



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTARSLAN
ANKARA ONKOLOJİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ

NÜKLEER TIP KLİNİğİ

PROSTAT ADENOKANSERİNDE GA-68 PSMA PET/BT
POZİTİFLİğİNİN GLEASON SKORLARI VE SERUM
PSA DEğERİ İLE KORELASYONU, PET/BT
İNCELEMESİNİN HASTA YÖNETİMİNE KATKISI

Dr. İpek ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTARSLAN
ANKARA ONKOLOJİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ

NÜKLEER TIP KLİNİğİ

PROSTAT ADENOKANSERİNDE GA-68 PSMA PET/BT
POZİTİFLİğİNİN GLEASON SKORLARI VE SERUM
PSA DEğERİ İLE KORELASYONU, PET/BT
İNCELEMESİNİN HASTA YÖNETİMİNE KATKISI

Dr. İpek ÖZTÜRK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gülin UÇMAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROSTAT BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2. PROSTAT BEZİNİN ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ.....	3
2.3. PROSTAT KANSERLERİ	5
2.3.1. Risk Faktörleri	6
2.3.2. Prostat Kanserinde Tanı.....	7
2.3.2.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA):	7
2.3.2.2. Dijital Rektal Muayene (DRM) :	7
2.3.2.3. Biyopsi:	8
2.3.3. Prostat Adenokarsinomlarının Histopatolojik Derecelendirmesi	8
2.3.3.1. 2010 Modifiye Gleason Sistemi – Gleason Paternleri:	9
2.3.4. Prostat Kanserinde Evreleme.....	12
2.3.5. Prostat kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT).....	14
2.3.5.1. Florodeoksiglukoz (F-18 FDG):	15
2.3.5.2. Kolin PET/BT:	15
2.3.5.3. Galyum-68 (Ga-68) PSMA:.....	16
2.3.5.3.1. PSMA (Prostat Spesifik Membran Antijeni):.....	16
2.3.5.3.2. PSMA Radyoligandları :	17
2.3.5.4. Evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT:	17
2.3.5.5. Rekürren Hastalık ve Ga-68 PSMA PET/BT:	18
2.3.6. Prostat Kanseri Tedavisi	19
2.3.6.1. Düşük Riskli Prostat Kanseri:	19

2.3.6.2. Orta-Yüksek Riskli Prostat Kanseri:	20
2.3.6.3. Rekürren Prostat Kanserinin Tedavisi:	21
2.3.6.3.1. Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens:.....	21
2.3.6.3.2. RT Sonrası Biyokimyasal Rekürrens:	21
2.3.6.4. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi:	22
2.3.6.5. Radyonüklid Tedaviler:.....	23
2.3.6.5.1. Radium-223 (Ra-223):.....	23
2.3.6.5.2. Lutesyum-177 (Lu-177) PSMA tedavisi:	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. HASTA SEÇİMİ	25
3.2. GA-68 PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ	25
3.3. BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. HASTALARA AİT DEMOGRAFİK, KLİNİK VERİLER VE GA-68 PSMA PET/BT BULGULARI.....	28
4.2. DUAL FAZ İNCELEME	32
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	53

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca gerekse tez çalışmamın tüm aşamalarında engin bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, sabırla emek harcayan ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım ve Nükleer Tıp Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu değerli hocam Sn. Prof. Dr. Gülin UÇMAK’a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın tüm aşamalarında her konuda yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Burcu Esen AKKAŞ’a ve Uz. Dr. Büşra DEMİREL’e gösterdikleri ilgi ve desteklerden dolayı sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca tüm samimiyetleri ile her an yanımda olup destek veren Uz. Dr. Nur Erçakmak, Uz. Dr. Sait Aslan, Uz. Dr. Celaleddin Sasani, Uz. Dr. Emel Güven, Uz. Dr. Ilgın Şahiner, Uz. Dr. Özge Öz ve Uz. Dr. Şule Çetin’e teşekkürlerimi sunarım.

Bölüme geldiğim günden itibaren büyük bir içtenlikle her adımda yanımda olan ve her konuda manevi desteklerini hissettiğim meslektaşlarım ve kardeşlerim Uz. Dr. Semra Demirtaş Şenlik, Uz. Dr. Hülya Efetürk, Uz. Dr. Aykut Fidan’a ve Nükleer Tıp ailesine yeni katılan değerli meslektaşım Dr. H. Emre Tosun’a, Ankara Onkoloji Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği’nin sekreterleri, hemşireleri, teknikerleri ve tüm personeline teker teker teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde en çok emeği olan sevgili annem ve babam Gülay ve Doğan Kerimel’e, abilerim Hasan ve İbrahim Kerimel’e ve eşim Anıl Öztürk’e en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
BRCA	: Breast Cancer Susceptibility Gene / Meme Kanseri Yatkınlık Geni
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C-11	: Karbon-11
DRM	: Dijital Rektal Muayene
EAA	: Eğri Altındaki Alan
EAU	: European Association of Urology /Avrupa Üroloji Birliği
ePLND	: Extended Pelvic Lymph Node Dissection/ Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
F-18	: Flor-18
F-18 FDG PET/BT	: F-18 Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
FDG	: F-18 Flouro-2-deoxy-D-glikoz
Ga-68	: Galyum-68
Ga-68 PSMA PET/BT	: Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijeni Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
Ge-68	: Germanyum-68
Gy	: Grey
HT	: Hormonoterapi
IGF-1	: Insulin Like Growth Factor-1 / İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
KT	: Kemoterapi
Lu-177	: Lutesyum 177
mCi	: Mili Curie
MDP	: Metilen Difosfonat
MpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network / Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijeni
Ra-223	: Radyum-223
ROI	: Region Of Interest / İlgi Alanı
RT	: Radyoterapi
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences / Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
SS	: Standart Sapma
SUV_{max}	: Maximum Standard Uptake Value / Maksimum Standart Tutulum Değeri
Tc-99m	: Metastabl Teknesyum-99
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TRUS	: Trans Rektal Ultrasonografi
TUR	: Transüretral Rezeksiyon
VOİ	: Volümetrik İlgi Alanı
WHO	: World Health Organization/ Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Prostat Kanseri Histolojik Sınıflaması	5
Tablo 2.2. Gleason Grade Grup Sınıflaması	10
Tablo 2.3. Prostat Kanserinin Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Sınıflaması	11
Tablo 2.4. Prostat Kanserinin Prognostik Gruplaması	12
Tablo 2.5. Prostat Adenokanseri Risk Sınıflaması	14
Tablo 4.1. Gleason Grade Grup Dağılımı	28
Tablo 4.2. Hastaların Ortalama ve Median Yaş, Serum PSA ve Gleason Grade Grupları	29
Tablo 4.3. Ortalama ve Median SUVmaks Değerleri	29
Tablo 4.5. Evreleme Hasta Grubunda Prostat Dışı Tutulum İçin Optimal Eşik Değer	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Prostat Bezi Anatomisi	4
Şekil 4.1. Primer Lezyonun SUVmax Değerinin Prostat Dışı Tutulum (Lenf ve/veya Kemik Metastazı) Saptanması İle İlişkisini Gösteren ROC Eğrisi	31



ÖZET

Prostat kanseri tüm dünyada ikinci en sık görülen kanser türü olup, kanser ile ilişkili ölümler listesinde beşinci sırada yer almaktadır. Serum PSA yüksekliği ve/veya şüpheli DRM bulguları biyopsi endikasyonu oluşturmakta ve prostat kanseri tanısında ultrason eşliğinde iğne biyopsisi standard yöntem olarak kullanılmaktadır. Prostat kanserinin doğru şekilde evrelemesi ve rekürren hastalıkta mümkün olan en erken sürede hastalığın tespit edilmesi tedavi planı açısından oldukça önemlidir. Morfolojik yöntemler bu aşamada yetersiz kalmakta olup, fonksiyonel görüntüleme olan Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin özellikle son dönemde yapılan çalışmalarda hastalık yönetimine olan katkısı ve önemi vurgulanmaktadır.

PSMA primer olarak prostat dokusunda bulunan bir transmembran proteindir. Prostat bezinin adenokarsinomlarının hemen tümünde primer ve metastatik lezyonlarda PSMA ekspresyonu mevcuttur. Ge-68/Ga- 68 jeneratöründen üretilen bir pozitron yayıcı olan Ga-68 ile PSMA radyoligandları bağlanıp, PET ile Ga-68 PSMA'nın üç boyutlu dağılımı ölçülmekte ve oluşan kantitatif görüntülerle PSMA ekspresyonu non-invazif bir şekilde görüntülenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda PSMA PET/BT ile primer hastalığın yüksek tanısal doğruluk ile evrelendirildiği, rekürren hastalıkta ise oldukça düşük PSA düzeylerinde bile hastalığın tespit edilebilmesi nedeniyle tedavi planına oluşturduğu olumlu etkiler vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda primer tanı aşamasında, evreleme amacıyla PET/BT incelemesi yapılan prostat adenokanseri tanılı toplam 37 hasta dahil edilmiş olup, bulgular retrospektif olarak incelenmiştir.

Otuz yedi kişilik evreleme hasta grubunda primer lezyona ait SUV maks değerlerinin serum PSA düzeyleri ve Gleason grade grup ile korelasyonuna bakılmış, ayrıca primer tümöre ait PSMA ekspresyon düzeyinin prostat dışı yayılımı öngörebilirliği araştırılmıştır. Ayrıca serum PSA düzeyleri ve Gleason grade'lerin ekstraprostatik tutulumlar ile olan ilişkileri de incelenmiştir.

Ayrıca PET/BT incelemesi ile eş zamanlı olarak TVKS yapılmış olan 33 hastanın TVKS bulguları ile PET/BT bulguları kıyaslanmıştır. 27 kişilik seçilmiş hasta grubunda ise yapılan dual faz incelemenin kliniğe katkısı, serum PSA ve Gleason grade grupların geç görüntülerdeki SUV maks değerlerinin gösterdiği değişiklik ile korelasyonu araştırılmıştır.

Bulgular incelendiğinde 37 kişilik evreleme hasta grubunda tüm hastalarda prostatta primer tümör ile uyumlu artmış PSMA tutulumu izlenmiş olup, serum PSA ve Gleason grade'lerin primer tümöre ait SUV maks değerleri ile korele olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,005$). Gleason grade'in lenf metastazı ile istatistiksel olarak korele olduğu ($p=0,04$) saptanmış olup, kemik metastazı saptanması ile korele olmadığı ve ayrıca serum PSA düzeylerinin lenf ve kemik metastazı saptanması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca prostattaki primer tümöre ait SUV maks değerleri ile prostat dışı yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmış olup, SUV maks düzeyi 8.97 nin üzerindeyken %81,25 sensitivite ve %66,67 spesifite ile prostat dışı yayılım öngörülebilmektedir. Ayrıca TVKS'de metastaz açısından şüpheli bulgular saptanan hastaların %76' sında PET/BT incelemesinin lezyonların ayrımında başarılı olduğu, hastalığın evresi ve tedavi planı değişikliği açısından önemli klinik katkı sağladığı gösterilmiştir.

Dual faz çalışmada geç görüntülerde PSMA pozitifliği gösteren ek lezyon saptanmamıştır. Serum PSA ve Gleason grade ile SUVmaks değerlerinin geç görüntülerde gösterdiği değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamakla birlikte, serum PSA değerleri ile anlamlı düzeye yakın sonuç elde edilmiştir ($p=0,06$). Serum PSA ve Gleason grade grup ile geç SUV maks değerleri ile arasında erken görüntülerde olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,013$). Sonuç olarak çalışmamızda dual faz görüntülerin belirgin katkısı ortaya konamamış olmakla birlikte, şüpheli milimetrik lenf bezi varlığında, serum PSA düzeyi ile korele olarak geç görüntülerin klinik katkı sağlayabileceği akla gelmektedir.

Bütün sonuçlar değerlendirildiğinde, Ga-68 PSMA PET/BT primer ve metastatik hastalığı yüksek doğrulukta tespit edebilmektedir. Primer evrelemede PSMA ekspresyonunun serum PSA seviyeleri ve Gleason grade grup ile korele olduğu ve metastatik hastalık saptanması ile ilişkili olduğu sonuçlarına varılmış olup, Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin hasta yönetimine belirgin katkı sağlayabileceği öngörölmüştür. Ancak bulguların daha geniş serilerde prospektif çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyacı vardır.



ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common type of cancer in the world and is the fifth leading cause of cancer related deaths. The standard method for diagnosing prostate cancer is ultrasonography guided transrectal biopsy. Serum PSA value above normal range and/or suspicious digital rectal examination findings are indicative of biopsy.

Primary staging of the disease and re-staging at the time of biochemical recurrence with high diagnostic accuracy are very important in terms of treatment plan. As morphological imaging methods are insufficient at this stage, functional imaging methods, especially Ga-68 PSMA PET/CT examination is known to have significant contribution to the disease management as its importance is emphasized in the studies carried out during the recent period.

PSMA is a transmembrane protein located mainly in the prostate tissue. PSMA expression is highly increased in nearly all primary and metastatic lesions of the prostatic adenocarcinomas. Ga-68, a positron emitter produced from the Ge-68/Ga-68 generator is linked with PSMA radioligands and the three-dimensional distribution of PSMA expression is detected non-invasively with Ga-68 PSMA PET/CT imaging.

Ga-68 PSMA PET/CT shows primary disease and metastatic lesions with high diagnostic accuracy, and at the time of biochemical recurrence, location and extend of the disease can be detected with high sensitivity and specificity even at very low PSA values, causing a significant effect in treatment plan and prognosis.

A total of 37 patients with prostate adenocarcinoma who underwent Ga-68 PSMA PET/CT examination for initial staging were included in our study. The findings were retrospectively analysed. The correlation of the serum PSA levels and the Gleason grade groups with the SUV max values of the primary lesion were analysed and the PSMA expression level of the primary tumor was investigated for predictability of extraprostatic (metastatic) involvement. In addition, the association

of serum PSA levels and Gleason grade groups with extraprostatic involvement were also examined.

In addition, PET/CT findings were compared with bone scan findings in 33 patients who had concurrent bone scan and Ga-68 PSMA PET/CT examinations. In a selected patient group, the clinical contribution of performing dual phase examination was investigated. In this group, also the association of the changes in SUVmax values of the lesions in the late images with Gleason grade and serum PSA values were analysed.

When the findings were examined, it was observed that serum PSA values and Gleason grade groups were statistically significantly correlated with the SUV max values of the primary tumor ($p<0.001$, $p=0.005$, respectively). Gleason grade groups were found to be statistically significantly correlated with lymphatic metastasis ($p=0.04$), and it was found that there was no correlation between Gleason grade group and detection of bone metastasis. Also there was no statistically significant correlation between serum PSA levels and detection of lymphatic and bone metastasis. In addition, a statistically significant correlation was found between SUV max values of the primary prostatic tumor and detection of metastasis, with an optimal SUV max cut off value of 8.97, extraprostatic involvement can be predicted with 81.25% sensitivity and 66.67% specificity. Also, in 76% of patients with suspicious findings of metastasis in bone scan, we have shown that Ga-68 PSMA PET/CT examination is successful in distinguishing lesions, providing significant clinical contribution in terms of treatment plan change.

No additional lesion showing PSMA positivity were detected in late images of dual phase studies. Although there was no statistically significant correlation of serum PSA values, and Gleason grades with SUVmax values in late images, there was a correlation close to statistically significant level between PSA levels and detection of increase in SUV max value in late images ($p=0.06$). Similar to the findings in early images, there was statistically significant correlation between serum PSA and Gleason grade group and late SUV max values of the primary prostatic tumor ($p=0.002$, $p=0.013$, respectively). In conclusion, although our study did not reveal any significant

contribution of dual-phase images, it can be said that in the presence of suspicious lesions late images may contribute clinically with higher serum PSA level.

