



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE EğİTİM
VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**PROSTAT KANSERİ EVRELEMESİNDE MULTİPARAMETRİK
PROSTAT MR GÖRÜNTÜLEMESİ VE GALYUM-68 PSMA
PET-BT BULGULARININ KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Can SİCİMLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**PROSTAT KANSERİ EVRELEMESİNDE MULTİPARAMETRİK
PROSTAT MR GÖRÜNTÜLEMESİ VE GALYUM-68 PSMA
PET-BT BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Can SİCİMLİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selahattin BEDİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PROSTAT ANATOMİSİ ve EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2. PROSTAT KANSERİ.....	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Etiyoloji.....	5
2.2.3. Klinik Bulgular.....	5
2.2.4. Tanı.....	6
2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	8
2.2.6. Prostat Biyopsisi ve Patolojik İnceleme.....	11
2.2.7. Evreleme ve Risk Sınıflaması	13
2.2.8. Tedavi Yöntemleri.....	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. MpMRG ÇEKİM VE RAPORLAMA PROTOKOLÜ.....	18
3.2. GA-68 PSMA PET-BT ÇEKİM VE RAPORLAMA PROTOKOLÜ.....	19

3.3. RADİKAL PROSTATEKTOMİ OPERASYONU VE PATOLOJİK İNCELEME.....	19
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4.BULGULAR.....	21
5.TARTIŞMA.....	29
6.SONUÇLAR.....	34
7.KAYNAKLAR.....	35
8.ÖZGEÇMİŞ.....	41
9.EKLER.....	42



TEŞEKKÜR

Başta, asistanlığımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, yol gösteren, tez danışmanım, S.B.Ü. Gülhane E.A.H. Üroloji Kliniği Anabilim Dalı Başkanı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Selahattin Bedir'e;

Tez çalışmamın tamamlanmasında kendilerinin çok emeği geçen Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Kemal Niyazi Arda ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Alev Çınar'a;

Asistanları olmaktan gurur duyduğum S.B.Ü. Gülhane E.A.H. Üroloji Kliniği'nin saygıdeğer hocaları Prof. Dr. İ. Yaşar Özgök, Prof. Dr. Mesut Gürdal, Prof. Dr. Ö. Faruk Karataş, Prof. Dr. C. Serkan Gökkaya ve Prof. Dr. H. Gürdal İnal'a;

Üroloji eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın abilerim Doç. Dr. Murat Zor, Op. Dr. A. Emrah Coğuplugil, Doç. Dr. Turgay Ebiloğlu, Doç. Dr. Engin Kaya, Doç. Dr. Serdar Yalçın, Doç. Dr. Bahadır Topuz, Op. Dr. Cihat Özcan, Doç. Dr. Sercan Yılmaz, Doç. Dr. Selçuk Sarıkaya, Op. Dr. Cuma Aytekin, Op. Dr. F. Yavuz İlki, Op. Dr. Yusuf K. Topçu, Op. Dr. Nahid Yunusov ve rahmetli Op. Dr. H. Kürşat Avcı'ya;

Asistanlığım boyunca iyi ve kötü tüm zamanlarımda yanımda olan, hepsini ailem olarak gördüğüm Gülhane E.A.H. Üroloji A.D. asistanları dostlarım Dr. Senan Asgerli, Dr. Vusal Rzayev, Dr. Reşad Caferov, Dr. Doğucan Nuri Uğur, Dr. Volkan Demirci, Dr. Nuriye Gül Bulut, Dr. Özgür Çınar, Dr. Çetin Kocabıyık, Dr. Oğuzhan Kallimci, Dr. Berat Bener, Dr. Hamdi Göz, Dr. Burak Ünal ve Dr. Selçuk Buyantemur'a;

Üroloji Kliniği bünyesinde beraber çalıştığımız, beraber nöbetler tuttuğumuz tüm klinik ve ameliyat hemşireleri, hasta bakım ve ameliyathane personelleri, sağlık teknisyenleri ve temizlik görevlilerine;

Beni her zaman iyi bir insan olmaya teşvik eden, hep denemeye, merak etmeye ve araştırmaya yönlendiren, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem Zehra Sicimli, babam Bünyamin Sicimli ve kardeşim Cansu Sicimli'ye;

Son olarak da en büyük mutluluk kaynağım olan, her zaman koşulsuz şekilde beni destekleyen, her hatırladığımda yzümü güldüren oğlum Mete'nin annesi, canım eşim Özlem'e;

Sonsuz sükran, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.



KISALTMALAR LİSTESİ

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EBRT: Eksternal Beam Radiotherapy

FDG: Florodeoksiglukoz

Ga: Galyum

G8: Geriatrik-8

IGRT: Image Guided Radiotherapy

IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği -International Society of Urological Pathology

LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

MpMRG: Multiparametrik prostat Manyetik Rezonans Görüntülemesi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PI-RADS: Prostat Görüntüleme-Raporlama ve Data Sistemi

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

RT: Radyoterapi

SUV: Standardized Uptake Value

Tc: Teknesyum

TNM: Tumor Node Metastasis

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Serum PSA düzeylerine göre prostat kanseri görülme riskleri.....	6
Tablo 2. PI-RADS skoru ve anlamlı prostat kanseri saptama oranları.....	8
Tablo 3. Gleason skorlarına göre ISUP derecelendirme sistemi grupları.....	13
Tablo 4. Prostat kanseri 2017 TNM sınıflaması.....	14
Tablo 5. D'amico Risk Sınıflaması.....	15
Tablo 6. Prostat kanserinde ertelenmiş tedavi yaklaşımları.....	15
Tablo 7. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri.....	21
Tablo 8. Multiparametrik Prostat MR görüntülemesine göre evreleme özellikleri.....	23
Tablo 9. Ga-68 PSMA PET-BT 'ye göre evreleme özellikleri.....	23
Tablo 10. Ekstraprostatik uzanım Kappa Uyum Analizi.....	24
Tablo 11. Seminal Vezikül İnvazyonu Kappa Uyum Analizi.....	24
Tablo 12. Sağ Pelvik Lenf Nodu Tutulumu Kappa Uyum Analizi.....	25
Tablo 13. Sol Pelvik Lenf Nodu Tutulumu Kappa Uyum Analizi.....	25
Tablo 14. Lezyon Tarafı Kappa Uyum Analizi.....	26
Tablo 15. Cerrahi sınır pozitifliği ile demografik veriler ve klinik verilerin ilişkisi.....	26
Tablo 16. Cerrahi sınır pozitifliği ile MR bulguları arasındaki ilişki.....	27
Tablo 17. Cerrahi sınır pozitifliği ile Ga-68 PSMA PET-BT bulguları arasındaki ilişki.....	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Prostatın zonal anatomisi.....	4
Şekil 2. Multiparametrik prostat MRG’de PIRADS 5 lezyon.....	9
Şekil 3. Ga-68 PSMA PET-BT’de yaygın kemik metastazları.....	11
Şekil 4. Cerrahi sınır pozitif ve negatif olan gruplarda serum PSA düzeyi ortalamaları.....	27
Şekil 5. Cerrahi sınır pozitif ve negatif olan gruplarda MR görüntülemesinde indeks lezyon boyutu ortalamaları.....	28
Şekil 6. Cerrahi sınır pozitif ve negatif olan gruplarda ortalama SUV max değerleri.....	28

ÖZET

Prostat Kanseri Evrelemesinde Multiparametrik Prostat MR Görüntülemesi ve Galyum-68 PSMA PET-BT Bulgularının Karşılaştırılması

Amaç: Prostat kanseri erkeklerde görülen en sık ikinci kanser olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bilinen görüntüleme yöntemlerinin hiçbiri kesin olarak prostat kanseri tanısını doğrulamamakta, kesin tanı yapılan biyopsiler sonucu histopatolojik olarak materyalin incelenmesi sonrası konulabilmektedir. Bu görüntüleme yöntemleri histopatolojik inceleme amaçlı yapılan biyopsilere kılavuzluk edebileceği gibi tanı sonrası uygulanacak tedaviler öncesi evreleme amaçlı da kullanılabilir. Bu çalışmada multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemesi (MpMRG) ve Galyum-68 PSMA PET-BT tetkiklerinin prostat kanseri tedavisi öncesi evrelemede lenf nodu tutulumu, tümör lokalizasyonu, prostat dışı lokal yayılım ve seminal vezikül invazyonu açısından farklı evreleme özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2020 ile Kasım 2022 tarihleri arasında S.B.Ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji kliniğine başvuran PSA yüksekliği nedeniyle transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi uygulanması sonucu prostat kanseri tanısı alan, primer evrelemesi MpMRG ve Ga-68 PSMA PET-BT ile yapıldıktan sonra radikal prostatektomi ile tedavi edilen 54 hastanın verileri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmada ekstraprostatik yayılım açısından hem MpMRG hem de Ga-68 PSMA PET-BT'nin final patoloji bulguları ile anlamlı uyumu saptanmamıştır ($p=0,444$, $p=0,484$).

Lenf nodu metastazının değerlendirilmesinde final patolojideki sağ pelvik lenf nodu tutulumu ile MpMRG arasında anlamlı ($kappa = 0.460$ / $p= 0.001$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %50,0 ve özgüllük %96.0 olarak saptanmıştır. Final patolojideki sağ pelvik lenf nodu tutulumu ile Ga-68 PSMA PET-BT arasında anlamlı ($kappa = 0.400$ / $p= 0.001$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %75,0 ve özgüllük %88.0 olarak saptanmıştır.

Final patolojideki sol pelvik lenf nodu tutulumu ile MpMRG arasında anlamlı ($kappa = 0.658$ / $p= 0.000$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %100 ve özgüllük %98,1 olarak saptanmıştır. Final patolojideki sol pelvik lenf nodu tutulumu ile Ga-68 PSMA PET-BT arasında anlamlı ($kappa = 0.196$ / $p= 0.016$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %100 ve özgüllük %86,8 olarak saptanmıştır.

Seminal vezikül invazyonunun değerlendirilmesinde patolojik inceleme ile MpMRG arasında anlamlı ($kappa = 0.348$ / $p= 0.005$) uyum gözlenmiş ve duyarlılık %33,3, özgüllük % 95,2 olarak saptanmıştır. Final Patoloji ile Ga-68 PSMA PET-BT arasında da anlamlı ($kappa = 0.391$ / $p= 0.001$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %33,3, ve özgüllük %97,6 olarak saptanmıştır.

Lezyon lokalizasyonunun değerlendirilmesinde final patolojideki lezyon tarafı ile MpMRG arasında anlamlı ($kappa = 0.137$ / $p= 0.056$) uyum gözlenmemiştir. Final patolojideki lezyon tarafı ile Ga-68 PSMA PET-BT arasında ise anlamlı ($kappa = 0.163$ / $p= 0.040$) uyum gözlenmiştir.

Cerrahi sınır pozitifliğinin olduğu grupta serum PSA düzeyleri, MpMRG’de saptanan indeks lezyon boyutu ve Ga-68 PSMA PET-BT SUV max değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,005$, $p=0,002$, $p=0,015$).

Sonuç: MpMRG’nin histopatolojik tanı öncesi kullanımı dışında lokal evrelemede de önemli evreleme verileri sunabileceği açıktır. Ga-68 PSMA PET-BT de tedavi kararı öncesi özellikle uzak ve lokal metastaz odaklarını yüksek duyarlılık ve özgüllük ile göstermesi nedeniyle önemli bir evreleme tetkikidir. Prostat kanseri evrelemede kullanılan her iki yöntem de cerrahi öncesi evrelemede farklı özellikleri ile doğru tedavi ve operasyon şeklinin belirlenmesinde cerraha yol gösterici tetkiklerdir.

Anahtar Kelimeler: Ga-68 PSMA PET-BT, Multiparametrik Prostat MR Görüntülemesi , Prostat Kanseri

ABSTRACT

Comparison of Multiparametric Prostate MR Imaging and Ga-68 PSMA PET-CT Imaging in Prostate Cancer Staging

Aim: Prostate cancer is a severe public health problem since it is the second most common cancer in men. None of the known imaging methods conclusively confirm the diagnosis of prostate cancer. The definitive diagnosis can be made after the histopathological examination of the material as a result of biopsies. These imaging modalities can guide biopsies for histopathological examination or can be used for staging before treatment. This study aimed to determine the different staging characteristics of Multiparametric prostate magnetic resonance imaging (MpMRI) and Ga-68 PSMA PET-CT in terms of lymph node metastasis, tumor localization, non-prostatic local spread and seminal vesicle invasion in staging before prostate cancer treatment.

Materials and Methods: Data of 54 patients who applied to the Gülhane Research and Training Hospital Urology Clinic between June 2020 and November 2022 were diagnosed with prostate cancer as a result of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy due to elevated PSA and were treated with radical prostatectomy after primary staging was performed with MpMRI and Ga-68 PSMA PET-CT has been recorded.

Results: In the study, no significant agreement was found between MpMRI and Ga-68 PSMA PET-CT with the final pathology findings in terms of extraprostatic extension ($p=0.444$, $p=0.484$).

