetiminde Ga-68 PSMA PET/BT'nin yeri uluslararası kılavuzlarda yerini almamış olmakla birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalarda Ga-68 PSMA PET/BT'nin primer tanı anında hastalığın evrelendirilmesinde ve nüks hastalığın yeniden evrelendirilmesinde yüksek tanısal doğruluk ile belirgin katkı sağladığı görüşüne varılmıştır. Ayrıca serum PSA ve Gleason grade'lerin PSMA pozitifliği ile olan ilişkileri de güncel yayınlarda araştırılmış ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre prostat kanserinin evrelemesinde Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi ile prostattaki primer tümör, pelvik/ekstrapelvik lenf metastazları ve olası uzak metastaz varlığı yüksek sensitivite ve spesifite ile tespit edilebilmiş ve hastalığın doğru şekilde evrelendirilmesi sağlanmıştır.

Evreleme hasta grubunda, Gleason grade değerleri ile primer tümöre ait SUV max değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olduğu, Gleason grade'in lenfatik metastaz ve kemik metastazını saptamada etkisinin olmadığı saptanmıştır. Kemik metastazlarını saptamada serum PSA düzeyleri, primer tümöre ait SUV max değerleri ve lenf nodu SUV max değerleri arasında anlamlı düzeyde fark olduğu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda lenf nodu PSMA ekspresyonu açısından serum PSA düzeylerinin primer tümöre ait SUV max değerleri ile tanı değerleri benzer olduğu saptanmıştır. Kemik PSMA ekspresyonu açısından lenf nodu PSMA ekspresyonuna benzer şekilde serum PSA düzeyleri ile primer tümöre ait SUV max değerlerinin tanı değerleri benzer olduğu ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak prostat kanserinde hastalığın evrelemesinde Ga-68 PSMA PET/BT, serum PSA düzeyleri ve Gleason Grade değerleri ile beraber incelemesinin tedavi, takip ve hastalık yönetimine belirgin katkı sağlayabileceği sonucuna varılmış olup, bulguların daha çok vaka sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424.
2. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, Calais J, Fendler WP, Carroll PR. Metaanalysis of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology. J Nucl Med [Internet]. Erişim tarihi: 5 Ocak 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30530831/
3. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, 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. Am J Surg Pathol [Internet]. Erişim tarihi: 23 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/
4. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a Human Prostate Specific Antigen. J Urol. 2017 Feb 1;197(2):S148–52.
5. Aaron LT, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of BPH. Urol Clin North Am [Internet]. Erişim tarihi: 4 Nisan 2023. Web sitesi: /pmc/articles/PMC4968575/
6. SL. H-A. Textbook of diagnostic ultrasonography. 2006. Vol. 2.
7. Partin, W. CB. Evrelemesi, Prostat kanserinin tanı ve. Sekizinci. İstanbul, Güneş Kitabevi, Saunders,; 2005. 3055-3080. p.
8. G. P. Prostatın Radyolojik Anatomisi. 2017.
9. Kuran O. Sistematik anatomi. Filiz Kitabevi; 1983.
10. Timms BG, Mohs TJ, Didio LJA. Ductal Budding and Branching Patterns in the Developing Prostate. J Urol [Internet]. 1994 May;151(5):1427–32. Available from: http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2935273-4
11. Yacoub JH, Oto A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. Radiol Clin North Am [Internet]. Erişim tarihi: 6 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420976/
12. Moore KL, Dalley AF AA. Clinically oriented anatomy. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
13. W RM and P. A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
14. SE M. Histology for Pathologists. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
15. A Ş. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3ed, editor. Ankara: Tıp&Teknik Yayıncılık.; 1998.
16. Balbay MD. Prostat. Ankara: Güneş Kitapevi; 2008. 1–4 p.

17. Montie JE, Meyers SE. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. Urol Clin North Am [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126220/

18. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang B-L, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, et al. Global Patterns of Prostate Cancer Incidence, Aggressiveness, and Mortality in Men of African Descent. Prostate Cancer. 2013;2013:1–12.

19. Wein A, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW PC. Campbell-Walsh Urology. Tenth ed. Elseiver; 2014.

20. Bray F, Kiemeney LA. Epidemiology of prostate cancer in Europe: Patterns, trends and determinants. Manag Prostate Cancer A Multidiscip Approach, Second Ed [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-42769-0_1

21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html

22. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291478/

23. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. Cancer Metastasis Rev [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24384911/

24. Yousef G, reviews ED-E, 2001 undefined. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. academic.oup.com [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/22/2/184/2423978

25. Urology HL-, 2003 undefined. Biology of prostate-specific antigen. Elsevier [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429503007751

26. Mungan AG, Erol B, Akduman B, Bozdogan G, Kiran S, Yesilli C, et al. Values for free/total prostate-specific antigen ratio as a function of age: Necessity of reference validation in a Turkish population. Clin Chem Lab Med. 2007 Jul 1;45(7):912–6.

