



**T.C. Sğlık Bilimleri Üniversitesi
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**LOKALİZE VEYA LOKAL İLERİ PROSTAT KANSERİ TANISIYLA
RADİKAL PROSTATEKTOMİ UYGULANAN VE POSTOPERATİF
DÖNEMDE PSA PROGRESYONU GÖSTEREN HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ EVRELEME AMACIYLA ÇEKİLEN GA-68 PSMA PET'İN
CERRAHİ SONRASI BİYOKİMYASAL NÜKSÜ ÖNGÖRMEDEKİ
PROGNOSTİK ROLÜ**

Dr. Hüseyin Mert Durak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA-2025



**T.C. Sğlık Bilimleri Üniversitesi
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**LOKALİZE VEYA LOKAL İLERİ PROSTAT KANSERİ TANISIYLA
RADİKAL PROSTATEKTOMİ UYGULANAN VE POSTOPERATİF
DÖNEMDE PSA PROGRESYONU GÖSTEREN HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ EVRELEME AMACIYLA ÇEKİLEN GA-68 PSMA PET'İN
CERRAHİ SONRASI BİYOKİMYASAL NÜKSÜ ÖNGÖRMEDEKİ
PROGNOSTİK ROLÜ**

Dr. Hüseyin Mert Durak

Tez Danışmanı:

Doç.Dr.Azmi Levent Sağnak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve sosyal konulardaki, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimliklerinin yanı sıra insani ve ahlaki değerleriyle de örnek aldığım, her konuda desteklerini hissettiğim; klinik eğitim ve idari sorumlumuz Prof.Dr.Ahmet Nihat Karakoyunlu'ya, Prof.Dr.Fatih Yalçinkaya'ya ve Prof.Dr.Muhammet Abdurrahim İmamoğlu'na

Bu tezin planlaması, hazırlanması ve yazımı süresince sürekli desteğini hissettiğim, bana sabırla ve içtenlikle yardım eden, her zaman bana yol gösteren tez danışman hocam Doç.Dr.Azmi Levent Sağnak'a

Tezimin planlanmasında ve hazırlanmasında destek veren Nükleer Tıp Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof.Dr.Özlem Özmen'e ve tezin hazırlanmasında PET görüntülerini tekrar inceleyerek yorumlayan, uzmanlık tezimin her aşamasına yardım eden Nükleer Tıp Kliniğinden Uzm.Dr.Alev Çınar'a

Asistanları olmaktan her zaman gurur ve onur duyacağım, engin bilgi ve tecrübeleriyle iyi bir insan, iyi bir hekim ve iyi bir cerrah olmamız için emek veren, yetişmemizde katkısı olan hocalarım; Prof.Dr.Hikmet Topaloğlu'na, Prof.Dr.Semih Yaşar Sargın'a, Prof.Dr.Murat Çakan'a, Prof.Dr.Hasan Nedim Göksel Göktuğ'a, Prof.Dr.Ufuk Öztürk'e, Prof.Dr.Osman Raif Karabacak'a, Prof.Dr.Sertaç Çimen'e, Doç.Dr.Alper Gök'e, Doç.Dr.Kubilay Sarıkaya'ya ve Doç.Dr.Metin Yığman'a

Mesleki bilgi ve tecrübeleriyle eğitim sürecimde bana yol gösteren, ihtisasım süresince özellikle cerrahi olarak tüm klinik bilgilerini bana aktaran, beraber çalıştığım bütün uzman abilerime

Bir aile gibi olduğumuz, beraber asistanlık yaptığımız süreçte ve sonrasında üzerimde emekleri olan, yardımlarını her zaman hissettiğim kıdemli abilerime

Her biri benim için kardeşten farksız olan, beraber sayısız güzel anı biriktirdiğimiz, omuz omuza beraber emek verdiğimiz ve kendileriyle çalışmaktan sonsuza kadar gurur ve mutluluk duyacağım tüm asistan arkadaşlarıma ve kardeşlerime

Birlikte uyum içerisinde çalıştığımız, desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman unutamayacağım üroloji kliniği hemşire ve personellerine, ayrıca üroloji ameliyathanesi hemşireleri ve personellerine

Doğduğum günden beri sevgilerini, desteklerini ve yardımlarını her zaman hissettiğim, her zaman bana güvenen ve arkamda duran, evlatları olmaktan gurur duyduğum ve her anlamda kendilerini örnek aldığım annem Zeynep Durak ve babam İlyas Durak’a

Her zaman yanımda olan ve desteğini sürekli hissettiğim, aynı zamanda en iyi arkadaşım olan değerli kardeşim Can Berk Durak’a

Öğrencilik günlerimden bu yana her anımda yanımda olan, tüm asistanlığım süresince ve tez yazım süresince desteğini sürekli hissettiğim, aldığım her kararda beni destekleyen, bana güç veren sevgili eşim Bahriye Bilge Durak’a

Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım

Dr. Hüseyin Mert Durak

Ankara,2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ, FİZYOLOJİSİ.....	4
2.1.1 Prostat Embriyolojisi.....	4
2.1.2 Prostat Anatomisi.....	4
2.1.3 Prostat Histolojisi.....	7
2.1.4 Prostat Fizyolojisi.....	8
2.2. PROSTAT KANSERİ.....	9
2.2.1 Epidemiyoloji.....	9
2.2.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	10
2.2.3 Histopatoloji.....	11
2.2.4 Evreleme.....	13
2.2.5 Prostat Kanserinde Tanı.....	14
2.2.5.1 Tarama ve Erken Tanı.....	15
2.2.5.2 Klinik Tanı.....	15
2.2.5.2.1 Parmakla Rektal Muayene.....	15
2.2.5.2.2 Prostat Spesifik Antijen.....	16
2.2.5.2.3 Prostat Kanseri Tanısında Görüntüleme Yöntemleri.....	17
2.2.5.2.4 Prostat Biyopsisi.....	18
2.2.6 Prostat Kanseri Evrelemesinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.....	19

2.2.7 Prostat Kanserinde Kullanılan Normogramlar.....	22
2.2.8 Tedavi.....	23
2.2.8.1 Tedavi Yöntemleri.....	24
2.2.8.1.1 Aktif İzlem.....	24
2.2.8.1.2 Bekle-Gör.....	24
2.2.8.1.3 Radikal Prostatektomi.....	24
2.2.8.1.4 Radyasyon Tedavisi.....	25
2.2.8.1.5 Hormonoterapi.....	27
2.2.8.1.6 Kriyoterapi.....	28
2.2.8.1.7 Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU).....	29
2.2.9 Küratif Tedavi Sonrası PSA Nüksü.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 Hasta Seçimi.....	29
3.2 ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT Çekim Protokolü ve Görüntülerinin Değerlendirilmesi.....	30
3.3 Dışlanma Kriterleri.....	30
3.4 Çalışma Dizaynı.....	31
3.5 İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. ÖZGEÇMİŞ.....	63
9. EKLER.....	64
EK-1 : ETİK KURUL ONAYI.....	64

KISALTMALAR

ADT : Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC : American Joint Committee on Cancer
AMH : Anti-Mülleryen Hormon
Ark. : Arkadaşları
AUA : American Urological Association
AUC : Area Under Curve
BCR : Biochemical Recurrence
BKN : Biyokimyasal Nüks
BPH : Benign Prostat Hiperplazisi
BT : Bilgisayarlı Tomografi
DHT : Dihidrotestosteron
EAU : European Association of Urology
ERT : Eksternal Radyoterapi
FDA : Food and Drug Administration
FSH : Folikül Stimulan Hormon
Ga : Galyum
HIFU : High-Intensity Focused Ultrasound
IGRT : Image-guided radiation therapy
IMRT : Intensity-Modulated Radiation Therapy
ISUP : International Society of Urological Pathology
LH : Luteinizan Hormon
LND : Lenf Nodu Diseksiyonu
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
mpMRI : Multiparametrik MR
Ort. : Ortalama
PAP : Prostatik Asit Fosfataz
PCI : Protein C İnhibitörü
PET : Pozisyon Emisyon Tomografisi
PIRADS : Prostate Imaging Reporting & Data System
PK : Prostat Kanseri
PRM : Parmakla Rektal Muayene
PSA : Prostat Spesifik Antijen

PSMA : Prostat Spesifik Membran Antijen

ROC : Receiver Operating Characteristic

RP : Radikal Prostatektomi

SUV : Standardized Uptake Volume

TNM : Tümör-Nod-Metastaz

TRUS : Transrektal Ultrason

TVKS : Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

USG : Ultrasonografi



TABLÖLAR

Tablo 1. ISUP Derecelendirmesi.....	13
Tablo 2. Prostat Kanseri TNM Sınıflaması.....	14
Tablo 3. PI-RADSv2 Skorlama Sistemi.....	18
Tablo 4. D'amico Risk Sınıflaması.....	23
Tablo 5. Hastalara ait genel bilgiler.....	33
Tablo 6. Hastalara ait bilgiler.....	35
Tablo 7. BKN- ve BKN+ grupların karşılaştırması.....	37
Tablo 8. BKN- ve BKN+ grupların kategorik değişkenlere ayrılmadan karşılaştırması.....	38
Tablo 9. Kategorik Değişkenlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	39
Tablo 10. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT'de Pelvik Lenf Nodlarında Tutulum Olan Hastalar...	40
Tablo 11. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT'de Pelvik Lenf Nodlarında Tutulum Olan ve Radikal Prostatektomi İle Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu Uygulanan Hastalar.....	41

ŞEKİLLER

Şekil 1. Prostat Bezi ve Anatomik Komşulukları.....	5
Şekil 2. Prostatın Zonal Anatomisi.....	6
Şekil 3. Prostatın arteryel kanlanması.....	7
Şekil 4. Globacan Verilerine Göre Tüm Dünyadaki Kanseri Oranları ve Yeni Vaka Sayıları.....	10
Şekil 5. Glandüler diferansiyasyona göre yapılan Gleason skorlaması.....	12
Şekil 6. Çalışmamızdaki hastaların ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT’de prostat SUVmax değerleri dağılımı.....	34
Şekil 7. Çalışmamızdaki hastaların radikal prostatektomi spesmenlerinin pT evreleri...36	
Şekil 8. Çalışmamızdaki hastaların radikal prostatektomi spesmenlerinin ISUP dereceleri.....	36
Şekil 9. BKN(-) grup ile BKN(+) grubun ⁶⁸ Ga-PSMA PET’deki SUVmax dağılımları.37	
Şekil 10. ⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT’deki prostat bezi SUVmax değerinin BCR’yi ön görmedeki ROC eğrisi grafiği.....	39

ÖZET

Amaç: Çalışmadaki amacımız lokalize prostat kanseri nedeniyle açık veya robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi uygulanan hastalarda, preoperatif hastalığın evrenlenmesi amaçlı çekilen ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin postoperatif PSA nüksü ve biyokimyasal nüksü ön görmedeki prognostik rolünü değerlendirmek ve intraprostatik PSMA tutulumunun SUVmax değeri baz alınarak bir cut-off değer tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 1 Haziran 2023 ile 12 Eylül 2024 tarihleri arasında radikal prostatektomi operasyonu yapılan ve operasyon önce hastanemiz nükleer tıp kliniğinde ^{68}Ga -PSMA PET/BT çekilen ve radikal prostatektomi spesmenlerinde pozitif cerrahi sınır olmayan 78 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Seçilen bu hasta grubunun preoperatif PSA değerleri, PSA dansiteleri, klinik evreleri, biyopsi patolojileri, radikal prostatektomi patolojileri ve patolojik evreleri incelendi. Bu hastaların preoperatif yapılan ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemeleri tek bir nükleer tıp uzmanı tarafından retrospektif olarak tekrar değerlendirildi ve yorumlandı. Hastalar, biyokimyasal nüks açısından hastane otomasyon sisteminde kayıtlı ardışık serum PSA değerleri ile değerlendirildi. Biyokimyasal nüks, ardışık iki ölçümde PSA seviyesinin ≥ 0.2 ng/mL olarak görülmesi şeklinde tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre toplam 78 hasta analiz edildi. Hastaların ortalama yaşı $65,52 \pm 5,59$ yıl, ortalama PSA değeri $12,31 \pm 9,1$ ng/mL ve prostat bezi hacmi $48,08 \pm 25,79$ mL olarak bulundu. Hastaların tamamına transrektal ultrasonografi eşliğinde 12 kor prostat biyopsisi uygulandı ve ortalama $5,27 \pm 2,66$ korda prostat kanseri tespit edildi. Prostat biyopsisi sonuçlarına göre 37 hastada ISUP grade 2, 16 hastada ISUP grade 3, 18 hastada ISUP grade 4 ve 7 hastada ISUP grade 5 adenokarsinom saptandı. Radikal prostatektomi sonrası yapılan patolojik değerlendirmede 8 hastada ISUP grade 1, 33 hastada ISUP grade 2, 18 hastada ISUP grade 3, 8 hastada ISUP grade 4 ve 11 hastada ISUP grade 5 hastalık tespit edildi. pT evrelemesine göre 9 hastada pT2a, 8 hastada pT2b, 44 hastada pT2c, 5 hastada pT3a ve 12 hastada pT3b hastalık izlendi. Preoperatif ^{68}Ga -PSMA PET/BT incelemesinde tüm hastalarda prostat bezinde PSMA tutulumu olduğu gözlemlendi ve ortalama SUVmax değeri $11,66 \pm 8,53$ olarak hesaplandı. Ayrıca, 23 hastada pelvik lenf nodlarında PSMA tutulumu saptandı ve bu hastalarda ortalama lenf nodu SUVmax değeri $2,52 \pm 1,17$ olarak bulundu. Hiçbir hastada uzak metastaz ile uyumlu bulgu görülmedi. Postoperatif dönemde 21 hastada biyokimyasal nüks (BKN) gelişti. BKN gelişmeyen (BKN-) ve gelişen (BKN+) gruplar karşılaştırıldığında, PSA dansitesi ve prostat biyopsisi ISUP derecesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak, ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de prostat bezindeki SUVmax

değeri BKN(+) grubunda BKN(-) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (AUC: 0,798). ROC analizi sonucunda, BKN'yi öngörmeye ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de prostat bezinde SUVmax cut-off değeri 9,91 olarak hesaplandı (sensitivite: 0,81; spesifite: 0,298). Sonuçlar, preoperatif dönemde ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de prostat bezindeki SUVmax değeri 9,91'in üzerinde olan hastalarda postoperatif BKN gelişme riskinin arttığını göstermektedir.

Sonuç: Çalışmamızda RP öncesi ^{68}Ga -PSMA-PET/BT'de prostat bezindeki SUVmax değerinin biyokimyasal nüksü ön görmede bağımsız olarak prognostik öneminin olduğu saptadık. Lokalize ve lokal ileri PK nedeniyle RP yapılacak hastalarda preoperatif çekilen ^{68}Ga -PSMA-PET/BT'de prostat bezindeki SUVmax değeri 9,91'den büyük olan hastaların nüksüz sağkalım açısından daha kötü prognostik olabileceğini ve bu hastaların postoperatif PSA nüksü ve biyokimyasal rekürrens açısından daha yakın takip edilmesi gerektiğine inanmaktayız

Anahtar Kelimeler : Prostat Kanseri, Radikal Prostatektomi, Biyokimyasal Nüks, ^{68}Ga -PSMA PET/BT

ABSTRACT

Objective : Our study aims to evaluate the prognostic role of preoperative ^{68}Ga -PSMA PET/CT, performed for staging purposes, in predicting postoperative PSA recurrence and biochemical recurrence in patients undergoing open or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer. Additionally, we aim to define a cut-off value based on the intraprostatic PSMA uptake SUVmax value.

Materials and Methods : The data of 78 patients who underwent radical prostatectomy between June 1, 2023, and September 12, 2024, in our clinic, had preoperative ^{68}Ga -PSMA PET/CT performed in our hospital's nuclear medicine department, and had no positive surgical margins in their radical prostatectomy specimens were retrospectively analyzed. The preoperative PSA levels, PSA densities, clinical stages, biopsy pathologies, radical prostatectomy pathologies, and pathological stages of this selected patient group were examined. The preoperative ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging of these patients was retrospectively re-evaluated and interpreted by a single nuclear medicine specialist. Patients were assessed for biochemical recurrence using serial serum PSA values recorded in the hospital automation system. Biochemical recurrence was defined as a PSA level of ≥ 0.2 ng/mL in two consecutive measurements.

Results : A total of 78 patients were analyzed based on inclusion and exclusion criteria. The mean age of the patients was 65.52 ± 5.59 years, the mean PSA level was 12.31 ± 9.1 ng/mL, and the mean prostate volume was 48.08 ± 25.79 mL. All patients underwent a 12-core transrectal ultrasound-guided prostate biopsy, with an average of 5.27 ± 2.66 cores positive for prostate cancer. Based on prostate biopsy results, adenocarcinoma was detected in 37 patients with ISUP grade 2, 16 patients with ISUP grade 3, 18 patients with ISUP grade 4, and 7 patients with ISUP grade 5.

Pathological evaluation after radical prostatectomy revealed ISUP grade 1 disease in 8 patients, ISUP grade 2 in 33 patients, ISUP grade 3 in 18 patients, ISUP grade 4 in 8 patients, and ISUP grade 5 in 11 patients. According to pathological tumor (pT) staging, 9 patients had pT2a, 8 had pT2b, 44 had pT2c, 5 had pT3a, and 12 had pT3b disease.

Preoperative ^{68}Ga -PSMA PET/CT revealed PSMA uptake in the prostate gland in all patients, with a mean SUVmax value of 11.66 ± 8.53 . Additionally, PSMA uptake in pelvic lymph nodes was detected in 23 patients, with a mean lymph node SUVmax value of 2.52 ± 1.17 . No findings suggestive of distant metastasis were observed in any patient.

In the postoperative period, biochemical recurrence (BCR) occurred in 21 patients. When comparing the BCR-negative (BCR-) and BCR-positive (BCR+) groups, no significant differences were found in PSA density or prostate biopsy ISUP grade ($p>0.05$). However, the SUVmax value in the prostate gland on ^{68}Ga -PSMA PET/CT was significantly higher in the BCR(+) group compared to the BCR(-) group (AUC: 0.798).

Based on ROC analysis, the cut-off SUVmax value for predicting BCR on ^{68}Ga -PSMA PET/CT was determined to be 9.91 (sensitivity: 0.81; specificity: 0.298). These results suggest that patients with a preoperative SUVmax value greater than 9.91 in the prostate gland on ^{68}Ga -PSMA PET/CT have an increased risk of developing postoperative BCR.

Conclusion : In our study, we found that the SUVmax value in the prostate gland on preoperative ^{68}Ga -PSMA PET/CT is an independent prognostic factor for predicting biochemical recurrence. We believe that patients undergoing radical prostatectomy for localized or locally advanced prostate cancer with a preoperative SUVmax value higher than 9.91 on ^{68}Ga -PSMA PET/CT may have a worse prognosis in terms of recurrence-free survival and should be monitored more closely for postoperative PSA recurrence and biochemical recurrence

Keywords : Prostate Cancer, Radical Prostatectomy, Biochemical Recurrence, ^{68}Ga -PSMA PET/CT

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PK) dünya çapında erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon PK tanısı konmaktadır (1). Ayrıca her yıl yaklaşık 400.000 kişi PK nedeniyle hayatını kaybetmektedir ve kanser ölümlerinin en sık 8.nedenidir (1). Prostat spesifik antijenin (PSA) kullanılması ile PK erken tanısı için tarama yapılabilir ve bu sayede birçok PK hastası erken evrede yakalanabilmektedir (2).

Prostat kanserinin tanısı dijital rektal muayene veya serum PSA düzeyleri ölçümü sonrası yapılan histopatolojik inceleme ile konabilmektedir (3). Günümüzde yapılan görüntüleme yöntemlerinin hiçbirisi ile kesin olarak PK tanısı konulamamaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri ile histopatolojik olarak tanısı konulmuş prostat kanserinin evrelemesi yapılabilmektedir.

Prostat kanserinin evrelemesinde tümör-nod-metastaz (TNM) evrelemesi kullanılmaktadır. PK tedavisinde radyoterapi, radikal prostatektomi (RP), brakiterapi ve hormonoterapi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur (4). Prostat kanserinde (PK) en uygun tedavi seçeneğini belirleyebilmek için hastalığın doğru şekilde evrenmesi ve risk sınıflamasının doğru yapılması gerekmektedir. D'Amico risk sınıflamasına göre düşük riskli hastalarda genellikle aktif izlem önerilirken, orta ve yüksek risk grubundaki hastalar için radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapi gibi küratif tedavi yaklaşımları ön planda değerlendirilmektedir (5). Metastatik hastalıkta da hormonoterapi ve kemoterapi gibi sistemik tedaviler uygulanabilmektedir (5).

PK tanısı konulan hastalarda tümörün evresinin doğru şekilde belirlenmesi ve buna uygun tedavi stratejisinin oluşturulması büyük önem taşımaktadır. Günümüzde gelişen teknolojiler sayesinde bu süreç giderek daha hassas ve erişilebilir hale gelmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) gibi görüntüleme yöntemleri, tümör evrelemesi ve metastaz tespiti açısından uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan temel tanı araçlarıdır (6).

Prostat kanserinin evrelemesi ve metastazların değerlendirilmesinde kullanılan geleneksel görüntüleme yöntemlerine ek olarak, birçok üroonkolojik hastalığın tanı ve evreleme sürecinde radyonüklid görüntüleme teknikleri de önemli bir yer tutmaktadır. Bu yöntemler, hastalığın yayılımını daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyarak tedavi planlamasında değerli bilgiler sağlamaktadır.