In the evaluation of lymph node metastasis, a significant ($kappa = 0.460$ / $p = 0.001$) correlation was observed between the right pelvic lymph node involvement in the final pathology and MpMRI. Sensitivity was 50.0% and specificity was 96.0%. A significant correlation ($kappa = 0.400$ / $p = 0.001$) was observed between the right pelvic lymph node involvement in the final pathology and Ga-68 PSMA PET-CT. Sensitivity was 75.0% and specificity was 88.0%.

A significant ($\kappa = 0.658$ / $p = 0.000$) correlation was observed between the left pelvic lymph node involvement in the final pathology and MpMRI. Sensitivity was 100% and specificity was 98.1%. A significant ($\kappa = 0.196$ / $p = 0.016$) agreement was observed between the left pelvic lymph node involvement in the final pathology and Ga-68 PSMA PET-CT. Sensitivity was 100% and specificity was 86.8%.

In the evaluation of seminal vesicle invasion, a significant ($\kappa = 0.348$ / $p = 0.005$) agreement was observed between pathological examination and MpMRI, and the sensitivity was 33.3% and the specificity was 95.2%. A significant ($\kappa = 0.391$ / $p = 0.001$) agreement was also observed between Final Pathology and Ga-68 PSMA PET-CT. Sensitivity was 33.3%, and specificity was 97.6%.

In the evaluation of lesion localization, no significant ($\kappa = 0.137$ / $p = 0.056$) agreement was observed between the lesion side in the final pathology and MpMRI. A significant ($\kappa = 0.163$ / $p = 0.040$) agreement was observed between the lesion side in the final pathology and Ga-68 PSMA PET-CT.

In the group with positive surgical margins, serum PSA levels, index lesion size detected in MpMRI, and Ga-68 PSMA PET-CT SUV max values were found to be significantly higher ($p = 0.005$, $p = 0.002$, $p = 0.015$).

Conclusion: It is clear that mpMRI can provide important staging data in local staging, apart from its use before histopathological diagnosis. Ga-68 PSMA PET-CT is an important staging test as it shows especially distant and local metastasis with high sensitivity and specificity before the treatment decision. Both methods used in prostate cancer staging are guiding tests for the surgeon in determining the correct treatment and operation type with their different features in pre-surgical staging.

Keywords: Ga-68 PSMA PET-CT, Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging, Prostate cancer

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde görülen en sık ikinci kanser olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Farklı coğrafik bölgelerde prostat kanseri insidansı değişiklik gösterse de otopsi serilerinde histolojik olarak gösterilen sıklığı tüm dünyada yaklaşık olarak aynıdır (2).

Prostat kanseri tanısı parmakla rektal muayene bulguları ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri ölçümü sonucu oluşan klinik şüphe sonucu yapılan histopatolojik inceleme ile konmaktadır. Bilinen görüntüleme yöntemlerinin hiçbiri kesin olarak prostat kanseri tanısını doğrulamamakta, kesin tanı yapılan biyopsiler sonucu histopatolojik olarak materyalin incelenmesi sonrası konulabilmektedir. Bu görüntüleme yöntemleri histopatolojik inceleme amaçlı yapılan biyopsilere kılavuzluk edebileceği gibi tanı sonrası uygulanacak tedaviler öncesi evreleme amaçlı da kullanılabilir (3). Prostat kanseri evrelemesinde tüm vücut kemik sintigrafisi, multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntülemesi (MpMRG), galyum-68 prostat spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi (Ga-68 PSMA PET-BT), Floride Pozitron Emisyon Tomografisi, Choline Pozitron Emisyon Tomografisi ve Abdominal Bilgisayarlı Tomografi tetkikleri kullanılabilir.

MpMRG tetkiki klasik T1 ve T2 manyetik rezonans sekanslarının yanında difüzyon ağırlıklı görüntüler ve dinamik görüntülerin birlikte değerlendirildiği bir tetkiktir. Bu farklı sekansların raporlamaya eklenmesi ile birlikte prostatın farklı bölgeleri içerisindeki şüpheli lezyonların daha yüksek duyarlılık ile belirlenebilmesi mümkün olmaktadır. MpMRG'nin yorumlanması ve raporlanmasında küresel bir standart oluşturulması amacıyla prostat görüntüleme raporlama ve veri sistemi (PIRADS) geliştirilmiştir (4). PIRADS skorlaması ile görüntüleme bulgular ışığında prostat kanseri riski belirlenebilmektedir. PIRADS sistemi yeni yapılan çalışmalar ile güncellenmekte ve son olarak versiyon 2.1 kullanılmaktadır (5).

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), normal prostat epitel hücrelerinde eksprese edilen özellikle prostat kanserinde ekspresyonu artan bir membran glikoproteinidir (6). Ga-68 molekülü ile işaretlenmiş PSMA ile elde edilen Ga-68

PSMA PET-BT görüntülemesinin prostat kanseri evrelemesinde özellikle lenf nodu yayılımını gösterme açısından yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (7).

Bu çalışmada MpMRG ve Ga-68 PSMA PET-BT tetkiklerinin prostat kanseri tedavisi öncesi evrelemede lenf nodu tutulumu, tümör lokalizasyonu, prostat dışı lokal yayılım ve seminal vezikül invazyonu açısından farklı evreleme özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

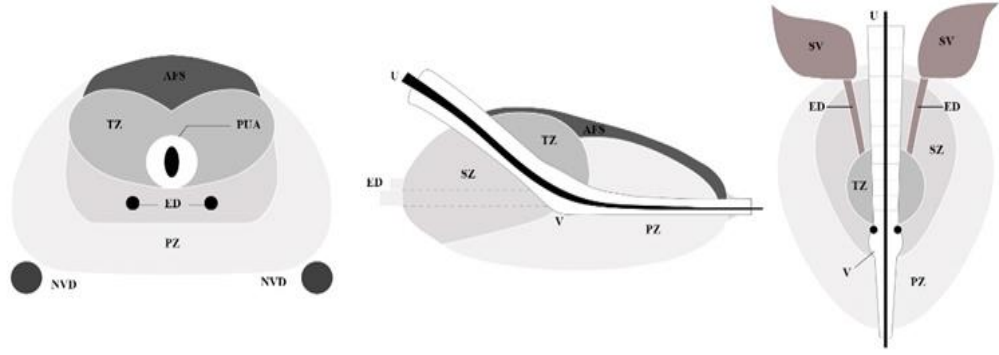


2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT ANATOMİSİ ve EMBRİYOLOJİSİ

Prostat, bazalde mesane ve apikal kısımda ürogenital diyafram arasında yerleşimli konik şekilli bir bezdir. Posterior komşuluğunda rektum yer alır ve rektum ile prostat Denonvillier fasyası adı verilen bir kılıf ile ayrılır. Bu kılıf ayrıca seminal vezikül posterior yüzünü de rektumdan ayırmakta ve prostat kanserinin yayılımını engelleyen bir bariyer olarak görev almaktadır (8). Prostat hakkında anatomik çalışmalar 16. Yüzyılın ortalarında Andreas Vesalius'un erkek aksesuar bezleri hakkında gözlemlerini yayınlaması ile başlamıştır (9). Prostat, kas doku ve bağ dokudan oluşan bir fibromusküler stroma içerisine geçmiş epitelyal salgı bezlerinden oluşmaktadır. Bu glandüler kısım embriyolojik dönemde ürogenital sinüsten köken almakta, fibromusküler stroma ise mezodermden gelişmektedir. Prostat salgılarının üretraya iletilmesini sağlayan ejakülatuar kanallar embriyolojik dönemde Wolf kanalından gelişmektedir (10).

Prostat, farklı histolojik ve fizyolojik özellikleri doğrultusunda McNeal tarafından beş farklı zona ayrılmıştır (11) (Şekil 1). Prostatik üretrayı çevreleyen transizyonel zon benign prostat hiperplazisinin en sık geliştiği bölümdür. Ejakülatuar kanalların içerisinden geçtiği santral zon Wolf kanalından orijin almaktadır. Prostatın posterolateralinde yer alan periferik zon prostat kanserinin en sık geliştiği bölümdür. Prostat anteriorunda yer alan bağ ve kas doku yapısında olan fibromusküler stroma ise glandüler yapı içermemektedir. Verumontanumun proksimalindeki üretral segment, distal segmente 35 derecelik bir açı yaparak anteriora doğru bükülür. Preprostatik bölge olarak tanımlanan bu proksimal segmentte embriyolojik olarak ana kanallar oluşmaz, küçük bir geçiş bölgesi ve birkaç periüretral kanal meydana gelir (11).



Şekil 1. Prostat zonal anatomisi (TZ: transizyonel zon, PZ: periferal zon, SZ: santral zon, AFS: anterior fibromusküler stroma, PUA: periüretral alan, U: üretra, ED: ejakulatuar duktuslar, V: verumontanum, SV: seminal veziküller, NVD: Nörovasküler demet

Prostatın arterial dolaşımı inferior vezikal , internal pudental ve orta rektal arterlerden sağlanmaktadır. Venöz drenaj prostatın anterolateralinde oluşan dorsal venöz komplesten olmaktadır. Bu venöz kompleks penisin dorsal veninden de drenaj sağlamaktadır. Venöz kompleks daha sonra vezikal ve internal iliak venlere drene olur. Lenfatik drenaj çoğunlukla eksternal iliak lenf , obturator ve presakral lenf nodlarına olmakta seminal vezikül çevresi dolaşım bazen internal iliak lenf nodlarına da drene olabilmektedir (12). Nöronal innervasyonu pelvik pleksus aracılığıyla sağlanmaktadır. Sinir ve damar yapıları prostat posterolateral kısmında her iki yönde 5-7 hizasında nörovasküler demeti oluşturmaktadır (13).

2.2. PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri, tüm dünyada erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada insidansı 35/100.000 olarak saptanmıştır (14). İnsidansı farklı coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir. En yüksek oranda Avusturalya, Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika bölgelerinde en düşük oranda ise doğu ve güney Asya'da görülmektedir (15).

2.2.2. Etiyoloji

Prostat kanseri gelişiminde suçlanan en önemli risk faktörleri ileri yaş ve aile öyküsüdür. Aile öyküsü ve etnik köken altta yatan bir genetik yatkınlık olduğunu düşündürecek şekilde artmış prostat kanseri riski ile ilişkilidir. Prostat kanseri görülen hastaların yalnızca küçük bir alt popülasyonunda gerçekten kalıtsal prostat kanseri olduğu saptanmıştır. Kalıtsal prostat kanserinin 6-7 kat daha erken hastalık görülme riski ile ilişkili olduğu ancak kanserin seyri açısından farklılık olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (16).

Genetik çalışmalarda prostat kanserli hastaların %15,6'sında BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN, HOXB13 ve TP53 genlerinde patolojik varyantlara rastlanmıştır ve %10,9 hastada DNA tamir genlerinde patolojik varyantların tespit edildiği görülmüştür (17).

Bu risk faktörleri dışında çevresel birçok faktörün prostat kanseri ile ilişkisi sorgulanmış ve araştırılmıştır. Beslenme, metabolik sendrom, obezite ve diyabet özellikle üzerinde durulan faktörlerdir. Ancak prostat kanseri gelişim riskini azaltmayı amaçlayan hiçbir önleyici diyet önerisi bulunmamaktadır.

2.2.3. Klinik Bulgular

Prostat kanseri tanısı çoğunlukla asemptomatik seyir nedenli görülen klinik şüphe üzerine yapılan histopatolojik inceleme ile konmaktadır. Nadiren alt üriner sistem semptomları ve hematospermi gibi semptomlar görülebilmektedir. Semptomatik hale gelen prostat kanseri çoğunlukla ilerlemiş hastalığın göstergesidir. Lokal yayılım nedenli üreteral obstrüksiyonlar ve metastatik hastalığa bağlı kemik ağrısı, patolojik fraktürler ve hematolojik komplikasyonlar görülebilir. Lenf nodu metastazları da çoğunlukla asemptomatik seyirli olmakla birlikte ileri vakalarda venöz ve lenfatik kompresyona bağlı alt ekstremitte ödemi görülebilmektedir. Kemik metastazların çoğunluğu osteoblastik tipte olup en sık vertebra ve kosta tutulumları izlenir. Kemik metastazlarına bağlı spinal kord basısı sebebiyle bası yerine spesifik nörolojik semptomlar da görülebilmektedir (18).

2.2.4. Tanı

Prostat kanseri tanısı parmakla rektal muayene bulguları ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ölçümüne dayanan klinik şüphe üzerine yapılan prostat biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile konmaktadır.

Vakaların yaklaşık olarak %18'inde serum PSA düzeylerinden bağımsız olarak parmakla rektal muayene ile prostat kanseri saptanabilmektedir (19). T evresi parmakla rektal muayeneye dayanmaktadır ve pozitif bir parmakla rektal muayene bulgusunun daha yüksek dereceli prostat kanser ile ilişkili olduğu görülmüştür (20).

