



**SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**BİYOPSİ SONRASI PROSTAT KANSERİ LOKAL
EVRELEMESİNDE GA-PSMA PET-BT VE
MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR BULGULARININ
POSTOPERATİF HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Taha UÇAR
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2020

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**BİYOPSİ SONRASI PROSTAT KANSERİ LOKAL
EVRELEMESİNDE GA-PSMA PET-BT VE
MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR BULGULARININ
POSTOPERATİF HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Taha UÇAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Asıf YILDIRIM

İSTANBUL
Eylül, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Taha UÇAR'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “Biyopsi Sonrası Prostat Kanseri Lokal Evrelemesinde Ga-PSMA PET-BT ve Multiparametrik Prostat MR Bulgularının Postoperatif Histopatolojik Sonuçlar ile Karşılaştırılması” başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRI ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Asif Yıldırım

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: ____/____/2020

Yazar Bildirimi

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği bünyesinde hazırladığım bu uzmanlık tezinin bizzat tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde;

- Çeşitli yazarların çalışmalarından faydalandığımda bu çalışmaların ilgili bölümlerini doğru ve net biçimde göstererek yazarlara açık biçimde atıfta bulunduğumu;
- Yazdığım metinlerin tamamı ya da sadece bir kısmı, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmışsa bunu da açıkça ifade ederek gösterdiğimi;
- Alıntılanan başkalarına ait tüm verileri (tablo, grafik, şekil vb. de dahil olmak üzere) atıflarla belirttiğimi;
- Başka yazarların kendi kelimeleriyle alıntıladığım metinlerini kaynak göstererek atıfta bulunduğum gibi, yine başka yazarlara ait olup fakat kendi sözcüklerimle ifade ettiğim hususları da istisnasız olarak kaynak göstererek belirttiğimi, beyan ve bu etik ilkeleri ihlal etmiş olmam halinde bütün sonuçlarına katlanacağımı kabul ederim.

Eylül, 2020

İmza:

- Bu tez çalışma süresi dahilinde kabulünden önce herhangi bir bilimsel kongrede ya da dergide yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Taha UÇAR



Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bana yol gösteren asistanlığım boyunca desteğini hiç esirgemeyen, değerli hocam ve tez danışmanım Üroloji Kliniği Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Asif Yıldırım'a;

İhtisasım süresince Üroloji Kliniği'nde Anabilim Dalı başkanlığı da yapmış olan tecrübelerinden faydalandığım ve çalışma disiplini örnek aldığım Sayın Prof.Dr. Turhan Çaşkurlu hocama ve beraber çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Bülent Erol'a;

Üroloji eğitimime çok büyük katkıları olan, vizyonumu genişleten, izlerinden yürümeye çalıştığım ve bana her konuda koşulsuz destek olan sayın Doç.Dr. Gökhan Atış ve Prof.Dr. Selçuk Sılay'a;

Türk Üroloji Derneği, Türkiye ve Avrupa ESRU'da beraber çalışma fırsatı bulduğum, büyük ilham aldığım başta sayın Prof. Dr. Ateş Kadioğlu olmak üzere tüm değerli hocalarıma, uzman abilerime ve asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecinden bu yana bilgi, birikim ve tecrübelerinden yararlandığım, tezim konusunda katkı ve desteğini esirgemeyen abim, Dr. Öğr. Üyesi Meftun Çulpan'a, beraber çok keyifli anılar geçirdiğim, derdimi paylaştığım kısacası aile olduğumuz abilerim Op. Dr. Furkan Şendoğan, Op. Dr. Yavuz Onur Danacıoğlu, Op. Dr. İsmail Ulus ve Op. Dr. Özgür Efiloğlu'na;

Bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım uzman abilerim sayın Op. Dr. Ömer Faruk Memiş, Op. Dr. Osman Fatih Ural, Op. Dr. Ziya Ünlüsoy, Op. Dr. Erol Peltekoğlu, Op. Dr. Utku Sari, Op. Dr. Turgay Turan, Op. Dr. Bilal Günaydın, Op. Dr. Mehmet Çağlar Çakıcı, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Tahra ve Doç. Dr. Cenk Gürbüz'e;

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım ve birçok şey paylaştığım Dr. Hüseyin Özgür Kazan, Dr. Kenan Toprak, Dr. Ferhat Keser, Dr. Muhammet Çiçek, Dr. Mustafa Kaan Akalın, Dr. Ayberk İplikçi ve Dr. Burak Tüfekçi'ye;

Çalışma hayatıma olan yardımları ile zorlukları kolay kılan Mehmet Bilici ve Ruşen Çelikoğlu, üroloji kliniği hemşire, sekreter ve personellerine;

Doğduğum günden bu yana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, büyük fedakarlık, özveri ve sevgiyle beni yetiştiren annem Nilüfer Uçar, babam Adnan Uçar ve abisi olmaktan gurur duyduğum kardeşim Tolga Uçar'a

Teşekkür

En son olarak da sevgi ve anlayışla üniversite yıllarımdan beri hayatımda olan, en iyi arkadaşım, sırdaşım, yoldaşım ve henüz doğmamış kızımız Zeynep Asya'nın annesi, sevgili eşim İpek Çiğdem Uçar'a

Minnet, saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Taha UÇAR
ucartaha@gmail.com



Özet

BİYOPSİ SONRASI PROSTAT KANSERİ LOKAL EVRELEMESİNDE GA-PSMA PET-BT VE MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR BULGULARININ POSTOPERATİF HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Anaç: Prostat kanseri önemli bir halk sağlığı sorunu halini almıştır. Bu sebeple klinik anlamlı prostat kanserini belirlemek ve sonrasında evrelemek önem taşımaktadır. Klinik anlamlı prostat kanserini belirlemek ise Transrektal Ultrason eşliğinde prostat biyopsisi (TRUS-Bx) öncesinde laboratuvar verileri ile görüntüleme yöntemlerini etkili şekilde sentezlemek ile mümkün olabilmektedir. Görüntüleme yöntemleri tümörün prostat içerisindeki konumunu ve periprostatik dokular ile ilişkisini gözler önüne sermesi açısından önemlidir. Bu çalışmada PSMA Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi (PSMA PET BT) ve multiparametrik prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mp-MRI) kullanılarak prostat tümörünün ne ölçüde doğru lokalize edilebildiği ve bölgesel evrelemede her iki yöntemin başarıları karşılaştırılmıştır.

Materyal-Metot: TRUS-Bx ile prostat kanseri tanısı almış ve radikal prostatektomi öncesinde Mp-MRI ve PSMA PET BT çekilen 49 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Etik kurulu onayı alındıktan sonra hasta dataları retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların demografik verileri, operasyon öncesi PSA değerleri, TRUS-Bx sonuçları not edilmiştir. mpMR ve PSMA PET-BT çekimleri farklı merkezlerde yapılmasına karşın tüm görüntüler alanında uzman bir radyolog ve nükleer tıp uzmanı tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Radikal prostatektomi spesmenleri alanında uzman üropatolog tarafından değerlendirilmiş ve 12 sektöre ayrılan prostat haritası üzerinde tümör lokasyonlarını işaretlemesi istenmiştir. Kullanılan boş haritanın aynısı radyolog ve nükleer tıp uzmanına da verilmiş ve raporlanan tümörlerin bu harita üzerinde işaretlenmesi istenmiştir. Bu süreçte radyolog ve bir nükleer tıp uzmanı patolojik haritalamayı hiç görmemiştir ve birbirlerinden bağımsız çalışmıştır. Her iki uzmandan da ekstraprostatik yayılım (EPE), seminal vezikül invazyonu (SVI), mesane boynu invazyonu (MBI) ve pelvik lenf nodu invazyonu (LNI) varlığını raporlaması istenmiştir. Görüntüleme yöntemlerinden elde edilen tüm

veriler altın standart kabul edilen patoloji raporu ve patolojik haritalama ile karşılaştırılmıştır. Bölge bölge yapılan analizler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $66,18 \pm 6,67$ yaş ve preopratif PSA değerleri ortalama $21,11 \pm 32,56$ ng/ml olarak raporlanmıştır. Hastaların %44,9'unda operasyon sonrası ISUP grade 4-5 bulunmuştur. Hastaların %18,4 'ünde cerrahi sınır pozitifdir. Prostat haritasında patoloji bulgularına göre toplamda 392 sektörde tümör saptanmışken, Mp-MRI'da 174, PSMA PET BT'de ise 175 ayrı sektörde tümör raporlanmıştır. PSMA PET BT ve mp MR tümör lokasyonunu belirlemede etkili bulunurken (sırasıyla AuROC= 0,666 vs. 0,691) her iki yöntemin bu konuda birbirlerine üstünlüğü saptanamamıştır ($p= 0,823$). EPE tanısında Mp-MRI, PSMA PET BT'den daha iyi sonuç vermektedir ($p=0,027$). SVI ve MBI açısından iki yöntemin birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0,886$ ve $p=0,597$). LNI dikkate alındığında PSMA PET BT LNI varlığını ayırt etmede etkili bir yöntem olarak bulunmuştur (AuROC 0,765). LNI için Mp-MRI PSMA PET BT kadar etkili olmamasına karşın (AuROC=0,647) istatistiki bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,398$). Tümör lokasyonunu doğru belirlemede PSMA PET BT duyarlılığı: %42,5 özgüllüğü: %90,7 ve mp MR duyarlılığı: %49,5 özgüllüğü: % 88,6 bulunmuştur.

Sonuç: Prostat kanseri lokal evrelemesinde EPE tanısında başarılı olması sebebiyle Mp-MRI kullanımı özellikle sinir koruyucu cerrahi kararını vermekte önemlidir. Her iki yöntem de prostat içi tümör lokasyonlarını eşit doğrulukta tahmin edebilmektedir. LNI varlığını belirlemede PSMA PET BT güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Prostat haritalama, multiparametrik MR, PSMA PET BT

Abstract

COMPARISON OF PSMA PET CT AND MULTIPARAMETRIC MRI IN REGARDS OF LOCAL STAGING FOR PROSTATE CANCER WITH HISTOPATHOLOGICAL RESULTS

Introduction: Prostate cancer has become an important public health issue during recent years. Detecting clinical significant prostate cancer and appropriate staging for prostate cancer are imperative. Diagnosis of clinical significant prostate cancer is only possible with suitable synthesis of laboratory and imaging modalities before TRUS-Bx. Imaging modalities are used to localize the tumor in the prostate and investigate the relation of the tumor with periprostatic tissues. In this study, the sensitivity and specificity of the PSMA PET CT and multiparametric MRI for localizing the prostate cancer and locoregional staging are investigated.

Material and Method: Total of 49 patients who diagnosed prostate cancer with TRUS Bx and applied mp MRI and PSMA PET CT before radical prostatectomy are included. After ethical committee approval whole patient data scanned retrospectively. Demographic data, pre-operative PSA, and TRUS Bx results were noted. Mp-MRI and PSMA PET CT were reported by an uro-radiologist and a nuclear medicine specialist, respectively. Radical prostatectomy specimens were investigated by an experienced uro-pathologist and all tumors were noted on a 12-sector prostate map. Twelve sector map was filled by uro-radiologist based on Mp-MRI and nuclear medicine specialist based on PSMA PET CT. Prostate maps were filled by the specialists independently from each other and all the specialists were blind to the pathological mappings. EPE, BNI, SVI and LNI were reported by all the specialists. All the data gathered from imaging modalities were compared with the gold standart accepted method 12-sector prostate map of pathology. Region by region analysis was statistically analyzed.

Results: Mean age of the patiens was $66,18 \pm 6,67$ years and the mean of pre-operative PSA results was $21,11 \pm 32,56$ ng/ml. Total of 44,9% patients' pathology were reported as ISUP grade 4 and 5, Total of 18,4% patients were surgical margin positive. In the pathologic prostate mapping 392 sector were tumor positive, in the Mp-MRI were 174 sector and in the PSMA PET CT 175 sector were tumor positive. Both of PSMA- PET CT and Mp-MRI

were comparable ($p=0,823$) and efficient to detect the location of the prostate tumor ($AuROC= 0,666$ vs. $0,691$ respectively). Mp-MRI had better results then PSMA PET CT in regards of EPE ($p=0,027$) and both methods were comparable in regards of SVI and BNI ($p= p=0,886$ ve $p=0,597$ respectively). PSMA- PET CT was efficient to detect LNI ($AuROC= 0,765$) while Mp-MRI was not efficient to detect LNI ($AuROC= 0,647$) but both methods were comparable according to statistical analysis ($p=0,398$). The sensitivity and the specificity of the PSMA PET CT and Mp-MRI in order to localize the tumor in the prostate were $42,5\%$ vs. $49,5\%$ and $90,7\%$ vs. $88,6\%$ respectively.

Conclusion: Mp-MRI is recommended with its high efficacy on diagnosis of EPE especially before decision making for nerve sparing surgery for high risk patients. Both methods were efficient in order to localize the tumor in the prostate. PSMA PET CT is a reliable method to diagnose LNI.

Keywords: Prostat cancer, Multiparametric MRI, PSMA PET BT, prostate mapping

İçindekiler

Resim Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2 ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.3 TARAMA	6
2.3.1. PSA ile ilgili kavramlar	9
2.3.2. Prostat Kanserinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	9
2.3.2.1. Transuretral Ultrason ve Ultrason Bazlı Teknolojiler ..	9
2.3.2.2. Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	9
2.3.2.3. PI-RADS Sınıflaması	11
2.3.2.4. PSMA PET BT	13
2.3.3. Prostat Kanseri Patolojik Bulgular ve Prostat Kanseri Evreleri.....	14
2.4 PROSTAT KANSERİNDE LOKAL TEDAVİ MODELİTELERİ	18
2.4.1. Geciktirilmiş Tedavi (Aktif İzlem/Bekle Gör).....	18
2.4.2. Radikal Prostatektomi.....	19
2.4.3. Radyoterapi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	21
3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	21
3.3 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE RAPORLAMA	21
3.4 HARİTALAMA YÖNTEMİ	22
3.5 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	40
5.1 SONUÇ	44
Kaynaklar	45
Etik Kurul Onay Formu	51

Resim Listesi

2.1:	PI-RADS siniflamasi v.2,0	12
2.2:	PI-RADS haritasi.....	13
2.3:	Gleason skorlamasi - mikroskopi.....	17
3.1:	Kullanılan histopatolojik prostat haritalama şablonu	23
3.2:	Total lezyon analizinde Mp-MRI ve PSMA PET BT ROC eğrisi.....	34
3.3:	Patolojik prostat haritalaması.....	35
3.4:	PSMA PET BT haritalaması.....	36
3.5:	Mp-MRI Prostat haritalaması.....	37
3.6:	Prostat kanseri histopatolojik görüntüsü	38

Tablo Listesi

2.1:	Prostat kanseri ve diğer risk faktörleri	5
2.2:	ERPSC takip datası	7
2.3:	Avrupa üroloji klavuzu önerileri.....	8
2.4:	Düşük PSA değerleri ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki	9
2.5:	PSMA PET-BT'nin prostat kanseri evrelemesinde duyarlılık ve özgüllüğü.....	14
2.6:	Prostat kanseri TNM sınıflaması	15
2.7:	ISUP skorumlama sistemi.....	17
2.8:	EAU prostat kanseri risk sınıflandırması	19
2.9:	Radikal prostatektomi sonrası kanser spesifik sağkalım verileri	20
3.1:	Korelasyon analizi - sınıflama	24
4.1:	Hastaların demografik ve klinik verileri.....	25
4.2:	Patoloji, MR ve PSMA PET BT genel bilgiler.....	26
4.3:	Patolojiye göre MR sonuçlarının kıyaslanması	28
4.4:	Patolojiye göre PSMA sonuçlarının kıyaslanması	30
4.5:	MR ve PSMA için elde edilen ROC eğrisi altında kalan alanların kıyaslanması	33
4.6:	Postop ISUP Grup Grade ile ADC ve SUV maks korelasyonu	38
4.7:	PSA dansitesi ile TRUS-Bx ISUP ve Postop ISUP Grup Grade korelasyonu.....	39

Kısaltmalar

PSMA PET BT	PSMA Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi
PSMA.....	Prostat Spesifik Membran Antijen
PSA.....	Prostat Spesifik Antijen
tPSA.....	Total Prostat Spesifik Antijen
Mp-MRI.....	Multiparametrik prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme
TRUS-Bx.....	Transrektal Ultrason eşliğinde prostat biyopsisi
TRUS	Transrektal Ultrason
LNI.....	Lenf Nodu İnvazyonu
EPE	Ekstra prostatik uzanım
MBI.....	Mesane Boynu İnvazyonu
SVI.....	Seminal Vezikül İnvazyonu
CS.....	Cerrahi Sınır
R.....	Sağ
L	Sol
EAU	Avrupa Üroloji Derneği
PKD	Pozitif Kestirim Değer
NKD.....	Negatif Kestirim Değer
AJCC	Amerikan Kanser Komitesi
ISUP	İnternation Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği)
RT.....	Rektal Tuşe

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. Prostat kanseri geçtiğimiz yıllarda insidans ve prevalans verileri ile birlikte önümüzdeki yıllarda da en sık görülen sağlık sorunlarından biri olmaya adaydır. Amerika Kanser İstatistikleri Merkezi'nin 2020 yılı için yaptığı projeksiyonda sadece Amerika'da 191,930 kişinin prostat kanseri tanısı alacağı ve toplamda 33,330 kişinin prostat kanseri sebebiyle öleceği öngörülmüştür (1).

