

T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**AMELİYAT ÖNCESİ MULTİPARAMETRİK PROSTAT MR VE
GALYUM 68 PSMA PET GÖRÜNTÜLEMELERİNİN RADİKAL
PROSTATEKTOMİ MATERYALİNDEKİ İNDEKS TÜMÖR
LOKALİZASYONUNU ÖNGÖRME BAŞARISI**

DR.UĞUR COŞAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. İLKER ŞEN

ANKARA - 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca; bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak yetişmemde çok büyük katkıları olan, aynı zamanda bu tez çalışmasının ana fikrinin ortaya çıkmasına yardımcı olan ve çalışmayı dizayn eden çok değerli Prof. Dr. İlker Şen ve Prof. Dr. Tevfik Sinan Sözen hocalarıma, haklarını asla ödeyemeyeceğim başta kliniğimiz anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Rafet Turgut Alkibay olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, tezime olan emekleri ve katkıları için Prof. Dr. İpek Işık Gönül, Doç. Dr. Murat Uçar ve Prof. Dr. Lütfiye Özlem Atay hocalarıma ve patoloji, radyoloji ve nükleer tıp anabilim dalı çalışanlarına, tezin her aşamasında ve her zaman yanımda olarak beni yönlendiren ve bu tez çalışmasına olan değerli katkıları için Uzm. Dr. Murat Yavuz Koparal' a, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve üzerimdeki büyük katkı ve emekleri için Uzm. Dr. Serhat Çetin ve Uzm. Dr. Ender Cem Bulut' a ve beraber görev yaptığımız tüm hekim abi ve kardeşlerime, beraber çalışmaktan hep mutlu olduğum kliniğimiz hemşireleri, sekreter ve personellerine teşekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca her zaman yanında olduklarını bildiğim ve desteklerini hissettiğim babam Necip Coşar, annem Halime Coşar ve ablam Bilge Coşar Kant' a, Ankara' da geçirdiğim günlerdeki en büyük destekçilerim olan ve uzmanlık eğitimim boyunca en çok kahrımı çeken arkadaşlarım Noyan Soley, Sercan Biçer ve Sezin Coşar' a, aynı mesleği yapmaktan gurur duyduğum öz kardeşlerim Dr. Hakan Aktaş, Uzm. Dr. Ahmet Alp Bilgiç, Dr. Şafak Çine' ye ve son olarak ; Üroloji ihtisasımın bana kazandırdığı en önemli değerlerim olan abilerim Uzm. Dr. Ahmet Emin Doğan ve Uzm. Dr. İrfan Şafak Barlas' a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi, Anatomisi	3
2.1.1. Prostat Embriyolojisi	3
2.1.2. Prostat Histolojisi	4
2.1.3. Prostat Anatomisi	6
2.1.4. Prostat Fizyolojisi.....	8
2.2. Prostat Kanseri	9
2.2.1. Prostat kanseri Epidemiyolojisi	9
2.2.2. Prostat Kanseri Etyolojisi	9
2.2.3. Prostat kanseri Tanısı	10
2.2.3.1. Parmakla rektal muayene	11
2.2.3.2. Prostat spesifik antijen (PSA)	11
2.2.3.3. TRUS Prostat Biyopsisi	12
2.2.3.4. MR-TRUS Füzyon Prostat Biyopsisi	14

2.2.4. Prostat Kanseri Patolojisi	16
2.2.4.1. Gleason ve International Society of Urological Pathology (ISUP) Skorlamaları.....	17
2.2.4.2. Prostat kanserinde TNM evrelendirmesi	20
2.2.5. Prostat Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri	22
2.2.5.1. Transrektal Ultrasonografi	22
2.2.5.2. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mp MRG)	23
2.2.5.2.1 T2 ağırlıklı görüntüleme	24
2.2.5.2.2. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme	25
2.2.5.2.3. Dinamik kontrastlı görüntüleme	26
2.2.5.2.4 Manyetik Rezonans Spektroskopisi	27
2.2.5.2.5. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) v 2.....	28
2.2.5.2.6. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) v 2.1.....	31
2.2.5.3. Ga-68 PSMA PET/BT Görüntülemesi.....	33
2.2.5.4. Ga-68 PSMA PET/MRG.....	34
2.2.6. Lokalize Prostat Kanserinde tedavi alternatifleri	35
2.2.6.1. Radikal prostatektomi	35
2.2.6.2. Prostat kanserinde Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU)	37
2.2.6.3. Eksternal Radyoterapi	38

3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Hastaların Seçimi	39
3.2. İncelenen laboratuvar parametreleri	40
3.3. Radyolojik Değerlendirme	40
3.3.1. Mp MRG tekniği	41
3.4. Nükleer Tıp Değerlendirmesi	43
3.4.1. Ga-68 PSMA PET/MRG tekniği	44
3.5. Patolojik Değerlendirme	47
3.6. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	63
6.SONUÇ	76
KAYNAKLAR	77
ÖZET	92
SUMMARY	93
ÖZGEÇMİŞ.....	94

KISALTMALAR VE SİMGELER

PSA: Prostat spesifik antijen

BT : Bilgisayarlı tomoğrafi

MR : Manyetik rezonans

Mp MRG : Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

PI-RADS : Prostate imaging – Recording and Data System

PSMA : Prostat spesifik membran antijen

PET : Positron Emission Tomography

ÜGS : Ürogenital sinüs

HCG : Koryonik gonadotropin

PAF : Prostatik asit fosfataz

PSAP : Prostat spesifik asit fosfataz

AFMS : Anterior fibro musküler stroma

BPH : Benign prostat hiperplazisi

PRM : Parmakla rektal muayene

hK : Human Kallikrein

PSAD : PSA dansitesi

TRUS : Transrektal ultrasonografi

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

ISUP : International Society of Urological Pathology

EAU : European Association of Urology

GS : Gleason skoru

AJCC : American Joint Committee on Cancer

TNM : Tümör , Lenf Nodu , Metastaz

DAG : Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DKG : Dinamik kontrastlı görüntölüme

MRS : Manyetik rezonans spektroskopisi

ESUR : European society of Urogenital Radiology

BI-RADS : Breast Imaging – Reporting and Data System

ACR : American College of Radiology

AP : Anteroposterior

Bp MRG : Biparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

TOF : Time of Flight

OSEM : Ordered Subset Expectation Maximization

VIBE : Volumetric Interpolated Breath Hold Examination

TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Gleason skoruna göre ISUP grade grubu.....	19
Tablo 2. Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri için EAU biyokimyasal nüks risk grupları	20
Tablo 3. Prostat Kanserinde TNM Evrelemesi.....	21
Tablo 4. PI-RADS v2' ye göre periferik zon lezyonlarının değerlendirilmesi.....	29
Tablo 5. PI-RADS v2' ye göre transizyonel zon lezyonlarının değerlendirilmesi.....	30
Tablo 6. PI-RADS v2' de PI-RADS skoruna göre klinik anlamlı tümör olasılığı.....	31
Tablo 7. Olguların demografik ve klinik verileri.....	52
Tablo 8. Olguların patolojik verileri.....	53
Tablo 9. 256 Kadranda saptanan 97 patolojik indeks lezyon için görüntüleme tekniklerinin sayısal değerleri	55
Tablo 10. Mp MRG, Ga-68 PSMA PET/MRG ve kombine görüntülemelerin sensitivite,spesifite ,PPV ve NPV değerleri	56
Tablo 11. Yaşa göre görüntüleme tekniklerinin duyarlılık/özgüllük değerleri	58
Tablo 12. Subgrup kriterlerindeki mp MRG, Ga-68 PSMA PET/MRG ve kombine kullanımdaki duyarlılık ve özgüllük değerleri.....	62
Tablo 13. PET/MRG' nin duyarlılık ve özgüllüğü inceleyen çalışmalar.....	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Prostatın embriyolojik gelişimi.....	4
Şekil 2. Prostat bezinin hücresel yapısı.....	5
Şekil 3. Prostatın zonal anatomisi.....	6
Şekil 4. Kliniğimizde uygulanan BioJet fusion ile MR-TRUS füzyon biyopsi.....	15
Şekil 5. Gleason skorlama sistemi.....	18
Şekil 6. Mp MRG’ nin T2A sekansına ait aksiyel kesit görüntüsü.....	25
Şekil 7. Mp MRG’ nin DAG’ sine ait aksiyel kesit görüntüsü	26
Şekil 8. Mp MRG’ nin DKG’ sine ait aksiyel kesit görüntüsü	27
Şekil 9. Prostat kanserli hücrenin yüzeyindeki PSMA ligandı	33
Şekil 10. Olgu 1’ in T2 aksiyel kesit mp MRG’si	41
Şekil 11. Olgu 1’ in Difüzyon ağırlıklı mp MRG’si	42
Şekil 12. Olgu 1’ in Dinamik kontrastlı mp MRG’si	43
Şekil 13. Olgu 1’ in aksiyel kesit Ga-68 PSMA PET/MRG’si	45
Şekil 14. Olgu 1’ in tüm vücut Ga-68 PSMA PET/MRG’ si	46
Şekil 15. Olgu 1’ in indeks tümörünün işaretlendiği tüm gland tümör haritası.....	48
Şekil 16. Olgu 1’ in patoloji spesmeninin parafin blok bütün görünümü	49
Şekil 17. Olgu 1’ in patoloji spesmeninin lama çıkartılmış ve boyanmış görünümü.	49
Şekil 18. Görüntüleme tekniklerinin duyarlılık / özgüllük ROC eğrisi.....	57
Şekil 19. Subgrup kriterlerinin duyarlılık / özgüllük ROC eğrisi.....	59

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat Kanseri tüm popülasyonda görülen kanserler arasında dördüncü sıradadır. Erkek cinsiyette ikinci en sık izlenen kanser olmakla birlikte, kansere bağlı ölümlerde sekizinci sırada yer almaktadır. Prostat kanseri toplumdaki bu sıklığıyla; oldukça fazla sosyoekonomik yüke, maddi ve manevi kayıplara sebep olmaktadır(1).

Prostat kanserinde erken tanı çok önemlidir. Prostat kanserinde tarama amacıyla, prostatın dijital rektal muayenesi ve serum PSA düzeyinin beraber değerlendirilmesi önerilmektedir(2). Serum PSA düzeyi, prostat bezine spesifik bir belirteç olmakla beraber prostat kanserine özgü değildir. Prostat kanserinin kesin tanısı için biyopsi ve histopatolojik inceleme olmazsa olmazdır. Prostat bezi sistematik olarak biyopsi örnekleme yapılabilen tek organdır, ancak prostat kanserindeki ilk basamak tanı yöntemi olan 12 kadran transrektal biyopsinin tanı değeri kısıtlıdır(27,28,29).

Prostat kanserinin evrelemesinde torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve/veya pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ye ilaveten kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Prostat bezindeki hastalığı saptamak ve ekstraprostatik yayılımı değerlendirmek amacıyla kullanılan klasik T2 ağırlıklı MR incelemelerine; difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı görüntülemelerin eklenmesi duyarlılık ve özgüllüğü artırmaktadır. Multiparametrik prostat MR görüntüleme (mp MRG) olarak adlandırılan bu görüntüleme yöntemindeki giderek artan tecrübelerin sonucu olarak radyologlar tarafından tanımlanan ‘Prostate Imaging - Reporting and Data System’ (PI-RADS) kılavuzu intraprostatik lezyonların uluslararası ortak bir dille tanımlanmasına olanak sağlamıştır(61).

Nükleer tıp uygulamalarındaki gelişmelerin neticesinde bir çok üroonkolojik hastalıkta; tanı, tarama, evreleme gibi amaçlarla radyonüklid görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Günümüzde prostat kanserinin evrelemesinde, tedavi planının belirlenmesinde, hastalığın prognozunun öngörülebilmesinde, nüks şüphesi veya biyokimyasal nüks varlığında, intraprostatik lezyonların ve metastazların lokalize edilmesinde ve uygulanan tedaviler sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Ga-68 PSMA(Prostat spesifik membran antijen) işaretli PET(Positron Emission Tomography) incelemeleri sıklıkla kullanılmaktadır(68,69,70).

Son yıllarda kullanıma giren hibrit PET/MRG cihazları, PSMA PET' in fonksiyonel bulguları ile mp MRG 'in yüksek doku kontrastını bir araya getirmiş ve intraprostatik lezyon tespit oranlarını önemli ölçüde artırmıştır. Sadece MR ve PET görüntülemeleriyle karşılaştırıldığında, Ga-68 PSMA PET/MRG' nin primer kanser lokalizasyonu için daha yüksek tanısal bir doğruluk gösterdiği bildirilmiştir(73).

Çalışmamızın amacı; klinik anlamlı prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılmış hastaların intraprostatik indeks tümör lokalizasyonlarının belirlendiği histopatolojik verileri referans alınarak, hastalara prostat biyopsisi öncesinde uygulanmış ve PI-RADS v2 kılavuzuna göre değerlendirilmiş mp MRG tekniği ile evreleme amacıyla uygulanmış Ga-68 PSMA PET/MRG tekniğinin intraprostatik tümör lokalizasyonunu belirlemedeki başarılarını karşılaştırmaktır. Her iki yöntemin intraprostatik indeks tümörü tanımadaki; duyarlılık, özgüllük değerlerini karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamızın ve önümüzdeki yıllarda yapılacak olan benzer ya da paralel çalışmaların intraprostatik tümörü lokalize edebilmenin önemini ortaya koyacağını ve bunun da fokal ablatif tedavi prensiplerinin kullanım sıklığının ve başarısının artmasına fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi, Fizyolojisi

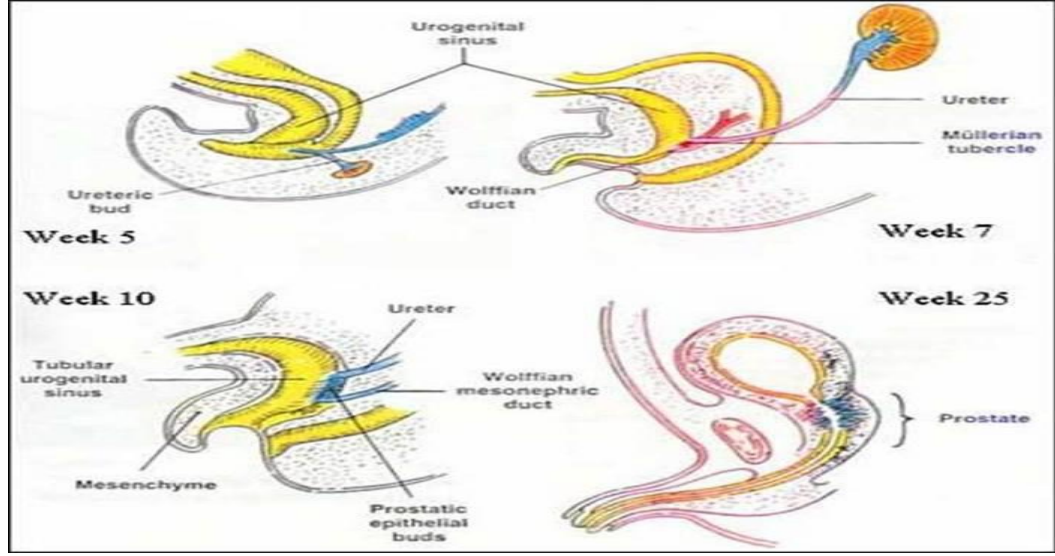
2.1.1. Prostat Embriyolojisi

Erkek ve dişi genital organların gelişiminde; Wolffian, Müllerian kanalları, ürogenital sinüs (ÜGS) ve fetal gonad olmak üzere 4 önemli yapı rol oynamaktadır. Prostat bezi, Ürogenital sinüs epitelinden dışarı uzanan epitelyal tomurcukların proliferasyonu yoluyla mesane boynunun hemen kaudal kısmında gelişir(3).

Prostat bezi ilk kez embriyonel gelişimin 10-12. haftasında görülür. Dihidrotestosteron etkisi ile aktive olan nükleer androjen reseptörleriyle ürogenital sinustan bulboüretal gland ile birlikte gelişir(4,5). Ürogenital sinüs etrafında farklılaşmış olan daha sonra prostatın loblarını ve prostatik kapsülü oluşturacak olan mezenkimal hücreler, 5 tomurcuk halinde gelişir ve 16. haftada gelişimini tamamlar(4,5)(Şekil 1).

Prostatın 5 lobu (anterior, posterior ,median ve 2 lateral lob) bu tomurcuklardan gelişirler. Ardından birbirinden ayıran bir septa olmaksızın birleşirler. Santral zon ise 22. haftanın sonunda gelişir. Santral zon, ejakülatuar kanallar, verumontanumun bir kısmı ve asiner glandların bir kısmının Wolf kanalından köken aldığı düşünülmektedir(6).

Şekil 1. Prostatın embriyolojik gelişimi



(Delmas V, Dauge MC, 1991, Embryology of the prostate- current state of knowledge, in Prostate cancer in questions, Khoury S, C.C. Murphy G, Denis L, Editor ICI publications: Edinburgh, UK. p. 16-17)(111)

2.1.2. Prostat Histolojisi

Erişkinde normal prostat bezi, fibromuskuler bir stroma içerisinde 30-50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Prostatı oluşturan epitelyal hücreler dört temel grupta incelenebilir(7)(Şekil 2).

a). Prostatik sekretuar hücreler: prostat bezinin luminal yüzeyinde yerleşir ve epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Bu hücreler matür hücreler olup seminal sıvı salgırlarlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostat spesifik antijenin sentezlendiği hücreler olduklarından, prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) ile pozitif boyanırlar(7)

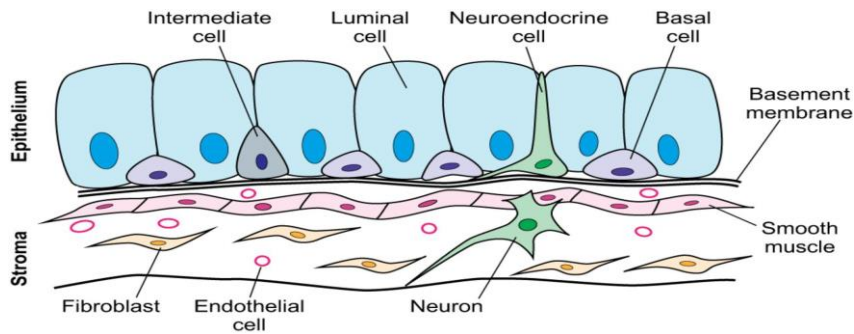
b). Bazal hücreler: bazal membranda bulunan hücrelerdir. Toplam hücre sayısının yüzde onundan daha azını oluştururlar. Sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran devamlı bir hücre tabakası oluştururlar. Bazal hücrelerin, sekretuar hücrelerin öncüsü

olduğu düşünülmektedir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler ve daha az diferansiyedir. Bazal hücrelerin sekretuar hücelere ve ayrıca skuamöz, transizyonel ve musinöz epitelyuma dönüşme yetenekleri vardır(7).

c). Prostat duktuslarının proksimal kısımları, üretradakine benzeyen transizyonel epitel ile döşelidir. Duktusların distal kısımlarında ve bazı asinuslarda transizyonel epitel ile karışık küboidal ve kolumnar epitel odakları izlenir. Daha periferik duktuslarda ve asinuslarda transizyonel epitelyum görüldüğünde, transizyonel hücre metaplazisi adını alır. Mesaneyi döşeyen transizyonel epitelden farklı olarak sitoplazmaları dardır ve lümende 'umbrella' hücreleri yoktur. Luminal yüzey, tek sıralı kolumnar sekretuar hücrelerle döşelidir(7).

d). Prostat genitoüriner sistemde en çok endokrin-parakrin hücre içeren organdır. Endokrin-parakrin hücreler, hücrenin bazalinde daha belirgin olarak gözlenen ince sitoplazmik granüller içeren eozinofilik sitoplazmaları ile tanınırlar. Nöral uyarılara cevap olarak hormonları serbestleştiren hücrelerdir. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu serotonin, daha az oranda ise kalsitonin, somatostatin veya koryonik gonadotropin (HCG) içerir. Androjen reseptörü içermezler(7).

Şekil 2. Prostat bezinin hücresel yapısı



(Published by The Company of Biologists Ltd Development (2017) 144, 1382-1398)(112)

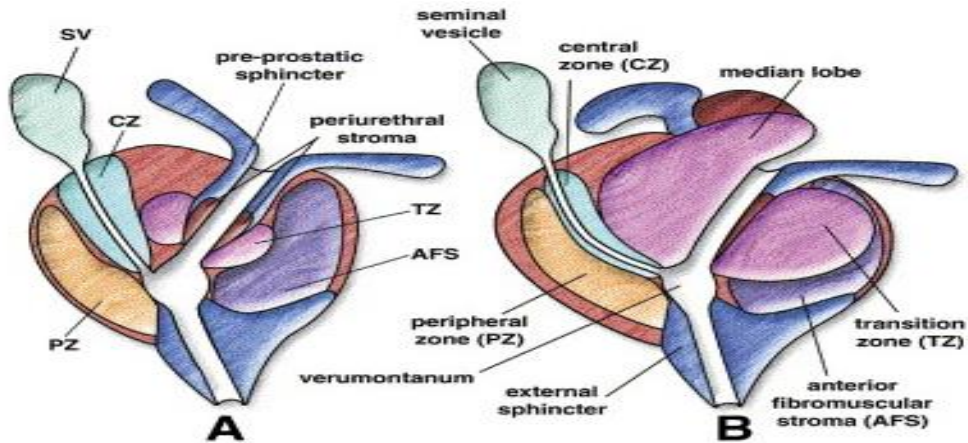
2.1.3. Prostat Anatomisi

Prostat bezi diafragma ürogenitalisin üstünde, mesanenin arka alt yüzü altında, simfizis pubisin arkasında, rektumun önünde ve üretranın pars prostatika adındaki ilk kısmının çevresinde bulunur(8).

Prostatın arterleri daha sıklıkla inferior vezikal arter olmak üzere, internal pudental ve orta rektal arterlerden beslenmektedir. Venleri ise prostatik venöz pleksus ile internal iliak vene dökülür. Prostat bezinin lenfatik sistemini; obturator, internal iliak (hipogastrik), sakral, vezikal ve eksternal iliak lenf nodları oluşturur. Pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik sinirler, kavernöz sinirler aracılığıyla prostata ulaşır ve bu sinirler prostatın innervasyonundan sorumludur(9).