PSA, prostat dokusunda ilk olarak 1970 yılında gösterilmiş ve 1980 yılında serumda ölçülmeye başlanmıştır (21). PSA 19. kromozomda yer alan genler tarafından eksprese edilen kallikrein gen ailesinin üyesi olan bir proteazdır (22). Görevi seminal sıvının yapısal proteinlerinden semenogellin proteininin proteolizisi ile semenin likefaksiyonunu sağlamaktır (23). PSA prostata spesifik olsa da kansere spesifik değildir. Benign prostat hiperplazisi, prostatit ve diğer malignite dışı sebepler ile de serumda yüksekliği saptanabilmektedir. PSA düzeyi açısından belirlenmiş standart bir sınır bulunmamaktadır. Tablo 1'de serum PSA düzeylerine göre prostat kanseri görülme riskleri verilmiştir.

Serum PSA düzeyi (ng/mL)	Prostat Kanseri Görülme Riski (%)	Klinik Anlamlı Prostat Kanseri Görülme Riski (%)
0.0–0.5	6.6	0.8
0.6–1.0	10.1	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

Tablo 1. Serum PSA düzeylerine göre prostat kanseri görülme riskleri [24]

PSA'nın düşük özgüllüğü ve kansere spesifik olmaması sebebiyle PSA temelli parametreler geliştirilmiştir. Bunlardan PSA dansitesi serum PSA değerinin prostat volümüne oranıdır. PSA dansitesi değeri ne kadar yüksek ise prostat kanseri riski o kadar artmaktadır. Özellikle küçük volümlü prostatlarda 0.15 ng/mL/cc sınır değeri kabul edilmiştir (25). PSA velositesi bir yılda serum PSA değerindeki artış olarak tanımlanmıştır. Yıllık artış 0.75 ng/mL üzerinde ise prostat kanseri riskinde

artış olduğu gösterilmiştir (26). PSA ikilenme zamanı ise PSA'nın iki katına çıktığı süreyi ifade etmektedir. 10 aydan kısa ise kötü prognoz göstergesidir (27). PSA ikilenme zamanı ve PSA velositesinin tanı koyma aşamasında üstünlüğünün olmadığı ancak prognozu belirleme açısından yararlı olabileceği belirtilmektedir (27). Serumda ölçülen PSA'nın %10-30'u serbest PSA olarak bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda PSA değeri 4-10 ng/mL olan grupta serbest PSA'nın total PSA'ya oranı 0.1'den az saptanan hastalarda prostat kanseri saptama oranı yaklaşık %56'dır. Bu oranın 0.25'ten fazla olduğu hastalarda prostat kanseri saptama oranı %8 olarak bulunmuştur (28).

PSA'nın serumda ölçülmeye başlanması ile birlikte prostat kanseri insidansı yıllar içerisinde artış göstermiştir. Agresif popülasyon taramaları sonucu prostat kanseri tanısı alan hasta sayısının arttığı ancak klinik anlamlı olmayan prostat kanseri tanısında da görülen artış ile birlikte gereksiz tedavileri alan hasta grubunda mortalite ve morbiditede artış olduğu ve taramada sağ kalım avantajının olmadığı gösterilmiştir (29). Bu nedenle tanı amacıyla PSA ölçümünün yapılmadan önce hastaya potansiyel risklerin ve faydaların belirtilmesi ve ortak karar alınması önerilmektedir. 15 yıldan daha az yaşam beklentisi olan ve performans durumu uygun görülmeyen hastalarda erken tanı amaçlı PSA taraması yapılmaması gerektiği bildirilmiştir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında artmış prostat kanseri riski olan 50 yaş üzeri hastalar, 45 yaş üzeri ancak ailesinde prostat kanseri hikayesi olan ya da Afrika kökenli hastalar ve BRCA2 mutasyonu olan 40 yaş üstü hastalarda PSA testi önerilmektedir (30,31).

Genetik mutasyonlar agresif prostat kanseri gelişimine neden olabilmektedir. Bu nedenle aile öyküsünde DNA tamir genlerinde mutasyon nedeniyle malignite gelişimi olan hastalardan; metastatik prostat kanseri olanlar, 60 yaşından erken prostat kanseri tanısı aile üyesi olan yüksek riskli prostat kanseri olanlar ve 60 yaşından önce prostat kanseri tanısı almış birden fazla aile üyesi veya bir aile üyesi prostat kanseri nedeniyle ölmüş olan hastalarda genetik inceleme yapılması gerektiği belirtilmektedir (32).

2.2.5. Görüntüleme Yöntemleri

Transrektal Ultrasonografi (TRUS): TRUS, prostat kanseri tanısında önerilen bir yöntem değildir ve günümüzde biyopsiye kılavuzluk etmesi dışında tanısal amaçlı kullanılmamaktadır. Sonoelastografi, kontrastlı ultrasonografi ve yüksek-çözünürlüklü ultrasonografi teknikleri ile tanısal amaçlı kullanımı araştırılmakta ve standardizasyon amaçlı yeni çalışmalar devam etmektedir (33).

Multiparametrik Prostat MR Görüntülemesi (MpMRG): MpMRG, anatomik sekanslar olan T1 ve T2 sekanslarının yanında fonksiyonel sekanslar olan dinamik kontrastlı ve diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerin değerlendirildiği prostata yönelik MR görüntülemesi olarak tanımlanmaktadır.

Radikal prostatektomi patolojik spesimenlerinin incelenmesi ile korele edilen bir çalışmada ISUP 2 ve üzeri dereceli tümörlerde lezyon boyutu 10 mm'den fazla ise prostat kanserinin yakalanması ve lokalize edilmesinde tetkikin yüksek duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (34).

MRG ile saptanan lezyonun malignite olasılığının standardize edilmesi amacıyla ilk olarak Likert skorlaması kullanılmış olup daha sonrasında PI-RADS skorlaması güncel kullanıma girmiştir (35). PI-RADS sınıflaması ise son olarak versiyon 2.1 olarak güncellenmiş ve MRG yorumlayıcıları tarafından oluşturulan raporlarda bir standardizasyon sağlanması amaçlanmıştır (36).

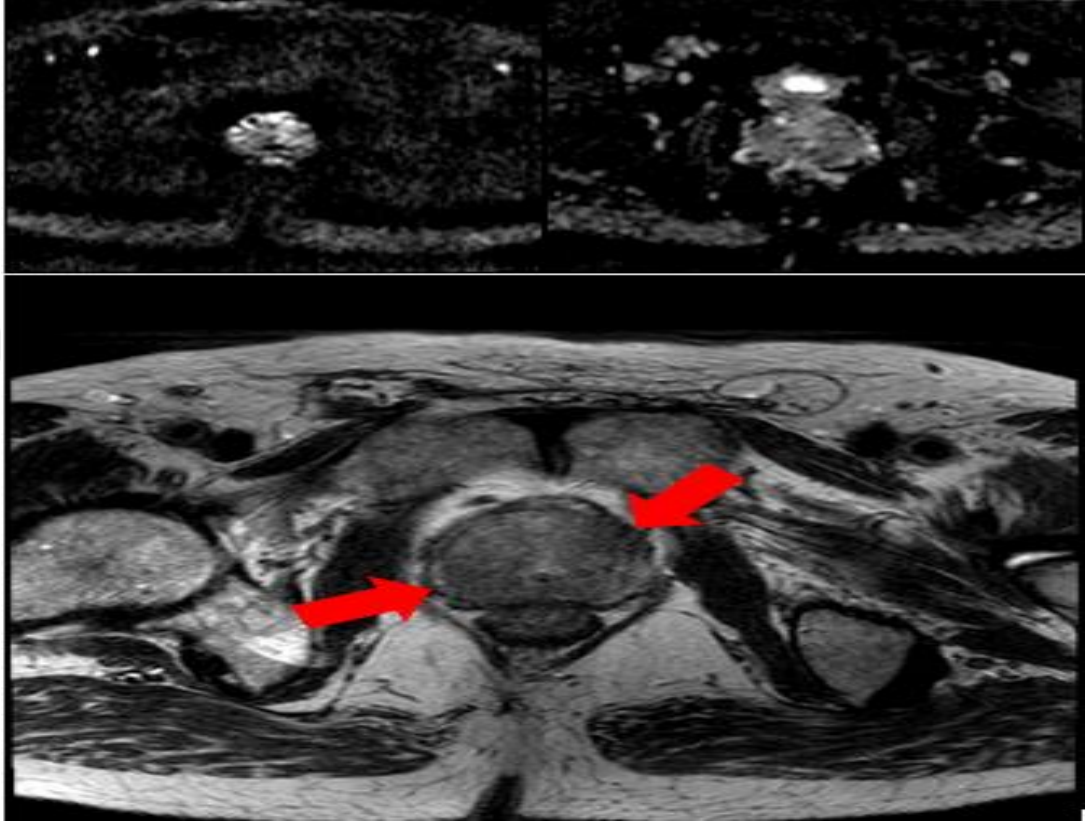
MpMRG tetkiki ile prostat kanseri saptama ihtimali ve klinik anlamlı prostat kanseri saptama yüzdeleri Tablo 2'de verilmiştir.

PI-RADS Skoru	Prostat kanseri saptama ihtimali	Klinik anlamlı prostat kanseri saptama ihtimali	Klinik olarak anlamlı prostat kanseri oranı
PI-RADS 1	Çok düşük	Yüksek ihtimalle yok	%0
PI-RADS 2	Düşük	Muhtemelen yok	%9.6
PI-RADS 3	Orta	Şüpheli	%12
PI-RADS 4	Yüksek	Muhtemel	%22.1
PI-RADS 5	Çok yüksek	Yüksek ihtimal	%72.4

Tablo 2. PI-RADS skoru ve anlamlı prostat kanseri saptama oranları (37)

MpMRG tanı ve tarama aracı olarak kullanımı yanında klinik ve biyopsi verileri ile birleştirildiğinde patolojik evrelemenin tahmininde önemli yarar sağlayabilmektedir.

Lokal evrelemede en yararlı sekans T2 anatomik sekansı olup multiparametrik MRG sekansları da eklendiğinde ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu ve perivezikal-perirektal dokulara invazyon, lenf nodu metastazı gibi parametrelerde güçlü evreleme bilgisi sağlayabilmektedir (38) (Şekil 2).



Şekil 2. 76 yaşında erkek hasta, serum PSA değeri 62 ng/mL olması üzerine yapılan MpMRG 'de aksiyel planda prostat transizyonel ve periferal zonu bütünüyle T2 planda hipointens görünümde, işaretli alanlarda ekstraprostatik uzanım gösteren, difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, ADC serilerde hiperintens görünüm izlenmekte. Görüntü PIRADS v2.1 özelliklerine göre PIRADS 5 olarak yorumlanmıştır. Yapılan prostat biyopsisinde Gleason 4+3 prostat kanseri saptanmıştır. (Görüntüler S.B.Ü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji ve Radyoloji Kliniği arşivinden alınmıştır.)

Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi: Prostat kanseri evrelemesinde, orta riskli (cT2b veya PSA 10-20 veya Gleason skoru 7) ve yüksek riskli (cT2c veya PSA >20 veya Gleason skoru >7) olgular için nodal veya kemik tutulumu riski %3- %10 ve %20-%40 aralığında olduğu için sistemik görüntüleme önerilmektedir (39).

Sistemik görüntüleme olarak kontrastlı kesitsel görüntüleme modalitelerinin lenf nodu değerlendirmedeki duyarlılıkları görece düşüktür. Literatürdeki çalışmalarda BT'nin lenf nodu metastazlarının saptanmasında duyarlılığının yaklaşık olarak %80 oranında olduğu gösterilmektedir (40).

Nükleer Tıp Görüntülemeleri: Prostat kanseri evrelemesinde en sık kullanılan nükleer tıp görüntüleme yöntemleri tüm vücut kemik sintigrafisi, Choline PET/BT, Fluoride PET-BT, Ga-68 PSMA PET-BT 'dir.