Prostat kanseri tanısı klinik şüphe ile konulmaktadır. Günümüzde fırsatçı tarama kullanılmaktadır ve prostat kanseri için rutin bir tarama testi yoktur. Kullanılan görüntüleme yöntemleri de prostat kanseri kesin tanısı koymaktan ziyade klinik şüphe açısından bilgi vermektedir ya da prostat kanseri tanısı konulan hastada klinik evrelemede kullanılmaktadır. Bu amaçla Prostat Spesifik Membran Antijeni Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PSMA PET BT), multiparametrik prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mp-MRI) ve tüm vücut kemik sintigrafisi kullanılmaktadır (2).

Mp-MRI, bilinen anatomik MR görüntülerinin birden fazla özel fonksiyonel MR sekansları ile birleştirilmesidir. Bu özellikleri ile prostat kanserinde önemli bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Prostat kanserinde, MR önceki zamanlarda sadece evreleme için kullanılırken mevcut teknolojik gelişmeler ile birlikte tümörün lokalize edilmesinde ve aktif izlemde hasta takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Prostat içinde tümör lokasyonunu MR ile belirlemek ile ilgili çalışmalar 1980 li yıllara uzanmaktadır. O yıllarda sadece T1 ve T2 görüntüler kullanılması sebebiyle MR düşük duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahipken, sonrasında dinamik ve difüzyon sekanslarının MR'a eklenmesi ile birlikte Mp-MRI'nin tümör lokasyonunu doğru belirleme konusundaki başarısı artmıştır (3).

Prostat-Spesifik Membran Antijen (PSMA) özellikle prostat kanseri hücrelerinde ekspresyonu artan bir hücre yüzey proteinidir. (4) Prostat kanseri hücrelerinde oluşan displastik değişiklikler sonucu prostatik duktusların luminal yüzünde ekspresyonu artmaktadır (5). PSMA PET CT, PSMA yüzey antijenini hedef alarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. PSMA PET BT son zamanlarda sıkça kullanılmaktadır ve en önemli özelliği contrast-to-noise oranının çok iyi olması sayesinde lezyonları daha belirgin gösterebilmesidir (2).

Belirtilen PSMA PET BT ve Mp-MRI yöntemlerinin, uygulanabilirliklerine ve teknolojik gelişmelere göre duyarlılık ve özgüllükleri farklılık göstermektedir. Çalışmamızda Mp-MRI ve PSMA PET-BT'nin prostat içi tümör lokasyonunu belirlemedeki ve lokal evrelemedeki başarıları araştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Otopsi serileri gözönüne alındığında prostat kanseri 30 yaş altı erkeklerde %5 oranında görülürken 79 yaşından büyük erkeklerde %59 oranında görülmektedir. Prostat kanseri riski otopsi serilerine dayanan çalışmalarda 30 yaşından sonraki her 10 yaş için 1,7 kat artmaktadır (2).

Prostat kanseri insidansı yaş ile birlikte artış göstermektedir. Örneğin 50 yaş altı erkeklerde insidans 1/350 iken, 50-59 yaş arası erkeklerde bu oran 1/52'ye kadar çıkmaktadır. Irk da prostat kanseri için önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan araştırmalarda Afro-Amerikanların en yüksek prostat kanseri insidans oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Yüksek insidansın yanı sıra bu kişilerde prostat kanserinin daha erken yaşlarda görüldüğü belirtilmektedir. Bu data sadece Afro-amerikanlar ile de sınırlı değildir. Avrupa'da yaşayan siyah ırkta da daha yüksek prostat kanseri insidansı gösterilmiştir. Sonuç olarak prostat kanserinde siyah ırk bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda ırkın yanında çevresel faktörlerin de önemi vurgulanmaktadır. Örneğin Amerikada yaşayan bir Afro-amerikanın prostat kanserine yakalanma riski Afrika'da yaşayan bir siyahtan yaklaşık 70 kat daha fazladır (6).

Prostat kanserinde insidans oranları yıllar arasında farklılık göstermiştir. Bu farklılık ise tamamıyla Prostat Spesifik Antijen (PSA)'nın yaygın olarak kullanılması ile ilişkilendirilmelidir. Prostat kanseri insidansında 1980-1990 yılından sonra yaşanan artış PSA'nın yaygın kullanımına bağlıdır. Yapılan çalışmalara göre prostat kanseri insidansı 2040 yılında %79,7 artarak 1,017,712 yeni vaka sayısına ulaşacaktır. En yüksek insidans artışı Afrika'da %120 ile saptanacak, Avrupa'da ise bu oran %30 artış da

kalacaktır. Bu insidans artışının sebebi ise gelişmekte olan ülkelerde yaşam sürelerinin zamanla artmasına bağlanmaktadır. Aynı zamanda bu ülkelerde yaşayan kişilerin sağlık hizmetlerine ulaşım imkanı da zamanla artacaktır (6).

Prostat kanserinde mortalite oranları da bölgelere göre değişiklik göstermektedir. En yüksek mortalite oranları 100,000 de 10,7 ile Orta Amerika'da görülürken en düşük mortalite oranları Asya (3,3/100.000) ve Kuzey Afrika'da (5,8/100.000) raporlanmıştır. Prostat kanseri sebebiyle ölenlerin %29,9'u Avrupalıdır. Prostat kanseri nedeni ölümlerin %55'i 65 yaş üstü insanlarda görülmektedir. Prostat kanseri 5 yıllık sağkalımı Amerika Birleşik Devletleri için %98 Avrupa için %83 olarak gösterilmiştir (6).

2.2 ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Prostat kanserinde aile hikayesi ve genetik yatkınlık oldukça önemlidir. Herediter prostat kanseri, prostat kanserli hastaların %9'unda görülmektedir. Herediter prostat kanseri üç veya daha fazla akrabada prostat kanseri görülmesi ya da en az iki akrabada prostat kanserinin erken yaşlarda (<55 yaş) görülmesi anlamına gelmektedir. Herediter prostat kanseri erken dönem prostat kanseri (6-7 yıl önce) ile ilişkilidir. İsviçre toplum bazlı çalışmalara göre babası ve iki erkek kardeşinde prostat kanseri görülen erkekler 65 yaşında %11,4 yüksek riskli prostat kanseri riski altındadır. Sadece bir akrabasında prostat kanseri olan erkeklerde prostat kanserine yakalanma riski 1,8 kat, babasında ve bir erkek kardeşinde prostat kanseri olan kişilerde 5,51 kat ya da iki erkek kardeşinde de prostat kanseri olan kişilerde 7,71 kat artmaktadır.

Prostat kanseri için genetik risk faktörleri de mevcuttur. Özellikle metastatik prostat kanseri olan kişilerin %11,8'inde DNA tamir genlerinde mutasyona rastlanmaktadır. Bu çalışmalarda özellikle ön plana çıkan %5,35'lik oranıyla BRCA2 gen mutasyonudur. BRCA-2 gen mutasyonu dışında ATM, CHEK2, BRCA1 ve PALB2 gen mutasyonları da görülmektedir. Yapılan çalışmalarda BRCA1/2 ve HOXB13 genleri artmış prostat kanseri riski ile ilişkilidir.

Prospektif araştırmalar ile de desteklenen genetik mutasyonlar ve prostat kanseri ilişkisinde özellikle BRCA1 ve BRCA2 genleri üzerinde durulmaktadır. BRCA mutasyonunu olan kişilerin lokal prostat kanseri sonrası tedavi almış olsa bile genetik mutasyonu olmayan kişilere göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.

IMPACT alışması prostat kanseri ve genetik arasındaki ilişkiyi ortaya koymak konusunda en sıkı çalışmalardan biridir. Prostat kanseri olmayan ancak BRCA1/2 genetik mutasyonu olan 40-69 yaş arası erkeklerde PSA ile yapılan aktif prostat kanseri taramasını konu etmektedir. PSA değeri >3,0 ng/dl olan hastalara prostat biyopsisi önerilmektedir. Üç yıllık çalışmanın sonunda özellikle BRCA2 mutasyonu olan erkeklerin daha yüksek prostat kanseri insidansına sahip oldukları, hastalığa daha erken yakalandıkları ve taşıyıcı olmayanlara göre daha fazla klinik anlamlı prostat kanserine sahip oldukları gösterilmiştir. BRCA1 gen mutasyonu için ise aynı etki gösterilememiştir (7).

Prostat kanseri için anlatılan risk faktörleri dışında birçok faktör de etkilidir. Çevresel faktörler, metabolik sendrom diyabet, kolesterol, obezite ve diyet faktörleri de incelenmektedir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Prostat kanseri ve diğer risk faktörleri

Alkol	Yüksek alkol alımı ve alkol kullanımının hiç olmaması prostat kanseri ve prostak kanserine bağlı mortalite için risk faktörüdür. Meta-analizde alkol ile prostat kanseri arasında doz bağımlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.
Diyet	Yüksek miktarda günlük protein alımı ile prostat kanseri riski arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Kızarmış yiyecekler ile postat kanseri arasında ise bir ilişki olabilir.
Domates (likopen/Karoten)	Meta-Analizlerde domates tüketiminin ve likopenin portat kanseri üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Ancak buna rağmen yapılan randomize kontrollü çalışmalarda Likopen ile placebo arasında prostat kanseri riski açısından bir farka rastlanmamıştır.
Et	Meta_Analizde Kurmu et ve işlenmiş et ile prostat kanseri arasında bir ilişki saplanmamıştır.
Fitoöstrojenler	Meta analizde Fitostrojen alımı azalmış Prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir.
Soya	Soya kullanımı azalmış prostat kanseri ile ilişkili iken aynı zamanda ratmış ileri evre prostat kanseri ile de ilişkili bulunmuştur.
Vitamin D	Vitamin D yetersiz kullanımı ve aşırı kullanımı artmış Prostat kensire ve yüksek gradeli prostat kanseri riski ile ilişkilidir.
Vitamin E/Selenyum	Vitamin E ve selenyumun takviyesinin prostat kanseri insidansı üzerine etkisi bulunamamıştır.

2.3 TARAMA

Popölasyon taraması, asemptomatik erkeklerin sistematik bir biçimde değerlendirilmesi ve test edilmesi anlamına gelmektedir. Günümüzde prostat kanseri için rutin bir tarama programı uygulanmamaktadır. Ancak prostat kanseri konusunda en tartışmalı konulardan bir tanesi tarama konusudur.

Taramanın amacı prostat kanserinde mortalitenin azaltılması ve tanı konulanların da yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Prostat kanserine bağlı mortalite Batı medeniyetlerinde azalmış olsa da prostat kanseri mortalitesi ülkeden ülkeye değişiklik göstermeye devam etmektedir.

Günümüze kadar yapılmış en agresif tarama çalışması Amerika Birleşik Devletlerinde gerçekleştirilmiştir. Bu tarama programı esnasında mortalitenin azaldığı gösterilmiştir ancak 2012 yılında Amerika Koruyucu Uygulamalar Daire Başkanlığı (USPSTF) tarafından yayınlanan kılavuzda prostat kanseri taramasına gerek olmadığı belirtilmiştir. Bu öneri sonrasında ise Amerikan Üroloji Kılavuzu 2013 yılında PSA taramasının artık önerilmediğini belirtmiştir. Amerika'da 2013 yılından sonra prostat kanserinin PSA ile taraması kısıtlanmıştır. Bu durum PSA'nın erken tanı için kullanılmasının azalmasına sebep olmuştur.

PSA'nın keşfedildiği 20 yıl öncesinden bu yana prostat kanserine bağlı mortalite azalırken prostat kanseri insidansı yükselmektedir. Öneriler ile taramanın geri planda bırakıldığı 2012 yılından sonra ise ileri evre prostat kanseri ve prostat kanserine bağlı mortalite oranlarının arttığı görülmüştür. Buna ek olarak PSA testi kullanım sıklığının azalması daha ileri evre prostat kanseri ile ilişkili bulunmuştur.

USPSTF bu gelişmeler üzerine 2017 yılında prostat kanseri tarama önerisini değiştirmiştir. Yeni öneriye göre 55-69 yaş arası erkeklerde kar ve zarar hastaya anlatılarak PSA ile prostat kanseri taraması yapılabileceği ve bunun ufak bir sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir. Bu sebeple yine aynı kılavuzda daha önceden "Grade D" olan tarama önerisi "Grade C" olarak değiştirilmiştir. Grade D önerisi 70 yaş üzeri kişiler için ise sabit kalmıştır.

Cochrane veri tabanında yayınlanan ve güncellenen derlemeye göre prostat kanseri tarama verileri şu şekilde özetlenebilir: (8)

- Tarama artmış prostat kanseri tanısı ile ilişkilidir. (RR:1,3 %95)
- Tarama ile daha fazla lokalize prostat kanseri tanısı, daha az ileri evre prostat kanseri tanısı konmaktadır.
- Yapılan, örneklem büyüklüğü toplamda 341,000 erkek olan 5 randomize kontrollü çalışmada prostat kanseri sağkalım avantajı saptanamamıştır.
- Toplamda 4 Randomize-kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre total sağkalım avantajı sağlanamamıştır.

Avrupa Prostat Kanseri Tarama çalışması 2013 yılından bu yana devam etmektedir. Takip süresi arttıkça prostat kanserine ait mortalite oranlarında düşüş yaşanmasa da tedavi edilmesi gereken insanları bulmak için taranması gereken toplam kişi sayısı zamanla düşmektedir. Bugünün verilerine göre bu sayı meme kanserinin de altına gerilemiştir (2) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: ERPSC takip datası

Takip Yılı	Tarama Yapılması Gereken Kişi Sayısı	Tedavi İhtiyacı Olan Kişi Sayısı
9	1,410	48
11	979	35
13	781	27
16	570	18

Önemli olan prostat kanseri tanısı konulduktan sonra hangi hastalara tedavi verileceği hangi hastalara ise izlem yapılacağıın bilinmesidir.

Prostat kanseri açısından yüksek riskli grup;

1- 50 yaş üzeri

2- 45 yaş üzeri ancak ailesinde prostat kanseri hikayesi olan ya da Afrika kökenli

Ek olarak 40 yaşında herhangi bir sebeple bakılmış PSA >1 ng/ml ve 60 yaşında PSA>2 ng/ml saptanması metastaz ve prostat kanserine bağlı ölüm için risk faktörüdür. Avrupa Üroloji Kılavuzunun konu ile ilgili önerileri Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3: Avrupa üroloji klavuzu önerileri

Öneri	Kanıt Düzeyi
Hiçkimseye potansiyel risk ve faydaları anlatmadan PSA testi yapılmamalıdır.	3
En az 10-15 yıl yaşam beklentisi olan kişilerde kişiselleştirilmiş erken tanı stratejisi kullanılabilir.	3
50 yaş üzeri 45 yaş üzeri ancak ailesinde prostat kanseri hikayesi olan ya da Afrika kökenli BRCA2 mutasyonu olan >40 yaş üstü erkeklerde PSA testini öner.	2b
40 yaşında PSA >1 ng/ml 60 yaşında PSA>2 ng/ml olan hastalara 2 yıl aralıklı düzenli takip önerilmelidir. Eğer belirtilen seviyelerin altında PSA değerleri saptanmışsa takip 8 yıl sonraya ertelenmelidir.	3
15 yıldan az yaşam beklentisi olan erkeklerde prostat kanseri erken tanıma yöntemleri kullanılmamalıdır.	3

Sonuç olarak prostat kanseri taraması 10-15 yıl ömrü olan ve prostat kanseri açısından risk taşıyan hastalara uygulanmaktadır. Tanı koymak için parmakla rektal muayene ve PSA birlikte kullanılmaktadır. Prostat kanseri hastalarının %18'i PSA'dan bağımsız sadece parmakla rektal muayene ile tanı alabilmektedir. PSA seviyesi <2 ng/ml altında olan hastalarda parmakla rektal muayenenin pozitif Kestirim değeri %5-30'dur. Anormal rektal tuşe yüksek riskli prostat kanseri ile ilişkilidir ve biyopsi endikasyonudur (2). PSA düzeyleri 4 ng/ml altında olan hastalarda olası prostat kanseri riski ve yüksek riskli prostat kanseri olasılıkları Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4: Düşük PSA değerleri ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki

0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.0	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

2.3.1. PSA ile ilgili kavramlar

PSA Dansitesi: Ng/ml cinsinden tPSA (Total PSA) sayısal değerinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölümü ile saptanmaktadır. Elde edilen dansite sayısal değer olarak ne kadar büyükse yüksek riskli prostat kanseri riski o oranda artmaktadır.

PSA velositesi: PSA'nın yıllık artış miktarının ng/ml cinsinden değeridir.

PSA doubling (ikilenme) zamanı: PSA'nın ikiye katlandığı süreyi ifade etmektedir.

PSA ikilenme zamanı ya da velosite tek başına PSA'nın sağladığı faydadan daha fazla bir yarar sağlamasa da takipte de kullanılabilen terimlerdir.

2.3.2. Prostat Kanseri Kullarılan Görüntüleme Yöntemleri

2.3.2.1. Transuretral Ultrason ve Ultrason Bazlı Teknolojiler

Transrektal Ultrasonografi (TRUS) Prostat kanseri tanısı koymak için güvenilir bir yöntem değildir. TRUS biyopsi esnasında hipoekoik alanlardan biyopsi alınması da prostat kanseri tanısını koymak konusunda kolaylık sağlamamaktadır. Geleneksel ultrasonografi dışında sonoelastografi, kontrastlı ultrason ve yüksek-çözünürlüklü ultrason umut vadecici gelişmeler olsa da standardize metodlar olmadığı için yaygın kullanıma henüz geçmemiştir (2).