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), PK hücrelerinde normal prostat dokusuna kıyasla 100 ila 1000 kat daha fazla eksprese edilen bir membran glikoproteinidir. (7). PSMA'yı

hedefleyen görüntüleme ajanları günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olup, yüksek afiniteleri ve prostat kanserinin tanı, evreleme ve yeniden evreleme süreçlerindeki doğrulukları nedeniyle dikkat çekmektedir (8). PK için yüksek özgülüğe sahip olan PSMA, çeşitli radyonüklid ajanlarla işaretlenerek PSMA-ligand kompleksleri oluşturulmaktadır. PSMA PET/BT yöntemi, bu komplekslerin intravenöz yolla uygulanmasını takiben gerçekleştirilen görüntüleme sürecine dayanır. PSMA'ya bağlanan ligandlar arasında Galyum-68 (^{68}Ga) ve Flor-18 (^{18}F) öne çıkmakta olup, günümüzde en yaygın kullanılan teknik ^{68}Ga -PSMA PET/BT'dir (9). ^{68}Ga -PSMA PET/BT, prostat kanserinde lenf nodu tutulumunun yanı sıra kemik ve visceral organ metastazlarının değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (10). Konvansiyonel yöntemlerle tespit edilemeyen metastatik hastalıkların saptanmasına olanak sağladığı bildirilen bu yöntem, bazı vakalarda ise metastaz şüphesini ortadan kaldırarak hastalığın evresinin düşürülmesine ve sistemik tedavi yerine lokal tedavi uygulanmasına imkân tanıyabilmektedir (11). PSMA'nın klinik kullanımı, hastalığın farklı evrelerinde ve değişen agresiflik derecelerinde kapsamlı olarak araştırılmış olup, yakın zamanda uzmanlar tarafından PSMA görüntülemenin uygun kullanım kriterleri belirlenmiştir (12). Özellikle yeni tanı almış, orta riskli, yüksek veya çok yüksek riskli prostat kanseri tanısı konulan hastalar, biyokimyasal nüks (BKN) ve kastrasyona dirençli PK bulunan hastalar, PSMA görüntülemenin en çok önerildiği hasta grupları arasında yer almaktadır (12). Bununla birlikte, metastaz sayısı da tedavi kararını etkileyen önemli faktörlerden biri olup, ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin metastazların doğru tespitinde yüksek doğruluk sunduğu gösterilmiştir (13). Çeşitli çalışmalar, ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin etkinliğini değerlendirmiş olsa da, bu görüntüleme yönteminin PK evrelemesinde hangi hasta gruplarında ve hangi aşamada kullanılacağı konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır (14).

RP veya radyoterapi ile uygulanan kesin lokal tedaviye rağmen, bazı PK hastalarında konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle herhangi bir hastalık bulgusu saptanmadan PSA seviyelerinde yükselme görülebilir. Bu durum biyokimyasal nüks (BKN) olarak adlandırılmakta olup, hastalarda %20 ila %40 oranında ortaya çıkabilmektedir (15,16)

BKN tahminine yönelik çeşitli yöntemler, klinik karar verme sürecini desteklemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu tekniklerin büyük çoğunluğu, preoperatif serum PSA seviyesi, tümör evresi, Gleason skoru, ektrakapsüler yayılım, cerrahi sınır durumu ve seminal vezikül invazyonu SV gibi patolojik ve klinik faktörlere dayanmaktadır (17,18). Ancak radyonüklid görüntüleme yöntemleri ile BKN'yi öngörmek için şimdiye kadar herhangi bir yöntem tanımlanmıştır.

Biz de bu çalışmada kliniğimizde lokal veya lokal ileri PK nedeniyle açık veya robot yardımlı laparoskopik RP operasyonu geçiren hastalarda, hastalığı evrelemek amaçlı preoperatif çekilen ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin postoperatif PSA progresyonunu ve BKN'yi öngörmedeki prognostik rolünü öngörmeyi amaçladık.

Bu şekilde ilgili tedaviden en fazla yarar görebilecek hasta grubunu seçmekte faydalı olabilecek bir yöntem elde etmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat

2.1.1. Prostat Embriyolojisi

Memeli embriyoları, erken gelişim aşamalarında hem erkek hem de dişi fenotiplerine evrilebilecek potansiyele sahiptir. Embriyonun hangi fenotipe yönlendirileceği, Mülleryen kanallar, Wolf kanalı, ürogenital sinüs ve fetal gonadlar arasındaki etkileşimler sonucunda belirlenir (19). Erkek cinsiyetin gelişimi, fetal testislerden salgılanan androjenlerin varlığına dayanır, bu hormonların yokluğunda ise dişi fenotipi gelişir. Sertoli hücreleri tarafından salgılanan Anti-Mülleryen Hormon(AMH), Mülleryen kanalların regresyonuna yol açarken, Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron ise Wolf kanallarının gelişimini indükler (19).

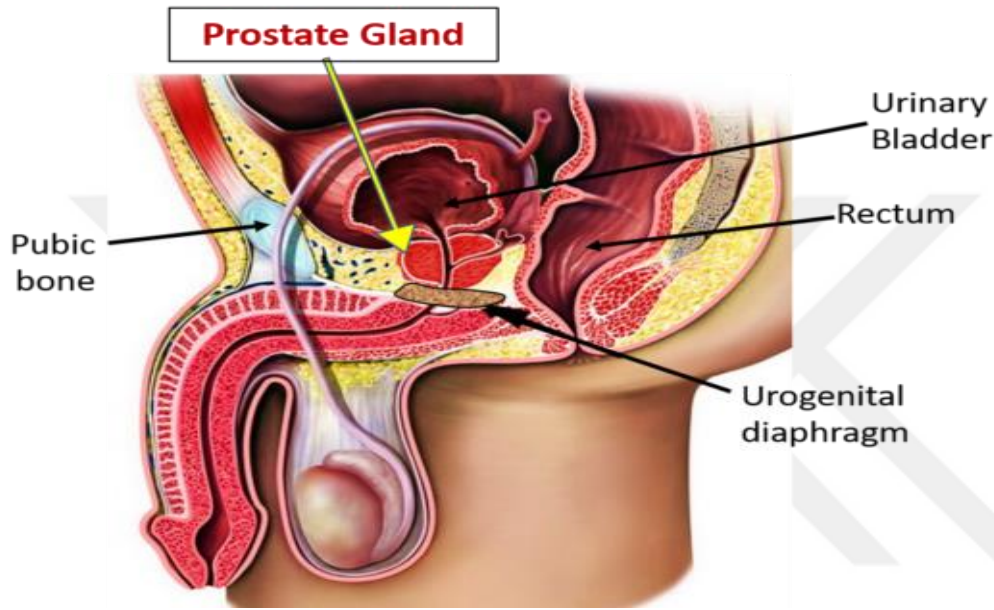
Prostatın gelişimi, gebeliğin yaklaşık 8-10. haftalarında androjenlerin etkisiyle başlar. Bu dönemde ürogenital sinüsten prostat tomurcukları oluşmaya başlar ve bu yapılar, çevreleyen mezenkimal doku desteğiyle tübüler yapılara dönüşür (20). Prostatın farklı anatomik yapıları, bu tübüllerin farklılaşmasıyla meydana gelir ve gestasyonun 16. haftasında bu gelişim tamamlanır (21). Proksimal kısımdan periferik zon, distal kısımdan ise santral zon gelişir, ayrıca transizyonel zon ürogenital sinüsün kranial kısmından farklılaşır (20)

Prostatın embriyonik gelişimi, 5 α -redüktaz enzimi aracılığıyla testosteronun dihidrotestosterona (DHT) dönüşmesiyle devam eder ve bu süreç, prostat bezinin tüm gelişim aşamalarında androjenlerin etkisiyle gerçekleşir (22). Bu hormonlar, prostatın gelişiminin yanı sıra, ilerleyen yaşlarda benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri (PK) gibi patolojik süreçlerin de temelini atar (23). Prostatın gelişimindeki bu hormonal düzenlemeler, prostatın normal gelişimi ile birlikte hastalıkların patofizyolojisini anlamada önemli bir rol oynamaktadır.

2.1.2 Prostat Anatomisi

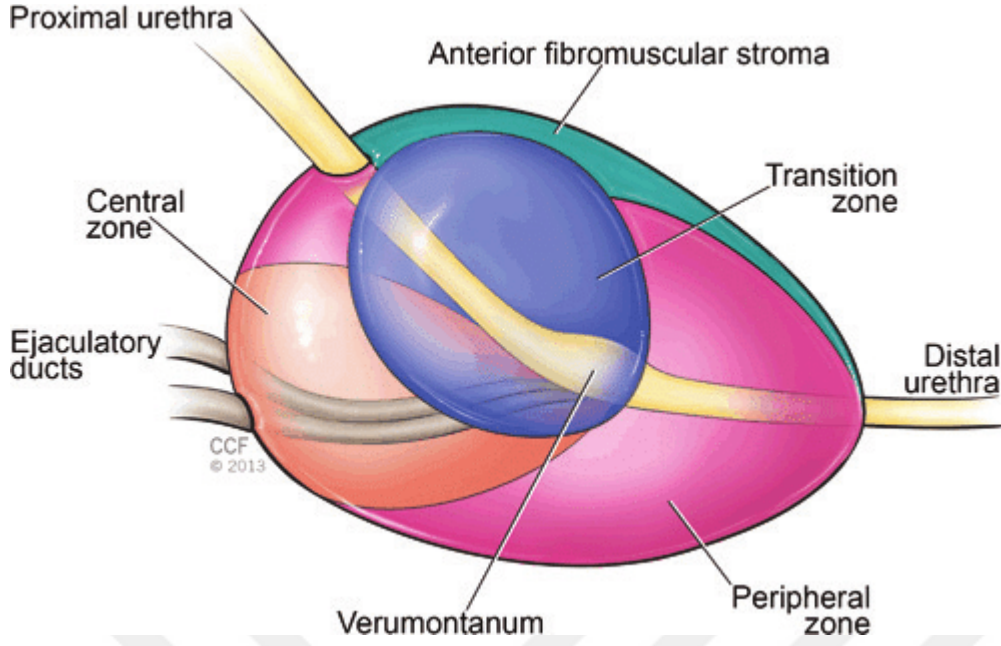
Prostat bezi, piramit şeklinde bir organ olup, apeksi penil üretraya ve tabanı mesaneye temas edecek şekilde mesanenin inferiorunda yer alır. Pelvik diyafram ile peritoneal boşluk arasındaki subperitoneal alanda bulunan prostat, mesanenin inferiorunda, simfizis pubisin posteriorunda ve rektumun anteriorunda konumlanır (24). Prostat, mesane çıkımından başlayarak proksimal üretrayı çevreleyen koni şeklinde bir yapıdır ve yaklaşık 15-20 gram ağırlığındadır. Seminal veziküller ise prostatın tabanında, her iki tarafta yer alır. Bu bez, periferik, transizyonel ve santral olmak üzere farklı histolojik bölgelere ayrılır ve sekretuar bir gland olarak görev yapar (25).

Prostat dokusu anatomik olarak apeks, bazis, anterior, posterior ve inferolateral yüzlerden meydana gelir. Bazisi, mesane boynu ile komşuluk gösterir ve prostatik üretra bu noktadan prostat içine girer. Apeks, ürogenital diyaframın hemen üzerinde yer alırken, anterior yüz simfizis pubis ile komşudur. Anterior yüzde, prostatın sabitlenmesini sağlayan puboprostatik ligamanlar ile periprostatik venöz pleksus bulunur (24)



Şekil 1. Prostat Bezi ve Anatomik Komşulukları

Prostatın anatomik yapısı, ilk olarak Lowsley tarafından beş farklı lobdan oluştuğu şeklinde tanımlanmış, daha sonra McNeal tarafından 1981 yılında zonal anatomisi detaylandırılmıştır. McNeal'a göre prostat, glandüler ve non-glandüler olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Glandüler kısım; santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olarak üçe ayrılırken, non-glandüler yapı anterior fibromüsküler stroma ve periprostatik sfinkterden meydana gelmektedir. Prostat dokusunun yaklaşık %70'i glandüler, %30'u ise non-glandüler bileşenlerden oluşmaktadır (26,27).



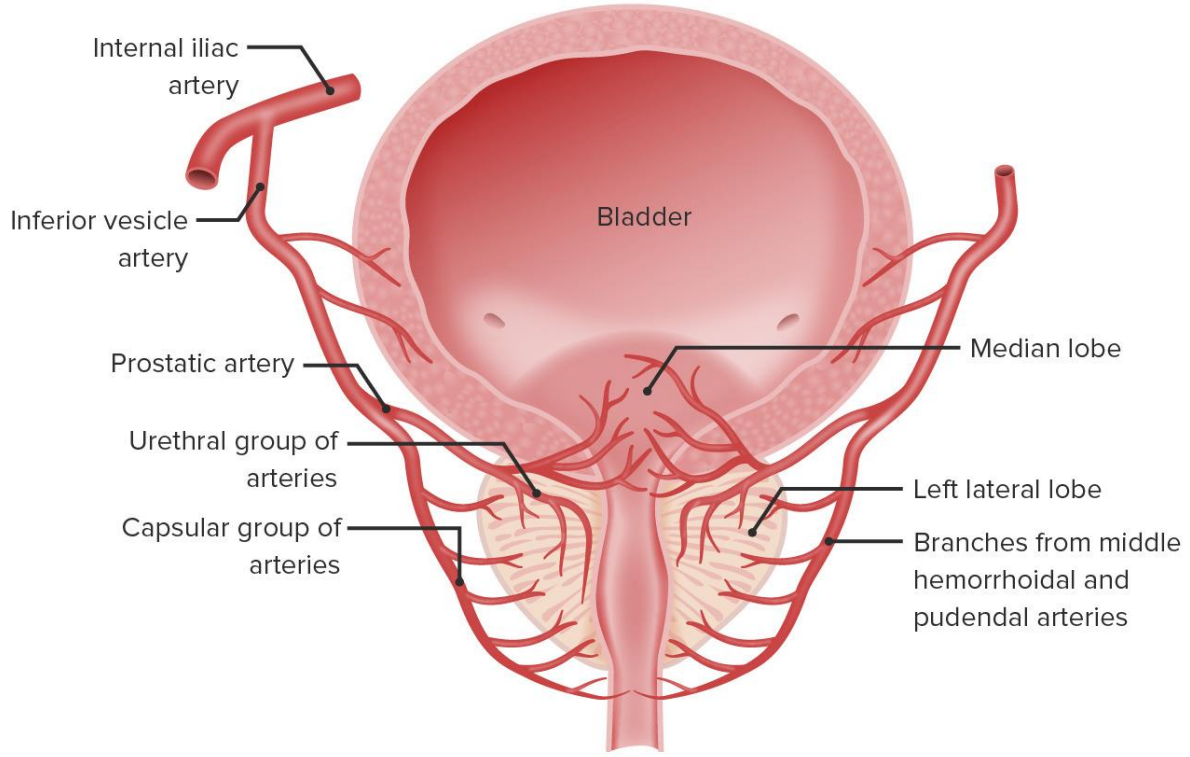
Şekil 2. Prostatın Zonal Anatomisi

Prostatın arteriyel kanlanmasını esas olarak internal iliak arterin bir dalı olan inferior vezikal arter sağlar ancak aynı zamanda a. pudenda interna, a. rectalis media, a. gluteus inferior ve a. obturatorius'un arteriyel dallarından da beslenir (26).

Prostatın venöz drenajı ise periprostatik venöz pleksus aracılığıyla sağlanır ve bu pleksus, derin dorsal ven ile birlikte internal iliak venlere dökülür (28). Ayrıca, prostatik venöz pleksus, Batson ven pleksusu ile anastomoz yaparak prostat kanserinin kemik metastazını açıklayan önemli bir yol oluşturur (28).

Prostatın lenfatik drenajı ise genellikle obturator, eksternal iliak ve hipogastrik lenf nodları üzerinden gerçekleşir (29).

Prostatın sempatik innervasyonu Plexus hypogastricus tarafından sağlanırken, parasempatik innervasyonu ise N. splanchnici pelvici aracılığıyla gerçekleşir ve bu sinirler, kavernöz sinirlerle birleşerek prostatın posterolateral bölgesinde yoğun bir innervasyon oluşturur (30).



Şekil 3. Prostatın arteriyel kanlanması

2.1.3. Prostat Histolojisi

Prostatın glandüler epiteli, asini ile birlikte luminal, bazal ve nöroendokrin hücrelerden oluşan kanallarla döşenmiştir. Asini, genellikle dalgalı papiller bir yapıya sahip olup, bu papiller yapı santral bölgelerde daha belirgin bir şekilde gözlemlenir (25). Luminal hücreler, sütun şeklinde olup, soluk eozinofilik bir sitoplazma ve hücrenin tabanına yakın yuvarlak çekirdekler içerir. Bu hücreler, seminal sıvının oluşumuna katkı sağlayan çeşitli maddeler salgılar ve PSA da bu maddeler arasında yer alır. Bazal hücreler, bazal membrana yakın yerleşir ve oval şekilli çekirdekleri ile fark edilir derecede belirgin olmayan bir sitoplazmaya sahiptir. Genellikle rutin hematoxilen ve eozin (H&E) boyama teknikleriyle tespit edilebilirler, ancak p63 ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler kullanılarak yapılan immünohistokimya daha kolay tanımlanmasını sağlar. Nöroendokrin hücreler ise H&E boyama ile belirgin şekilde tanımlanamaz, ancak kromogranin ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçlerle immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak tespit edilebilir (31).

Prostatik stroma, fibromusküler bir yapıya sahip olup, bol miktarda düz kas hücresi, fibroblastlar, kan damarları ve sinirler içerir. Prostat bezi içinde yağ dokusu bulunmaz (25)

Seminal veziküller ise eozinofilik sitoplazmaya sahip kolumnar epitel hücreleriyle döşenmiş, daha küçük bezlerin bir araya gelerek boşaltılmasını sağlayan çift taraflı tübüler yapılardır. Bu epitel hücrelerinde belirgin sarı lipofuscin pigmenti bulunur. Hücre çekirdekleri hiperkromatik olabilir ve dejeneratif atipi gösterebilir. Epitel, iç kısımdan sirküler, dış kısımdan ise longitudinal düzenlenmiş belirgin düz kas tabakalarıyla çevrilidir. Seminal veziküllerin primer neoplazisi oldukça nadir olmakla birlikte, seminal veziküller genellikle prostatik adenokarsinom tarafından invaze edilmekte olup, bu durum daha kötü bir prognozla ilişkilidir (32).

2.1.4. Prostat Fizyolojisi

Prostat, içerdiği yoğun sekretuar hücrelerle, sitrik asit, çinko, su, kolesterol, basit şekerler, proteaz özellikli bir protein olan prostat spesifik antijen (PSA), prostatik asit fosfataz (PAP), prostoglandin, prostat spesifik membran antijen (PSMA) ve protein C inhibitörü (PCI) gibi maddeler içeren alkalen bir sıvı salgılar. Ayrıca bu sıvı spermin, kalsiyum, fosfat ve plazmin de içermektedir (33).

Prostatın ürettiği alkali pH'ya sahip bu sıvı üretir ve bu sıvı semenin yaklaşık %25-30'unu oluşturur. İçeriğinde çeşitli enzimler bulunan alkali özellikte olan bu salgı, vajen ve serviksin asidik ortamını nötralize ederek fertilizasyon için ideal bir ortam oluşturur. Böylece, bu salgının varlığı, fertilizasyon yeteneğini artırmada önemli bir rol oynar. Prostat salgısı, boşalma sırasında vaz deferens kasılmalarıyla birlikte prostat kapsül kasılmaları sayesinde dışarıya atılır (34).

Prostat bezinin büyümesi ve gelişmesi, hipotalamo-hipofizo-gonadal aks tarafından düzenlenen androjenlerin etkisi altında gerçekleşir. Testiste yer alan Leydig hücreleri, luteinizan hormon (LH) uyarısıyla testosteron salgılar. Plazmada serbest halde bulunan testosteron, diffüzyon yoluyla prostat hücrelerine girer ve 5 α -redüktaz enzimi aracılığıyla daha potent bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. DHT, androjen reseptörlerine bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve bu süreç, gen transkripsiyonu, mRNA sentezi ve protein üretimini tetikler. Ayrıca DHT, prostat stromal hücrelerinde proliferasyonu indükleyerek prostatın büyümesi üzerinde önemli bir rol oynar (35,36)

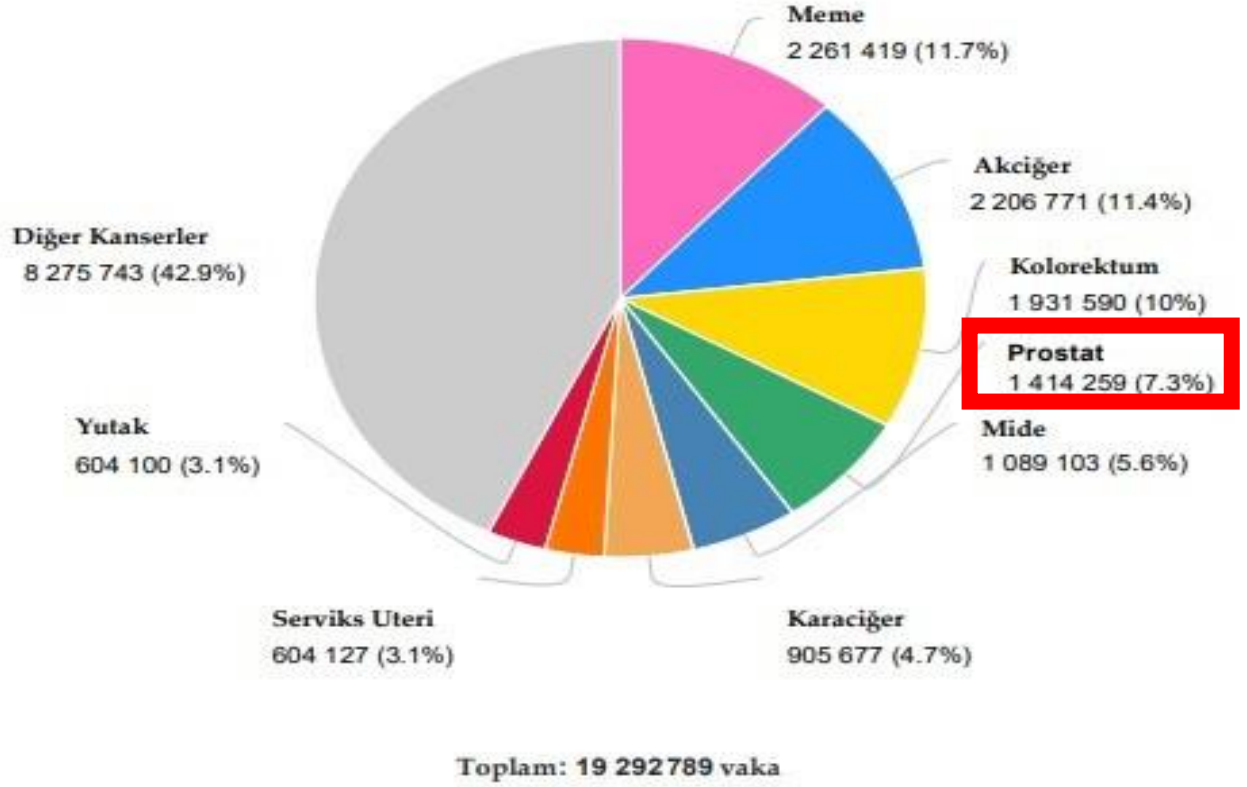
2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

2020 verilerine göre dünya genelinde 1,4 milyondan fazla erkeğe prostat kanseri tanısı konulmuştur ve PK erkekler arasında en sık görülen ikinci malignite olarak belirlenmiştir. Tanı konulan tüm kanser vakalarının %7,1'ini oluşturan PK, kansere bağlı ölümlerin %3,8'inden sorumludur ve erkeklerde kansere bağlı ölümler arasında beşinci sırada yer almaktadır. Ayrıca, dünya genelindeki 185 ülkenin 112'sinde erkeklerde en sık teşhis edilen kanser türü olarak bildirilmiştir (1).