Prostat bezi ayrıca anatomik olarak ilk kez 1969 da Mc Neal tarafından bezin glandüler yapısına göre 5 farklı zona ayrılmıştır. Buna göre glandüler elemanlar santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üçe, non glandüler yapılar ise anterior fibro msküler stroma (AFMS) ve preprostatik sfinkter olmak üzere ikiye ayrılmıştır(10)(Şekil 3).

Şekil 3. Prostatın zonal anatomisi



(Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:479–491)(113)

Prostat bezinin %70' i glandüler kısımdan, %30'u ise stromal kısımdan oluşmaktadır. Transizyonel zon, prostat bezinin glandüler hacminin %5'ini oluşturur. Prostatik üretra çevresindeki mukozal bezleri içerir. Benign prostat hiperplazisinde büyüyerek obstruktif semptomlara neden olmaktadır(11).

Santral zon, prostat bezinin glandüler hacminin %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(11).

Periferal zon, prostat bezinin glandüler hacminin %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(12).

Anterior fibromüsküler stroma tüm prostat dokusunun %30' unu oluşturur ve prostatın anteriorunda yer alır. Glandüler yapı içermez. Detrüsör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tamamen kaplar(12).

Preprostatik sfinkter üretrayı tümüyle saran düz kas yapısında sfinkterdir ve glandüler eleman içermez. Retrograd ejakülasyonu önler(12).

2.1.4. Prostat Fizyolojisi

Prostat glandı içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalen bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır(13).

Prostat bezi, androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, testis ve iskelet kası dışındaki periferik dokulardaki androjenik etkilerden sorumlu potent androjendir. DHT' nin prostat bezi üzerine etkisi ise stromal hücrelerde artmış proliferasyon, prostatın gelişimi ve prostatik hiperplazidir(13).

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Prostat kanseri epidemiyolojisi

Prostat Kanseri, 2018 GLOBOCAN verilerine göre tüm popülasyonda görülen kanserler arasında dördüncü sırada, erkek cinsiyette ise ikinci en sık izlenen kanser olmakla birlikte, kansere bağlı ölümlerde sekizinci sırada yer almaktadır(1).

Erkeklerde en sık görülen kanser, akciğer kanseri olup tüm kanserlerin %14,5'ini oluşturmaktadır. Akciğer kanserini, %13,5 ile prostat kanseri izlemektedir. Erkeklerde sırasıyla kolorektal kanserler %10,9, mide kanseri %7,2 ve karaciğer kanseri %6,3 oranlarında görülmektedir(1).

2.2.2. Prostat kanseri Etyolojisi

Prostat kanseri etyolojisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen henüz kesin olarak neden veya nedenleri ortaya konulamamıştır. Prostat kanseri risk faktörleri olarak ileri yaş, aile öyküsü, genetik, ırk, diyet, hormonal ve çevresel faktörler suçlanmaktadır(14).

Prostat kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Prostat kanseri ileri yaş hastalığı olup, tanı anındaki ortalama yaş 68'dir. 50 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri teşhis oranı tüm prostat kanserlerinin yalnızca %2'sidir. Prostat kanseri gelişme riski 40 yaşından genç bireylerde %0.005, 40-59 yaşları arasında %2.2, 60 yaş üzerinde ise %13.7'dir. Yaşlanma ile prostat kanseri risk artışının hangi mekanizmalar ile gerçekleştiği net olarak ortaya konulamamıştır(14).

Prostat Kanseri ile genetik veya ailesel yatkınlığın ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu riskin etkilenen aile bireylerinin sayısına ve yakınlık derecesine

göre artmaktadır. Babası ya da erkek kardeşlerinde prostat kanseri olanların bu kansere yakalanma risklerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Erkeğin bir tane birinci derece akrabasında prostat kanseri varsa kendisinin prostat kanserine yakalanma riski en az iki kat, iki ya da daha fazla birinci derece akrabasında prostat kanseri varsa bu risk 5-11 kat artmaktadır. Aile öyküsü pozitif erkekler, negatif olanlara göre ortalama 6-7 yıl daha erken tanı almaktadır(15,16).

Prostat dokusunun gelişimi androjenlerin kontrolü altındadır. Androjenlerin prostat kanseri gelişiminde karsinojenik rol oynadıkları düşünülmekle birlikte yapılan çalışmalarda serum androjen miktarı açısından prostat kanserili hastalar ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır(17). Puberte öncesi kastre edilenlerde prostat kanserinin gelişmediği, prostat kanserli hastalarda medikal yada cerrahi kastarasyonla tümörün gerilediği çalışmalarla desteklenmiştir(18). 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile androjen bloğu yapılan hastalarda prostat kanseri sıklığı azalmakta ancak gelişen prostat kanserinin daha agresif seyrettiği tespit edilmiştir(19,20).

2.2.3. Prostat kanseri tanısı

Prostat kanserinden genellikle prostatın parmakla rektal muayene (PRM) bulgularından ve/veya serum PSA değerlerine bakılarak şüphelenilir. Kesin tanı prostat biyopsi örnekleri ve iyi huylu prostat büyümesi için yapılan transüretal prostat rezeksiyonu veya farklı yöntemlerle yapılan prostatektomi materyallerinde adenokarsinomun histopatolojik olarak doğrulanması ile konulur(21).

Prostat kanseri genellikle periferik zondan köken alır. Periferik zonun üretraya uzak oluşu, hastalığın erken dönemlerinde obstrüktif semptom vermemesiyle ilişkilidir. Pelvik lenf nodlarının tutulumuna bağlı olarak alt ekstemite ödemi, ya da

metastatik hastalıkta kemik tutulumuna bağı kemik ağrıları, patolojik kırık benzeri tablolar gelişebilir(21).

2.2.3.1. Prostatın Parmakla Rektal Muayenesi (PRM)

Prostat kanseri vakalarının büyük çoğunluğunun periferel zondan gelişmesine rağmen genellikle 0.2 cc'den büyük odaklar parmakla rektal muayene esnasında palpe edilebilir. Olguların yaklaşık %18' i, PSA düzeyinden bağımsız olarak PRM ile edilebilir. PRM esnasında anormal bulgu saptanan hastalara biyopsi yapılmalıdır. Muayenesinde anormal bulguları olan hastalar genellikle yüksek gleason skorlu kanser ile ilişkili olmaktadır(21,22,23).

2.2.3.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, prostat epitelinden salgılanan insan kallikrein (hK) ailesine ait bir serin proteazdır. Dolaşımdaki PSA' nın % 65-95' ini bağı PSA, % 5-35' ini ise serbest PSA oluşturmaktadır(24).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından yayınlanan klinik rehberine göre; elli yaşının üzerindekiilere, kırkbeş yaşının üzerinde ve ailesinde prostat kanseri hikâyesi olanlara, kırkbeş yaş üzerindeki Afrika kökenli Amerikalılara, kırk yaşında iken serum PSA değeri 1,0 ng/ml'nin üzerinde olanlara ve altmış yaşında iken serum PSA değeri 2,0 ng/ml'nin üzerinde olan bireylere erken PSA taranması önerilmektedir(24).

Serum PSA referans aralığı 0-4 ng/ml olarak belirlenmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda normal olarak kabul edilen referans değerlerinde de prostat kanseri saptanabildiği için, EAU klavuzlarında üst sınır belirtilmeksin yükselen ve yüksek kalan PSA değerleri için biyopsi önerilmektedir(24).

PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olanların yaklaşık %20-30'unda prostat kanseri saptanabilmekte geriye kalan %70-80 kadarına ise gereksiz biyopsi yapılmaktadır. TRUS eşliğinde biyopsi ile prostatın tamamının örneklenmesi mümkün olamayacağı için yanlış negatif sonuçlar elde edilmesi bazı kanser vakalarının atlanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle prostat kanserinin tanısında yeni yöntemler geliştirme çabaları devam etmektedir(24).

PSA'nın tanı değerini artırmak ve klinik olarak biyopsi endikasyonunu koymada yaşanan çekinceleri azaltmak adına PSA dansitesi (PSAD) , PSA velositesi gibi PSA varyantları kullanılmaktadır. Tanısal değerleri sınırlı da olsa prognostik öneme sahip olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur(25,26).

2.2.3.3. TRUS Prostat Biyopsisi

İlk olarak 1930 yılında Ferguson tarafından transperineal olarak uygulanan prostat biyopsisi, 1937 yılında Astraldi tarafından transrektal yoldan parmak kılavuzluğunda gerçekleştirilmişti. Hodge ve arkadaşları 1989 yılında TRUS eşliğinde sistematik altı parça örneklemeinden oluşan sekstant biyopsiyi tanımlamışlar ve bu biyopsi protokolünün klinik kullanımının yaygınlaşmasını sağlamışlardır. İlerleyen yıllarda ise alınan sistematik 12 parça örneklem standart hale gelmiştir(27).

Prostat bezi onkolojik pratik içerisinde, kanser tanısı amacıyla sadece direkt lezyondan biyopsi uygulanmayan ve hedef organın sistematik olarak örneklendiği tek organdır. Biyopside temel amaç kanser varlığının teyit edilmesi olmakla birlikte gelişen teknikler ve yorumlamalar sayesinde bu temel hedefin ötesinde kanserin karakteristik özelliklerinin tanımlanması ve bu bilgiler doğrultusunda tedavi işleminin belirlendiği bir işlem konumuna gelmiştir(28,29).

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 1 milyon prostat biyopsisi uygulanmakta ve bu hastaların yaklaşık %30-40 ında kanser saptanmaktadır(28). Bu düşük biyopsi/pozitif tanı oranı, hasta seçimi ve biyopsi tekniğinde gelişmeye açık alanlar olduğunu açıkça göstermektedir. Standart biyopsi ile klinik olarak önemsiz kabul edilen; Gleason 4 ve 5 patterne sahip olmayan, 0.5 ml den az volümde ve organa sınırlı kanserler %1.3-%7.1 oranında saptanmakta ve bu hasta grubuna gerekli olmamasına rağmen tedavi uygulanabilmektedir. Diğer taraftan prostat kanserindeki spesifitesi yüksek olmayan PSA değerinin aldatıcı yönlendirmesi sebebiyle organa sınırlı olmayan, yüksek riskli prostat kanserlerinin tanısında gecikmeler yaşanabilmektedir(29).

Biyopsi yöntemlerinin ve örneklenen kor sayısının tanıya katkısı araştırılan önemli konulardan biridir. Ayrıca transrektal ve transperineal yoldan yapılan biyopsiler arasında kanser tespiti bakımından belirgin bir fark gösterilememiştir. Fakat transperineal yoldan yapılan biyopsiler anterior yerleşimli tümörlerinde tanısında daha avantajlı bir teknik olabilir(30,31).

EAU 2020 prostat kanseri kılavuzu daha önceden prostat biyopsisi olan hastalar için; yükselen ve yüksek kalan PSA değeri, biyopside atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) varlığı, 3' ten fazla odakta yüksek grade' li prostatik intraepitelyal neoplazi(HG-PIN) varlığı, intraduktal karsinoma varlığı ve pozitif mp MRG bulguları varlığında tekrar prostat biyopsisini önermektedir(117).

Biyopsinin tekrarlanması gereken ASAP, HG-PIN gibi patolojilerin varlığında yineleyen yetersiz doku örneklenmesinin önüne geçebilmek adına, transperineal şablon biyopsisi ve transrektal satürasyon biyopsileri önerilmektedir. Şablon biyopsisi

ve satürasyon biyopsisi; özellikle tek taraflı tümörü bulunduğu düşünülen hastalarda daha çok parçanın sistematik olarak örneklendiği yöntemler olup, bazı hasta gruplarında artmış morbidite ve klinik önemsiz kanserlerin de daha sık tespiti açısından dezavantajlı olabilmektedir. Son yıllarda dezavantajları sebebiyle çoklu biyopsi örneklerinin yerine, 12 parça standart biyopsinin yanında lezyonlara yönelik MR-TRUS biyopsi önerilmektedir(32).

2.2.3.4. MR-TRUS Füzyon Prostat Biyopsisi

Bir yazılım sistemi kullanılarak, mp MRG görüntüleri kullanılarak oluşturulan 3 boyutlu prostat imajları ve şüpheli prostatik lezyon alanlarının gerçek zamanlı TRUS görüntüleri üzerine aktarıldığı bir füzyon yöntemidir. Sistem yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı MR görüntüleri ve Apparent Coefficient Diffusion (ADC) haritaları kullanılarak, hedeflenen şüpheli alanların daha az çözünürlüklü ancak gerçek zamanlı görüntüleme sağlayan TRUS cihazından elde edilen görüntüler üzerine aktarılması esasına dayanır. Bu görüntülerin aktarımı ürologlara hedefe yönelik biyopsi yapma imkanını vermektedir(33). Klinik kullanımda olan farklı MR-TRUS cihazları ile transrektal ve transperineal biyopsi yapılabilmektedir(33).

Son yıllarda MR-TRUS füzyon prostat biyopsisinin giderek artan kullanımı bu tekniğin başarısını da kanıtlar niteliktedir. MR-TRUS biyopsinin prostat kanserindeki duyarlılığı %90 ların üzerindedir(33). Ayrıca mp MRG' nin klinikte kullanımı %27 gereğinden fazla prostat biyopsisi yapılmasını önlemektedir(34).

MR-TRUS füzyon biyopsi ile %30 daha fazla yüksek riskli prostat kanseri ve %17 daha az düşük riskli prostat kanseri tanısı konmaktadır. MR-TRUS biyopsiye standart biyopsi eklendiğinde %22 daha fazla prostat kanseri tanısı konulurken, bunların sadece %5'i yüksek riskli hastalardır. Bir yüksek riskli prostat kanseri tanısı

koymak için 200 hastaya ek TRUS biyopsi yapmak gerekmektedir ve fazladan 17 düşük riskli prostat kanseri tanısı konmaktadır. Hastaların %85' inde ise gleason skoru değişikliği olmamaktadır. Sadece %2' lik bir grupta yüksek riskli prostat kanseri kategorisine geçiş olmaktadır(35).

Kliniğimizde Biojet fusion sistemi ile MR-TRUS füzyon biyopsi işlemi uygulanmaktadır. Mp MRG' nin T2a transvers kesitleri üzerinden yapılan işlemde; yeşil renk ile çizilmiş prostat sınırlarını, kırmızı renk ile çizilmiş lezyonu ve lezyon üzerinde turuncu ile işaretlenmiş biyopsi ile örneklenen alanları görmekteyiz(Şekil 4).

Şekil 4. Kliniğimizde uygulanan BioJet fusion system ile MR-TRUS füzyon biyopsi



(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD arşivi)

2.2.4. Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat kanserlerinin büyük bir kısmı prostat bezinin epitelinden köken alan adenokarsinomlardır. Bu nedenle klinik kullanımda çoğunlukla prostat kanseri tanımı prostat adenokarsinomlarını tarif etmek için kullanılır(36).

Prostat adenokarsinomlarına nispeten çok daha nadir görülen diğer prostat kanserleri arasında müsinöz prostat adenokarsinomu, prostat sarkomları, küçük hücreli prostat kanseri, prostatik duktus adenokarsinomları, primer skuamöz hücreli karsinomlar ve prostatik ürotelyal tümörler sayılabilir. Prostat kökenli rabdomyosarkomlar çocuklarda ve gençlerde görülürken prostatik leiomyosarkomlar yetişkinlerde nadiren görülmekte olup tedavileri tanı anındaki patolojik evrelerine göre yapılmaktadır. Prostatın küçük hücreli kanserleri çoğunlukla ileri evrede klinik belirti verirler. Tedavileri diğer küçük hücreli kanserler gibi kemoterapi bazlıdır. Prostatın skuamöz hücreli karsinomları yine genellikle ileri evrede tanı alırlar ve prognozları kötüdür. Prostatik ürotelyal tümörler ise anatomik yakınlık nedeniyle mesane boynuna ve mesane dokusuna hızlı yayılım göstererek patolojik evrede ilerleme eğilimindedirler(36).

Nadir görülen prostat kanserlerinin en önemli özellikleri adenokarsinomlar gibi bir tarama ve erken tanı imkânı olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle genellikle ileri evrelerde tanı konmakta ve prognozları da kötü olmaktadır. Prostat dokusuna invazyon, çoğunlukla mesane tümörleri tarafından olmaktadır ve sistemik kanserlerden lösemiler ile lenfomalarda da prostat tutulumu izlenebilmektedir(36).

Prostat kanserine hemen her zaman transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan prostat biyopsisi ile tanı konmaktadır. Transüretral prostat rezeksiyonu ya da açık

adenom rezeksiyonu sonrasında tanı konan olgular da mevcuttur. Tümörün toplam hacmi ile patolojik evresi çoğunlukla korelasyon göstermektedir. Tümörün lokalizasyonu ve histolojik derecesi de yine tümör davranışını etkileyen faktörlerdir. Prostat adenokarsinomlarının patolojik derecelendirilmesinde Gleason sistemi kullanılmaktadır. Bu derecelendirme sistemi tamamen glandüler yapı üzerine kurulmuş olup sitolojik özellikler değerlendirilmemektedir(36).

2.2.4.1. Gleason ve International Society of Urological Pathology (ISUP) Skorlamaları

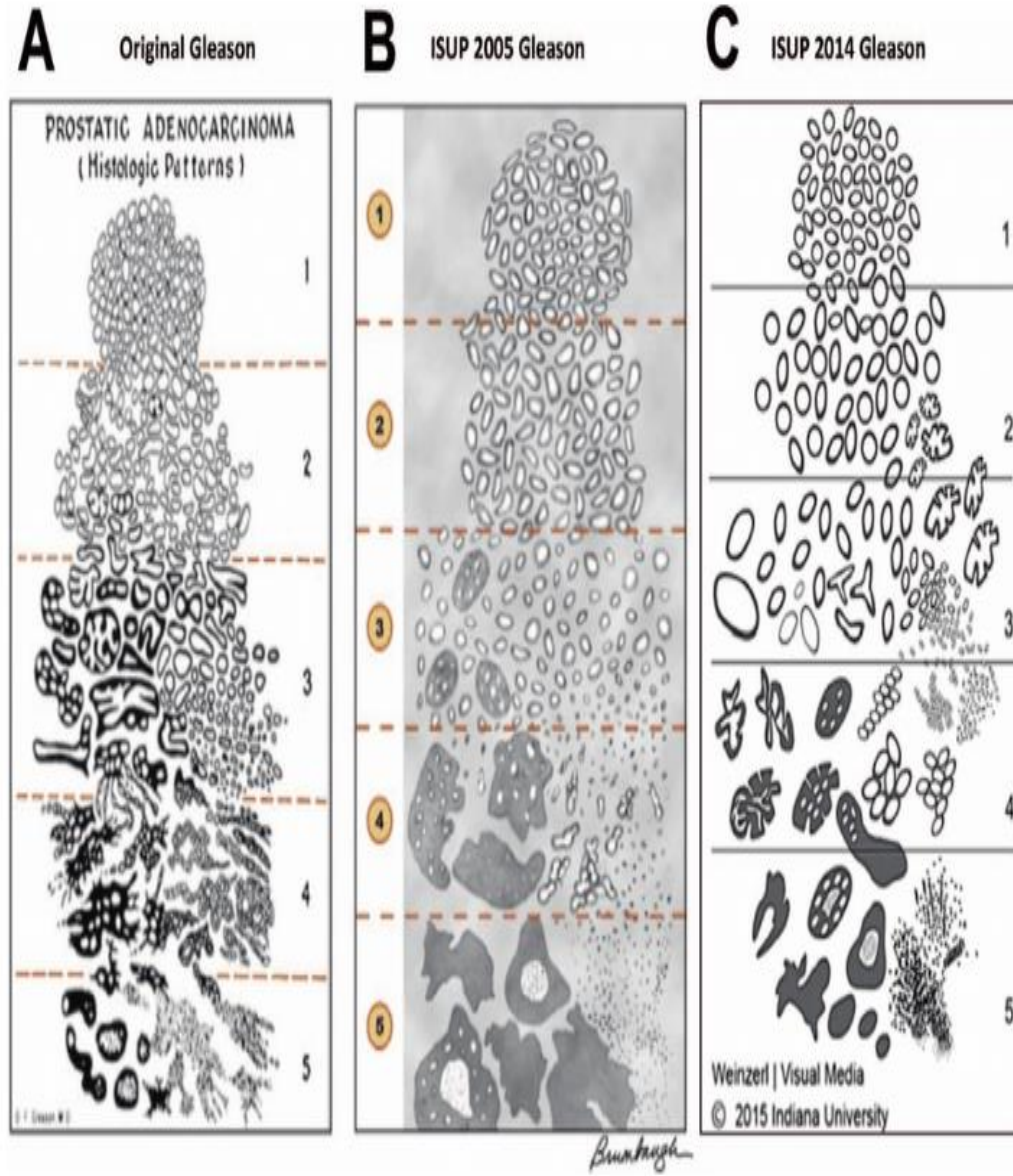
Gleason derecelendirme metodu küçük büyütmede tanınan glandüler yapılanmaya dayanır ve sitolojik özellikler göz ardı edilir. Paternler 1' den 5 e kadar numaralandırılır; 1 en iyi, 5 en kötü diferansiyasyon derecesini ifade etmektedir(37).

Gleason 1 nadir görülür ve tanınması güçtür. Uniform boyut, şekil ve dağılımdaki asinüslerin oluşturduğu iyi sınırlı nodüllerdir. Gleason 2 paterni 1' e çok benzer ve asinüslerin şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite görülmesiyle gleason 1' den ayrılır. Gleason 2' de asinusların hala şekilleri yuvarlak ve düzgündür. Gleason 3 paterni en sık görülen patern olup geniş ve farklı lezyon gruplarını içerir. Asinusların birbirinden farklı boyutlarda ve farklı mesafelerde olması ile Gleason 2' den ayrılır. Gleason 4' te ise karakterisik bulgu bezlerin füzyonudur. Neoplastik sürecin içerisindeki epitel birbirleriyle anastomozlaşan ağ şeklinde süngerimsi adalar oluşturur. Kribriform şekilli tüm bezler, şekil ve boyut gözetmeksizin bu grupta yer almaktadır. Gleason 5 stroma içinde tek tek infiltrasyon gösteren hücreler ya da glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları ile karakterizedir. Komedokarsinom bu patternin alt tipidir(38).