2.3.2.2. Multiparametrik Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme

Mp-MRI, prostat kanseri tanısında kullanılan duyarlılık ve özgüllüksi yüksek bir görüntülemedir. ISUP derecelendirmesi 2 ve üzerinde olan kanserleri yüksek duyarlılık ve özgüllük ile lokalizasyonu ile birlikte tahmin edebilmektedir. Cochrane metaanalizinde yapılan incelemede Mp-MRI ve template biyopsiler karşılaştırılmıştır. Mp-MRI bu incelemede 0,91

duyarlılık ve 0,37 özgüllük ile ISUP grade 2 tümörleri tanıyabilmiştir. ISUP grade 3 ve üzeri tümörlerde ise duyarlılık 0,95 özgüllük ise 0,35'e ulaşmaktadır. ISUP grade 1 tümörleri ise 0,7 oranında duyarlılık ve 0,27 özgüllük ile gösterebilmektedir. Klinik anlamlı prostat kanserini klinik anlamsız prostat kanserinden daha fazla yakalayabilmesi onu klinik anlamlı prostat kanserini tanımak konusunda öne geçirmektedir. Bu derlemede kullanılan template biyopsi en az 20 kor alınan biyopsilerde oluşmaktadır ve standart olarak uygulanan sistematik biyopsiden farklıdır. Alınan biyopsilerin lokasyonu önceden bilinmektedir. Sistematik biyopside ise alınan bölgeler tahmin edilebilmektedir. Bu sebeple Mp-MRI'nın lokasyon belirlemedeki başarısı da kullanılmak amacıyla sistematik biyopsi ile MR yardımcı biyopsi birleştirilerek MR yardımcı hedefe yönelik biyopsi uygulamaları ortaya çıkmıştır (2).

Belirtilen MR yardımcı prostat biyopsilerinin sistematik biyopsilere olan üstünlüğünün araştırıldığı 25 çalışmalık analizde MR hedefli biyopsilerin sistematik biyopsilerden daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir.

Prostat kanserindeki en büyük sorun klinik önemli prostat kanseri olmayan hastalara biyopsi ya da definitif tedavi uygulanmasıdır. Yapılacak görüntüleme yöntemleri ya da uygulanacak testlerin klinik anlamlı prostat kanserini göstermesi ve klinisyene karar vermede yardımcı olması beklenmektedir. Bu amaçla MR elimizdeki en etkin metotlardan biri olarak durmaktadır.

İngiltere'de PRECISION araştırma grubu tarafından yapılan çalışmada prostat kanseri şüphesi ile takip edilen toplamda 500 hasta randomize edilerek standart biyopsi ve Mp-MRI gruplarına ayrılmıştır. Çalışmada PSA aralıkları 5,14-9,35 aralığında değişen ve sistematik biyopsiye uygun olan hastaların 252'sine prostat MR çekilmiş biyopsi kararı MR sonuçlarına göre verilmiştir. Sistematik biyopsi grubuna alınan 248 hastaya ise MR çekilmeden direk olarak sistematik biyopsi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda Mp-MRI çekilerek biyopsi kararı verilmiş ve Mp-MRI yardımıyla biyopsi yapılan hasta grubunda klinik önemli prostat kanseri oranı %38 iken sistematik biyopsi grubunda bu oran %26 olarak raporlanmıştır (P=0,005). Klinik önemli olmayan prostat kanseri tanısı ise sistematik biyopsi grubunda MR grubuna göre %13 daha fazla konulmuştur.

PRECISION çalışması EAU kılavuzlarındaki Mp-MRI bakış açısını değiştirmiştir (9).

Yeni kılavuza göre Mp-MRI prostat biyopsisi öncesinde çekilmeli ve karar MR yardımı ile verilmelidir. Eğer MR'a erişim yoksa prostat biyopsisi kararı verilebilmektedir. MR sonucunda prostat kanseri şüphesi durumunda sistematik biyopsiye ek olarak hedefe yönelik biyopsi alınmalıdır. Eğer görüntüleme sonucunda prostat kanseri şüphesi yoksa biyopsi geciktirilebilir. Yapılan çalışmalara ve kılavuzlara göre PI-RADS 3 ve üzeri lezyonlar prostat kanseri açısından şüphelidir. PI-RADS 2 ve altındaki lezyonlar ise takip için uygundur (2).

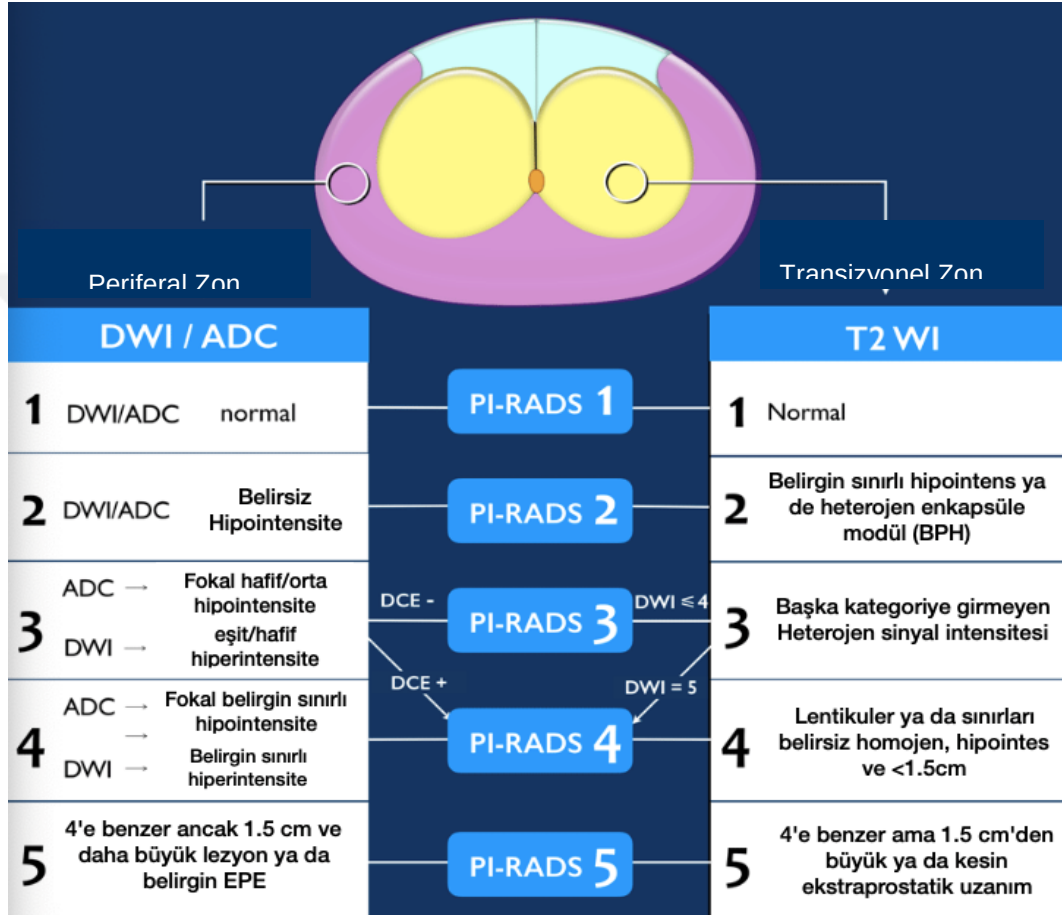
2.3.2.3. PI-RADS Sınıflaması

Kılavuz önerileri ile birlikte prostat kanseri tanısı için MR kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. İngiltere'de prostat kanseri tanısı için biyopsi öncesi MR kullanımı oranı 2016 yılında %55 iken bu oran 2018 yılında %80'e ulaşmıştır (10). Yüksek insidanslı bir hastalık olması sebebiyle Mp-MRI raporlamasının da belli kurallar çerçevesinde standardize edilmesi gerekmektedir. Uygulanan bu standardizasyon ile Mp-MRI sadece üçüncü basamak hastanelerde kullanılmak yerine ülkenin ve dünyanın her yerinde kullanılabilir hale gelmektedir. Klinisyenlerin ortak dili konuşmasını sağlayan standardizasyon ise PI-RADS sistemidir: Prostate Imaging-Reporting and Data System. PI-RADS ilk olarak 2012 yılında yayınlanmıştır ve sonrasında versiyonları güncellenerek son hali olan PI-RADS 2,1 versiyonu 2019 yılında sunulmuştur (11).

PI-RADS ile birlikte prostata yönelik yapılan MR'lar; çekim kalitesi, uygulanan yöntemler, çekilen fazlar açısından standardize edilmiş ve filmi raporlayan radyologların eldeki bulguları yayınlanan kılavuza göre tanımlaması sağlanmıştır.

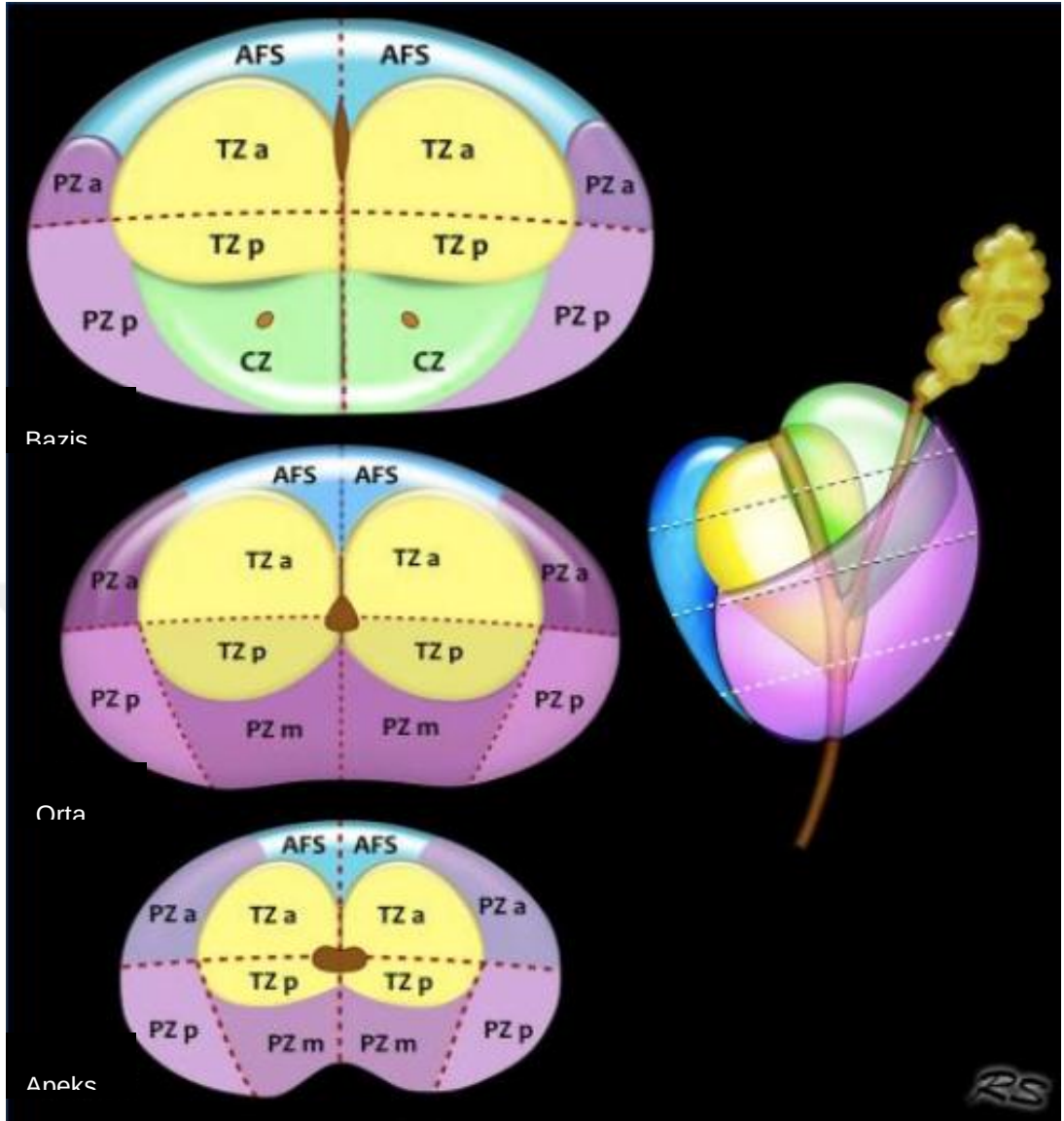
PI-RADS yöntemi (Resim 2.1) memede kullanılan BI-RADS gibi bir skorlamadır. 1 ile 5 arası değerler almaktadır ve prostat kanseri tanısında 1 den 5 e doğru artan şüphe ile klinisyeni uyarmaktadır. PI-RADS skorlaması sadece Mp-MRI sonrasına verilebilmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda biparametrik prostat MR'lar kullanılarak kontrast kullanmadan yapılan görüntülemelerde de PI-RADS kullanımının etkisi araştırılmaktadır. Multiparametrik prostat MR: T2 ağırlıklı görüntüleme,

Difüzyon ve dinamik fazların toplamıdır. PIRADS 1 ve 2 prostat kanseri açısından düşük riskli hastaları ifade etmektedir. PI-RADS 3 ve sonrası için ise prostat kanseri riski mevcuttur denebilmektedir. PI-RADS 3 yapılan çalışmalarda %14,6 oranında klinik önemli prostat kanseri ile ilişkilidir. PI-RADS 4 ve 5 için ise bu oran sırasıyla %43 ve %67 olarak raporlanmaktadır (12).



Resim 2.1: PI-RADS sınıflaması v.2,0

PI-RADS sınıflaması lezyonun boyutuna, şekline ve kontrastlanma özelliklerine göre yapılmaktadır. Sınıflamanın aynı zamanda tüm radyologlar ve klinisyenlerle ortak dili konuşmak amacıyla oluşturduğu bir haritalama yöntemi de mevcuttur (Resim 2.2).



Resim 2.2: PI-RADS haritası

2.3.2.4. PSMA PET BT

PSMA PET-BT son zamanlarda artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. PSMA prostata oldukça spesifik olması sebebiyle önemlidir. Ancak prostat dışı bazı malignitelerde de rastlanabilmektedir. Sarkoidoz ve bazı kemik hastalıkları da PSMA ekspresyonu yapabilmektedir.

PSMA bir hücre yüzey proteinidir ve özellikle prostat kanseri hücrelerinde önemli ölçüde artar. PSMA böbrek, proksimal ince barsak ve tükürük bezlerinde de bulunmaktadır. PSMA bir transmembran proteinidir ve önemli bir bölümü hücre dışarısındadır. FOLH1 geni tarafından kodlanmaktadır ve glutamate carboxypeptidase II (GCPII), N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate peptidase I (NAALADase I) ya da N-acetyl-aspartyl-glutamate (NAAG)

peptidase isimleri ile de bilinmektedir. Prostat kanseri tanısı ve tedavisinde olduğu gibi beyinde de pekçok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılması için çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan araştırmada prostat kanserinde epitel hücrelerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiş ve benign prostat hastalıklarında ekspresyonun malign hastalıklar kadar artmadığı gösterilmiştir (13).

PSMA ekspresyonu androjenler tarafından negatif regüle edilmektedir. Prostat kanserinde PSMA ekspresyonu Gleason skoru ve hastalık progresyonu ile koreledir. PSMA ekspresyonunu metastaz ve anjiogenez üzerindeki rolü de araştırılmaktadır (13).

PSMA PET BT bahsedilen PSMA proteinine bağlanabilen radyonüklid yardımıyla yapılan görüntüleme yöntemidir. Uzun yarılanma ömrü sebebiyle radyasyon dozu standart PET-BT'den biraz daha yüksektir (4). Ancak yüksek duyarlılık ve özgüllük sonuçları mevcuttur. Literatürde yer alan 5 çalışmanın duyarlılık-özellik tablosu aşağıdaki gibidir (2) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: PSMA PET-BT'nin prostat kanseri evrelemesinde duyarlılık ve özellik

Çalışma	Duyarlılık	Özellik	PPD	NPD
Budaus ve ark.	%33	%100	%100	%69
Herlemann ve ark.	%84	%82	%84	%82
Van Leeuwen ve ark.	%58	%100	%94	%98
Maurer ve ark.	%74	%99	%95	%94
Rahber ve ark.	%92	%92	%96	%85

2.3.3. Prostat Kanseri Patolojik Bulgular ve Prostat Kanseri Evreleri

Prostat kanseri evrelemesinde klinik ve patolojik evreleme kullanılmaktadır. Tedavi öncesinde görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar yöntemleri ile tahmin edilen evreye klinik evrelendirme, tedavi sonrasında patoloji ile yapılan evrelemeye ise patolojik evrelendirme ismi verilir. Patolojik evrelendirme hastalığın son durumu ile ilgili en net bilgiyi vermektedir ve altın standart metot olarak klinik evrelendirmeden daha etkilidir (14). Biyokimyasal rekürrens ve hastalığa bağlı hayatta kalma süreleri de patolojik evre ile yakından ilişkilidir. En önemli patolojik prognoz kriterleri

ise tümör evresi, cerrahi sınır, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu ve pelvik lenf nodu invazyonudur (15).

Prostat kanserinde de diğer kanserlerde olduğu gibi Tümör (T), Lenf nodu (N) ve Metastaz (M) sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama ilk olarak 1975 yılında Amerikan Kanser Komitesi tarafından tanımlanmış ve kullanılmaya başlanmıştır. (AJCC) (Tablo 2.6).