PK, 50 yaşın altında nadiren görülmekte olup, ortalama tanı yaşı 68 olarak rapor edilmiştir. Yaşla artan prevelansa sahip olan prostat kanserinin, yapılan otopsi çalışmalarının derlemesi sonucu, 30 yaş altında prevelansı %5 iken, 79 yaşın üstünde ise %59 olduğu görülmüştür ve rölatif riskin her dekada 1,7 kat arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmaya göre, hastaların yaklaşık %85'inin 65 yaş ve üzerindeki bireylerden oluştuğu belirtilmektedir. (38).

Prostat kanserinin insidansı, coğrafi bölgelere göre belirgin farklılıklar göstermektedir (37). En yüksek insidans oranları Kuzey Amerika, Batı ve Kuzey Avrupa, Avustralya/Yeni Zelanda ve Karayipler'de görülürken, en düşük oranlar Asya ve Kuzey Afrika bölgelerinde saptanmıştır. Türkiye'de PK insidansı 100.000 erkek başına 42,5 olarak bildirilmiş olup, orta risk grubunda yer almaktadır (1). Bu bölgesel farklılıklar, prostat kanserinin gelişiminde yalnızca genetik faktörlerin değil, aynı zamanda çevresel etmenlerin, beslenme alışkanlıklarının ve yaşam tarzının da etkili olduğunu göstermektedir (39). Özellikle aile öyküsü ve etnik kökenin, hastalığın görülme sıklığını etkileyen en önemli risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir (40).



Şekil 4. Globacan 2020 Verilerine Göre Tüm Dünyadaki Kanseri Oranları ve Yeni Vaka Sayıları

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

PK yaygın bir hastalık olmasına rağmen etiyojisi hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Ailesel, çevresel ve genetik faktörlerin hastalığın gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (41). PK vakalarının büyük çoğunluğu sporadik olarak görülmekle birlikte, yaklaşık %9'u ailesel olarak ortaya çıkmaktadır. Ailesel PK vakalarında, hastalığın ortalama 6-7 yıl daha erken ortaya çıktığı bildirilmektedir (40). Ayrıca birinci derece akrabasında PK bulunan bireylerde hastalığa yakalanma riski yaklaşık iki kat artış göstermektedir. Birden fazla birinci derece akrabasında prostat kanseri olan kişilerde ise bu risk 5 ila 11 kat daha yüksek bulunmuştur (42). Sonuç olarak aile öyküsünde genç yaşta tanı konmuş PK bulunması, PK için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (37).

Prostat kanserinde rol oynayan bazı germline mutasyonların da mevcut olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarına sahip bireylerde, bu mutasyonlara sahip olmayanlara kıyasla daha ileri evre hastalık, daha yüksek Gleason skoru, artmış nodal yayılım ve tanı anında daha sık metastatik hastalık görülme riski belirlenmiştir

(43). Ayrıca HOXB13 genindeki germline mutasyonları da PK riskini arttırdığı bilinen bir diğer genetik faktördür (44).

PK gelişiminde çevresel, enfeksiyöz ve metabolik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, özellikle batı ülkelerine göç eden Asya kökenli erkeklerde PK insidansının artış gösterdiğini ve bunun çevresel faktörler ile diyetel alışkanlıklardaki değişikliklerle ilişkilendirilebileceğini ortaya koymuştur (45). Obezitenin de yüksek riskli PK ile daha güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmektedir. Metabolik sendromun bileşenlerinden bel çevresi genişliği ve hipertansiyon gibi faktörler tek başına PK riskini artırabilir (46).

Enfeksiyon ve kronik inflamasyonun da PK etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Oksidatif stres, doku hipoksisi ve kronik inflamasyon sonucu gelişen hücresel hasarın kanser oluşumuna katkı sağlayabileceği belirtilmiştir. Viral enfeksiyonların da PK ile ilişkili olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin yüksek olması ve leptinin hücre proliferasyonuna etkisi de PK patogeneğinde önemli faktörler arasında yer almaktadır (47).

PK riskini azaltmaya yönelik çeşitli besin öğeleri ve yaşam tarzı faktörleri araştırılmış olsa da, güncel çalışmalar bu konuda kesin sonuçlar ortaya koymamıştır. E vitamini, selenyum ve karoten gibi antioksidanların PK gelişimini önleyebileceği düşünülse de, mevcut veriler bu maddelerin koruyucu etkisinin olmadığını göstermektedir. Avrupa Üroloji Derneği'nin 2024 kılavuzlarına göre, PK riskini azaltmak için önerilen spesifik bir diyet veya kesin bir önleyici yöntem bulunmamaktadır (37). Bununla birlikte, bazı çalışmalar süt ürünleri tüketiminin PK riskini artırabileceğini, buna karşılık omega-3 yağ asitleri, soya ürünlerinin potansiyel olarak riski azaltabileceğini öne sürmektedir (48). Ancak, yapılan tüm bu çalışmaların kesin sonuçları mevcut olmadığıdır bu nedenle kesin önerilerde bulunmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

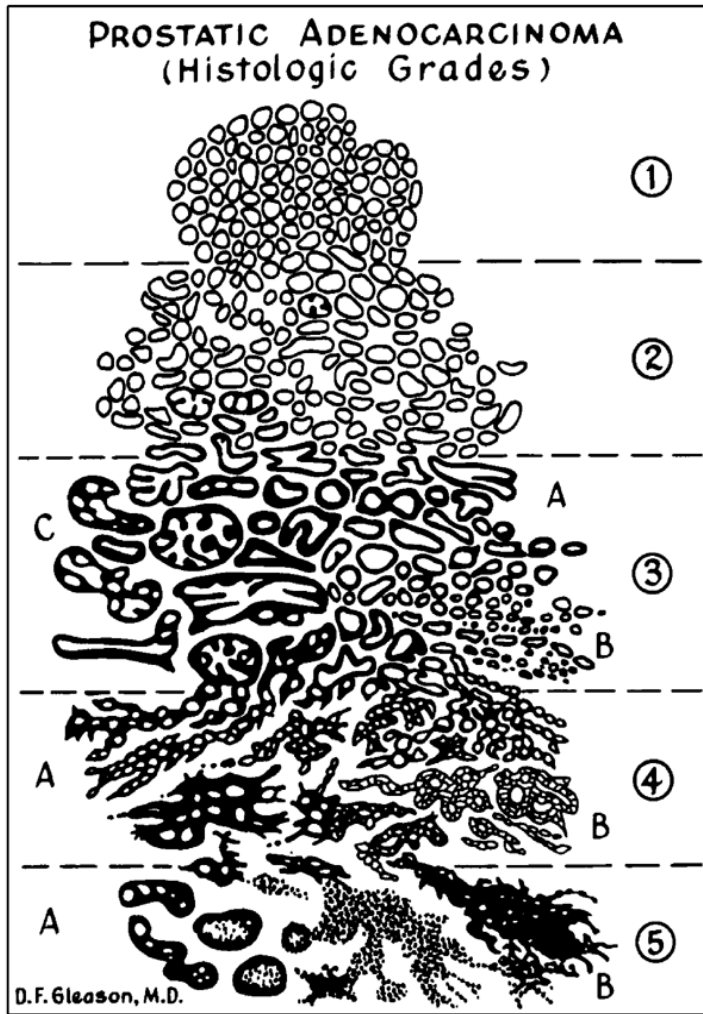
2.2.3. Histopatoloji

Prostat kanserleri çoğunlukla prostat bezi epitelinden köken alan adenokarsinomlardır. Prostatik adenokarsinomun, normal epitelyal-stromal etkileşimlerin bozulması sonucunda ortaya çıkan ve düzensiz glandüler yapılarla karakterize anormal bir histolojisi mevcuttur (49).

Prostat biyopsisiyle elde edilen doku örnekleri histopatolojik incelemeye tabi tutulur ve malign hücrelerin morfolojik özelliklerine göre bir derecelendirme yapılır. Bu derecelendirme, tümörün agresifliğini değerlendirmek ve prostat kanserinin prognozunu öngörmek amacıyla

kullanılır. En yaygın kullanılan yöntem, Gleason ve arkadaşları tarafından geliştirilen Gleason skorumdur.

Gleason skorum sisteminde, tümörün diferansiyasyon derecesini değerlendirmek için 1'den 5'e kadar numaralandırılmış beş farklı patern kullanılır. Bu paternler, tümör hücrelerinin morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılır; patern 1 iyi diferansiye alanları, patern 5 ise kötü diferansiye ve en agresif tümör yapısını gösterir (Şekil 4). Prostat kanserinde genellikle birden fazla patern aynı anda bulunabilir. Bu durumda, en baskın olan patern ile ikinci en yaygın paternin skorları toplanarak toplam Gleason skoru oluşturulur (50).



Şekil 5. Glandüler diferansiyasyona göre yapılan Gleason skorum

Prostat kanseri olan hastalarda sağkalım üzerine yapılan araştırmalarda, prognozun belirlenmesinde Gleason derecelendirme sistemine göre hastaların beş farklı gruba ayrıldığı gözlemlenmiştir (51). Bu çalışmaların sonucunda, patoloji raporunda Gleason skoru $4+3=7$

olarak belirlenen hastaların, Gleason skoru 3+4=7 olan hastalara kıyasla daha olumsuz bir prognoza sahip olduğu saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda, 2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) tarafından ISUP Grade Grup sistemi geliştirilerek klinik kullanıma sunulmuştur (51). Bu derecelendirme sistemine göre Gleason skoruna denk gelen ISUP Grade tabloda gösterilmiştir (Tablo 1)

Tablo 1. ISUP Derecelendirmesi

2.2.4. Evreleme

Gleason Skoru	ISUP Grade
Gleason skoru ≤ 6	1
Gleason skoru 3+4=7	2
Gleason skoru 4+3=7	3
Gleason skoru 8	4
Gleason skoru 9-10	5

Prostat kanserinde, hastalığın yayılımını belirlemek, prognozu değerlendirmek ve en uygun tedavi yaklaşımını planlamak amacıyla doğru klinik evreleme yapılması büyük önem taşır (52). Prostat kanserinin evrelemesinde, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından geliştirilen Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Günümüzde PK için geçerli olan evreleme, 2017 yılında yayımlanan TNM sınıflandırmasına dayanmaktadır (Tablo 2) (53).

PK evrelemesi klinik ve patolojik olarak iki şekilde yapılmaktadır. Klinik evreleme, parmakla rektal muayene (PRM), prostat biyopsisi ve çeşitli görüntüleme yöntemlerine dayanarak hastalığın yaygınlığını tahmin etmeye yöneliktir. Klinik T evresi değerlendirilirken yalnızca PRM bulguları dikkate alınır, görüntüleme yöntemleri bu aşamada kullanılmaz. Ancak lenf nodu tutulumunu ve uzak metastaz varlığını değerlendirmek için farklı görüntüleme tekniklerinden faydalanılır. Patolojik evreleme ise hastanın cerrahi sonrası çıkarılan dokusunun histopatolojik incelemesine dayanır ve bu sayede hastalığın yayılımı hakkında daha kesin bilgiler sağlar (53). Patolojik olarak tümör varlığı saptandığında pT1a/b/c evreleri yerine doğrudan pT2 evresiyle değerlendirilir. Genel olarak, patolojik evreleme hastalığın gerçek yayılımını daha doğru yansıttığı için klinik evrelemeye kıyasla daha güvenilir kabul edilir (54)

Tablo 2. Prostat Kanseri TNM Sınıflaması
T-Primer Tümör
Tx- Primer Tümör Değerlendirilemiyor T0- Primer Tümöre dair kanıt yok T1- Klinik olarak görüntüleme veya palpasyonla belirlenemeyen tümör T1a- Tümör insidental olarak rezeke edilen dokuda histolojik olarak %5 veya daha azında mevcut T1b- Tümör insidental olarak rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında mevcut T1c- PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopsiye tespit edilmiştir. T2- Tümör palpe edilebilir ve prostata sınırlıdır. T2a- Tümör tek lobun %50'sinden azında mevcuttu T2b- Tümör tek lobda ve lobun %50'sinden fazlasında mevcuttu T2c- Tümör her iki lobda mevcuttur T3- Tümör prostat kapsülünü aşmıştır T3a- Tek taraflı veya bilateral ektrakapsüler yayılım T3b- Seminal vezikül tutulumu T4- Tümör direkt olarak rektum, eksternal sfinkter, levator ani veya pelvik yan duvarlara yayılım gösterir
N- Bölgesel lenf nodları (Obturator, internal iliak, eksternal iliak, presakral)
Nx- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor N0- Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok N1- Bölgesel lenf nodunda veya nodlarında metastaz var
M- Uzak metastazlar
M0- Uzak metastaz yok M1- Uzak metastaz var M1a- Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz varlığı M1b- Kemik metastazı M1c- Diğer uzak organlara metastaz varlığı

2.2.5. Prostat Kanseri Tanı

PK, genellikle herhangi bir klinik belirti göstermez ve ancak hastalık lokal ileri evreye ulaştığında veya metastatik hale geldiğinde semptomlar ortaya çıkar (37). Parmakla rektal muayene (PRM), kandaki PSA düzeyi ve transrektal ultrasonografi (USG), PK tanısında yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. PK'nin kesin tanısı ise biyopsi ile elde edilen doku örneğinin histopatolojik incelemesi sonucunda konulur (37).

2.2.5.1. Tarama ve Erken Tanı

Popölasyon taraması, risk altındaki asemptomatik bireylerin sistematik olarak sağlık profesyonelleri tarafından değerlendirilmesi şeklinde tanımlanır. PK taramasının temel amacı, hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltarak bireylerin yaşam kalitesini artırmaktır. Ancak PK taramasının gerekliliği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. PSA taramasının yaygın kullanımıyla birlikte PK'ye bağlı mortalitede azalma gözlemlenmiş olsa da, aşırı tanı ve aşırı tedavi riskleri nedeniyle taramanın etkinliği tartışmalı bir konudur (55).

PSA taramasının sınırlanmasının ardından yapılan araştırmalar, PSA kullanımındaki azalmanın tanı anında daha ileri evre PK saptanma olasılığını artırdığını ortaya koymuştur (56). Benzer şekilde, farklı alışmalar PSA taramasının PK tanı oranlarını yükselttiğini, daha ok lokalize hastalık tespit edilmesine rağmen ileri evre PK vakalarının azaldığını göstermektedir. Ancak, bu tarama stratejisinin prostat kanserine özgü sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (57). Bu durum, PSA taramasının fayda-risk dengesine yönelik tartışmaları sürdürmektedir.

EAU kılavuzlarına göre hastalara olası fayda ve riskler hakkında bilgi verildikten ve danışmanlık yapıldıktan sonra PSA testi uygulanması gerekmektedir. EAU kılavuzlarına göre;

-50 yaşından büyük erkeklere

-Ailesinde PK öyküsü olan 45 yaş üstü erkeklere

-Afrika kökenli 45 yaş üstü erkeklere

-BRCA 2 mutasyonu taşıyan 40 yaş üstü erkeklere tarama yapılması önerilmektedir (37).

2.2.5.2 Klinik Tanı

Prostat kanserinden şüphelenilmesi durumunda PRM bulgularının ve PSA düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir. Kesin tanı ise biyopsi ile alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesi sonucunda konulur.

2.2.5.2.1 Parmakla Rektal Muayene

PK tanısında parmakla rektal muayene (PRM), poliklinik koşullarında kolayca uygulanabilen temel fizik muayene yöntemlerinden biridir. PRM ile saptanan sertlik, asimetri veya endürasyon gibi şüpheli bulgular, PSA seviyelerine bakılmaksızın prostat kanseri riskini artırabilir (58). Özellikle PSA düzeyi <2 ng/mL olan ve PRM'de şüpheli bulgular gösteren hastalarda %5-30 arasında pozitif prediktif değere sahiptir (59). PSA seviyesi >4 ng/mL olan ve aynı zamanda PRM'de şüpheli bulgular saptanan hastalarda ise prostat kanseri tespit edilme

olasılığı yalnızca PSA yüksekliği olanlara göre daha fazladır. Bu durum, PRM bulgularının yüksek PSA düzeyleri ve agresif prostat kanseri ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir (60). Bu nedenle alt üriner sistem semptomlarıyla başvuran her hastada PRM yapılması tanısıl açıdan kritik öneme sahiptir.

2.2.5.2.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen (PSA), prostatın duktal epitel hücreleri tarafından üretilen, glikoprotein yapısında olan ve kallikrein ailesine ait bir serin proteazdır (61). Kimotripsin benzeri proteolitik aktivite gösteren PSA, 237 amino asitten oluşur. PSA genetik olarak 19. kromozomun uzun kolunda yer alır ve promotor bölgesinde bulunan androjen reseptörleri sayesinde androjen duyarlılığı gösterir (62).

ProPSA, prostat duktal epitel hücreleri tarafından seminal vezikül lümenine salgılanan ve PSA'nın öncül formu olarak kabul edilen bir moleküldür. Seminal vezikülde aktif PSA'ya dönüşen proPSA'nın küçük bir kısmı bazal membranı aşarak dolaşıma geçebilir (62).

PSA, prostat dokusuna özgü bir belirteç olmasına rağmen yalnızca prostat kanserine spesifik değildir. PK dışında prostatit, benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat masajı, prostat biyopsisi biyopsi veya üretral kateterizasyon gibi durumlarda da serum PSA seviyeleri yükselebilir (63). PSA'nın dolaşımdaki ortalama yarı ömrü yaklaşık 2,6 gündür. Kanda bulunan PSA'nın %60-90'ı proteinlere bağlı formda, %10-40'ı ise serbest formda bulunur (63).

Yapılan ilk araştırmalarda, PSA seviyesinin 4 ng/ml'nin altında olduğu durumlar normal olarak kabul edilmiştir. Bu seviyenin üzerinde PSA değerleri tespit edilen hastalarda biyopsi yapılması gerektiği belirtilmiştir (64). Ancak, daha sonraki çalışmalar, biyopsi için 2,6 ng/ml'lik bir eşik değerinin de kullanılabileceğini göstermiştir. Yine de, hiçbir PSA eşik değeri, PK riskini tamamen ortadan kaldırmamaktadır (37).

PSA, PK için tamamen spesifik bir belirteç olmasa da, erken tanı ve tarama süreçlerinde en önemli araçlardan biri olarak kabul edilmektedir. PK taraması için belirlenen PSA eşik değerlerinin zaman içinde değişkenlik göstermesi, bu testin sınırlamalarını ortaya koysa da, tek başına değerlendirilmesinin PRM ve transrektal ultrasonografi gibi diğer yöntemlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (65).

PK tanısında yalnızca serum PSA düzeyleri değil, aynı zamanda biyopsi işlemi ile doğru tanı oranını artırmak ve gereksiz işlemlerden kaçınmak amacıyla PSA ile ilişkilendirilen bazı ek parametreler de kullanılmaktadır. Bu parametreler arasında en yaygın kullanılanlardan biri

serbest PSA/total PSA oranıdır. Serbest/total PSA oranı %10'un altında olan hastalarda PK saptanma oranı %55 iken, bu oran %25'in altında olanlarda yalnızca %8'dir (65). Ayrıca, PSA dansitesi, PSA velositesi ve PSA'nın ikiye katlanma zamanı gibi ek değişkenler de PK tanısında yardımcı olabilmektedir (66).

2.2.5.2.3. Prostat Kanseri Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Hızlı ve düşük maliyetli görüntüleme sağlaması nedeniyle avantajlı olmasına karşın, uygulayan kişinin deneyimine bağlı olarak doğruluğu değişebilen bir yöntemdir. Standart transrektal ultrasonografi (TRUS), PK tanısında tek başına güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmemektedir (67). Bununla birlikte, prostat biyopsisi sırasında sıklıkla başvuru olan bir görüntüleme tekniği olarak kullanılmaktadır.

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MpMRG)

MpMRG, yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı görüntülerin yanı sıra, tanısallık doğruluğu artırmak amacıyla difüzyon ağırlıklı görüntüleme, dinamik kontrastlı görüntüleme ve MR spektroskopisi gibi en az iki fonksiyonel MR tekniğini bir arada kullanmayı içeren bir görüntüleme yöntemidir (68). Bu yöntemle uygulanan MR protokolleri arasında T1 ağırlıklı görüntüler (T1W), T2 ağırlıklı görüntüler (T2W), difüzyon ağırlıklı görüntüler (DWI) ve dinamik kontrastlı görüntüler (DCE) bulunmaktadır (68). Bu sayede tedavinin yönlendirilmesi amacıyla, daha ayrıntılı anatomik tanımlamalar ve lezyonların karakterizasyonunda yüksek özgüllük sağlanarak tümörün organa ne kadar yayıldığına daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi hedeflenir. Bu kullanım potansiyeli, agresif hastalık bölgelerinin vurgulanması ve dijital rektal muayene veya standart biyopsilerle tespit edilemeyen anterior ve apikal bölgelerdeki ekstrakapsüler yayılmanın tanımlanmasıyla evreleme sürecini iyileştirme yeteneğine dayanmaktadır (68).