When all the results are evaluated, Ga-68 PSMA PET/CT can detect primary and metastatic disease in high number of patients, it is concluded that PSMA expression is associated with serum PSA levels and Gleason scores detection of metastasis in primary staging. Ga-68 PSMA PET/CT study can highly contribute to disease management, the findings are need to be supported by prospective studies in larger series.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanserleri tüm dünyada erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü olup, kanser ile ilişkili ölümler listesinde 5. Sırada yer almaktadır [1]. Güncel kılavuzlara göre prostat kanseri teşhisi en sık ultrason eşliğinde iğne biyopsisi ile konmaktadır. Prostat kanseri evrelemesi, tümörün yerleşimi, Gleason Skorlaması, serum PSA değeri, lenf nodu ve uzak metastaz varlığının araştırılması ile yapılmaktadır. Ayrıca güncel kılavuzlarda prostat kanseri, TNM evresine, serum PSA değerine ve Gleason skoruna göre düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli olarak üç gruba ayrılmaktadır. Prostat kanserinin doğru şekilde evrenmesi tedavi kararında ve hasta yönetiminde doğrudan etkili olduğu için oldukça önemlidir [2]. Düşük riskli hastalarda metastaz riski oldukça düşük olduğundan, evreleme tetkikleri önerilmemektedir. Orta riskli hastalarda ise Avrupa Üroloji Birliği (EAU) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzlarına göre evreleme amacıyla kemik sintigrafisi ile birlikte alt abdomen BT veya MRG ile yapılması önerilmektedir. Ancak konvansiyonel radyolojik yöntemler ile yapılan nodal evrelemede sensitivite oldukça düşüktür [3]. Son yıllarda gündemde olan Ga-68 PSMA (Prostat Spesifik Membran Antijeni) PET/BT incelemesi ile yapılan çalışmalarda, umut verici sonuçlar elde edilmekte olup, prostat kanserli hastaların yönetiminin iyileştirilmesinde etkili olacağı öngörülmektedir [4]. PSMA, bir tip II transmembran proteini olup, prostat kanseri hücrelerinde (özellikle metastatik hastalık, rekürrens ve agresif tümörlerde) ekspresyonu artmaktadır [5]. Ga-68 ile işaretli PSMA PET/BT incelemesi ile bu prostat kanserli hücreler yüksek doğrulukta saptanabilmektedir. Yapılan az sayıda güncel çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin prostat kanseri rekürrensi ve lenf nodu metastazını saptamada yüksek sensitivite ve spesifite ile umut verici sonuçlar elde edildiği görülmüş olmakla birlikte [6, 7], bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır. Lokalize prostat kanseri tanısı alan hastalarda, aktif izlemiden lokal radikal tedavilere varan tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir.

Prostat kanseri nedeniyle küratif cerrahi veya radyoterapi yapılan hastalarda ilerleyen dönemlerde relaps görülebilmekte, bu nedenle uzun dönemli takip önerilmektedir. Radikal prostatektomi yapılan hastalarda PSA değerinin tespit

edilemez düzeyde olması beklenmektedir. EAU kılavuzlarına göre post operatif 2 kez $>0.2\text{ng/ml}$ PSA düzeyi prostatektomi yapılmamış ve küratif radyoterapi (RT) alan hastalarda ise RT sonrası ölçülen en düşük PSA düzeyinden en az 2ng/ml yükselişin saptanması rekürrens açısından anlamlı kabul edilmektedir [8]. Biyokimyasal rekürrens saptanması durumunda, hastalığın lokalizasyonu ve yaygınlığının belirlenmesi tedavi etkinliğini ve şeklini etkileyeceğinden, yeniden evreleme amaçlı görüntüleme tetkiklerine ihtiyaç duyulmaktadır. PSA değeri $<5\text{ng/ml}$ olması durumunda geleneksel ve konvansiyonel yöntemlerden kemik sintigrafisi ile olası litik kemik metastazları ve BT ile küçük lenf nodları saptanamayabileceğinden, tanısal doğrulukları düşüktür [9]. Pelvik MR incelemelerinin ise yapılan değişik çalışmalarda sensitivitesinin %48 ile %100 arasında değişmekte olduğu görülmüştür [10]. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada ise Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin düşük PSA değerinde bile lezyon deteksiyonunda yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu görülmüştür (PSA değeri 2ng/dl veya üzerinde %96,8, 1-2 arasında %93, 0,5-1 arasında %72 ve 0,2-0,5 arasında %57,9). Böylelikle Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi ile nüks veya metastazlar daha erken dönemde saptanabilmekte, ve hastalık yönetiminde etkin bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceği öngörülmektedir [11]. Ayrıca yapılan çalışmalarda dual faz Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinde, alınan geç görüntülerde prostat kanserli hücrelerin tutulumunun ve lezyon/geri plan aktivite oranının artış gösterdiği ve daha çok sayıda tümöral lezyon tespit edilebildiği saptanmıştır [12].

Amaç: Çalışmamızda prostat adenokarsinom tanılı hasta grubumuzda, preoperatif evreleme amacıyla yapılan Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin hastalık yönetimine katkısı, Gleason skorları ve eş zamanlı serum PSA değerleri ile PSMA pozitif lezyon saptanabilirliği arasındaki ilişki, ayrıca seçilmiş hasta grubunda dual faz çalışmanın tanısal doğruluk oranına katkısını araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ

Prostat bezi gelişimi, 8-12. haftalarda insan koryonik gonadotropinin uyarımı sonucu salgılanan testosteron tarafından sağlanır. Prostat epiteli üretral tomurcuğun endodermal epitelinden köken alırken çevre mezenşim prostat stroma ve kas kısmını oluşturur. Prostat bezi doğum anında küçük olup puberteye kadar adeta bir dinlenme safhasındadır. Puberteyle birlikte büyümeye başlar [13].

2.2. PROSTAT BEZİNİN ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Prostat bezi diafragma ürogenitalisin üstünde, mesanenin arka alt yüzü altında, simfizis pubisin arkasında, rektumun önünde ve üretranın pars prostatika adındaki ilk kısmının çevresinde bulunur [14]

Prostatın arterleri daha sıklıkla inferior vezikal arter olmak üzere, internal pudental ve orta rektal (hemoroidal) arterlerdir. Venleri ise prostatik venöz pleksus ile internal iliak vene dökülür. Prostat bezinin lenfatik sistemini internal iliak (hipogastrik), sakral, vezikal ve eksternal iliak lenf nodları oluşturur. Prostat bezi pelvik pleksustan köken alan sempatik ve parasempatik sinirler aracılığı ile inerve olur [15].

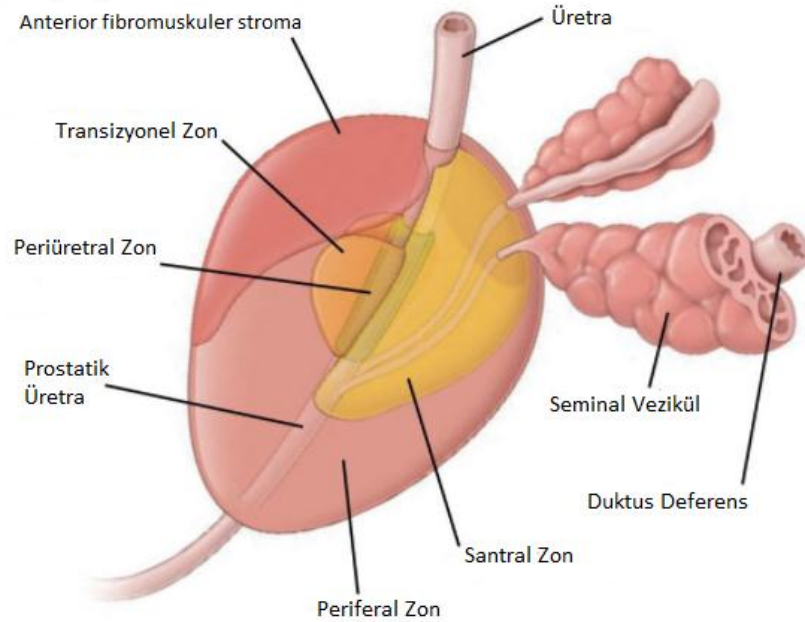
Prostat bezi ilk kez 1980 de Mc Neal tarafından glandüler yapısına göre üç zona ayrılmıştır. Buna göre glandüler elemanlar santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üçe, non glandüler yapılar ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere ikiye ayrılmıştır [16].

1-Transizyonel zon: prostat bezi volümünün %5'ini oluşturur. Prostatik üretra çevresindeki mukozal bezleri içerir. Benign prostat hiperplazisinde (BPH) de en çok tutulan zon transizyonel zondur.

2-Santral zon: Prostat bezi volümünün %25'ini oluşturur. Koni şeklindedir ve taban kısmı mesane boynunda, apeksi ise prostatik utrikul seviyesindedir. Bu glandlar yapısal ve histolojik olarak geri kalan prostat glandlarından farklıdır ve bu glandların Wolf kanallarından kaynaklandıkları düşünülmektedir [17]. Adenokarsinom ların %1-5'lik kısmı bu zondan gelişir.

3-Periferal zon: Prostat bezinin %70'lik en büyük hacmini oluşturur. Periferal zon prostatın palpe edilebilen tek bölümüdür ve apekten tabana doğru posterolateral olarak uzanır. Periferal zonun ayrı bir özelliği adenokarsinomların büyük bir kısmının %70 oranında buradan gelişmesidir. Ayrıca bu zon kronik prostatit tarafından en sık etkilenen zondur

Anterior fibromüsküler stroma tüm prostat dokusunun %30' unu oluşturur ve prostatın anteriorunda yer alır. Glandüler yapı içermez. Detrüör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tamamen kaplar. Preprostatik sfinkter üretrayı tümüyle saran düz kas yapısında sfinkterdir ve glandüler eleman içermez. Retrograd ejakülasyonu önler [18].



Şekil 2.1. Prostat Bezi Anatomisi

2.3. PROSTAT KANSERLERİ

Prostat bezinde en sık karşılaşılan tümörler adenokanserlerdir. Adenokarsinomların %90'dan fazlası epitel kaynaklı olup, yaklaşık %70'i periferel zondan, %30'u transizyonel zon ve santral zondan gelişmektedir.

Prostat Adenokanseri: Prostat kanserlerinin %95'ini oluşturmaktadır. Prostat kanseri tüm dünyada ikinci en sık görülen kanser türü olup, kanser ile ilişkili ölümler listesinde beşinci sırada yer almaktadır [1]. Yapılan çalışmalara göre Avrupada prostat kanserinin 5 yıllık sağkalım oranlarının 1999-2001 yıllarında %73.4 iken 2005-2007 yıllarında %83.4 e yükseldiğini göstermiştir [19].

Prostat kanserlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılı histolojik sınıflaması Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Prostat Kanseri Histolojik Sınıflaması

EPİTELİYAL TÜMÖRLER Glandüler Neoplaziler Asiner Adenokarsinoma Atrofik Psödohiperplastik Köpüksü Kolloid Taşlı yüzük hücreli Onkositik Pleomorfik dev hücreli Sarkomatoid Prostatik intraepitelyal neoplazi-yüksek grade İntraduktal karsinom Duktal adenokarsinom Kribriform Papiller Solid Ürotelyal karsinom Squamöz Neoplaziler Adenosquamöz karsinom Squamöz hücreli karsinom Bazal hücreli karsinom NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren Adenokarsinom İyi diferansiye nöroendokrin tümör Küçük Hücreli nöroendokrin Karsinom Büyük hücreli nöroendokrin Karsinom	MEZENKİMAL TÜMÖRLER Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör Stromal sarkom Leiomyosarkom Rabdomyosarkom Leiomyom Anjiyosarkom Sinovyal sarkom Enflamatuvar myofibroblastik tümör Osteosarkom Dediferansiye pleomorfik sarkom Soliter fibröz tümör Hemanjiyom Granüler hücreli tümör HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma Kronik Lenfositik Lösemi/küçük lenfosittik lenfoma Foliküler lenfoma Mantle hücreli lenfoma Akut myeloid lösemi B lenfoblastik lösemi/lenfoma DİĞER NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRLER Kistadenom Nefroblastom Rabdoid tümör Germ hücreli tümörler Şeffaf hücreli adenokarsinom Melanom Paragangliom Nöroblastom METASTAZ
---	--

2.3.1. Risk Faktörleri

Yaş: Yaş prostat kanseri için en önemli risk faktörüdür. İlerleyen yaş ile beraber görülme sıklığı ve riski artmaktadır [20].

Aile Hikayesi: Yapılan genetik çalışmalar sonucunda prostat adenokarsinomlarının %5-10'unda genetik ailesel yatkınlık bulunmuştur [21]. Birinci derece yakınında prostat kanseri olanlarda prostat kanseri gelişme ihtimali, olmayanlara göre 2 kat fazla iken, birinci derece yakınında iki veya daha fazla kişide prostat kanseri bulunanlarda bu risk 5-11 kat artmaktadır [22].

İrk: Değişik etnik gruplarda prostat adenokarsinom insidansı farklılıklar göstermektedir. Amerikada yaşayan siyah erkeklerde ve Afrika kökenli Karayipli erkeklerde insidans oldukça yüksek görülmektedir [21].

Hormonal Faktörler: Androjen hormonu Androjen Reseptörler üzerinden tümör hücresinde transkripsiyonu artırarak prostat karsinomunda progresyona yol açar. Aynı şekilde Testosteron ve onun metabolitleri Dihidrotestosteron aynı yol üzerinden karsinom gelişme riskini artırır [23].

Diyet: Diyetin prostat kanseri riskine olan etkisini gösteren güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Avrupa Prospektif Kanser ve Nutrisyon Araştırması'ndan (EPIC) elde edilen sonuçlara göre İnsulin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-1) seviyeleri ve süt ürünlerinden elde edilen yüksek protein alımı ile prostat kanseri gelişme riski arasında zayıf korelasyon olduğu gösterilmiştir [24]. Yapılan SELECT çalışmasında selenyum ve Vitamin E nin kanseri önlemede rolü olmadığı saptanmış olması nedeniyle prostat kanseri riskini azaltmak amacıyla önerilmemektedirler [25]. Benzer şekilde, likopen ile plasebonun karşılaştırıldığı bir meta-analizde, likopenin prostat kanseri insidansını azaltmadığı saptanmıştır [26].

Genetik Pleomorfizm: BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonunda ve Lynch sendromunda prostat kanseri riski artmaktadır [21].

Diğerleri: Metabolik sendromun prostat kanseri riski ile zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişkisi olmakla birlikte, bu durum coğrafi bölge ile değişiklik göstermektedir. Metabolik sendromun komponentlerine teker teker bakıldığında, sadece hipertansiyon ve bel çevresi ölçümlerinin (>102cm) prostat kanseri riskinde artışa neden olduğu ve bu riski sırasıyla %15 ile %56 oranlarında arttırdığı saptanmıştır [27]. Ayrıca cinsel davranışların, alkol tüketiminin, ultraviyole radyasyona maruziyetin, kronik enflamasyonun ve mesleki maruziyetin etiyolojik olarak önemli olabileceği de şu anda tartışılan konulardır [22].