Tablo 2.6: Prostat kanseri TNM sınıflaması

Primer Tümör (T)
TX Primer tümör değerlendirilemiyor T0 Tümöre ait hiçbir bulgu yok T1 Palpasyon yada görüntüleme yöntemleriyle klinik olarak saptanamayan tümör T1a İnsidental olarak saptanan ve rezeke edilen dokunun %5'den daha az miktarında tümör mevcut T1b İnsidental olarak saptanan ve rezeke edilen dokunun %5'den daha fazla miktarında tümör mevcut T1c İğne biyopsisinde tespit edilen tümör (PSA yüksekliği nedeni ile) T2 Prostata sınırlı tümör T2a Yalnızca tek lobta ve tek lobun yarısından daha azında saptanan tümör T2b Yalnızca tek lobta ve tek lobun yarısından daha fazlasında saptanan tümör T2c Her iki lobta saptanan tümör T3 Prostat kapsülünü aşan tümör T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı), mikroskopik mesane boynu invazyonudakil T3b Seminal vezikül tutulumu olan tümör T4 Fikse bir tümör veya seminal vezikül dışındaki bölgesel organlara yayılmış olan tümör (eksternal sfinkter,rektum,levator kaslar,pelvik duvar)
Bölgesel Lenf Nodülleri (N)
Nx Bölgesel lenf nodüllerinin değerlendirilmediği olgular N0 Bölgesel lenf nodülü metastazı bulunmayan olgular N1 Bölgesel lenf nodül veya nodüllerine metastazı bulunan olgular
Uzak Metastaz (M)
Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz var M1a Bölgesel olmayan lenf nodüllerine uzak metastaz var M1b Kemik metastazı mevcut M1c Diğer organlara metastaz mevcut

Prostat kanseri heterojen bir kanser türüdür. Prostat kanserlerinin %95'i gland ve ductuslardan gelişen adenokanser şeklindedir. Bu tümörler prostat içerisinde multifokal yerleşim gösterir ve %75 oranında periferik zon yerleşimlidir. Adenokanserlerin büyük çoğunluğu asiner kaynaklıdır ve yaklaşık %1'i daha kötü prognozlu olan duktal, musinöz, yüzük hücreli ya da küçük hücreli kanserlerdir. Lenfoma, Sarkom, prostatik üretra üroteliyal karsinom gibi farklı orjinli tümörler ise prostat kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır. Prostat kanserine başka tümörlerin metastazı da nadirdir ancak mümkündür. Metastaz çoğunlukla çevre dokulara gelen metastazların prostatı invaze etmesi şeklinde görülmektedir.

Prostat kanseri TNM evrelemesi dışında prostat kanserinin agresifliğini gösteren ve prognoz göstergesi olarak da kullanılan Gleason skorlama sistemi kullanılmaktadır. Gleason skorlaması ilk olarak 1966 ve 1974 yıllarında tanıtılmış ve kullanıma girmiştir (16). Sistem prostat hücrelerinin histolojik olarak normal hücrelerden farklarına göre 1 den 5 e kadar numaralandırılmasıdır. En çok görülen patern ve ikinci en sık görülen patern birlikte numaralandırılarak sayılar toplanmakta ve Gleason skoru örn: 4+4=8 şeklinde rapor edilmektedir. Son 40 yıldır uygulanmakta olan bu sistem birden çok kez modifiye edilmiştir. Artık günümüzde Gleason patern 1 ve 2 rapor edilmemektedir. Bu paternlerin dışında Gleason skor toplamı 5 olan histolojik patern de günümüzde rapor edilmemektedir. Sistem yapıldığı günden bu yana 2005 ve 2014 yıllarında değiştirilmiştir.



Resim 2.3: Gleason skorlaması - mikroskopi

Gleason skorum sistemi 40 yıldır prostat kanseri prognozuna göre histolojik belirtilerin (Resim 2.3) düzenlenmesi ile elde edilmiştir (17). Prognozu kötü olan tümörler daha yüksek gleason skorlaması ile ilişkilidir. Ancak Gleason skorum sisteminde kullanılan toplama işlemi özellikle Gleason 3+4=7 ve Gleason 4+3=7 tümörler için prognoz açısından farklılıklar göstermektedir. Bu sebeple 2014 yılında Gleason skorum sistemini temel alan ISUP grade sistemi kullanıma geçirilmiş ve Avrupa Üroloji Kılavuzu tarafından da kullanımı önerilmiştir (18).

Tablo 2.7: ISUP skorum sistemi

Gleason Skoru	ISUP Skoru
6	1
3-4=7	2
3-4=7	3
8	4
9-10	5

ISUP, International Society of Urological Pathology

2.4 PROSTAT KANSERİNDE LOKAL TEDAVİ MODELİLERİ

Prostat kanserinde tedavi risk sınıflamasına göre gerçekleştirilmektedir. Birden fazla tedavi alternatifi hastanın beklenen yaşam süresi ve prostat kanserinin evresine göre hastaya sunulmakta ve tedavi planı belirlenmektedir.

2.4.1. Geciktirilmiş Tedavi (Aktif İzlem/Bekle Gör)

Prostat kanseri hastalarında tedavi kararında en önemli etken hastanın beklenen yaşam süresidir. Lokalize prostat kanserinde 10 yıllık yaşam beklentisi olan hastaların tedavisi önerilirken, 10 yıldan az yaşam beklentisi olan hastalarda farklı tedavi modaliteleri kullanılmaktadır. Literatürde tedavi edilmemiş ve 25 yıl boyunca takip edilmiş hastaların dataları bulunmaktadır. Bu verilere göre hastaların kansere bağlı hayatta kalma oranı %82-87 iken bu oran T1/2 ve ISUP grade 2 ve altı için %80-95'tir. Yapılan ve literatürde yer alan üç çalışmaya göre hastalık spesifik 15 yıllık sağkalım oranları %80,%79 ve %58 olarak belirtilmiştir ve iki çalışmada 20 yıllık kanser spesifik sağkalım oranları %57 ve %32 olarak raporlanmıştır (19-21). Düşük kansere bağlı ölüm oranları sebebiyle özellikle 65-75 yaş aralığındaki düşük riskli prostat kanseri hastalarının takibi etkin bir tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir (22).

Prostat kanserinde tedavi belirlenmesinde kullanılan risk sınıflaması oldukça önemlidir. Risk sınıflamasında kullanılan sınıflandırma D'Amico risk sınıflamasıdır (23). Avrupa Üroloji Derneği D'amico risk sınıflandırmasını baz alarak ona benzer bir sınıflandırmayı kullanmaktadır (2). Sınıflandırmaya 2017 yılından itibaren lokal ileri evre hastalık eklenmiş ve yüksek risk grubuna dahil edilmiştir. D'amico risk sınıflandırması prostat kanserli bireylerin tedavi sonrası biyokimyasal rekürrens süreleri ve durumlarına göre oluşturulmuştur (Tablo 2.8).

Tablo 2.8: EAU prostat kanseri risk sınıflandırması

Tanımlama			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA<10 ng/ml ve Gleason skoru<7 (ISUP derece 1) ve cT1-T2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 (ISUP derece 2/3) veya cT2b	PSA<20 ng/ml veya Gleason skoru<7 (ISUP derece 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA ve Gleason skoru, cT2-4 veya cN+, Herhangi bir ISUP derecesi
Lokalize			Lokal ileri evre

Prostat kanserinde ertelenmiş tedavi modaliteleri kullanılabilmektedir. Bu modalitelere aktif izlem ve bekle gör tedavileri denmektedir. Aktif izlem genellikle düşük riskli prostat kanseri hastalarında, aşırı tedaviyi engellemek amacıyla hastanın yakından takip edilmesidir. Akılda her zaman hastanın bir gün tedaviye ihtiyaç duyabileceği bulundurulmaktadır. Aktif izlem 10-15 yıllık yaşam beklentisi olan hastalarda kullanılmaktadır. Bekle gör tedavisi ise 10-15 yıldan az yaşam beklentisi olan hastalarda kullanılabilen bir yöntemdir. Hastaya definitif bir prostat kanseri tedavi uygulanmayacağına karar verilmekte ve palyatif, semptomatik tedavilerle süreç takip altına alınmaktadır. Bekle gör ve radikal prostatektomi sonuçları 15 yıllık dönem için incelendiğinde bekle gör grubunda kanser spesifik mortalite oranı %20,7 iken radikal prostatektomi grubunda bu oran %14,6 olarak görülmüştür ($p=0,010$) (24). Konusu geçen çalışmada dahil edilen 695 hastanın 447 si ölmüştür ve bu hastaların 200'ü radikal prostatektomi grubunda yer almakta iken 227'si bekle gör grubunda yer almaktadır. Kanser spesifik ölüm oranı radikal prostatektomi grubunda %17,7 iken bekle gör grubunda %28,7'dir ($p=0,001$). Çalışmada düşük riskli ve yüksek riskli prostat kanseri için bekle gör tedavisi ve radikal prostatektomi arasında kansere bağlı ölüm oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmazken orta riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi olan hastaların bekle gör tedavisindeki hastalara göre daha düşük kanser spesifik ölüm oranları mevcuttur ($p=0,001$).

2.4.2. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi ise prostat kanserinde definitif tedavi modalitesidir. Açık, laparoskopik ya da robot yardımlı olarak uygulanabilmektedir.

Radikal prostatektominin avantajı pelvik organ fonksiyonlarına zarar vermeden kanserin tamamıyla ortadan kaldırılmalıdır (2). Yöntemde prostat ve onu saran kapsül, seminal veziküller alınarak mesane ve uretra anastomozunun tekrar oluşturulması gerekmektedir. Radikal prostatektomi yapılmış bireyler ile yapılan geniş çaplı çalışmalar Tablo 2.9'da özetlenmiştir.

Tablo 2.9: Radikal prostatektomi sonrası kanser spesifik sağkalım verileri

Çalışma	Kısaltma	Popülasyon	Tedavi Yılı	Median Takip	Risk Kategorisi	CSS
Bill-Axelsson 2018	SPCG-4	PSA öncesi	1989-1999	283	Düşük-Orta	%80.4
Wilt 2017	PIVOT	PSA ilk yılları	1994-2002	152	Düşük-Orta	%95.9 %91.5
Hamdy 2016	ProtecT	Tarama	1999-2009	120	Düşük-Orta	%99

2.4.3. Radyoterapi

Radyoterapi ile radikal prostatektomi karşılaştırılması yapılan ProtecT çalışmasında 10 yıllık takip sonuçları açısından her iki yöntemin onkolojik sonuçlar açısından benzer olduğu gösterilmiştir (25). Yoğunlaştırılmış radyoterapi prostat kanseri için altın standart radyoterapi yöntemi olarak kabul edilmektedir (2). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda dozun 74-80 Gy düzeyine kadar yükseltilmesinin 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım için önemli olduğu belirtilmektedir. Orta ve yüksek riskli prostat kanserinde total sağkalım avantajı belirgin iken düşük riskli prostat kanserinde aynı avantaj gösterilememiştir. Radyoterapi için önerilen minimum doz 74 Gy olarak kabul edilmektedir. Radyoterapi ile birlikte hormonoterapi kullanımı önerilmektedir. Hormonoterapinin radyoterapiye eklenmesi nüks açısından tek başına radyoterapiden daha üstündür. Orta riskli hastalarda radyoterapi ile birlikte 6 ay hormonoterapi kullanımı önerilirken yüksek riskli hastalıkta bu sürenin 3 yıla kadar uzatılması önerilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji birimi kayıtlarında yer alan hasta dataları kullanılmıştır. Çalışmaya 2020-2017 yılları arasında prostat kanseri sebebiyle radikal prostatektomi olmuş olan ve operasyon öncesinde PSMA PET BT ve Mp-MRI çekilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Yapılan araştırma için etik kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 30,04,2020 tarihinde 2020/0222 karar numarası ile alınmıştır.

3.1 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastalarda prostat kanseri tanısı TRUS-Bx ya da MRI ile hedefe yönelik prostat biyopsisi ile konulmuştur. Prostat biyopsisi sonrası PSMA PET BT ve Mp-MRI çekilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Komorbidite durumları, operasyon öncesi PSA'ları, ISUP grade grupları not edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Herhangi bir sebeple radikal prostatektomi öncesi belirlenen görüntüleme yöntemleri tamamlanmamış olan hastalar, kayıtlarda komorbidite, PSA ya da patoloji sonuçları eksik olan hastalar ve prostat dışı malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE RAPORLAMA

Yapılan çalışmada Mp-MRI çekilirken 1,5 Tesla teknolojisi kullanılmıştır. Ancak çekilen MR'lar tek merkezde çekilmemiştir. PSMA PET BT çekimleri

dört farklı onkoloji merkezi tarafından gerçekleştirilmiştir. Çekim dozları merkezler arası farklılıklar göstermektedir.

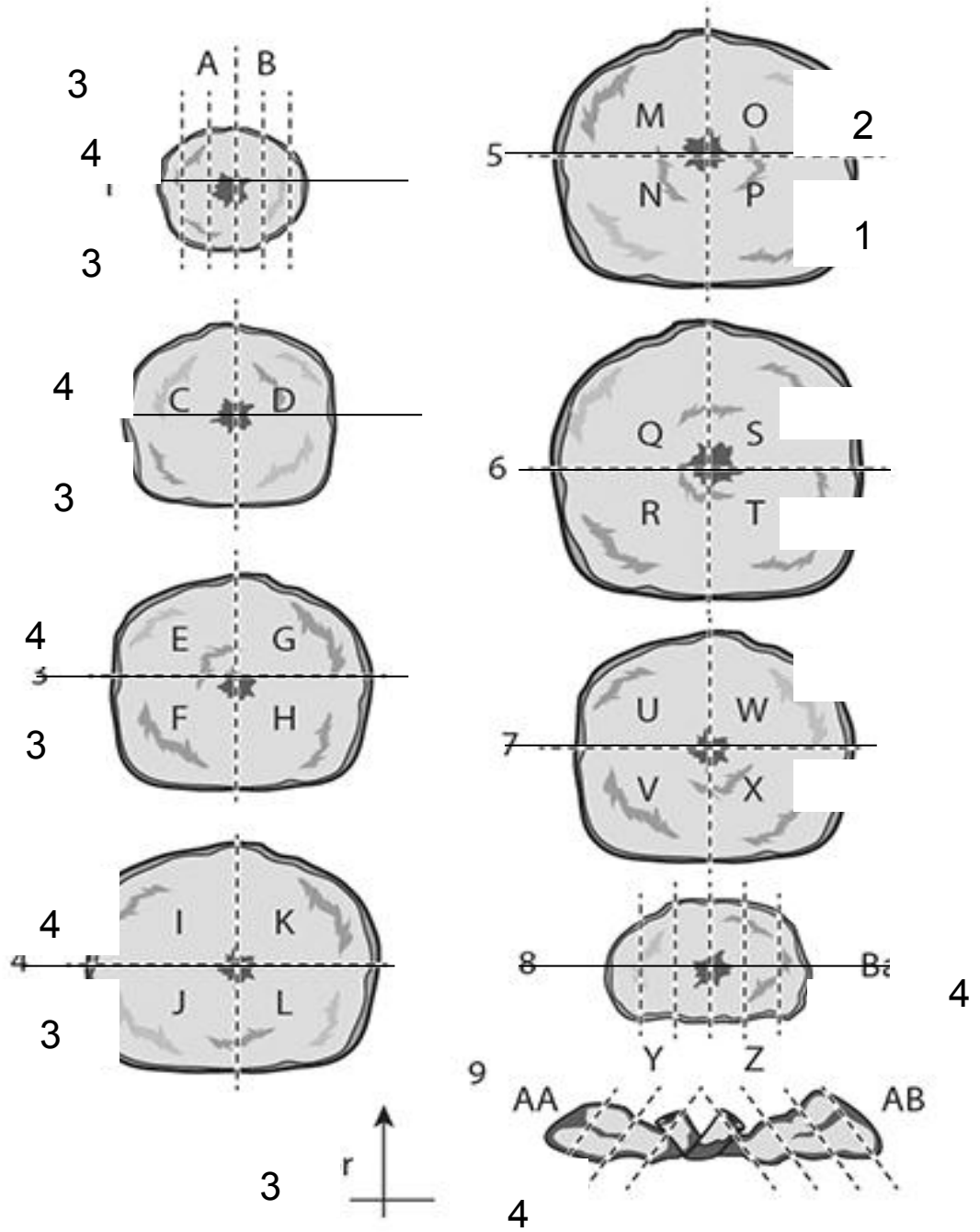
Mp-MRI'lar farklı merkezlerde çekilmesine rağmen hepsi Mp-MRI konusunda deneyimli bir radyolog tarafından raporlanmıştır. PSMA PET BT'ler de farklı merkezlerde çekilmesine rağmen tek bir nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Mp-MRI görüntülerinde her hasta için ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, mesane boynu invazyonu, patolojik lenf nodu varlığı, prostat volümleri, ADC ortalamaları, PI-RADS skorları ve en geniş çaplı tümör boyutları kayıt edilmiştir. Aynı zamanda prostat haritalama yöntemi ile her bölge incelenmiş ve harita üzerinde prostat tümörü lokasyonları belirlenmiştir.

PSMA PET-BT görüntülerinde her hasta için ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, mesane boynu invazyonu, patolojik lenf nodu varlığı, SUV maks değerleri, en geniş çaplı tümör boyutları kayıt edilmiştir. Aynı zamanda prostat haritalama yöntemi ile her bölge incelenmiş ve harita üzerinde prostat tümörü lokasyonları belirlenmiştir.