1992 yılında tanımlanan Gleason skorum sistemi, ilk kez 2005 yılında, son olarak da Ocak 2014' de olmak üzere 2 kez International Society of Urological

Pathology (ISUP) tarafından güncellenmiş olup, son güncellemeden bu yana ISUP 2014 (modifiye Gleason) derecelendirme sistemi olarak kullanılmaktadır(38)(Şekil 5).

Sekil 5. Gleason skorum sistemi



(Updates in Prostate Carcinoma Paner et al, Arch Pathol Lab Med—Vol 143, May 2019)(114)

ISUP 2014' e göre; Gleason skoru 2-4 olan tümörler iyi diferansiye, 5-6 olanlar orta derece diferansiye, 7 orta kötü arası ve 8-10 kötü diferansiye olarak sınıflandırılır.

Gleason skoru 2-6 olan tümörler ISUP evre 1 olarak tanımlanmaktadır. Gleason 7 tümörler 3+4 ve 4+3 olarak ayrılmaktadır ve 4+3 olanlar daha kötü prognozludur(38). Bu sebeple 2014 yılında Gleason skorları yenilen prostat adenokarsinomlarının aynı zamanda derecelendirme grupları da oluşturulmuş ve Gleason (3+4) ve Gleason (4+3) grupları ayrılmıştır. Gleason 3+4 tümörler ISUP derece grup 2 de yer alırken Gleason 4+3 tümörler ise ISUP derece grup 3' e dahil edilmiştir. Gleason 4+4 tümörler ISUP derece grup 4 olarak adlandırılırken daha yüksek gradeli olan gleason skoru 9 ve 10 olan tümörler ise ISUP derece grup 5 olarak gruplandırılmıştır(38)(Tablo 1).

Tablo 1. Gleason skoruna göre ISUP derece grubu

Gleason skoru	ISUP derece grubu
Gleason skor 2-6	ISUP 1
Gleason skor 7 (3+4)	ISUP 2
Gleason skor 7 (4+3)	ISUP 3
Gleason skor 8 (4+4, 3+5, 5+3)	ISUP 4
Gleason skor 9-10	ISUP 5

(Avrupa Üroloji Derneği, Prostat Kanseri Kılavuzu 2020), EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. (117)

ISUP Komitesi tarafından tanımlanmış; PSA düzeyi, ISUP derecesi, prostatın dijital rektal muayene bulgusu kategorilerini baz alan ve prostat kanserinin takiplerinde biyokimyasal nüks için düşük, orta ve yüksek risk gruplarını betimleyen

D'Amico risk klasifikasyonu, prostat kanserinin prognozu ile ilgili bilgi vermektedir(38)(Tablo 2).

Tablo 2. Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri için EAU biyokimyasal nüks risk grupları

TANIMLAMA			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng /ml	PSA 10-20 ng / ml	PSA > 20 ng / ml	Herhangi bir PSA
Ve GS < 7	Ya da GS > 7	Ya da GS > 7	Herhangi bir GS
(ISUP Grade 1)	(ISUP Grade 2-3)	(ISUP Grade 4-5)	(Herhangi bir ISUP Grade)
Ve cT1-2a	Ya da cT2b	Ya da cT2c	cT3-4 ya da cN+
Lokalize hastalık			Lokal ileri hastalık
GS: Gleason skoru, PSA: Prostat spesifik antijen, ISUP: International Society of Urological Pathology,			

(Avrupa Üroloji Derneği, Prostat Kanseri Kılavuzu 2020) EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.(117)

2.2.4.2. Prostat kanserinde TNM evrelendirmesi

Güncel Avrupa üroloji kılavuzu ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) prostat kanserinin evrelemesinde 2017 TNM sınıflamasını önermektedir(39)(Tablo 3).

Tablo 3. Prostat Kanseri TNM Evrelemesi

T - Primer tümör (sadece dijital rektal muayeneye dayalı evre)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Non-palpabl, klinik olarak tespit edilemeyen tümör
T1a	Rezeke edilen dokunun% 5'inde veya altında tümörün (insidental)
T1b	Rezeke edilen dokunun% 5'inden fazlasında tümör (insidental)
T1c	Yüksek PSA değeri nedeniyle yapılmış biyopside tanımlanmış tümör
T2	Prostat içinde sınırlı tümör
T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azını içerir
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını içerir, ancak her iki lobu da içermez
T2c	Tümör her iki lobu da içerir
T3	Prostat kapsülünü aşan tümör
T3a	Ekstrakapsüler tutulum (tek taraflı veya iki taraflı)
T3b	Seminal veziküllerin tutulumu
T4	Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar
N - Bölgesel (pelvik) lenf nodu	
(lenf nodu tutulumu 0,2 cm'den büyük olmalıdır)	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
M - Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümleri
M1b	Kemik metastazı
M1c	Diğer organ metastazı

(Karaarslan E, Trd Sem 2017;5:451-9)(115)

2.2.5. Prostat Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

2.2.5.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Transrektal ultrasonografi dünyada ilk kez 1968 yılında Watanabe ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ultrason prostat bezi hastalıklarında standart ilk basamak görüntüleme yöntemidir, ancak sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Ultrasonografik inceleme ile prostat bezinin periferik zon, transizyonel zon ayrımı yapılabilir, prostata ait nodüller yapılar, prostat gland boyutlarındaki artışlar tespit edilebilir, mesanede rezidü idrar tayini yapılabilir. Ayrıca ultrason ile seminal veziküller, mesane tabanı, periprostatik alan ve rektum duvarı da değerlendirilebilmektedir(40).

Normalde periferik zon, santral zon ve transizyonel zona göre daha ekojendir. Ancak TRUS un rezolüsyon sınırları dahilinde sağlıklı erişkinlerde santral zon ve transizyonel zon ayrımı her zaman kolay değildir(40). Prostat kanserlerinin %60-70'i hipoekoik izlenmektedir. %30-40'ı izoekoik olup çok az bir kısmı hiperekoiktir. Ancak hipoekoik alanların sadece %17-57'si maligndir(41). Hipoekoik nodül görünümü; prostatit, prostatik intraepitelyal neoplazm, prostatik enfekt, dilate gland, skar dokusu gibi benign prostat hastalıklarında da izlenmektedir(42).

Prostat biyopsi işleminde TRUS kullanılır. TRUS ile kitlenin ekstrakapsüler yayılımı, seminal vezikül invazyonu; komşu lenf nodu metastazları da izlenebilir. Kapsülde düzensizlik, bombeleşme, prostatın posteriorunda ve rektoprostatik bölgede yağlı planların obliterasyonu; ekstrakapsüler invazyon lehine bulgulardandır. Ultrasonografi rehberliğinde alınan biyopsiler standart yaklaşımdır. En sık kullanılan yöntem transrektal yaklaşımdır. Bir diğer yaklaşım perineal yaklaşımdır. Her iki yöntemin kanser saptama oranları benzerdir(43). Biyopsi yapılırken prostat bezinin periferik zonunun her bölgesinden parça alınmasına dikkat edilmeli, bu nedenle prostat

bezi sağdan sola ve apekten tabana kadar taranmalı, şüpheli DRM bulguları varlığında o bölgeden ayrıca örnekleme yapılmalıdır. Biyopsi sırasında rutin olarak 10-12 parça alınması önerilmektedir(44,45).

2.2.5.2. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mp MRG)

MR, iyonizan radyasyon içermeyen ve etkin bir güvenlik profiline sahip bir görüntüleme yöntemidir. Görüntülemelerde özellikle 3 Tesla ana mıknatıs gücüne sahip MR cihazı kullanımı önerilmektedir. 1,5 Tesla cihazlar ile karşılaştırıldığında sinyal-gürültü oranı, temporal ve uzaysal rezolüsyon 3T cihazlarda daha yüksektir. Standart anatomik sekanslara en az iki fonksiyonel sekansın daha eklenmesi ile gerçekleştirilen görüntüleme protokolüne multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mp MRG) adı verilir(46).

Klasik pelvik MR’da alınan T1A görüntülemeler tümör odağını ve prostat zonal anatomiyi net olarak belirleyemez. Bu nedenle T2 sekansında çoklu düzlemde görüntüler alınarak yapılan çekimler mp MRG in ana komponentini oluşturur(46).

Anatomik sekans olan yüksek rezolüsyonlu T2A görüntülere; difüzyon ağırlıklı görüntüler(DAG), dinamik kontrastlı görüntüleme(DKG) ve manyetik rezonans spektroskopi (MRS) gibi fonksiyonel görüntülemeler kombine edilir. İnce kesit kalınlığı ile elde edilen yüksek çözünürlüklü T2A görüntüler zonal anatominin belirlenmesinde, üretra anatomisinin görülmesinde ve özellikle periferel zondaki şüpheli lezyonun doğru lokalize edilmesinde önemli rol oynamaktadır(46,47,48). Mp MRG; her iki lobdaki hastalığı, ektrakapsüler yayılımı, seminal vezikül invazyonunu ve çevre organ invazyonunu diğer radyolojik görüntüleme modalitelerine göre daha yüksek doğrulukla gösterir(49).

mp MRG günümüzde; prostat biyopsisi öncesinde ve prostat kanseri tanılı olgularda ekstrakapsüler yayılımı araştırmak amacıyla kullanılmaktadır. TRUS eşliğinde biyopsi sonucu negatif gelen; PSA değerinde artış saptanan olgularda MR eşliğinde biyopsi önerilmektedir. Diğer bir endikasyonu da radikal prostatektomi yapılan olgularda sebat eden PSA yüksekliğinde lokal nüks araştırmaktır(49,50).

EAU, EANM (European Association of Nuclear Medicine), ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology), ESUR (European Society of Urogenital Radiology) prostat kanser kılavuzları 2019 yılında yeni önerilerle tekrar revize edildi. Kılavuzlar; önceden biyopsi olmamış ya da biyopsi negatif olgularda; ilk basamakta mp MRG' yi önermektedirler(51).

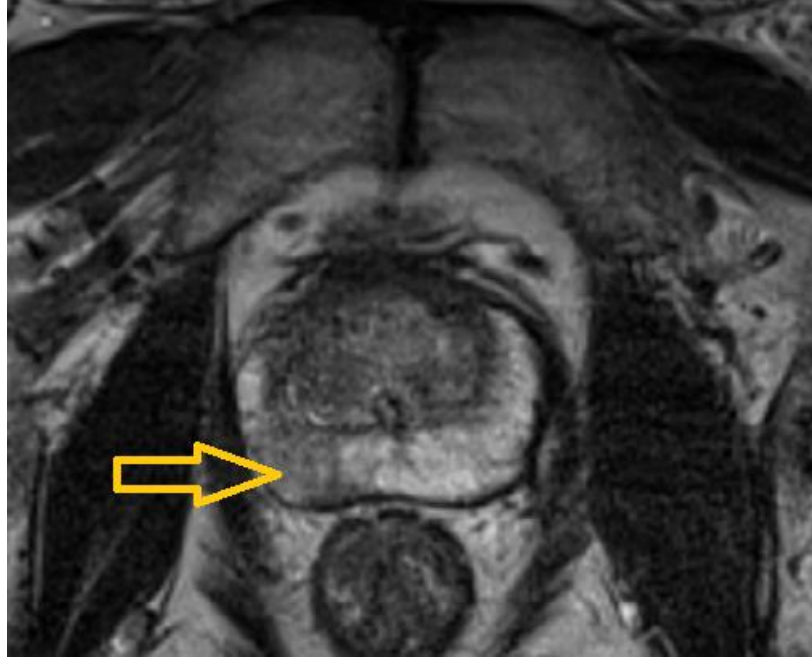
2.2.5.2.1. T2 ağırlıklı görüntüler

T2A sekanslar prostat bezinin incelenmesinde kullanılan en önemli sekanslardır. Aksiyel, koronal ve sagittal planda görüntüler elde edilmelidir. Periferik zon değerlendirmesi esas olarak T2A görüntülemeleriyle yapılmaktadır. Prostat kapsül bütünlüğü ve seminal vezikül invazyonları da değerlendirilebilir. Periferik zon dışında santral gland da T2A görüntülerde değerlendirilmektedir. Santral zon tümörleri T2A görüntülemelerde tipik olarak lentiform şekilli hipointens bir alan olarak izlenir(52).

Prostat kanseri genel olarak periferik zonda hipointens bir görünüm olarak gözlenmektedir. Ancak bu spesifik bir bulgu değildir. Kronik prostatitler, post-enflamatuvar değişiklikler ve prostatik skarlar da hipointens olarak görünüp prostat kanserini taklit edebilir. Tümörün seminal veziküllere invazyonu da esas olarak T2A görüntülemelerde değerlendirilir(52).

T2A görüntülemelerde aksiyel planda sağ periferik zondaki okla işaretlenmiş PI-RADS 4 lezyonu görmekteyiz(Şekil 6).

Şekil 6. Mp MRG' nin T2A sekansına ait aksiyel kesit görüntüsü



(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD arşivi)

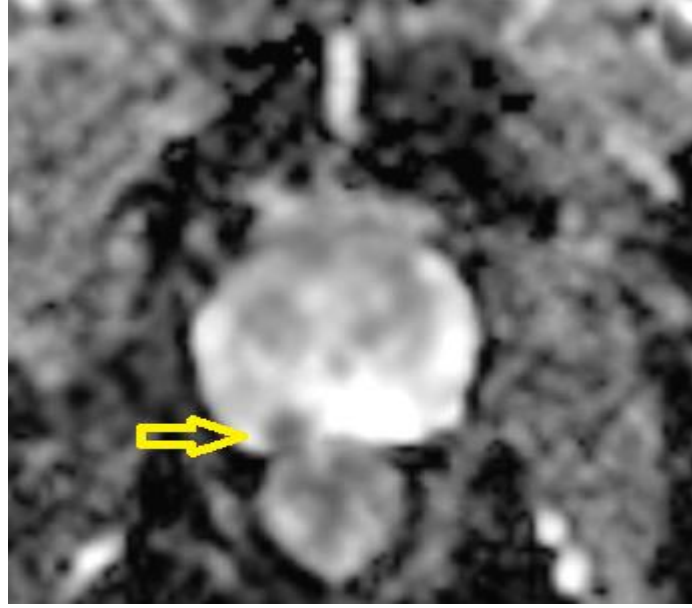
2.2.5.2.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Fonksiyonel bir görüntüleme şekli olup prostat kanserinin tanısında oldukça önemli bir sekanstır ve incelemenin özgünlüğünü belirgin olarak artırır. DAG' de oluşturulan apparent diffusion coefficient(ADC) haritası prostat kanserinin özgüllüğünü artıran ana etkindir(53,54,55).

DAG tekniğinde tümör dokusunun bulunduğu alanlarda hücre miktarı ve yoğunluğu artmış olduğundan su moleküllerinin difüzyonu azalır ve kısıtlanır. ADC haritasında bu alanlar hipointens (siyah renkli) olarak görünmektedir. Tümörün ADC değeri hastanın prognozunu belirleyen bir görüntüleme işaretçisi olarak kullanılabilir. ADC değerleri düştükçe primer tümörün Gleason skorunun da arttığı bildirilmiştir(56).

Aksiyel kesit difüzyon ağırlıklı görüntüleme deki ADC haritalamasında, sağ periferel zonda oklarla işaretli PI-RADS 4 lezyondaki difüzyon kısıtlılığı gösterilmektedir(Şekil 7).

Şekil 7. Mp MRG' nin DAG' sine ait aksiyel kesit görüntüsü



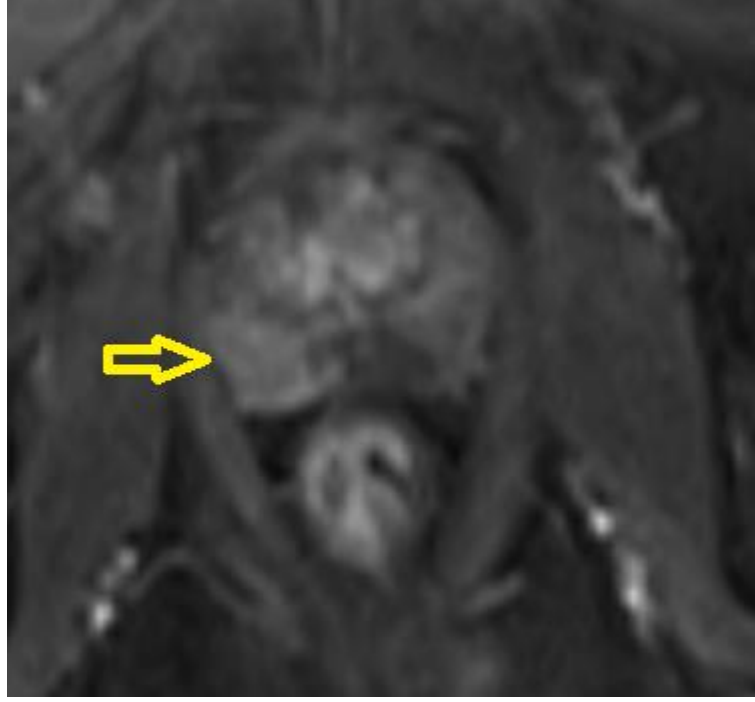
(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD arşivi)

2.2.5.2.3. Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DKG)

DKG, bir başka fonksiyonel görüntüleme yöntemi olup tüm prostat dokusunun farklı zamanlarda, farklı kontrast fazlarında oldukça hızlı bir şekilde görüntüleyebilen, tümörün arteriyel vaskülaritesini saptayarak onu normal dokudan ayırarak tümörün yerinin tespitinde oldukça yardımcı bir tekniktir. Tümör dokusunun normal prostat dokusuna göre, kontrast maddeyi hızlı tutup daha sonra da hızlı bir şekilde bırakması DKG nin multiparametrik görüntüleme deki faydasının kilit noktasıdır. DKG, T2A ve DAG sekanslarına tamamlayıcı olarak kullanılmakta ve tanısal özgüllüğü artırmaktadır(57,58,59).

Aksiyel kesit dinamik kontrastlı görüntülemelerde sağ periferal zonda, okla işaretli alanda PI-RADS 4 lezyonun erken arteriyel kontrast tutulumuyla normal periferal zon alanlarından farkı gösterilmektedir(Şekil 8).

Şekil 8. Mp MRG' nin DKG' sine ait aksiyel kesit görüntüsü



(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD arşivi)

2.2.5.2.4. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

Abdominal ve pelvik birçok alanda kullanılabilmekle birlikte, güncel olarak en sık prostat bezi için uygulanmaktadır. Doku kimyasallarının değerlerinin hesaplanması yöntemi olan MRS; prostat bezindeki tümöral proliferasyona ve normal hücre yıkımına bağlı artan kolin ve kreatin metabolitlerinin, sitrata oranla artışını göstererek tümöral dokuyu normal dokudan ayırabilmektedir. Teknik olarak yapılması oldukça zor bir yöntem olduğundan rutinde kullanımı yaygın değildir(60).

2.2.5.2.5. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) v2

Prostat görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi ve raporlanmasının standardizasyonu ve klinikler arasında ortak bir dil oluşturarak iletişimi kolaylaştırmak amacıyla 2012 yılında Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR,) mp MRG' nin değerlendirilmesi ve raporlanması için PI-RADS kullanımını önermiştir(61). Bu öneriler esas olarak mammografide kullanılan Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) kullanımını temel alarak geliştirilmiştir. Daha sonra ise 2015 yılında Amerikan Radyoloji Derneği (American college of Radiology, ACR) PI-RADS v2 nin kullanımını önermiştir. Bu güncellemenin ana amacı multiparametrik MR görüntülemesinin endikasyonlarının temelini oturtmaktır. PI-RADS v2 prostat zonları için dominant sekans kavramını dile getirmiştir. Bu tanım esas olarak prostatın farklı anatomik zonlarında PI-RADS skorlamasının hangi sekansa göre yapılacağını belirlemekte ve tanımlamaktadır. Periferik zon için difüzyon sekansı, transizyonel zon için ise T2A sekanslar dominant olarak tanımlanmıştır(61).

Periferik zon lezyonlarında ADC' de belli belirsiz hipointensite kategori 2' dir. ADC' de hafif-orta düşük sinyalde iken difüzyon imajlarda izo ya da hafif yüksek sinyalli lezyonlar kategori 3' tür. Kategori 3 lezyonlar, erken arteriyel kontrastlanma gösteriyorsa kategori 4' e yükselir(bir başka deyimle 3+1 olarak nitelendirilirler). Belirgin difüzyon kısıtlayan 15mm' den küçük, prostata sınırlı lezyonlar kategori 4' tür. Kategori 4 kriteri taşıyan lezyonlar, ekstrakapsüler uzanım gösterirse veya 15mm üstündeyse kategori 5 kabul edilir. Dinamik kontrastlı imajlarda erken arteriyel fokal kontrastlanma pozitif kabul edilir(62)(Tablo 4).

Tablo 4. PI-RADS v2' ye göre periferik zon lezyonlarının değeriendirilmesi

PI-RADS 1	Uniform hiperintens sinyal (Normal)
PI-RADS 2	Lineer ya da kama şekilli hipointens sinyal ya da diffüz hafif hipointens sinyal, genellikle belirsiz sınırlı.
PI-RADS 3	Heterojen sinyal intensitesi ya da çevresel olmayan, yuvarlak, ılımlı hipointensite. 2, 4 ve 5 ile açıklanamayanlar dahildir.
PI-RADS 4	Çevresel, homojen ılımlı hipointens prostat tarafından sınırlandırılmış, en büyük boyutu 1,5 cm'yi aşmayan foküs ya da kitle
PI-RADS 5	4 ile aynı fakat en büyük boyutu 1,5 cm'den büyük ya da ekstraprostatik uzanımı olan/invaziv karakterli kitle

PI-RADS v2'e göre transizyonel zonda sınırları belirgin hipointens ve heterojen kapsüle nodüler lezyonlar kategori 2 dir. Heterojen sinyalli veya sınırları net çizilemeyen yuvarlak düşük sinyalli veya diğer kategorilere uymayan lezyonlar skor 3 olarak tanımlanır. Bu lezyonların difüzyon özelliği 4 ve altındaysa kategori 3, difüzyon özelliği 5 ise kategori 4 olarak tanımlanır. Sınırları belirsiz, homojen orta derece düşük sinyalli, mercek biçiminde, prostata sınırlı ve 15mm' den küçük lezyonlar skor 4'tür. Sinyal özelliği skor 4 ile uyumlu prostat dışına yayılım bulgusu olan ya da 15mm ve üzeri lezyonlar skor 5' tir(62)(Tablo 5).