2.3.2. Prostat Kanseri Tanı

2.3.2.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA):

Wang tarafından 1979 da tanımlanan glikoproteindir [28]. Prostat asinüs epitelinden salgılanır. Normal şartlarda PSA seminal sıvı içerisinde yüksek konsantrasyonda (mg/ml), serumda ise düşük konsantrasyonda (ng/ml) bulunur. PSA prostat kanseri için spesifik değildir. PSA yüksekliği prostatitlerde, prostatik infarktlerde, prostatın majör travmasında (iğne biyopsisi veya TUR gibi), veya benign prostat hiperplazisinde (BPH) izlenebilir. Ancak bu yükseklik geçicidir ve tedavi sonrası normal değerlere iner [29]. Prostat bezi için spesifik bir marker olan PSA'nın normal referans aralığı 0-4ng/ml dir. Prostat kanserlerin %15 inde serum PSA değerleri normal olarak görülebilmektedir [30, 31]. PSA değeri 4-10 ng/ml olan vakaların %25 inde prostat biyopsisi ile tanı konabilmektedir. PSA dansitesi, PSA yükselme hızı ve serbest/total PSA oranı gibi diğer parametreler de tanı için kullanılabilmektedir [32].

2.3.2.2. Dijital Rektal Muayene (DRM) :

Prostat kanseri çoğunlukla periferik zon yerleşimli olması nedeniyle, dijital rektal muayene ile saptanabilmektedir. Yaklaşık %18 lik bir hasta grubunda PSA değerinden bağımsız olarak DRM ile prostat kanseri tespit edilebilmektedir [33]. Prostat kanserli hastaların %20-25'inde PSA değeri 4ng/ml'nin altındadır [34].

Normal dışı DRM yüksek Gleason skorları ile ilişkili olup, biyopsi endikasyonu oluşturmaktadır [35, 36].

2.3.2.3. Biyopsi:

Ultrason eşliğinde iğne biyopsi tanı amaçlı standart olarak kullanılan yöntemdir. PSA yüksekliği ve/veya şüpheli DRM bulguları biyopsi endikasyonu oluşturmaktadır. Prostat biyopsilerinde çoğunlukla transrektal yöntem kullanılmaktadır. Örneklemeler, bilateral olarak apekten bazise kadar, periferik zonun en posterior ve en lateral ucuna dek alınmalı, trans rektal ultrasonografi (TRUS) veya DRM de şüphelenilen alanlardan ise ek örneklemeler yapılmalıdır. İlk kez Hodge ve arkadaşlarının tanımladığı ‘seksant biyopsi’ tekniği şu anda yetersiz olarak kabul edilmekte, 8 veya daha fazla, ideal olarak 10-12 kor biyopsisi önerilmektedir [37, 38].

2.3.3. Prostat Adenokarsinomlarının Histopatolojik Derecelendirmesi

Prostat adenokarsinomunda derecelendirme sistemi ilk olarak Donald F.Gleason tarafından 1966 yılında yapılmıştır. İlerleyen yıllarda da ilk oluşturulan sınıflandırmaya yeni eklemeler yapılarak bu sistem zaman içinde geliştirilmiş ve halen geliştirilmeye devam edilmektedir. Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2005 modifikasyonundan sonra en son güncellemesi ISUP 2014 toplantısında yapılmıştır. 2014 yılında 19 farklı ülkeden katılan, 65 prostat kanseri patolojisi uzmanı ile ürolog, radyasyon onkoloğu ve medikal onkologdan oluşan toplam 17 klinisyenin katıldığı toplantıda, ISUP 2005’de karar verilemeyen konular ve 2005 modifikasyonu sonrası yapılan prognostik çalışmaların sonuçları sunulmuştur. Güncel klinik verilere göre Gleason 2-5 skorları kullanımdan kalkmış, Gleason skor 2-10 aralığı yerine Gleason Grade grup 1-5 aralığı kullanılmaya başlanmıştır [39].

Gleason derecelendirme sistemi hem önemli prognostik bilgi sağlar, hem de tedavi planlamasında önemli role sahiptir. Gleason paternleri 1’den 5’e kadar derecelendirilir. Gleason derecelendirme sisteminde primer (baskın) ve sekonder (2. en sık veya en yüksek) yapısal patern belirlenir. Toplam Gleason derecesi ise primer

ve sekonder paternlerin toplamından oluşur. Eğer tek tip glandüler yapılar izleniyorsa aynı derece birbiri ile toplanarak skor oluşturulur[40].

2.3.3.1. 2010 Modifiye Gleason Sistemi – Gleason Paternleri:

Gleason Patern 1: Tek tek, ayrı duran uniform glandlar ve sırt sırta yerleşen glandlardan oluşan sıkıca bir araya gelerek kitle yapmış, genelde iyi sınırlı nodül izlenir. İğne biyopsisinde tanıda Gleason skor 1 verilmemelidir. Adenozis, adenomatoid hiperplaziden ayırt edilmelidir.

Gleason Patern 2: Patern 1'e benzer ancak, daha kötü sınırlıdır. Çok az miktardaki stroma ile ayrılan glandlar daha gevşek yerleşimlidir, patern 1'deki kadar uniform değildirler.

Gleason Patern 3: Patern 1 ve 2'de izlenen glandlardan daha küçük çaplarda, tek tek ve ayrı yerleşimli arada benign glandlar kalacak şekilde infiltratif görünüme sahip düzensiz sınırlı tümör izlenir

Gleason Patern 4: Birbirleriyle birleşen glandların oluşturduğu, dış kenarları zigzaglı gruplar ile geniş, dış kenarları düzensiz ve irregüler iç lümenlere sahip irregüler kribriform gland yapıları, glomerüloid yapılardan oluşan tümör izlenir

Gleason Patern 5: Solid adalar, tek tek hücreler, hücre kordonları halinde tümör hücreleri izlenir. Komedonekroz içeren kribriform yapılar da patern 5 olarak sınıflanır. Ancak luminal eozinofilik sekret nekroz ile karıştırılmamalıdır

Yeni sınıflama sistemine göre Uluslararası ürolojik patoloji derneğinin (ISUP) 2014 Grade grup sınıflaması Tablo 2.2'de verilmiştir [41]

Tablo 2.2. Gleason Grade Grup Sınıflaması

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

Patoloji raporunda histopatolojik olarak tüm odaklar ayrı olarak ve lokalizasyonları belirtilerek raporlanmakta, her odak için Gleason skorlaması içeren histopatolojik değerlendirme ve tiplendirme yapılmaktadır [42]. Ayrıca tüm örnekleri kapsayan bir Gleason skoru ve ISUP 2014 Gleason grade grup belirtilmesi gerekmektedir [39, 43]. Yeni sınıflama sisteminin daha doğru bir gruplama yapıldığına karar verilmiş ve bu terminolojiye dayanan yeni sınıflama sistemi WHO tarafından 2016 yılında kabul edilmiş olup, yeni sınıflama sistemi yaygınlaşana kadar Gleason skor ile Gleason grade grup skorlarının patoloji raporlarında birlikte belirtilmesi kararı alınmıştır.

Radikal prostatektomide tersiyer patern, primer ve sekonder paternlerden daha yüksek olan ve tümörün tamamının %5'inden daha azını oluşturan 3. komponenttir. İğne biyopsilerinde sırasıyla en yaygın ve en yüksek paternler yazıldığı için tersiyer paterne yer verilmez. Eğer tümörün tamamının %5'inden fazlasını oluşturan primer ve sekonder paternden daha yüksek komponent var ise o tersiyer patern değil sekonder patern yerini almaktadır [44].

Tablo 2.3. Prostat Kanserinin Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Sınıflaması [45]

T. Primer tümör

TX: Primer tümör değerlendirilemez

T0: Primer tümörün kanıtı yok

T1: Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülemeyen tümör

T1a: Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1b: Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1c: İğne biyopsisinde tümör saptanması (örn, yükselmiş serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri nedeniyle)

T2: Prostatta sınırlı tümör¹

T2a: Bir lobun yarısını ya da daha azını kapsayan tümör

T2b: İki lobu birden kapsamayan yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör

T2c: Her iki lobu kapsayan tümör

T3: Prostat kapsülünü aşmış tümör²

T3a: Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı) ile mesane boynu tutulumu

T3b: Tümör vezikal vezikülü(leri) tutmuş

T4: Tümör fikse veya seminal vezikülün dışındaki komşu yapılara yayılmış: Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar veya pelvik duvar.

N: Bölgesel lenf nodları³

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut⁴

M: Uzak metastaz⁵

MX: Uzak metastaz değerlendirilemez

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bölgesel olmayan lenf nodları

M1b: Kemik (lere)

M1c: Diğer alan (lar)

1: Tümör iğne biyopsisi ile tek veya her iki lobda saptanmış, ama palpasyon veya görüntüleme ile saptanamamış ise T1c olarak sınıflandırılır.

2: Prostatik apekse veya kapsüle invazyon (daha öteye değil) T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır.

3: Bölgesel lenf nodları, gerçek pelvisin lenf nodları olup, ana iliak arterlerin bifurkasyo noktasının alt seviyesinde bulunanlardır.

4: Lateralite N-sınıflamasını etkilememektedir.

5: Birden fazla metastaz bölgesi varlığında, en yüksek kategori kullanılmalıdır.

Tablo 2.4. Prostat Kanserinin Prognostik Gruplaması [46]

Anatomik Stage / Prognostik Gruplama *					
GRUP	T	N	M	PSA	GLEASON
I	T1a-c	N0	M0	PSA<10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA<10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA<20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA≥10<20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA≥10<20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA<20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA<20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason x
IIB	T2c	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA≥20	Herhangi Gleason
	T1-2	N0	M0	Herhangi PSA	Gleason ≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
IV	T4	N0	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	N1	M0	Herhangi PSA	Herhangi Gleason
	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi PSA	Herhangi Gleason

*: PSA değeri ya da Gleason derecesi bilinmeyen tümörler T evresine göre evrelenebilir.

2.3.4. Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat kanseri tanısı almış hastalarda hastalığın yayılımını değerlendirip evresini belirlemek, tedavi planı açısından oldukça önemlidir. Metastaz açısından düşük riskli hastalarda genelde tedavi öncesinde ileri radyolojik görüntülemeye ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak yüksek riskli hastalarda evreleme tetkiklerinin yapılması önerilmektedir [2].

T-evreleme: Primer tümörün lokal evrelemesinde multiparametrik MRG (mpMRG) T2 ağırlıklı görüntülemeler kullanılmaktadır. Yapılan bir meta analizde ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu ve T3 tümörü değerlendirmede

mpMRG'nin sensitivitesinin düşük (sırasıyla %57, %58 ve %61) ancak spesifitesinin oldukça yüksek (sırasıyla %91, %96 ve %88) olduğu saptanmıştır [47]. Mikroskopik ekstrakapsüler yayılımı saptamada sensitivitesinin düşük olması nedeniyle, mpMRG düşük riskli hastalarda lokal evreleme için önerilmemekle birlikte, seçilmiş hasta grubunda radyoterapi planlama öncesi faydalı olabileceği düşünülmektedir [48, 49].

N-evreleme: Abdomen BT ve mpMRG ile nodal invazyona lenf nodu çapı ölçülerek karar verilmekte olup, mikroskopik invazyon saptanamamakta ve sensitiviteyi düşük olmaktadır. Nodal evrelendirmenin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalara bakıldığında; 4,264 kişilik hasta grubunda lenfadenektomi sırasında 654 hastada (%15.3) lenf nodu metastazı saptanmış, ancak bunların sadece 105'i (%2.5) BT de saptanabilmiş olup, BT'nin sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değeri sırasıyla %7, %100, %85 ve %100 olarak bulunmuştur [50]. Ayrıca yapılan bir meta analizde prostat kanserinin nodal evrelemesinde metastatik ve non metastatik hasta grubunu ayırımında BT ve MRG'nin başarısız olduğu saptanmış olup, lenf nodu evrelemesinin BT veya MRG ile yapılmasının klinik açıdan yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır [3].

M- evrelemesi: Prostat kanserinin en sık uzak metastazı kemik yapılara olmaktadır. Kemik metastazlarını değerlendirmek amacıyla en yaygın kullanılan yöntem tüm vücut kemik sintigrafisi olmakla birlikte, spesifitesi düşük olması nedeniyle bulgu saptandığı takdirde ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır [51]. Kemik sintigrafisi incelemesinde ^{99m}Tc MDP (Teknesyum-Metilen Difosfonat), ^{99m}Tc HMDP (Teknesyum-Hidroksimetilen Difosfonat) ya da ^{99m}Tc HEDP (Teknesyum-Hidroksietilen Difosfonat) kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan ^{99m}Tc MDP'dir. Planar görüntülere ek olarak yapılan SPECT görüntülemesinde ise üç ayrı düzlemden aktivite-foton toplanarak, üç boyutlu görüntüleme imkanı sağlanır ve şüpheli bölgenin yeri ve derinliği daha doğru tespit edilir. SPECT görüntülerine BT görüntülerinin de eklenmesiyle oluşturulan SPECT/BT hibrit görüntüleme sistemlerinde aktivite tutulum alanının anatomik lokalizasyonunun tam olarak belirlenmesi ve bu alanda mevcut bulunan lezyonun BT kesitlerinde ayırt edilebilmesi sonucunda tanısal doğruluğun artırılması sağlanabilmektedir [52]. Prostat kanserinde primer evrelemede PSA $\geq$ 20 T1

tümörlerde, PSA ≥ 10 T2 tümörlerde, T3-T4 tümörlerde ve Gleason skor ≥ 8 olduğu durumlarda kemik metastazı riski yüksek olması nedeniyle veya klinik evreden bağımsız olarak hastanın semptomatik olması durumunda evreleme amacıyla kemik sintigrafisi önerilir. Ayrıca prostatektomi veya radyoterapi sonrası PSA relapsi saptandığında kemik sintigrafisi önerilmektedir [53] .

Risk sınıflaması: Avrupa Üroloji Birliği'nin güncel kılavuzuna göre prostat kanserlerinin biyokimyasal nüks açısından risk sınıflaması Tablo 2.5' de verilmiştir.

Tablo 2.5. Prostat Adenokanseri Risk Sınıflaması

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

2.3.5. Prostat kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

PET, doğal substratlar ile benzerlik gösteren radyonüklidler kullanılarak doku metabolizmasındaki fizyolojik ve patolojik değişiklikleri yansıtmaya dayanan görüntüleme yöntemidir [54]. PET için pozitron yayarak bozulan radyoizotoplar kullanılmaktadır. Pozitron radyoaktif atomun çekirdeğinden atıldıktan sonra doku içerisinde birkaç milimetre ilerleyerek karşılaştığı bir elektronla çarpışarak (anihilasyon reaksiyonu) gama ışınlarına dönüşmektedir. Dokulardan yayılarak PET dedektörlerine çarpan bu gama ışınları PET cihazı ile kesitsel görüntülere dönüştürülmektedir. PET görüntülerinin değerlendirilmesinde görsel değerlendirme yanında tutulum bölgelerinin Standardize Uptake Değeri (Standardized Uptake Value: SUV) hesaplanarak kantitatif değerlendirme de yapılmaktadır [55]. PET/BT, fonksiyonel ve morfolojik bilginin birlikte elde edilebildiği moleküler/anatomik görüntüleme yöntemidir. PET ile korelatif kesitsel anatomik bilgi sağlayan genellikle düşük doz ile yapılan BT bileşiminden elde edilmektedir [56].

SUV, radyobileşğin tüm vücutta homojen dağılım gösterdiği varsayılarak, vücudun belirli bir alanındaki radyobileşğin konsantrasyonu ile tüm vücuttaki konsantrasyonunun oranıdır. SUV, ilgili alan çizilerek belirlenen hacim içerisinde (VOİ) radyobileşğin konsantrasyonunun, enjekte edilen radyoaktivitenin kilogram başına düşen miktarına bölünmesi ile hesaplanır [57].

$$SUV(\mu Ci/gr) = \frac{\text{Radyobileşik konsantrasyonu (mikroküri)/mililitre doku (mikroküri/gram)}}{\text{Enjekte edilen doz (mikroküri) / vücut ağırlığı (kilogram)}}$$

Bir dokunun SUV değeri, belirlenen ilgi alanının (ROI) minimum, maksimum veya ortalama (mean) değeri olarak da ölçülebilir. SUV_{mean}, ROI'de bulunan tüm piksellerin ortalaması; minimum SUV ile maksimum SUV ise sırayla en düşük ve en yüksek SUV olan piksel değerlerinin bir ifadesidir [56]. Güncel klinik kullanımda, PET ile belirlenen semikantitatif parametre olan maksimum SUV (SUV_{max}), birçok tümörde tümör agresifliği ve prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır.