3.4 HARİTALAMA YÖNTEMİ

Prostat kanserinde birden fazla haritalama metodu kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan haritalama yöntemi The Royal College of Pathologists of Australasia tarafından önerilen haritalama yöntemidir. (26) Haritalama yönteminde apeks ve bazis bölümleri ayrı kesit ile gösterilmiştir ve orta kısmı ise birden fazla kesit ile prostat boyutuna göre ifade edilmektedir. Çalışmamızda orta bölümündeki kesitler ne sayıda olursa olsun tek kesit gibi incelenmiştir ve çalışmamızda prostat apeks,mid, bazis, anterior, posterior ve sağ, sol olmak üzere toplamda 12 sektöre ayrılmıştır. Bunların dışında seminal vezikül invazyonu, lenf nodu invazyonu, mesane boynu invazyonu ve ekstraprostatik yayılım ayrıca raporlanmıştır.



Resim 3.1: Kullanılan histopatolojik prostat haritalama şablonu

Resim 3.1’de görülen lokasyonlara ve numaralandırma sistemine göre görüntüleme yöntemlerinin ve patolojinin tümör lokasyonlarını harita üzerinde işaretlemesi istenmiştir. Üç branş da aynı harita şablonunu kullanmıştır ve yapılan haritalama sonrasında prostat patolojileri referans yöntem olarak kabul edilerek PSMA PET BT VE Mp-MRI ile tümörlerin lokasyon uyumlarına bakılmıştır. İncelemeler esnasında üç uzmanda

birbirinden habersiz değerlendirmelerini gerçekleştirmiştir. Sonuçlar toplanarak istatistiksel analizi yapılmıştır.

3.5 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Patoloji sonucu altın standart olarak kabul edilerek, Mp-MRI ve PSMA PET BT sonuçlarının patoloji sonuçları ile uyumunu sınamak amacıyla, tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC analizi kullanıldı. ROC eğrileri altında kalan alanın kıyaslanmasında DeLong metodu kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi (27). Tablo 3.1’de kullanılan korelasyon analizi ve korelasyon kuvveti sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Korelasyon analizi - sınıflama

r	Yorum
0,00 — 0,19	Çok zayıf
0,20 — 0,39	Zayıf
0,40 — 0,59	Orta
0,60 — 0,79	Güçlü
0,80 — 1,00	Çok güçlü

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastların yaşı ortalama 66,18±6,67 yıl olarak ve VKİ değerleri ise ortalama 27,92±3,12 kg/m² olarak raporlanmıştır. Ortalama Transrektal Ultrason (TRUS) prostat volümleri ortalama 48,47±19,4 cc ve . hastaların PSA dansitesi ortalama 0,5±0,79 ng/ml.cc bulunmuştur. Olguların preoperatif PSA değerleri ortalama 21,11±32,56 ng/ml'dir. Demografik veriler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik verileri

	Min-Mak	Ort±ss
Ağırlık (kg)	60-112	81,96±9,9
VKİ (kg/m²)	23,41-35,94	27,92±3,12
TRUS vol (cc)	12-99	48,47±19,4
PSA Dansitesi (ng/ml.cc)	0,07-4	0,5±0,79
Preoperatif PSA (ng/ml)	4,4-158	21,11±32,56
Patoloji Tümör Boyut (mm)	6-60	31,29±14,29
MR ADC mean	352-1229	671,32±242,23
MR Tümör Boyut (mm)	7-55	24,47±12,14
Index PSMA SUV maks	0-42,7	12,79±8,77
Peak PSMA SUV	0-31,08	7,97±6,03
PSMA Tümör Boyut (mm)	1-55	17,19±12,8
	n	%
TRUS bx ISUP		
1	4	8,3
2	12	25,0
3	13	27,1
4	13	27,1
5	6	12,5
Post-op ISUP		
2	12	24,5
3	15	30,6
4	10	20,4
5	12	24,5
Rektal Tuşe		
Negatif	22	44,9
Pozitif	27	55,1
Cerrahi Sınır		
Negatif	40	81,6
Pozitif	9	18,4
PI-RADS		
1-2	1	2,6
3	4	10,3
4	5	12,8
5	29	74,4

Olguların %8,3'ünün (n=4) TRUS bx ISUP değeri 1 iken, %25'inin (n=12) 2, %27,1'inin (n=13) 3, %27,1'inin (n=13) 4, %12,5'inin (n=6) ise 5 olduğu saptanmıştır. Olguların %24,5'inin (n=12) postop ISUP değeri 2 iken, %30,6'sının (n=15) 3, %20,4'ünün (n=10) 3, %24,5'inin (n=12) ise 5 olduğu saptanmıştır. Olguların %55,1'inde (n=27) Rektal Tuşe (RT) pozitif, %18,4'ünde (n=9) ise Cerrahi Sınır (CS) pozitifliği saptanmıştır. Olguların %10,3'ünün (n=4) 3, %12,8'inin (n=5) 4, %74,4'ünün (n=29) ise 5 olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.2: Patoloji, MR ve PSMA PET BT genel bilgiler

	Patoloji	MR	PSMA
	n (%)	n (%)	n (%)
LNI	5 (10,2)	6 (14)	14 (33,3)
SVI	14 (28,6)	16 (38,1)	13 (30,2)
EPE	32 (65,3)	19 (45,2)	8 (19)
Mesane boynu invazyonu	9 (18,4)	1 (2,4)	4 (9,5)
Total Lezyon Sayısı	362 (61,6)	174 (29,6)	175 (29,8)
Sağ	42 (85,7)	26 (65)	27 (55,1)
Sol	39 (79,6)	25 (62,5)	25 (51)
1, bölge	20 (40,8)	16 (40)	14 (28,6)
2, bölge	29 (59,2)	17 (42,5)	23 (46,9)
3, bölge	35 (71,4)	17 (42,5)	17 (34,7)
4, bölge	46 (93,9)	33 (82,5)	29 (59,2)
5, bölge	32 (65,3)	14 (35)	14 (28,6)
6, bölge	44 (89,8)	22 (55)	17 (34,7)

Patoloji sonucuna göre olguların %10,2'sinde (n=5), MR sonucuna göre %14'ünde (n=6), PSMA sonucuna göre ise %33,3'ünde (n=14) LNI varlığı saptanmıştır. Patoloji sonucuna göre olguların %28,6'sında (n=14), MR sonucuna göre %38,1'inde (n=16), PSMA sonucuna göre ise %30,2'sinde (n=13) SVI varlığı saptanmıştır. Patoloji sonucuna göre olguların %65,3'ünde (n=32), MR sonucuna göre %45,2'sinde (n=19), PSMA sonucuna göre ise %19'unda (n=8) EPE varlığı saptanmıştır. Patoloji sonucuna göre olguların %18,4'ünde (n=9), MR sonucuna göre %2,4'ünde (n=1), PSMA sonucuna göre ise %9,5'inde (n=4) mesane boynu invazyonu varlığı saptanmıştır. Totalde; 49 hastada prostat haritasında belirlenen 588 bölge için; patoloji sonucuna göre %61,6'sında (n=362), MR sonucuna göre %29,6'sında (n=174), PSMA sonucuna göre ise %29,8'inde (n=175) tümör varlığı saptanmıştır (Tablo 4.2).

Patoloji sonucuna göre olguların %85,7'sinde (n=42), MR sonucuna göre %65'inde (n=26), PSMA sonucuna göre ise %55,1'inde (n=27) sağ tarafta tümör varlığı saptanmıştır. Patoloji sonucuna göre olguların %79,6'sında (n=39), MR sonucuna göre %62,5'inde (n=25), PSMA sonucuna göre ise %51'inde (n=25) sol tarafta tümör varlığı saptanmıştır. Patolojiye göre hastaların %65,3'ünde (n=32), MR sonucuna göre %22,4'ünde (n=11) ve PSMA sonucuna göre %20,4'ünde (n=10) bilateral tümör saptanmıştır. Mp-MRI grubunda 8 hasta hemoraji sebebiyle analize dahil edilmemiştir. Mp-MRI'da 1 hastada ve PSMA PET BT grubunda 7 hastada tümör görülmemiştir.

Patoloji sonucuna göre olguların %40,8'inde (n=20), MR sonucuna göre %40'ında (n=16), PSMA sonucuna göre ise %28,6'sında (n=14) 1,bölgede tümör varlığı saptanmıştır. Patoloji sonucuna göre olguların %59,2'sinde (n=29), MR sonucuna göre %42,5'inde (n=17), PSMA sonucuna göre ise %46,9'unda (n=23) 2,bölgede tümör varlığı saptanmıştır. Patoloji sonucuna göre olguların %71,4'ünde (n=35), MR sonucuna göre %42,5'inde (n=17), PSMA sonucuna göre ise %34,7'sinde (n=17) 3,bölgede tümör varlığı saptanmıştır. Patoloji sonucuna göre olguların %93,9'unda (n=46), MR sonucuna göre %82,5'inde (n=33), PSMA sonucuna göre ise %59,2'sinde (n=29) 4,bölgede tümör varlığı saptanmıştır. Patoloji sonucuna göre olguların %65,3'ünde (n=32), MR sonucuna göre %35'inde (n=14), PSMA sonucuna göre ise %28,6'sında (n=14) 5,bölgede tümör varlığı saptanmıştır. Patoloji sonucuna göre olguların %89,8'inde (n=44), MR sonucuna göre %35'inde (n=22), PSMA sonucuna göre ise %34,7'sinde (n=17) 6,bölgede tümör varlığı saptanmıştır.

Tablo 4.3: Patolojiye göre MR sonuçlarının kıyaslanması

	Patoloji vs MR					
	AuROC (95% GA)	p	Duyarlılık (95% GA)	Özgüllük (95% GA)	PKD (95% GA)	NKD (95% GA)
LNI	0,647 (0,402, 0,892)	0,239	40 (5,3, 85,3)	89,5 (75,2, 97,1)	33,3 (10,8, 67,4)	91,9 (84,6, 95,9)
SVI	0,750 (0,585, 0,915)	0,003**	71,4 (41,9, 91,6)	78,6 (59,0, 91,7)	62,5 (43,2, 78,5)	84,6 (70,1, 92,8)
EPE	0,800 (0,663, 0,937)	<0,001**	66,7 (46,0, 83,5)	93,3 (68,1, 99,8)	94,7 (72,7, 99,2)	60,9 (47,3, 73,0)
MBI	0,514 (0,282, 0,747)	0,904	100 (59,0, 100,0)	0 (0,0, 10,0)	16,7 (16,7, 16,7)	0
Total	0,691 (0,647, 0,732)	<0,001**	49,5 (43,8, 55,2)	88,6 (82,8, 93,0)	89,1 (83,5, 93,3)	48,4 (42,6, 54,1)
R	0,842 (0,680, 0,999)	<0,001**	68,4 (51,3, 82,5)	100 (15,8, 100,0)	100	14,3 (9,5, 21,0)
L	0,760 (0,577, 0,943)	0,005**	74,2 (55,4, 88,1)	77,8 (40,0, 97,2)	92 (76,9, 97,5)	46,7 (30,5, 63,6)
1, bölge	0,729 (0,632, 0,826)	<0,001**	58,8 (40,7, 75,4)	86,9 (73,7, 95,1)	76,9 (60,0, 88,1)	74,1 (65,3, 81,3)
2, bölge	0,693 (0,605, 0,781)	<0,001**	47,9 (33,3, 62,8)	90,6 (75,0, 98,0)	88,5 (71,5, 95,9)	53,7 (46,4, 60,9)
3, bölge	0,712 (0,635, 0,789)	<0,001**	46,3 (32,6, 60,4)	96,1 (80,4, 99,9)	96,2 (78,2, 99,4)	46,3 (39,9, 52,8)
4, bölge	0,641 (0,504, 0,778)	0,044*	61,5 (48,6, 73,3)	66,7 (38,4, 88,2)	88,9 (79,2, 94,4)	28,6 (20,0, 39,1)
5, bölge	0,672 (0,590, 0,754)	<0,001**	40,8 (27,0, 55,8)	93,5 (78,6, 99,2)	90,9 (71,5, 97,6)	50 (43,8, 56,2)
6, bölge	0,655 (0,555, 0,756)	0,002**	42,9 (30,5, 56,0)	88,2 (63,6, 98,5)	93,1 (78,1, 98,1)	29,4 (24,0, 35,4)
R 1, bölge	0,699 (0,558, 0,841)	0,006**	52,9 (27,8, 77,0)	86,9 (66,4, 97,2)	75 (48,8, 90,4)	71,4 (59,6, 80,9)
R 2, bölge	0,653 (0,520, 0,787)	0,024*	44 (24,4, 65,1)	86,7 (59,5, 98,3)	84,6 (58,4, 95,6)	48,1 (38,4, 58,1)
R 3, bölge	0,673 (0,549, 0,797)	0,006**	42,9 (24,5, 62,8)	91,7 (61,5, 99,8)	92,3 (63,7, 98,8)	40,7 (32,3, 49,7)
R 4, bölge	0,681 (0,423, 0,939)	0,170	61,11 (43,5, 76,9)	75 (19,4, 99,4)	95,7 (79,8, 99,2)	17,6 (9,6, 30,1)
R 5, bölge	0,667 (0,549, 0,784)	0,005**	40 (21,1, 61,3)	93,3 (68,1, 99,8)	90,9 (58,6, 98,6)	48,3 (39,7, 56,9)
R 6, bölge	0,608 (0,425, 0,791)	0,248	38,2 (22,2, 56,4)	83,3 (35,9, 99,6)	92,9 (67,4, 98,8)	19,2 (13,2, 27,1)
L 1, bölge	0,758 (0,622, 0,895)	<0,001**	64,7 (38,3, 85,8)	86,9 (66,4, 97,2)	78,6 (54,7, 91,8)	76,9 (63,2, 86,6)
L 2, bölge	0,731 (0,612, 0,851)	<0,001**	52,2 (30,6, 73,2)	94,1 (71,3, 99,9)	92,3 (63,3, 98,8)	59,3 (48,3, 69,4)
L 3, bölge	0,750 (0,652, 0,848)	<0,001**	50 (29,9, 70,1)	100 (76,8, 100,0)	100	51,9 (42,3, 61,3)
L 4, bölge	0,629 (0,454, 0,803)	0,148	62,1 (42,3, 79,3)	63,6 (30,8, 89,1)	81,8 (66,2, 91,2)	38,9 (25,0, 54,8)
L 5, bölge	0,677 (0,559, 0,795)	0,003**	41,7 (22,1, 63,4)	93,8 (69,8, 99,8)	90,9 (58,6, 98,6)	51,7 (42,8, 60,6)
L 6, bölge	0,696 (0,567, 0,824)	0,003**	48,3 (29,4, 67,5)	90,9 (58,7, 99,8)	93,3 (67,5, 98,9)	40 (30,9, 49,8)

AuROC (%95 GA): ROC eğrisi altında kalan alan (%95 Güven Aralığı)

PKD: Pozitif Kestirim Değeri

NKD: Negatif Kestirim Değeri

*p<0,05

**p<0,01

Patoloji sonucu altın standart olarak kabul edildiğinde, MR sonuçlarının patoloji sonuçları ile uyumunu sınamak amacıyla ROC analizleri gerçekleştirilmiştir. (Tablo 4.3)

LNI varlığı ve MBI varlığını tahminde MR sonuçları için elde edilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). SVI varlığı için elde edilen alan 0,750 iken, duyarlılık 71,4, özgüllük 78,6, PKD 62,5, NKD ise 84,6 olarak hesaplanmıştır ($p=0,003$). EPE varlığı için elde edilen alan 0,800 iken, duyarlılık 66,7, özgüllük 93,3, PKD 94,7, NKD ise 60,9 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$).

Sağ taraf tümör varlığı için elde edilen alan 0,842 iken, duyarlılık 68,4, özgüllük 100, PKD 100, NKD ise 14,3 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Sol taraf tümör varlığı için elde edilen alan 0,760 iken, duyarlılık 74,2, özgüllük 77,8, PKD 92, NKD ise 46,7 olarak hesaplanmıştır ($p=0,005$).

Birinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,729 iken, duyarlılık 58,8, özgüllük 86,9, PKD 76,9, NKD ise 74,1 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). İkinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,693 iken, duyarlılık 47,9, özgüllük 90,6, PKD 88,5, NKD ise 53,7 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Üçüncü bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,712 iken, duyarlılık 46,3, özgüllük 96,1, PKD 96,2, NKD ise 46,3 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Dördüncü bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,641 iken, duyarlılık 61,5, özgüllük 66,7, PKD 88,9, NKD ise 28,6 olarak hesaplanmıştır ($p=0,044$). Beşinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,672 iken, duyarlılık 40,8, özgüllük 93,5, PKD 90,9, NKD ise 50 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Altıncı bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,655 iken, duyarlılık 42,9, özgüllük 88,2, PKD 93,1, NKD ise 29,4 olarak hesaplanmıştır ($p=0,002$).

Sağ taraf birinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,699 iken, duyarlılık 52,9, özgüllük 86,9, PKD 75, NKD ise 71,4 olarak hesaplanmıştır ($p=0,006$). Sağ taraf ikinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,653 iken, duyarlılık 44, özgüllük 86,7, PKD 84,6, NKD ise 48,1 olarak hesaplanmıştır ($p=0,024$). Sağ taraf üçüncü bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,673 iken, duyarlılık 42,9, özgüllük 91,7, PKD 92,3, NKD ise 40,7 olarak hesaplanmıştır ($p=0,006$). Sağ taraf dördüncü bölge tümör varlığı için gerçekleştirilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağ

taraf beşinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,667 iken, duyarlılık 40, özgüllük 93,3, PKD 90,9, NKD ise 48,3 olarak hesaplanmıştır ($p=0,005$). Sağ taraf altıncı bölge tümör varlığı için gerçekleştirilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sol taraf birinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,758 iken, duyarlılık 64,7, özgüllük 86,9, PKD 78,6, NKD ise 76,9 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Sol taraf ikinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,731 iken, duyarlılık 52,2, özgüllük 94,1, PKD 92,3, NKD ise 59,3 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Sol taraf üçüncü bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,750 iken, duyarlılık 50, özgüllük 100, PKD 100, NKD ise 51,9 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Sol taraf dördüncü bölge tümör varlığı için gerçekleştirilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sol taraf beşinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,629 iken, duyarlılık 41,7, özgüllük 93,8, PKD 90,9, NKD ise 51,7 olarak hesaplanmıştır ($p=0,003$). Sol taraf altıncı bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,677 iken, duyarlılık 48,3, özgüllük 90,9, PKD 93,3, NKD ise 40 olarak hesaplanmıştır ($p=0,003$).