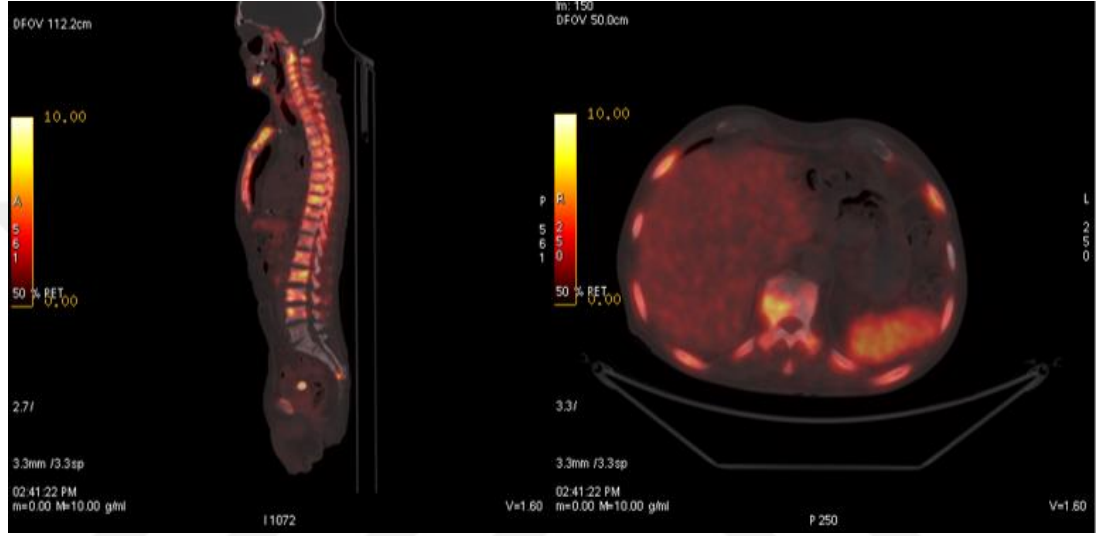
Tüm vücut kemik sintigrafisi, benign ve malign hastalıklarla ilişkili olarak iskelet sistemindeki aktif kemik oluşumunun dağılımını değerlendiren duyarlılığı yüksek bir görüntüleme tekniğidir. Çalışmalarda kemik metastazlarını değerlendirmede %82 özgüllük %79 duyarlılık oranları bildirilmiştir (41). Kemik taramasının tanısal değeri PSA seviyesinden ve klinik evreden önemli ölçüde etkilenir.

Birçok onkolojik hastalıkta olduğu gibi prostat kanserinde de Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) ile lokal hastalık, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların tespit edilmesi mümkün olabilmektedir. PET-BT, bir moleküler görüntüleme yöntemi olup, fonksiyonel ve morfolojik bilgi sağlayabilmektedir.

PET-BT ile görüntülemeye en sık kullanılan radyofarmasötik Flor-18 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG)' dur. F-18 FDG'nin üriner yolla atılımı nedeniyle prostat kanseri hastalarının değerlendirilmesinde başlıca dezavantajdır. Dezavantajları nedeniyle prostat kanserinde başta choline ve PSMA olmak üzere farklı radyofarmasötikler ve moleküler görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir (42).

PSMA bir tip II transmembran proteini olup prostat, tükürük bezleri, böbrek, proksimal ince bağırsak gibi normal dokulardan da eksprese edilmektedir. Prostat kanserinde ve metastaz yaptığı dokularda normal dokulara kıyasla salgılanmasında artış görülmektedir (43) (Şekil 3).

Ga-68, PSMA molekülünün işaretlenmesinde en sık kullanılan izotoptur. Sistematik derlemelerde, evreleme için Ga68 PSMA PET-BT kullanıldığında farklı aralıklarda duyarlılık oranları bildirilmiş olsa da özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle çoğu çalışma konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre güçlü evreleme sağladığını göstermektedir (44).



Şekil 3. 70 yaşında erkek hasta PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopside Gleason 3+4 prostat kanseri saptanmış olup, hastanın primer evrelemesinde yapılan Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemesinde vertebralarda yaygın PSMA tutulumları izlenmektedir. Yaygın kemik metastazı tanısı ile sistemik tedavi ve radyoizotop tedavileri uygulanmıştır. (Görüntüler S.B.Ü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı arşivinden alınmıştır.)

2.2.6. Prostat Biyopsisi ve Patolojik İnceleme

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında serum PSA düzeyi yüksek olan, parmakla rektal muayenede şüpheli bulgusu olan ve MpMRG tetkikinde şüpheli bulguları olan hastalarda prostat biyopsisi yapılması gerektiği belirtilmektedir. Prostat biyopsisi öncesi MpMRG tetkikinin uygulanmasının gereksiz prostat biyopsilerinin önüne geçeceğini belirtilmektedir. MR bulgusu olmayan hastalarda klinik olarak prostat kanseri riski düşük ise, örneğin PSA dansitesi 0,15 altında olan ve parmakla rektal muayene bulguları olmayan hastalarda prostat biyopsisi alınmadan PSA kinetiğinin takibinin ve MR tetkiki ile takibin yeterli olabileceği de bildirilmektedir (45).

Sistematik biyopsi tekniğinin tanımlanması sonrası transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi altın standart haline gelmiştir. Standart biyopside 12 kadran biyopsisi halen güncelliğini korumaktadır. 30 cc üzeri prostat volümü olan hastalarda 10-12 kadran biyopsi alınması standart hale gelmiştir (46). Daha yüksek volümlü prostat ve transizyonel zon tümörü şüphesinde ilk olarak 2000 yılında tanımlanan en az 20 kor biyopsi alınan satürasyon biyopsisi de tanıya yardımcı olmaktadır (47).

Prostat biyopsisi transrektal yol dışında transperineal yolla şablon (template) şeklinde de uygulanabilmektedir. Transperineal prostat biyopsisi özellikle anterior bölge tümörlerinde daha doğru örnekleme sağlamak ve işlem sonrası enfeksiyon riski de oldukça düşük olmaktadır (48).

Prostatik lezyonlar transrektal ultrason ile görüntülenemediği için lezyonu hedeflemek mümkün olmamaktadır. MpMRG sonucunda saptanan odakların kognitif olarak ultrasonografide lezyon yerinin tahmin edilmesi veya görüntülerin yazılımsal olarak füzyon edilmesi şeklinde ultrasonografi eşliğinde alınan biyopsiler ise MR füzyon biyopsi olarak adlandırılmaktadır.

Prostat kanserinin kesin tanısı için histopatolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Patolojik inceleme amacıyla daha önce bahsedilmiş olan farklı teknikler ile alınmış prostat biyopsi spesimenleri en sık inceleme yapılan örneklerdir. Ancak prostatın transüretral rezeksiyonu (TUR-P), basit veya enükleasyon prostatektomi materyallerinin incelemeleri sonucunda da prostat malignitesi tanısı konulabilmektedir. Prostat malignitelerinin büyük çoğunluğu prostat epitelinden kaynaklanan prostatik adenokarsinomlardır. Prostatik adenokarsinom için histolojik tanıda, temel olarak glandüler mimari ve nükleer özellikler değerlendirilir ve bazal hücrelerin kaybı beklenir. Bazilerde anormal yerleşim ve düzenlenme vardır; normal epitel-stroma ilişkisi bozulmuştur (49).

Gleason skorlama sistemi prostatik adenokarsinom için en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme şemasıdır (50). Gleason skoru 1 ile 5 arasında değerler alır. Hem en sık saptanan hem de 2. sıklıkta saptanan paternler raporlanır. Temel glandüler yerleşim ve nükleus özelliklerine göre grade 1 en iyi differansiye, grade 5 ise en az differansiye olan tümörü gösterir. Her iki patern de prognozu etkiler. Primer

ve sekonder paternin toplanmasıyla en düşük 2, en yüksek 10 Gleason skoru elde edilir. Güncel pratikte grade 1 ve grade 2 paternleri raporlamaya dahil edilmemekte ve en düşük grade tümör özelliğine sahip patern olan grade 3 rapor edilmektedir. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği -International Society of Urological Pathology (ISUP)'nin 2014 yılında güncellediği derecelendirme şemasına göre gleason 3+3 (gleason 6) tümörler ISUP grade 1 ve gleason 4+5 ve gleason 5+5 (gleason 9-10) tümörler ISUP grade 5 olmak üzere yeni bir derecelendirme yapılması önerilmiştir (51). Tablo 3'te bu şema verilmiştir.

Gleason Skoru	ISUP Grade
Gleason \leq 3+3	Grade Grup 1
Gleason 3+4	Grade Grup 2
Gleason 4+3	Grade Grup 3
Gleason, 3+5, 4+4, 5+3	Grade Grup 4
Gleason 4+5, 5+4, 5+5	Grade Grup 5

Tablo 3. Gleason skorlarına göre ISUP derecelendirme sistemi grupları (51)

2.2.7. Evreleme ve Risk Sınıflaması

Prostat kanserinin taranması, teşhisi ve tedavisi için klinik karar vermede yaşam beklentisi ve kişinin sağlık durumunun değerlendirilmesi önemlidir. Prostat kanserinde lokalize hastalıkta, tedaviden herhangi bir fayda için 10 yıldan fazla beklenen yaşam süresi zorunlu kabul edilir ve kansere özgü sağkalımda bir iyileşmenin belirgin hale gelmesi daha uzun sürebilir. İleri yaş ve daha kötü temel sağlık durumu, prostat kanserine özgü mortalitede ve aktif izleme kıyasla cerrahi tedavinin sağladığı yaşam beklentisinde daha küçük bir fayda ile ilişkilendirilmiştir (52). Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında yaşam beklentisi ve temel sağlık durumunun değerlendirilmesinde Geriatrik-8 (G8), klinik kırılabilirlik ölçeği ve mini-COG gibi değerlendirme testlerinin kullanılması önerilmektedir (53). Yapılan tüm araştırmalar sonrası takip veya tedavi kararının alınması öncesi hastalık evresinin ve riskinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalık sınıflandırmasının yapılması ile benzer tedavi yaklaşımlarından fayda görecekten hastaların gruplandırılması mümkün

olabilmektedir. Tablo 4'te prostat kanseri tümör nod metastaz (TNM) sınıflaması verilmiştir (54).

T- Primer Tümör (Evreleme sadece parmakla rektal muayene bulgularına göre belirlenmektedir.)
Tx Primer tümör değerlendirilememiştir.
T0 Primer tümör için kanıt yok
T1 Klinik olarak saptanamayan palpe edilemeyen tümörler
T1a Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör
T1b Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör
T1c Yüksek prostat spesifik antijen [PSA] seviyeleri nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör
T2 Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir
T2a Prostatın bir lobunun yarısı ve daha azında tümör var
T2b Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her iki lobda yok
T2c Her iki lobda da tümör mevcut
T3 Tümör prostat kapsülünü aşmış
T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)
T3b Tümör seminal vezikülleri tutmuş
T4 Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar
N- Bölgesel lenf nodları (0,2 cm'den büyük olmayan metastazlar için pNmi tanımlaması kullanılabilir.)
Nx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş
N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var
M- Uzak Metastaz (Birden fazla alanda metastaz varlığında en ileri kategori kullanılmalıdır. M1c en ileri kategoridir.)
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var
M1a Bölgesel olmayan lenf düğümleri
M1b Kemik metastazları
M1c Diğer alan metastazları

Tablo 4. Prostat kanseri 2017 TNM sınıflaması (54)

Tedavi ve izlem kararında yol gösterici olan bir diğer sınıflandırma D'amico risk sınıflamasıdır (55). Bu sınıflama, radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrası benzer biyokimyasal nüks riski olan hastaların gruplandırılmasına dayanmaktadır. Tablo 5'te D'amico risk sınıflaması verilmiştir.

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA < 10 ng/mL ve Gleason Skoru < 7 (ISUP grade 1) ve evre T1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya Gleason Skoru 7 (ISUP grade 2/3) veya evre T2b	PSA > 20 ng/mL veya Gleason Skoru > 7 (ISUP grade 4/5) veya evre T2c	Herhangi bir PSA Değeri veya Gleason Skoru evre T3-4 , N+
Lokalize			Lokal İleri

Tablo 5. D'amico Risk Sınıflaması (55)

2.2.8. Tedavi Yöntemleri

Evreleme ve risk sınıflamasına göre tedavi veya izlem seçenekleri değişmektedir. Lokalize prostat kanseri tanısı almış birçok erkek küratif tedaviden fayda sağlayamayacaktır. PSA yüksekliği ile tanı konulan hastaların %45'i erteleme yöntemi için aday olabilirler (56). Sınırlı yaşam beklentisi ve komorbiditeleri olan erkeklerde lokalize prostat kanserinin tedavisinin ertelenmesi yaşam kalitesi kaybını engelleyecektir (57). Prostat kanserinin ertelenmiş tedavisinde iki farklı yaklaşım mevcuttur. Aktif izlem ve dikkatli gözlem (watchful waiting) yaklaşımları tablo 6'da özetlenmiştir (56).

	Aktif İzlem	Dikkatli Gözlem
Tedavi Amacı	Küratif	Palyatif
Takip Periyodu	Belirlenmiş aralıklarla	Hastaya Özgü
Takipte Kullanılan Parametreler	Rektal muayene, PSA, Multiparametrik Prostat MRG, Re- biyopsiler	Belirli bir şema yoktur. Semptomlara ve progresyona bağlıdır.
Yaşam Beklentisi	10 yılın üzerinde	10 yılın altında
Amaç	Sağ kalımı riske atmadan tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmek	Tedaviye bağlı oluşabilecek riskleri en aza indirmek
Uygun Hastalar	Çoğunlukla düşük riskli hastalar	Tüm evrede hastalar için uygundur.

Tablo 6. Prostat kanserinde ertelenmiş tedavi yaklaşımları [56].