Tablo 5. PI-RADS v2’ ye göre transizyonel zon lezyonlarının değ erlendirmesi

PI-RADS 1	Homojen orta derecede sinyal intensitesi (Normal)
PI-RADS 2	Çevresel hipointensite ya da kapsülle çevrili heterojen nodüller (BPH)
PI-RADS 3	Sınırları net seçilemeyen heterojen sinyal intensitesi. 2,4 ve 5 ile a�ıklanamayanlar dahildir.
PI-RADS 4	Lentiküler ya da çevresel olmayan, ılımlı hipointens ve en büyük boyutu 1,5 cm'den k��k lezyon
PI-RADS 5	4 ile aynı fakat en büyük boyutu 1,5 cm'den büyük ya da ekstraprostatik uzanımı olan/invaziv karakterli kitle

PI-RADS v2’ ye göre klinik anlamlı kanser; gleason skoru 7 ve üstü olan (3+4 ve belirgin ancak baskın olmayan Gleason 4 komponentli), ve/veya 0,5 cc ve üstü hacim, ve/veya ekstraprostatik uzanımı olan kanserler olarak tanımlanmıştır(63).

PI-RADS v2 skortlama sistemine göre lezyonun klinik anlamlı kanser olma olasılığı hesaplanmaktadır. Prostat glandındaki her lezyona PI-RADS v2’de tanımlanan şekilde 1’ den 5’ e kadar puan verilerek Mp MRI ‘daki T2A, DAG ve dinamik görüntülemeye göre klinik anlamlı tümör olasılığı araştırılır PI-RADS 4 ve 5 lezyonlarına biyopsi gerekmektedir(63,64)(Tablo 6).

Tablo 6. PI-RADS v2’ de PI-RADS skoruna göre klinik anlamlı tümör olasılığı

PI-RADS 1	Çok düşük	Klinik olarak anlamlı hastalık yüksek ihtimalle yok
PI-RADS 2	Düşük	Klinik olarak anlamlı kanser muhtemelen yok
PI-RADS 3	Orta	Klinik olarak anlamlı kanser olması şüpheli
PI-RADS 4	Yüksek	Klinik olarak anlamlı kanser olması muhtemel
PI-RADS 5	Çok yüksek	Klinik olarak anlamlı kanser olması kuvvetli ihtimal

İndeks lezyon (dominant lezyon) PI-RADS değerlendirme kategorisi en yüksek lezyondur. Eğer PI-RADS değerlendirme kategorisi en yüksek lezyon sayısı birden fazlaysa, ekstrakapsüler uzanım gösteren lezyon indeks lezyon olarak değerlendirilmelidir. Eğer prostat dışına uzanım göstermiyorsa, PI-RADS kategorileri aynı lezyonların boyutu büyük olan indeks lezyondur(65).

2.2.5.2.6. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PI-RADS) v 2.1

PI-RADS v2.1’de prostat gland volüm hesaplama tekniğinde değişiklik olmuştur. Maksimum AP çapı ve maksimum longitudinal çap ölçümü T2 ağırlıklı sagittal kesitten, maksimum transvers çapı T2AG aksiyal kesitten ölçülmesi önerilmektedir. Şüpheli lezyon boyutu ölçümü ile ilgili PI-RADS v 2.1’ de bir güncelleme olmamıştır(66).

PI-RADS v2.1’ de santral zon tümörlerinin nadir olduğundan bahsedilmiş DAG ve ADC görüntülerde asimetrik sinyal ve/veya erken arteriyel kontrastlanma bulgusunun benign-malign doku ayırımında yardımcı olabileceği söylenmiştir (66).

Anterior fibromusküler stroma (AFMS) için pelvik kaslara oranla düşük T2 sinyali, yüksek b değerlerinde difüzyon hiperintensitesi, ADC hipointensitesi, asimetrik büyüme, fokal kitle ve erken arteriyal kontrastlanma tümör açısından uyarıcı olmalıdır diye tanımlanmıştır. AFMS'de şüpheli bir lezyon bildirirken, lezyonun ortaya çıkma olasılığı en yüksek görünen bölgeye bağlı olarak (PZ veya TZ için) PI-RADS kriterleri uygulanmalıdır. Bazı olgularda lezyonun hangi zondan çıktığı ayırt edilememektedir, bu da PI-RADS v2.1' in limitasyonları arasındadır(66).

PI-RADS v2.1' de periferik zon lezyonlarını değerlendirmede farklılık izlenmemiştir. Ancak transizyonel zonda tipik BPH nodülü (tam kapsüle nodül) skor 1 kategorisine alınmıştır. Çoğunlukla kapsüle bir nodül veya tam kapsül olmadan homojen bir şekilde sınırlanmış nodül atipik nodül veya nodüller arasında homojen hafif bir hipointens alan varlığı kategori 2' ye alınmıştır. Kategori 3, 4 ve 5' de farklılık saptanmamıştır(66).

PI-RADS v2.1' de difüzyon değerlendirmede minör değişiklikler mevcuttur. Difüzyon özelliklerine göre skor 2 lezyon lineer ya da kama şeklinde tanımlanmıştır. Skor 3'ü ise ayrı ve arka plandan farklı difüzyon kısıtlaması olarak ele almış; belirgin difüzyon hiperintensitesi ya da ADC hipointensitesi olabileceği ancak ikisinin varlığında skor 4 veya 5 olarak tanımlanması gerektiği söylenmiştir. Skor 1,4 ve 5' de belirgin farklılık yoktur(66).

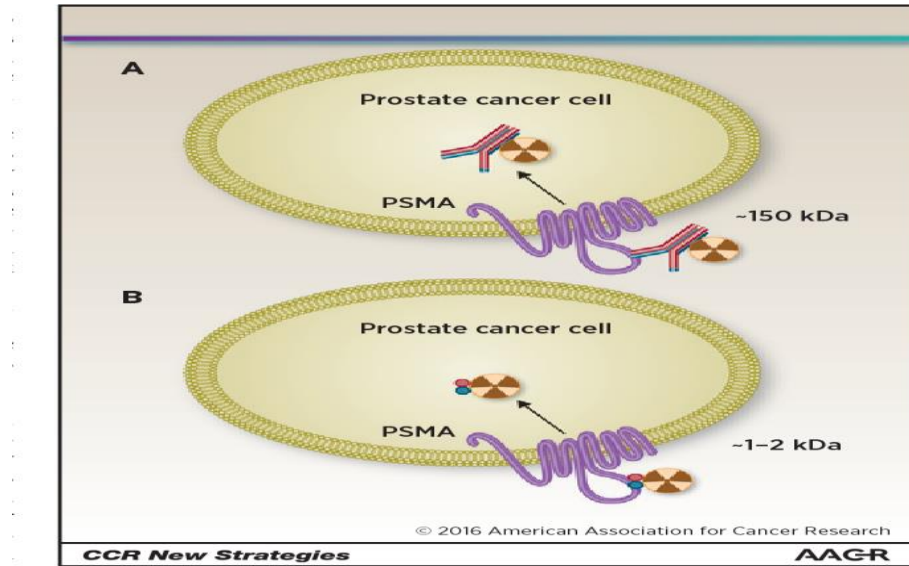
PI-RADS v 2.1' de yenilik olarak bi-parametrik MR görüntüleme (bp MRG) den bahsedilmiştir. Özellikle gadolinyum bazlı kontrast ajanların yan etkilerini ortadan kaldırması, kısa MR süresi ve düşük maliyetler avantajları arasında yer almaktadır. Ancak bazı yayınlarda dinamik incelemenin prostat görüntülenmesinde sensitiviteyi artırdığı söylenmekte ayrıca artefakt ve düşük rezolüsyon nedeniyle değerlendirmenin zor olduğu durumlarda yardımcı bir sekans olarak gösterilmektedir. Halen dinamik

inceleme önceki tedaviyi takiben lokal nüksün değerlendirilmesinde esas sekanstır(66).

2.2.5.3. Ga-68 PSMA PET/BT Görüntülemesi

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) prostat kanseri hücrelerinde bulunan 750 aminoasitten oluşan, 250 kilo daltonluk bir tip 2 transmembran proteinidir(Şekil 9). Prostat kanseri hücrelerinde yüksek derecede, normal prostat dokusunda ve benign prostat hiperplazisinde düşük derecede bulunur(67). PSMA, nükleer tıp uygulamaları bakımından hem prostat kanserinin görüntülenmesi hem de tedavisi için ideal nitelikte bir moleküler hedeftir. PSMA ligandlarının PET görüntüleme için işaretlenmesinde en sık Galyum-68 kullanılmaktadır(67).

Şekil 9. Prostat kanserli hücrenin yüzeyindeki PSMA ligandı



(Uwe Haberkorn et al, 10.1158/1078-0432. CCR15-0820 published in 2016)(116)

Ga-68 PSMA PET görüntüleme ile primer prostat kanseri lezyonu ve metastazları yüksek görüntü kontrastı ile saptanabilir(68,69,70). Prostat dışında başta

böbrek, tükürük bezleri olmak üzere beyin, lakrimal bezler, dalak, karaciğer ve bağırsaklarda da Ga-68 PSMA'nın fizyolojik tutulumu gözlenmektedir(69,71).

Bu görüntüleme sırasında hastalar yaklaşık 3 mSv radyasyon dozuna maruz kalmakta olup, bu değer sintigrafi ve bilgisayarlı tomografide maruz kalınan radyasyon dozundan daha düşüktür(72).

2.2.5.4. Ga-68 PSMA PET/MRG

Ga-68 PSMA PET/MRG tekniği, Ga-68 PSMA'nın intravenöz yoldan enjekte edilmesinden yaklaşık 50 dakika sonra verteksten ayak ucuna kadar tüm vücut ve prostat bezine yönelik görüntülemelerin alınmasına dayanmaktadır. Kaydedilen MR kesitleri, PET görüntülemelerindeki özdeş kesitlerle yazılım kullanılarak birleştirilmektedir(73).

PET/MRG, prostat kanserindeki mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/BT'ye alternatif ve bir anlamda kombine kullanım adı altında yeni bir hibrid görüntüleme tekniği olarak ortaya çıkmıştır. Son yıllarda kullanıma giren hibrid PET/MR cihazları PSMA PET'in fonksiyonel bulguları ile mp MRG'nin yüksek doku kontrastını bir araya getirmiş ve lezyon tespit oranlarını önemli ölçüde artırmıştır. Sadece MR ve PET görüntülemeyle karşılaştırıldığında Ga-68 PSMA PET/MRG'nin primer kanser lokalizasyonu için daha yüksek tanısal bir doğruluk gösterdiği bildirilmiştir(73).

Son dekatta bu hibrid görüntüleme tekniğinin prostat kanserinde lokal ve sistemik evreleme amacıyla kullanılması, Ga-68 PSMA PET BT ve mp MRG ile karşılaştırmalı çalışmaların ortaya çıkmasını da sağlamıştır. Prostat kanserini saptamada; Ga-68 PSMA PET/MRG %98, Ga-68 PSMA PET/BT % 92, mp MRG ise % 66 duyarlılık göstermiştir. Ga-68 PSMA PET/MRG, mp MRG'ye göre klinik olarak anlamlı duyarlılık gösterirken, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesine göre daha yüksek

duyarlılığa sahip olmasına rağmen bu klinik olarak anlamlı görülmemiştir. Ga-68 PSMA PET/MRG' nin mp MRG' de PI-RADS 4 ve 5 lezyonlara sahip hastalardaki tümörü saptama başarısı da yine Ga-68 PSMA PET/BT' ye göre daha yüksek bulunmuştur(73).

GA-68 PSMA PET/MRG tekniğinin prostat bezinde artmış PSMA tutulumunun göstergesi olan Standardized Uptake Value (SUVmaks) değeri ile ilgili yapılan analizlerde; SUVmaks değerinin 6.9 ve üzerinde olduğu hastaların hepsinde gleason skoru 7 ve üzeri adenokanser saptanmıştır(74).

Ga-68 PSMA PET/MRG, hastaların klinik evrelerini değiştirebilmesi nedeniyle oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bazı hasta gruplarında klinik evrenin yükselmesine sebep olduğu için tedavi prensiplerinin değişmesine, hasta için uygun olan tedavi rejiminin doğru seçimine de olanak sağlamaktadır(75).

2.2.6. Lokalize prostat kanserinde tedavi alternatifleri

2.2.6.1. Radikal prostatektomi

Radikal prostatektomi prostat kanseri için uygulanan ilk tedavi yöntemidir ve yaklaşık 100 yıldır yapılmaktadır. Lokalize prostat kanserinde, 10 yıldan daha uzun yaşam beklentisi olan hastalarda altın standart tedavi yaklaşımı radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomi prostatın kapsülü ile birlikte ve seminal vezikülün de çıkarılması işlemidir(76,77).

Teknik olarak zor bir ameliyat olması, erken evre hastalığın tanınması ve daha basit tedavilerin araştırılmasına neden olmuştur. Alternatif tedavi rejimleriyle karşılaştırıldığında radikal prostatektomi halen prostat kanseri tedavisinde altın

standart olma özelliğini korumaktadır. Radikal prostatektominin en önemli avantajı çevre dokularda minimal hasar ile kür sağlayabilmesidir. Ek olarak prostatektomi materyalinin patolojik olarak incelenmesiyle tümör evrelemesi daha doğru bir şekilde yapılabilir. Dezavantaj olarak ise hospitalizasyon gerektirmesi ve iyileşme için belirli bir zamana ihtiyaç duyulması sayılabilir. Hastaların bir kısmında ise erektil disfonksiyon ve idrar kaçırmaya sebep olmasıdır(76,77).

Radikal prostatektomi cerrahi deneyime bağlı olarak; perineal, retropubik, laparoskopik ve robotik yaklaşımlarla yapılabilir. Perineal yaklaşımda kan kaybı azlığı ve operasyon süresinin kısalığı avantaj olarak görülse de rektal yaralanmalara bağlı olarak fekal inkontinans perineal radikal prostatektomide daha sık görülmektedir(76,77).

Retropubik radikal prostatektomi, cerrahi anatomiye hakimiyetin yüksekliği, pelvik lenfadenektomiye izin vermesi, pozitif cerrahi sınır riskinin düşüklüğü ve sinir koruyucu prosedürlerin uygulanabilmesi özellikleriyle bugün en sık tercih edilen yöntem olma özelliğini korumaktadır(77).

Laparoskopik yaklaşım radikal prostatektomi cerrahi prosedürleri arasında en zor olanıdır. Açık cerrahiye oranla, kanama ve ağrı gibi komplikasyonların daha az görüldüğü öne sürülmektedir. Transperitoneal ve ekstraperitoneal yaklaşımlarla yapılabilir. Transperitoneal yaklaşım, ekstraperitoneal yaklaşıma göre intestinal ve vasküler yapılara zarar verme olasılığını arttırmaktadır(78).

Robotik radikal prostatektomi ise özellikle sütür atma ve vezikoüretal anastomoz sırasındaki teknik kolaylıkları nedeniyle son yıllarda popüleritesi giderek artan yaklaşımdır. Robotik cerrahideki üç boyut algısı, laparoskopik tekniğe göre önemli bir

avantajdır. Robotik ve açık radikal prostatektominin karşılaştırıldığı son çalışmalarda onkolojik sonuçlar arasında fark görülmemiştir(78).

2.2.6.2. Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU)

HIFU, radyasyon veya cerrahi eksizyon olmadan tümör hücresi nekrozu elde etmek için hassas olarak verilen ultrason enerjisi kullanan minimal invaziv bir yaklaşımdır. Lokalize Prostat kanseri tedavisinde 1993 yılından bu yana kullanılmaktadır(79).

HIFU' nun etki mekanizması; bir transdüserden salınan yüksek yoğunluklu ultrason dalgalarının prostat içinde küçük bir alana odaklanması şeklindedir. Bu odaklama, iç bükey bir prob yardımıyla çıkış noktasından 3-4 cm uzakta 3x3x11 mm boyutunda bir alanda etkili olacak şekilde yapılır. Bu durum, birkaç saniye içinde ani hipertermi (85-100 C) sonucu protein denatürasyonu oluşturur. Yineleyen atışlarla tüm prostatta nekroz oluşturulur(80). Bu işlem sırasında herhangi bir iğne batırmaya ihtiyaç duyulmaması, HIFU' yu lokalize prostat kanseri tedavisinde en çekici tedavi rejimi haline getirmektedir. Avrupa üroloji klavuzları lokalize düşük dereceli prostat kanseri tedavisinde HIFU' yu önermektedir(81).

HIFU işlemi sonrasında en önemli sorun var olan tümör hücrelerinin tamamının yok edilip edilemediğinin anlaşılamamasıdır. Günümüzde bunu tam olarak anlayabilmek mümkün değildir. Hastaların rezidü tümör varlığının teyidi için artan sıklıkla mp MRG kullanılmaktadır. Ancak MR görüntüleri ile transrektal ultrason biyopsi verilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda saptanan nekroz yoğunluğu ile rezidü tümör varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu hastalara HIFU işlemi sonrasında biyopsi gereksiniminin ortadan kalkmadığı belirtilmiştir(82).

HIFU, morbiditesinin düşük olması, tedavinin yinelenebilir olması, radyasyona maruz kalınmaması ve öğrenme süresinin kısa olması gibi avantajlara sahiptir. Son yıllarda, transrektal ultrasona ek olarak mp MRG' nin prostat kanserindeki artan kullanımı, gelecekte prostat kanseri tedavisinde non invaziv bir yöntem olarak HIFU tedavisini daha cazip bir yöntem haline dönüştürebilme potansiyeli taşımaktadır(82).

2.2.6.3. Eksternal radyoterapi

Eksternal radyoterapi, prostat kanserinin tedavisinde küratif, postoperatif, kurtarma veya palyatif amaçlarla kullanılabilmesi yönünden oldukça önemli bir tedavi alternatifidir. Lokalize prostat kanseri tanılı hastalar için radikal prostatektomi, yüksek doz RT veya brakiterapi uygulamaları arasında sağkalım sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır(83).

Günümüzde özellikle lokalize prostat kanseri için en az 75.6 Gy dozlarda uygulanacak yoğunluk ayarlı RT hastalık kontrolü için, kabul edilebilir yan etki profili ile güvenle kullanılmaktadır. Radyoterapiye bağlı yan etkiler prostat bezine komşu rektum, mesane, femur başı, ince bağırsak gibi organların radyasyona maruz kalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Hastalarda akut dönemde ortaya çıkan; rektal etkilenmeye bağlı tenesmus, diyare gibi yan etkiler ve mesanenin etkilenmesine bağlı sık idrara çıkma, nokturi, sıkışma, dizüri gibi yan etkiler çoğu zaman hastaların tedaviyi tamamlamalarına engel olacak seviyelere ulaşmamaktadır. Geç dönemde radyoterapiye bağlı hematüri, üretra darlığı ve mesane boynu kontraktürü gibi sebeplerle hastalara cerrahi tedaviler gerekebilmektedir. Ayrıca hastalarda geç dönemde erektil disfonksiyon, proktit, rektal kanama, kronik diyare gibi yan etkiler de görülebilmektedir(84).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hastaların seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı kliniğimizde 2017-2020 yılları arasında prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılmış 354 hasta taranmış ve çalışma kriterlerimize uyan toplam 64 hastanın prostat biyopsisi öncesi laboratuvar verileri, radikal prostatektomi öncesi mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG verileri ile postoperatif patoloji spesmenlerine ait veriler retrospektif olarak değerlendirmek üzere toplanmıştır.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Prostatın parmakla rektal muayenesinde bulgusu olan ve/veya sadece PSA yüksekliği sebebiyle başvurmuş olan prostat biyopsi yapılma kararı öncesi mp MRG yapılmış ve biyopsi ile klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı almış, preoperatif primer evrelendirmesinde kemik sintigrafisine ek olarak Ga-68 PSMA PET/MRG kullanılmış olan ve yaşları 40-75 arasındaki olan 64 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Radikal prostatektomi öncesinde prostat kanserine yönelik neoadjuvan tedavi almış, görüntülemeleri başka bir merkezde yapılmış hastalar, 40 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olan ve bilinen başka bir malignite öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.2. İncelenen Laboratuvar parametreleri

Çalışmaya dahil edilen 64 hastanın; prostat biyopsisi öncesi total PSA, serbest PSA, serbest PSA/total PSA oranı, PSA dansitesi değerleri arşiv taramalarıyla hastaların dosyalarından elde edildi. Her olgu bazında PSA dansitesi (PSA/prostat volümü) ng/ml/ml cinsinden hesaplandı. Her olgunun serbest PSA/total PSA oranı hesaplandı.

3.3. Radyolojik değerlendirme

PI-RADS kılavuzlarına uygun olacak şekilde aksiyel, koronal ve sagittal planda T2 ağırlıklı sekansları takiben aksiyel plan difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı prostat görüntülemeleri yapılmış olan tetkikler değerlendirildi. PI-RADS v2 kılavuzlarına uygun şekilde mp MRG' deki PI-RADS 3 ve üzeri lezyonlar tecrübeli bir radyoloji uzmanı tarafından belirlendi ve tüm hastalara ait tüm lezyonlar 3 mm lik T2 ağırlıklı transvers kesit görüntüleri üzerinde çizildi.

İndeks lezyon olarak (a) PI-RADS değerlendirme kategorisi en yüksek lezyon, (b) lezyon sayısı birden fazlaysa ekstrakapsüler uzanım gösteren lezyon, (c) ekstrakapsüler uzanım gösteren lezyon yoksa boyutu en büyük olan lezyon/lezyonlar kabul edildi.