Klinik uygulamada, klinisyenler ve radyologlar arasındaki etkileşimi standardize etmek amacıyla "Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PIRADS)" adı verilen bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (69). Bu sistem, 1'den 5'e kadar olan skorlarla lezyonları değerlendirmeyi sağlar. Sistem daha sonra PIRADSv2 olarak güncellenmiş ve günümüzde bu versiyon kullanılmaktadır (70). (Tablo 3)

PIRADS skorlama sistemine göre, skor arttıkça prostat kanseri riski de artmaktadır. PIRADS 3 lezyonlarında %23, PIRADS 4 lezyonlarında %64 ve PIRADS 5 lezyonlarında ise %80 oranında prostat kanseri saptanmıştır (71).

PI-RADS 1	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı çok düşük
PI-RADS 2	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı düşük
PI-RADS 3	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı orta
PI-RADS 4	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı yüksek
PI-RADS 5	Klinik olarak önemli kanser çıkma olasılığı çok yüksek

Tablo 3. PI-RADSV2 Skorlama Sistemi

MpMRI ile hedefe yönelik prostat biyopsisi seçenekleri önemli bir konu olarak öne çıkmaktadır. Yapılan prospektif ve multisentrik çalışmalara göre, daha önce prostat biyopsisi yapılmamış hastalarda MR füzyon biyopsisi uygulanan grup ile sistematik biyopsi yapılan grup arasında, klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı açısından istatistiksel farklılıklar gözlemlenmiştir (72).

EAU 2024 kılavuzu önerilerine göre, prostat kanseri tanısında mpMRI tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Ancak, biyopsi yapılmamış veya önceki biyopsisi negatif olan hastalarda güçlü bir tanısal araç olarak önerilmektedir. MpMRI sonucunda PI-RADS 3 ve üzeri lezyon tespit edilirse, prostat biyopsisi yapılması önerilirken, PI-RADS 1 ve 2 lezyonlarda ise klinik şüphe durumunda hasta ile değerlendirilerek biyopsi kararı verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (37).

2.2.5.2.4 Prostat Biyopsisi

Prostat kanserinin histopatolojik tanısının doğrulanabilmesi için prostat biyopsisi yapılması gereklidir. Biyopsi kararı alınırken PSA düzeyi, PRM bulguları ve görüntüleme yöntemleriyle elde edilen veriler dikkate alınmalı, bu faktörler doğrultusunda biyopsi endikasyonu belirlenmelidir (37).

Prostat biyopsisi ilk olarak 1930'lu yıllarda Ferguson tarafından transperineal yaklaşımla uygulanmış, ardından 1937 yılında Astraldi tarafından transrektal yöntem geliştirilmiştir. 1989 yılında ise Hodge ve çalışma arkadaşları, TRUS eşliğinde 6 kor biyopsi tekniğini tanımlamıştır. Yapılan araştırmalarda, altı kadran prostat biyopsisine kıyasla 12 odaklı biyopsi ile prostat kanseri tespit oranının %30 oranında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, 12 odaklı biyopsi yöntemi kanser saptama oranını yükseltmesine rağmen, morbiditeyi artırmamakta ve klinik olarak önemsiz kanser vakalarının tanı sıklığında belirgin bir artışa yol açmamaktadır (73). Bu nedenle günümüzde, her bir lob ve bölgeden örnek alınacak şekilde en az 10-12 kor biyopsi yapılması standart uygulama haline gelmiştir (74)

Prostat biyopsisi hem transrektal hem de transperineal yaklaşımlarla gerçekleştirilebilmektedir. Kanser saptama oranları açısından her iki yöntem arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, transperineal biyopsi yönteminde enfeksiyöz komplikasyonların daha düşük oranda görüldüğü bildirilmektedir (75).

EAU kılavuzlarına göre, prostat biyopsisi öncesinde enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla antibiyotik profilaksisi uygulanması önerilmektedir. Transperineal biyopsi yapılacak hastalarda cilt antisepsisi sağlanmalı, transrektal biyopsi durumunda ise rektal bölgenin povidon iyot ile temizlenmesi gerekmektedir (37).

2.2.6. Prostat Kanseri Evrelemesinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

PK evrelemesinde, metastaz varlığını değerlendirmek amacıyla gerektiğinde tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi torakoabdominopelvik kesitsel görüntüleme yöntemleri ile birlikte ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT gibi ileri görüntüleme tekniklerinden yararlanılabilir.

Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS)

TVKS, PK metastazlarını tespit etmek amacıyla nükleer tıp alanında yaygın olarak kullanılan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde, radyonüklid madde olarak teknesyum-99m (Tc-99m) içeren kompleks bileşikler kullanılır. Tc-99m içeren bu bileşikler, özellikle kemiklerde osteoblastik aktivitenin yoğun olduğu bölgelerde birikme eğilimindedir. PK'nin hematogen yayılımıyla oluşan kemik metastazları, yüksek osteoblastik aktivite gösterdikleri için sintigrafide artmış tutulum alanları olarak izlenir. Ancak benzer şekilde, osteoblastik aktivitenin arttığı kırıklar, dejeneratif kemik hastalıkları ve enfeksiyonlar gibi durumlarda da yoğun tutulum alanları görülebilmektedir (76). Radyonüklid maddenin vücuttan atılım süreci nedeniyle, kemik dokuları dışında böbrekler, üreterler ve mesanede de fizyolojik olarak artmış tutulum gözlemlenebilir ve bu durum normal kabul edilir. Öte yandan, metastatik lezyonlara bağlı tutulumlar genellikle aksiyel iskelet gibi bölgelerde belirgin şekilde ortaya çıkar (76).

PK'de kemik metastazlarını değerlendirmek amacıyla TVKS sıkça başvurulmuş bir görüntüleme yöntemidir. TVKS'nin tanısal doğruluğu, hastanın PSA düzeyi, klinik evresi ve ISUP derecesi ile yakından ilişkilidir. Özellikle PSA seviyesi 20 ng/ml üzerinde olan, ISUP skoru 3 ve üzeri olan veya T3-T4 evresindeki hastalarda metastaz saptama oranı daha yüksektir (77). Metastazlar en sık aksiyel iskelet, kaburgalar ve kafatasında gözlemlenir. Yapılan çalışmalarda TVKS'nin sensitivitesi %79, spesifitesi ise %82 olarak raporlanmıştır (78).

Ayrıca, kemik ağrısı gibi semptomları olan hastalarda PSA düzeyinden bağımsız olarak TVKS yapılması önerilmektedir (79).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, PK evrelemesinde veya metastaz taramasında tek başına yaygın şekilde kullanılmaz. Abdominopelvik BT, lenf nodu invazyonunu dolaylı olarak değerlendirmek için kullanılabilir; ancak metastatik olmayan lenf nodlarının boyutları değişken olduğundan, metastatik lenf nodlarıyla karışabilmektedir. Bununla birlikte, BT, lenf nodlarının varlığını ve boyutunu değerlendirerek metastaz şüphesi oluşturabilir. Yapılan çalışmaların sonucunda BT'nin lenf nodu varlığını değerlendirmede sensitivitesi %40'ın altında saptanmıştır (80).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, PK tanısı ve evrelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG, lokal invazyonun değerlendirilmesinin yanı sıra ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül tutulumunu tespit etmekte, ayrıca pelvik lenf nodları ve kemik metastazlarını incelemede etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır (37).

Görüntüleme bulguları, TNM evrelemesinin klinik T aşamasına dahil edilmemekle birlikte, MpMRG özellikle T2W sekansları kullanılarak lokal evrelemede önemli bir rol oynamaktadır. MRG'nin T3 evresini tespit etmedeki sensitivitesi düşük olsa da, spesifitesi %95 oranlarına kadar yükselebilmektedir (81). MRG, mikroskopik düzeydeki ekstraprostatik invazyonu saptamakta sınırlıdır, ancak tümörün periprostatik yağ dokusuna olan uzanımı arttıkça sensitivitesi belirgin şekilde artmaktadır. Yağ dokusunda tümör uzunluğu 3 mm'yi geçtiğinde, MRG'nin ekstraprostatik invazyonu tespit etme başarısının %100'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (82). MRG, lenf nodu varlığını değerlendirmede BT ile benzer şekilde kullanılmaktadır. Pelvik bölgedeki lenf nodları için 8 mm, pelvik dışı lenf nodları için ise 10 mm'nin üzerindeki boyutlar genellikle malign olarak kabul edilmektedir. Ancak, bazı benign lenf nodları da bu boyutlara ulaşabileceği için kesin bir sınır koymak zordur (82).

MRG, PK'de kemik metastazlarını değerlendirmede etkili bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle difüzyon ağırlıklı tüm vücut MRG'nin, yüksek riskli hastalarda kemik sintigrafisine kıyasla metastaz saptamada daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (83). Ayrıca bazı çalışmalarda, tüm vücut MRG'nin BT ve kemik sintigrafisinin birlikte kullanımına göre hem sensitivite hem de spesifite açısından daha üstün sonuçlar verdiği bildirilmiştir (84).

Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) PET/BT

Prostat spesifik membran antijen (PSMA), 1983 yılında Horoszwicz ve ekibi tarafından tanımlanan, 750 amino asitten oluşan tip 2 transmembran bir proteindir (85). PSMA, 11. kromozomun kısa kolunda yer alan FOLH1 geni tarafından eksprese edilir ve folat hidrolaz ile nöropeptidaz aktivitesine sahiptir (86).

PSMA, normal prostat dokusunda ve benign prostat hiperplazisinde düşük düzeyde eksprese edilirken, prostat adenokarsinom hücrelerinde belirgin şekilde artmış ekspresyon göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, özellikle lokal ileri ve metastatik PK olgularında PSMA ekspresyonunun normal dokuya kıyasla çok daha fazla olduğu ve bu artışın hastalığın ilerlemesi ve nüks riskiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (87).

PSMA, PK'de yüksek düzeyde eksprese edilmesine rağmen bu durum yalnızca prostat kanserine özgü değildir. Normal dokularda da PSMA ekspresyonu görülebilir. Özellikle gastrointestinal sistem, pankreas adacık hücreleri, endometrial glandlar, beyin, merkezi sinir sistemi, iskelet kasları, böbrek tübülleri ve ürotelyumda belirli düzeylerde PSMA eksplorasyonu olduğu tespit edilmiştir (86).

PK dışında bazı malign tümörlerde de PSMA ekspresyonunun görülebildiği rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, bazı solid tümörlerin neovasküler yapılarda PSMA ekspresyonu tespit edilmiş ancak bu ekspresyonun tümör hücrelerinde olmadığı belirlenmiştir (88). Renal hücreli karsinom, ürotelyal karsinom, meme kanseri ve kolon kanseri gibi malignitelerin anjiogenezis sonrası oluşan yeni vasküler yapılarında PSMA eksplorasyonu gözlemlenmiştir (86,88). PK dışındaki malign tümörlerde PSMA ekspresyon oranı %5,4 olarak bulunmuş olup, bu durum PSMA'nın PK tanısında %94,5 gibi yüksek bir spesifiteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (86). Tüm bu veriler PSMA'nın, PK'nin tanı ve tedavisinde etkili bir proteion olduğunu göstermektedir. PSMA'nın tanısal amaçla kullanımı, çeşitli radyonüklid ajanlarla işaretlenerek PET/BT görüntüleme yöntemleriyle gerçekleştirilir. PSMA ile bağlanabilen ligandlar arasında Galyum-68 (^{68}Ga) ve Flor-18 (^{18}F) yer almaktadır. Günümüzde en yaygın olarak tercih edilen görüntüleme yöntemi ise ^{68}Ga -PSMA PET/BT'dir (9).

^{68}Ga -PSMA PET/BT, prostat kanserinin TNM evrelemesinde önemli bir yer kaplamaktadır. Bu yöntem, lenf nodu tutulumunu belirlemek için N evrelemesinde, ayrıca uzak metastazların tespiti için M evrelemesinde kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin, lokalize, lokal ileri ve metastatik prostat kanserinde diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha üstün olduğu gösterilmiştir. PSMA PET/BT ile diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, primer evreleme, intraprostatik tümörün lokalizasyonu,

ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, bölgesel lenf nodu invazyonu ve uzak metastazların tespiti açısından karşılaştırılmıştır. İntraprostatik lezyonların saptanmasında ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin histopatolojik bulgularla karşılaştırıldığında %92 oranında duyarlılık ve özgüllük sağladığı belirlenmiştir (89). Ayrıca yapılan bir meta-analiz sonucuna göre, ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin prostat kanserinde lenf nodu tutulumunu değerlendirmede, klinik kararları etkileyebilecek düzeyde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu analizde, PSMA PET/BT'nin lenf nodu metastazlarını saptamadaki duyarlılığı %77, özgüllüğü ise %97 olarak raporlanmıştır (90). Ayrıca, 2024 EAU kılavuzlarına göre, prostat kanserinin N evrelemesinde PSMA PET/BT'nin, MRG, kontrastlı abdominal BT ve kolin PET/BT'ye kıyasla daha etkili bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (37)

PSMA PET/BT'nin metastaz tespiti konusunda abdominopelvik BT ve kemik sintigrafisine kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir (91). Roach ve arkadaşları, prostat kanserinin primer evrelemesi ve tedavi planlamasında PSMA PET/BT'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla bir prospektif çalışma yapmış ve bu yöntemle kemik ve viseral organ metastazlarında %6 oranında daha fazla saptama elde etmiştir. Aynı çalışmada, tedavi kararlarında %21 oranında bir değişiklik olduğu rapor edilmiştir (92).

PSMA PET/BT sırasında hastaların maruz kaldığı yaklaşık 5 mSv radyasyon dozu, sintigrafi ve bilgisayarlı tomografi gibi diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla oldukça düşüktür (93). Bu görüntüleme tekniğinde kullanılan Galyum-68 PSMA, küçük moleküllü bir radyoligandır ve FDA tarafından tek organ için 0,05 Sv'ye kadar kullanılmasına onay verilmiştir. Ancak günümüzde kullanılan 0,01 Sv'lik doz, bu limitin oldukça altındadır. Görüntüleme öncesi yapılan BT çekiminde ise ortalama 4,7 mSv radyasyon dozu alınmaktadır, bu da günlük tavsiye edilen 10 mSv'lik doz sınırının altındadır. PSMA PET/BT görüntüleme yönteminin insan sağlığı üzerinde önerilen maksimum dozlara bağlı herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır ve literatürde şimdiye kadar bu yöntemle ilgili herhangi bir yan etki raporlanmamıştır (14)

2.2.7. Prostat Kanserinde Kullanılan Nomogramlar

PK'da lenf nodu tutulum ihtimalini ve bunun sonucu olarak lenf nodu diseksiyonu gereksinimi gösteren birtakım nomogramlar zaman içinde geliştirilmiştir. Partin nomogramı ve Briganti Nomogramı bunların başında gelmektedir (77,115). Bu nomogramlarda PSA değeri, Gleason skoru, PRM'de saptanan klinik evre, biyopsideki pozitif kor sayısı ve negatif kor sayısı

gibi kriterler standardize edilmiş şekilde hesaplanarak, lenf nodu tutulumu ihtimali konusunda fikir edinilmektedir.

Partin nomogramı güncel üroloji pratiğinde en sık kullanılan nomogramdır. Bu nomogramda serum PSA değeri PRM ile saptanan klinik evre ve biyopsideki Gleason skoru değerlendirilerek prostat kanserinin lenf nodu tutulum ihtimalini yüzde (%) şeklinde hesaplanmaktadır (115). Lenf nodu metastazından ayrı olarak ekstraprostatik yayılım ihtimali ve seminal vezikül tutulum ihtimali açısından de bilgi vermektedir (115).

2.2.8. Tedavi

PK tedavi planlamasında hastalığın evresi ve hastanın hangi risk grubunda yer aldığı dikkate alınmalıdır. Lokalize PK olgularında risk sınıflaması için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, D'Amico ve arkadaşları tarafından geliştirilen sınıflamadır. Bu sınıflamada, hastalar PSA düzeyi, Gleason skoru ve klinik T evresi baz alınarak düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır (37) (Tablo 4)

Prostat kanserinde küratif tedavi planlanırken hastanın yaşam beklentisi, mevcut komorbiditeleri, kognitif ve fiziksel kapasitesi ile birlikte hasta tercihleri dikkate alınmalıdır. Uygun tedavi yöntemine karar verilmeden önce hastalığın TNM evrelemesinin doğru ve ayrıntılı bir şekilde yapılması, tedavi başarısı açısından kritik öneme sahiptir (37)

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA< 10ng/ml	PSA10-20 ng/ml	PSA> 20 ng/ml	Herhangi bir PSA
ve GS ≤6 (ISUP1)	Veya GS 7 (ISUP 2/3)	Veya GS > 7 (ISUP 4/5)	Herhangi bir GS
ve cT1-2a	Veya cT2b	Veya cT2c	cT3-4 veya LN ++
LOKALİZE			LOKAL İLERİ

Tablo 4. D'amico Risk Sınıflaması

2.2.8.1. Tedavi Yöntemleri

2.2.8.1.1. Aktif İzlem

Düşük riskli PK'de hastalık genellikle yavaş ilerleme eğilimindedir. Bu nedenle, tedaviye bağlı yan etkileri ve morbiditeyi en aza indirmeyi hedefleyen hastalar için aktif izlem uygun bir seçenek olarak öne çıkar. Aktif izlem, hastalığın ilerlemediği sürece küratif tedavinin ertelenmesine olanak tanır. Genellikle PSA düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan, ISUP derecesi 1 olan ve yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan hastalar aktif izlem için uygun kabul edilir. Bu süreçte hastalar düzenli aralıklarla PSA takibi, parmakla rektal muayene (PRM), multiparametrik prostat MRG (mpMRG) ve tekrarlayan konfirmasyon biyopsileriyle izlenir. Aktif izlem, gereksiz tedaviden kaçınmayı sağlarken, uygun hasta seçimi yapılmadığında progresyon riski artabileceği için dikkatli bir değerlendirme gerektirir (37).

Aktif izlem sürecinden küratif tedaviye geçiş kararı genellikle hastalığın ilerleme belirtilerine dayanır. Bu belirtiler arasında PSA düzeylerinde anlamlı artış, Gleason skoru veya ISUP derece grubunda yükselme, ya da PRM'de tümör boyutunda büyüme tespit edilmesi yer alır. Ayrıca, bazı hastalar için kanserle birlikte yaşama düşüncesi psikolojik olarak zorlayıcı olabilir ve bu durum anksiyete gelişimine neden olabilir. Bu nedenle, hastalık progresyonu olmasa bile hastaların yaklaşık %10-18'i kişisel tercihlerine bağlı olarak aktif izlemi bırakıp küratif tedaviye yönelmektedir (94).

2.2.8.1.2. Bekle-Gör

Bekle-gör tedavisi, genellikle yaşam beklentisi 10 yılın altında olan, ileri yaşta ve birden fazla komorbiditesi bulunan hastalarda tercih edilen geciktirilmiş bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntem, hastalığın doğal seyrinin hastanın beklenen yaşam süresinden daha uzun olduğu ve tümörün daha az agresif özellikler gösterdiği durumlarda uygulanır. Temel amaç, küratif tedavilerden kaçınarak hastayı gereksiz tedavi yükünden korumak ve yalnızca semptomlar ortaya çıktığında palyatif müdahalelerle yaşam kalitesini artırmaktır (37). Palyatif tedavi seçenekleri arasında hormonal tedavi, mesane çıkım tıkanıklığı için transüretral prostat rezeksiyonu ve metastatik odaklar için palyatif radyoterapi yer alır (95). Bu yaklaşımda, hastalık ilerleyene kadar aktif müdahale yapılmaz ve tedavi semptom gelişimine bağlı olarak şekillendirilir.

2.2.8.1.3. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi (RP), 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan ve lokalize PK tanısı alan hastalarda uygulanan cerrahi bir tedavi yöntemidir. Bu prosedürde prostat bezi, kapsülü ve seminal veziküller ile birlikte tek parça olarak çıkarılır ve ardından mesane ile üretra arasında vezikoüretral anastomoz oluşturulur. RP'nin temel amacı, tümör dokusunu tamamen eksize

ederek kanseri tamamen eradike etmek ve aynı zamanda pelvik organların fonksiyonlarını mümkün olduğunca korumaktır (37). Radikal prostatektomiye, hastalığın evresi ve risk grubuna bağlı olarak pelvik lenf nodu diseksiyonu da dahil edilebilir (96). Günümüzde açık retropubik, perineal, laparoskopik ve robotik cerrahi gibi farklı tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir. Lokalize prostat kanserinde RP'nin kansere bağlı mortaliteyi azalttığı ve genel sağkalımı artırdığı, randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca, yaşam beklentisi uzun olan lokal ileri evre hastalarda multimodal tedavi yaklaşımlarının bir parçası olarak da önemli bir rol oynamaktadır (95).

RP'nin diğer tedavi yöntemlerine kıyasla en büyük avantajlarından biri, pelvik bölgedeki organlara minimum düzeyde zarar vererek küratif tedavi sağlayabilmesidir. Ayrıca cerrahi sonrası çıkarılan prostat dokusunun patolojik olarak değerlendirilmesi, hastalığın evrelemesinde daha kesin ve detaylı bilgiler sunar. Operasyon sırasında uygun hastalarda pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılabilmesi de bu yöntemin önemli artılarından biridir (96).