2.3.5.1. Florodeoksiglukoz (F-18 FDG):

Yapılan çalışmalar sonucunda prostat tümörlerinde glikoz metabolizmasının diğer tümörlere nazaran daha az olduğu ve prostat kanseri hücrelerinde FDG yeterli düzeyde tutunamadığından benign prostat hiperplazisi ile kanser dokusunun FDG tutulum paterninde anlamlı fark gözlenemediği saptanmıştır. Bu nedenle F-18 FDG'nin prostat kanseri tanısında uygun bir ajan olmadığı düşünülmektedir [58]. Ayrıca prostatektomi sonrası PSA yüksekliği saptanan hastalarda FDG-PET ile skar dokusu ile rekürrens ayırımını yapmada başarısız olmuştur [59]. Yapılan bir çalışmada prostatektomi sonrası PSA relapsı gözlenen 91 hastada FDG-PET in prostat lojundaki nüks hastalığı ve metastatik hastalığı gösterebilmede gerçek pozitiflik oranı %31 olarak bulunmuştur [60].

2.3.5.2. Kolin PET/BT:

Kolin hücre içerisine enerji gerektirmeyen hücre zarı taşıyıcıları ile alınır. Malign tümörlerde artmış hücre sentezi ile birlikte hücre zarı lipid sentezi artmakta ve

artan bir kolin ihtiyacı olmaktadır [61]. Prostat kanseri hücrelerinde kolin tutulumunun FDG'den daha fazla olması nedeniyle C-11 ve F-18 Kolin PET/BT nin prostat kanserli lezyonların saptanmasında daha sensitif olduğu gösterilmiştir [62]. C-11 kolin'in normal prostat dokusundaki ortalama SUV 2.3 (1.3-3.2) iken prostat kanserinde 5.0 (2.4-9.5) olarak hesaplanmıştır [63]. Ortalama PSA değeri 33.00 ng/ml (2.4–266.0) ve klinik olarak prostat kanseri şüphesi olan 58 hastada C-11 PET'in primer prostat lezyonunu göstermede saptanan duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla %86.5, %61.9, metastazı göstermede ise sırasıyla %81.8, %100 bulunmuştur [64]. Primer evreleme esnasında N evresini göstermede ve biyokimyasal relaps olan hastalarda özellikle düşük PSA değerlerinde kolin PET in düşük sensitivite ve spesifite gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur [65]. Evangelista ve arkadaşları yaptığı çalışmada PSA değeri 1ng/ml nin altındayken kolin tutulumu olan lezyon saptanma oranının %25, PSA değeri 1.5-2 ng/ml arasında olduğu vakalarda ise bu oranın %59 ile %100 arasında değişkenlik gösterdiğini saptamışlardır [66]. Diğer araştırmacılar da düşük PSA değerlerinde, prostat kanserinin saptanmasında kolin PET in sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğunu göstermişlerdir [67].

2.3.5.3. Galyum-68 (Ga-68) PSMA:

2.3.5.3.1. PSMA (Prostat Spesifik Membran Antijeni):

PSMA primer olarak prostat dokusunda bulunan bir transmembran proteindir. PSMA proteininin kendine özgü 3 bölümlü bir yapısı vardır; 19 amino asitli intrasellüler kısmı, 24-amino asitli transmembran kısmı ve 707-amino asitli ekstrasellüler kısmı [68]. En belirgin prostat kanseri olmak üzere birçok kanserde PSMA ekspresyonu artmaktadır [69]. Prostat bezinin adenokarsinomlarının hemen tümünde primer ve metastatik lezyonlarda PSMA ekspresyonu mevcuttur [70]. PSMA ekspresyonunun dediferansiye, metastatik veya hormon refrakter hastalıkta artış gösterdiği immünohistokimyasal çalışmalar ile gösterilmiştir [71]. PSMA üre bazlı bir molekül olup, dolaşımdan hızlıca temizlenmekte ve bu özellikleri prostat kanserinin PET görüntülemesinde ideal biyolojik hedef olmasını sağlamaktadır [72].

Ga-68, Ge-68/Ga-68 jeneratöründen üretilen bir pozitron yayıcıdır. Yarı ömrü 67.63 dakikadır. Klinik olarak PET/BT görüntüleme için Ga-68 kompleksi oluşumuna yönelik şelatöre bağlı düşük molekül ağırlıklı çeşitli PSMA ligandları mevcuttur [73].

Şeffaf hücreli renal kanserinin PSMA reseptörünü eksprese ettiği de bildirilmiş olup, PSMA'nın renal hücreli kanserler için bir evreleme aracı olarak kullanıldığına dair vakalar bulunmaktadır. Ayrıca bazı diğer kanserler de Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinde görüntülenebilmekte ancak bunun sebebi tümör hücrelerinin PSMA ekspresyonu değil, tümör ile ilişkili mikrodamarların endotel hücrelerinde PSMA reseptörünün belirgin ekspresyonu olmasıdır. Bu, glioblastoma multiforme, kolorektal ve gastrik kanserler ve baş ve boyun skuamöz hücreli kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli tümörlerde gösterilmiştir [74].

2.3.5.3.2. PSMA Radyoligandları :

Üre temelli PSMA inhibitörü olan Glu-NH-CO-NH-Lys (Ahx) peptidi HBED-CC bağlaç molekülü kullanılarak Ga-68 ile işaretlenip Ga-68 PSMA HBED-CC (68Ga-PSMA-11) oluşturulmuştur [72,75]. EuK-Subkff-Ga-68-DOTAGA (Ga-68 PSMA Imaging&Therapy [PSMA I&T]) ve Ga-68 PSMA-617, PSMA ekspresyonunu gösteren diğer PET ajanlarıdır [76, 77].

PSMA radyoligandları eşit biyodağılıma sahip olup, benzerlikleri nedeniyle literatürlerde Ga-68 PSMA olarak adlandırılmaktadırlar. PET ile Ga-68 PSMA'nın üç boyutlu dağılımı ölçülmekte ve oluşan kantitatif görüntülerle PSMA ekspresyonu non-invazif bir şekilde görüntülenebilmektedir [78].

2.3.5.4. Evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT:

Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu metastazlarının saptanmasında, BT veya MRG'ye göre çok daha iyi olduğu anlaşılmaktadır. Orta-yüksek riskli prostat kanseri tanılı 130 hastalık bir çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT'nin nodal evrelemeye olan katkısı araştırılmış olup, sonuçlar konvansiyonel radyolojik görüntülemeler ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin

sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluğu sırasıyla %65.9, %98.9 ve %88.5 iken morfolojik görüntülemeler ile bu oranlar sırasıyla %43.9, %85.4 ve %72.3 olarak bulunmuştur [6]. Bu sonuçlar, evreleme için Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin önemli bir klinik katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.5.5. Rekürren Hastalık ve Ga-68 PSMA PET/BT:

Prostat kanserli hastaların yaklaşık %15 ile 40'ında küratif cerrahi veya RT sonrası rekürrens saptanabilmektedir [79-82]. Yüksek TNM evresi, Gleason skor ve mevcut PSA değerleri gibi kötü prognostik faktörler rekürrens riski oluşturmaktadır [46].

Klinik olarak tedavi sonrası takipte standart olarak PSA kullanılmaktadır. Radikal prostatektomi sonrası post operatif PSA değerinin tercihen ölçülemez düzeyde olması beklenmekte ve PSA'nın 2 kez $>0.2\text{ng/ml}$ ölçülmesi biyokimyasal rekürrensi göstermektedir [83]. Küratif RT alan hastalarda ise post-radyoterapi ölçülen en düşük PSA düzeyinden 2ng/ml artış olması rekürrens olarak kabul edilmektedir [84].

Prostat kanseri relapsları lokal rekürrens, bölgesel relaps veya metastatik hastalık şeklinde görülebilmektedir. Rekürrensi erken dönemde tespit etmek kadar, tedavi zamanlamasını ve seçeneklerini değiştireceğinden hastalığın yaygınlığını gösterebilmek de oldukça önemlidir [9]. PSA değeri rekürrens anlamına gelse de hastalığın yeri ve yaygınlığı hakkında bilgi verememekte, bu nedenle yeniden evreleme amaçlı görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Dijital rektal muayene ve trans rektal ultrasonografinin primer tanıda önemli rolleri vardır ancak, rekürrens saptamada tanısal doğrulukları sınırlıdır [66]. PSA değeri $<5\text{ ng/ml}$ iken BT ve Tc-99m MDP kemik sintigrafisinin lezyon saptamada yararının az olduğu belirtilmektedir. BT'de lenf nodlarının normal dışı olarak tanımlanabilme kriterleri boyutuna (genelde $>8\text{-}10\text{mm}$) ve şekline (düzensiz ve/veya yuvarlak) göre olduğundan küçük lenf nodları patolojik olarak tanımlanmamakta ve bu nedenle atlanabilmektedir. Kemik sintigrafisinde litik kemik lezyonlarında belirgin trabeküler veya kortikal destrüksiyon oluşturmadığında düşük düzeyde tutulum gösterebilmekte, prostat

kanserli hastaların genelde ileri yaş hasta grubu olması ve bu nedenle yoğun dejeneratif değişikliklere sekonder BT de izlenen skleroz alanlarının ve artmış tutulumların metastatik hastalık ile karışabilmesine neden olmaktadır [85]. 248 hasta ile yapılan bir çalışmada radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens saptanan hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT ile patolojik bulgu saptanabilme oranları PSA değerleri ≥ 2 , $1 < 2$, $0.5 < 1$ ve $0.2 < 0.5$ ng/ml iken sırasıyla %96.8, %93, %72.7 ve %57.9 olarak bulunmuştur [11]. Prostat kanseri nüksü olan hastalarda yapılan bir çalışmada 68-PSMA PET/BT sintigrafisini 3D volümetrik BT ile karşılaştırmıştır. Ga-68 PSMA PET/BT ile 7 hastada 31 lenf nodu bulunmuştur ve bulunan lenf nodlarının en küçüğünün boyutunun 2,4 mm olduğu gösterilmiştir. Saptanan lenf nodlarının sadece %36'sı, anatomik görüntüleme yöntemleri için sınır olan 8 mm'den büyük bulunmuştur [86].

2.3.6. Prostat Kanseri Tedavisi

2.3.6.1. Düşük Riskli Prostat Kanseri:

Aktif İzlem: Yaşam beklentisi uzun olan düşük riskli hastalarda, aşırı tedaviyi önlemek ve küratif tedaviye zamanında başlamak amacıyla aktif izlem yapılabilir. Aktif izlem yapılabilmesi için hastanın T1-2 primer tümörü olması, Gleason skorunun ≤ 6 , biyopside 3 veya daha az odakta $\leq 50\%$ den az kanser hücresi görülmesi ve serum PSA değerinin < 10 ng/ml olması gerekmektedir [87]. PSA yüksekliği, tekrarlanan biyopsilerde Gleason skorunda yükselme durumlarında aktif izlemden tedaviye geçilmektedir [88].

Radikal prostatektomi: Lokalize prostat kanserinde tek cerrahi seçenek radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomide tüm prostat bezi seminal veziküller ve temiz cerrahi sınırlar elde etmek amacıyla yeterli düzeyde çevre yumuşak dokunun da çıkarılması anlamına gelmektedir. Radikal prostatektomide hastalığı eradike edip, kontinansı ve mümkün ise potansı korumak amaçlanmaktadır [81]. Düşük riskli prostat kanserli hastalarda lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir [89].

Radyoterapi: Yapılan çalışmalara göre görüntü yönlendirmeli yoğunluk modülasyonlu radyasyon terapisi (Intensity Modulated Radiation Therapy-IMRT) nin

standard tedavi yöntemi olması gerektiği anlaşılmış olup şu anda yaygın olarak kullanılan tedavi seçeneğidir. Düşük riskli prostat kanserinde uzun biyokimyasal hastalıksız sağkalım oluşturmaları nedeniyle ≥ 74 Gy doz kullanılması önerilmektedir [90]. Ayrıca T1c-T2aN0M0 tümörlerde, Gleason skoru ≤ 7 , PSA değeri ≤ 10 ng/ml, biyopside $\leq 50\%$ kanserli doku görülmesi durumlarında transperineal brakiterapi de güvenilir ve efektif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir [91].

2.3.6.2. Orta-Yüksek Riskli Prostat Kanseri:

Radikal Prostatektomi: EAU kılavuzlarına göre prostat kanserli hastalarda lenf nodu invazyonu olasılığı, Briganti tarafından tanımlanan ve doğrulanmış preoperatif nomogramlar kullanılarak tahmin edilebilmektedir. Briganti nomogramına göre PSA, klinik evre, biyopsi Gleason grade ve biyopside pozitif kor yüzdesi gibi, rutin olarak mevcut klinik parametreler ile kolaylıkla lenf nodu pozitifliği olasılığı hesaplanmakta ve buna dayanarak lenf nodu diseksiyon kararı verilebilmektedir. Bu nomograma göre orta riskli prostat kanserlerinde lenf nodu pozitifliği riski %3.7-20.1 arasında değişmekte olup, klinik olarak risk %5'in üstünde olduğunda genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (Extended Pelvic Lymph Node Dissection-ePLND) yapılması önerilmektedir. Yüksek riskli prostat kanserinde ise lenf nodu pozitifliği için tahmini risk %15-40 arasında olup, ePLND ile kombine edilen radikal prostatektomi, multimodal yaklaşımın ilk basamağını oluşturmaktadır [92]. Yüksek riskli, klinik olarak lokalize prostat kanserlerinde, tek modalite ile tedavi başarısı düşük olduğundan multidisipliner yaklaşım önerilmektedir. Cerrahi uygulanan hastaların %56-78 inde adjuvan veya kurtarma radyoterapisine ve hormonoterapiye gereksinim duyulmaktadır [93]. Radikal prostatektomi uygulanan hastaların 10 yıllık biyokimyasal hastalıksız sağkalım oranları %38 ile %51 arasında değişmekle birlikte, yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, cerrahi sonrası adjuvan ve kurtarma radyoterapisi verildiğinde, 5, 10 ve 15 yıllık kanser ile ilişkili sağkalım oranları sırasıyla %95, %90 ve %79 olarak saptanmıştır [94].

Adjuvan Radyoterapi: Radikal prostatektomi sonrası, cerrahi sınır pozitifliği ve/veya seminal vezikül invazyonu nedeniyle lokal rekürrens riski yüksek olan hasta grubunda operasyonun hemen sonrasında operasyon lojuna 66 Gy radyoterapi veya

klınık ve biyokimyasal izlem sırasında PSA'nın yükseldiği ancak ideal olarak 0.5ng/ml yi geçmediği durumlarda 66 Gy'lik kurtarma radyoterapisi verilmesi önerilmektedir. Ayrıca PSA yükselme eğilimine geçtiği durumlarda 0.1-0.3 ng/ml düzeylerinde de kurtarma radyoterapisi verilebilmektedir [95, 96].