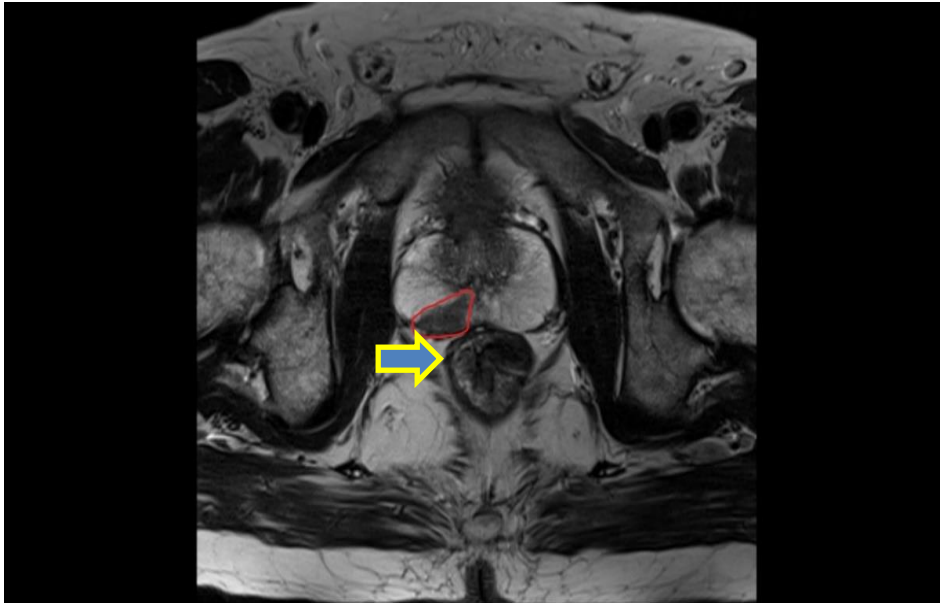
Olguların prostat hacimleri PI-RADS v2 kılavuzlarına uygun şekilde mp MRG tecrübesi olan radyoloji uzmanı tarafından üç boyut esas alınarak hesaplandı. Olgulardaki lezyon boyutları ve hacimleri tecrübeli radyolog tarafından hesaplandı ve yeniden rapor edildi.

3.3.1. Mp MRG tekniği

Çalışmaya dahil edilen hastaların mp MRG leri, hastanemizde standart olarak yapılmakta olan şekliyle; 3T gücünde MR cihazında (Siemens Magnetom Verio, Erlangen, Almanya), pelvik koil ile multiplanar T2A, aksiyel DAG ($b=1400 \text{ sn/mm}^2$), aksiyel dinamik kontrastlı inceleme ve post-kontrast T1A görüntüler aortik bifurkasyon düzeyinden itibaren elde olunmuştur.

DKG’de ise düşük molekül ağırlıklı gadolinyum içeren kontrast maddenin (0,1-0,2 mmol/kg konsantrasyonda ve 2-4 ml/sn’lik bir enjeksiyon hızı ile) intravenoz yoldan verilmesi öncesi, verilmesi sırasında ve sonrasında 10-12 sn’de bir 3 mm kesit kalınlığında aksiyel kesitler tüm prostat dahil edilecek şekilde 270-300 saniye süre boyunca hızlı gradient eko T1A [3 boyutlu VIBE (Volumetric Interpolated Breath Hold Examination)] sekanslar elde edilmek suretiyle çekim yapılmıştır.

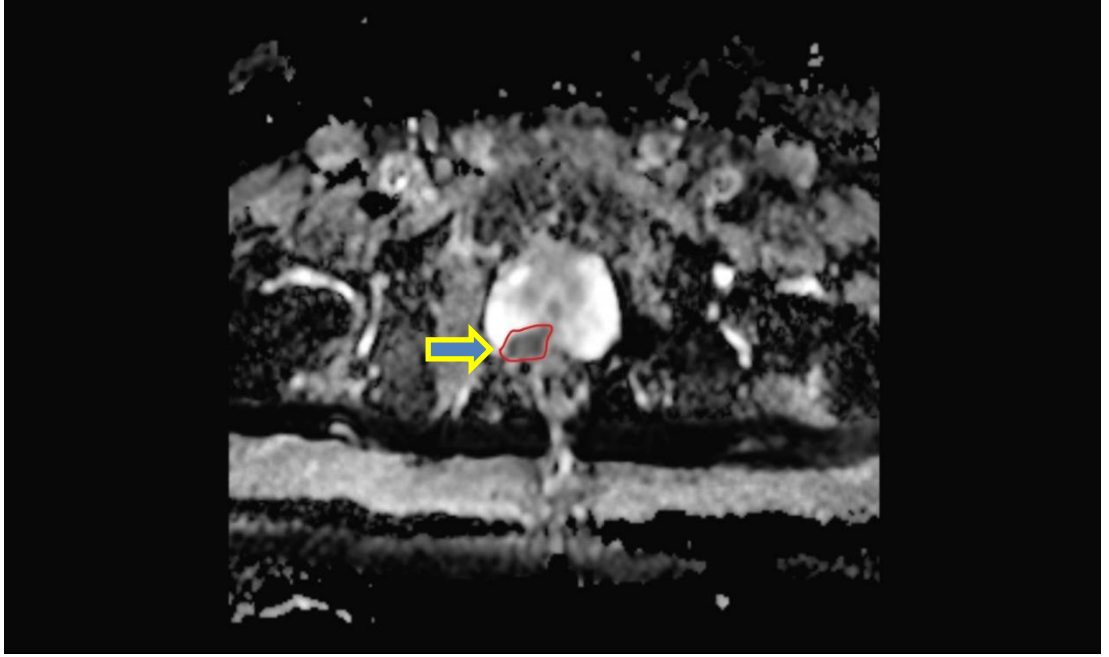
Şekil 10. Olgu 1’ in T2 aksiyel kesit mp MRG’ si



(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD arşivi)

Çalışmamıza alınan tüm hastaların mp MRG’ deki indeks tümörün görüldüğü kesitlerde işaretlenmiştir. Kırmızı işaretli ve okla gösterilen alan Olgu 1‘ in mp MRG de T2 ağırlıklı kesitteki, sağ periferik zondaki PI-RADS 5 lezyonu göstermektedir(Şekil 10).

Şekil 11. Olgu 1‘ in Difüzyon ağırlıklı mp MRG’ si

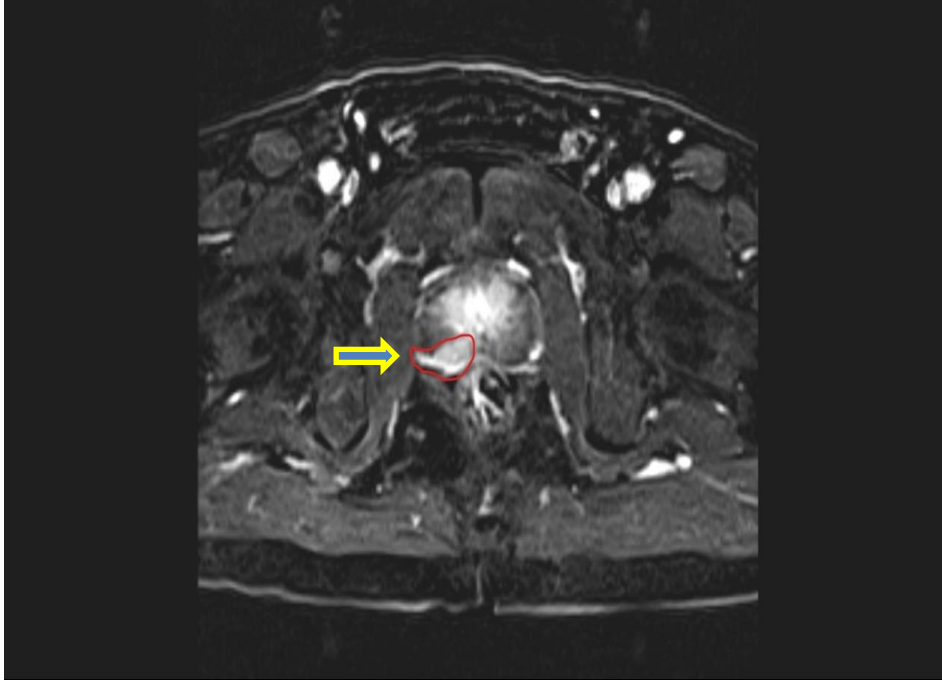


(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD arşivi)

Çalışmamıza alınan hastaların lezyonları PI-RADS v2 kılavuzlarına göre belirlenirken difüzyon ağırlıklı mp MRG’ den faydalanılarak belirlenmiştir. Kırmızı işaretli ve okla gösterilen alan Olgu 1‘ in DAG’ deki sağ periferik zonda izlenen difüzyon kısıtlılığını göstermektedir(Şekil 11).

Çalışmamızda hastaların lezyonlarının belirlenmesi aşamasında yine PI-RADS kılavuzluğunda, DKG’ den de faydalanılmıştır. Kırmızı işaretli ve okla gösterilen alan olgu 1‘ in DKG’ deki, sağ periferik zonda saptanmış lezyonunda artmış patolojik kontrast tutulumunu göstermektedir(Şekil 12).

Şekil 12. Olgu 1‘ in dinamik kontrastlı mp MRG‘ si



(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD arşivi)

3.4. Nükleer Tıp değerlendirmesi

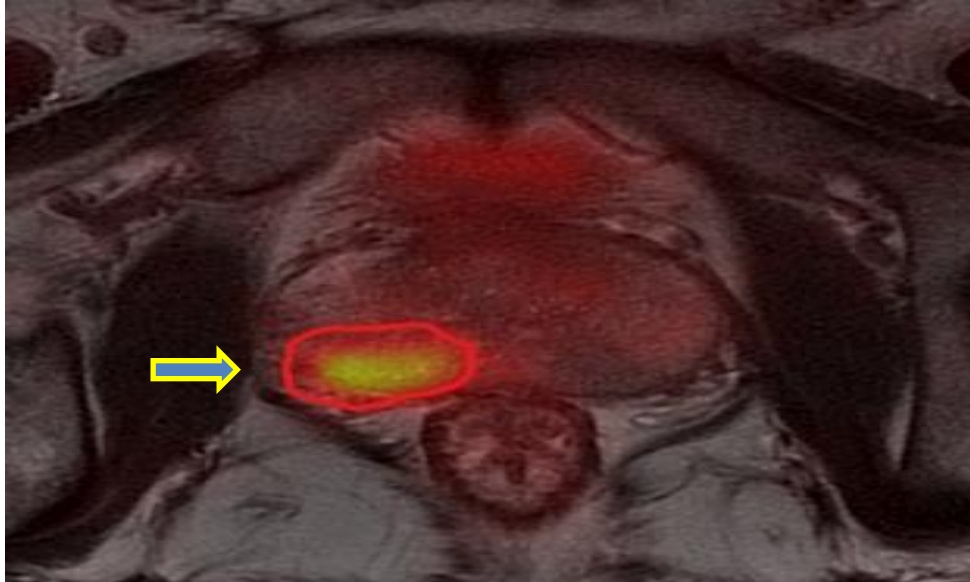
Çalışmadaki olguların daha önceden primer evrelendirme amacıyla çekilmiş olan kemik sintigrafisine ilave olarak çekilmiş Ga-68 PSMA PET/BT ve Hybrid Ga-68 PSMA PET/MRG leri, tecrübeli iki nükleer tıp uzmanı tarafından retrospektif olarak incelendi. İntraprostatik radyoaktif izotop tutulumuna göre indeks lezyonların lokalizasyonları ve boyutları belirlendi. Aynı zamanda PSMA molekülünü tutan lezyona sahip hastaların SUVmaks değerleri belirlendi.

3.4.1. Ga-68 PSMA PET/MRG tekniği

Ga-68 PSMA PET/MRG, öncesinde hastalardan ek bir hazırlığa gerek kalmadan supin pozisyonundaki hastalara yaklaşık 5 mCi (185 MBq) Ga-68 PSMA intravenöz yoldan enjekte edilmesinden yaklaşık 50 dakika sonra hastalara verteksten ayak ucuna kadar tüm vücut ve prostat bezine yönelik simultane PET/MR görüntülemeleri yapılan bu incelemede; PET/MR görüntülemeleri için entegre, 3 Tesla manyetik alan gücüne sahip, time-of-flight (TOF) özelliği bulunan PET/MR kamerası (GE Signa PET/MRG, GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin, USA) kullanılmıştır. Her hasta için anatomik olarak verteksten ayak parmak ucuna kadar olan vücut toplamda dokuz ayrı yatak olarak belirlenmiştir. Prostat bezine yönelik görüntüleme tek yatak pozisyonunda alındı. 16 saniyelik ilk görüntünün ardından MR görüntülerine dayalı atenüasyon düzeltimi haritaları ve anatomik registrasyon için 18 saniyelik aksiyel two-point Dixon 3 boyutlu T1 ağırlıklı gradient echo MR sekanslı görüntüler elde edilmiştir. Devamında sagittal (2 dakika 29 saniye), aksiyel (3 dakika 29 saniye) ve koronal (3 dakika 27 saniye) yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı görüntüler alınmıştır. Ayrıca prostat bezine yönelik b=50-400-800 saniye/milimetre kare ve b=50-1400-1800 saniye/milimetre kare için sırasıyla 5 dakika 5 saniye ve 4 dakika 5 saniyelik aksiyel diffüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) elde edilmiştir. MR sekanslarının görüntülenme süresinde eş zamanlı olarak PET emisyon verileri alınmıştır. Prostat bezine yönelik yüksek çözünürlüklü görüntüleme yaklaşık 20 dakika sürmüştür. Daha sonra tüm vücuda yönelik görüntülemeler dokuz yatak pozisyonunda yapılmıştır. 1 dakikalık ilk localizer görüntünün ardından MR görüntülerine dayalı atenüasyon düzeltimi haritaları ve anatomik registrasyon için her yatak pozisyonunda 18 saniyelik aksiyel two-point Dixon 3 boyutlu T1 ağırlıklı gradient echo MR sekanslı görüntüler elde

edilmiştir. Her bir yatak pozisyonu için 20 saniyelik aksiyel T1 ağırlıklı görüntüler alındı. İlk beş yatak pozisyonu için her bir yatak pozisyonunda 1 dakika 34 saniyelik aksiyel diffüzyon ağırlıklı görüntüler alınmıştır. Ayrıca 1., 3. ve 5. yatak pozisyonları için 33 saniyelik koronal T2 ağırlıklı görüntülemeler yapılmıştır. Tüm vücut görüntülemeleri yaklaşık 22 dakika sürmüş ve MR sekanslarının görüntülenmesi boyunca eş zamanlı PET emisyon verileri elde edilmiştir. Dixon MR sekansları ve PET akvizisyonları, optimal temporal ve uzaysal örtüşmenin sağlanabilmesi için aynı yatak pozisyonunda ve aynı zamanda olacak şekilde elde edilmiştir. Atenüasyon düzeltimi için MR görüntüleri farklı doku tiplerine segmente edilmiştir. PET görüntülerinin rekonstrüksiyonu OSEM (ordered subset expectation maximization) protokolü kullanılarak (2 iterasyon ve 28 subset) yapıldı. Ayrıca TOF rekonstrüksiyonlu görüntüler elde edilmiştir.

Şekil 13. Olgu 1' in aksiyel kesit Ga-68 PSMA PET/MRG' si

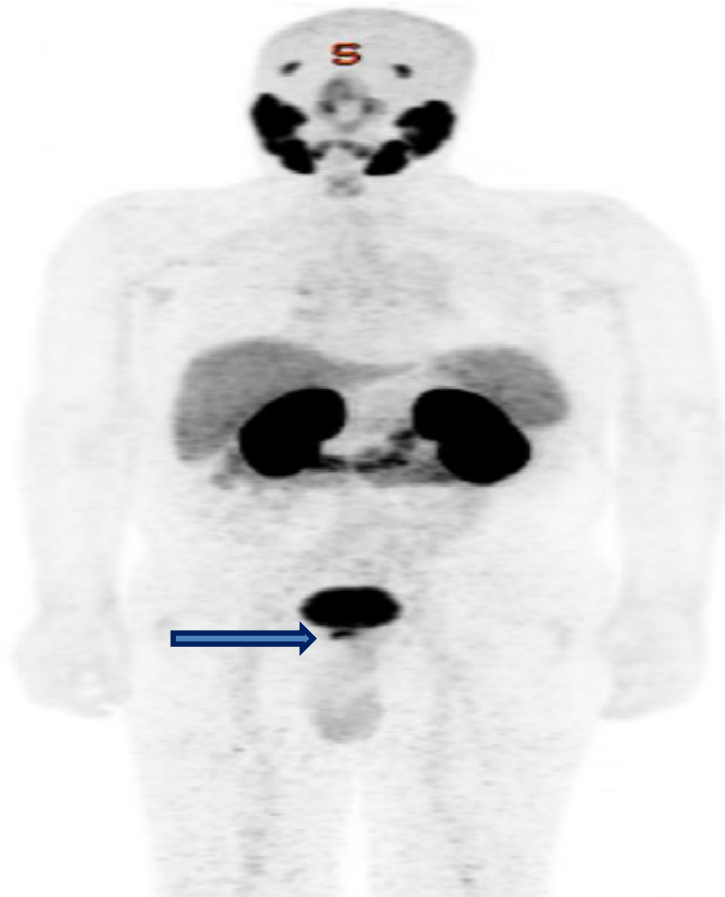


(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD arşivi)

Çalışmamıza alınan hastalara preoperatif çekilmiş olan Ga-68 PSMA PET/MRG' lerde artmış PSMA tutulumuna sahip olan hastaların lezyonları belirlenmiştir. Kırmızı işaretli ve okla gösterilen alan Olgu 1'in Ga-68 PSMA PET/MRG' de saptanan sağ periferik zondaki artmış PSMA tutulumunu göstermektedir(Şekil 13).

Olgularımızın tamamının ameliyat öncesi metastaz taraması için yapılmış tüm vücut PET/MRG'leri de değerlendirilmiştir. Olgu 1' in tüm vücut PET/MRG' sinde fizyolojik Ga-68 PSMA tutulumu olan organları ve okla işaretli alanda artmış patolojik intraprostatik PSMA tutulumunu görmekteyiz(Şekil 14)

Şekil 14. Olgu 1' in tüm vücut Ga-68 PSMA PET/MRG' si



(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD arşivi)

3.5. Patolojik değerlendirme

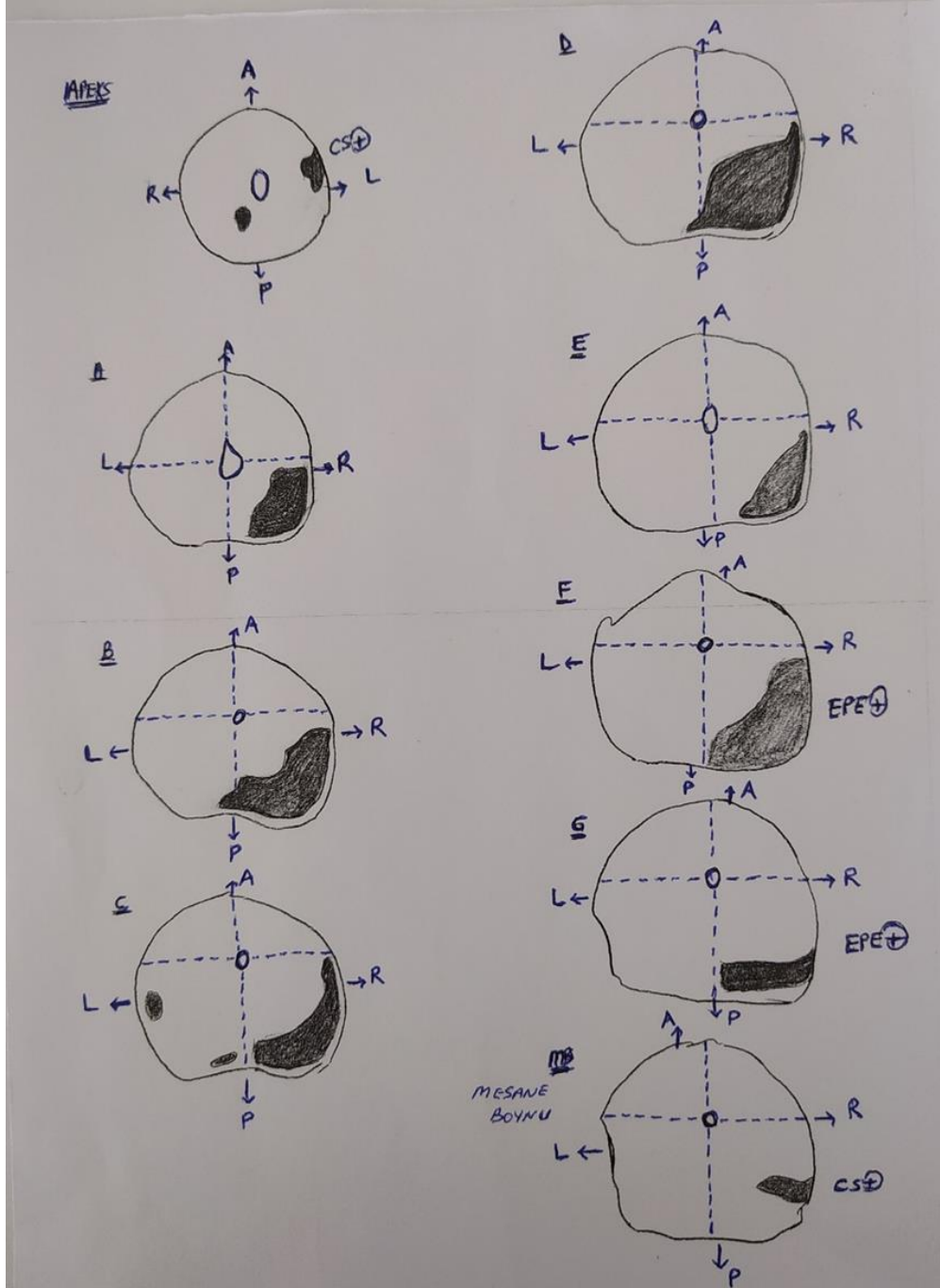
Çalışmaya dahil edilen 64 olgunun radikal prostatektomi sonrası patoloji spesmenleri, tecrübeli üropatoloji uzmanı tarafından retrospektif olarak incelendi. Hastanemizde radikal prostatektomi yapılan tüm hastalarımıza uygulanan prosedürle aynı olarak; radikal prostatektomi spesmenleri apeks ve mesane boynu cerrahi sınırları örneklendikten ve prostatın cerrahi sınırları boyandıktan sonra mesane boynundan apekse kadar 3 mm kalınlığında kesilerek dilimlere ayrıldı. Dilimler, tümör haritası çıkarılmak üzere A4 kağıtlar üzerine yerleştirildi ve sınırları kurşun kalemle çizildi(şekil 15). Sağ, sol, anterior ve posterior oryantasyonu belirlendikten sonra saat yönünün tersinde 1’ den başlanarak işaretlendi. Tüm lambo kesit (whole mount sectioning) yapılamadığından tüm transvers kesitler anterior/posterior ve sağ/sol ayırımı gözetilerek doku kasetlerine sığacak şekilde 4 ya da daha fazla parçaya ayrılarak kasetlendi(Şekil 16) ve parafin doku takibi sonrası H&E boyalı kesitleri hazırlandı(Şekil 17).