Tablo 4.4: Patolojiye göre PSMA sonuçlarının kıyaslanması

	Patoloji vs PSMA					
	AuROC (95% GA)	P	Duyarlılık (95% GA)	Özgüllük (95% GA)	PKD (95% GA)	NKD (95% GA)
LNI	0,765 (0,543, 0,987)	0,019*	80 (28,4, 99,5)	73 (55,9, 86,2)	28,6 (16,7, 44,3)	96,4 (82,2, 99,4)
SVI	0,752 (0,584, 0,921)	0,003**	64,3 (35,1, 87,2)	86,2 (68,3, 96,1)	69,2 (45,5, 85,8)	83,3 (70,9, 91,1)
EPE	0,575 (0,390, 0,760)	0,426	23,3 (9,9, 42,3)	91,7 (61,5, 99,8)	87,5 (49,0, 98,1)	32,4 (26,9, 38,3)
MBI	0,596 (0,357, 0,834)	0,432	25 (3,2, 65,1)	94,1 (80,3, 99,3)	50 (14,2, 85,8)	84,2 (78,0, 88,9)
Total	0,666 (0,627, 0,704)	<0,001**	42,5 (37,4, 47,8)	90,7 (86,1, 94,2)	88 (82,2, 92,4)	49,6 (44,7, 54,6)
R	0,655 (0,439, 0,870)	0,159	59,5 (43,3, 74,4)	71,4 (29,0, 96,3)	92,6 (79,1, 97,6)	22,7 (14,0, 34,8)
L	0,695 (0,519, 0,871)	0,030*	59 (42,1, 74,4)	80 (44,4, 97,5)	92 (76,4, 97,6)	33,3 (23,5, 44,9)
1, bölge	0,773 (0,690, 0,856)	<0,001**	57,9 (40,8, 73,7)	96,7 (88,5, 99,6)	91,7 (73,3, 97,8)	78,4 (71,3, 84,1)
2, bölge	0,718 (0,636, 0,800)	<0,001**	54,7 (40,4, 68,4)	88,9 (75,9, 96,3)	85,3 (71,0, 93,2)	62,5 (54,9, 69,5)
3, bölge	0,652 (0,576, 0,728)	<0,001**	38,7 (26,6, 51,9)	91,7 (77,5, 98,2)	88,9 (72,1, 96,1)	46,5 (41,0, 52,0)
4, bölge	0,578 (0,464, 0,692)	0,179	44,2 (32,8, 55,9)	71,4 (47,8, 88,7)	85 (73,4, 92,1)	25,9 (20,0, 32,8)
5, bölge	0,618 (0,541, 0,695)	0,003**	33,3 (21,4, 47,1)	90,2 (76,9, 97,3)	82,6 (63,6, 92,8)	49,3 (44,1, 54,6)
6, bölge	0,652 (0,583, 0,721)	<0,001**	34,7 (24,0, 46,5)	95,6 (78,1, 99,9)	96,3 (78,9, 99,5)	31 (27,1, 35,1)

	Patoloji vs PSMA					
	AuROC (95% GA)	P	Duyarlılık (95% GA)	Özgüllük (95% GA)	PKD (95% GA)	NKD (95% GA)
R 1, bölge	0,746 (0,627, 0,866)	0,001**	52,6 (28,9, 75,6)	96,7 (82,8, 99,9)	90,9 (58,1, 98,6)	76,3 (66,6, 83,9)
R 2, bölge	0,691 (0,570, 0,812)	0,002**	51,8 (31,9, 71,3)	86,4 (65,1, 97,1)	82,4 (60,5, 93,4)	59,4 (48,9, 69,1)
R 3, bölge	0,614 (0,503, 0,725)	0,045*	33,3 (17,3, 52,8)	89,5 (66,9, 98,7)	83,3 (55,1, 95,3)	45,9 (38,7, 53,3)
R 4, bölge	0,583 (0,402, 0,765)	0,367	50 (33,8, 66,2)	66,7 (29,9, 92,5)	87 (71,6, 94,6)	23,1 (14,7, 34,4)
R 5, bölge	0,589 (0,473, 0,706)	0,134	32,1 (15,9, 52,4)	85,7 (63,7, 97,0)	75 (48,0, 90,7)	48,6 (41,0, 56,3)
R 6, bölge	0,612 (0,496, 0,729)	0,058	31,6 (17,5, 48,7)	90,9 (58,7, 99,8)	92,3 (63,6, 98,8)	27,8 (22,4, 33,9)
L 1, bölge	0,799 (0,683, 0,915)	<0,001**	63,2 (38,4, 83,7)	96,7 (82,8, 99,9)	92,3 (62,9, 98,8)	80,6 (69,6, 88,2)
L 2, bölge	0,745 (0,632, 0,858)	<0,001**	57,7 (36,9, 76,6)	91,3 (72,0, 98,9)	88,2 (65,7, 96,7)	65,6 (54,5, 75,3)
L 3, bölge	0,689 (0,585, 0,794)	<0,001**	43,7 (26,4, 62,3)	94,1 (71,3, 99,9)	93,3 (66,8, 99,0)	47,1 (39,0, 55,2)
L 4, bölge	0,564 (0,414, 0,715)	0,403	37,8 (22,5, 55,2)	75 (42,8, 94,5)	82,4 (61,7, 93,1)	28,1 (20,6, 37,1)
L 5, bölge	0,647 (0,547, 0,748)	0,004**	34,5 (17,9, 54,3)	95 (75,1, 99,9)	90,9 (58,1, 98,6)	50 (43,0, 57,0)
L 6, bölge	0,689 (0,610, 0,768)	<0,001**	37,8 (22,5, 55,2)	100 (73,5, 100,0)	100	34,3 (28,9, 40,2)

AuROC (%95 GA): ROC eğrisi altında kalan alan (%95 Güven Aralığı)

PKD: Pozitif Kestirim Değeri

NKD: Negatif Kestirim Değeri

*p<0,05

**p<0,01

Patoloji sonucu altın standart olarak kabul edildiğinde, PSMA sonuçlarının patoloji sonuçları ile uyumunu sınamak amacıyla ROC analizleri gerçekleştirilmiştir. (Tablo 4.4)

EPE ve MBI varlığını tahminde PSMA sonuçları için elde edilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). LNI varlığı için elde edilen alan 0,765 iken, duyarlılık 80, özgüllük 73, PKD 28,6, NKD ise 96,4 olarak hesaplanmıştır (p=0,019). SVI varlığı için elde edilen alan 0,752 iken, duyarlılık 64,3, özgüllük 86,2, PKD 69,2, NKD ise 83,3 olarak hesaplanmıştır (p=0,003). Sağ taraf tümör varlığı için gerçekleştirilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Sol taraf tümör varlığı için elde edilen alan 0,695 iken, duyarlılık 59, özgüllük 80, PKD 92, NKD ise 33,3 olarak hesaplanmıştır (p=0,030).

Birinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,773 iken, duyarlılık 57,9, özgüllük 96,7, PKD 91,7, NKD ise 78,4 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). İkinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,718 iken, duyarlılık 54,7, özgüllük 88,9, PKD 85,3, NKD ise 62,5 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Üçüncü bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,652 iken, duyarlılık 38,7, özgüllük 91,7, PKD 88,9, NKD ise 46,5 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Dördüncü bölge tümör varlığı için gerçekleştirilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Beşinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,618 iken, duyarlılık 33,3, özgüllük 90,2, PKD 82,6, NKD ise 49,3 olarak hesaplanmıştır ($p=0,003$). Altıncı bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,652 iken, duyarlılık 34,7, özgüllük 95,6, PKD 96,3, NKD ise 31 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$).

Sağ taraf birinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,746 iken, duyarlılık 52,6, özgüllük 96,7, PKD 90,9, NKD ise 76,3 olarak hesaplanmıştır ($p=0,001$). Sağ taraf ikinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,691 iken, duyarlılık 51,8, özgüllük 86,4, PKD 82,4, NKD ise 59,4 olarak hesaplanmıştır ($p=0,002$). Sağ taraf üçüncü bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,614 iken, duyarlılık 33,3, özgüllük 89,5, PKD 83,3, NKD ise 45,9 olarak hesaplanmıştır ($p=0,045$). Sağ taraf dördüncü bölge tümör varlığı için gerçekleştirilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağ taraf beşinci bölge tümör varlığı için gerçekleştirilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağ taraf altıncı bölge tümör varlığı için gerçekleştirilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sol taraf birinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,799 iken, duyarlılık 63,2, özgüllük 96,7, PKD 92,3, NKD ise 80,6 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Sol taraf ikinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,745 iken, duyarlılık 57,7, özgüllük 91,3, PKD 88,2, NKD ise 65,6 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Sol taraf üçüncü bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,689 iken, duyarlılık 43,7, özgüllük 94,1, PKD 93,3, NKD ise 47,1 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Sol taraf dördüncü bölge tümör varlığı için gerçekleştirilen ROC analizi anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sol taraf beşinci bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,647 iken, duyarlılık 34,5, özgüllük 95, PKD 90,9, NKD ise 50 olarak hesaplanmıştır ($p=0,004$). Sol taraf altıncı bölge tümör varlığı için elde edilen alan 0,689 iken,

duyarlılık 37,8, özgüllük 100, PKD 100, NKD ise 34,3 olarak hesaplanmıştır (p=0,003).

Tablo 4.5: MR ve PSMA için elde edilen ROC eğrisi altında kalan alanların kıyaslanması

	Patoloji vs MR	Patoloji vs PSMA	p (MR vs PSMA)
	AuROC (95% GA)	AuROC (95% GA)	
LNI	0,647 (0,402, 0,892)	0,765 (0,543, 0,987)	0,398
SVI	0,750 (0,585, 0,915)	0,752 (0,584, 0,921)	0,886
EPE	0,800 (0,663, 0,937)	0,575 (0,390, 0,760)	0,027*
MBI	0,514 (0,282, 0,747)	0,596 (0,357, 0,834)	0,597
Total	0,691 (0,647, 0,732)	0,666 (0,627, 0,704)	0,823
R	0,842 (0,680, 0,999)	0,655 (0,439, 0,870)	0,275
L	0,760 (0,577, 0,943)	0,695 (0,519, 0,871)	0,477
1, bölge	0,729 (0,632, 0,826)	0,773 (0,690, 0,856)	0,329
2, bölge	0,693 (0,605, 0,781)	0,718 (0,636, 0,800)	0,611
3, bölge	0,712 (0,635, 0,789)	0,652 (0,576, 0,728)	0,539
4, bölge	0,641 (0,504, 0,778)	0,578 (0,464, 0,692)	0,536
5, bölge	0,672 (0,590, 0,754)	0,618 (0,541, 0,695)	0,574
6, bölge	0,655 (0,555, 0,756)	0,652 (0,583, 0,721)	0,800
R 1, bölge	0,699 (0,558, 0,841)	0,746 (0,627, 0,866)	0,363
R 2, bölge	0,653 (0,520, 0,787)	0,691 (0,570, 0,812)	0,489
R 3, bölge	0,673 (0,549, 0,797)	0,614 (0,503, 0,725)	0,391
R 4, bölge	0,681 (0,423, 0,939)	0,583 (0,402, 0,765)	0,206
R 5, bölge	0,667 (0,549, 0,784)	0,589 (0,473, 0,706)	0,255
R 6, bölge	0,608 (0,425, 0,791)	0,612 (0,496, 0,729)	0,915
L 1, bölge	0,758 (0,622, 0,895)	0,799 (0,683, 0,915)	0,423
L 2, bölge	0,731 (0,612, 0,851)	0,745 (0,632, 0,858)	0,852
L 3, bölge	0,750 (0,652, 0,848)	0,689 (0,585, 0,794)	0,743
L 4, bölge	0,629 (0,454, 0,803)	0,564 (0,414, 0,715)	0,803
L 5, bölge	0,677 (0,559, 0,795)	0,647 (0,547, 0,748)	0,999
L 6, bölge	0,696 (0,567, 0,824)	0,689 (0,610, 0,768)	0,499

ROC altında kalan alanlar DeLong metodu kullanılarak kıyaslanmıştır.

*p<0,05

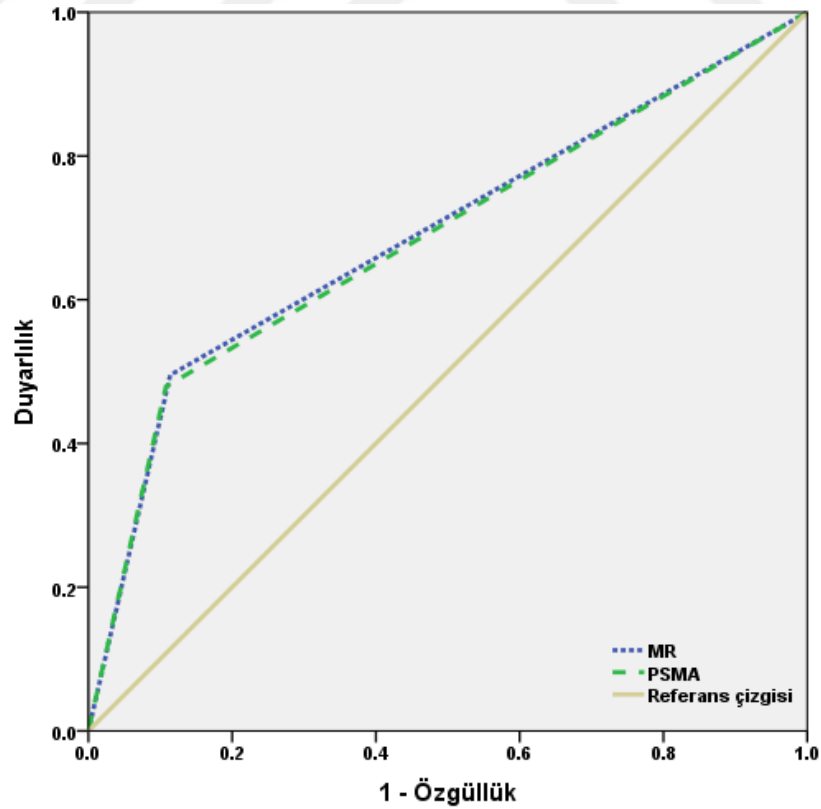
MR ve PSMA sonuçlarının patoloji ile kıyaslanması sonucu elde edilen ROC eğrisi altında kalan alanlar birbiriyle kıyaslanmıştır (Tablo 4.5).