Küratif Radyoterapi: Orta riskli hasta grubunda üç çeşit radyoterapi seçeneği mevcuttur. 76 den 81 Gy e doz artırımı ile yapılan eksternal radyoterapide 5 yıllık prograsyonsuz sağkalıma katkı sağlanabilmektedir [97]. İkinci seçenek olarak eksternal radyoterapiye düşük veya yüksek doz brakiterapi eklenebilmekte ve üçüncü seçenek olarak konvansiyonel 70 Gy eksternal radyoterapi 4-6 aylık kısa dönem androjen deprivasyon tedavisi ile kombine şekilde verilebilmektedir. Yüksek riskli hastalarda pelvik lenf nodlarını da kapsayan doz artırımı IMRT ile birlikte 2-3 yıllık uzun dönem ADT verilmesi önerilmektedir [89]. Yüksek riskli prostat kanserinde faz 3 randomize çalışmalar, eksternal radyoterapi ile androjen deprivasyon tedavisinin birlikte kullanılmasının total sağkalıma anlamlı katkısı olduğunu göstermiştir [98, 99].

2.3.6.3. Rekürren Prostat Kanserinin Tedavisi:

2.3.6.3.1. Radikal Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Rekürrens:

Radikal prostatektomi sonrası ardarda >0.2ng/ml PSA değeri saptanması ve yükseliş göstermesi rekürren kanser anlamına gelmektedir [83]. RP sonrası lokal rekürrensler özellikle PSA düzeyleri <0.5 ng/ml nin altındayken 64-66 Gy lik kurtarma radyoterapisi ile tedavi edilebilmektedir [96]. Tam androjen blokajı, intermittan androjen blokajı tercih edilen diğer tedavi seçenekleridir. PSA ikilenme hızı uzun olan (>12 ay) hastalarda 3 ayda bir PSA düzeyi bakılarak ve 6 ayda bir görüntüleme tetkikleri yapılarak tedavisiz izlem seçeneği mevcuttur [100].

2.3.6.3.2. RT Sonrası Biyokimyasal Rekürrens:

Primer RT sonrası serum PSA düzeyinin bazal seviyeden >2ng/ml lik yükselişin saptanması rekürrens anlamına gelmektedir [84]. Kurtarma cerrahisi (radikal prostatektomi veya lenf nodu diseksiyonu), androjen deprivasyon tedavisi,

brakiterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), kriyocerrahi ile ablasyon tedavileri uygulanabilmektedir. Ayrıca düşük riskli ve PSA yüksekliği geç ve yavaş olan hastalarda bazı durumlarda tedavisiz izlem de yapılabilir [101].

2.3.6.4. Metastatik Prostat Kanseri Tedavi:

Hormonoterapi: Cerrahi kastrasyon (bilateral orşiektomi) veya Luteinize Edici Hormon Agonist ve antagonistleri, steroidal ve non steroidal antiandrojenler ile maksimum androjen blokajı, aralıklı veya devamlı androjen blokajı ile medikal kastrasyon sağlanabilmektedir [8].

Hormon duyarlı metastatik prostat kanseri: Kemoterapi alabilecek performans durumunda olan hastalarda androjen deprivasyon tedavisi (LHRH analogu/antagonisti veya bilateral orşiektomi) ve kemoterapi eş zamanlı olarak kullanılabilir. Kemoterapi alamayacak olan hastalarda ise androjen deprivasyon tedavisi (LHRH analogu/antagonisti veya bilateral orşiektomi) verilebilmekte veya bazı durumlarda progresyon durumuna kadar hastalar tedavisiz izlenebilmektedir. CHAARTED çalışmasında metastatik hastalarda androjen baskılanması ile 6 kür dosetakselin birlikte kullanımının sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir [102]. STAMPEDE çalışmasında ise metastatik hastalarda docetakselin sağkalıma katkısı olduğu saptanmıştır [103]. Metastatik hormona duyarlı prostat kanserlerinde güncel kılavuzlara göre kemoterapi alabilecek hasta grubunda androjen deprivasyon tedavisi ile birlikte dosetaksel verilmesi önerilmektedir [104].

Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri: Kastrasyon direnci tanımı: Serum testosteron <50 ng/dl ve biyokimyasal progresyon (en az birer hafta ara ile ardışık 3 PSA ölçümünün ikisinde >%50 PSA yükselmesi, PSA >2 ng/ml) ya da radyolojik progresyon (kemik sintigrafisinde iki veya daha fazla kemik lezyonunun görülmesi ya da varolan yumuşak doku lezyonunda RECIST kriterlerine göre büyüme olması) [105].

Kastrasyona dirençli prostat kanserinin tedavisi [101].

■ Kastrasyona dirençli prostat kanserinde ilk basamak tedaviler

- Sipuleucel-T
- Abiretaron asetat ve prednisolon
- Dosetaxel

■ Kastrasyona dirençli prostat kanserinde ikinci basamak tedaviler

- Dosetaxel rechallenge (yeniden denenmesi)
- Abiretaron asetat ve prednisolon
- Enzalutamid
- Cabazitaxel ve prednisolon

2.3.6.5. Radyonüklid Tedaviler:

2.3.6.5.1. Radyum-223 (Ra-223):

Kastrasyona dirençli prostat kanserli hastaların %90' ında kemik metastazları mevcuttur [106]. Kemik metastazlarında kemik destrüksiyonu ve tümör progresyonu nedeniyle spinal kord basısı, patolojik fraktür gelişebilmekte ve bu da cerrahi veya eksternal radyoterapi gerekliliği oluşturabilmektedir [107]. Zolendronik asit, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserlerinde hem ağrı kesici etkisi hem de oluşabilecek komplikasyonları azaltmada etkisi bulunan tek bifosfanattır [108]. Bir monoklonal antikor olan Denosumab da kemik kaybı veya fraktür riski yüksek olan hastalarda kullanılabilmektedir.

Ra-223 kemik metastazları üzerinde anti-tümör etkisi olan bir alfa parçacığı veren radyoaktif terapötik maddedir. Radyum-223 kalsiyumu taklit eder ve kemik metastazları gibi artmış kemik döngüsü alanlarında kemik mineral hidroksiapatiti ile

kompleksler oluşturur. Alfa yayıcıların yüksek doğrusal enerji transferi kemik metastazlarına anti-tümör etki oluşturmakta ve kısa penetrasyon gücü ile çevre normal doku hasarını sınırlayabilmektedir [109]. Kastrasyona dirençli prostat kanserli 921 hasta üzerine yapılan ALSYMPCA çalışmasında, Ra-223 tedavisi alan hastalarda ortalama total sağkalım 14.9 ay iken plasebo ile 11.3 ay olarak bulunmuştur [110]. Ra-223 visceral metastazı olmayan hastalarda önerilmektedir.

2.3.6.5.2. Lutesyum-177 (Lu-177) PSMA tedavisi:

Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserleri ölümle sonuçlanabilen kötü prognozlu bir hastalık grubudur. Abiretarone ve enzalutamid bu hastalarda sağkalım süresinde sırasıyla 3.8 ve 4.9 ay gibi sınırlı katkı sağlamaktadır [111, 112]. Ra-223 ün total sağkalıma etkisi ortalama 3.6 ay olup, sadece kemik metastazlı hastalarda endikedir [109]. PSMA prostat kanserli hücrelerde bulunan bir transmembran protein olup, Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi ile görüntüleme yapılabilmekte, PET/BT de PSMA ekspresyonunun saptanması seçilmiş hasta grubunda Lu-177 PSMA tedavi şansını sağlamaktadır. Lu-177 ile işaretlenebilen PSMA peptidler ile Lu-177 PSMA DKFZ-617, Lu-177 PSMA-I&T ve Lu-177 J591 gibi çeşitli bileşikler oluşturulmaktadır. Çalışmalarda en çok bahsi geçen radyopeptid PSMA–DKFZ-617 olmakla birlikte, her üçü de kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında Lu-177 PSMA tedavisi ile PSA değerinde > %50 düşüş izlenen hastaların sayısı %30 ile %70 arasında değişmektedir [74]. 56 hastalık bir çalışmada, 6 haftalık periyodlar ile toplamda 5 doz Lu-177 tedavi alan hastaların %80 inde PSA yanıtı izlenmiş, 28 ay takip sonrasında total sağkalım %78.6 ve ortalama progresyonsuz sağkalım 13.7 ay olarak bulunmuştur [113]. Metastatik prostat kanserli 145 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastalar ortalama 16 hafta takip edilmiş, hastaların %40 ında ilk kür sonrasında olmak üzere, tedavi tamamlandıktan sonra totalde %45 hastada biyokimyasal yanıt elde edilmiştir. Sonuç olarak Lu-177 tedavisinin kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hasta grubunda güvenilir bir şekilde ve sağkalıma katkı açısından etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği, ancak daha çok klinik çalışma ile bu sonuçların doğrulanması gerektiği belirtilmiştir [114].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu retrospektif çalışmaya, histopatolojik olarak prostat adenokarsinomu tanısı almış orta-yüksek riskli hasta grubunda değerlendirilen ve/veya şüpheli klinik bulguları olan Ekim 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında merkezimizde evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi yapılan toplam 37 hasta dahil edilmiştir. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulundan izin alınarak yapılmıştır.

Hastaların yaşları, histopatolojik özellikleri (Gleason skor/Grade grup), PET/BT ile eş zamanlı veya tercihen ortalama son 1 ay içerisinde bakılan serum PSA düzeyleri, ek klinik, radyolojik ve sintigrafik bulguları ve aldıkları tüm tedaviler hastane bilgi sisteminde mevcut bulunan bilgilerine bakılarak kaydedilmiştir.

3.2. GA-68 PSMA PET/BT GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Ga-68 peptitlerinin sentezi için GRP-arayüz yazılımı ve steril Reaktif / Donanım Seti ile tam otomatik Scintomics GRP sentez modülü, 68Ga-DOTAGA-PSMA'nın radyo-etiketi için kullanılmıştır. Ge-68 / Ga-68 jeneratör iThemba Labs - Güney Afrika'dan, PSMA I & T yerel distribütör aracılığıyla Scintomics-Almanya'dan, Ga-68 peptidlerinin sentezi için Reaktif ve Donanım Kiti, ABX-Almanya'dan temin edilmiştir. Ga-68 PSMA I & T sentezi, katyonik bir ön arıtma yöntemi ve reaksiyon için kullanılan 20 ug peptid kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Etiketleme etkinliği ve radyokimyasal saflık radyo TLC ve radyo-HPLC kullanılarak belirlenmiştir. 68Ga etiketli PSMA konjüгатlarının radyokimyasal saflıkları $\geq$ % 95 olarak bulunmuştur. Tüm hastalara, 1.8–2.2 MBq/kg (0.049–0.060 mCi/kg) i.v. (intravenöz) Ga-68 PSMA-I&T enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalar enjeksiyondan yaklaşık yarım saat önce içerisine oral yoldan kullanılabilen kontrast madde eklenmiş yaklaşık 1-1.5 litre su ile hidrate edilmişlerdir. Hastalar i.v. Ga-68 PSMA enjeksiyonu sonrasında PET ünitemizde yaklaşık 60 dk. bekleme süresinin ardından supin pozisyonda yatırılarak verteksten uyluk ortasına dek görüntüleme yapılmıştır. İhtiyaç halinde görüntüleme

bitiminden yaklaşık bir saat sonra dual faz görüntüler alınmıştır.

Tüm hastaların incelemesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğinde bulunan üç boyutlu PET/BT cihazı (Siemens Biograph True Point 6 Siemens CT tarayıcı) ile yapılmış olup, PET tarayıcı ile multidedektör 3 mm kesitlik BT tarayıcı cihazı kullanılarak aynı seansta eşzamanlı görüntüler alınmıştır. BT verileri hem anatomik korelasyon amaçlı hem de atenüasyon düzeltmede kullanılmıştır. Görüntüler Siemens Leonardo PET/BT iş istasyonunda işlenerek (reconstruction), transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde kaydedilmiştir.

PET/BT görüntülerinin değerlendirmesi ve parametrik kuantifikasyon, deneyimli iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından yapılmıştır. Atenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntülerden çevre ve fizyolojik dokudan ayırt edilen, rölatif veya belirgin artmış aktivite birikimi olan alanlar, anatomik korelasyon amacı ile düşük doz yapılan BT görüntüleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Tümöral lezyon sınırları, SUV temelli otomatik kontürlleme programı ile çizilmiştir. Lezyon sınırları, normal komşu yapılar ilgi alanına girmeyecek şekilde aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerden kontrol edilerek ve manuel olarak volümetrik ilgi alanları (VOİ) çizilerek belirlenmiştir. VOİ içerisinde kalan bölgenin SUVmaks değerleri kaydedilmiştir.

3.3. BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

37 kişilik evreleme hasta grubunda Ga-68 PSMA PET/BT’de primer lezyona ait SUV maks değerleri kaydedilmiş olup, serum PSA düzeyleri ve Gleason grade grup ile korelasyonuna bakılmış, ayrıca primer tümöre ait tutulumun prostat dışı yayılımı öngörebilirliği araştırılmıştır. Prostat dışı yayılım ile uyumlu tutulumlar kaydedilmiş ve yine bu bulguların, serum PSA düzeyleri ve Gleason grade ile olan ilişkileri de incelenmiştir.

Ayrıca 27 kişilik seçilmiş hasta grubunda yapılan dual faz incelemenin kliniğe katkısı, serum PSA ve Gleason grade grupların geç görüntülerdeki SUV maks değerlerinin gösterdiği değişiklik ile korelasyonu araştırılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı(*n*), yüzde(%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) , *Median (IQR)* değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare ve Ficher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. İki Sayısal değer arası ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Bağımsız Örneklem T testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U analizi ile yapıldı. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren değişkenlerde tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal-Wallis analizi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak ise Tukey HSD testi kullanıldı. Sürekli değişkenlere sahip olan tanı testlerinin prostat dışı yayılım olan olguları tahmin etmedeki başarısı ROC (Reciever Operating Characteriscis) testi ile değerlendirildi. Youden indeksi kullanılarak eşik değerler belirlendi. Elde olunan eşik değerler baz alınarak sensivite, spesifite değerleri hesaplandı.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Korelasyon Katsayısı (r)	İlişkinin derecesi
0.90 to 1.00	Çok kuvvetli
0.70 to 0.89	Kuvvetli
0.50 to 0.69	Orta
0.30 to 0.49	Düşük
0.00 to 0.29	Zayıf

4. BULGULAR

4.1. HASTALARA AİT DEMOGRAFİK, KLİNİK VERİLER VE GA-68 PSMA PET/BT BULGULARI

TRUS-biyopsi sonucu prostat adenokarsinomu ile uyumlu, preoperatif evreleme aşamasında olan, serum PSA yüksekliği ve/veya şüpheli radyolojik/sintigrafik bulguları nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT tetkiki yapılması amacıyla merkezimize yönlendirilen 37 hastanın klinik ve PET/BT bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşları 65,6 (44-84 aralığında) idi. 3 hasta Gleason grade 1 (%8,1), 10 hasta Gleason grade 2 (%27), 4 hasta Gleason grade 3 (%10,8), 8 hasta Gleason grade 4 (%21,6) ve 12 hasta Gleason grade 5 (%32,4) tanısı almış idi (Tablo 4.1). Hastaların eş zamanlı ortalama $\pm$ SS serum PSA değeri 29,88 ($\pm$ 34,40) idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Gleason Grade Grup Dağılımı

Gleason Grade Grup (Gleason Skor)	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
1 (3+3)	3	8,1
2 (3+4)	10	27
3 (4+3)	4	10,8
4 (4+4, 3+5, 5+3)	8	21,6
5 (4+5, 5+4, 5+5)	12	32,4

Yapılan PSMA PET/BT incelemesinde 37 hastanın tümünde prostat bezinde primer malign lezyon ile uyumlu normal prostat dokusunun fizyolojik tutulumundan ayırt edilebilir düzeyde heterojen veya fokal artmış Ga-68 PSMA tutulumu izlenmiş olup, prostatta primer tümöre ait ortalama $\pm$ SS SUV maks değerleri 11,84 $\pm$ 8,14 (3,64 ile 35,61 aralığında) bulunmuştur. Primer lezyona ve metastatik lezyonlara ait ortalama ve median SUV maks düzeyleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Ortalama ve Median yaş, Serum PSA ve Gleason Grade Grupları

Yaş	65,62±8,12
Serum PSA (ng/ml)	29,88±34,40
Gleason Grade Grup	4 (2-5)

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

Tablo 4.3. Ortalama ve Median SUVmaks Değerleri

Primer lezyon SUV maks	11,84±8,14
Kemik metastazı SUV maks	10,61±6,77
Lenf metastazı SUV maks	6,25(3,64-9,16)

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

Serum PSA düzeyleri ile prostattaki primer tümöre ait SUV maks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$, $r:0,572$). Benzer olarak Gleason grade grup ile primer tümörün SUV maks değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($p=0,005$, $r:0,449$). Bu bulgular ile serum PSA ve Gleason Grade yükseldikçe primer tümördeki SUV maks değerinin, yani PSMA ekspresyonunun da artmakta olduğu söylenebilmektedir.