RP sonrası en belirgin dezavantajlar arasında hastanede kalış süresinin uzun olması, hastanın normal günlük aktivitelerine dönüşünün zaman alması yer alır. Ayrıca cerrahiye bağlı gelişebilecek erektil disfonksiyon ve inkontinans gibi komplikasyonlar da hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek önemli sorunlardır (37)

RP sonrası hastalığın seyrini belirlemede en önemli faktörler, çıkarılan cerrahi materyalin patolojik incelemesinden elde edilen evreleme sonuçları ve postoperatif PSA düzeyleridir. Ameliyat sonrası PSA takibi genellikle 1. ayda yapılır ve ideal olarak 6. haftaya kadar tespit edilemeyecek seviyelere gerilemesi beklenir (97).

2.2.8.1.4. Radyasyon Tedavisi

Eksternal Radyoterapi (ERT)

Eksternal radyoterapi, lokalize PK tedavisinde etkili bir küratif yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi, hedeflenen bölgeye yüksek dozda radyasyon uygulanarak prostat dokusu ve çevresindeki pelvik alanlarda kanser hücrelerinin yok edilmesini amaçlar. Küratif tedavinin yanı sıra, RP sonrası gelişen lokal nükslerde, biyokimyasal nüks (BKN) durumlarında kurtarma tedavisi olarak ve ileri evre hastalarda semptomları hafifletmek amacıyla palyatif tedavi seçeneği olarak da tercih edilmektedir (98).

Günümüzde radyoterapi alanındaki teknolojik gelişmeler sayesinde, prostat dokusuna daha hassas ve yüksek dozda radyasyon uygulanabilmekte, bu da çevre sağlıklı dokular üzerindeki olası yan etkileri minimize etmektedir. En yaygın kullanılan radyoterapi yöntemleri arasında

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT), Volümetrik Modülasyonlu Ark Tedavisi (VMAT) ve Görüntüleme Kılavuzluğunda Radyoterapi (IGRT) yer almaktadır. Bu teknikler arasında IMRT, sağladığı hassas hedefleme ve etkinlik sayesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (98).

Lokalize PK tedavisinde RP'ye benzer bir etkinlik gösteren ERT, özellikle erken dönemde daha düşük yan etki profiline sahip olmasıyla dikkat çekmektedir (99). Radyoterapi sırasında en fazla etkilenen komşu organlar mesane ve rektum olup, yan etkiler genellikle bu organlara bağlı olarak gelişmektedir. Ayrıca, cinsel fonksiyonlar da zamanla olumsuz etkilenebilir ve erektil disfonksiyon sıklığı %6 ile %84 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (100). En yaygın görülen yan etkiler arasında sık idrara çıkma, dizüri, noktüri, tenesmus ve diyare yer alırken, geç dönem komplikasyonlar olarak kronik proktit, rektal kanama, hematüri, mesane kapasitesinde azalma ve kronik diyare görülebilmektedir. Ciddi medikal tedavi veya hastane yatışı gerektiren komplikasyonların oranı ise %3-5 arasında değişmektedir (101).

Brakiterapi

Brakiterapi, PK'nin tedavisinde kullanılan, prostat dokusuna doğrudan radyoaktif kaynakların yerleştirilmesiyle gerçekleştirilen bir radyoterapi yöntemidir. Transrektal ultrasonografi (TRUS) rehberliğinde, genellikle transperineal yaklaşımla ve perkütan iğneler aracılığıyla uygulanır. Bu yöntem düşük doz oranlı (LDR) ve yüksek doz oranlı (HDR) brakiterapi olarak ikiye ayrılır. LDR brakiterapide genellikle kalıcı radyoaktif tohumlar implante edilir; en sık kullanılan izotoplar arasında İyot-125 (I-125), Paladyum-103 (Pd-103) ve Sezyum-131 (Cs-131) bulunur. Bu yöntemde radyasyon dozu haftalar veya aylar boyunca yavaşça salınır. HDR brakiterapide ise sıklıkla İridyum-192 (Ir-192) izotopu kullanılır ve radyoaktif kaynak geçici olarak yerleştirilir; hastaya yüksek doz radyasyon kısa sürede, genellikle dakikalar içinde uygulanır (102).

Brakiterapinin hastalık kontrolü açısından etkinliğini diğer küratif tedavi yöntemleriyle karşılaştıran uzun dönemli kapsamlı çalışmalar sınırlıdır. Ancak mevcut veriler, brakiterapinin özellikle erken evre prostat kanserinde diğer küratif tedavilerle karşılaştırılabilir başarı oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, eksternal radyoterapi (ERT) ile yüksek doz oranlı brakiterapinin (HDR) biyokimyasal nüksüz sağkalım açısından benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, brakiterapinin uygun hasta gruplarında etkili bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir (103,104).

ERT tedavisinde olduğu gibi brakiterapide de genellikle üriner sistemle ve gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler ortaya çıkmaktadır. En yaygın görülen yan etkiler arasında sık idrara

çıkma, dizüri, üriner retansiyon, hematüri, bulantı ve kusma, kabızlık ve rektal irritasyon bulunmaktadır. Ayrıca, tedavi sürecinde yorgunluk ve halsizlik gibi genel sistemik etkiler de sıklıkla rapor edilmektedir (105).

2.2.8.1.5. Hormonoterapi

PK tedavisinde hormonoterapi, androjen deprivasyonu ile sağlanır ve bu, testiküler androjen üretiminin inhibe edilmesi veya bu androjenlerin reseptör düzeyinde etkilerinin engellenmesiyle gerçekleştirilir. Androjen deprivasyonu, PK hücrelerinin büyümesini sınırlayan önemli bir tedavi yöntemidir. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT), genellikle metastatik hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılırken, lokal hastalığı olanlarda neoadjuvan veya adjuvan tedavi olarak tercih edilmektedir (106).

Testosteron seviyesinin kastrasyon düzeyine düşürülmesi, PK tedavisinde önemli bir stratejidir. Kastrasyon, testosteron seviyesinin <50 ng/dL'ye (1.7 nmol/L) düşürülmesi olarak tanımlanmıştır ve bu sınır, uzun yıllar önce belirlenen bir değeri yansıtmaktadır. Ancak, son çalışmalar, testosteron seviyesinin <20 ng/dL olmasının daha etkin bir kastrasyon düzeyi olduğunu göstermektedir. Buna rağmen, otoriteler hala eski tanımlamayı kabul etmekte olup, <50 ng/dL seviyesini kastrasyon için standart olarak kabul etmektedir. Bu nedenle, daha düşük testosteron seviyelerinin tedavi sonuçları üzerinde olumlu etkiler yarattığına dair bulgulara rağmen, pratikte kullanılan değerler değişmemektedir (37,107).

Bilateral orşiektomi, kastrasyona ulaşmanın en hızlı ve en ekonomik yoludur. Hızlı ve kolay bir şekilde uygulanabilmesi, düşük komplikasyon oranları ve testosteron seviyelerini 12 saatten kısa bir süre içinde düşürmesi, bu yöntemin en önemli avantajlarından biridir. Ancak, geri dönüşümsüz olması ve aralıklı tedavi seçeneği sunmaması, yöntemin dezavantajları arasında yer almaktadır. Bu nedenle, bazı hastalar için psikolojik ve kozmetik etkiler de göz önünde bulundurularak alternatif tedavi seçenekleri tercih edilebilir (108).

Kastrasyon, cerrahi yöntemin dışında medikal tedavi ile de sağlanabilir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar arasında antiandrojenler ve luteinizan hormon salıcı hormon (LHRH) agonistleri ve antagonistleri yer almaktadır. LHRH agonistleri, günümüzde androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) temel tedavi seçeneklerinden biridir. Bu ilaçlar verildiğinde, başlangıçta luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) salgılanmasını ve dolayısıyla testosteron artışını tetikler. Bu duruma "alevlenme fenomeni" denir ve kemik ağrısı, mesane çıkışı obstrüksiyonu, spinal kord basısı gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Ancak, LHRH agonistleri uzun süreli kullanımda, reseptörlerin down-regülasyonu ve LH ile FSH

salınımının baskılanması sonucunda testosteron seviyeleri düşer (109). LHRH antagonistleri kullanıldığında, LH ve FSH seviyeleri doğrudan baskılanır ve alevlenme fenomeni olmadan testosteron seviyelerinde azalma sağlanır. Bu özellik, LHRH antagonistlerinin avantajlı bir yönüdür çünkü tedavi sürecinin başlangıcında ortaya çıkan semptomlar minimize edilir. Ancak, LHRH antagonistlerinin dezavantajları arasında, henüz uzun etkili formlarının mevcut olmaması ve alerjik reaksiyonların gelişme ihtimali bulunmaktadır. Bu durum, tedavi sürecinde dikkat edilmesi gereken önemli bir faktördür (37).

Antiandrojen ajanlar ise steroid ve non-steroid yapıda olmak üzere iki grupta bulunur. Non-steroid antiandrojenler (nilutamid, flutamid, bikalutamid), testosteron salınımını baskılamazlar ve bu nedenle kemik dansitesi, libido ve genel fiziksel-mental sağlık üzerinde olumsuz bir etki oluşturmazlar. Bununla birlikte, non-steroid antiandrojenlerin karaciğer toksisitesine yol açabileceği bildirilmiş olup, bu nedenle tedavi süresince karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi önerilmektedir. Steroid antiandrojenlerde ise baş ağrısı, mastoidini, epigastrik ağrı, bulantı ve kusma gibi progestasyonel etkiler, en sık görülen yan etkiler arasında yer almaktadır (37).

2.2.8.1.6. Kriyoterapi

Kriyoterapi, hücre ölümünü indüklemek için dondurma tekniklerini kullanarak, protein denatürasyonu, hücresel membranlarda buz kristalleri oluşumu, vasküler staz ve mikrotrombiyle hücrelerin yapısal bütünlüğünü bozarak dehidrasyon yoluyla hasar verir (110). Kriyoterapi, mikrosirkülasyonun iskemik apoptozla bozulmasına yol açar ve bu süreç prostat bezinin dondurulmasında kullanılır (111). TRUS rehberliğinde, kriyo iğneler 17 gauge kalınlığında yerleştirilir ve termosensörler eksternal sfinkter ile rektal duvar seviyelerine konumlandırılır. Ayrıca, üretral ısıtıcı yerleştirilerek tedavi süreci optimize edilir. İki donma-çözülme döngüsü uygulanarak, bezin ortasında ve nörovasküler demette -40°C'lik bir sıcaklık elde edilir (111). Günümüzde, özellikle üçüncü ve dördüncü nesil kriyoterapi cihazları kullanılarak, lokalize PK tedavisinde primer veya kurtarma tedavisi olarak yaygın şekilde tercih edilmektedir (112).

2.2.8.1.7. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU)

HIFU, odaklanmış ultrason dalgalarıyla yapılan bir tedavi yöntemidir ve kavitasyonun yanı sıra mekanik ve termal etkilerle doku hasarına yol açar. Bu tedavi, hedeflenen malign dokuyu 65 °C'nin üzerinde ısıtarak koagülasyon nekrozu ile yok etmeyi amaçlar. HIFU, genellikle genel veya spinal anestezi altında uygulanır ve hasta genellikle lateral veya supin

pozisyonunda tedavi edilir. Bu yöntem, non-invaziv bir seçenek olarak, hedef bölgedeki doku hasarını kontrollü bir şekilde yaratır (113).

HIFU'nun dezavantajları arasında, özellikle 40 mL'den büyük prostat glandlarında tam ablasyon sağlamak ve prostatın anterior bölgesindeki kanserleri hedeflemekte yaşanan güçlükler bulunmaktadır (113). Kriyoterapiye benzer şekilde, HIFU'nun onkolojik sonuçlarıyla ilgili uzun vadeli karşılaştırmalı verilerin eksikliği, bu tedavi yönteminin PK tedavisinde güvenilir bir alternatif olarak kabul edilmesini engellemektedir. Bu eksiklikler, HIFU'nun geniş çapta kabul görmesinin önünde bir engel teşkil etmektedir (114).

2.2.9. Küratif Tedavi Sonrası PSA nüksü

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapi uygulanan hastaların %27 ila %53'ünde tedavi sonrası PSA rekürrensi görülebilmektedir ve biyokimyasal nüks(BKN) olarak isimlendirilmektedir. (37). Kılavuza göre RP sonrası pozitif cerrahi sınırlar, yüksek pT evresi ve yüksek ISUP derecesi BKN açısından risk faktörleridir (37). Ayrıca küratif tedavi sonrası PSA yükselme zamanı daha kısa olan hastaların daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmiştir (37).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Ankara Etlik Şehir Hastanesi Etik Kurulundan 11.12.2024 tarihli ve AEŞH-BADEK-2024-1122 numaralı etik kurul onayı alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi Önerilerine uygun olarak gerçekleştirildi. Orta ve yüksek riskli lokalize PK nedeniyle hastanemizde 1 Haziran 2023 ile 12 Eylül 2024 tarihleri arasında Nükleer Tıp Kliniğinde evreleme amacıyla ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT görüntülemesi yapılan ve ardından kliniğimizde açık veya robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi operasyonu geçiren ve çalışmamızın hasta seçim kriterlerine uyan 78 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

3.1 Hasta Seçimi

Kliniğimizde lokalize PK nedeniyle gerçekleştirilen açık veya robot yardımlı laparoskopik RP operasyonu yapılan ve operasyon öncesi evreleme amaçlı hastanemiz Nükleer Tıp Kliniğinde ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT çekilen orta ve yüksek riskli PK olan ve RP patolojileri cerrahi sınırdan tümörü olmayan 78 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların görüntüleme yorumlarında herhangi bir yanlış değerlendirme olmaması amaçlı çalışmamızdaki tüm hastaların preoperatif çekilen ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemeleri tek bir nükleer tıp uzmanı tarafından retrospektif olarak tekrardan değerlendirildi.

Seçilen bu hasta grubunda hasta grubunun preop PSA değerleri, prostat hacimleri, PSA dansiteleri, PRM klinik evreleri, TRUS eşliğinde biyopsi patolojileri, preoperatif ^{68}Ga -PSMA-PET verileri, radikal prostatektomi patolojileri ve postoperatif PSA seyirleri incelendi.

Hastalar, biyokimyasal nüks açısından hastane otomasyon sisteminde kayıtlı ardışık serum PSA değerleri ile değerlendirildi. Biyokimyasal nüks, ardışık iki ölçümde PSA seviyesinin ≥ 0.2 ng/mL olarak görülmesi şeklinde tanımlandı.

3.2. ^{68}Ga -PSMA PET/BT Çekim Protokolü ve Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Hastalara açlık ve tokluk fark etmeksizin 1.8-2.2 Mbq/kg dozda ^{68}Ga -PSMA enjeksiyonu yapıldı. Hastalar enjeksiyondan 60 dakika sonra görüntülemeye alındı. Standart protokol olarak, BT görüntülemesi kafa tabanından uyluk ortasına, PET ise mesane artefaktını azaltmak için, uyluk ortasından kafa tabanına olacak şekilde çekim başlatıldı. PET üç boyutlu (3D) modda ve veri toplama süresi 3 dakika/yatak olacak şekilde ayarlandı. BT protokolü (mAs, kV, kesit genişliği gibi) atenüasyon düzeltme ve anatomik korelasyon amacı ile düşük doz ya da tanısal amaçlı standart doz BT parametrelerine göre yapıldı. 3D modunda alınan tüm görüntü verilerinin kantitatif düzeltme (atenüasyon düzeltme(AC)), scatter düzeltme ve raslantısal-rastgele verilerin düzeltilmesi yapıldı. AC, PET görüntülerinde hatalı yorumlamalara neden olabileceğinden PET görüntüleri atenüasyon düzeltmeli ve düzeltmesiz (NAC) olarak işlemlendi. İşleme sonucunda PET AC, PET NAC, görüntüleri elde edildi ve yorumlandı. Görsel değerlendirme ile birlikte SUV ölçümü yapıldı. PSMA tutulumunun lokalizasyonu, yaygınlığı ve intensitesinin tanımlandı. Aktivite tutulumu izlenen alana BT'de karşılık gelen anatomik lezyon veya lezyonlar lokalizasyon, şekil, boyut ve natür açısından (yumuşak doku, nodüler, kistik, heterojen dansite, hava veya sıvı dansitesi vs.) tanımlandı.

3.3. Dışlanma Kriterleri

EAU kılavuzlarına göre sistemik evreleme endikasyonu olmayan ve bu nedenle preoperatif için ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesi olmayan düşük risk grubundaki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca radikal prostatektomi patolojisinde cerrahi sınır pozitifliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. Çalışma Dizaynı

Çalışmamızın dahil etme ve dışlama kriterlerine göre uygun olan 78 hasta belirlendi. Postoperatif takiplerinde biyokimyasal nüks (BKN) gösterenler ve biyokimyasal nüks olmayanlar olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. BKN gelişmeyen hastalar 1.grup, BKN gelişen hastalar ise 2.grup olarak belirlendi. 1.grupta 57, 2.grupta ise 21 hasta yer aldı.

Bu iki grup arasındaki demografi, klinik ve çekilen ^{68}Ga -PSMA-PET/BT görüntülerinden elde edilen prostat ve tutulum varsa pelvik lenf nodlarının SUVmax değerleri karşılaştırıldı.

Çalışmamızda radikal prostatektomi öncesi preoperatif çekilen ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülerinin postoperatif biyokimyasal nüksü öngörebilirliğini değerlendirdik.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait sayısal veriler ortalama ve standart sapma değerleri verilerek özetlenmişken kategorik değişkenler olgu sayısı ve yüzde değeri kullanılarak özetlenmiştir. Sayısal değerlerin normallik dağılımına Kolmogorov Smirnov testi ile bakılmış. Homojen dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında nonparametrik test olarak Man Whitney U testi kullanılmıştır.. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Sınıflandırma modelinin performansını değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanılmıştır. ROC analizi, özellikle ikili sınıflandırma problemlerinde modelin pozitif ve negatif sınıfları ayırt etme yeteneğini ölçmek amacıyla yaygın olarak kullanılan istatistiksel bir yöntemdir.

ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC - Area Under Curve), modelin performansını tek bir sayısal değerle özetlemek için kullanılır. AUC değeri 0 ile 1 arasında değişir; 1'e yakın olması modelin mükemmel bir sınıflandırma performansı sergilediğini, 0.5 olması ise modelin rastgele tahmin yaptığını gösterir. Bu çalışmada, modelin AUC değeri 0.798 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, modelin pozitif ve negatif sınıfları ayırt etme konusunda iyi bir performans sergilediğini göstermektedir.

Ayrıca, ROC eğrisi üzerinde Youden İndeksi kullanılarak en uygun eşik değeri (cutoff) belirlenmiştir.

İstatistiksel analiz yapılması amaçlı SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilme ve dışlanma kriterlerinden sonra toplam 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 65.52 ± 5.59 ve ortalama PSA değeri $12,31 \pm 9,1$ olarak saptandı. Hastaların transrektal veya suprapubik ultrasonografi ile ölçülen prostat bezi volümü ortalamasının $48,08 \pm 25,797$ olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama PSA dansiteleri incelendiği zaman hastaların ortalama PSA dansitelerinin $0,28 \pm 0,16$ olduğu izlendi.

Hastaların tamamından transrektal ultrasonografi eşliğinde (TRUS) 12 kor prostat biyopsisi alındı. Biyopsi verileri incelendiğine hastaların ortalama $5,27 \pm 2,66$ korda prostat kanseri olduğu saptandı. Prostat biyopsi örneklerindeki perinöral invazyon varlığı incelendiğinde ise 5 hasta perinöral invazyon pozitif olarak görülürken 73 hastada perinöral invazyon olmadığı izlendi.

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun transrektal prostat biyopsisi sonucuna göre 37 hastada ISUP grade 2, 16 hastada ISUP grade 3, 18 hastada ISUP grade 4 ve 7 hastada ise ISUP grade 5 prostat adenokarsinomu saptandı.

Çalışmamızdaki hastaların parmakla rektal muayene (PRM) ile elde edilen klinik evreleri incelendiği zaman 19 hastanın T1c, 33 Hastanın T2a, 19 hastanın T2b ve 7 hastanın ise T2c klinik evresinde olduğu görüldü.

Çalışmamızda incelenen hastaların 61'inin preoperatif multiparametrik prostat MR (MpMRI) incelemesi olduğu ve 17 hastanın preoperatif multiparametrik prostat MR incelemesi olmadığından dolayı hastaların PIRADS skorları ve MpMRI'daki lezyon boyutları çalışmaya dahil edilmemiştir.

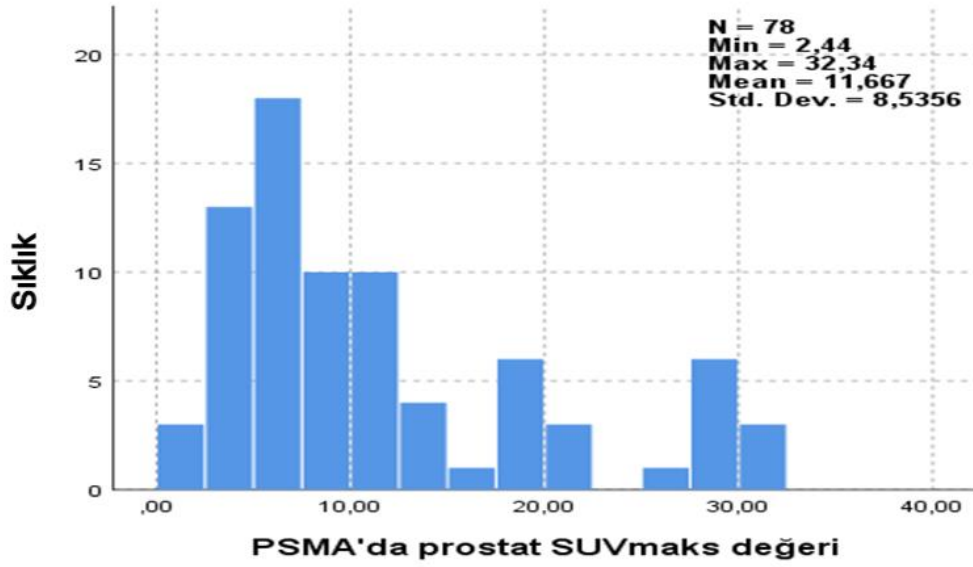
Çalışmamızda değerlendirilen hastalara uygulanan cerrahi yöntem incelendiğinde 15 hastaya açık retropubik radikal prostatektomi 63 hastaya ise robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi uygulandığı görüldü.