Cerrahi tedavi olarak radikal prostatektomi, prostat kapsülü ile birlikte tüm prostat dokusu ve seminal veziküllerin tamamen eksizyonunu takiben mesane ile üretra anastomozunun gerçekleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Cerrahi yaklaşım ilk olarak Young tarafından 1904'te perineal yolla açık cerrahi şeklinde tariflenmiş olup pelvik lenf nodlarına ulaşımın kısıtlı olması nedeniyle zaman içerisinde farklı teknikler geliştirilmiştir (58).

Cerrahi tedavide erektil fonksiyon ve kontinansın korunması prensipleri de önem arz etmektedir. Walsh tarafından tanımlanması sonrası popülerlik kazanan açık retropubik teknikte, dorsal venöz kompleks ve kavernoöz sinirler gibi yapılar anatomik olarak tanımlanmış, bilateral sinir koruyucu yaklaşım mümkün hale getirilmiştir (59). Metastatik olmayan hasta grubunda temel tedavi modalitelerinden olan Radikal prostatektomi açık, laparoskopik ve robot yardımcı teknikler ile gerçekleştirilebilmektedir. İlk minimal invaziv cerrahi yaklaşım Schuessler tarafından 1997'de tanımlanan laparoskopik radikal prostatektomi tekniğidir (60). Robot yardımcı cerrahi ise ilk olarak 2000 yılında Binder tarafından Almanya'da gerçekleştirilmiştir (61). Yapılan çalışmalarda uzun dönem verilerde eksiklik olsa da minimal invaziv cerrahi tekniklerinin hastanede kalış ve kan transfüzyon oranları dışında onkolojik ve fonksiyonel açıdan açık cerrahi yöntemine üstünlüğü saptanmamıştır (62). Lokal ileri vakalarda radikal prostatektomi ile birlikte pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmaktadır.

Huggins tarafından 1941 yılında prostat kanseri üzerinde hormonal mekanizmaların tedavi edici etkisinin gösterilmesi sonrası androjen baskılayıcı tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir (63). Androjen baskılayıcı tedaviler hem monoterapi hem de cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi olarak denenmiş ancak kansere bağlı sağkalımda iyileşme gösterilemediği için bu yaklaşımlar terkedilmiştir (64,65). Androjen baskılayıcı tedavide medikal ajanlar olarak LHRH agonistleri, LHRH antagonistleri, östrojenler kullanılabilenekte veya cerrahi kastrasyon olarak bilateral orşiektomi prosedürü uygulanabilmektedir. Androjen baskılayıcı tedaviler ileri evre veya metastatik hastalıkta temel tedavi yaklaşımlarıdır (66).

Radyoterapi yöntemlerinden görüntü kılavuzluğunda radyoterapi- image guided RT (IGRT) veya yoğunluk modülasyonlu radyoterapi- intensity modulated RT (IMRT) yöntemleri vücut dışından prostat hedeflenerek yönlendirilen eksternal beam RT (EBRT) prosedürü için en iyi yaklaşım kabul edilen yöntemlerdir (39). Brakiterapi ise prostat içerisine girişimsel olarak kalıcı olarak implante edilen radyoaktif tohumlar ile yapılır. Radyoterapi yöntemleri ile tedavi edilen lokalize prostat kanseri vakalarında için radikal prostatektomiye benzer oranda sağkalım oranları olduğu saptanmıştır (67).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Prospektif olarak dizayn edilen çalışmada Haziran 2020 ile Kasım 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvuran PSA yüksekliği veya klinik şüphe üzerine transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi uygulanması sonucu prostat kanseri tanısı alan, biyopsi öncesi veya sonrasında MpMRG yapılan hastalardan ISUP 2 ve üzeri olanlara evreleme tetkiki olarak Ga-68 PSMA PET – BT yapıldı. ISUP 1 tümörlerde metastaz şüphesi halinde endikasyon dahilinde PSMA PET- BT yapıldı. Hastaların demografik verileri, serum PSA düzeyleri, prostat biyopsisi sonuçları, MRG ve PET-BT ile evreleme sonucu lezyon lokalizasyonu, ekstraprostatik yayılım, lenf nodu tutulumu, seminal vezikül invazyonu verileri ve radikal prostatektomi patoloji sonuçları incelemeye alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri biyopsi sonucunda prostat kanseri tanısı aldıktan sonra primer evrelemenin MpMRG ve Ga-68 PSMA PET-BT ile yapılmış olması, tedavi olarak radikal prostatektomi yapılmış olması olarak belirlendi. Evrelemede farklı görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı, tedavi olarak androjen baskılayıcı tedavi veya radyoterapi alan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Yapılan araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 25.02.2020 tarihinde 2020-87 karar numarası ile etik kurul onayı alındı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan 04.06.2020 tarihinde 2020/8 karar numarası ile Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) onayı alındı.

3.1. MpMRG ÇEKİM VE RAPORLAMA PROTOKOLÜ

MpMRG'ler Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yer alan Philips Achieva X-Series® (Amsterdam, Hollanda) marka 3 Tesla MR cihazında, Multi Echo sekansı, multi shot, multi slice, SE tekniği ile 3 mm kesit kalınlığında elde edildi. Kontrast madde olarak intravenöz Gadolinum maddesi

kullanıldı. Raporlamada PIRADS v2.1 skorlaması esas alındı ve MR görüntülerinde her hasta için ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, mesane boynu invazyonu, patolojik lenf nodu varlığı, prostat volümleri, PI-RADS skorları ve lezyon boyutları ve yerleşimleri, perivezikal ve perirektal planlara invazyon olup olmadığı kayıt edildi.

3.2. GA-68 PSMA PET-BT ÇEKİM VE RAPORLAMA PROTOKOLÜ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında, Ga-68 radyofarmasötiği Eckert & Zeigler® (Berlin, Almanya) tarafından üretilen bir Ge-68/Ga-68 jeneratöründen (IGG-100) elde edildi.

Ga-PSMA-HBED-CC (Ga-68 PSMA-11) Modular-Lab Eazy sistemi kullanılarak elde edildi (2.5 ml 0.1M HCl elüsyonu ile). Hazırlanan radyofarmasötik 0,06 mCi/kg dozda hastalara intravenöz olarak uygulandıktan 55-60 dakika sonra Discovery PET/CT 690® (GE Medical Systems, ABD) cihazında verteksten uyluk orta kesimine kadar her yatak pozisyonu 2 dakika olacak şekilde görüntüleme yapıldı.

3.3. RADİKAL PROSTATEKTOMİ OPERASYONU VE PATOLOJİK İNCELEME

Radikal prostatektomi operasyonu güncel kılavuzlar ve belirlenmiş operatif standartlara uyularak Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Lenf nodu diseksiyonu için valide edilmiş nomogramlar kullanılarak risk sınıflaması yapıldı, evreleme ve risk sınıflamasına göre uygun hastalarda bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirildi. Operasyon sonrası patolojik spesimenler Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim dalında değerlendirildi ve final patoloji ISUP grade ve tümör yüzdeleri, ekstraprostatik yayılım olup olmadığı, lezyon boyutu ve yerleşimleri, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu metastazı olup olmadığı ve cerrahi sınır bulguları raporlandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Uyum analizinde Kappa uyum testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 54 hasta dahil edilmiştir. Katılan hastaların yaş ortalaması $63,9 \pm 6,6$ yıl olarak raporlanmıştır. Ortalama prostat volümleri $41,6 \pm 21,5$ cc ve preoperatif PSA değerleri ortalama $18,5 \pm 16,4$ ng/mL olarak tespit edilmiştir. 37 hastaya robotik radikal prostatektomi, 16 hastaya açık radikal prostatektomi, 1 hastaya da laparoskopik radikal prostatektomi uygulanmıştır. Demografik veriler, klinik ve patolojik özellikler Tablo 7’de özetlenmiştir.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	46.0 - 75.0	65.0	63.9 ± 6.6
Ameliyat			
Robot			37 %68.5
Açık			16 %29.6
Laparoskopik			1 %1.9
PSA (ng/mL)	2.1 - 89.5	12.1	18.5 ± 16.4
Prostat Volümü (cc)	13.0 - 108.0	35.0	41.6 ± 21.5
TRUS Biyopsi ISUP	I		7 %13.0
	II		21 %38.9
	III		10 %18.5
	IV		11 %20.4
	V		5 %9.3
TRUS Biyopsi Taraf			
Sol			15 %27.8
Sağ			8 %14.8
Bilateral			31 %57.4
Final Patoloji ISUP	I		4 %7.4
	II		18 %33.3
	III		10 %18.5
	IV		14 %25.9
	V		8 %14.8
Final Patoloji Taraf			
Sol			10 %18.5
Sağ			6 %11.1
Bilateral			38 %70.4
Final Patoloji Tümör Yüzdesi	1.3 - 85.0	20.0	24.6 ± 18.6
Final Patoloji Ekstra Prostatik Uzanım	Var		27 %50.0
	Yok		27 %50.0
Final Patoloji Seminal Vezikül İnvazyonu			
İnvaze			12 %22.2
İnvaze Değil			42 %77.8
Final Patoloji Sağ Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Var		4 %7.4
	Yok		50 %92.6
Final Patoloji Sol Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Var		1 %1.9
	Yok		53 %98.1

Tablo 7. Hastaların demografik verileri, klinik ve patolojik özellikleri(Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama)

Hastaların %13'ünün (n=7) TRUS biyopsi patoloji sonucu ISUP grade grup 1 iken, %38,9'unun (n=21) 2, %18,5'inin (n=10) 3, %20,4'ünün (n=11) 4, %9,3'ünün (n=5) ise 5 olduğu saptanmıştır. Final patolojilerine göre hastaların %7,4'ünün (n=4) ISUP grade grup 1, %33,3'ünün (n=18) 2, %18,5'inin (n=10) 3, %25,9'unun (n=14) 4, %14,8'inin ise ISUP grade grup 5 olduğu saptanmıştır. Hastaların %59,3'ünde (n=32) ise Cerrahi Sınır (CS) pozitifliği saptanmıştır.

MpMRG'ye göre ortalama indeks lezyon boyutu $15,5 \pm 10,1$ mm olarak saptanmıştır. Hastaların %7,4'ünün (n=4) MR'da PIRADSv2'ye göre PIRADS 2 lezyonu mevcut iken, %9,3'ünün (n=5) PIRADS 3, %38,9'unun (n=21) PIRADS 4, %44,4'ünün (n=24) ise PIRADS 5 lezyonu olduğu görülmüştür. Olguların %33,3'ünde (n=18) lezyon tarafı sol, %31,5'inde (n=17) lezyon tarafı sağ, %27,8'inde (n=15) lezyon bilateral olarak görülmüş ve olguların %7,4'ünde (n=4) MR'da lezyon saptanmamıştır. MR görüntülemesinde hastaların %14,8'inde (n=8) ekstraprostatik uzanım, %14,8'inde (n=8) nörovasküler demete invazyon, %11,1'inde (n=6) seminal veziküle invazyon, %13'ünde (n=7) perivezikal veya perirektal yağlı planlara invazyon olduğu saptanmıştır. Sağ pelvik lenf nodu tutulumu %9,3 (n=5), Sol pelvik lenf nodu tutulumu %3,7 (n=2) oranında görülmüştür. 2 hastada (%3,7) kemik metastazı şüphesi olduğu belirtilmiştir. MR görüntülemesinde evreleme özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemesine göre ortalama SUV max değeri $10,9 \pm 9,4$ olarak saptanmıştır. Olguların %27,8'inde (n=15) tutulum tarafı sol, %18,5'inde (n=10) tutulum tarafı sağ, %40,7'sinde (n=22) tutulum bilateral olarak görülmüş ve olguların %13'ünde (n=7) PSMA tutulumu saptanmamıştır. PET-BT görüntülemesine göre hastaların %18,5'inde (n=10) ekstraprostatik uzanım, %9,3'ünde (n=5) seminal veziküle invazyon, %11,1'inde (n=6) perivezikal veya perirektal yağlı planlara invazyon olduğu saptanmıştır. Sağ pelvik lenf nodu tutulumu %16,7 (n=9), Sol pelvik lenf nodu tutulumu %14,8 (n=8) oranında görülmüştür. 2 hastada (%3,7) kemik metastazı şüphesi olduğu belirtilmiştir. Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemesinde evreleme özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
PIRADS Skoru	II			4 %7.4
	III			5 %9.3
	IV			21 %38.9
	V			24 %44.4
MR Lezyon Tarafı				
Sol				18 %33.3
Sağ				17 %31.5
Bilateral				15 %27.8
Lezyon Yok				4 %7.4
İndeks Lezyon Boyutu		0.0 - 40.0	14.0	15.5 ± 10.1
Ekstra Prostatik Yayılım	Var			8 %14.8
	Yok			46 %85.2
Nörovasküler Demete İnvazyon	Var			8 %14.8
	Yok			46 %85.2
Seminal Veziküle İnvazyon	Var			6 %11.1
	Yok			48 %88.9
Sağ Pelvik Lenf Nodu	Var			5 %9.3
	Yok			49 %90.7
Sol Pelvik Lenf Nodu	Var			2 %3.7
	Yok			52 %96.3
Kemik Metastazı Şüphesi	Var			2 %3.7
	Yok			52 %96.3
Perivezikal Perirektal Yağlı Planlara İnvazyon				
İnvaze				7 %13.0
İnvaze Değil				47 %87.0