37 hastanın 10'unda pelvik, 5'inde ise pelvik ve ekstrapelvik olmak üzere toplam 15 hastada (%40,5) prostat ca metastazı ile uyumlu olabilecek lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Bir hastada ise düşük düzeyde PSMA ekspresyonu gösteren, prostat kanseri metastazı açısından tipik olmayan pelvik ve ekstrapelvik lenf nodları izlenmiş olup, bulgular sekonder lenfoproliferatif malignite açısından şüpheli bulunmuş, yapılan tetkikler sonucunda hasta kronik lenfoid lösemi/lenfoma tanısı almıştır. Prostat kanseri metastazı ile uyumlu lenf nodu tutulumu saptanan 15 hastanın 3'ü Gleason Grade 2, 6'sı Gleason grade 4 ve 6'sı Gleason grade 5 olup, Gleason Grade ile PET/BT de lenf metastazı saptanabilirliği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p=0,04$). Pelvik ve ekstrapelvik lenf nodu metastazı saptanmasının ayrımını yapabilmekte Gleason grade in istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p=0,16$). Serum PSA düzeyi ile lenf nodu metastazı

saptanabilirliği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,19$). PSMA ekspresyonu gösteren en küçük lenf bezinin çapı 5mm ölçülmüştür.

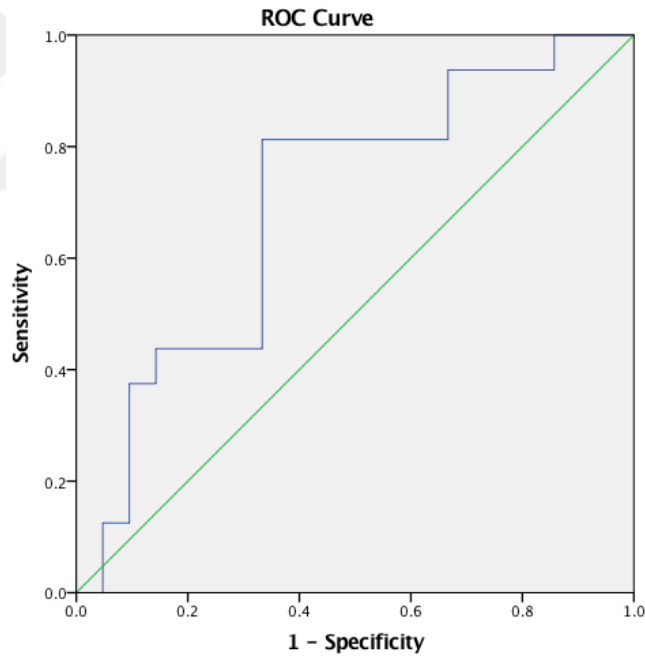
37 hastanın 7 sinde prostat kanseri metastazı ile uyumlu kemik tutulumu saptanmış olup (%18,9) kemik metastazlarına ait ortalama $\pm$ SS SUV maks değeri $10,61\pm6,77$ bulunmuştur. 4 hastada ise (%10,8) PET/BT'nin BT görüntülerinde metastaz açısından şüpheli değerlendirilebilecek sklerotik lezyon saptanmış olmakla birlikte, bu lezyonlarda PSMA tutulumu izlenmemiş olup, özellikle yoğun skleroz özelliği bulunan bazı kemik metastazlarının tutulum göstermeyebileceği gözönüne alınarak kemik metastazı açısından şüpheli kabul edilmiş ve diğer tetkik yöntemler ile korelasyonu ve takibi önerilmiştir. Gleason grade ve serum PSA değerleri ile Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinde kemik metastazı saptanabilirliği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

37 hastanın 33'ünde PET/BT ile eş zamanlı TVKS incelemesi mevcut olup, bulgular incelendiğinde, 33 hastanın 6'ında (%18) sintigrafik olarak metastaz bulgusu saptanmazken, 2 hastada (%6) bulgular metastaz lehine değerlendirilmiş, 25 hastada (%76) ise metastaz açısından şüpheli bulgular saptanmıştır. Sintigrafik olarak metastaz bulgusu saptanmayan 6 hasta ve metastatik değerlendirilen 2 hasta olmak üzere, toplam 8 hastada Ga-68 PSMA PET/BT bulguları sintigrafi ile uyumlu bulunmuştur (%24). Şüpheli sintigrafik bulgular saptanan 25 hastanın ise 20'sinde (%80) PET/BT'de PSMA ekspresyonu izlenmeyip, bulguların öncelikle benign (dejeneratif/travmatik) süreçlere sekonder olduğu saptanmış ve kemik metastazı dışlanmıştır. Diğer 5 hastada (%20) ise PET/BT'de PSMA ekspresyonu izlenen metastatik süreçler ile uyumlu bulgular saptanmış ve kemik metastazı teyit edilmiştir.

37 hastanın 15'i PET/BT sonrası tedavi için dış merkeze başvurmuş olup, bilgilerine ulaşılamamıştır. Hastanemizde takip ve tedavi edilen 22 hastadan pelvise lokalize hastalık saptanan 16 hastanın 10'u küratif pelvik RT almış, 6'sına ise radikal prostatektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Lenf nodu diseksiyonu sonucunda PET/BT de lenf nodu tutulumu izlenen 2 hastada histopatolojik olarak lenf metastazı kanıtlanmış, diğer 4 hastada ise PET/BT'de lenf nodu tutulumu izlenmemiş olup, histopatolojik olarak da metastaz ekarte edilmiştir. Yaygın hastalık saptanan 6 hastanın

2' sine hormonoterapi, 3'üne hormonoterapi ve pelvik radyoterapi, ve viseral metastaz gözlenen 1 hastaya ise hormonoterapi ve sistemik kemoterapi tedavisine başlanmıştır.

Yoğun PSMA ekspresyonu gösteren prostat kanserlerinin daha agresif seyirli hastalıkla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup, primer tümöre ait yoğun PSMA ekspresyonunun, yani yüksek SUV maks değerlerinin prostat dışı yayılım saptanması ile ilişkisi araştırılmıştır. Lenf ve/veya kemik metastazı saptanan toplam hasta sayısı 16 olup (%43,2), primer tümörün SUV maks değeri ile metastaz saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p=0,04$). SUV maks değeri optimum eşik değeri 8,97 nin üzerindeyken %81,3 sensitivite ve %66,7 spesifite ile prostat dışı yayılım öngörüleabilmektedir. Diğer 21 hastada ise PET/BT incelemesinde prostat dışı yayılım gözlenmemiş olup, sınırlı hastalık olarak kabul edilerek tedaviye gidilmiştir.



Şekil 4.1. Primer Lezyonun SUVmax Değerinin Prostat Dışı Tutulum (Lenf ve/veya Kemik Metastazı) Saptanması İle İlişisini Gösteren ROC Eğrisi

Tablo 4.5. Evreleme Hasta Grubunda Prostat Dışı Tutulum İçin Optimal Eşik Değer (%95 güven aralığında)

	EAA*	Optimal eşik değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	p-değeri
SUVmax	0,7	8,97	81,3	66,7	0,04

4.2. DUAL FAZ İNCELEME

Primer evreleme sırasında, PSMA tutulumu göstermeyen ve şüpheli olan milimetrik boyutlu pelvik lenf bezlerinin değerlendirilebilmesi amacıyla 27 hastada ortalama 2. saatte geç pelvis görüntüleri elde edilmiştir. Erken ve geç görüntüler incelendiğinde PSMA pozitifliği gösteren ek lezyon saptanmamakla birlikte, erken görüntülerde PSMA pozitifliği gösteren lenf bezlerinin geç görüntülerde daha ayırt edilebilir olduğu dikkati çekmiştir. Primer tümöre ait tutulumlar değerlendirildiğinde; geç görüntülerde 27 hastanın 11 inde primer tümöre ait SUV maks değerinin azalma gösterdiği, 9 hastada artış gösterdiği, 7 hastada ise benzer olduğu gözlenmiştir. Bu bulguların Gleason grade ve serum PSA değerleri ile ilişkisi araştırıldığında; PSA düzeyleri ile geç görüntülerdeki SUV maks değerinde artış saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın korelasyon saptanmıştır ($p=0,06$). Gleason grade grupları ile geç görüntülerdeki tutulumdaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Geç SUV maks değerlerine bakıldığında; erken görüntülerde olduğu gibi serum PSA ve Gleason grade grup ile SUV maks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,013$). Sonuç olarak 27 hastada dual faz görüntülerin çalışmaya belirgin katkısı olmadığı gözlenmiş olmakla birlikte, şüpheli lezyon varlığında, serum PSA düzeyi ile korele olarak geç görüntülerin klinik katkı sağlayabileceği akla gelmektedir.

OLGU 1 - 55 yaşında hasta, TRUS biyopsi ile Gleason grade 5 (Gleason skor 5+5) prostat adenokarsinomu tanısı almış olup, PSA yüksekliği (19,07 ng/ml) ve MR görüntülemeye saptanan şüpheli pelvik lenf bezleri nedeniyle yaygınlık değerlendirme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT incelemesine yönlendirilmiştir.

A: Prostat bezinde ve pelvik lenf bezlerinde tutulum gözlenen MIP görüntüsü

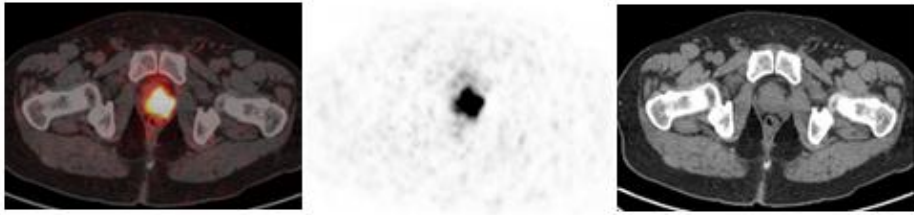
B: i- Prostattaki primer tümöre ait aksiyel PET/BT görüntüleri (SUVmaks:29,55)

ii- Bilateral eksternal iliak ve obturator en küçüğünün uzun aksı 5mm ölçülen (5-15mm aralığında) lenf bezlerinde yoğun patolojik artmış PSMA tutulumunun izlendiği aksiyel PET/BT görüntüleri

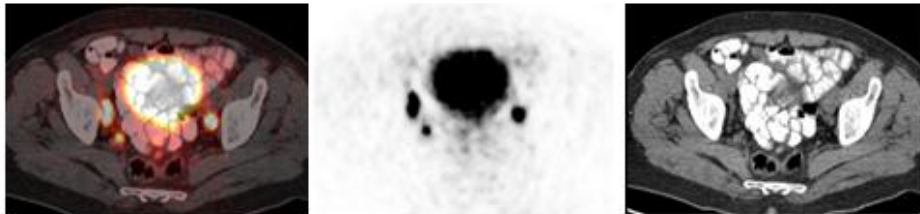
A:



B: i.



B: ii



Hastaya PET/BT sonrasına radikal prostatektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup, histopatolojik olarak lenf metastazları teyit edilmiş ve

postoperatif pelvik radyoterapisi tamamlanmıştır. Şu anda PSA:<0,003ng/ml olup, 9 aydır hastalıksız takip edilmektedir.

OLGU 2 - 74 yaşında hasta, TRUS biyopsi ile prostat adenokarsinomu Gleason Grade 4 (Gleason skor 5+3) tanısı almış olup, serum PSA yüksekliği nedeniyle (168ng/ml) evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi yapılmıştır.

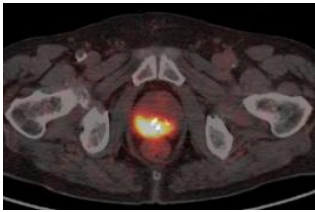
A: Prostat bezinde, abdominopelvik ve sol supra-infraklavikuler lenf bezlerinde artmış tutulum gözlenen MIP görüntüsü

B: Prostat bezindeki primer tümöre ait (i.) ve pelvik (ii.), abdominal (iii.) ve sol supra-infraklavikuler (iv.) lenf bezi metastazlarına ait patolojik artmış PSMA tutulumlarını gösteren PET/BT görüntüleri

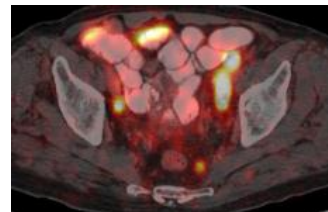
A:



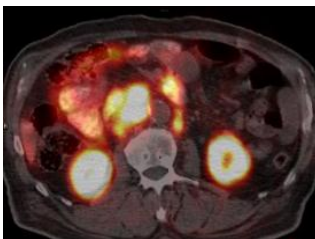
B: i.



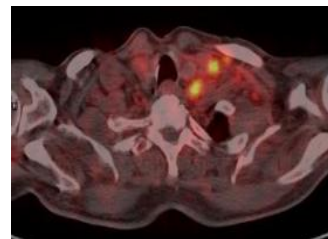
ii.



iii.



iv.



Hastanın supraklavikuler lenf bezlerinin metastaz tanısı histopatolojik olarak teyit edilmiş olup, yaygın lenf metastatik prostat karsinomu kabul edilip, hormonoterapiye başlanmıştır.



5. TARTIŞMA

Orta ve yüksek riskli prostat adenokarsinomlarının evrelemesinde EAU ve NCCN kılavuzlarına göre alt abdomen BT veya MRG ile kemik sintigrafisi tetkiklerinin yapılması önerilmektedir. Günümüzde prostat kanserinde primer tanıda, evreleme, yeniden evreleme ve (biyokimyasal) nüks/rekürren hastalık durumlarında ultrason, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak, bu konvansiyonel yöntemler prostat kanserinin hasta yönetimine diğer kanserlere oranla daha az katkı sağlamaktadır. MRG ve görece yeni olan difüzyon-ağırlıklı MRG ya da dinamik kontrastlı MRG gibi fonksiyonel görüntüleme sağlayan görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının prostat kanserinde önemi artmakta olmakla birlikte, bu incelemeler de tümör spesifik görüntüleme sağlayamamaktadır [115]. BT ve MRG nin prostat kanserli hastaların nodal evrelemesindeki katkısını araştıran bir meta analizde tüm veriler birleştirildiğinde BT ve MRG nin sensitiviteyi sırasıyla %42 ve %39 iken spesifiteyi %82 olarak bulunmuş olup, her iki görüntüleme yönteminin de nodal metastaz saptamada başarısız olduğu söylenmiştir [3]. Biyopsi ile prostat kanseri tanısı almış 36 evreleme hastasının dahil edildiği bir prospektif çalışmada primer tümörün T evresine ait Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının 21 hastada (%58,3), lenf nodu bulgularının 26 hastada (%72,2), uzak metastaz bulgularının ise 31 hastada (%86,1) MRG bulguları ile uyumlu olduğu görülmüştür. T evrelemesinde kapsül invazyonu ve seminal vezikül invazyonu gibi bulguların tanımlanmasında MRG nin daha üstün olduğu bu nedenle PET/BT nin primer (T) evrelemede sınırlı yerinin olduğu söylenmekte, buna karşın bölgesel ve uzak lenf nodu saptanmasında ve uzak metastaz evrelemesinde PET/BT nin MRG ye göre başarılı olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada tüm hastalarda PET/BT incelemesinde primer tümörde SUV maks değeri 5,22 ile 52,18 arasında değişen fokal veya heterojen PSMA akümüasyonu gözlemlendiği belirtilmiştir. [116]. Çalışmamızda primer tümöre ait PSMA tutulum düzeyleri değerlendirilmiş olup, benzer olarak tüm hastalarda primer tümör ile uyumlu olabilecek ortalama SUV maks değeri 11,84 olan (3,64-35,61 aralığında) heterojen veya fokal artmış PSMA tutulumu gözlenmiştir. Hastalar evreleme amacıyla özellikle lenfatik ve uzak metastaz araştırılması açısından Ga-68 PSMA PET/BT incelemesine yönlendirilmiş ve tanısal BT görüntüleme

yapılmaması nedeniyle kapsül veya seminal vezikül invazyonu hakkında, yani primer tümörün T evresi hakkında yorum yapılmamıştır.