Hastaların tamamının preoperatif yapılan ^{68}Ga -PSMA PET/BT görüntülemesinde prostat bezinde ^{68}Ga -PSMA tutulumu olduğu görüldü ve prostat bezindeki ^{68}Ga -PSMA tutulumlarının ortalama SUVmax değeri $11,66 \pm 8,53$ olarak hesaplandı.

Hastalara ait genel bilgiler Tablo 5’te verilmiştir.

Yaş (ort ± SS)	65.52 ± 5.59
PSA (ort ± SS)	12,31 ± 9,1
Prostat Volümü (USG) (ort ± SS)	48,08 ±25,797
PSA Dansitesi (ort ± SS)	0,28 ± 0,16
Biyopside Pozitif Kor Sayısı (ort ± SS)	5,27 ± 2,66
ISUP - n (%) 1 2 3 4 5	0 (%0) 37 (%47,44) 16 (%20,51) 18 (%23,08) 7 (%8,97)
Biyopside Perinöral İnvazyon Durumu – n(%) Perinöral İnvazyon (+) Perinöral İnvazyon (-)	5 (%6,4) 73 (%93,6)
PRM Klinik Evre – n(%) T1c T2a T2b T3c	19 (%24,4) 33 (%42,3) 19 (%24,4) 7 (%9,0)
⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT’de prostat SUVmax değeri (ort ± SS)	11,66 ± 8,53

Tablo 5. Hastalara ait genel bilgiler



Şekil 6. Çalışmamızdaki hastaların ^{68}Ga -PSMA PET/BT’de prostat SUVmax değerleri dağılımı

Ayrıca çalışmamızda incelenen 78 hastanın ^{68}Ga -PSMA PET/BT’leri retrospektif olarak yeniden değerlendirildiğinde 23’ünde ^{68}Ga -PSMA PET/BT’de eksternal iliak , internal iliak ve obturatuvar olmak üzere pelvik lenf nodlarında SUVmax değeri en düşüğü 1,33 ve en yüksek 7,51 olmak üzere PSMA tutulumu olduğu görülmüştür. Pelvik lenf nodunda PSMA tutulumu olan 23 hastanın pelvik lenf nodlarındaki tutulumların ortalama SUVmax değerinin $2,52 \pm 1,17$ olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki 78 hastanın hiçbirinde ^{68}Ga -PSMA PET/BT’de uzak metastaz ile uyumlu bulgu görülmeydi.

Çalışmamızdaki açık veya robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi yapılan 78 hastanın 51’ine radikal prostatektomi ile beraber pelvik lenf nodu diseksiyonu da uygulandı. Çalışmamızda PRM ile klinik evre, serum PSA ve Gleason skoru baz alınarak hesaplanan Partin nomogramına göre pelvik lenf nodu tutulum ihtimali %5’in üzerinde olan hastalara ve D’Amico sınıflamasına göre yüksek riskli gruptaki hastalara radikal prostatektomi ile beraber pelvik lenf nodu diseksiyonu da uygulandı (115).

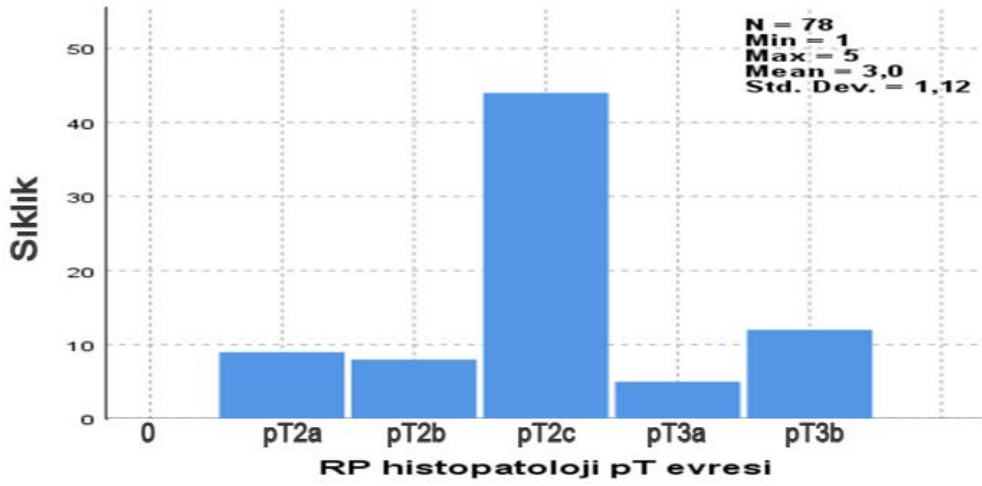
Radikal prostatektomi sonrası patolojileri incelendiği zaman ISUP derecelerine göre 8 hastanın nihai patolojisinin ISUP grade 1, 33 Hastanın ISUP grade 2, 18 hastanın ISUP grade 3, 8 Hastanın ISUP Grade 4 ve 11 hastanın ise ISUP grade 5 olduğu izlendi.

Ayrıca radikal prostatektomi patolojilerine göre 9 hastanın pT2a, 8 hastanın pT2b, 44 hastanın pT2c, 5 hastanın pT3a ve 12 hastanın ise pT3b evresine olduğu görüldü. Çalışmamızdaki 78 hastanın hepsinde radikal prostatektomi spesmeninde cerrahi sınırdaki tümör olmadığı görüldü. Radikal prostatektomi ile beraber lenf nodu diseksiyonu da yapılan 51 hasta incelendiği zaman lenf nodu patolojilerine göre 47 hastanın N0, 4 hastanın ise N1 olduğu görüldü.

İncelenen 78 hastanın 21'inde postoperatif takiplerinde biyokimyasal nüks (BKN) olduğu görüldü ve hastalar postoperatif takiplerinde BKN meydana gelmeyen 57 hasta, BKN meydana gelen 21 hasta olmak üzere 2 gruba ayrıldı. (Tablo-6)

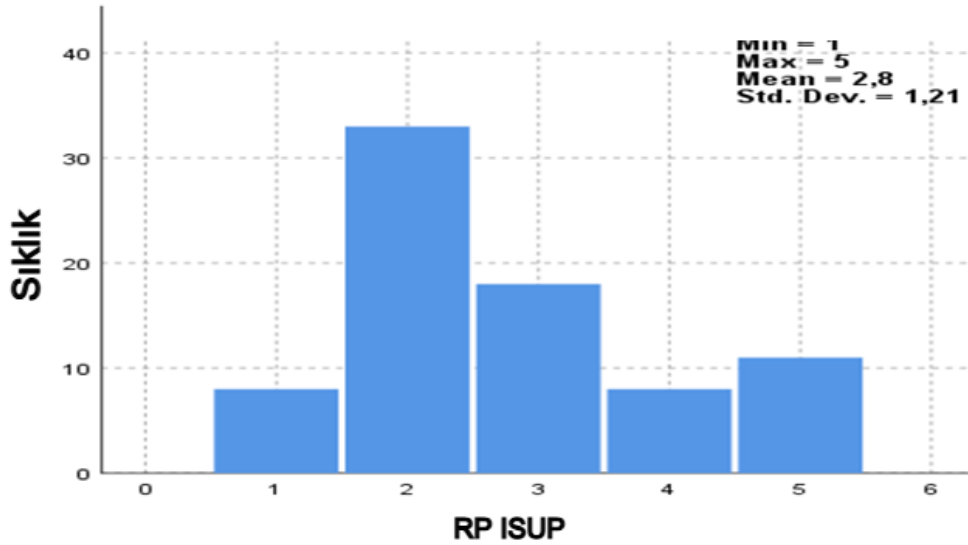
Cerrahi Teknik – n (%)	
Açık Retropubik Radikal Prostatektomi	15 (%19,23)
Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi	63 (%80,77)
Radikal Prostatektomi ile beraber pelvik lenf nodu diseksiyonu – n(%)	
LND Yapılan Hastalar	51 (%65,38)
LND Yapılmayan Hastalar	27 (%34,52)
Radikal Prostatektomi spesmenleri pT evresi – n (%)	
pT2a	9 (%11,5)
pT2b	8 (%10,3)
pT2c	44 (%56,4)
pT3a	5 (%6,4)
pT3b	12 (%15,4)
Radikal Prostatektomi spesmenleri ISUP – n(%)	
1	8 (%10,3)
2	33 (%42,3)
3	18 (%23,1)
4	8 (%10,3)
5	11 (%14,1)
Lenf Nodu Diseksiyonu Yapılan Hastalarda – n(%)	
N0	47 (%92,16)
N1	4 (%7,84)
Postoperatif Biyokimyasal Nüks – n(%)	
BKN-	57 (%73,08)
BKN+	21 (%26,92)

Tablo 6. Hastalara ait bilgiler



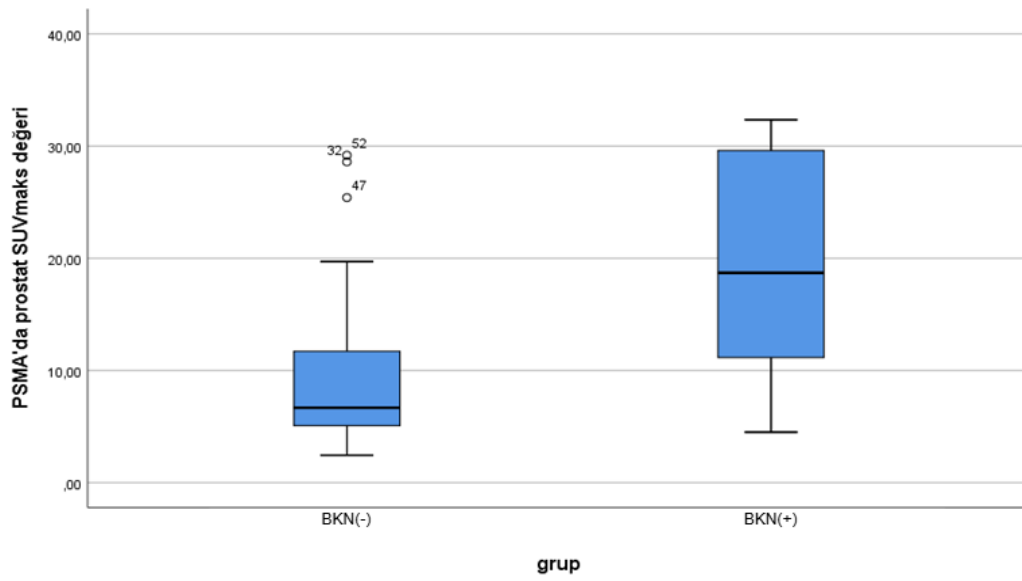
Şekil 7. Çalışmamızdaki hastaların radikal prostatektomi spesmenlerinin pT evreleri

Çalışmada incenen 57 BKN gelişmeyen hastanın yaş ortalaması $66,40 \pm 5,45$ iken BKN gelişen hastaların yaş ortalaması $63,14 \pm 6,08$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre BKN(-) hastaların ortalama yaşı BCR (+) hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksektir. Prostat bezi volümleri incelendiği BKN(+) grup ile BKN(-) grubun ortalamaları benzerdi;



Şekil 8. Çalışmamızdaki hastaların radikal prostatektomi spesmenlerinin ISUP dereceleri

BKN(-) grubun ortalama prostat bezi volümü $48,58 \pm 28,55$ iken BKN(+) grubun ortalama prostat bezi volümü $46,71 \pm 16,65$ idi. BKN(+) hastaların total PSA ve PSA dansitesi, BCR(-) hastalara göre daha yüksekti ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Prostat biyopsindeki pozitif kor sayıları açısından karşılaştırıldıklarında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görümedi. ^{68}Ga -PSMA PET’de prostat bezinin tuttuğu SUVmax değeri incelendiği zaman BKN(+) grubun SUVmax değerleri ortalamasının BKN(-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Tablo 7). Ayrıca BKN(+) grubun ^{68}Ga -PSMA PET’de Prostat SUVmax değerinin BKN(-) gruba göre daha yüksek bir değer aralığında yoğunlaştığı görüldü (Şekil 8).



Şekil 9. BKN(-) grup ile BKN(+) grubun ^{68}Ga -PSMA PET’deki SUVmax dağılımları

	Biyokimyasal Nüks (-)	Biyokimyasal Nüks (+)	P
Yaş	$66,40 \pm 5,45$	$63,14 \pm 6,08$	0,038
Total PSA	$12,14 \pm 10,36$	$12,75 \pm 4,28$	0,052
PSA Dansitesi	$0,27 \pm 0,16$	$0,33 \pm 0,17$	0,108
Prostat Bezi Volümü	$48,58 \pm 28,55$	$46,71 \pm 16,65$	0,656
Biyopside Pozitif Kor Sayısı	$5,44 \pm 2,70$	$4,81 \pm 2,56$	0,569
PSMA PET’de Prostat SUVmax değeri	$8,98 \pm 6,22$	$18,95 \pm 9,78$	<0,001

Tablo 7. BKN- ve BKN+ grupların karşılaştırması. Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Öncelikle hastaların prostast biyopsisindeki ISUP derecesi, parmakla rektal muayene ile saptanan klinik evreleri, radikal prostatektomi spesmenlerinin ISUP dereceleri ve radikal prostatektomi spesmenlerinin pT evrelerinin ortalamaları BKN(-) ve BKN(+) gruplarda karşılaştırıldı. Hastalar homojen gruplara ayrılmadan ortalamalarına göre karşılaştırıldıkları zaman PRM ile saptanan klinik evre, radikal prostatektomi spesmeninin ISUP derecesi ve radikal prostatektomi spesmeninin pT evrelerinin ortalamaları arasında BKN(-) hastalar ile BKN(+) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Preoperatif prostat biyopsilerinin ISUP dereceleri karşılaştırıldığında ise BKN(-) grubun biyopsi ISUP dereceleri ortalamalarının BKN(+) hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Tablo 8).

	Biyokimyasal Nüks (-)	Biyokimyasal Nüks (+)	P
Biyopsi ISUP Grade	3,12 ± 1,07	2,43 ± 0,74	0,008
PRM Klinik Evre	2,28 ± 0,92	1,9 ± 0,83	0,135
Radikal Prostatektomi ISUP grade	2,84 ± 1,32	2,52 ± 0,81	0,381
Radikal Prostatektomi pT evresi	2,95 ± 1,05	3,29 ± 1,27	0,336

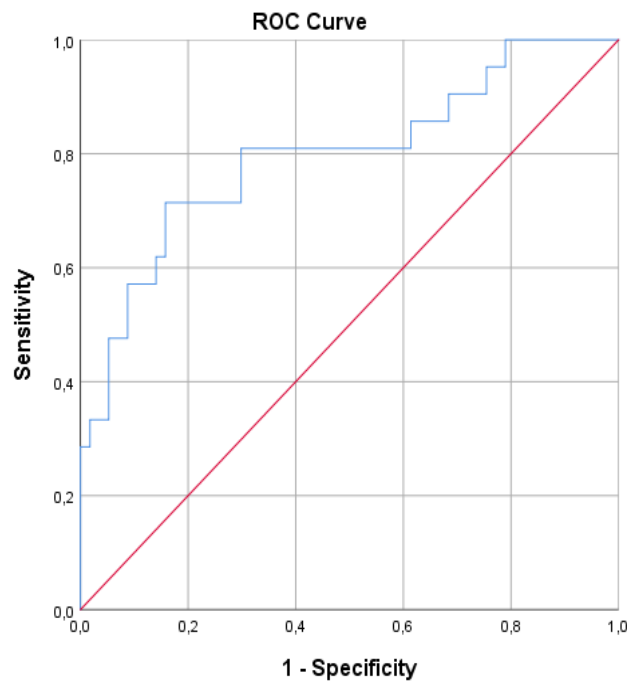
Tablo 8. BKN- ve BKN+ grupların kategorik değişkenlere ayrılmadan karşılaştırması. Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Ardından BKN üzerine sadece ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT’de prostat bezinin SUVmax tutulumunun etkisi değerlendirilmek üzere BKN’ye etki edebilecek prostat biyopsisi spesmenlerinin ISUP dereceleri, biyopside perinöral invazyon varlığı, PRM ile klinik evre, PSMA PET’deki lenf nodu tutulumu, radikal prostatektomi spesmenlerinin ISUP dereceleri ve pT evreleri açısından BCR (-) grup ile BCR (+) grup kategorik değişkenlere göre karşılaştırıldığında grupların sadece radikal prostatektomi spesmeninin ISUP derecesi dışında homojen olduğu görüldü. Radikal prostatektomi ISUP derecesi de ortalama benzer şekilde kategorik değişkenlere göre karşılaştırıldığında BKN(-) grubun postoperatif ISUP derecelerinin BKN(+) gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Tablo 9)

	Biyokimyasal Nüks (-)	Biyokimyasal Nüks(+)	P
Biyopsi ISUP Grade 2/3/4/5 n – (%)	22 / 13 / 15 / 7 (38,6/22,8/26,3/12,3)	15 / 3 / 3 / 0 (71,4/14,3/14,3/0)	0,056
Perinöral İnvazyon Varlığı +/- n – (%)	52 / 5 (91,2 / 8,8)	21 / 0 (100 / 0)	0,316
PRM Klinik Evre T1c/T2a/T2b/T2c n – (%)	11 / 26 / 13 / 7 (19,3/45,6/22,8/12,3)	8 / 7 / 6 / 0 (38,1/33,3/28,6/0)	0,135
Radikal Prostatektomi ISUP 1/2/3/4/5 n – (%)	8 / 19 / 15 / 4 / 11 (14/33,3/26,3/7/19,3)	0 / 14 / 3 / 4 / 0 (0/66,7/14,3/19/0)	0,007
Radikal Prostatektomi pT pT2a/pT2b/pT2c/pT3a/pT3b	7 / 6 / 33 / 5 / 6 (12,3/10,5/57,9/8,8/10,5)	2 / 2 / 11 / 0 / 6 (9,5/9,5/52,4/0/28,6)	0,259
PSMA PET’de lenf nodu tutulumu + / - n – (%)	17 / 40 (29,8/70,2)	6 / 15 (28,6/71,4)	0,914

Tablo 9. Kategorik Değişkenlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Kategorik değişkenlere göre gruplar arasında homojenlik görüldükten ve kategorik değişkenlere göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldükten sonra ROC eğrisi çizilerek ve eğri altında kalan alan (AUC) değerlendirilerek BKN’yi öngörmeye ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT’deki prostat bezi SUVmax değerinin etkisi değerlendirildi (Şekil 9).



Şekil 10. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT’deki prostat bezi SUVmax değerinin BCR’yi ön görmedeki ROC eğrisi grafiği

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT’deki prostat bezi SUVmax değerinin BKN’yi ön görmedeki ROC eğrisi grafiğine göre eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0.798 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, prostat glandındaki SUVmax değerinin pozitif ve negatif sınıfları ayırt etme konusunda

iyi bir performans sergilediğini göstermektedir. Buna göre ^{68}Ga -PSMA PET/BT’de prostat bezi SUVmax değeri baz alındığında, BKN’yi ön görmede, rastgele seçilmiş bir pozitif örneği, rastgele seçilmiş bir negatif örnekten %79.8 olasılıkla daha yüksek bir skorla sınıflandırabilmektedir.

Ayrıca BKN gelişme riskini tahmin etme açısından ^{68}Ga -PSMA PET/BT ‘de prostatın SUVmax cut-off değeri 9,91 olduğu görülmüş ve preop hastalar homojen olarak gruplandırıldıkları zaman, patolojiden ve klinik evreden bağımsız olarak, prostat bezinde 9,91’in üzerinde SUVmax tutulumu olan hastalarda BKN ihtimalinin arttığı görülmüştür. Bu cut-off değerinde sensivite 0,81 iken spesifite değeri 0,298 olarak hesaplanmıştır.

Öte yandan tekrar değerlendirildiği zaman pelvik lenf nodlarında SUVmax tutulumu olan 23 hastanın verileri tekrar incelendi. Partin nomogramına göre lenf nodu tutulum ihtimali %5 ve üzerinde olması nedeniyle lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar da baz alındığında bu 23 hastanın 17’sine lenf nodu diseksiyonu yapıldığı görüldü. Pelvik lenf nodlarındaki SUVmax değeri 1,79 ile 2,82 arasında olan diğer hastaya ise 6, hastaların orta risk grubunda olması, Partin nomogramına göre lenf nodu tutulumu ihtimalinin <%5 olması, preoperatif çekilen MpMRI görüntülemelerinin raporlarının PIRADS-2 olması ve Nükleer Tıp Kliniği tarafından yapılan ^{68}Ga -PSMA PET/BT yorumunda ilgili lenf nodlarındaki tutulumun inflamasyon ile uyumlu olduğunun belirtilmesi göz önünde bulundurularak lenf nodu diseksiyonu (LND) uygulanmadı. (Tablo 10).

	^{68}Ga -PSMA PET/BT’de Pelvik Lenf Nodlarında Tutulum varsa SUVmax Değerleri(n:23)
RP ile beraber LND Yapılan Hastalar (n:17) (ort +/- SS)	2,67 +/- 1,33
RP ile beraber LND Yapılmayan Hastalar (n:6) (ort +/- SS)	2,12 +/- 0,38

Tablo 10. ^{68}Ga -PSMA PET/BT’de Pelvik Lenf Nodlarında Tutulum Olan Hastalar

^{68}Ga -PSMA PET/BT’de pelvik lenf nodlarında tutulum olan ve radikal prostatektomi esnasında pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan 17 hastanın pelvik lenf nodlarındaki SUVmax değerinin 2,67 +/- 1,33 olduğu görülmüştür. Bu 17 hastanın lenf nodu patolojileri incelendiği

zaman 14 hastanın N0, 3 hastanın N1 olduğu görülmüştür. N0 hastaların ortalama pelvik lenf nodlarının ortalama SUVmax değerinin 2,58 +/- 0,60 ve N1 hastaların ortalama pelvik lenf nodlarının SUVmax değerinin 2,76 +/- 1,22 olduğu görülmüştür. Örneklem büyüklüğünün oldukça küçük olması nedeniyle Mann Whitney U testi yapılmıştır ve N1 hastaların ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'deki pelvik lenf nodlarındaki SUVmax değerlerinin ortalamasının, N0 hastalara göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p<0.05) (Tablo 11).