Doku kesitleri mikroskopik olarak incelendikten sonra, lamalar üzerinde tümöral alanların etrafı çizilerek haritalama yapıldı. İşaretlemesi yapılan lamalar, makroskopik örnekleme sırasında A4 kâğıt üzerine, çizilen prostat dilimlerindeki yerlerine uygun olarak yerleştirildi ve lamlarda belirlenen tümör alanları A4 kâğıt üzerine aktararak prostat parankimindeki tümör haritası çıkarıldı(Şekil 15).

Kadranlardaki tüm tümöral alanlar ve indeks tümör/tümörler için ve en yüksek Gleason skorlaması ISUP 2014’e göre yapıldı. Grade grupları belirlendi. Her tümör için prostat dışı yayılımı (ekstraprostatik), cerrahi sınır ve lokal infiltrasyonu durumu (seminal vezikül ve mesane boynu), varsa cerrahi sınırdaki tümör derecesi, pozitif olan

cerrahi sınır uzunluğu, tümör çapı ve yaklaşık tümör hacmi belirlenerek patolojik tümör evresi ile birlikte rapor edildi.

Şekil 15. Olgu 1' in indeks tümörünün işaretlendiği tüm gland tümör haritası



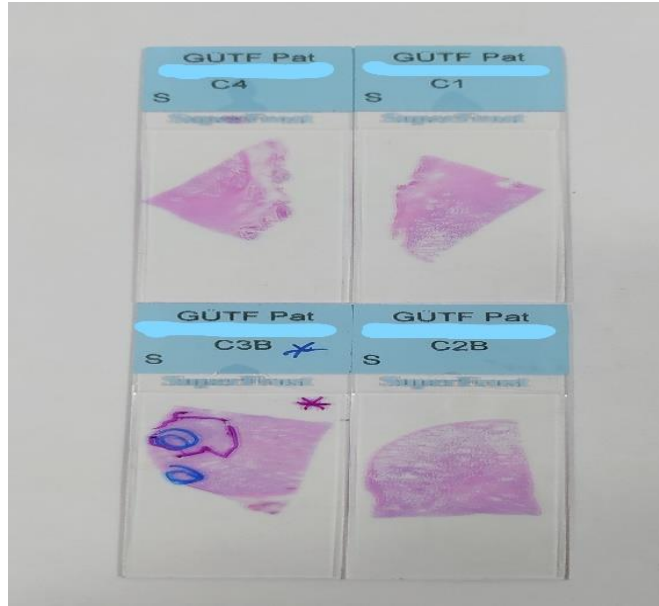
(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD arşivi)

Şekil 16. Olgu 1‘ in patoloji spesmeninin parafin blok bütün görünümü



(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD arşivi)

Şekil 17. Olgu 1‘in patoloji spesmeninin lama çıkartılmış ve boyanmış görünümü



(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD arşivi)

3.6.İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılımı görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) yöntemlerle değerlendirildi. Tanımlayıcı bulgulardaki kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Alt ve üst sınırları çerçevesinde sürekli değişkenlerin; normal dağılım verileri için ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve normal dağılıma sahip olmayan verileri için ortanca değerleri kullanılarak kategorizasyon yapıldı.

Mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG' nin duyarlılıklarını incelediğimiz sürekli değişkenler arasındaki korelasyonlarda non-parametrik veriler için Spearman (rs) korelasyonu kullanıldı. Bağımlı gruplardaki kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için Mc Nemar testi kullanıldı. Multiparametrik MRG ile Ga-68 PSMA PET/MRG arasındaki uyumu tanımlamak için ayrıca Cohen Kappa testi uygulandı ve kappa katsayısı belirlendi.

Klinik parametrelerin kesme değerleri, ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlendi. Görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluğu, eğrinin altındaki alan (EAA) kullanılarak değerlendirildi. Mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG 'nin duyarlılık ve özgüllük farklılıkları ve % 95 güven aralığı (% 95 CI) ROC analizi ile hesaplandı. Analizlerde % 5 anlamlılık düzeyi kullanıldı. Tüm analizler SPSS yazılımı, sürüm 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki olguların yaşları ortalama değeri 63.1 ± 6.3 standart sapma idi. Olgularımızın 33 tanesi 63 yaş altında, 31 tanesi ise 63 yaş ve üzerinde idi(Tablo 7).

Olguların PSA ortanca değeri 7.6 ng/ml (2.1-32.9) olarak izlendi(Tablo 7). Hastaların PSA değerlerinin dağılımına baktığımızda PSA değeri 4 ng/ml' nin altında olan 6 hasta, PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan 37 hasta ve PSA değeri 10 ng/ml' nin üstünde olan 21 hasta mevcuttu.

Olguların ortanca prostat hacmi 40.5 (21-137) ml idi. Olgularımızın PSAD ortanca değeri ise 0.176 (0.025-0.900) ng/ml/ml olarak görüldü(Tablo 7).

Mp MRG' de görülen lezyon boyutlarının ortanca değeri 14 (5-35) mm idi. Yine mp MRG lerde saptanan lezyonların hacim ortanca değeri 1.6 (0.44-10.4) ml olarak görüldü(Tablo 7).

Mp MRG sonuçlarına göre 10 olguda lezyon saptanmazken, lezyon saptanan 3 (%5.4) hastada PI-RADS 2, 6 (%10.7) hastada PIRADS 3, 22 (% 39.3) hastada PI-RADS 4 ve 25 (% 44.6) hastada PI-RADS 5 lezyon saptandı(Tablo 7).

Olgularımızın Ga-68 PSMA PET/MRG' lerdeki intraprostatik SUVmaks ortanca değeri 7.1(2.7-78) olarak görüldü(Tablo 7).

Olguların 33' üne (%51.6) retropubik radikal prostatektomi uygulanırken, 31' ine (% 48.4) robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi yapıldı(Tablo 7).

Tablo 7. Olguların demografik ve klinik verileri

Parametreler	Değerler
Yaş (ortalama $\pm$ standart sapma)	63.1 $\pm$ 6.3
Total PSA (ng/ml) [ortanca]	7.6 (2.1 – 32.9)
Prostat hacmi (ml) [ortanca]	40.5 (21-137)
PSA dansitesi (ng/ml/ml) [ortanca]	0.176 (0.025 - 0.900)
Lezyon uzunluğu (mm) [ortanca]	14 (5 – 35)
Lezyon hacmi (ml) [ortanca]	1.6 (0.44 – 10.4)
PIRADS skoru n (%)	
2	3 (5.4)
3	6 (10.7)
4	22 (39.3)
5	25 (44.6)
Ga-68 PSMA PET/MR SUVmaks [ortanca]	7.1 (2.7 – 78)
Operasyon tipi n(%)	
Retropubik radikal prostatektomi	33 (51.6)
Robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi	31 (48.4)

Hastaların patolojik verilerine baktığımızda; 64 hastanın ameliyat öncesi biyopsilerinin 1’ inde (%1.6) ISUP 1, 33’ ünde (%51.6) ISUP 2, 9’ unda (%14.1) ISUP 3, 12’ sinde (%28.8) ISUP 4 ve 9’ unda (%14.1) ISUP 5 hastalık görüldü(Tablo 8).

Tablo 8. Olguların patolojik verileri

TRUS / MR-TRUS biyopsi patoloji gradeleri	[n (%)]
ISUP 1	1 (1.6)
ISUP 2	33 (51.6)
ISUP 3	9 (14.1)
ISUP 4	12 (28.8)
ISUP 5	9 (14.1)
Radikal prostatektomi patolojileri gradeleri	[n (%)]
ISUP 1	9 (14.1)
ISUP 2	28 (43.8)
ISUP 3	10 (15.6)
ISUP 4	5 (7.8)
ISUP 5	12 (18.8)
Patolojik Grade lerdeki değişiklikler	[n (%)]
Düşük grade	20 (31.3)
Aynı	34 (53.1)
Yüksek grade	10 (15.6)
Patolojik tümör evresi	[n (%)]
pT2	31 (48.4)
pT3a	21 (32.8)
pT3b	12 (18.8)
Patoloji spesmenindeki prostat volümü (ml) [ortanca]	47.5 (20-120)
Patoloji spesmenindeki tümör volümü (ml) [ortanca]	3 (0.1-22)

Hastaların radikal prostatektomi sonrasındaki patolojik grade lerine baktığımızda; 64 hastanın 9’ unda (%14.1) ISUP 1, 28’ inde (%43.8) ISUP 2, 10’ unda (% 15.6) ISUP 3, 5’ inde (%7.8) ISUP 4 ve 12’ sinde (%18.8) ISUP 5 hastalık görüldü(Tablo 8).

Olguların biyopsi patolojileriyle radikal prosatatektomi patolojileri incelendiğinde; 20 (%31.3) tanesinde patolojik düşük grade saptanırken, 34 (%53.1) tanesinde grade farkı görülmedi. 10 (%15.6) olguda ise patolojik yüksek grade gözlendi(Tablo 8).

Olguların klinik evreleme verilerine baktığımızda; parmakla rektal muayene ile hastaların 43 (%67.1) tanesinde T1cN0M0 hastalık, 7' (%10.9) sinde T2aN0M0 hastalık 8' (%12.5) inde T2cN0M0 hastalık ve 6' sında (%9.3) ise T3aN0M0 hastalık düşünüldü. Patolojik evreleme verilerine baktığımızda ise 64 olgunun 31 (%48.4) tanesinde T2 evre, 21 (%32.8) tanesinde T3a evre ve 12 (%18.8) tanesinde T3b evre görüldü(Tablo 8).

Patoloji spesmenlerinin incelenmesinde prostat hacimleri 20 ila 120 ml arasındaydı ve ortalama prostat hacmi 47.5 ml idi. Patolojik tümör volümlerinin ortalama değeri 3 ml (0.1-22) olarak görüldü(Tablo 8).

Patoloji spesmenleri kadran bazlı incelendiğinde 64 olguya ait 256 kadranın 97' sinde indeks tümör tespit edildi. Ga-68 PSMA PET/MRG bu lezyonların 59 kadrandaki indeks tümörü doğru gösterirken, 38 kadrandaki indeks tümörü belirleyemedi. Ayrıca Ga-68 PSMA PET/MRG' de saptanan 68 lezyonun 59' u patolojik indeks tümörü doğru tanımlarken 9 lezyon ise patolojik indeks tümör dışı lokalizasyonları işaret etmekteydi(Tablo 9)

Mp MRG; 97 patolojik indeks tümörün 54' ünü doğru gösterirken, 43 indeks tümörü belirleyemedi. Toplamda mp MRG' lerde saptanan 67 lezyonun ise 54'ü patolojik indeks tümörü tanımlarken, 13'ü lezyon patolojik indeks tümör dışındaki lokalizasyonları tanımlayan lezyonlardı(Tablo 9).

Kombine kullanım ise; 97 patolojik indeks tümörün 74'ünü doğru tanımlarken, 23 indeks tümörü belirleyemedi. Kombine kullanım görüntülemesinde saptanan 93 lezyonun; 74' ü patolojik indeks lezyonları tanımlarken, 19 lezyon ise patolojik indeks tümör dışı lokalizasyonları tanımlamaktaydı(Tablo 9).

Tablo 9. 256 Kadranda saptanan 97 patolojik indeks lezyon için görüntüleme tekniklerinin sayısal değerleri

		İNDEKS TÜMÖR		TOPLAM
		EVET	HAYIR	
Mp MRG	EVET	54	13	67
	HAYIR	43	146	189
Ga-68 PSMA PET/MRG	EVET	59	9	68
	HAYIR	38	150	188
KOMBİNE KULLANIM	EVET	74	19	93
	HAYIR	23	140	163
	TOPLAM	97	159	256

Operasyon öncesi yapılan mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG lerin, histopatolojik incelemelerce belirlenen intraprostatik indeks tümörü belirlemedeki başarısını araştıran çalışmamızda; Mp MRG için duyarlılık % 55.7, özgüllük % 91.8, pozitif prediktif değer(PPV) % 80.6 ve negatif prediktif değer(NPV) % 77.2 (Doğruluk değeri % 78.1) olarak görülürken; Ga-68 PSMA PET/MRG için duyarlılık % 60.8, özgüllük % 94.3, pozitif prediktif değer % 86.8 ve negatif prediktif değer % 79.8 (Doğruluk değeri % 81.6) tespit edildi. Her iki görüntüleme tekniği beraber kullanıldığında; duyarlılık % 76.3, özgüllük % 88.1, pozitif prediktif değer % 79.6 ve negatif prediktif değer % 85.9 (Doğruluk değeri % 83.5) olarak izlendi(Tablo 10).

Tablo 10. Mp MRG, Ga-68 PSMA PET/MRG ve kombine görüntülemelerin duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri

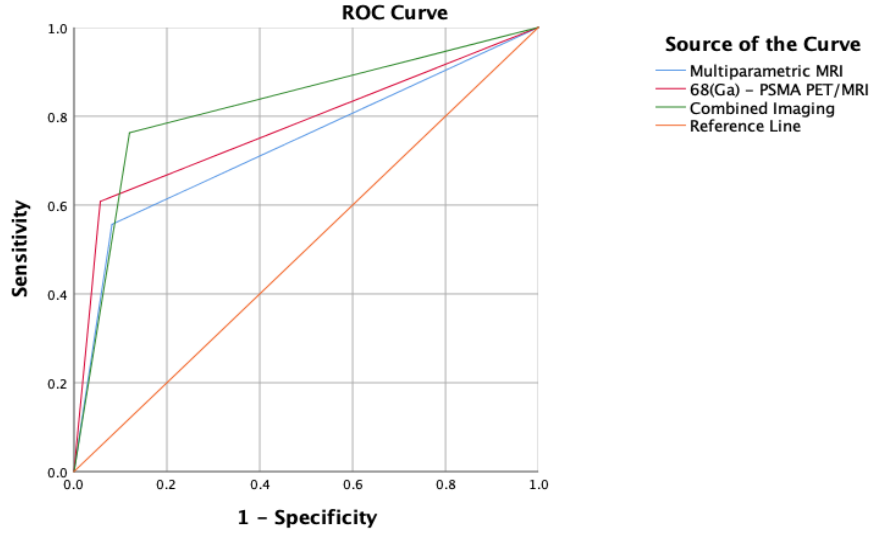
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Doğruluk (%)	p değeri
Multiparametrik MRG	55,7	91,8	80,6	77,2	78,1	0.464
Ga68 PSMA PET/MRG	60,8	94,3	86,8	79,8	81,6	
Kombine görüntüleme	76,3	88,1	79,6	85,9	83,5	<0.05

* PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

Ga-68 PSMA PET/MRG’ lerdeki duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri, mp MRG’ ye göre daha başarılıydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0.464$)(Tablo 10). Her iki görüntüleme tekniğinin beraber kullanımı; ayrı ayrı mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG görüntülemelerinin kullanımlarına oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulundu($p<0.05$)(Tablo 10).

Mp MRG, Ga-68 PSMA PET/MRG ve kombine kullanım tekniklerinin en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapıldı. Görüntüleme tekniklerinin duyarlılık değerleri eğri altında kalan alanlara göre değerlendirildi(Şekil 18).

Şekil 18. Görüntüleme tekniklerinin duyarlılık / özgüllük ROC eğrisi



Olgularımızın normal dağılım gösteren yaş değerlerini 63 yaşın altında olan olgular, 63 yaş ve üzerinde olan olgular olarak iki gruba ayırdığımızda; 63 yaş altında mp MRG' nin duyarlılığı %52.2, özgüllüğü % 86.7 iken 63 yaş ve üzeri grupta duyarlılık %59.9, özgüllük %85.4 olarak görüldü($p=0.31$)(Tablo 11). Ga-68 PSMA PET/MRG' nin; 63 yaş altı grupta duyarlılığı % 52.8, özgüllüğü %93.2 iken 63 yaş ve üzeri grupta duyarlılığı 65.8, özgüllüğü %94.5 olarak görüldü($p=0.32$)(Tablo 11). Kombine kullanımda ise; 63 yaş altı grupta duyarlılık %74.3, özgüllük %82.1 görülürken, 63 yaş ve üzeri grupta %77.1 duyarlılık, %91.3 özgüllük saptandı($p=0.36$)(Tablo 11).

Olgularımız incelendiğinde; 63 yaş ve üzerinde olan olgularda mp MRG, Ga-68 PSMA PET/MRG ve kombine kullanım tekniklerinde daha yüksek duyarlılık değerleriyle karşılaştık. Ancak bu üstünlük değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 11).

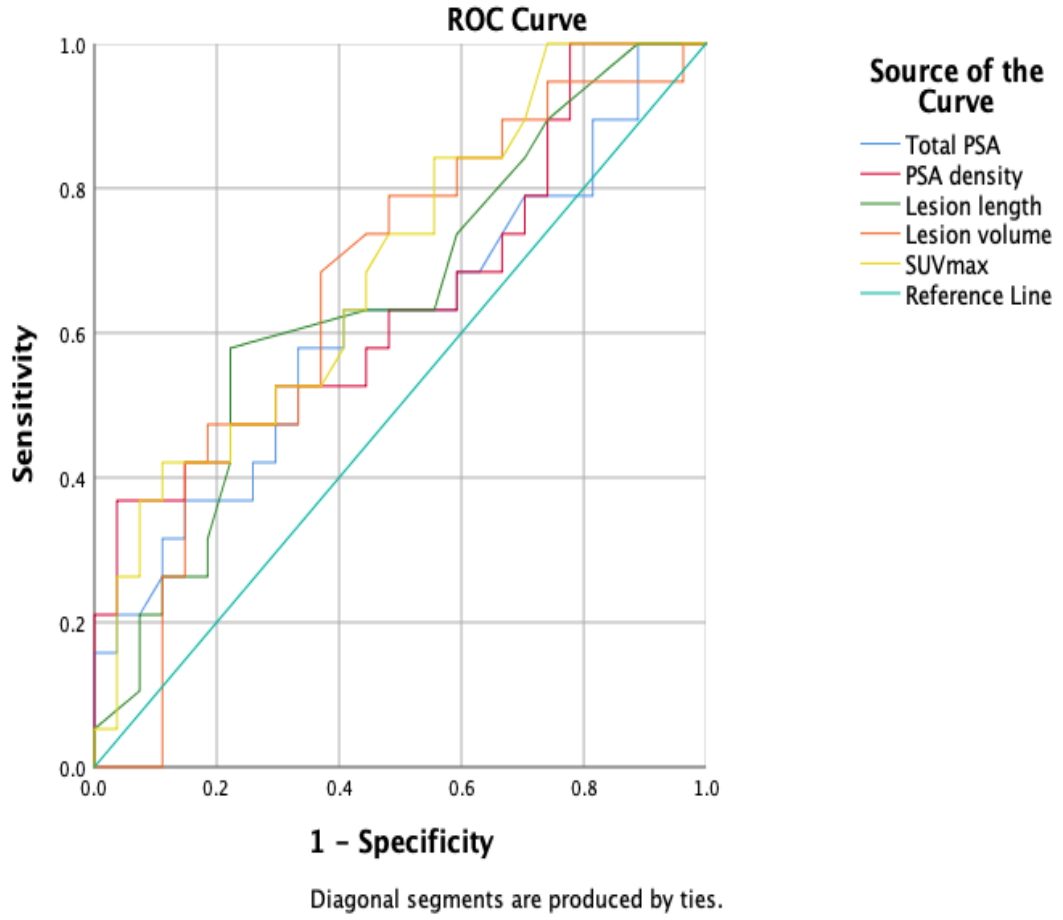
Tablo 11. Yaşa göre görüntüleme tekniklerinin duyarlılık/özgüllük değerleri

MP MRG					
		DUY	ÖZG	DOĞ	P Değeri
YAŞ	<63	52,2	86,7	0,68	0,31
				(0,55-0,81)	
	≥63	59,9	85,4	0,77	
				(0,68-0,86)	
GA-68 PSMA PET MRG					
		DUY	ÖZG	DOĞ	P Değeri
YAŞ	<63	52,8	93,2	0,72	0,32
				(0,63-0,85)	
	≥63	65,8	94,5	0,81	
				(0,71-0,88)	
KOMBİNE KULLANIM					
		DUY	ÖZG	DOĞ	P Değeri
YAŞ	<63	74,3	82,1	0,77	0,36
				(0,69-0,87)	
	≥63	77,1	91,3	0,84	
				(0,76-0,93)	
DUY:Duyarlılık, ÖZG: Özgüllük, DOĞ: Doğruluk					

Olguları tümör patolojilerine göre ISUP < 3 ve ISUP 3 ve üzeri olmak üzere iki ana gruba ayırarak optimal kesme total PSA değeri, PSAD değeri, lezyon boyutu değeri, lezyon hacmi değeri ve SUVmaks kesme değerleri belirlendi. PIRADS v2 skorlaması, kendi başına belirlenmiş kestirim değerlerine göre değerlendirdi(Şekil 19).

ROC analizimizde optimal duyarlılık ve özgüllük değerleri için; optimal PSA değerini 10ng/ml (AUC (CI 95 %) = 0.64 (0.50 - 0.78)), optimal PSAD değerini 0.015 ng/ml/ml (AUC (CI 95 %) = 0.67 (0.54 - 0.80)), optimal lezyon uzunluğu değerini 15mm (AUC (CI 95 %) = 0.70 (0.56 - 0.84)), optimal lezyon hacmi değerini 1.5 ml (AUC (CI 95 %) = 0.69 (0.55 – 0.83)) ve optimal SUVmaks kesme değeri 5 (AUC (CI 95 %) = 0.70 (0.57 – 0.83)) olarak belirlendi ve subgrup analizlerimiz bu kesme değerlere göre değerlendirildi(Şekil 19).