Ga-68 PSMA PET/BT nin lenf nodu evrelemesinde tanısal etkinliğini gösteren 130 hastalık diğer bir çalışmada preoperatif evreleme aşamasında 41/130 hastada (%31,5) lenf nodu metastazı saptanmış olup, yapılan istatistiksel analizde morfolojik görüntüleme yöntemlerinin sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluk oranları sırasıyla %43,9, %85,4 ve %72,3 iken Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin %65,9, %98,9 ve %88,5 olarak bulunmuş, Ga-68 PET/BT incelemesinin primer lenf nodu evrelemesinde morfolojik yöntemlerin yerini alabilecek güçlü bir aday olduğu söylenmiştir [6].

Radikal prostatektomi öncesi Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi yapılan 21 hastanın dahil edildiği Fendler ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif histopatolojik kesitlerin ($n = 100/126$; 79%) ortalama $\pm$ SS SUV maks değerlerinin ($11,8 \pm 7,6$) negatif segmentlere göre ($4,9 \pm 2,9$; $p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan ROC analizinde pozitif histopatolojik kesitlerin negatif gruptan ayrımında %67 sensitivite, %92 spesifite, %97 pozitif prediktif değer ve %42 negatif prediktif değer ve %72 tanısal doğruluk ile optimal eşik SUV maks değeri 6,5 olarak bulunmuştur. Ayrıca yine aynı çalışmada PET/BT nin seminal vezikül invazyonunu %86, kapsül invazyonunu ise %71 doğrulukla gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular ile PET/BT nin primer prostat kanseri lokalizasyonu ve yaygınlığını göstermede etkin bir görüntüleme yöntemi olduğu söylenmiştir [117]. Öbek ve arkadaşlarının yüksek riskli hasta grubunda yaptığı 51 hastalık bir çalışmada ise 15 hastada primer evrelemede lenf metastazı histopatolojik olarak kanıtlanmış olup, bunların 8'inde Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının pozitif olduğu gözlenmiş, yani sensitivite %53,3 olarak bulunmuştur. Metastatik olmayan diğer 36 hastanın 5'inde ise PSMA PET/BT nin pozitif olduğu dikkati çekmiş olup, spesitife %86,1 olarak hesaplanmış, tetkikin lenf nodu evrelemesi için toplamda tanısal doğruluk oranı %76,1 olarak verilmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada saptanan metastatik lenf nodlarının ortalama maksimum boyutu $13,1 \pm 7,7$ mm ölçülürken (median 11 mm, 5-30 mm aralığında), PET/BT ile saptanamayan metastatik lenf bezlerinin ise ortalama boyutu $3,9 \pm 2,7$ mm (median 4 mm, 0,2-8 mm aralığında) ölçülmüştür. Sonuç olarak Ga-

68 PSMA PET/BT incelemesinin metastatik lenf nodu saptamada morfolojik görüntüleme yöntemlerinden üstün olduğu sonucuna varılmıştır [118]. Çalışmamızda 37 hastanın dahil edildiği primer evreleme grubunda lenf nodu tutulumu gözlenen 15 hasta değerlendirildiğinde; 10 hastada lenf metastazları pelvik bölgede iken, 5 hastada pelvik ve ekstrapelvik bölgede saptanmış olup, özellikle pelvis dışı metastaz saptanması tedavi planında belirgin değişikliğe neden olmuştur. PSMA tutulumu gözlenen en küçük lenf bezinin çapı 5 mm ölçülmüş olup (5-20mm aralığında), bu lenf bezlerinin birçoğunun patolojik boyutlara ulaşmadığı için radyolojik görüntüleme yöntemleri ile net olarak tanı koyulamayacak düzeyde oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca PET/BT sonrası hastaların tedavi ve takip için dış merkezlere başvurmuş olması nedeniyle bulgularımızın birçoğunun histopatolojik verifikasyonu yapılmamış, bu nedenle istatistiksel analizi gerçekleştirilememiş olmakla birlikte, evreleme Ga-68 PSMA PET/BT sonrası 6 hasta hastanemizde opere olmuş ve patoloji raporları incelendiğinde PET/BT bulgularının histopatolojik bulgular ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Literatürdeki çalışmalar ve çalışmamızdaki bulgular ışığında, gelecekte pelvik lenf nodu diseksiyonu gerekliliğinin preoperatif Ga-68 PSMA PET/BT ile öngörülebileceği ve gereksiz lenf nodu diseksiyonundan kaçınılabileceği öngörüsü oluşmuştur. Ancak, bu konu ile ilgili yüksek hasta sayısı ile gerçekleştirilecek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Primer evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT çekilen 104 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, sağlıklı prostat dokusunun ortalama SUV maks değeri $1,88 \pm 0,44$ iken, malign prostat lezyonlarının SUV maks değeri ortalama $10,77 \pm 8,45$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Yüksek PSA değeri, Gleason skoru ve d'Amico risk sınıflaması olan hasta grubunda PET/BT'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek PSMA ekspresyonu saptanmıştır. Bu çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin intraprostatik tümörlerin saptanmasında üstün bir görüntüleme yöntemi olduğu, bu nedenle biyopsi ve radyoterapi planlamasında etkin olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [119]. Çalışmamızda 37 hastada prostattaki primer tümöre ait ortalama $\pm$ SS SUV maks değerleri bu çalışma ile benzer düzeyde olup ($11,84 \pm 8,14$) prostat bezindeki PSMA tutulum düzeyinin serum PSA değerleri ile ($p < 0,001$) ve

Gleason Grade ler ile ($p=0,005$) korele olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular güncel literatürler ile benzerlik göstermektedir

Bu bulgulara paralel olarak, Uprimny ve arkadaşlarının yaptığı çalışma değerlendirildiğinde; biyopsi ile kanıtlanmış prostat karsinomlu 90 hastanın 82 sinde (%91.1) prostattaki primer tümörün normal prostat dokusunun fizyolojik tutulumundan daha yüksek düzeyde PSMA akümüasyonu gösterdiği (sırasıyla median SUVmax: 12,5 ve 3,9), Gleason skoru 6, 7a (3+4) ve 7b (4+3) olan tümörlerin (sırasıyla median SUV maks 5,9, 8,3 ve 8,2), Gleason skoru 7 ve üzeri olan tümörlere göre (median SUVmax: 21,2; $p<0,001$), belirgin düşük düzeyde Ga-68 PSMA tutulumu gösterdiği, ayrıca serum PSA düzeyi ≥ 10.0 ng/ml olan hastalarda PSMA tutulumunun PSA düzeyi <10.0 ng/ml olan vakalara göre belirgin yüksek olduğu (sırasıyla median SUVmax: 17,6 ve 7,7; $p<0,001$) gözlenmiştir. Primer tümördeki PSMA tutulumunun düzeyinin Gleason skorlar ve serum PSA düzeyi ile korele olduğu saptanmış olup, Gleason skor 6 ve 7 olan tümörlerde ve PSA düzeyi <10 ng/ml nin altında olduğunda PSMA tutulumunun belirgin düşük olması nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin tercihen Gleason skoru 7 ve üzeri, PSA düzeyi ≥ 10.0 ng/ml olan vakalarda kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır [120]. Çalışmamızdaki primer tümörün PSMA tutulum düzeylerinin Gleason skor ve serum PSA değerleri ile korelasyonu Uprimny ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma ile benzerlik gösterse de, vakalarımızda PSA düzeyi ile lenf veya kemik metastazı saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyona rastlanmaması ve ayrıca serum PSA düzeyi <10 ng/ml olan 2 hastada lenf nodu, 1 hastada ise lenf nodu ve kemik metastazı saptanması nedeniyle, bu sonuç tarafımızca desteklenememiştir. Çalışmamızda Gleason skor ile lenf nodu tutulumu saptanabilirliği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmış olup ($p=0,04$), yüksek Gleason skorlu hastalarda Ga-68 PSMA PET/BT incelemesinin lenf nodu metastazı açısından daha yararlı olabileceği düşünülmektedir. Prostattaki primer tümörün PSMA ekspresyon düzeyinin, yani SUV maks değerinin prostat dışı yayılım ile ilişkisi araştırıldığında, primer tümörün SUV maks değeri ile metastaz saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmış olup ($p=0,04$), optimum eşik SUV maks değeri 8,97 nin üzerindeyken %81,25 sensitivite ve %66,67 spesifite ile prostat dışı yayılım (lenfatik

ve/veya kemik metastaz) öngörülebilmektedir. Literatürde primer tümörün SUV maks değeri ile ekstraprostatik yayılım ilişkisini araştıran benzer çalışmaya rastlanmamış olup, bu sonucun daha çok hasta sayısı ile yapılacak olan prospektif çalışmalar ile geliştirilmesine gerek duyulmaktadır.

Çalışmamızda evreleme hastalarında 3 hastada pür sklerotik, 2 hastada litik-sklerotik ve 2 hastada ise pür litik olmak üzere toplam 7 hastada kemik metastazı saptanmıştır. Kemik metastazı saptanması ile serum PSA değerinin ve ayrıca Gleason grade'in arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamış ve kemik metastazını öngörebilecek eşik PSA düzeyi veya Gleason grade bulunamamıştır. Bu nedenle kemik metastazı açısından radyolojik veya sintigrafik olarak şüpheli değerlendirilen her hastaya, Gleason grade veya serum PSA düzeylerine bakılmaksızın, Ga-68 PSMA PET/BT çekimi yapılmasının klinik açıdan katkısı olabileceği görüşüne varılmıştır. Ayrıca 4 hastada PSMA tutulumu göstermemesine rağmen metastaz açısından şüpheli değerlendirilen sklerotik lezyonlar saptanmış olup, ileri radyolojik inceleme ile değerlendirmesi önerilmiştir. Hastaların klinik bilgilerin bakıldığında bu lezyonların takip ve ek görüntüleme yöntemleri sonucunda metastaz lehine değerlendirilmedikleri görülmüştür. Ancak, prostat kanserli hastaların %5 kadarında PSMA ekspresyonu olmayabileceğinden, 68Ga-PSMA PET/BT incelemesi ile yanlış negatif sonuç elde edilebileceği de akılda bulundurulmalı [78], PSMA ekspresyonu göstermeyen şüpheli lezyon varlığında metastaz ekarte edilmemelidir. Prostat kanserli hastalarda TVKS bulguları ile PET/BT bulgularını kıyaslayan bir çalışmada; Ga-PSMA PET/BT' nin, prostat kanserli hastalarda kemik metastazı tanısında TVKS'den daha sensitif ve spesifik olduğunu göstermiştir [121]. Çalışmamızda eş zamanlı TVKS ve Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi yapılan hastalarda sintigrafik olarak metastaz açısından şüpheli değerlendirilen hastaların %76'sında PET/BT incelemesinin spesifik olarak lezyonların ayırımında başarılı olduğu, hastalığın evresi ve tedavi planı değişikliği açısından önemli klinik katkı sağladığı gösterilmiştir.

Şeffaf hücreli renal kanserinin PSMA reseptörü eksprese edebilmesi ve glioblastoma multiforme, kolorektal kanser, gastrik kanserler ve baş-boyun skuamöz hücreli kanserler gibi diğer kanserlerde de tümör ile ilişkili mikrodamarların endotel

hücrelerinde PSMA reseptörünün belirgin ekspresyonu olması nedeniyle Ga-PSMA PET/BT incelemesinde yanlış pozitif sonuçlar da elde edilebileceği bilinmektedir [74]. Çalışmamızda düşük düzeyde PSMA ekspresyonu gösteren pelvik ve ekstrapelvik lenf nodları mevcut olan bir hasta tespit edilmiş ve prostat kanseri metastazı açısından tipik bulunmayan bu lezyonlar nedeniyle ileri tetkiki önerilmiş, histopatolojik inceleme sonucu küçük hücreli lenfoma/lösemi tanısı almıştır.

Dual faz Ga-68 PSMA PET/BT nin etkisini araştıran sınırlı sayıda güncel çalışma mevcuttur. Yapılan in vitro çalışmalarda prostat kanserli hücrelerin PSMA tutulumunun zaman içerisinde artış gösterdiği saptanmış ve klinik kullanımda benign-malign lezyonların ayırımında katkısı olabileceği kanısına varılmıştır. Rekürren ve yüksek riskli prostat kanserli hastalarda bifazik PET/BT incelemesinin klinik katkısını araştıran 35 hastalık bir çalışmada, 104 adet lezyon değerlendirilmiş malign lezyonların SUV max ve tümör-geri plan aktivitesi oranlarının benign lezyonlara kıyaslandığında zaman içerisinde belirgin artış gösterdiği görülmüştür [12]. Çalışmamızda 27 evreleme hastasında yapılan dual faz incelemede 1. saatte alınan rutin görüntülerde PSMA tutulumu göstermeyen ve şüpheli olan milimetrik pelvik lenf bezlerinin değerlendirilebilmesi amacıyla ortalama 2. saatte geç pelvis görüntüler alınmış olup, PSMA pozitif lezyon sayısının erken görüntüler ile aynı olduğu gözlenmiş ve 27 hastanın 11 inde primer tümöre ait SUV maks değerinin azaldığı, 9 hastada arttığı, diğer 7 hastada ise benzer olduğu saptanmıştır. Serum PSA düzeyleri ile geç görüntülerdeki SUV maks değerinde oluşan artış arasında korelasyon bulunmamakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın sonuç elde edilmiş ($p=0.06$), Gleason grade ile geç görüntülerdeki SUV maks değerlerinin gösterdiği değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Erken görüntülerde olduğu gibi, serum PSA ve Gleason grade grup ile geç SUV maks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.013$). Sonuç olarak çalışmamızdaki 27 hastada dual faz görüntülerin kliniğe belirgin katkısı olmadığı gözlenmiş olmakla birlikte, şüpheli lezyon varlığında, serum PSA düzeyi ile korele olarak, dual faz çalışmanın klinik katkı sağlayabileceği akla gelmektedir.