LNI, SVI ve MBI için elde edilen alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). EPE varlığı için; MR için elde edilen alanın

PSMA için elde edilen alandan daha büyük olduğu saptanmıştır ($p=0,027$). Sağ taraf tümör varlığı ve sol taraf tümör varlığı için elde edilen alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

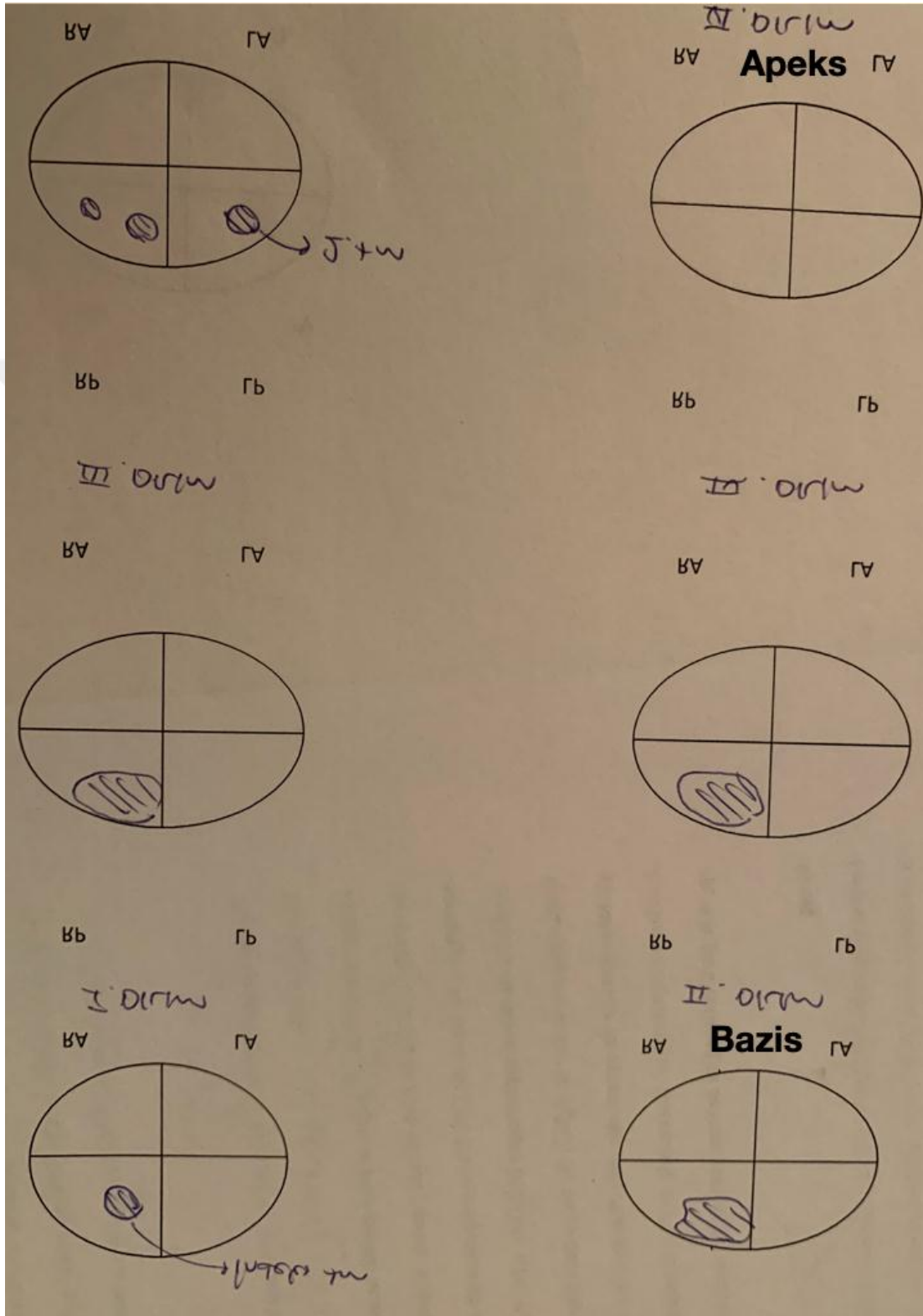
Birinci bölge, ikinci bölge, üçüncü bölge, dördüncü bölge, beşinci bölge ve altıncı bölge tümör varlığı için elde edilen alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Sağ taraf birinci bölge, sağ taraf ikinci bölge, sağ taraf üçüncü bölge, sağ taraf dördüncü bölge, sağ taraf beşinci bölge, sağ taraf altıncı bölge, sol taraf birinci bölge, sol taraf ikinci bölge, sol taraf üçüncü bölge, sol taraf dördüncü bölge, sol taraf beşinci bölge ve sol taraf altıncı bölge tümör varlığı için elde edilen alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Total lezyon analizlerinde patoloji sonucuna göre bölgelerin %61,6'sında ($n=362$), MR sonucuna göre %29,6'sında ($n=174$), PSMA sonucuna göre ise %29,8'inde ($n=175$) tümör varlığı saptanmıştır. Mp-MRI ve PSMA PET BT prostat içi tümör lokasyonlarını benzer keskinlikte tahmin etmektedir. (AuROC= 0,691 (0,647-0,732) vs. 0,666 (0,627 - 0,704), $p=0,823$) (Resim 3.2)

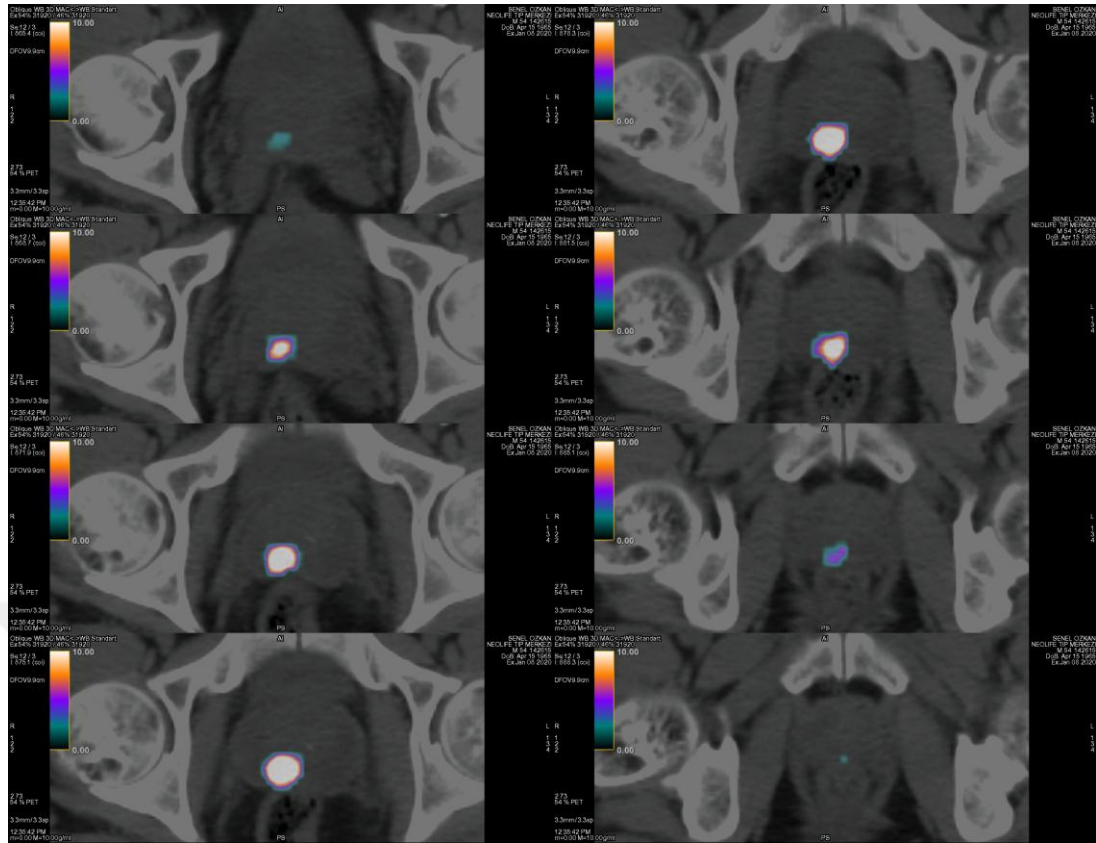


Resim 3.2: Total lezyon analizinde Mp-MRI ve PSMA PET BT ROC eğrisi

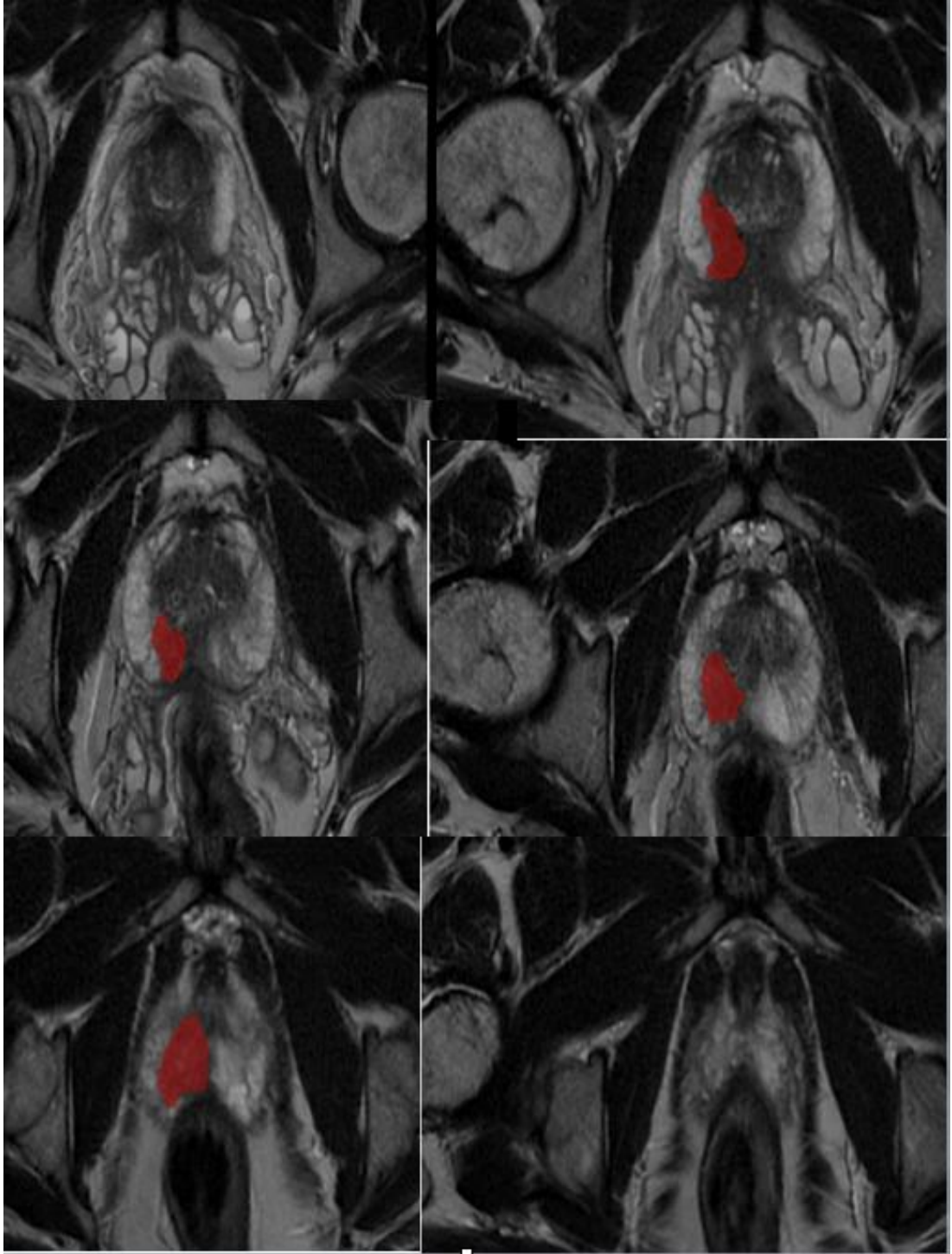
Kullanılan prostat haritası, PSMA PET BT ve Mp-MRI görüntüleri örnek bir hasta üzerinde gösterilmiştir (Resim 3.3, 3.4, 3.5). Aynı hastanın histopatolojik görüntüsü Resim 3.6'da gösterilmiştir.



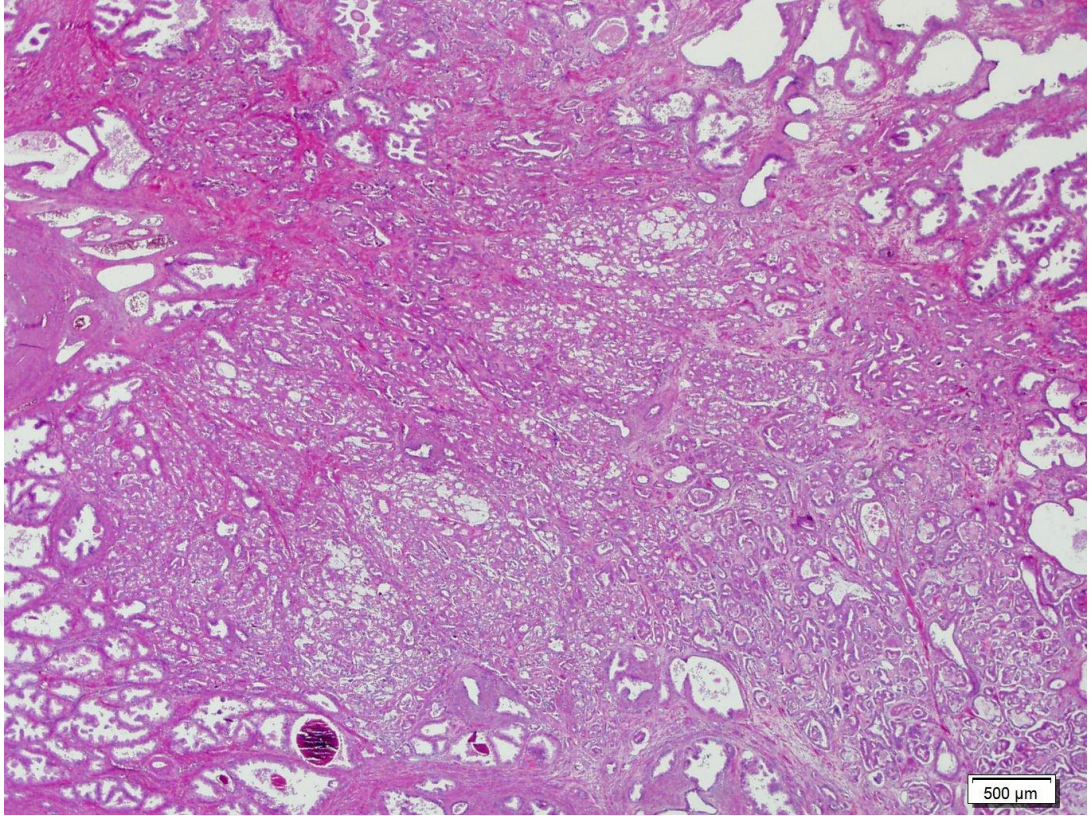
Resim 3.3: Patolojik prostat haritalaması



Resim 3.4: PSMA PET BT haritalaması



Resim 3.5: Mp-MRI Prostat haritalamasi



Resim 3.6: Prostat kanseri histopatolojik görüntüsü

Tablo 4.6: Postop ISUP Grup Grade ie ADC ve SUV maks korelasyonu

		Postop ISUP	ADC ortalama	SUV maks
Postop ISUP	r	-		
	p	-		
ADC ortalama	r	-0,219	-	
	p	0,263	-	
SUV maks	r	0,194	-0,565	-
	p	0,257	0,006**	-

Pearson korelasyon analizi

**p<0,01

Postop ISUP ile ADC ortalama arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Postop ISUP ile SUV maks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). ADC mean ile SUV maks arasında negatif yönde 0,565 düzeyinde ilişki olduğu saptanmıştır ($r=-0,565$, $p=0,006$). (Tablo 4.6)

Tablo 4.7: PSA dansitesi ile TRUS-Bx ISUP ve Postop ISUP Grup Grade korelasyonu

	PSA dansitesi	
	r	p
Trus bx ISUP	0,270	0,063
Postop ISUP	0,228	0,115

Pearson korelasyon analizi

PSA dansitesi ile Trus bx ISUP ve postop ISUP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Prostat kanserinde evrelemenin esas amacı lenf nodlarını ve metazları belirleyerek hastalığın uygun tedavisini belirlemektir. Mp-MRI ve PSMA PET BT'nin prostat kanserini tanımadaki başarısı çalışmalar ile gösterilmiştir. PSMA PET BT'nin prostat kanseri evrelemesindeki duyarlılık %33 ile %92 arasında değişiklik gösterirken özgüllük ise %82 ile %100 arasında değişiklik göstermektedir (28). Mp-MRI çalışmalarında ise daha çok prostat kanserinin lokal evrelemesi üzerine çalışmalar yürütülmüştür. Multiparametrik MR için maksimum duyarlılık ve özgüllük ise %75-88 ve %92-100 olarak raporlanmıştır (29). Literatürde daha düşük oranlar da mevcuttur (30). Çalışmamızda ise lokal tümör saptama için PSMA PET BT için duyarlılık ve özgüllük %42,5 ve %90,7 Prostat MR için duyarlılık ve özgüllük %49,5 ve %88,6 bulunmuştur.

Multiparametrik MR günümüzde lokal ve lokal ileri evre hastalığın ayırımında kullanılmaktadır. Bu amaçla patolojik lenf nodu varlığı, ekstraprostatik tümör uzanımı, seminal vezikül invazyonu ve mesane boynu invazyonu da MR ile değerlendirilebilmektedir. Lokalize ve lokal ileri evre hastalığın radikal prostatektomiden önce belirlenebilmesi ise sinir koruyucu radikal prostatektomi uygulayabilmek için cerrahı yönlendirebilmektedir (31). Konu ile ilgili 2016 yılında yayınlanan ve toplamda 75 çalışmanın ve 9796 hastanın değerlendirildiği meta analizde ekstraprostatik yayılım için duyarlılık aralığı 0,53 ile 0,63 aralığında değişmektedir. Özgüllük aralığı ise 0,88 ile 0,92 aralığında değişkenlik göstermektedir (32). Çalışmamızdaki oranlar literatür ile benzerlik göstermektedir, çalışmamızda bu oranlar : duyarlılık 66,7, özgüllük 93,3, PKD 94,7, NKD ise 60,9 olarak hesaplanmıştır. Aynı metaanalizde endorektal koil kullanılan hastalar ile kullanılmayan hastalar arasında farklılık saptanmazken 3 tesla MR ile daha

yüksek duyarlılık ancak daha düşük özgüllük oranlarına ulaşıldığı belirtilmektedir.

Multiparametrik MR seminal vezikül invazyonu duyarlılık ve özgüllük oranlarına bakıldığında 2016 yılındaki meta analizde duyarlılık oranları 0,37 ile 0,64 aralığında değişkenlik gösterirken özgüllük oranları ise 0,95 ile 0,97 arasında değişkenlik göstermektedir. Mevcut çalışmada bu oranlar duyarlılık 71,4, özgüllük 78,6, PKD 62,5, NKD ise 84,6 olarak hesaplanmıştır. Meta analizde 1 ve 1,5 tesla MR ile 3 Tesla MR sonuçlarının benzer olduğu belirtilirken en iyi sonuçların 3 Tesla MR ve endorektal koil ile elde edilebildiği belirtilmektedir (0,73 duyarlılık, 0,95 özgüllük) (32). Çalışmamızda duyarlılık oranları literatür ile uyumlu iken özgüllük oranları daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebinin MR görüntüsünde hemoraji görülen hastaların analizde tümör saptanamamış gibi gösterilmesi olabileceğini düşünmekteyiz.