Şekil 19. Subgrup kriterlerinin duyarlılık / özgüllük ROC eğrisi



Subgrup analizlerimizde; mp MRG için total PSA değeri 10 ng/ml nin altındaki olgularda duyarlılık % 49.2, özgüllük % 90.7 iken, total PSA değeri 10 ng/ml ve üzeri olan olgularda duyarlılık % 68.8, özgüllük % 94.2 olarak görüldü(p=0.09). Ga-68 PSMA PET/MRG için ise PSA değeri 10 ng/dl nin altındaki olgularda duyarlılık %60, özgüllük % 96.3 iken; total PSA değeri 10 ng/ml ve üzeri olan olgularda duyarlılık % 62.5 ve özgüllük % 90.4 olarak görüldü(p=0.81). Kombine kullanımda ise total PSA değeri 10 ng/dl altında olan grupta sırasıyla duyarlılık ve özgüllük değerleri % 72.3 ve % 88.8 olarak izlenirken, total PSA değeri 10 ng/dl ve üzeri olan subgrupta ise

duyarlılık ve özgüllük değerleri % 84.4 ve % 86.5 olarak izlendi($p=0.41$). Subgruplar arasında saptanan oransal üstünlükler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(Tablo 12).

Mp MRG için PSAD değeri 0.015 den düşük olgularda duyarlılık % 51.2, özgüllük % 87.7 görülürken, PSAD değeri 0.015 ve daha yüksek olan olgularda sırasıyla duyarlılık ve özgüllük değerleri % 59.3 ve % 84.7 idi($p=0.28$). Ga-68 PSMA PET/MRG için ise; PSAD değeri 0.015 den düşük olgularda duyarlılık %53.5, özgüllük 93.8 olarak görüldü. PSAD değeri 0.015 ve üzeri olan olgularda ise bu duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla % 66.7 ve % 94.7 olarak görüldü($p=0.29$). Her iki görüntüleme tekniğinin hibrit kullanımında ise PSAD değeri 0.015 altında olan olgularda duyarlılık 74.4, özgüllük % 83.1 iken PSAD değeri 0.015 ve üzeri olan olgularda bu bu duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla % 77.8 ve % 91.5 olarak izlendi($p=0.32$). Subgruplar arasında saptanan oransal üstünlükler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(Tablo 12).

Mp MRG için yapılan özel subgrup analizlerimizde; PI-RADS skoru 3 ve altında olan olgularda duyarlılık % 34.5, özgüllük % 94.9 olarak görüldü. PI-RADS skoru 4 ve üzerinde olan hasta gruplarında duyarlılık % 64.7, özgüllük ise % 90.8 olarak izlendi($p=0.10$)(Tablo 12).

Lezyon uzunluğu 15 mm den küçük olgularda mp MRG' nin duyarlılığı % 54.5, özgüllüğü % 94.8 iken lezyon uzunluğu 15 mm ve daha büyük olan olgularda duyarlılık % 57.1, özgüllük ise % 87.1 idi($p=0.7$)(Tablo 12).

Lezyon hacminin 15 ml den küçük olduğu olgularda mp MRG duyarlılığı % 54.5, özgüllüğü % 92.5 iken, lezyonun 1.5 ml ve üzerinde hacme sahip olduğu olgularda mp MRG duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla % 56.6 ve % 91.1 olarak

izlendi($p=0.96$). Mp MRG' nin duyarlılık oranlarında lezyon uzunluğu ve lezyon hacmi gibi subgruplarda oransal üstünlükler mevcut olsa da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo 12).

Ga-68 PSMA PET/MRG için yapılan özel subgrup analizimizde kesme SUVmaks değerimize göre olguları SUVmaks değeri 5 in altında olan ve 5 ve üzeri olan grup olmak üzere iki grupta inceledik. Analizlerimiz sonucunda, SUVmaks değeri 5 in altında olan olgularda Ga-68 PSMA PET/MRG için duyarlılık % 47.2, özgüllük ise % 95 olarak görüldü. SUVmaks değeri 5 ve üzeri olan hastalarda ise Ga-68 PSMA PET/MRG nin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla % 68.9 ve % 93.9 olarak görüldü . Subgruplar arasındaki bu üstünlük farklı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0.14$)(Tablo 12).

Subgruplardaki incelemelerimizin sonuçlarına göre; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mp MRG' nin yüksek total PSA değeri, yüksek PSAD, yüksek PI-RADS skoru, artmış lezyon boyutu ve hacmi ile duyarlılığının yükselmiş olduğuyla karşılaştık. Ayrıca mp MRG için özgüllük değeri de artmış total PSA değeri ile yükselmekteydi. Ga-68 PSMA PET/MRG incelemesinde de; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek PSA değeri, yüksek PSAD değeri ve yüksek SUVmaks değeri gruplarında duyarlılığın daha yüksek olduğuyla karşılaştık. Ayrıca Ga-68 PSMA PET/MRG için özgüllük değeri de artmış PSAD değeri ile yükselmekteydi. Kombine görüntüleme tekniğinin kullanıldığında ise duyarlılık; istatistiksel anlamlı olmasa da yüksek PSA değeri ve yüksek PSAD değeri gruplarında daha yüksek görüldü. Kombine incelemelerde özgüllük; yine yüksek PSAD değeri grubunda daha yüksek olarak görüldü(Tablo 12).

Tablo 12. Subgrup kriterlerindeki mp MRG, Ga-68 PSMA PET/MRG ve kombine kullanımdaki duyarlılık ve özgüllük değerleri

	Multiparametrik MRG				Ga-68 PSMA PET/MRG				Kombine Görüntüleme			
	DUY (%)	ÖZG (%)	DOĞ (CI %95)	P	DUY (%)	ÖZG (%)	DOĞ (CI %95)	P	DUY (%)	ÖZG (%)	DOĞ (CI %95)	P
SUV max												
< 5					47,2	95	0,71 (0,59-0,82)	0,14				
≥ 5					68,9	93,9	0,81 (0,73-0,89)					
Total PSA (ng/ml)												
<10	49,2	90,7	0,69 (0,61-0,78)	0,09	60	96,3	0,78 (0,70-0,86)	0,81	72,3	88,8	0,80 (0,73-0,87)	0,41
≥10	68,8	94,2	0,81 (0,71-0,92)		62,5	90,4	0,76 (0,65-0,87)		84,4	86,5	0,85(0,76-0,94)	
PSAD (ng/ml/ml)												
<0,015	51,2	87,7	0,69 (0,58-0,80)	0,28	53,5	93,8	0,73 (0,63-0,84)	0,29	74,4	83,1	0,78 (0,69-0,88)	0,32
≥ 0,015	59,3	84,7	0,77 (0,68-0,85)		66,7	94,7	0,80 (0,72-0,88)		77,8	91,5	0,84 (0,77-0,92)	
PI-RADS skoru												
≤ 3	34,5	94,9	0,64 (0,50-0,70)	0,1								
≥ 4	64,7	90,8	0,77 (0,70-0,85)									
Lezyon volümü (ml)												
<1.5	54,5	92,5	0,73 (0,63-0,83)	0,96								
≥1.5	56,6	91,1	0,73 (0,64-0,83)									
Lezyon uzunluğu (mm)												
<15mm	54,5	94,8	0,74 (0,65-0,83)	0,7								
≥15mm	57,1	87,1	0,72 (0,61-0,82)									

*DUY: Duyarlılık, ÖZG: Özgüllük, DOĞ: Doğruluk

5. TARTIŞMA

Prostat kanserinde ilerlemiş yaşı önemli bir risk faktörü olduğu bilinmekle beraber, çalışmamızda ortaya çıkan ileri yaş grubundaki görüntüleme tekniklerinin yüksek duyarlılık değerleri de bu bilgiyi desteklemektedir. Çalışmamızda yaşları 48 ile 75 arasında değişen 64 hastanın ortalama yaş değeri 63.1 ± 6.3 standart sapma idi. Hastaları 63 yaş altında olan grup, 63 yaş ve üzeri olan grup şeklinde iki gruba ayırdığımızda; mp MRG, Ga-68 PSMA PET/MRG ve kombine kullanım tekniklerinin 63 yaş ve üstünde olan grupta daha yüksek duyarlılık gösterdiği ile karşılaştık. Ancak tüm risk faktörlerini birlikte değerlendirme yaklaşımı, görüntüleme tekniklerinin kullanılabilirliği açısından oldukça önemlidir.

Olgularımızdan en düşük PSA değerine sahip hastanın PSA değeri 2.1 ng/ml idi. PSA değeri 4 ng/dl nin altında olan 6 olgu mevcuttu. Çalışmamızda düşük PSA değerlerinde de klinik anlamlı kanserlerin görülebildiğiyle karşılaştık. Laboratuvar referans değeri olarak belirlenen 4.0 ng/ml PSA değeri, bu değerin altında da saptanan klinik anlamlı kanserlerin olması sebebiyle hastaların yönetimde PSA' nın yetersiz kalabildiğini ortaya koymaktadır. Bu yetersizlik yeni serum belirteçlerine olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

PSA değerinin 10 ng/ml altında, 10 ng/ml ve üzerinde olduğu hasta gruplarında yaptığımız incelemede mp MRG, Ga-68 PSMA PET/MRG ve kombine kullanımın duyarlılık değerlerinin; PSA değerinin 10 ng/ml ve üzerinde olduğu grupta daha yüksek duyarlılık değerleriyle karşılaştık ancak bu üstünlükler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Görüntüleme yöntemlerinin daha başarılı yönetebilmesi için yüksek

PSA değerinin de diğer risk faktörleri ile beraber değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki 64 hastayı ele aldığımızda PSAD değeri 0.10 dan küçük olan toplam 12 hasta (18%) mevcuttu. PSAD ortanca değeri ise 0.176 olarak görüldü. PSAD ile ilgili Nordström ve arkadaşların yapmış olduğu PSAD değerinin kesme değer olarak 0.10 ve 0.15 kabul edildiği iki ayrı grupta, gleason 7 ve üzeri tümörlerdeki duyarlılıkları incelendiğinde duyarlılıkları sırasıyla % 77 ve %49 olarak bulmuştur(85). PSAD değerinin görüntüleme tekniklerinin başarısına etkisini karşılaştırdığımız çalışmamızda; yüksek PSAD değerlerinin görüntüleme tekniklerinin duyarlılıklarını artırdığıyla karşılaştık(Tablo 12). PSAD' ın kullanımının klinik anlamlı prostat kanserlerinin daha fazla tespit edilmesinde değerlendirilmesi gereken bir parametredir.

Serbest/total PSA oranı da yine prostat kanseri tanısında kullanılan bir PSA varyantı ölçümüdür. Fransa'da 2018 yılında, Tuppın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serbest/total PSA oranının sadece yüksek PSA düzeylerine sahip olan hasta gruplarında biyopsi kararını vermede kullanılabileceğini söylemişlerdir(86). Biz de bu önerilere ilave olarak serbest/total PSA oranını; klinik anlamlı prostat kanserinde görüntüleme yöntemlerinin başarısını artırabilecek bir değer olarak ele alınmış ancak varılan sonuçları anlamlı bulunmamıştır.

Yıllardır kullanılmakta olan serum PSA düzeyi ve yukarıda bahsettiğim PSA varyantlarının yetersizlikleri ürologların görüntüleme tekniklerine olan ilgisini artırmıştır.

Klinik olarak lokalize prostat kanserlerinde tanı anında %67-% 87 oranlarında hastalık multifokal olarak tespit edilmektedir(87). Multifokal hastalıkta dahi prostat kanserinde indeks tümörü tanımak, doğru tanımlamak hastaya yapılacak tedavi planlaması için oldukça önemlidir. Çünkü indeks tümör olarak tanımlanan ve intraprostatik en yüksek gleason skoruna sahip ya da en yüksek volüme sahip lezyon, tanımlanan hastalığın progresyonuyla direkt ilişkilidir(87,88). Multifokal hastalıkta indeks tümör haricinde saptanan diğer tümörler çoğunlukla düşük grade' li tümörler olmakla beraber uzun latent dönemleri olması sebebiyle hastalardaki sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olmamaktadır(88). Tüm bunlar; prostat kanseri nedeniyle definitif tedavi almasında sakınca olan ya da çeşitli sebeplerle radikal prostatektomi ve radyoterapiyi istemeyen hastalarda, indeks tümörü tanımanın oldukça önemli olduğunu ve hastaların daha minimal invaziv tedavilerle beklentilerinin karşılanabileceğini ve sağkalımların uzatılabileceğini düşündürmektedir

Son yıllarda klinik kullanımı artan ve giderek de artmaya devam eden, Multiparametrik prostat MR görüntülemeleri ve MR-TRUS füzyon biyopsileri indeks tümörü tanıma adına atılan ilk adım olmuştur. Radyologlar tarafından tanımlanan PI-RADS skorlama sistemi, klinisyenlere doğru hedefe yönelmeleri konusunda oldukça yardımcı olmaktadır. Prostat kanserini saptamayı hedef edinmiş son çalışmalarda mp MRG %90 lara yaklaşan duyarlılık göstermiştir(89).

Hasta bazında yapılan prostat kanserini saptama çalışmalarını derleyen Roji ve arkadaşları tarafından yapılmış ve toplam 7 çalışmanın dahil edildiği ve 526 hastadan oluşan bir meta analizde prostat kanserini saptamada mp MRI %74 duyarlılık ve %88 özgüllük göstermiştir(90).

2015 yılında Jesse ve arkadaşları tarafından yapılmış 122 hastanın radikal prostatektomi kesitlerinde saptanan 283 tümör odağını gösterebilmede preoperatif mp MRG' nin duyarlılığını araştırmış ve mp MRG' nin bu intraprostatik lezyonlarda, lezyon bazlı duyarlılığı %47 olarak saptamıştır(91). Bizim çalışmamızda ise hastalardaki indeks tümörü saptamada; mp MRI için duyarlılık % 55.7, özgüllük % 91.8, pozitif prediktif değer % 80.6 ve negatif prediktif değer % 77.2 (Doğruluk değeri % 78.1) olarak görülmüştür. Radikal prostatektomi spesmenindeki tüm lezyonları ele alan Jesse ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek duyarlılık değerlerine sahip olmamız, çalışmamızda histopatolojik olarak tüm lezyonlar yerine radyolojik olarak daha sıklıkla tanımlanabilen indeks lezyonları hedef almamızdan kaynaklanmış olabilir.

Jesse ve arkadaşlarının subgrup analizlerinde; 1cm üstü lezyonlarda duyarlılık %72, ISUP 2 ve üzeri tümörlerde ise duyarlılık %72 saptanmıştır. Mp MRG duyarlılığı; tümör boyutu, gleason derecesi ve prostat ağırlığı ile de ilişkili bulunmuştur(91) . Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; yüksek PSA değeri, PSAD değeri, mp MRI daki lezyon boyutu ve hacmi, PIRADS skorunun yüksek olması (4 ve 5) olması gibi faktörler mp MRG nin duyarlılık başarısını artırmaktadır.

2015 yılında Baco ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada; mp MRG ile görüntülenen ve MR-TRUS biyopsi sonucunun indeks tümörü ortaya koyduğu 135 olgunun, radikal prostatektomi sonrası spesmenlerini histopatolojik olarak çalışmamızdaki gibi step-section yöntemi ile lezyon bazlı olarak incelemiş ve MR-TRUS biyopsinin radikal prostatektomi materyallerinde belirlenen indeks tümörleri %95 duyarlılıkla gösterdiği sonucuna varılmıştır(92). Bizim çalışmamızdaki hastalarda mp MRG' de lezyona sahip olmayan hastalar da bulunmasından dolayı, tüm

hastalardaki mp MRG duyarlılığı Baco ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşük bulunmuştur.

Baco ve arkadaşlarının çalışmasında; hastaların radikal prostatektomi öncesi MR-TRUS biyopside saptanan Gleason derecesi radikal prostatektomi indeks tümör gleason derecesi ile %90 benzerlik göstermiştir(92). Bizim çalışmamızda ise radikal prostatektomi öncesi biyopsi patolojileriyle, total radikal prostatektomi materyallerinin gleason dereceleri karşılaştırıldığında 64 olgunun 20 tanesinde (%31.3) patolojik düşük grade saptanırken, 34 tanesinde (%53.1) biyopsi patolojisiyle radikal prostatektomi patolojisi arasında grade farkı görülmemiştir. 10 olguda (%15.6) ise patolojik yüksek grade gözlenmiştir. Radikal prostatektomisinde patolojik düşük grade saptanması; biyopsi sırasında küçük hacimli bir tümörün iğne biyopsisiyle yakalanmasından ve biyopsi sırasında yapılan travma sonrasında tümörün regrese olması ile açıklanabilir. Radikal prostatektomisinde patolojik yüksek grade saptanan hastalarda ise temel sebep biyopsi sırasında en yüksek gradeli tümörün yakalanamamasından kaynaklanmaktadır.

Prostat kanseri primer ve sekonder evrelemesinde kullanılan Ga-68 PSMA PET BT de intraprostatik lezyon tanımlanmasında önemli bir güce sahiptir. Prostat bezindeki artmış PSMA ekspresyonunun galyum tutulumuyla belirlendiği bu görüntüleme tekniği, intraprostatik lezyonun tanımlanması amacıyla da kullanılabilme potansiyeli taşımaktadır(93,94,95,98).

Ga-68 PSMA PET/BT' nin biyopsi öncesinde de kullanılabileceğini düşünen Kumar ve arkadaşları 2019 yılında PSA değeri 4-20 arasında olan 15 hastayı prospektif olarak incelemiştir. Prebiyopsi mp MRG' lerde saptanan 8 lezyon ve prebiyopsi

Ga-68 PSMA PET/BT ‘ lerde saptanan 10 lezyon incelenmiş ve bu hastalarda saptanan 11 lezyonun 5’ inin ortak olduğu saptamışlardır. Tüm hastalarda kognitif füzyona ilave sistematik 12 kor biyopsi yapılmış ve 9 hastada prostat kanseri saptanmıştır. Biyopsilerde saptanan lezyonların baz alındığı bu değerlendirmede; mp MRG nin duyarlılığı %62.5, özgüllüğü %71.4, PPV değeri 71.4 ve NPV değeri %62.5 olarak görülmüştür. Ga-68 PSMA PET/BT için duyarlılık %88.8, özgüllük %66.6, PPV değeri %80, NPV değeri %80 olarak görülmüştür. Klinik anlamlı kanser olarak tanımlanan ISUP Grade 2 ve üzeri hastalığa sahip 3 hastanın sonuçlarında ise Ga-68 PSMA PET/BT nin duyarlılığı %100, mp MRG nin duyarlılığı ise %33.3 olarak belirlenmiştir. Çalışma esas olarak biyopsi öncesi mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/BT nin kullanılabileceğini vurgulamaktadır(96). Bizim çalışmamızdan farklı metodolojiye sahip olsa da bu çalışma; mp MRG ve PET/BT nin ortak lezyonları tanımlamasının yanında birbirlerinin lezyon olarak görmediği alanları lezyon olarak tanımlayabilmeleri sebebiyle birlikte kullanılabilmek potansiyeli taşımaktadır.

Son yıllarda Ga-68 PSMA PET/BT ile ilgili yapılan çalışmalara değindiğimizde; 2016 yılında Rahbar ve arkadaşları tarafından yapılan ve bu konudaki öncü çalışmalardan birinde, 6 hastanın preoperatif Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri, radikal prostatektomi haritalarıyla karşılaştırılmış ve hasta bazında Ga-68 PSMA PET in sensitivitesi ve spesifitesi %92 olarak görülmüştür. Pozitif prediktif değerin %96, negatif prediktif değerin %85 olarak tespit edilmiştir(97). Ancak bu çalışma gerek hasta sayısının az olması gerekse çalışmayan alına hastaların yüksek riskli kanserlere sahip olması nedeniyle daha sonradan fazla sayılarla yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksek duyarlılık değerleri görülmüştür.

2019 yılında Bettermann ve arkadaşları tarafından yapılan ve radikal prostatektomi materyalini kadran bazlı elen alan ve Ga68 PSMA-11 PET/BT ile mp MRG duyarlılıklarını karşılaştıran 17 hastalık bir çalışmada radikal prostatektomi materyalleri toplamda 193 kesit olarak hazırlanmış ve toplamda 772 kadran belirlenmiştir. 414 kadranın tümör ile infiltre olduğu olgularda; Ga-68 PSMA-11 PET BT, mpMRI in saptayamadığı 133 infiltre tümör kadranını saptarken mpMRI ise PET BT nin saptayamadığı 19 kadranı saptamıştır. GA-68 PSMA-11 PET BT, 46 kadranda yalancı pozitif iken bu sayı mp MRG de 23 idi. Her iki görüntüleme yöntemi toplam 13 hastada beraber yalancı pozitif olarak görüldü. 39 kadrandaki lezyonlar her iki görüntüleme yönteminde de saptanamadı. Bu sayıların ışığında pozitif kadran bazlı sonuçlarda Ga-68 PSMA -11 PET BT nin duyarlılığı %86, özgüllüğü %87 olarak görüldü. Mp MRG de ise duyarlılık %58, özgüllük %94 olarak görüldü. Her iki modalite beraber kullanıldığında duyarlılık %91, özgüllük ise %94 olarak görüldü(99). Bu çalışma, çalışmamızla benzer histopatolojik metodolojiye sahiptir ancak çalışmamızdan farklı olarak sadece indeks tümörün olduğu kadrandaki duyarlılıkları değil, indeks olmayan kanserin bulunduğu kadrandaki tümörleri gösterebilme duyarlılıklarını da hedef almıştır. Çalışmadaki mp MRG sonuçları literatürle uyumlu görünürken, PET/BT sonuçları ise literatürdeki duyarlılıklara göre daha yüksek görülmüştür.