27. Najeeb M, Ahmad Z, Shakoor R, Talanta AM-, 2017 undefined. A novel classification of prostate specific antigen (PSA) biosensors based on transducing elements. Elsevier [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914017303053

28. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, Schifman R, Gaines JA. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. academic.oup.com [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://academic.oup.com/ajcp/article-abstract/92/6/760/1847691

29. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical. jamanetwork.com [Internet]. Erişim tarihi: 22 Nisan 2023. Web sitesi: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/187545

30. Catalona W, Smith D, Jama DO-, 1997 undefined. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA. jamanetwork.com [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/416079

31. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤4.0 ng per Milliliter. N Engl J Med. 2004 May 27;350(22):2239–46.

32. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Péloquin F, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. Urology [Internet]. 1994 Erişim tarihi: 5 Ocak 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7506853/

33. Men S, Cakar B, … IC-J of E&, 2001 undefined. Detection of prostatic carcinoma: the role of TRUS, TRUS guided biopsy, digital rectal examination, PSA and PSA density. europepmc.org [Internet]. Erişim tarihi: 21 Nisan 2023. Web sitesi: https://europepmc.org/article/med/11876539

34. Russo GI, Soeterik T, Puche-Sanz I, Broggi G, Lo Giudice A, De Nunzio C, et al. Oncological outcomes of cribriform histology pattern in prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. Erişim tarihi: 22 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36216967/

35. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol [Internet]. Erişim tarihi: 22 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096414/

36. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol [Internet]. Erişim tarihi: 5 Ocak 2023. Web sitesi: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2016/02000/The_2014_International_Society_of_Urological.10.aspx

37. Baydar ED. (2007). Prostat kanserinin Patolojisi... - Google Akademik [Internet]. Erişim tarihi: 23 Nisan 2023. Web sitesi: https://scholar.google.com/scholar?q=Baydar+ED.+(2007).+Prostat+kanserinin+Patolojisi+Üroonkoloji+Kitabı+Editör:+Özen+H.+Türkeri+L.+Üroonkoloji+Derneği.+Birinci+Basım.+549-570.&hl=tr&as_sdt=0,5

38. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol [Internet]. Erişim tarihi: 23 Nisan 2023. Web sitesi: /pmc/articles/PMC5002992/

39. pathology DG-H, 1992 undefined. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Elsevier [Internet]. Erişim tarihi: 23 Nisan 2023. Web sitesi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004681779290108F

40. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2016 Feb;40(2):244–52.

41. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol [Internet]. Erişim tarihi: 23 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096414/

42. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: Current state and prognostic implications. Diagn Pathol. 2016 Mar 9;11(1).

43. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, urology EB-E, 2017 undefined. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Elsevier [Internet]. Erişim tarihi: 22 Nisan 2023. Web sitesi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283816304705

44. and BP-A and quantitative cytopathology, 2015 undefined. Staging of prostate cancer: a review with reference for further refinement. europepmc.org [Internet]. Erişim tarihi: 23 Nisan 2023. Web sitesi: https://europepmc.org/article/med/26072637

45. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Erişim tarihi: 23 Nisan 2023. Web sitesi: https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=72sC1Zk6OgQC&oi=fnd&pg=PT1&dq=L.+and+M.+Gospodarowicz,+Wittekind+Ch.+Eds.+TNM+Classification+of+Malignant+Tumors.+2009,+wiley-blackwell,+Oxford.&ots=1WYVUUig8-&sig=odE4AP45ULoG7nZn4b2qAUr8QBY

46. D'Amico A V., Whittington R, Bruce Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA [Internet]. Erişim tarihi: 23 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9749478/

47. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. Br J Radiol. 2012 Nov 1;85(SPEC. ISSUE 1).

48. Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality Imaging of Prostate Cancer. J Nucl Med [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: /pmc/articles/PMC6785785/

49. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: A multidisciplinary perspective. Radiology. 2007 Apr;243(1):28–53.

50. Thornbury J, Ornstein D, … PC-AJ of, 2001 undefined. Prostate cancer: what is the future role for imaging? pfeifer.phas.ubc.ca [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: http://pfeifer.phas.ubc.ca/refbase/files/Thornbury-AJR-2001-176-17.pdf

51. Terris M, Klonecke A, … IM-J of nuclear, 1991 undefined. Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. europepmc.org [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://europepmc.org/article/med/1715394

52. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, … WE-C nuclear, 2008 undefined. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients. journals.lww.com [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://journals.lww.com/nuclearmed/Fulltext/2008/02000/Meta_analysis__Comparison_of_F_18.00003.aspx

53. 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 Radiol. 2014 Nov 1;43(11):1503–13.