PSMA PET BT için yapılan çalışmada ise ekstraprostatik yayılım için duyarlılık 0,3 özgüllük 0,85 olarak raporlanmışken, mesane boynu invazyonu için duyarlılık 0,33 özgüllük seminal vezikül invazyonu için ise duyarlılık 0,75 özgüllük 0,9 olarak verilmiştir (33). Mevcut Çalışmada seminal vezikül invazyonu için duyarlılık %64 özgüllük %86,2, ekstraprostatik yayılım için duyarlılık %23 özgüllük %91,7, mesane boynu invazyonu için ise duyarlılık %25 ve özgüllük %94 olarak raporlanmıştır. Bu veriler mevcut literatür ile benzer bulunmuştur.

Multiparametrik MR ve PSMA PET BT prostat kanseri lokal evreleme açısından karşılaştırıldığında ve mevcut çalışmada kullanılan eğri altında kalan alanlar dikkate alındığında ekstraprostatik yayılım açısından multiparametrik MR'ın daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Literatür ile birlikte yapılan analizde de özellikle T2 ve T3 hastalık ayırımında multiparametrik MR'ın daha etkili olduğu ve lokal evreleme için daha kullanışlı olduğu görülmektedir. PSMA PET BT'deki düşük duyarlılık ve özgüllük oranlarının düşük yumuşak doku çözünürlüğüne bağlı olduğu ve mesane volüm değişkenliğinin bir etken olduğu düşünülmektedir (33). Bu durumda lokalize prostat kanseri ile lokal ileri evre prostat kanseri ayırımı yapmak ve sinir koruyucu cerrahi kararını vermek için Mp-MRI çekimi önem kazanmaktadır.

Prostat kanseri evrelemesinde lenf nodu varlığı tedaviyi değiştiren önemli etkenlerden biridir. Mevcut çalışmada lenf nodu varlığı açısından PSMA PET BT ve Mp-MR'larında fark saptanmamıştır. Literatürde PSMA PET BT 'nin Lenf nodu evrelemesinde %100 sensitiivite ve özgüllüğe ulaştığını raporlayan yayınlar bulunmaktadır. Mevcut çalışmada eğri altında kalan alanlar PSMA PET BT için 0,765multiparametrik MR için 0,647 raporlanmıştır. Mevcut çalışmada hastaların %44'ü yüksek riskli hasta olmasına rağmen hastaların beş tanesinde lenf nodu pozitif bulunmuştur. Bu durumun radikal prostatektomi sırasında yeterli sayıda lenf nodu çıkarılmamasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Mevcut çalışma çoğunlukla lokal evreleme üzerine yoğunlaştığından lenf nodu invazyonu oranları çalışma sonuçlarını etkilememektedir.

Mevcut çalışmada multiparametrik MR ve PSMA PET BT yapılan haritalama yöntemine göre tümör lokasyonlarını benzer doğrulukta tahmin etmektedir. Haritalama ile yapılan ve bölge bölge gerçekleştirilen subgrup analizlerinde de her bölge için MR ve PET BT'nin prostat içi tümör lokasyonlarını benzer oranda tahmin ettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda PSMA PET BT için duyarlılık ve özgüllük %42,5 ve %90,7 Prostat MR için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %49,5 ve %88,6 bulunmuştur. Literatürde 2017 yılında yayınlanan ve prostat mr ile PSMA PET BT nin karşılaştırıldığı 10 hastalık çalışmada Prostat MR için duyarlılık %86 özgüllük %64 olarak verilmişken PSMA PET BT için duyarlılık %71 ve özgüllük %81 olarak verilmiştir (34). Belirtilen çalışmada bu çalışmada olduğu gibi MR ve PSMA PET BT raporlayanlar birbirinden bağımsız değildir. Uzmanlar raporlamaları tamamlandıktan sonra haritalama üzerinden işaretleme yaparak birbirleriyle sonuçları karşılaştırmış ve sonuçları tam örtüşme ya da kısıtlı örtüşme olarak gruplamıştır. Literatürde 2016 yılında yapılan ve 6 hastanın incelendiği çalışmada histopatolojik haritalama ile PSMA PET BT sonuçları karşılaştırılmış ve PSMA PET BT 'nin %92 duyarlılık ve %92 özgüllük ile prostat içi tümör lokasyonunun doğru tahmin ettiği belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada da raporlar okunduktan sonra üroloji uzmanı, nükleer tıp uzmanı ve patoloji uzmanı sonuçları birbirleri ile karşılaştırmıştır. (35) Bu sebeple sonuçların karşılaştırılması esnasında iki çalışmada da önyargı olabileceği akılda tutulmalıdır. Bizim çalışmamızda ise bu önyargıyı ortadan kaldırmak amacıyla PSMA PET BT ve MR okuyan uzmanların birbirinden

bağımsız olması ve raporları görmemeleri sağlanmıştır. Radyoloji birimi aynı zamanda patoloji raporlarına da çalışma süresince erişememiştir. Literatürde 54 hasta ile yapılan lezyon-lezyon PSMA PET BT ve Mp-MRI karşılaştırılması mevcuttur. Bu çalışmada MR için duyarlılık %76 özgüllük %88 PET-BT için ise duyarlılık %89 özgüllük ise %71 bulunmuştur. Çalışmada uygulanan metodolojide patoloğlar histolojik olarak haritada belirledikleri lezyonları radyologlarla haritada işaretlemiş ve sonrasında PET BT ve multiparametrik MR'dan bu bölgedeki lezyonun klinik anlamlı bir prostat kanseri olup olmadığının belirlenmesi istenmiştir. Çalışmada tümörlerin lokasyonlarını ne kadar doğru tahmin ettiği değil belirlenen tümörlerin klinik anlamlı olup olmadığının PET ve MR ile belirlenebilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada Eğri altında kalan alanlar incelendiğinde MR 0,90 eğri altında kalan alan ve PET BT ise 0,87 eğri altında kalan alan ile birbirlerine benzer sonuç göstermiştir. (36)PET-BT duyarlılığı ise prostat MR duyarlılığından anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise Mp-MRI ve PSMA PET BT lezyonların yerini belirlemede benzer etkinlikte bulunmuştur. Eğri altında kalan alanlar Mp-MRI için 0,691, PSMA PETBT için 0,666'dır. Çalışmamızda yer alan hastaların tamamı klinik anlamlı prostat kanseridir. Yüksek riskli hastaların sayısının fazla olmasının sebebi Mp-MRI sonrasında PSMA PET BT çekimine Türkiye Cumhuriyeti devleti tarafından yüksek riskli hastalık durumunda metastaz taraması için izin verilmesi esas sebeptir. Çalışmamızda bu hastalardan elde edilen retrospektif data kullanılmıştır.

Prostat kanserinde histolojik ve radyolojik olarak kullanılan haritalama yöntemleri mevcuttur. Prostat MR kullanımının son yıllarda artması ile birlikte PI-RADS haritası ortaya atılmıştır. Bahsi geçen haritalama yönteminde prostat apeks, mid, bazis, sağ, sol gibi segmentlere ayrılması dışında anatomik olarak transizyonel zon, periferik zon ve santral zon gibi lokasyonlara ayrılmaktadır ve toplamda prostat içi 36 sektör seminal veziküller ve üretra bu haritalama sisteminde tanımlanmaktadır. (37) Patolojik olarak da prostatın kesitsel bütünsel incelenmesi prostat içi tüm tümöral dokuların görülmesine ve derecelendirilmesine yardımcı olmaktadır ve patolojik incelemenin kesitsel yapılması önerilmektedir. (38) International Collaboration of Cancer Reporting kılavuzlarına göre prostat kanseri patolojik olarak raporlanırken prostat tümörünün apeks, mid, bazis olarak

raporlaması taraf belirtilmesi anterior ve posteriorda olduğunun belirtilmesi boyutlarının söylenmesi önerilmektedir. (26) Çalışmamızda yine aynı grubunun önerdiği patolojik haritalama yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda patolojik olarak belirlenen tümör odakları haritada işaretlenmiştir ve aynı harita hem MR hem de PET-BT tarafından kullanılmıştır. Altın standart yöntem olarak patoloji kullanıldığı için patolojiye uygun olan ve patoloji kılavuzlarında önerilen haritalama yöntemi çalışmamızda esas yöntem olarak kullanılmıştır.

Çalışmamızda SUV-maks değerleri ve ADC ortalama değerleri arasında patolojik grade arasında bir korelasyon saptanmamıştır ancak SUV-maks ile ADC ortalaması arasında bir korelasyon saptanmıştır. Literatürde SUV-Maks değeri arttıkça prostat kanseri derecesinin de arttığının raporlandığı çalışmalar mevcuttur. Literatürde 2016 yılında yapılan çalışmada SUV maks ile Gleason grade arasında zayıf ($r:0,28$) korelasyon saptanmıştır. (39) Bizim çalışmamızda da SUV maks değerleri ile ISUP grade arasında çok zayıf bir korelasyon saptanmıştır ($r:0,194$). ADC ile SUVmaks değerleri arasında orta derece bir negatif korelasyon mevcuttur ($r:-0,565$) Bu bulgu daha öncesinde ikisi arasında zayıf negatif korelasyon gösteren literatür ile uyumludur. (40) PSA dansitesi ile TRUS-bx ISUP ve post-op ISUP arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. Literatürde de PSA dansitesi yüksek olan olguların patolojilerinde tümör upgrade görülebileceğini belirten yayınlar bulunmaktadır. (41)

5.1 SONUÇ

Mevcut çalışmada PSMA PET BT ve Multiparametrik Prostat MR'ın prostat içi tümör lokasyonunun belirlemedeki başarısı, lokal evrelemedeki başarısı araştırılmıştır. PSMA PET BT ve Mp-MRI tümör lokasyonu belirlenmesinde benzer güvenilirlikte ve kullanışlı yöntemler olarak göze çarpmaktadır. Prostat MR ekstraprostatik uzanım konusunda PSMA PET-BT'den daha üstün görünmektedir. Yüksek riskli hastalıkta lokal evrelemede prostat MR sinir koruyucu cerrahi planı öncesinde kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. American Cancer Society. 2020.
2. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020. European Association of Urology Guidelines 2020 Edition. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
3. Sun Y, Reynolds HM, Parameswaran B, Wraith D, Finnegan ME, Williams S, et al. Multiparametric MRI and radiomics in prostate cancer: a review. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2019 Mar;42 (1):3-25. PubMed PMID: 30762223.
4. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40 (4):486-95. PubMed PMID: 23179945.
5. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016 Dec;70 (6):926-37. PubMed PMID: 27363387.
6. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10 (2):63-89. PubMed PMID: 31068988. Epub 04/20. eng.
7. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *European urology*. 2019 Dec;76 (6):831-42. PubMed PMID: 31537406. Pubmed Central PMCID: PMC6880781. Epub 2019/09/21. eng.

8. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *Jama*. 2014 Mar 19;311 (11):1143-9. PubMed PMID: 24643604. Epub 2014/03/20. eng.
9. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378 (19):1767-77. PubMed PMID: 29552975.
10. <NPCA-Annual-Report-2018.pdf>.
11. Barrett T, Rajesh A, Rosenkrantz AB, Choyke PL, Turkbey B. PI-RADS version 2.1: one small step for prostate MRI. *Clin Radiol*. 2019 Nov;74 (11):841-52. PubMed PMID: 31239107.
12. Kızılay F, Çelik S, Sözen S, Özveren B, Eskiçorapçı S, Özgen M, et al. Correlation of Prostate-Imaging Reporting and Data Scoring System scoring on multiparametric prostate magnetic resonance imaging with histopathological factors in radical prostatectomy material in Turkish prostate cancer patients: a multicenter study of the Urooncology Association. *Prostate Int*. 2020;8 (1):10-5. PubMed PMID: 32257972. Epub 02/08. eng.
13. Evans JC, Malhotra M, Cryan JF, O'Driscoll CM. The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease. *British journal of pharmacology*. 2016 Nov;173 (21):3041-79. PubMed PMID: 27526115. Pubmed Central PMCID: PMC5056232. Epub 2016/08/16. eng.
14. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am*. 1997 May;24 (2):395-406. PubMed PMID: 9126237.
15. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol*. 1993 Jul;150 (1):135-41. PubMed PMID: 7685422.

16. 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. PubMed PMID: 4813554.
17. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research G. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *J Urol.* 2017 Feb;197 (2S):S134-S9. PubMed PMID: 28012760.
18. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology.* 2016 Mar;69 (3):428-35. PubMed PMID: 26166626. Pubmed Central PMCID: PMC5002992. Epub 2015/07/15. eng.
19. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *European urology.* 2007 Oct;52 (4):1028-35. PubMed PMID: 17467883. Epub 2007/05/01. eng.
20. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005 May 12;352 (19):1977-84. PubMed PMID: 15888698. Epub 2005/05/13. eng.
21. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet (London, England).* 1989 Apr 15;1 (8642):799-803. PubMed PMID: 2564901. Epub 1989/04/15. eng.
22. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Annals of internal medicine.* 2013 Jun 18;158 (12):853-60. PubMed PMID: 23778902. Pubmed Central PMCID: PMC4487888. Epub 2013/06/20. eng.

23. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998 Sep 16;280 (11):969-74. PubMed PMID: 9749478. Epub 1998/09/28. eng.
24. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370 (10):932-42. PubMed PMID: 24597866. Pubmed Central PMCID: PMC4118145. Epub 2014/03/07. eng.
25. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375 (15):1415-24. PubMed PMID: 27626136. Epub 2016/09/15. eng.
26. Kench JG, Judge M, Delahunt B, Humphrey PA, Kristiansen G, Oxley J, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: updated recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Virchows Archiv*. 2019 2019/09/01;475 (3):263-77.
27. Evans JD. Straightforward statistics for the behavioral sciences. CA: Brooks/Cole Publishing. 1996.
28. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. (68)Ga-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):519-27. PubMed PMID: 29344682.
29. Bittencourt LK, de Hollanda ES, de Oliveira RV. Multiparametric MR Imaging for Detection and Locoregional Staging of Prostate Cancer. *Top Magn Reson Imaging*. 2016 Jun;25 (3):109-17. PubMed PMID: 27187165.
30. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2006 Nov;241 (2):449-58. PubMed PMID: 16966484.

31. Duvnjak P, Schulman AA, Holtz JN, Huang J, Polascik TJ, Gupta RT. Multiparametric Prostate MR Imaging: Impact on Clinical Staging and Decision Making. *Urol Clin North Am*. 2018 Aug;45 (3):455-66. PubMed PMID: 30031465.
32. 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. *European urology*. 2016 Aug;70 (2):233-45. PubMed PMID: 26215604.
33. Yilmaz B, Turkay R, Colakoglu Y, Baytekin HF, Ergul N, Sahin S, et al. Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *Prostate*. 2019 Jun;79 (9):1007-17. PubMed PMID: 31012125.
34. Kesch C, Vinsensia M, Radtke JP, Schlemmer HP, Heller M, Ellert E, et al. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 PET/CT, Multiparametric MRI, and Radical Prostatectomy Specimens in Patients with Primary Prostate Cancer: A Retrospective, Proof-of-Concept Study. *J Nucl Med*. 2017 Nov;58 (11):1805-10. PubMed PMID: 28473595.
35. Rahbar K, Weckesser M, Huss S, Semjonow A, Breyholz HJ, Schrader AJ, et al. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with (6) (8)Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Apr;57 (4):563-7. PubMed PMID: 26769858.
36. Chen M, Zhang Q, Zhang C, Zhao X, Marra G, Gao J, et al. Combination of (68)Ga-PSMA PET/CT and Multiparametric MRI Improves the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Lesion-by-Lesion Analysis. *J Nucl Med*. 2019 Jul;60 (7):944-9. PubMed PMID: 30552201. Pubmed Central PMCID: PMC6604689.
37. Turkbey B, Choyke PL. PIRADS 2.0: what is new? *Diagn Interv Radiol*. 2015 Sep-Oct;21 (5):382-4. PubMed PMID: 26200484. eng.
38. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol*. 2011 Jan;24 (1):6-15. PubMed PMID: 20834234.

39. Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, Hadaschik BA, Freitag MT, Pan L, et al. 68Ga-PSMA-11 Dynamic PET/CT Imaging in Primary Prostate Cancer. Clin Nucl Med. 2016 Nov;41 (11):e473-e9. PubMed PMID: 27607173.
40. Wetter A, Nensa F, Schenck M, Heusch P, Pöppel T, Bockisch A, et al. Combined PET imaging and diffusion-weighted imaging of intermediate and high-risk primary prostate carcinomas with simultaneous [18F] choline PET/MRI. PLoS One. 2014;9 (7):e101571-e. PubMed PMID: 25033396. eng.
41. Sebastianelli A, Morselli S, Vitelli FD, Gabellini L, Tasso G, Venturini S, et al. The role of prostate-specific antigen density in men with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance: results of a prospective observational study. Prostate Int. 2019 Dec;7 (4):139-42. PubMed PMID: 31970138. Pubmed Central PMCID: PMC6962752.

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 29.04.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Biyopsi sonrası prostat kanseri lokal evrelemesinde Ga-PSMA PET/CT ve Multiparametrik Prostat MR bulgularının postoperatif histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Asıf Yıldırım				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐				
		FAZ 2 ☐				
		FAZ 3 ☐				
		FAZ 4 ☐				
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐				
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐				
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		İlaç dışı klinik araştırma ☐				
		Retrospektif ☒				
		TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0222	Tarih: 29.04.2020				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

Etik Kurul Onay Formu

KONU: Etik Kurulu Kararı Tarih: 29.04.2020

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI: Biyopsi sonrası prostat kanseri lokal evrelemesinde Ga-PSMA PET/CT ve Multiparametrik Prostat MR bulgularının postoperatif histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılması

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI: İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Dr. [Redacted]
İmza: [Redacted]

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