	N0 (n:14)	N1 (n:3)	p değeri
⁶⁸ Ga-PSMA PET/BT'de Pelvik Lenf Nodlarındaki SUVmax Değeri (ort +/- SS)	2,58 +/- 0,60	2,76 +/- 1,22	0.000094

Tablo 11. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'de Pelvik Lenf Nodlarında Tutulum Olan ve Radikal Prostatektomi İle Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu Uygulanan Hastalar (Mann Whitney U testi kullanılmıştır)

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri(PK), erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. 2020 verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 1,4 milyon erkek yeni prostat kanseri tanısı almıştır. Prostat kanseri, erkeklerde görülen tüm kanser vakalarının %14,1'ini oluşturmaktadır (1).

Son 30 yıl içinde PK görülme sıklığı dört kat artmasına rağmen, son 20 yıldır bu hastalığa bağlı ölüm oranlarında azalma görülmektedir. Bu düşüşün en önemli nedenlerinden biri, PSA (Prostat Spesifik Antijen) gibi serum belirteçlerinin yaygın kullanımı sayesinde kanserin daha erken evrede tespit edilmesi ve tedavi edilmesidir (1).

PSA tabanlı toplum taramanın yaygınlaşması ve toplumun bu konuda bilinçlenmesiyle birlikte, her yıl PK teşhisi konulan hasta sayısında artış gözlenmektedir ve özellikle 10 yıldan uzun yaşam beklentisine sahip lokalize veya lokal ileri evre prostat kanseri hastalarında, radikal prostatektomi(RP) en yaygın tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir (116).

RP sonrası hastalığın nüksünü değerlendirmek amacıyla postoperatif dönemde PSA takibi yapılmaktadır. Ameliyat sonrası PSA seviyesinin tespit edilemeyecek kadar düşük olması beklenir. Ancak, başlangıçta saptanamayan seviyelere inen PSA değerinin zamanla tekrar yükselmesi, hastalığın nüks ettiğine işaret edebilir. Amerikan Üroloji Derneği (AUA), biyokimyasal nüksü, ardışık iki PSA ölçümünde değerin ≥ 0.2 ng/ml olarak tespit edilmesi şeklinde tanımlamaktadır (117).

Biyokimyasal nüks (BKN), prostat kanserine bağlı mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre RP ve radyoterapi sonrası hastaların %27 ila %53'ün PSA nüksü olduğu belirtilmektedir (37). Han ve ark. 2001 yılında yaptığı ve bu konudaki en geniş çalışmalardan biri olan çalışmalarında, radikal prostatektomi uygulanmış 2404 hastanın 15 yıllık takibi sonucunda, hastaların %34,2'sinde biyokimyasal nüks geliştiği belirlenmiştir (118). Bizim çalışmamızda ise 78 hastanın biyokimyasal nüks oranı %26,92 olduğu görülmüştür. Bu farkın nedenlerinin bazılarının çalışmamıza pozitif cerrahi sınır bulunan hastaların dahil edilmemesi ve hasta sayısının daha az olması olduğunu düşünmekteyiz

Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada BKN üzerine etkisi olan faktörler incelenmiştir. EAU kılavuzlarına göre ise cerrahi sınır pozitifliği, radikal prostatektomi spesmeninin pT evresinin yüksekliği ve ISUP derecesinin yüksekliği, radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü açısından risk faktörleridir (37). 2000 yılında yapılan çok değişkenli ve yüksek hasta sayılı bir analizde preoperatif yüksek serum PSA (>20 ng/dL), ISUP derecesinin ≥ 2 olması, pozitif cerrahi sınır ve seminal vezikül invazyonunun BKN riskini artırdığı görülmüş ve bu faktörler ile BCR riskini öngörmeye yönelik normogramlar geliştirilmiştir (119). Cooper ve ark. ise BKN'yi öngörmeye kullanılabilecek skorlama sistemlerini, preoperatif serum PSA, ISUP derecesi, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve ekstrakapsüler uzanımı baz alarak geliştirmişlerdir (18).

Genel olarak RP sonrası BKN'yi öngörmek amacıyla Preoperatif PSA, D'Amico risk sınıflandırması, patolojik T evresi, patolojik Gleason skoru veya ISUP grade grubu, patolojik lenf nodu tutulumu ve pozitif cerrahi sınır varlığı, yaygın olarak kullanılan faktörler arasındadır (120,121). Bu parametrelerin uluslararası düzeyde geçerliliği bulunmasına rağmen, PK için mevcut prognostik araçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

PSMA'nın normal ve hiperplazik prostat dokusunda düşük ve orta düzeyde, primer adenokarsinomlarda ise yüksek düzeyde eksprese edildiği gösterilmiştir. ^{68}Ga -PSMA-PET/BT'nin, PSMA eksprese eden prostat kanseri hücrelerine yüksek spesifisite göstermesi nedeniyle, hastalık erken evrede olsa bile tümör yayılımını ve derecesini belirlemede etkili olabileceği belirtilmektedir (122). Primer tümörde radyofarmasötik birikimi belirgin olup, yüksek SUVmax değerleri sayesinde normal prostat dokusundan rahatlıkla ayırt edilebilmektedir. Woythal ve ark. yaptığı bir çalışmada primer adenokarsinomun SUVmax değerlerinin normal prostat dokusuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve SUVmax değerinin, kanserin PSMA ekspresyonu ile güçlü şekilde korele olduğu gösterilmiştir (122). Bu

durum prostat kanserinin yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tespit edilebilmesini de sağlamaktadır. ⁶⁸Ga-PSMA-PET/BT'nin yüksek diagnostik hassasiyet ve doğruluğa sahip olması, lokalize prostat kanseri vakalarında kullanımının arttırılmasını desteklemektedir. Tümör odaklarının tespitindeki yüksek hassasiyeti, MRI gibi diğer görüntüleme yöntemlerinin fark edemediği küçük odakların bile belirlenmesini sağlamaktadır. Bu nedenle, lokal hastalıkları değerlendiren vakalarda ⁶⁸Ga-PSMA-PET/BT kullanılarak, tespit edilmeyen tümörlerden biyopsi alımı yapılabileceğini belirten araştırmalar mevcuttur (123). Benzer şekilde, Rahbar ve ark. yaptıkları çalışmada, işaretleyici tutulumunun primer tümörle güçlü bir ilişki gösterdiğini ve düşük dereceli tümörlerde dahi intraprostatik tümör lokalizasyonunun tahmin edilebileceğini belirtmişlerdir (124).

Öte yandan tümör derecesinin artışıyla birlikte PSMA ekspresyon yoğunluğunun da yükseldiği bildirilmiştir (125). Bu destekleyecek nitelikteki ilk çalışmalarda toplam Gleason skorunun 8 ve 9 olan prostat kanserlerinde daha yüksek SUVmax değerleri bildirilmiştir. 2016 yılında yayınlanan 6 vakanın incelendiği ve bu konuda ilk sayılabilecek bir çalışmada, araştırmacılar PSMA tutulumunun SUVmax değerinin prostat bezindeki malign lezyonları, benign lezyonlardan yüksek doğrulukla ayırt edebileceği belirtilmiştir (124). Uprimny ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada prostattaki primer tümörün SUVmax değerinin, tümörün ISUP derecesi ile korelasyon gösterdiği, ISUP grade 1,2 ve 3 tümörlerin SUVmax değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğunu, ISUP Grade 4 ve 5 tümörlerin SUVmax değerlerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (126).

Bu çalışma sonuçları ve bulgular baz alınarak, çalışmamızdaki amacımız lokal veya lokal ileri prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi uygulanan ve postoperatif dönemde PSA progresyonu gösteren hastalarda tedavi öncesi hastalığı evreleme amacıyla çekilen ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'nin cerrahi sonrası biyokimyasal nüksü öngörmedeki prognostik rolünü araştırarak, biyokimyasal nüks açısından daha riskli hasta grubunu ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT bulgularına prostatın SUVmax değerine göre tanımlamak bu hastaların postoperatif daha yakın takip edilmesini sağlamaktır.

Çalışmamızda hastaların biyopsi patolojisi, biyopsideki pozitif kor sayısı ve biyopsideki perinöral invazyon varlığı, preoperatif PSA düzeyi, preoperatif cT evresi, radikal prostatektomi spesmeninin ISUP derecesi, nihai pT evresi gibi BKN'ye etki edebilecek parametreler açısından gruplandırıldığında BKN gelişen hastalar ile BKN gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak benzerlik olduğu izlendi. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda BKN izlenen olgularda yaşın, BKN izlenmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.

Yaş ile BKN arasındaki Özden ve ark. ve Türk ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda yaş ile BKN arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (127,128).

Birçok çalışma PK hastalarda RP'den sonra PSA nüksü açısından pozitif cerrahi sınırın, bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Swindle ve ark. yaptıkları çalışmada, PK tedavisi sonrasında BKN için cerrahi sınır pozitifliğinin önemli bir prediktör olduğunu belirtmişlerdir (129). Ploussard ve ark. da pozitif cerrahi sınırın PSA nüksünün en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu belirtmişlerdir (130). Bu nedenle çalışmamıza cerrahi sınır pozitifliği olan hastalar dahil edilmemiş ve çalışma dışı bırakılmıştır.

Serum PSA, Gleason skoru ve klinik evreleme temel alınarak oluşturulan D'Amico risk sınıflaması ile BKN gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin, radikal prostatektomi uygulanmış 192 hastayı D'Amico risk sınıflamasına göre değerlendiren Bijalvan ve ark., yüksek risk grubundaki hastalarda BCT gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, D'Amico risk sınıflamasının ve bu sınıflama yapılırken kullanılan serum PSA, Gleason skoru ve PRM ile yapılan klinik evrelemenin BKN öngörüsünde klinik olarak önemli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (131).

Bahsedildiği gibi hastaların biyopsi patolojisi, biyopsideki pozitif kor sayısı ve biyopsideki perinöral invazyon varlığı, preoperatif PSA düzeyi, preoperatif cT evresi, radikal prostatektomi ISUP derecesi ve nihai pT evresi BKN'ye ayrı ayrı etki edebilecek parametrelerdir. Çalışmamızda preoperatif PSA düzeyi açısından BKN pozitif grup ile BKN negatif grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p : 0,052$). Aynı şekilde preoperatif PRM ile yapılan klinik evreleme değerlerinin ortalaması değerlendirildiği zaman da preoperatif cT evresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p:0,135$). Biyopsi patolojileri açısından incelendiği zaman ise BKN(-) grubun biyopsi patolojilerinin ISUP derecelerinin ortalamaları BKN(+) gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p:0,008$). Biyopsideki pozitif kor sayılarının ortalamaları değerlendirildiği zaman ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p:0,569$).

Hastaların postoperatif patolojileri incelendiği zaman ise RP spesmenlerinin ISUP dereceleri ve pT evrelerinin ortalamaları açısından BKN(+) grup ile BKN(-) grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (p değerleri sırasıyla 0,381 ve 0,336).

Çalışmamızda BKN'ye sadece ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de prostat bezinin tuttuğu SUVmax değerinin incelenmesi amaçlandığından dolayı BKN(-) ve BKN(+) hastalar homojen gruplara ayrıldı ve kategorik değişkenlere göre incelendi. Gruplar kategorik değişkenlere ayrılıp

karşılaştırıldığında ise biyopsi ISUP dereceleri, perinöral invazyon varlığı, PRM klinik evre, radikal prostatektomi pT evresi ve ^{68}Ga -PSMA PET’de lenf nodu tutulumu açısından BCR(-) ve BCR(+) hastaların birbirine istatistiksel olarak benzer dağıldığı görüldü. Sadece RP spesmenlerinin ISUP dereceleri açısından BKN(-) grubun BKN(+) gruba göre daha yüksek derecelerde yoğunlaştığı görüldü. Mathieu ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada 5’li ISUP derecelendirme sisteminin biyokimyasal nüksüz sağkalım üzerine en iyi prognostik ayrımı yapabildiği görülmüşken çalışmamızdaki elde ettiğimiz sonuçlara göre ^{68}Ga -PSMA PET/BT’de prostat bezinde yüksek SUVmax tutulumu olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür (132).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, patolojik tümör evresinin hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde BKN gelişimini öngörmeye bağımsız bir prediktif faktör olarak değerlendirildiği görülmektedir. Örneğin, geniş bir hasta kohortunda yapılan analizde, pT2 ve pT3a evresinde sınıflandırılan hastalarda pozitif cerrahi sınırın BKN gelişimini öngörmeye bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Ancak, pT3b ve pT4 evresinde sınıflandırılan hastalar için bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (130). Bizim çalışmamızda ise hem ortalama olarak değerlendirildiğinde hem de hastalara pT2a, pT2b, pT3a ve pT3b olarak gruplara ayrıldıktan sonra karşılaştırıldıklarında BKN(-) ve BKN(+) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda 23 hastanın ^{68}Ga -PSMA-PET/BT’lerinde pelvik lenf nodlarında PSMA tutulumu mevcuttu. Bu hastalardan 17’sine pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. PSMA-PET/BT’lerinde pelvik lenf nodlarında SUVmax değeri 1,79 ile 2,82 arasında değişen 6 hastaya ise hastaların orta risk grubunda olmaları, Partin nomogramına göre lenf nodu tutulum ihtimalinin %5’in altında olması ve nükleer tıp kliniği tarafından yapılan ^{68}Ga -PSMA-PET/BT raporunda tutulumun öncelikle inflamasyona sekonder olduğunun belirtilmesi üzerine lenf nodu diseksiyonu yapılmadı. Bu hastaların pelvik lenf nodlarındaki SUVmax değerleri $2,12 \pm 0,38$ di. Franklin ve ark. yaptıkları çalışmada ISUP derecesi <5 olan ve MpMRI skoru PI-RADS < 5 olan hastalarda lenf nodu metastazı riskinin %5’ten daha düşük olduğunu ve bu hastalara pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmasının gerekli olmadığını belirtmişlerdir (137). Çalışmamızdaki 6 hastanın hepsi orta risk grubunda olmanın yanı sıra retrospektif olarak MpMRI görüntülemeleri incelendiğinde tamamının PIRADS-2 kategorik grubunda oldukları görüldü.

Pelvik lenf nodlarında metastaz görülen hastaların ^{68}Ga -PSMA PET/BT’de lenf nodlarının ortalama SUVmax değeri $2,76 \pm 1,22$ olarak görüldü ve lenf nodu metastazı olmayan

hastaların ^{68}Ga -PSMA PET/BT'lerindeki pelvik lenf nodlarının ortalama SUVmax değeri $2,12 \pm 0,38$ ile karşılaştırıldığında N1 olan hastaların lenf nodlarındaki tutulumun, N0 olan hastaların lenf nodu tutulumlarına göre SUVmax değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p:0.000094$). Bu sonuçlar literatürdeki bu konuda yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu olmakla beraber çalışmamızda lenf nodu metastazı olan hastaların sayısının yeterli olmaması bu konudaki en büyük kısıtlılıktır (138).

Demirci ve ark. tarafından 141 hasta üzerinde yapılan çalışmada, hastaların ISUP dereceleri ile SUVmax değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu, patolojik derecelendirme arttıkça SUVmax tutulumunun da belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca, cerrahi sonrası elde edilen patoloji sonuçları incelendiğinde, hastaların %49'unda biyopsi patolojilerine kıyasla upgrade olduğu ve bu hastalarda SUVmax değerlerinin, aynı patolojideki diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (133). Benzer şekilde Aykanat ve ark. tarafından 62 hastanın incelendiği bir çalışmada, biyopsi Gleason skoru 4+4 olan hastaların RP sonrası yapılan patolojik incelemelerinde hastaların %19,3'ünün Gleason skorunun 3+4'e, hastaların %41,9'unun Gleason skorunun 3+4'e düştüğü görülmüştür ve bu düşük derecelendirme olan hastaların ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de intraprostatik lezyonun SUVmax değeri diğer hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve Gleason 4+4 olan hastalarda düşük derecelendirmeyi öngören tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon modellerinde ^{68}Ga -PSMA PET/BT'deki SUVmax değerinin bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (134).

Esen ve ark. tarafından ve 41 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise, biyopsi patolojisi ISUP derece 1 olan hastalardan %65,9'unun radikal prostatektomi patolojisinin yüksek derecelendirildiği görülmüştür. Çalışmanın multivaryant analizinde ise ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de intraprostatik SUVmax değerinin 5,6 dan yüksek olmasının patolojik yüksek derecelendirmeyi öngören tek bağımsız faktör olduğu saptanmıştır (135).

Roberts ve ark. Gleason skoru 3+4 olan hastaları değerlendirdikleri çalışmada prostat bezinde SUVmax>8 olan hastaların radikal prostatektomi sonrasında daha fazla yüksek derecelendirme gösterdikleri ve aktif izlem açısından uygunsuz olabilecekleri gösterilmiştir. Aynı çalışmada sonuç olarak ^{68}Ga -PSMA PET/BT'de intraprostatik PSMA yoğunluğunun prognostik bilgi sağlayabileceği, tümör biyolojisini yansıtabileceği ve lokalize prostat kanserinde anlamlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (136). Çalışmamızda da benzer şekilde ^{68}Ga -PSMA PET'de prostatta 9,91'den büyük SUVmax değeri olan hastalarda; PSA, ISUP derecesi, klinik evre, perinöral invazyon ve patolojik evreden

bağımsız olarak %79,8 olasılıkla daha yüksek oranda BKN meydana geldiği görülmüştür. Çalışmamızda sadece intraprostatik SUVmax değerleri açısından karşılaştırıldığında ise BKN meydana gelen grubun SUVmax değerlerinin BKN olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Bu sonuçlar da prostat bezindeki SUVmax tutulumunun yoğunluğunun prognostik bilgi sağlayabileceğini ve yüksek PSMA ekspresyonu gösteren tümörlerin daha agresif seyredebileceğini göstermektedir.

^{68}Ga -PSMA-PET/BT'nin ürolojik uygulamalardaki yeri giderek önem kazanmaktadır. Mevcut literatür ve kendi klinik deneyimlerimiz doğrultusunda, bu görüntüleme yönteminin ilerleyen yıllarda daha yaygın kullanılacağını öngörmekteyiz. Ancak, şu an için sınırlı sayıda merkezde erişilebilir olması ve yüksek maliyetler nedeniyle geniş ölçekli, yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmalar gerçekleştirmek güçleşmektedir. Buna rağmen, PK insidansındaki artış göz önüne alındığında, ^{68}Ga -PSMA-PET/BT'nin doğru hasta yönetimini sağlamada kritik bir rol oynayacağı açıktır. Bu teknolojinin klinik faydalarının daha iyi anlaşılabilmesi için geniş hasta gruplarını içeren, çok merkezli çalışmaların yapılması ve elde edilen verilerin daha kapsamlı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını incelediğimizde ise öncelikle yüksek hasta popülasyonuna sahip olmadığımızı görmekteyiz. Hasta sayısının azlığının en önemli limitasyonumuz olduğu söylenebilir. Ayrıca ^{68}Ga -PSMA-PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemleri kadar yaygın kullanılmaması ve ^{68}Ga -PSMA-PET/BT sonuçları ile ilgili bir standardizasyon olmaması kısıtlayıcı diğer etmenlerdir. Bir diğer kısıtlılık da çalışmamızdaki tüm hastaların preoperatif MpMRI görüntülemesinin olmamasıdır. Bu nedenle ^{68}Ga -PSMA-PET/BT bulguları MpMRI ile karşılaştırılıp, prostattaki tümör volümü ve boyutu gibi daha kapsamlı sonuçlar elde edilememiştir.

^{68}Ga -PSMA-PET/BT teknolojisinin kullanımının arttığı ve daha geniş bir erişilebilirlik sağlandığı bir döneme girilmesi, bu alanda yapılacak araştırmalar için önemli fırsatlar yaratacaktır. Bu görüntüleme yönteminin daha etkin bir şekilde klinik pratiğe entegrasyonu, daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına olanak tanıyacaktır. Ancak, daha kesin sonuçlara ulaşabilmek ve bu teknoloji ile ilgili daha güvenilir veriler elde edebilmek için daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak çok merkezli çalışmalar gereklidir. Bu tür çalışmalar, ^{68}Ga -PSMA-PET/BT'nin prostat kanseri tanı ve tedavi süreçlerindeki etkinliğini daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyacaktır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda RP öncesi ^{68}Ga -PSMA-PET/BT'de prostat bezindeki SUVmax değerinin biyokimyasal nüksü ön görmede bağımsız olarak prognostik öneminin olduğu saptadık. Lokalize ve lokal ileri PK nedeniyle RP yapılacak hastalarda preoperatif çekilen ^{68}Ga -PSMA-PET/BT'de prostat bezindeki SUVmax değeri 9,91'den büyük olan hastaların nüksüz sağkalım açısından daha kötü prognostik olabileceğini ve bu hastaların postoperatif PSA nüksü ve biyokimyasal rekürrens açısından daha yakın takip edilmesi gerektiğine inanmaktayız. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip süreleri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

- 1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Feb 4.
- 2) Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity - United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Oct 16;69(41):1473-1480.
- 3) Schlemmer HP, Krause BJ, Schütz V, Bonekamp D, Schwarzenböck SM, Hohenfellner M. Imaging of Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2021 Oct 22;118(42):713-719.
- 4) Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1095:1-14.
- 5) Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options. *J Urol*. 2018 Apr. 199 (4):990-997.
- 6) Expert Panel on Urologic Imaging;; Coakley FV, Oto A, Alexander LF, Allen BC, Davis BJ, Froemming AT, Fulgham PF, Hosseinzadeh K, Porter C, Sahni VA, Schuster DM, Showalter TN, Venkatesan AM, Verma S, Wang CL, Remer EM, Eberhardt SC. ACR Appropriateness Criteria® Prostate Cancer-Pretreatment Detection, Surveillance, and Staging. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5S):S245-S257.
- 7) Ristau BT, O'Keefe DS, Bacich DJ. The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Urol Oncol*. 2014;32(3):272-9.
- 8) Lawhn-Heath C, Salavati A, Behr SC, Rowe SP, Calais J, Fendler WP, et al. Prostate-specific Membrane Antigen PET in Prostate Cancer. *Radiology*. 2021;299(2):248-60.
- 9) Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol Imaging*. 2018 Jan-Dec;17:1536012118776068.
- 10) Ergül N, Yılmaz Güneş B, Yücetaş U, Toktaş MG, Çermik TF. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Prostate Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2018 Dec;43(12):e422-e427.
- 11) Wong HS, Leung J, Bartholomeusz D, Sutherland P, Le H, Nottage M, Iankov I, Chang JH. Comparative study between ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging in the initial staging of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Dec;62(6):816-822.