Tablo 8. Multiparametrik Prostat MR görüntülemesine göre evreleme özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
SUV max		0.0 - 45.6	8.1	10.9 ± 9.4
PSMA Tutulum Tarafı				
Yok				7 %13.0
Sol				15 %27.8
Sağ				10 %18.5
Bilateral				22 %40.7
Ekstra Prostatik Yayılım	Yok			44 %81.5
	Var			10 %18.5
Seminal Vezikül İnvazyonu	Var			5 %9.3
	Yok			49 %90.7
Sağ Pelvik Lenf Nodu	Var			9 %16.7
	Yok			45 %83.3
Sol Pelvik Lenf Nodu	Var			8 %14.8
	Yok			46 %85.2
Kemik Metastazı	Var			2 %3.7
	Yok			52 %96.3
Perivezikal Perirektal Yağlı Planlara İnvazyon				
İnvaze				6 %11.1
İnvazyon Yok				48 %88.9

Tablo 9. Ga-68 PSMA PET-BT 'ye göre evreleme özellikleri

Ekstraprostatik yayılımın değerlendirilmesinde patolojik inceleme ile MpMRG arasında anlamlı ($\kappa = 0.074$ / $p = 0.444$) uyum gözlenmemiştir. Duyarlılık %18.5, pozitif kestirim %62.5, özgüllük % 88.9, negatif kestirim % 52.2 olarak saptanmıştır. Final patoloji ile Ga-68 PSMA PET-BT arasında da ekstraprostatik yayılım açısından anlamlı ($\kappa = -0.074$ / $p = 0.484$) uyum gözlenmemiştir. Duyarlılık %14,8, pozitif kestirim %40.0, özgüllük % 77.8, negatif kestirim % 47.7 olarak saptanmıştır. (Tablo 10)

	Final Patoloji Ekstraprostatik Yayılım		Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	Kappa	P
	(+)	(-)						
MR Ekstraprostatik Yayılım	(+) 5	3						
	(-) 22	24	%18.5	%62.5	%88.9	%52.2	0.074	0.444
PSMA Ekstraprostatik Yayılım	(+) 4	6						
	(-) 23	21	%14.8	%40.0	%77.8	%47.7	-0.074	0.484

Tablo 10. Ekstraprostatik Yayılım Kappa Uyum Analizi

Seminal vezikül invazyonunun değerlendirilmesinde patolojik inceleme ile multiparametrik prostat MR görüntülemesi arasında anlamlı ($\kappa = 0.348$ / $p = 0.005$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %33.3, pozitif kestirim %66.7, özgüllük % 95.2, negatif kestirim %83.3 olarak saptanmıştır. Final Patoloji ile Ga-68 PSMA PET-BT arasında da anlamlı ($\kappa = 0.391$ / $p = 0.001$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %33.3, pozitif kestirim %80.0, özgüllük %97.6, negatif kestirim %83.7 olarak saptanmıştır. (Tablo 11)

	Final Patoloji Seminal Vezikül İnvazyonu		Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	Kappa	P
	(+)	(-)						
MR Seminal Vezikül İnvazyonu	(+) 4	2						
	(-) 8	40	%33.3	%66.7	%95.2	%83.3	0.348	0.005
PSMA Seminal Vezikül İnvazyonu	(+) 4	1						
	(-) 8	41	%33.3	%80.0	%97.6	%83.7	0.391	0.001

Tablo 11. Seminal Vezikül İnvazyonu Kappa Uyum Analizi

Lenf nodu metastazının değerlendirilmesinde final patolojideki sağ pelvik lenf nodu tutulumu ile MpMRG arasında anlamlı ($\kappa = 0.460$ / $p = 0.001$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %50,0, pozitif kestirim %50,0, özgüllük %96,0, negatif kestirim % 96,0 olarak saptanmıştır. Final patolojideki sağ pelvik lenf nodu tutulumu ile Ga-68 PSMA PET-BT arasında anlamlı ($\kappa = 0.400$ / $p = 0.001$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %75,0, pozitif kestirim %33,3, özgüllük %88,0, negatif kestirim % 97,8 olarak saptanmıştır. (Tablo 12)

		Final Patoloji		Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	Kappa	p
		Sağ Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Patoloji						
		(+)	(-)						
MR Sağ Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	(+)	2	2	%50.0	%50.0	%96.0	%96.0	0.460	0.001
	(-)	2	48						
PSMA Sağ Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	(+)	3	6	%75.0	%33.3	%88.0	%97.8	0.400	0.001
	(-)	1	44						

Tablo 12. Sağ Pelvik Lenf Nodu Tutulumu Kappa Uyum Analizi

Lenf nodu metastazının değerlendirilmesinde final patolojideki sol pelvik lenf nodu tutulumu ile MpMRG arasında anlamlı ($\kappa = 0.658$ / $p = 0.000$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %100, pozitif kestirim %50,0, özgüllük %98,1, negatif kestirim %100 olarak saptanmıştır. Final patolojideki sol pelvik lenf nodu tutulumu ile Ga-68 PSMA PET-BT arasında anlamlı ($\kappa = 0.196$ / $p = 0.016$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %100, pozitif kestirim %12,5, özgüllük %86,8, negatif kestirim %100. (Tablo 13)

		Final Patoloji		Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	Kappa	p
		Sol Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Patoloji						
		(+)	(-)						
MR Sol Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	(+)	1	1	%100.0	50.0%	%98.1	%100.0	0.658	0.000
	(-)	0	52						
PSMA Sol Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	(+)	1	7	%100.0	%12.5	%86.8	%100.0	0.196	0.016
	(-)	0	46						

Tablo 13. Sol Pelvik Lenf Nodu Tutulumu Kappa Uyum Analizi

Lezyon lokalizasyonunun değerlendirilmesinde final patolojideki lezyon tarafı ile MpMRG arasında anlamlı (kappa = 0.137 /p= 0.056) uyum gözlenmemiştir. Uyum oranı %55,3 olarak saptanmıştır. Final patolojideki lezyon tarafı ile Ga-68 PSMA PET-BT arasında ise anlamlı (kappa = 0.163/p= 0.040) uyum gözlenmiştir. Uyum oranı %65,8'dir. (Tablo 14)

		Final Patoloji Tümör Lokalizasyonu			Uyum Oranı	Kappa /p
		Sol	Sağ	Bilateral		
MR Lezyon Tarafı	Sol	6	0	12	%55.3	Kappa =0.137 p=0.056
	Sağ	0	4	13		
	Bilateral	3	1	11		
	Lezyon yok	1	1	2		
PSMA Tutulum Tarafı	Sol	7	1	7	%65.8	Kappa =0.163 p= 0.040
	Sağ	0	1	9		
	Bilateral	3	2	17		
	Tutulum yok	0	2	5		

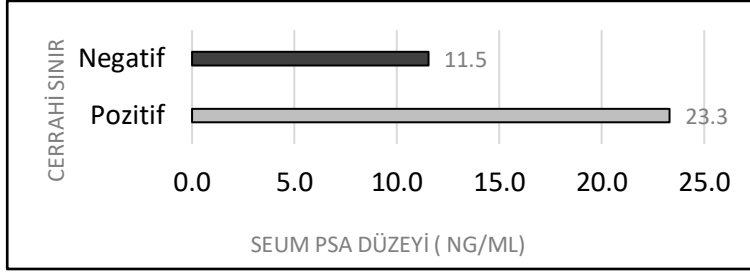
Tablo 14. Lezyon Tarafı Kappa Uyum Analizi

Radikal prostatektomi patoloji sonucuna göre cerrahi sınır pozitifliği saptanmış olan olgularda cerrahi sınır pozitifliği olmayan gruba göre hastaların yaşı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Bu gruplar arasında ameliyat şekli ve prostat volümü de anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Final patolojide cerrahi sınır pozitifliği olan grupta PSA değeri cerrahi sınırı negatif olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 15)

	Final Patoloji- Cerrahi Sınır (Pozitif)		Final Patoloji- Cerrahi Sınır (Negatif)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	64.0 ± 6.4	65.0	63.6 ± 7.0	64.0	0.812 ^t
Ameliyat					
Robot	21	%65.6	16	%72.7	0.581 ^{X²}
Açık	11	%34.4	5	%22.7	0.357 ^{X²}
LAP	0	%0.0	1	%4.5	0.407 ^{X²}
PSA	23.3 ± 19.2	17.5	11.5 ± 7.1	9.6	0.005 ^m
Prostat Volüm	37.1 ± 17.2	33.0	48.2 ± 25.6	39.5	0.094 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney u test / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)

Tablo 15. Cerrahi sınır pozitifliği ile demografik veriler ve klinik verilerin ilişkisi



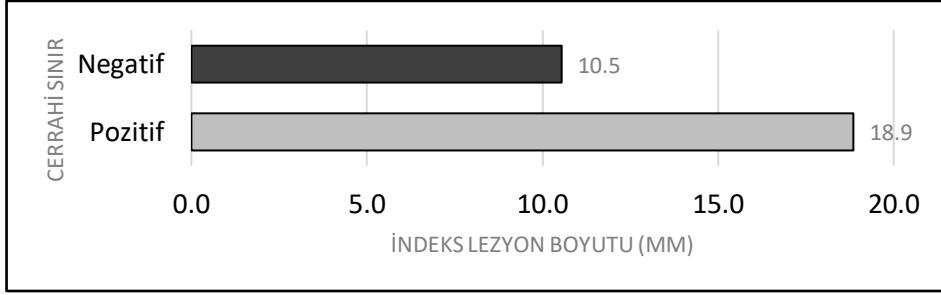
Şekil 4. Cerrahi sınır pozitif ve negatif olan gruplarda serum PSA düzeyi ortalamaları

Final patolojide cerrahi sınır pozitifliği olan ve olmayan gruplar arasında MR PIRADS skorları ve lezyon taraf dağılımı arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık izlenmemiştir. Final patolojide cerrahi sınır pozitif olan grupta MR indeks lezyon boyutu cerrahi sınır temiz olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır. (Tablo 16)

	Final Patoloji-Cerrahi Sınır (Pozitif)		Final Patoloji-Cerrahi Sınır (Temiz)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
MR PIRADS Skoru	II	2 %6.3	2 %9.1	0.122 ^{x²}	
	III	2 %6.3	3 %13.6		
	IV	11 %34.4	10 %45.5		
	V	17 %53.1	7 %31.8		
MR Lezyon Tarafı					
Sol	9 %28.1	9 %40.9	0.462 ^{x²}		
Sağ	12 %37.5	5 %22.7			
Bilateral	9 %28.1	6 %27.3			
Lezyon Yok	2 %6.3	2 %9.1			
MR İndeks Lezyon Boyutu	18.9 ± 10.9	16.5	10.5 ± 6.1	10.0	0.002^m

^m Mann-Whitney u test / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)

Tablo 16. Cerrahi sınır pozitifliği ile MR bulguları arasındaki ilişki



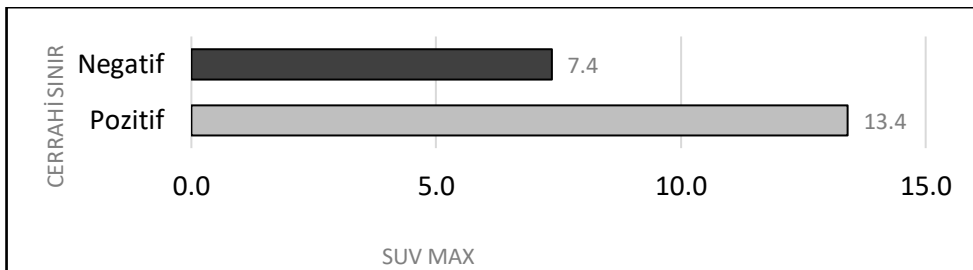
Şekil 5. Cerrahi sınır pozitif ve negatif olan gruplarda ile MR görüntülemesinde indeks lezyon boyutu ortalamaları

Final patoloji sonucuna göre cerrahi sınır pozitif olan grupta PSMA Prostat SUV Max değeri cerrahi sınırı negatif olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Cerrahi sınır pozitif olan ve temiz olan gruplar arasında Ga-68 PSMA PET-BT tutulum tarafi dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 17)

	Final Patoloji-Cerrahi Sınır (Pozitif)		Final Patoloji-Cerrahi Sınır (Temiz)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
PSMA SUV Max	13.4 ± 10.7	9.6	7.4 ± 5.6	5.7	0.015 ^m
PSMA Tutulum Tarafi					
Yok	4	%12.5	3	%13.6	0.999 ^{x2}
Sol	9	%28.1	6	%27.3	
Sağ	6	%18.8	4	%18.2	
Bilateral	13	%40.6	9	%40.9	

^m Mann-Whitney u test / ^{x2} Ki-kare test(Fischer test)

Tablo 17. Cerrahi sınır pozitifliği ile Ga-68 PSMA PET-BT bulguları arasındaki ilişki



Şekil 6. Cerrahi sınır pozitif ve negatif olan gruplarda ortalama SUV max değerleri

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri yönetiminde, primer tümörün tanısı sonrası yapılacak doğru bir evreleme tedavi kararının şekillendirilmesinde en önemli basamaklardandır. Lokal evreleme özellikle lokalize ve lokal ileri hastalığın ayırımında önem arz etmektedir. Lokal evreleme amacıyla güncel yayınlarda özellikle üzerinde durulan tetkiklerden biri de MpMRG'dir. Avrupa Üroloji Derneği prostat kanseri kılavuzlarında serum PSA değeri yüksekliği olan hastalarda primer tanı amacıyla yapılacak biyopsi öncesinde MpMRG yapılması güçlü öneri düzeyi ile yer almaktadır (39).