54. Wahl, R., H. Wagner, and R. Beanlands, Principles... - Google Akademik [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Wahl%2C+R.%2C+H.+Wagner%2C+and+R.+Beanlands%2C+Principles+and+Practice+of+PET+and+PET.+CT%3A+Lippincott+Williams+%26+Wilkins+Philadelphia%2C+PA%2C+2009.&btnG=

55. Wadsak W, radiology MM-E journal of, 2010 undefined. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. Elsevier [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X09006913

56. Kapoor V, McCook B, Radiographics FT-, 2004 undefined. An introduction to PET-CT imaging. pubs.rsna.org [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/rg.242025724

57. Fox JJ, Strauss HW. Imaging the heart in the cancer patient. Nucl Oncol Pathophysiol Clin Appl. 2013 Jan 1;761–81.

58. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, urology NA-E, 2007 undefined. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. Elsevier [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283807000759

59. Haseman M, medicine NR-C nuclear, 1996 undefined. Monoclonal antibody imaging of occult prostate cancer in patients with elevated prostate-specific antigen: positron emission tomography and biopsy. journals.lww.com [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://journals.lww.com/nuclearmed/fulltext/1996/09000/monoclonal_antibody_imaging_of_occult_prostate.7.aspx

60. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: /pmc/articles/PMC8113168/

61. Mease R, Foss C, medicinal MP-C topics in, 2013 undefined. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. ingentaconnect.com [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://www.ingentaconnect.com/content/ben/ctmc/2013/00000013/00000008/art00008

62. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WDW, Cordon-Cardo2 C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. AACR [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://aacrjournals.org/clincancerres/article-abstract/3/1/81/8113

63. Bostwick D, Pacelli A, … MB-… J of the, 1998 undefined. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. Wiley Online Libr [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-0142(19980601)82:11%3C2256::AID-CNCR22%3E3.0.CO;2-S

64. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem. 2004;91(3):528–39.

65. Eder M, Scha M, Bauder-Wu U, Haberkorn U, Eisenhut M, Kopka K. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. Wiley Online Libr [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pros.22784

66. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Green G, Fox JJ, et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. J Med Chem. 2010 Jul 22;53(14):5333–41.

67. Combes AD, Palma CA, Calopedos R, Wen L, Woo H, Fulham M, et al. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. Diagnostics [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: /pmc/articles/PMC9689635/

68. Wang X, Wen Q, Zhang H, Ji B. Head-to-Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and Multiparametric MRI for Pelvic Lymph Node Staging Prior to Radical Prostatectomy in Patients With Intermediate to High-Risk Prostate Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol [Internet]. Erişim tarihi: 24 Nisan 2023. Web sitesi: /pmc/articles/PMC8564188/

69. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic efficacy of 68Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. J Urol. 2016 May 1;195(5):1436–43.

70. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, Poeppel TD, Broek SAMW van den, Rosenbaum-Krumme S, et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. Theranostics [Internet]. 2015;5(12):1388–401. Available from: http://www.thno.org/v05p1388.htm

71. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol [Internet]. 2008 Apr;63(4):387–95. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009926007003340

72. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review - PubMed [Internet]. Erişim tarihi: 29 Temmuz 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840359/

73. Marchal C, Redondo M, Padilla M, Caballero J, Rodrigo I, García J, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. Histol Histopathol [Internet]. Erişim tarihi: 23 Temmuz 2023. Web sitesi: https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/21601

74. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. Erişim tarihi: 23 Temmuz 2023. Web sitesi: https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-017-3631-6

75. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. Pathol Oncol Res [Internet]. Erişim tarihi: 23 Temmuz 2023. Web sitesi: https://link.springer.com/article/10.1007/s12253-008-9104-2

76. Öbek C, Doğanca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yıldırım A, et al. The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. Erişim tarihi: 25 Temmuz 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624849/

77. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol [Internet]. Erişim tarihi: 23 Temmuz 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682756/

78. Tu X, Zhang C, Liu Z, Shen G, Wu X, Nie L, et al. The Role of 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 Aug 18;10:554321.

79. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. J Nucl Med [Internet]. Erişim tarihi: 25 Temmuz 2023. Web sitesi: https://jnm.snmjournals.org/content/57/11/1720

80. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner MF, Katayama S, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Carcinoma of the Prostate: Correlation of Intraprostatic PSMA Uptake with Several Clinical Parameters. J Nucl Med [Internet]. Erişim tarihi: 25 Temmuz 2023. Web sitesi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619734/