- 12) Jadvar H, Calais J, Fanti S, Feng F, Greene KL, Gulley JL, Hofman M, Koontz BF, Lin DW, Morris MJ, Rowe SP, Royce TJ, Salami S, Savir-Baruch B, Srinivas S, Hope TA. Appropriate Use Criteria for Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *J Nucl Med.* 2022 Jan;63(1):59-68.
- 13) Zhou J, Wu R, Wang W, Zhao Y, Liu X. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for the evaluation of metastasis in patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hell J Nucl Med.* 2022 Sep-Dec;25(3):297-311.
- 14) Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong LM, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Irvani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216.
- 15) Suardi N, Porter CR, Reuther AM, Walz J, Kodama K, Gibbons RP, Correa R, Montorsi F, Graefen M, Huland H, Klein EA, Karakiewicz PI. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer.* 2008 Mar 15;112(6):1254-63.
- 16) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15;65(4):965-74.
- 17) Pompe RS, Bandini M, Preisser F, Marchioni M, Zaffuto E, Tian Z, Salomon G, Schlomm T, Huland H, Graefen M, Tilki D, Shariat SF, Karakiewicz PI. Contemporary approach to predict early biochemical recurrence after radical prostatectomy: update of the Walz nomogram. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018 Sep;21(3):386-393.
- 18) Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer.* 2011 Nov 15;117(22):5039-46.
- 19) Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2016 Aug;43(3):279-88.
- 20) Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol.* 2003 Jan 15;253(2):165-74.
- 21) Timms BG, Mohs TJ, Didio LJ. Ductal budding and branching patterns in the developing prostate. *J Urol.* 1994 May;151(5):1427-32.

- 22) Francis JC, Swain A. Prostate Organogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Jul 2;8(7):a030353.
- 23) McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. Invest Urol. 1978 Jan;15(4):340-5
- 24) Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011 Sep;40(3):565-75, viii-ix.
- 25) Ittmann M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 May 1;8(5):a030346.
- 26) McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. Urology. 1981 Mar;17(Suppl 3):11-6.
- 27) McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968 Mar;49(3):347-57
- 28) Myers RP, Cheville JC, Pawlina W. Making anatomic terminology of the prostate and contiguous structures clinically useful: historical review and suggestions for revision in the 21st century. Clin Anat. 2010 Jan;23(1):18-29
- 29) Johnson DE, von Eschenbach AC. Roles of lymphangiography and pelvic lymphadenectomy in staging prostate cancer. Urology. 1981 Mar;17(Suppl 3):66-71.
- 30) Alan W. Partin, Roger R. Dmochowski, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters, Alan J. Wein. Campbell Walsh Wein Urology, 12th Edition. 12th bs. 2020.
- 31) McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988 Aug;12(8):619-33.
- 32) Curry, P.T. and R.W. Atherton, Seminal vesicles: development, secretory products, and fertility. Arch Androl, 1990. 25(2): p. 107-13
- 33) Costello LC, Franklin RB. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. Arch Biochem Biophys. 2016 Dec 1;611:100-112.
- 34) Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. Radiol Clin North Am. 2000 Jan;38(1):1-14.
- 35) Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. Nat Clin Pract Urol. 2009 Feb;6(2):76-85.

- 36) Vickman RE, Franco OE, Moline DC, Vander Griend DJ, Thumbikat P, Hayward SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian J Urol*. 2020 Jul;7(3):191-202.
- 37) Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Farolfi A, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Henry AM, Lardas M, van Leenders GJLH, Liew M, Linares Espinos E, Oldenburg J, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Roberts MJ, Rouvière O, Schoots IG, Schouten N, Smith EJ, Stranne J, Wiegel T, Willemse PM, Tilki D. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2024 Aug;86(2):148-163.
- 38) Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1749-57.
- 39) Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol*. 1999 Jan;161(1):152-5.
- 40) Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):143-8.
- 41) Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 1993 May 15;118(10):793-803.
- 42) Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, D'Amico AV, Buxbaum S, Isaacs WB, Loebl S, Moul JW, Powell I. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*. 2016 Jun 1;138(11):2579-91.
- 43) Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Arden-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):1748-57.
- 44) Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WB, Cooney KA. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):141-9.

- 45) Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*. 1977 Nov 15;20(5):680-8.
- 46) Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, Lenzi A, Giugliano D. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013 Feb;36(2):132-9.
- 47) Abidi SH, Bilwani F, Ghias K, Abbas F. Viral etiology of prostate cancer: Genetic alterations and immune response. A literature review. *Int J Surg*. 2018 Apr;52:136-140.
- 48) Perner CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Dec 3;8(12):a030361.
- 49) Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 Oct 3;7(10):a030411. doi: 10.1101/cshperspect.a030411..
- 50) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974 Jan;111(1):58-64.
- 51) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. 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*. 2016 Feb;40(2):244-52.
- 52) Caglic I, Kovac V, Barrett T. Multiparametric MRI - local staging of prostate cancer and beyond. *Radiology and oncology*. 2019;53(2):159-70.
- 53) Brierley JD. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017
- 54) Cosma G, Acampora G, Brown D, Rees RC, Khan M, Pockley AG. Prediction of Pathological Stage in Patients with Prostate Cancer: A Neuro-Fuzzy Model. *PLoS One*. 2016 Jun 3;11(6):e0155856. doi: 10.1371/journal.pone.0155856.
- 55) Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*. 2013 Apr;51(4):295-300.
- 56) Shah N, Ioffe V, Huebner T, Hristova I. Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines. *Rev Urol*. 2018;20(2):77-83.
- 57) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;2013(1):CD004720.

- 58) Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct;42(4):365-74.
- 59) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):835-9.
- 60) Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):581-8.
- 61) Riegman PH, Vlietstra RJ, van der Korput JA, Romijn JC, Trapman J. Characterization of the prostate-specific antigen gene: a novel human kallikrein-like gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Feb 28;159(1):95-102.
- 62) Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):383-91.
- 63) Pruthi RS. The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int*. 2000 Oct;86(6):652-8.
- 64) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991 Apr 25;324(17):1156-61.
- 65) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283-90.
- 66) Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):398-403.
- 67) Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, Frauscher F, Kovacs G, Matin SF, Misch M, Pinto P, Rastinehad A, Rouviere O, Salomon G, Polascik T, Walz J, Wijkstra H, Marberger M. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):942-8.
- 68) Kumar V, Bora GS, Kumar R, Jagannathan NR. Multiparametric (mp) MRI of prostate cancer. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2018 Apr;105:23-40. doi: 10.1016/j.pnmrs.2018.01.001. Epub 2018 Jan 31.

- 69) Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):477-94.
- 70) Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340-351.
- 71) Rosenkrantz AB, Babb JS, Taneja SS, Ream JM. Proposed Adjustments to PI-RADS Version 2 Decision Rules: Impact on Prostate Cancer Detection. *Radiology*. 2017 Apr;283(1):119-129.
- 72) Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, Klotz L, Emberton M, Haider MA, Taneja SS, Arora K, Fleshner N, Finelli A, Perlis N, Tyson MD, Klaassen Z, Wallis CJD. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naïve Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020 Jun;203(6):1085-1093.
- 73) Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006 May;175(5):1605-12.
- 74) Moe A, Hayne D. Transrectal ultrasound biopsy of the prostate: does it still have a role in prostate cancer diagnosis? *Transl Androl Urol*. 2020 Dec;9(6):3018-3024. doi: 10.21037/tau.2019.09.37.
- 75) Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, Bruyère F, Geerlings S, Bonkat G, Pradere B. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*. 2019 Jan;5(1):20-28.
- 76) Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int*. 2006;76(3):209-12.
- 77) Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Picchio M, Di Girolamo V, Salonia A, Gianolli L, Messa C, Rigatti P, Montorsi F. 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. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):551-8.
- 78) 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;43(11):1503-13.

- 79) Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7
- 80) Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2491-9.
- 81) de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):233-45.
- 82) Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Apr;166(4):845-52.
- 83) Van Nieuwenhove S, Van Damme J, Padhani AR, Vandecaveye V, Tombal B, Wuts J, Pasoglou V, Lecouvet FE. Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging*. 2022 Mar;55(3):653-680.
- 84) Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, Machiels JP, Vande Berg B, Omoumi P, Tombal B. 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? *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):68-75.
- 85) Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res*. 1983 Apr;43(4):1809-18.
- 86) Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, Penetrante R. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using mutiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology*. 2007 Mar;50(4):472-83.
- 87) Marchal C, Redondo M, Padilla M, Caballero J, Rodrigo I, García J, Quian J, Boswick DG. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histol Histopathol*. 2004 Jul;19(3):715-8.
- 88) Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*. 1999 Jul 1;59(13):3192-8.

- 89) Rahbar K, Weckesser M, Huss S, Semjonow A, Breyholz HJ, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with ⁶⁸Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Apr;57(4):563-7.
- 90) Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, Christidis D, Bolton D, Hofman MS, Lawrentschuk N, Murphy DG. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Apr;77(4):403-417.
- 91) Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. ⁶⁸Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 2018 Apr;36(4):519-527.
- 92) Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, Eade T, Nguyen QA, Thompson BD, Cusick T, McCarthy M, Tang C, Ho B, Stricker PD, Scott AM. The Impact of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*. 2018 Jan;59(1):82-88.
- 93) Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, Schottelius M, Wester HJ, Czernin J, Eberlein U, Beykan S, Lapa C, Riedmiller H, Krebs M, Kropf S, Schirbel A, Buck AK, Lassmann M. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *J Nucl Med*. 2015 Jun;56(6):855-61.
- 94) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, Yamamoto T, Mamedov A, Loblaw A. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):272-7.
- 95) Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Andrén O, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2319-2329.
- 96) Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1840-4.
- 97) Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Dotan ZA, DiBlasio CJ. Postoperative Nomogram Predicting the 10-Year Probability of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 01 Ekim 2005;23(28):7005-12.
- 98) Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1415-9.

- 99) Emam A, Hermann G, Attwood K, Ji W, James G, Kuettel M, Mohler JL. Oncologic outcome of radical prostatectomy versus radiotherapy as primary treatment for high and very high risk localized prostate cancer. *Prostate*. 2021 Mar;81(4):223-230. doi: 10.1002/pros.24089.
- 100) Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Mar 1;52(3):681-93.
- 101) Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt M, Kollmeier M, Cox B, Zelefsky MJ. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2011 Apr 1;117(7):1429-37.
- 102) Henry A, Pieters BR, André Siebert F, Hoskin P; UROGEC group of GEC ESTRO with endorsement by the European Association of Urology. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol*. 2022 Feb;167:244-251.
- 103) Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, Jewett M, Fleshner N. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):362-8.
- 104) Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2012 May;103(2):217-22.
- 105) Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, Carrie C, Villà S, Kitsios P, Poortmans P, Sundar S, van der Steen-Banasik EM, Gulyban A, Collette L, Bolla M; EORTC Radiation Oncology Group. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2825-34.
- 106) Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, Studer UE. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Jan;61(1):11-25.
- 107) Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000 Dec 20;56(6):1021-4.
- 108) Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol*. 1988 Feb;61(2):143-5
- 109) Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2008 Dec;102(11):1531-8.

- 110) Rees J, Patel B, MacDonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int.* 2004 Apr;93(6):710-4.
- 111) Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl.* 2003 Sep-Oct;49(5):397-407.
- 112) Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int.* 2004 Jan;93(1):14-8.
- 113) Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol.* 2003 Oct;17(8):667-72.
- 114) Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, MacLennan G, Fraser C, MacLennan S, Brazzelli M, N'Dow J, Pickard R, Robertson C, Rothnie K, Rushton SP, Vale L, Lam TB. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015 Jul;19(49):1-490.
- 115) Tosoian JJ, Chappidi M, Feng Z, Humphreys EB, Han M, Pavlovich CP, Epstein JI, Partin AW, Trock BJ. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era. *BJU Int.* 2017 May;119(5):676-683.
- 116) Shangguan X, Dong B, Wang Y, Xu F, Shao X, Sha J, Zhu Y, Pan J, Xue W. Management of prostate cancer patients with locally adverse pathologic features after radical prostatectomy: feasibility of active surveillance for cases with Gleason grade 3 + 4 = 7. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Jan;143(1):123-129.
- 117) Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen C, Thrasher JB, Thompson I. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):540-5.
- 118) Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am.* 2001 Aug;28(3):555-65.
- 119) Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):101-5.

- 120) Pettus JA, Weight CJ, Thompson CJ, Middleton RG, Stephenson RA. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol*. 2004 Jul;172(1):129-32.
- 121) Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):528-34.
- 122) Woythal N, Arsenic R, Kempkensteffen C, Miller K, Janssen JC, Huang K, Makowski MR, Brenner W, Prasad V. Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2018 Feb;59(2):238-243.
- 123) Simopoulos DN, Natarajan S, Jones TA, Fendler WP, Sisk AE Jr, Marks LS. Targeted Prostate Biopsy Using ⁶⁸Gallium PSMA-PET/CT for Image Guidance. *Urol Case Rep*. 2017 Jun 3;14:11-14
- 124) Rahbar K, Weckesser M, Huss S, Semjonow A, Breyholz HJ, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with ⁶⁸Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Apr;57(4):563-7.
- 125) Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol*. 1995 Jan-Feb;1(1):18-28.
- 126) Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, Scarpa L, di Santo G, Roig LG, Maffey-Steffan J, Horninger W, Virgolini IJ. 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*. 2017 Jun;44(6):941-949.
- 127) Ozden C, Aktas BK, Bulut S, Erbay G, Tagci S, Gokkaya CS, Baykam MM, Memis A. Effect of age on biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Feb;33(2):91-95.
- 128) Turk H, Celik O, Un S, Yoldas M, İsoğlu CS, Karabicak M, Ergani B, Koc G, Zorlu F, Ilbey YO. Predictive factors for biochemical recurrence in radical prostatectomy patients. *Cent European J Urol*. 2015;68(4):404-9.
- 129) Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2008 May;179(5 Suppl):S47-51.
- 130) Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, Allory Y, Mouracade P, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A, Salomon L. Impact of positive surgical margins on

prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int.* 2011 Jun;107(11):1748-54.

- 131) Bijalwan P, Pooleri GK, Kalavampara SV, Bhat S, Thomas A, Sundar P, Laddha A. Pathological outcomes and biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer in the Indian population. *Indian J Urol.* 2018 Oct-Dec;34(4):260-267.
- 132) Mathieu R, Moschini M, Beyer B, Gust KM, Seisen T, Briganti A, Karakiewicz P, Seitz C, Salomon L, de la Taille A, Rouprêt M, Graefen M, Shariat SF. Prognostic value of the new Grade Groups in Prostate Cancer: a multi-institutional European validation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Jun;20(2):197-202.
- 133) Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, Akgün E, Gültekin MH, Doğanca T, Tuna MB, Öbek C, Kiliç M, Esen T, Kural AR. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun.* 2019 Jan;40(1):86-91.
- 134) Aykanat IC, Kordan Y, Seymen H, Koseoglu E, Ozkan A, Esen B, Tarim K, Kulac I, Falay O, Gurses B, Baydar DE, Canda AE, Balbay MD, Demirkol MO, Esen T. The role of PSMA PET/CT in predicting downgrading in patients with Gleason score 4+4 prostate cancer in prostate biopsy. *World J Urol.* 2024 May 21;42(1):341.
- 135) Esen B, Seymen H, Gurses B, Armutlu A, Koseoglu E, Tarim K, Ertoyl Baydar D, Sarikaya AF, Canda AE, Balbay D, Kordan Y, Tilki D, Esen T, Demirkol MO. The role of PSMA PET/CT to predict upgrading in patients undergoing radical prostatectomy for ISUP grade group 1 prostate cancer. *Prostate.* 2024 Jan;84(1):32-38.
- 136) Roberts MJ, Morton A, Donato P, Kyle S, Pattison DA, Thomas P, Coughlin G, Esler R, Dunglison N, Gardiner RA, Doi SA, Emmett L, Yaxley J. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT tumour intensity pre-operatively predicts adverse pathological outcomes and progression-free survival in localised prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Feb;48(2):477-482.
- 137) Franklin A, Yaxley WJ, Raveenthiran S, Coughlin G, Gianduzzo T, Kua B, McEwan L, Wong D, Delahunt B, Egevad L, Samarasinghe H, Brown N, Parkinson R, Roberts MJ, Yaxley JW. Histological comparison between predictive value of preoperative 3-T multiparametric MRI and ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT scan for pathological outcomes at radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *BJU Int.* 2021 Jan;127(1):71-79.
- 138) Maestroni UV, Campobasso D, Guarino G, Acampora A, Scarlattei M, Ziglioli F, Dinale F, Baldari G, Migliari S, Gasparro D, Ferretti S, Silini EM, Ruffini L. Lymph node staging with ⁶⁸Ga-PSMA PET in patients with intermediate and high-risk prostate cancer suitable for radical prostatectomy managed in a prostate cancer unit. *Chin Clin Oncol.* 2023 Jun;12(3):22.

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Hüseyin Mert Durak

Akademik unvan/pozisyon : Asistan

Görev yeri : Ankara Etlik Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

2013-2019, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

C. İŞ TECBÜRESİNE AİT BİLGİLER

2019-2020, Tokat Pazar İlçe Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim

2020-2022, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Asistan

2022-2025, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği, Asistan

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

9. EKLER

EK-1 : ETİK KURUL ONAYI

ANKARA ETİK ŞEHİR HASTANESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME VE ETİK KURULU				
Araştırmanın Açık Adı	Lokalize veya Lokal İleri Prostat Kanseri Tanısı İle Radikal Prostatektomi Uygulanan Ve Postoperatif Dönemde Erken PSA Progresyonu Gösteren Hastalarda Tedavi Öncesi Hastalığı Evreleme Amacıyla Çekilen Ga-68PSMA PET 'In Cerrahi Sonrası Biyokimyasal Rekürrensi Öngörmedeki Prognostik Rolünün Retrospektif Olarak Araştırılması			
Çalışmaya Etik Kurul Tarafından Verilen Numara/Kod	AEŞH-BADEK-2024-1122			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Etik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme ve Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Varlık Mh. Halil Sezai Erkut Cc. No:5 Etlik/ANKARA		
	TELEFON	0312 797 00 00/ 123098		
	E-POSTA	etiksh.etikkurul@saglik.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Doç. Dr. Azmi Levent SAĞNAK		
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Üroloji		
	Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez/Klinik	Ankara Etik Şehir Hastanesi		
	Araştırmanın Amacı	Tez ☒ Akademik ☐		
	Tez Sahibi	Dr. Hüseyin Mert DURAK		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	PROSPEKTİF	☐	
		Analitik	☐	
		Kesitsel	☐	
		Vaka-Kontrol	☐	
		Kohort	☐	
		Metodolojik	☐	
		Anket/Ölçek	☐	
		Tanımlayıcı	☐	
		RETROSPEKTİF	☒	
Diğer ise belirtiniz :				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:AEŞH-BADEK-2024-1122		Tarih: 11/12/2024	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinin etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna toplantıya katılan kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			
Kurul Başkanı Doç. Dr. Ahmet Burak Erdem				
<i>Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.</i>				

ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME VE ETİK KURULU

Araştırmanın Açık Adı	Lokelize veya Lokal İleri Prostat Kanseri Tanısı İle Radikal Prostatektomi Uygulanan Ve Postoperatif Dönemde Erken PSA Progresyonu Gösteren Hastalarda Tedavi Öncesi Hastalığı Evreleme Amacıyla Çekilen Ga-68PSMA PET 'In Cerrahi Sonrası Biyokimyasal Rekürrensi Öngörmedeki Prognostik Rolünün Retrospektif Olarak Araştırılması
Çalışmaya Etik Kurul Tarafından Verilen Numara/Kod	AEŞH-BADEK-2024-1122

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki	
Doç. Dr. Ahmet Burak ERDEM (Kurul Başkanı)	Acil Tıp	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Emin GEMCİOĞLU (Kurul Başkan Yardımcısı)	İç Hastalıkları	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU	Kadın Hast. ve Doğum	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Ebru GÖK OĞUZ	Nefroloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Mehmet ÇİTİRİK	Göz Hastalıkları	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Ece ÜNLÜ AKYÜZ	Fizik Ted. ve Reh.	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Ayşen Sumru KAVURT	Neonatoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Ö. Berna ÇAKMAK ÖKSÜZOĞLU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. İsmet Murat MELEK	Nöroloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Hanife SAAT	Tıbbi Genetik	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Rasime Pelin KAVAK	Radyoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Belma YAMAN	Kardiyoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Ali GÜNGÖR	Pediyatrik Acil	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Canan TOPÇUOĞLU	Tıbbi Biyokimya	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Emine ARIK	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Yasir ŞAFAK	Psikiyatri	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Dr. Öğr. Ü. Burcu KÜÇÜK BİÇER	Halk Sağlığı	Gazi Üni. Tıp Fak. Tıp Eğitimi ve Bilişimi A.D.	E ☐	H ☒
Uzm. Dr. Hüriyet Ekmel OLCAY	Farmakoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Av. Ayşe Ekim PEKTAŞ	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	H ☒

11/12/2024

*:Toplantıda Bulunma

Kurul başkanı

Doç. Dr. Ahmet Burak Erdem

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.