MpMRG tanı aşaması sonrası tedavi kararı verilen hastalarda lokal evrelemede önemli veriler de sunabilmektedir. Özellikle T2 anatomik sekansı ile lokal evreleme bulguları değerlendirilebilmektedir. T2 sekansında geniş tümör teması, kapsülün asimetrik olarak tümör lokalizasyonunda şişkinlik göstermesi, rektoprostatik açının obliterasyonu ve nörovasküler demetin asimetrisi gibi spesifik görüntüleme bulgularının ekstrakapsüler uzanım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

Primer tümörün saptanması ve lokal evreleme bulguları olan ekstraprostatik uzanım, seminal vezikül invazyonu gibi parametrelerin değerlendirilmesinde MR görüntülemesinin araştırıldığı 2015'de de Rooij ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde ekstraprostatik uzanım için duyarlılık %57, özgüllük %91, seminal vezikül invazyonu açısından duyarlılık %58, özgüllük %96 olarak saptanmıştır (38). Çalışmamızda ekstraprostatik uzanım açısından MpMRG için duyarlılık %18,5 özgüllük %88,9 olarak saptanmıştır. Doğrulama amacıyla nihai patoloji sonuçları ile değerlendirme yapıldığında ise anlamlı uyumun gözlenmediği (kappa = 0.074 /p= 0.444) görülmüştür. Soeterik ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada ise parmakla rektal muayene ve MR görüntülemeleri ekstraprostatik yayılımın saptanması açısından karşılaştırılmış ve MR görüntülemesinin evre T3 ve üzeri tümörleri saptamada duyarlılığı %51 özgüllüğü %82 olarak bildirilmiştir (69).

MR görüntülemelerinin T2 sekansında ekstraprostatik yayılım açısından önemli spesifik bulgularının olmasına karşın okuyucular arasındaki yorum farklılıkları, çekim teknikleri ve endorektal koil kullanımı gibi farklı parametreler

nedeniyle literatürde farklı özgüllük ve duyarlılık oranları görülebildiği bildirilmiştir (70). Yılmaz ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada Ga-68 PSMA PET-BT ve MpMRG tetkikleri lokal evreleme açısından karşılaştırılmış PSMA PET-BT için ekstraprostatik uzanım açısından duyarlılık %30 özgüllük %85,7, seminal vezikül invazyonu için duyarlılık %75 özgüllük %90 olarak saptanmıştır (71).

Çalışmamızda ekstraprostatik uzanım için duyarlılık %14,8 özgüllük %77,8 olarak bulunmuştur. Final patoloji ile anlamlı uyum olmadığı ($kappa = -0.074$ / $p = 0.484$) gösterilmiştir. Her iki görüntüleme tetkiki de çalışmamızda ekstraprostatik uzanım açısından final patoloji bulguları anlamlı uyum sağlamasa da MR görüntülemesinin daha iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür.

PET-BT'nin düşük çözünürlüklü görüntüye sahip olması nedeniyle ekstraprostatik uzanım açısından daha zayıf evreleme verisi sağladığı düşünülmektedir.

Seminal vezikül invazyonu prostat kanseri evrelemesinde T3b olarak sınıflandırılmaktadır. MR görüntülemesinde seminal veziküllerde düşük sinyal intensitesi izlenmesi ve PSMA PET-BT'de PSMA tutulumunun anatomik olarak BT kesitlerinde seminal vezikül düzeyinde gösterilmesi seminal vezikül invazyonu açısından şüpheli bulgulardır. Çalışmamızda MR görüntülemesinde seminal vezikül invazyonu için duyarlılık %33,3 özgüllük %95,2 olarak saptanmış ve final patoloji bulguları ile istatistiksel anlamlı uyum ($kappa = 0.348$ / $p = 0.005$) bulunmuştur. PSMA PET-BT için duyarlılık %33,3 özgüllük ise %97,6 saptanmıştır ve yine final patoloji ile istatistiksel anlamlı uyum ($kappa = 0.397$ / $p = 0.001$) olduğu gösterilmiştir. Sonuçlarda duyarlılık oranları literatür verilerine göre daha düşük saptanmış olsa da her iki evreleme tetkikinin de seminal vezikül invazyonu açısından değerli evreleme verisi sağladığı gösterilmiş ve sonuçların literatür verileri ile uyumlu olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda lenf nodu tutulumunun gösterilmesi açısından evreleme tetkikleri, sağ ve sol pelvik lenf nodu tutulumu olarak iki ayrı grupta ele alınmıştır. Sağ pelvik lenf nodlarının saptanmasında final patolojide sağ pelvik lenf nodu tutulumu ile MpMRG arasında anlamlı ($kappa = 0.460$ / $p = 0.001$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık % 50.0, pozitif kestirim %50.0, özgüllük % 96.0, negatif

kestirim % 96.0 olarak saptanmıştır. PSMA PET-BT için duyarlılık %75 özgüllük %88 olarak saptanmış ve final patoloji verileri ile anlamlı uyum ($kappa = 0.400 / p= 0.001$) olduğu gösterilmiştir. Final patolojide sol pelvik lenf nodu tutulumu ile MpMRG arasında anlamlı ($kappa = 0.658 / p= 0.000$) uyum gözlenmiştir. Duyarlılık %100, pozitif kestirim %50.0, özgüllük %98.1, negatif kestirim % 100 olarak saptanmıştır. PSMA PET-BT için duyarlılık %100 özgüllük %86.8 olarak saptanmış ve final patoloji verileri ile anlamlı ($kappa = 0.196 / p= 0.016$) uyum gözlenmiştir.

Budiharto ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada MR görüntülemelerde difüzyon ağırlıklı incelemelerde lenf nodu evrelemesi açısından duyarlılık %18,8 özgüllük %97,6 bulunmuştur (72). Corfield ve ark. tarafından 2018 yılında yayımlanan bir sistematik derlemeye göre PSMA PET-BT'nin lenf nodu evrelemesinde %99'a varan duyarlılık ve %90'ın üzerinde özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (44). Wu ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayımlanan ve 13 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde PSMA PET-BT ve MR görüntülemeleri karşılaştırılmış ve PSMA PET-BT'nin orta ve yüksek riskli prostat kanserinde ameliyat öncesi lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde daha yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda da lenf nodu evrelemesinde hem PSMA PET-BT hem de MpMRG, patoloji sonuçları ile anlamlı uyum göstermiştir. MR görüntülerinde pelvik alanın görüntülemeye dahil edilmesi ile birlikte prostata yönelik görüntülerde çözünürlük azalmakta ve periprostatik alanın tanısal kalitesi düşmektedir. PSMA PET-BT'de tüm vücut alanının görüntülemeye dahil edilmesi ile lenf nodu ve uzak metastaz açısından daha anlamlı tanısal verilere ulaşılabilmektedir.

Bir hastada sağ asetabular protez nedeniyle MR görüntülemesinde sağ pelvik bölgenin lenf nodu metastazı açısından değerlendirmesi optimal olamamış ve PSMA'da tutulum gösteren lenf nodu MR ile gösterilememiştir.

Preoperatif olarak indeks lezyonun ve diğer lezyonların belirlenmesi sinir koruyucu cerrahi planının oluşturulması açısından önemlidir. Çalışmamızda lezyonlar sağ prostat lobu, sol prostat lobu veya bilateral olarak 3 farklı lokalizasyonda kayıt edilmiş ve evreleme tetkiklerinde sadece indeks lezyon değil tüm lezyonlar değerlendirilmiştir. Lezyon lokalizasyonu açısından MR

görüntülemelerinin final patoloji verileri ile uyum oranı %55,3 saptanmış ve anlamlı uyum ($\kappa = 0.137$ / $p = 0.056$) görülmemiştir. PSMA PET-BT için uyum oranı %65,8 olarak saptanmış ve final patoloji verileri ile anlamlı ($\kappa = 0.163$ / $p = 0.040$) uyum gözlenmiştir.

2017 yılında Zamboglou ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada histopatolojik kesitlerde hem PSMA PET-BT hem de MpMRG tetkiklerinin tümör volümlerini belirleme oranları karşılaştırılmış, PSMA için duyarlılık %75 özgüllük %87, MR için duyarlılık %70 özgüllük %82 olarak belirlenmiştir (73). Çalışmamızda lezyon lokalizasyonu açısından bir haritalama yöntemi kullanılmamıştır. Russo ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada MpMRG'de indeks lezyon saptama oranı %90, klinik anlamlı prostat kanseri saptama oranı %93 olarak bulunmuştur (74). İndeks lezyonun belirlenmesinde MR görüntülemesinin sensitivitesi oldukça yüksek olduğu görülmekte çalışmamızda MR açısından final patoloji ile düşük düzeyde uyumun bulunmasının sebebinin prostat kanserinin histopatolojik olarak multifokalite özelliği göstermesi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda aynı zamanda indeks lezyon boyutu artışı ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı uyum olduğu gösterilmiş ($p < 0.05$) ve cerrahi sınır pozitif olan grupta indeks lezyon boyutu ortalaması 18,9 mm olarak saptanmıştır. Bu nedenle MR görüntülemesinde lezyon özelliklerinin cerrahi başarı açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Tamada ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada MR görüntülemesinde ekstrakapsüler invazyon olması, taban ve apeks yerleşimli lezyonların bulunması ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (75). Çalışmamızda ise tümör lokalizasyonu ve ekstraprostatik uzanım ile cerrahi sınır pozitifliği arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği ile MRG'de indeks lezyon boyutu dışında serum PSA düzeyleri ve PSMA PET-BT'de SUV max değerleri arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. Cerrahi sınır pozitifliği olan grupta serum PSA ortalaması 23,3 ng/ml ve ortalama SUV max değeri 13,4 olarak saptanmıştır. Ekstraprostatik yayılımı olup ISUP derecesi >2 olan ve özellikle seminal vezikül invazyonu (pT3b) ve/veya pozitif cerrahi sınırı olan hastalar, 5 yıl içinde %50'ye kadar çıkabilen yüksek progresyon riski altındadır (76). Bu nedenle evreleme tetkikleri ile cerrahi

sınır pozitifliği riskinin preoperatif dönemde tahmin edilmesi ile daha yüksek sağkalım oranlarına ulaşılabileceği dűřünülmektedir.

Çalışmamızda kısıtlı örneklem sayısı olması, evreleme tetkikleri ağısından okuyuculara ve cerrahi gerçekteştirenlerde körlük yöntemi olmaması başlıca kısıtlılıkları oluşturmaktadır. Ayrıca hasta randomizasyonu sağlanması ve tümör lokalizasyonu ağısından standardize edilmiş bir haritalama yöntemi kullanılması ile de daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği dűřünülmektedir.



6. SONUÇLAR

Prostat kanseri popülasyonda yüksek oranda görülmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ancak prostat kanserinin yavaş progresyon göstermesi nedeniyle uygulanan tedavilerin hastalara ek komorbiditeler olarak geri dönüşü olduğu görülmektedir. Prostat kanseri tanısı alan hastalarda doğru bir evreleme ile tedavi alması gereken veya ertelenmiş tedavi modalitelerine uygun olan hasta gruplarının ayrımının yapılması mümkün olabilmektedir. Doğru evreleme aynı zamanda cerrahi planı yapılan hastalarda uygun yaklaşımın seçilebilmesi açısından da önem arz etmektedir.

Çalışmamızda hem MpMRG hem de Ga-68 PSMA PET-BT tetkiklerinin prostat kanseri evrelemede farklı özellikleri ile ön plana çıktıkları görülmektedir. Lenf nodu evrelemesi ve seminal vezikül invazyonunun gösterilmesinde PSMA PET-BT'nin yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği, indeks lezyonun özellikleri ve hem tanı hem de lokal evreleme aşamasında kullanılabilmesi ile de MpMRG'nin ön plana çıktığı görülmektedir.