Tanımlanan tüm bulgular doğrultusunda prostat kanserinin evrelemesinde ve rekürren hastalıkta Ga-68 PSMA PET/BT' nin yeri ve öneminin belirlenmesi ve uluslararası kabul gören ve ortak kullanılan kılavuzlara girebilmesi amacıyla prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ

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

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

Evreleme hasta grubunda, Gleason grade ve serum PSA değerleri ile primer tümöre ait SUV maks değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olduğu, Gleason grade'in lenfatik metastaz saptanması ile ilişkili olduğu, prostat dışı yayılımı öngörmede serum PSA değerlerinin etkisi olmadığı, prostattaki primer tümörün SUV maks değerinin prostat dışı yayılımı öngörebilecek bir parametre olduğu saptanmıştır. Ayrıca sintigrafik olarak kemik metastazı açısından şüpheli değerlendirilen %76 hastada PET/BT incelemesinin spesifik olarak lezyonların ayrımında başarılı olduğu ve klinik katkı sağladığı gösterilmiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. CA: a cancer journal for clinicians, 2015. **65**(2): p. 87-108.
2. Mottet, N., et al., *EAU—ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer*. 2016. 2017.
3. Hövels, A., et al., *The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis*. Clinical radiology, 2008. **63**(4): p. 387-395.
4. Afshar-Oromieh, A., et al., *[68 Ga] Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18 F-FECH*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012. **39**(6): p. 1085-1086.
5. Wright Jr, G.L., et al. *Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 1995. Elsevier.
6. Maurer, T., et al., *Diagnostic efficacy of 68 gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer*. The Journal of urology, 2016. **195**(5): p. 1436-1443.
7. Afshar-Oromieh, A., et al., *The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2015. **42**(2): p. 197-209.
8. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG*. 2016.
9. Chan, K. and V. Khoo, *The Current Status of PSMA PET-CT for Evaluating Biochemical PSA Relapse in Prostate Cancer*. Current Radiology Reports, 2016. **4**(6): p. 36.
10. Roy, C., et al., *Comparative sensitivities of functional MRI sequences in detection of local recurrence of prostate carcinoma after radical prostatectomy or external-beam radiotherapy*. American Journal of Roentgenology, 2013. **200**(4): p. W361-W368.
11. Eiber, M., et al., *Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(5): p. 668-674.
12. Sahlmann, C.-O., et al., *Biphasic 68Ga-PSMA-HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk prostate carcinoma*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2016. **43**(5): p. 898-905.
13. Balbay, M.D., *Prostat*. Güneş Kitapevi, Ankara, 2008: p. 1-4.
14. Kuran, O., *Sistematik anatomi*. 1983: Filiz Kitabevi.

15. Brooks, J.D., *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia*. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007.
16. McNeal, J.E., *The zonal anatomy of the prostate*. The prostate, 1981. **2**(1): p. 35-49.
17. Walsh, C., et al., *Campbell Üroloji*. Sekizinci Baskı, 2005. **1**.
18. Anafarta K, A.N., Bedük Y: Temel Üroloji. Dördüncü Baskı. Güneş Kitapevi, Ankara 2011, s 15-16 (2011). .
19. De Angelis, R., et al., *Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study*. The lancet oncology, 2014. **15**(1): p. 23-34.
20. Hsing, A.W. and A.P. Chokkalingam, *Prostate cancer epidemiology*. Front Biosci, 2006. **11**(5): p. 1388-413.
21. Society, A.C., *Cancer Facts & Figures 2017*. 2017, American Cancer Society Atlanta, GA.
22. Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, *Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates*. Clinical epidemiology, 2012. **4**: p. 1.
23. Culig, Z. and F.R. Santer, *Androgen receptor signaling in prostate cancer*. Cancer and Metastasis Reviews, 2014. **33**(2-3): p. 413-427.
24. Key, T.J., *Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition*, in *Prostate Cancer Prevention*. 2014, Springer. p. 39-46.
25. Lippman, S.M., et al., *Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. Jama, 2009. **301**(1): p. 39-51.
26. Ilic, D. and M. Misso, *Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review*. Maturitas, 2012. **72**(4): p. 269-276.
27. Esposito, K., et al., *Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis*. Journal of Endocrinological Investigation, 2013. **36**(2): p. 132-139.
28. Wang, M., et al., *Purification of a human prostate specific antigen*. Investigative urology, 1979. **17**(2): p. 159-163.
29. Gretzer, M.B. and A.W. Partin, *Prostate cancer tumor markers*. Campbell-Walsh Urology, 2007. **27**: p. 2896-2911.
30. Catalona, W.J., D.S. Smith, and D.K. Ornstein, *Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements*. Jama, 1997. **277**(18): p. 1452-1455.

31. Thompson, I.M., et al., *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(22): p. 2239-2246.
32. Bazinet, M., et al., *Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma*. Urology, 1994. **43**(1): p. 44-51.
33. Richie, J.P., et al., *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination*. Urology, 1993. **42**(4): p. 365-374.
34. Gretzer, M.B. and A.W. Partin, *PSA levels and the probability of prostate cancer on biopsy*. European Urology Supplements, 2002. **1**(6): p. 21-27.
35. Okotie, O.T., et al., *Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only*. Urology, 2007. **70**(6): p. 1117-1120.
36. Gosselaar, C., et al., *The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam*. European urology, 2008. **54**(3): p. 581-588.
37. Eichler, K., et al., *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review*. The Journal of urology, 2006. **175**(5): p. 1605-1612.
38. Shariat, S.F. and C.G. Roehrborn, *Using biopsy to detect prostate cancer*. Reviews in urology, 2008. **10**(4): p. 262.
39. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system*. The American journal of surgical pathology, 2016. **40**(2): p. 244-252.
40. Epstein, J.I., *An update of the Gleason grading system*. The Journal of urology, 2010. **183**(2): p. 433-440.
41. Humphrey, P.A., et al., *The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours*. European urology, 2016. **70**(1): p. 106-119.
42. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma*. The American journal of surgical pathology, 2005. **29**(9): p. 1228-1242.
43. Epstein, J.I., et al., *A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score*. European urology, 2016. **69**(3): p. 428-435.
44. Gordetsky, J. and J. Epstein, *Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications*. Diagnostic pathology, 2016. **11**(1): p. 25.

45. Sobin, L. and M. Gospodarowicz, *Wittekind Ch. Eds. TNM Classification of Malignant Tumors*. 2009, wiley-blackwell, Oxford.
46. http://www.prostatecancerreports.org/fulltext/2017/Mohler%20JL_170221.pdf and V. NCCN guidelines on Prostate Cancer.
47. de Rooij, M., et al., *Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis*. *European urology*, 2016. **70**(2): p. 233-245.
48. Engelbrecht, M.R., G.J. Jager, and J. Severens, *Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer*. *European urology*, 2001. **40**(3): p. 300-307.
49. Albert, J.M., et al., *Magnetic resonance imaging-based treatment planning for prostate brachytherapy*. *Brachytherapy*, 2013. **12**(1): p. 30-37.
50. Abuzallouf, S., I. Dayes, and H. Lukka, *Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature*. *The Journal of urology*, 2004. **171**(6): p. 2122-2127.
51. Langsteger, W., et al., *Imaging of bone metastases in prostate cancer: an update*. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of..* 2012. **56**(5): p. 447-458.
52. Demir, M., *Kemik Sintigrafisi*, in *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*. 2014: İstanbul. p. 321-323.
53. Merdan, S., et al., *Toward better use of bone scans among men with early-stage prostate cancer*. *Urology*, 2014. **84**(4): p. 793-798.
54. Wahl, R., H. Wagner, and R. Beanlands, *Principles and Practice of PET and PET. CT*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA, 2009.
55. Wadsak, W. and M. Mitterhauser, *Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT*. *European journal of radiology*, 2010. **73**(3): p. 461-469.
56. Kapoor, V., B.M. McCook, and F.S. Torok, *An introduction to PET-CT imaging*. *Radiographics*, 2004. **24**(2): p. 523-543.
57. Strauss, H.W., et al., *Nuclear Oncology: Pathophysiology and Clinical Applications*. 2012: Springer Science & Business Media.
58. Powles, T., et al., *Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies*. *European urology*, 2007. **51**(6): p. 1511-1521.
59. Haseman, M.K., N.L. Reed, and S.A. Rosenthal, *Monoclonal antibody imaging of occult prostate cancer in patients with elevated prostate-specific antigen: positron emission tomography and biopsy correlation*. *Clinical nuclear medicine*, 1996. **21**(9): p. 704-713.

60. Schöder, H., et al., *2-[18F] fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy*. Clinical cancer research, 2005. **11**(13): p. 4761-4769.
61. Conti, M., *New prospects for PET in prostate cancer imaging: a physicist's viewpoint*. EJNMMI physics, 2014. **1**(1): p. 11.
62. Yu, C.Y., et al., *Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis of literature*. American journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2014. **4**(6): p. 580.
63. De Jong, I., et al., *Visualization of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography*. European urology, 2002. **42**(1): p. 18-23.
64. Scher, B., et al., *Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2007. **34**(1): p. 45-53.
65. Husarik, D.B., et al., *Evaluation of [18F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2008. **35**(2): p. 253-263.
66. Evangelista, L., et al., *Early detection of prostate cancer relapse by biochemistry and diagnostic imaging*. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of.. 2015. **59**(4): p. 359-373.
67. Afshar-Oromieh, A., et al., *Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2014. **41**(1): p. 11-20.
68. Mease, R.C., C.A. Foss, and M.G. Pomper, *PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen*. Current topics in medicinal chemistry, 2013. **13**(8): p. 951-962.
69. Silver, D.A., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues*. Clinical cancer research, 1997. **3**(1): p. 81-85.
70. Bostwick, D.G., et al., *Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma*. Cancer, 1998. **82**(11): p. 2256-2261.
71. Ghosh, A. and W.D. Heston, *Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer*. Journal of cellular biochemistry, 2004. **91**(3): p. 528-539.
72. Eder, M., et al., *Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer*. The Prostate, 2014. **74**(6): p. 659-668.
73. Banerjee, S.R., et al., *68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer*. Journal of medicinal chemistry, 2010. **53**(14): p. 5333-5341.

74. Emmett, L., et al., *Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy*. Journal of medical radiation sciences, 2017. **64**(1): p. 52-60.
75. Eder, M., et al., *⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging*. Bioconjugate chemistry, 2012. **23**(4): p. 688-697.
76. Afshar-Oromieh, A., et al., *The theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions*. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(11): p. 1697-1705.
77. Herrmann, K., et al., *Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy*. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(6): p. 855-861.
78. Fendler, W.P., et al., *⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2017. **44**(6): p. 1014-1024.
79. Amling, C.L., et al., *Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years*. The Journal of urology, 2000. **164**(1): p. 101-105.
80. Han, M., et al., *Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience*. Urologic Clinics of North America, 2001. **28**(3): p. 555-565.
81. Bianco, F.J., P.T. Scardino, and J.A. Eastham, *Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta")*. Urology, 2005. **66**(5): p. 83-94.
82. Chun, F.K.-H., et al., *Anatomic radical retropubic prostatectomy—long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer*. World journal of urology, 2006. **24**(3): p. 273-280.
83. Moul, J.W., *Prostate specific antigen only progression of prostate cancer*. The Journal of urology, 2000. **163**(6): p. 1632-1642.
84. Roach, M., et al., *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2006. **65**(4): p. 965-974.
85. Rowe, S.P., et al., *¹⁸F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(7): p. 1003-1010.
86. Giesel, F.L., et al., *PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[⁶⁸Ga (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2015. **42**(12): p. 1794-1800.

87. Klotz, L., *Active surveillance for prostate cancer: a review*. Current urology reports, 2010. **11**(3): p. 165-171.
88. Welty, C.J., M.R. Cooperberg, and P.R. Carroll, *Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer*. Current opinion in urology, 2014. **24**(3): p. 288-292.
89. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent*. European urology, 2017. **71**(4): p. 618-629.
90. Kupelian, P., et al., *Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2005. **61**(2): p. 415-419.
91. Ash, D., et al., *ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer*. Radiotherapy and Oncology, 2000. **57**(3): p. 315-321.
92. Briganti, A., et al., *Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores*. European urology, 2012. **61**(3): p. 480-487.
93. Ward, J.F., et al., *Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome*. BJU international, 2005. **95**(6): p. 751-756.
94. Spahn, M., et al., *Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients*. European urology, 2010. **58**(1): p. 1-7.
95. Stephenson, A.J., et al., *Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(15): p. 2035-2041.
96. Siegmann, A., et al., *Salvage radiotherapy after prostatectomy—What is the best time to treat?* Radiotherapy and Oncology, 2012. **103**(2): p. 239-243.
97. Kupelian, P.A., et al., *Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2008. **71**(1): p. 16-22.
98. D'Amico, A.V., et al., *Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial*. Jama, 2008. **299**(3): p. 289-295.
99. Jones, C.U., et al., *Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(2): p. 107-118.

100. Boorjian, S.A., et al., *Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence*. European urology, 2011. **59**(6): p. 893-899.
101. Cornford, P., et al., *EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer*. European urology, 2017. **71**(4): p. 630-642.
102. Sweeney, C.J., et al., *Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(8): p. 737-746.
103. James, N. and M. Mason, *Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: first survival results from STAMPEDE*. J Clin Oncol, 2015. **33**: p. 5001.
104. Parker, C., et al., *Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2015. **26**(suppl_5): p. v69-v77.
105. Mottet, N., et al., *EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2015*. Uroweb, http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf (2015, accessed 19 April 2016), 2015.
106. Lipton, A. *Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy*. in *Seminars in oncology*. 2010. Elsevier.
107. Berruti, A., et al., *Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease*. British journal of cancer, 2005. **93**(6): p. 633-638.
108. Saad, F., et al., *Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2004. **96**(11): p. 879-882.
109. Parker, C., et al., *Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(3): p. 213-223.
110. Bellmunt, J., *Tackling the bone with alpha emitters in metastatic castration-resistant prostate cancer patients*. European urology, 2013. **63**(2): p. 198-200.
111. Morris, M.J., et al., *Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(12): p. 1356-1363.
112. Ramadan, W.H., W.K. Kabbara, and H.S.A.B. Al Masri, *Enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*. OncoTargets and therapy, 2015. **8**: p. 871.
113. Baum, R.P., et al., *¹⁷⁷Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy*. Journal of Nuclear Medicine, 2016. **57**(7): p. 1006-1013.

114. Rahbar, K., et al., *German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients*. Journal of Nuclear Medicine, 2017. **58**(1): p. 85-90.
115. Lütje, S., et al., *PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: clinical status*. Theranostics, 2015. **5**(12): p. 1388.
116. Tulsyan, S., et al., *Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer*. ⁶⁸Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. Nuclear medicine communications, 2017. **38**(12): p. 1094-1102.
117. Fendler, W.P., et al., *⁶⁸Ga-PSMA PET/CT detects the location and extent of primary prostate cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2016. **57**(11): p. 1720-1725.
118. Öbek, C., et al., *The accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: p. 1-7.
119. Koerber, S.A., et al., *⁶⁸Ga-PSMA11-PET/CT in newly diagnosed carcinoma of the prostate: correlation of intraprostatic PSMA uptake with several clinical parameters*. Journal of Nuclear Medicine, 2017: p. jnumed. 117.190314.
120. Uprimny, C., et al., *⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2017. **44**(6): p. 941-949.
121. Pyka, T., et al., *Comparison of bone scintigraphy and ⁶⁸Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2016. **43**(12): p. 2114-2121.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : İpek Öztürk

Doğum yeri ve tarihi : Londra / 23.08.1988

Uyruğu : K.K.T.C / İngiltere

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu : S.B.Ü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji

Eğitim ve Araştırma Hastanesi , 03123360909/05392563331

E-posta adresi: ipekkerimel@gmail.com

Yabancı dili : İngilizce (çok iyi) , Almanca (orta)

II- Eğitimi

S.B.Ü Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Nükleer Tıp Kliniği

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce Tıp)

Türk Maarif Koleji (Lefkoşa/K.K.T.C)

Şehit Ertuğrul İlkokulu (Lefkoşa/K.K.T.C)

III- Ünvanları

Asistan Dr.

IV- Mesleki Deneyimi

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Nükleer Tıp Kliniği, Asistan Doktor

V- Bilimsel Etkinlikleri

2015 Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Poster Bildiri

2016 ve 2017 Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Sözel ve Poster Bildiri

EANM 2017 Viyana Avrupa Nükleer Tıp Kongresinde Sözel ve Poster Bildiri