Çalışmamızda aynı zamanda cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili bulunan indeks lezyon boyutu ve SUVmax değerlerinin cerrahi planlanan hastalarda preoperatif değerlendirmede dikkate alınması gereken veriler olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle evreleme tetkiklerinin cerrahi açısından yol gösterici farklı özellikleri olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):38-52. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005.
2. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015 Oct 1;137(7):1749-57. doi: 10.1002/ijc.29538.
3. Schlemmer HP, Krause BJ, Schütz V, Bonekamp D, Schwarzenböck SM, Hohenfellner M. Imaging of Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2021 Oct 22;118(42):713-719. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0309.
4. Röhke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel T. PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata [PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate]. *Rofo.* 2013 Mar;185(3):253-61. German. doi: 10.1055/s-0032-1330270.
5. 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.
6. Gregorakis AK, Holmes EH, Murphy GP. Prostate-specific membrane antigen: current and future utility. *Semin Urol Oncol.* 1998 Feb;16(1):2-12.
7. Perera, M., et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol,* 2020. 77: 403.
8. Villers A, Mcneal JE, Freiha FS, Boccon-Gibod L, Stamey TA. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. *The Journal of urology.* 1993;149(4):793-8.
9. Vesalius A, O'Malley CD, Calcar JSv, Saunders JBdCM. The illustrations from the works of Andreas Vesalius of Brussels : with annotations and translations, a discussion of the plates and their background, authorship and influence, and a biographical sketch of Vesalius. World Publishing Company; 1950.
10. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2016 Aug;43(3):279-88. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012.
11. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2(1):35-49. doi: 10.1002/pros.2990020105
12. Shabsigh A, Tanji N, D'Agati V, Burchardt T, Burchardt M, Hayek O, et al. Vascular anatomy of the rat ventral prostate. *Anat Rec.* 1999 Dec 1;256(4):403-11. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(19991201)256:4
13. Park YH, Jeong CW, Lee SE. A comprehensive review of neuroanatomy of the prostate. *Prostate Int.* 2013;1(4):139-45. doi: 10.12954/PI.13020. Epub 2013 Dec 30.
14. Zorlu F, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. 2014.

15. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 19;13(2):359. doi: 10.3390/cancers13020359.
16. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Apr;30(2):143-8. doi: 10.1007/s00345-011-0801-1. Epub 2011 Nov 25.
17. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*. 2019 Mar;79(4):333-339. doi: 10.1002/pros.23739. Epub 2018 Nov 18.
18. Kavasmaa OT, Tyomkin DB, Mehik A, Parpala TM, Tonttila P, Paananen I, et al. Changing trends in symptomatology, diagnostics, stage and survival of prostate cancer in Northern Finland during a period of 20 years. *World J Surg Oncol*. 2013 Oct 5;11:258. doi: 10.1186/1477-7819-11-258.
19. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):581-8. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.104.
20. Herrera-Caceres JO, Wettstein MS, Goldberg H, Toi A, Chandrasekar T, Woon DTS, et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J*. 2020 Sep;14(9):E453-E457. doi: 10.5489/cuaj.6341.
21. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res*. 1980 Dec;40(12):4658-62.
22. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett*. 1987 Apr 20;214(2):317-22. doi: 10.1016/0014-5793(87)80078-9.
23. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest*. 1987 Aug;80(2):281-5. doi: 10.1172/JCI113070.
24. Falagarío UG, Martini A, Wajswol E, Treacy PJ, Ratnani P, Jambor I, et al. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *Eur Urol Oncol*. 2020 Oct;3(5):700-704. doi: 10.1016/j.euo.2019.08.015.
25. Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*. 2020 Dec;80(16):1444-1449. doi: 10.1002/pros.24078.
26. Riehmán M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskewitz RC. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology*. 1993 Oct;42(4):390-7. doi: 10.1016/0090-4295(93)90364-g.
27. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 2185-6. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.099.

28. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998 May 20;279(19):1542-7. doi: 10.1001/jama.279.19.1542.
29. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostatespecific antigen test: a review of current evidence. *Jama*. 2014 Mar 19;311 (11):1143-9.
30. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A, Lilja H. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):46-52. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.026.
31. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006 May 10;24(14):2137-50. doi: 10.1200/JCO.2005.05.2308.
32. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, Assel M et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*. 2014 Sep;66(3):489-99. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.003. Epub 2014 Jan 15. Erratum in: *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):e126.
33. Correas JM, Halpern EJ, Barr RG, Ghai S, Walz J, Bodard S, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*. 2021 Mar;39(3):661-676. doi: 10.1007/s00345-020-03193-0.
34. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019-29. doi: 10.1007/s00330-013-2795-0.
35. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052. Epub 2015 Oct 1.
36. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Apr;212(4):847-854. doi: 10.2214/AJR.18.20571.
37. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan FV, Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol*. 2017; 198:583-590.
38. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):233-45. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.029.
39. Froehner M, Koch R, Graefen M. Re: Nicolas Mottet, Roderick C.N. van den Bergh, Erik Briers, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2021;79:243-62: Comorbidity Measurement in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021 May;79(5):e138. doi: 10.1016/j.eururo.2021.02.005.

40. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin. Radiol* 2008;63:387-395.
41. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7. doi: 10.1097/01.ju.0000123981.03084.06.
42. Röhke MC, Afshar-Oromieh A, Schlemmer HP: Potential of PET/MRI for diagnosis of prostate cancer. *Radiologe.*2013;53:676-81.
43. Leiblich A, Stevens D, Sooriakumaran P. The Utility of Molecular Imaging in Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2016;17:26
44. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol.* 2018 Apr;36(4):519-527. doi: 10.1007/s00345-018-2182-1. Epub 2018 Jan 17.
45. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int.* 2021 Feb;127(2):175-178. doi: 10.1111/bju.15277. Epub 2020 Nov 13.
46. Presti JC Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol.* 2003 Mar-Apr;21(2):135-40. doi: 10.1016/s1078-1439(03)00006-1.
47. Nakai Y, Tanaka N, Anai S, Miyake M, Hori S, Tatsumi Y, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol.* 2017 Apr 5;17(1):28. doi: 10.1186/s12894-017-0219-1.
48. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, Mann S, Frydenberg M, Moon D, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol.* 2017 Aug;35(8):1199-1203. doi: 10.1007/s00345-016-1985-1.
49. Ertoy Baydar D (2017). Prostat Kanser Patolojisi. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 5(3), 370 - 382. 10.5152/trs.2017.530
50. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966 Mar;50(3):125-8.
51. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
52. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, Carter HB. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol.* 2012 Apr;187(4):1241-6. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.015. Epub 2012 Feb 14.

53. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012 Aug;23(8):2166-2172. doi: 10.1093/annonc/mdr587.
54. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
55. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):1938-42. doi: 10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7. Erratum in: *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2369.
56. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2015 May;25(3):232-7. doi: 10.1097/MOU.0000000000000157.
57. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1335-41. doi: 10.1200/JCO.2010.31.2330.
58. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. Die Geschichte der Prostatektomie - Von den Anfängen bis DaVinci [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol.* 2012 Jul;43(4):228-30. German. doi: 10.1055/s-0032-1324651.
59. Walsh PC. Nerve sparing radical prostatectomy for early stage prostate cancer. *Semin Oncol.* 1988 Aug;15(4):351-8.
60. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology.* 1997 Dec;50(6):854-7. doi: 10.1016/S0090-4295(97)00543-8.
61. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int.* 2001 Mar;87(4):408-10. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00115.x.
62. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 12;9(9):CD009625. doi: 10.1002/14651858.CD009625.pub2.
63. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):9-12. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64820-3.
64. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;2006(4):CD006019. doi: 10.1002/14651858.CD006019.pub2.
65. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006 Feb;97(2):247-54. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.06051.x.

66. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Beldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol*. 2006 Jan;175(1):27-34. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00034-0.
67. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220. Epub 2016 Sep 14.
68. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P, Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology*. 1997 Mar;202(3):697-702. doi: 10.1148/radiology.202.3.9051019.
69. Soeterik TFW, van Melick HHE, Dijkman LM, Biesma DH, Witjes JA, van Basten JA. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Should Be Preferred Over Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Local Staging and Disease Risk Classification. *Urology*. 2021 Jan;147:205-212. doi: 10.1016/j.urology.2020.08.089. Epub 2020 Oct 28.
70. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambroek T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*. 2007 Jul;244(1):184-95. doi: 10.1148/radiol.2441060425.
71. 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):1007-1017. doi: 10.1002/pros.23812.
72. Budiharto T, Joniau S, Lerut E, Van den Bergh L, Mottaghy F, Deroose CM, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1):125-30. doi: 10.1016/j.eururo.2011.01.015.
73. Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, Rischke HC, Beck TI, Schultze-Seemann W, et al. Comparison of 68Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. *Theranostics*. 2017 Jan 1;7(1):228-237. doi: 10.7150/thno.16638.
74. Russo F, Regge D, Armando E, Giannini V, Vignati A, Mazzetti S, et al. Detection of prostate cancer index lesions with multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI) using whole-mount histological sections as the reference standard. *BJU Int*. 2016 Jul;118(1):84-94. doi: 10.1111/bju.13234.
75. Tamada T, Sone T, Kanomata N, Miyaji Y, Kido A, Jo Y, et al. Value of preoperative 3T multiparametric MRI for surgical margin status in patients with prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Sep;44(3):584-93. doi: 10.1002/jmri.25185.
76. Würnschimmel C, Wenzel M, Wang N, Tian Z, Karakiewicz PI, Graefen M, et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. *Urol Oncol*. 2021 Dec;39(12):830.e17-830.e26. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.04.031.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Can SİCİMLİ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

E-posta adresi/ telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2018-2023 S.B.Ü Gülhane E.A.H. üroloji uzmanlık eğitimi

2011-2017 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008-2011 Denizli Anadolu Lisesi

III- Mesleki Deneyimi

2017-2018 Denizli Tavas Devlet Hastanesi Acil Servis (Pratisyen Hekim)

2018-2023 S.B.Ü. Gülhane EAH Üroloji Kliniği (Asistan Dr.)

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Avrupa Üroloji Derneği (EAU)

Türk Üroloji Derneği

V- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

- Sarıkaya S, Karşıyakalı N, Sicimli C, Kaya E, Ebioloğlu T, Bedir S, Özgürtaş T, Karataş ÖF. Retrograde Intrarenal Surgery or Shock Wave Lithotripsy?: Comparison of the Effects on Renal Functions by Glomerular Filtration Rate. J Urol Surg 2019;6:295-301.
- Yılmaz S., Yıldız A., Yalçın S., Sicimli C., Çiçek A. F., Topuz B., Bedir S. Clinical and pathological features of bladder tumors in the young population. Endourol Bull. 2020; 12(2): 135-140.
- Yılmaz S., Topuz B., Sicimli C., Coğuplugil A. E., Kaya E., Zor M., Bedir S. The role of PI-RADS version 2 in predicting the stage progression after radical prostatectomy in patients with Gleason score 3+3 prostate cancer. Endourol Bull. 2020; 12(3): 199-204.
- Bedir S, Sicimli C, Kaya E. Operasyon odası hazırlığı ve aletler. Kibar Y, editör. Robotik Pediatrik ve Rekonstrüktif Üroloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1-4.
- Sicimli C, Yılmaz S, Bedir S. Laparoskopide kullanılan aletler, operasyon odası ve hasta hazırlığı, sütür atma teknikleri. Özgök Y, editör. Ürolojik Laparoskopik Cerrahi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.16-9.

9. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

25.02.2020

Konu : Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 25 ŞUBAT 2020 SALI
TOPLANTI NO : 2020/04
PROJE/ KARAR NO : 2020-87 (Değerlendirilme Tarihi: 25.02.2020)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Selahattin BEDİR'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Can SİCİMLİ, Prof. Dr. Kemal Niyazi ARDA, Prof. Dr. Hatice Tuba SANAL ve Uzm. Dr. Alev NOYANER ÇINAR'ın yardımcı araştırmacı oldukları, 2020/87 kayıt numaralı, "**Prostat Kanseri Evrelemede Multiparametrik Prostat MR ve Ga68 PSMA PET Görüntülemelerinin Karşılaştırılması**" başlıklı tıpta uzmanlık tezi başlıklı proje önerisi, araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

S.NO	AD SOYAD VE UZMANLIK ALANI	İMZA
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Anestezi AD Bşk.İğİ) Etik Kurul Başkanı	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Göğüs Cerr. AD Bşk.İğİ) Etik Kurul Başkanı Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR (Üroloji AD Bşk.İğİ)	
4	Prof. Dr. Levent KENAR (KBRN, Enstitü)	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCI (Beyin ve Sinir Cerr. AD.Bşk.İğİ)	
6	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD.Bşk.İğİ)	
7	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI (Histoloji AD.Bşk.İğİ)	
8	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ (Hemşirelik Fakültesi)	
9	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Hemşirelik Fakültesi) Sekreter	
10	Doç. Dr. Ali Kağan COŞKUN (Genel Cerr. AD Bşk.İğİ)	
11	Doç. Dr. Cantürk TAŞÇI (Göğüs Hast. AD Bşk.İğİ)	
12	Doç. Dr. Suat DOĞANCI (Kalp Damar Cerr. AD Bşk.İğİ)	
13	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY (Mikrobiyoloji AD Bşk.İğİ)	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
Etlik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135