2017 yılında Kesch ve arkadaşları tarafından yapılan 18 Flourine –PSMA -1007 PET CT ve Mp MRG nin radikal prostatektomi spesmenlerindeki duyarlılıklarını inceleyen 10 hastanın dahil edildiği çalışmada; hasta bazında 18 F-PSMA -1007 PET/CT nin duyarlılığı %71, özgüllüğü %81, PPV değeri %83, NPV değeri %68 olarak saptanmıştır. Mp MRG nin duyarlılığı %86, özgüllüğü %64, PPV değeri %60,

NPV değeri %88 olarak saptanmıştır. Her iki yöntem kombine kullanıldığında ise toplam duyarlılık %81, özgüllük %81, PPV % 85, NPV % 75 olarak görülmüştür(100). Bu çalışmada 18 F-PSMA-1007 PET/CT ve mp MRG nin kombine kullanımı, beklenen duyarlılık artışını göstermemiştir. Bunun sebebi görüntüleme yöntemlerinin hybrid olmamasının ve dolayısıyla birbirini tamamlamamasının ve hasta sayısının da karar verebilmek için yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Ocak 2019 yılında yayınlanan Yılmaz ve arkadaşları; 24 hastalık mp MRG ve Ga-68 PSMA-11 PET/BT görüntülemelerinin postoperatif histopatolojilerle korelasyonunu inceleyen bir çalışmada; indeks tümör, ekstraprostatik yayılım, mesane boynu invazyon, seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu metastazı başlıklarını incelemişlerdir. Prostat bezininin her kesitte beş ayrı bölüme ayrılmasıyla bezdeki intraprostatik tümör lokalizasyonları tespit edilmiştir. Bu çalışmada Ga-68 PSMA-11 PET/BT; 17 hastanın indeks tümörünü, mp MRG ise 13 hastanın indeks tümörünü doğru göstermiştir. Ga-68 PSMA-11 PET/BT' nin duyarlılığı %70,8, mp MRG nin duyarlılığı ise %54,2 olarak ölçülmüştür(101). Bu çalışmada mp MRG çalışmamızdaki duyarlılık değeriyle oldukça yakın bir değer göstermiştir.

Son yıllarda artan hibrit görüntüleme teknolojileri sayesinde, GA-68 PSMA PET/MRG de prostat kanserinin primer evrelemesinde kısmi olarak kullanıma girmiştir. Henüz yeterli global bir kullanıma ulaşmamış olsa da bu konuyla ilgili de öncü çalışmalar bulunmakta ve yeni çalışmalar da yürütülmektedir.

Eiber ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılmış olan çalışma; Ga-68 PSMA HBED-CC (hydroxybenzyl ethylenediamine chemical compound) PET/MRG, Ga-68 PSMA PET/BT ve mp MRG' nin radikal prostatektomi histopatolojik sonuçlarıyla

karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. D'Amico risk sınıflamasına göre orta ve yüksek riskli olarak tanımlanmış 53 hastanın dahil edildiği bu çalışmada; prostat kanseri tespitinde hasta bazında Ga-68 PSMA HBED-CC PET/MRG %98, Ga-68 PSMA PET/BT % 92, mp MRG ise % 66 duyarlılık göstermiştir. Çalışmada hasta bazında Ga-68 PSMA HBED-CC PET/MRG, mp MRG ye göre klinik olarak anlamlı duyarlılık gösterirken, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesine göre daha yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen bu klinik olarak anlamlı görülmemiştir. Prostat kanserinin, glanddaki lokalizasyonunu belirlemede lezyon bazlı duyarlılık sonuçlarına bakıldığında yine Ga-68 PSMA HBED-CC PET/MRG' ye ait eğri altındaki alan diğer iki görüntüleme yöntemi olan Ga-68 PSMA PET/BT ve mp MRG ye göre daha yüksek olarak görülmüştür. Toplamda 53 hastaya ait incelenen 318 kadranın 202 sinde tümör saptanmıştır. Olgular pozitif kadran bazlı incelendiğinde ise, %58 duyarlılığa sahip olan mp MRG ve % 64 duyarlılığa sahip olan Ga-68 PSMA PET/BT ile karşılaştırıldığında Ga-68 PSMA HBED-CC PET/MRG %76 duyarlılık ve % 97 özgüllük göstermiştir.Üç görüntüleme tekniği de Gleason skoru 7 ve üzeri olan hastalardaki lezyonları daha iyi tanımış olmasına rağmen; bu Gleason skoru 6 olan hasta grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamıştır(73). Bizim çalışmamıza, benzer metodoloji özellikleri taşıyan bu çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda sadece indeks tümörlerin pozitif olduğu kadranlar değerlendirmeye alınmıştır. Bizim çalışmamızda her iki görüntüleme tekniği beraber kullanıldığında; duyarlılık % 76.3, özgüllük % 88.1, pozitif prediktif değer % 79.6 ve negatif prediktif değer % 85.9 (Doğruluk değeri % 83.5) izlenmiştir. Yine çalışmamızda; Ga-68 PSMA PET/MRG sonuçları, mp MRG deki sonuçlara göre daha başarılıydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak literatürdeki bu ilk çalışmayı destekler şekilde bizim çalışmamızda; her iki görüntüleme tekniğinin

beraber kullanımı; ayrı ayrı mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG kullanımlarına oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Eiber ve arkadaşlarının PI-RADS skorumaya sistemine göre yapılan subgrup analizlerinde ise PIRADS 3 lezyonlarda mp MRG, PET/MRG ye ve PET/BT ye göre daha yüksek sayıda hastada lezyonu tanımlayabilmiş olsa da PI-RADS 4 ve 5 lezyonlarda PET/MRG, PET/BT ve mp MRG ye göre daha yüksek sayıda hastanın intraprostatik lezyonunu tanımlayabilmiştir(73). Bizim çalışmamızda ise; mp MRG için yapılan subgrup analizlerimizde; PI-RADS skoru 3 ve altında olan olgularda duyarlılık % 34.5, özgüllük % 94.9 olarak görüldü. PI-RADS skoru 4 ve üzerinde olan hasta gruplarında duyarlılık % 64, özgüllük ise % 90.8 olarak izlendi. Biz de çalışmamızda, yüksek PI-RADS skoruna sahip olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleriyle karşılaştık. Ayrıca lezyon uzunluğu 15 mm den küçük olgularda mp MRG’ nin duyarlılığı % 54.5, özgüllüğü % 94.8 iken, lezyon uzunluğu 15 mm ve daha büyük olan olgularda duyarlılık % 57.1, özgüllük ise % 87.1 idi. Lezyon hacminin 1.5 ml den küçük olduğu olgularda mp MRG duyarlılığı % 54.5, özgüllüğü % 92.5 iken, lezyonun 1.5 ml ve üzerinde hacme sahip olduğu olgularda mp MRG’ nin duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla % 56.6 ve % 91.1 olarak izlendi. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlerleyen yıllarda daha yüksek teknolojik görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle, Eiber ve arkadaşlarının ve bizim çalışmamızın metodolojisiyle aynı çalışmalarda daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşılabilceğini düşünmekteyiz.

2018 yılında Hicks ve arkadaşları tarafından yapılan ve Ga-68 PSMA-11 PET/MRG ile mp MRG nin primer prostat kanserindeki tanısal üstünlüklerini karşılaştıran çalışmada 32 hasta ele alınmış ve histopatolojik inceleme sonrasında her

iki görüntüleme yöntemi karşılaştırılmıştır. 32 hastaya ait incelenen toplam 960 kadranın 412 sinde tümör saptanmış bunların da 66 sı indeks tümör olarak belirlenmiştir. 66 indeks tümörün 23 ü (%35) 3+3, 43 ü (%65) ise Gleason 7 ve üzeri grade e sahipmiş. PET/MRG de toplamda 434 kadranda artmış PSMA saptanırken, mp MRG ise 287 kadrana PI-RADS 3/4/5 olarak belirlenmiştir. Hicks ve arkadaşlarının kadrana bazlı incelemelerinde GA-68 PSMA-11 PET/MRG % 67 duyarlılık ve %71 özgüllük gösterirken mp MRG ise % 42 duyarlılık ve % 79 özgüllük göstermiştir. PET/MRG, mp MRG' ye göre istatistiksel anlamlı daha yüksek duyarlılık göstermiştir. Hasta bazındaki değerlendirmede ise GA-68 PSMA-11 PET/MRG %97 duyarlılığa sahipken, mp MRG' nin duyarlılığı % 79 olarak saptanmıştır. PET/MRG' lerde SUVmaks değeri ile ilgili yapılan analizlerde ise SUVmaks değerinin 6.9 ve üzerinde olduğu hastaların hepsinde Gleason skoru 7 ve üzeri adenokanser saptanmıştır(74). Bizim çalışmamızda ise SUVmaks değeri 5 in üzerinde olan hastalarda Ga-68 PSMA PET/MRG, SUVmaks değeri 5 in altında olan gruba göre daha duyarlı görünmüştür. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç değildi. Yine de yüksek SUVmaks değerinin klinisyenler için oldukça değerli bir kullanım alanı olduğunu düşünmekte ve bunun önümüzdeki yıllarda öneminin daha da artacağını tahmin etmekteyiz.

Farklı radyoizotoplarla PET/MRG çalışmaları incelendiğinde Jambor ve arkadaşlarının 26 hastalık çalışmasında; 18F-Fluciclovine PET/MRG kadrana bazında %84 duyarlılık, % 96 özgüllük göstermiştir(102). Yine 26 hastadan oluşan Perrot ve arkadaşlarının kadrana bazlı çalışmasında 18F-Fluorocholine PET/MRG; % 78 duyarlılık , %88 özgüllük göstermiştir(103). Lee ve arkadaşlarının 31 hastadan oluşan çalışmasında ise 18F-Choline PET/MRG kadrana bazlı olarak %73 duyarlılık ve %82 özgüllük göstermiştir(104)(Tablo 13). Bizim çalışmamızda PET/MRG' lerde

radyoaktif izotop olarak Galyum 68 kullanılmıştır. Bu karşılaştırma bize önümüzdeki yıllarda kullanıma girebilecek olan yeni bir radyoaktif izotopun, prostat kanserinde PET/MRG' nin duyarlılığını artırabilme potansiyeli olduğunu düşündürmektedir.

Radikal prostatektomi materyallerindeki lezyonları baz alan Ga-68 PSMA PET/MRG duyarlılık çalışmaları da mevcuttur(Tablo 13). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; Hartenbach ve arkadaşlarının 38 hastadan oluşan çalışmasında lezyon bazlı duyarlılık %66, özgüllük %82 saptanmıştır(105). Aynı metodolojiye sahip diğer çalışmalarda; Albayati ve arkadaşları 22 hastalık çalışmada duyarlılığı %88, özgüllüğü %100 saptamıştır(106). Taneja ve arkadaşlarının 35 hastadan oluşan çalışmasında lezyon bazlı duyarlılık %97, özgüllük %83 saptanmıştır (107). Jena ve arkadaşlarının 82 hastadan oluşan çalışmasında ise Ga-68 PSMA PET/MRG %90 duyarlılık , %86 özgüllük saptanmıştır(108)(Tablo 13).

Li ve arkadaşlarının PET/MRG'in duyarlılıklarını histopatolojik inceleme ile ele alan 3 lezyon bazlı ve 6 kadran bazlı çalışmadan oluşan 9 çalışmalık bir metaanalizde 353 hasta ele alınmıştır. Bu metaanalizde; PET/MRG'in kadran bazlı çalışmalar ortak incelendiğinde duyarlılığı %77, özgüllüğü %92 olarak görülmüştür. Lezyon bazlı çalışmalar ele alındığında ise duyarlılık %91, özgüllük %89 saptanmıştır. Kadran ve lezyon bazlı çalışmaların tümü beraber incelendiğinde ise PET/MRG' nin duyarlılığı %78, özgüllüğü 89 saptanmıştır. PET/MRG için kadran bazlı çalışmalarda saptanan %77 duyarlılık ve %92 özgüllük değerleri çalışmamızdaki %60.8 duyarlılık ve %94.3 özgüllükle karşılaştırıldığında daha yüksek görünmektedir(109).

6. SONUÇ

Çalışmamızda; Ga-68 PSMA PET/MRG' nin, mp MRG' ye göre intraprostatik lezyonu tespit etmede daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri göstermiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kombine kullanım ise mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG' nin yalnız kullanımlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek duyarlılık değerine sahipti. Her iki görüntüleme yönteminin tek başına kullanımı ve kombine kullanımlarındaki duyarlılıklarında; PSA, PSAD, lezyon boyutu, lezyon hacmi, SUVmaks tutulum değeri gibi subgrup analizlerimizde saptanan farklılıklar ve üstünlükler, tanısal doğruluk açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kombine kullanımda yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip Mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG intraprostatik lezyonun yerini başarıyla tanımlamaktadır. Kombine kullanım; düşük ve orta riskli lokalize prostat kanserinde; aktif izlem, radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi tedavi prosedülerine alternatif olabilecek fokal ablatif tedavilerin uygulanmasına zemin hazırlamaktadır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerin artması, radyolog ve nükleer tıp uzmanlarının artan tecrübeleri ve ürologların her geçen gün minimal invaziv girişimlere olan ilgilerinin artması gelecekte daha fazla sayıda hastanın fokal ablatif prensipleriyle tedavi edilebileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, Znaor A, Bray F. (2018). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*.
- 2- Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:34-49.
- 3- Aaron L, Franco OE, & Hayward SW. (2016). Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics*, 43(3), 279-288.
- 4- Lubahn DB, Tan JA, Quarmby VE, Sar M, Joseph DR, French FS, et al. Structural analysis of the human and rat androgen receptors and expression in male reproductive tract tissues. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1989;564:48-56.
- 5- Timms BG, Mohs TJ, Didio LJ. Ductal budding and branching patterns in the developing prostate. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1427-32
- 6- Shapiro E. Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. *The Urologic clinics of North America*.
- 7- Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C: Differentiation expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate. *Prostate*:1991; 18(4):303-314
- 8- Kuran, O., *Sistematik anatomi*. 1983: Filiz Kitabevi. 45
- 9- Brooks, J.D., *Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia*. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007.

- 10- McNeal, J.E., *The zonal anatomy of the prostate*. The prostate, 1981. 2(1): p. 35-49.
- 11- Walsh, C., et al., *Campbell Üroloji*. Sekizinci Baskı, 2005.
- 12- Anafarta K, A.N., Bedük Y: Temel Üroloji. Dördüncü Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara 2011, s 15-16 (2011).
- 13- Coffey D.The Molecular Biology, endocrinology,and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC,Retik AB,Stamey TA,Vaughan ED Jr.(Eds):Campbell's Urology Ed 6, Philadelphia , W B Saunders Co ,1992; Vol 1,pp 221-226
- 14- Abouassaly R, Thompson IM, Platz EA,et al.. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A. Campbell's Urology, Chapter 95, Page:2705-2714, 2012
- 15- Zeegers MP, Jellema A, and Ostrer H: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer 2003; 97: pp. 1894-1903
- 16- Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89: pp. 3367-3371
- 17- Roddam AW, Allen NE, et al: Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst 2008; 100: pp. 170-183
- 18- Epstein J. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunders Company, 1023-1058, 2005.

- 19- Azzouni F, Zeitouni N, Mohler J. Role of 5 α -reductase inhibitors in androgen-stimulated skin disorders. J Drugs Dermatol. 2013 Feb;12(2):e30-5. Review
- 20- Walsh PC: Effect of treatment with 5-a reductase inhibitors on progression in monitored men with favourable-risk prostate cancer. J Urol. 188(1) 111-2, 2012
- 21- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al: Environmental and heritable factors in the causation of cancer analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000; 343: pp. 78-85
- 22- Zeegers MP, Jellema A, and Ostrer H: Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer 2003; 97: pp. 1894-1903
- 23- Diamandis EP, Yousef GM, Luo LY, et al. The new human kallikrein gene family: Implications in carcinogenesis. Trends Endocrinol Metab 2000;11:54-60.
- 24- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol. 2011, Jan;59(1):61-71. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.
- 25- Tanagho EA. Campbell's Urology. 6 ed. 1992; Chapter 95-97.
- 26- Arlen, P.M., et al., *Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time*. The Journal of urology, 2008. 179(6): p. 2181-2186.
- 27- Astraldi A , Diagnosis of cancer of the prostate : biopsy by rectal route . Urol.Cutan Rev.1937;41:421

- 28- Welch HG , Fisher ES , Gottlieb DJ , et al . Detecetion of prostate cancer via biopsy in the Medicare – SEER population during the PSA era. Journal of the National Cancer Institute . 2007;99 (18):1395 – 400
- 29- Welch HG , Black WC. Overdiagnosis in cancer . Journal of the Naitonal Cancer Institute. 2010 ;102 (9):605-13
- 30- Hara R, Jo Y, Fujii T,et all. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systemic 12-core prostate biopsy. Urology 2008;71(2):191-85
- 31- Takaneka A, Hara R et al. Prostate cancer and prostatic diseases.2008;11(2):134-8
- 32- Ahmed H, Hu Y, Carter T,et al.Characterizing clinically significant prostate cancer using template prostate mapping biopsy.J Urol. 2011 Aug;186(2):458-
- 33- Multiparametric magnetic resonance imaging vs standard care in men being evaluated for prostate cancer : A randomise study , Valeria Panebianco et al . 2014
- 34- Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study
- 35- Comparison of MR/Ultrasound Fusion Guided Biopsy with ultrasound guided biopsy fort he diagnosis of prostate cancer Siddiqui MM *et al.* JAMA Jan 2015
- 36- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V ve ark. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol. 2011, Jan;59(1):61-71. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.
- 37- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C ve ark. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated

- Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046.
- 38- Epstein JI; Egevad L, Amin MB, et al . The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma :definition of grading patterns and proposal for a new grading system . *Am J Surg. Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52.
- 39- Karaarslan E. *Trd Sem* 2017;5:451-9
- 40- Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. (2012). Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *The British journal of radiology*, 85(special_issue_1), S3-S17.
- 41- Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012;85 Spec No 1:S3-17.
- 42- Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL, Hall MC. Transrectal ultrasound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control.* 2001;8(2):141-50.
- 43- Leyten GH, Wierenga EA, Sedelaar JP, van Oort IM, Futterer JJ, Barentsz JO, et al. Value of PCA3 to predict biopsy outcome and its potential role in selecting patients for multiparametric MRI. *International journal of molecular sciences.* 2013;14(6):11347-55. 63
- 44- Boesen L, Noergaard N, Chabanova E, Logager V, Balslev I, Mikines K, et al. Early experience with multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsies under visual transrectal ultrasound guidance in patients suspicious for prostate cancer undergoing repeated biopsy. *Scandinavian journal of urology.* 2015;49(1):25-34.

- 45- Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess.* 2003;7(14):1-88.
- 46- Barchetti F , Panebianco V. Multiparametric MRI for recurrent prostat cancer post radical prostatectomy and postradiation therapy. *Biomed Res Int.* 2014 ; 316272
- 47- Hoeks CM, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SW, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology.* 2011;261(1):46-66.
- 48- Hassanzadeh E, Glazer DI, Dunne RM, Fennessy FM, Harisinghani MG, Tempany CM. Prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS v2): a pictorial review. *Abdominal radiology (New York).* 2017;42(1):278-89.
- 49- Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. (2007). Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*, 243(1), 28-53
- 50- Thornbury JR, Ornstein DK, Choyke PL, Langlotz CP, Weinreb JC. (2001). Prostate cancer: what is the future role for imaging? *American Journal of Roentgenology*, 176(1), 17-22.
- 51- Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG. (2019). Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- 52- Rosenkratz AB , Taneja SS . Radiologist , be aware : ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *Am J Roentgenol* . 2014;202:109-120

- 53- Barentsz JO ,Richenberg J , Clements R, et al . ESUR prostate MRI guidelines
Eur radiol . 2012 ;22 : 746-757
- 54- Cooperberg MR , Carrol PR , Klotz L. Active surveillance for prostate cancer
: progress and promise . J.Clin Oncol.2011; 29 ; 3669-3676
- 55- Berglund RK , Masterson TA , Vora KC , et al . Pathological upgrading and
upstaging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active
surveillance . J.Urol.2008 ;21:1111-1118
- 56- Coakley FV , Qayyum A , Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and
spectroscopic imagin of prostate cancer . J.Urol. 2003 ;170 (6 pt 2): S69-75
- 57- Yoshizako T , Wada A , Hayashi T. Usefullness of diffusion – weighted
imaging and dynamic contrast – enhanced magnetic resonance imaging in the
diagnosis of prostate transition-zone cancer .Acta Radiol.2008;49 : 1207-1213
- 58- Kara T , Akata D, Akyol F , Karçaaltınçaba M , et al . The value of dynamic
contrast – enhanced MRI in the detection of recurrent prostate cancer after
external beam radiotherapy : correlation with transrectal ultrasound and
pathological findings . Diagn Interv Radiol . 2011 Mar ;17(1) : 38-43
- 59- Verma S , Turkbey B , Muradyan N , et al . Overview of dynamic contrast –
enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management . Am J
Roentgenol 2012;198 : 1277-1288 .
- 60- Verma S, Rajesh A, et al. Prostate MRI and 3D MR Spectroscopy: How we do
it. Am J Roentgenol.2010; 194:1414-1426
- 61- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G,
Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ. (2012). ESUR prostate MR guidelines
2012. *European radiology*, 22(4), 746-757.

- 62- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. (2016). PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2. *European urology*, 69(1), 16-40.
- 63- American College of Radiology. (2016). Prostate Imaging and Reporting and Data System.
- 64- Gençhellaç H, Yılmaz E. (2015). Prostat görüntüleme. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 138-148.
- 65- Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. (2007). Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*, 243(1), 28-53.
- 66- Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC (2019). Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European urology*.
- 67- Vargas HA , Grimm J , O FD,et al. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2013 Jun;40(6):819-23
- 68- Weineisen M,Schottelius M , Simecek J , et al . 68Ga and 177 Lu-Labelled PSMA I&T : Optimization of a PSMA –targeted theranostic concept and first Proof-of-concept Human Studies . *J Nuc Med* 2015 Aug;56(8):1169-76
- 69- Afshar-Oromieh A,Malcher A, Eder M,Eisenhut M, et al. PET imaging with a 68Ga gallium – labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions.*Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2013

- 70- Afshar-Oromieh A,Avtzi E , Giesel FL , Holland Letz T , et al .The Diagnostic value of PET/CT imaging with the Ga68-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015
- 71- Schafer M , Bauder-Wust U , Leotta K , et al . A dimerized ureabased inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer,EJNMMI Res.2012
- 72- Hermann K , Bluemel C , Weineisen M ,et al . Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy J Nucl Med 2015
- 73- European urology 70 (2016) 829- 836 Simultaneous68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves theLocalization of Primary Prostate CancerMatthias Eibera,*,z, Gregor Weirichb,z, Konstantin Holzapfelc, Michael Souvatzogloua,d,Bernhard Hallere, Isabel Rauschera, Ambros J. Beera,d, Hans-Juergen Westerf,Juergen Gschwendg, Markus Schwaigera,z, Tobias Maurerg,z
- 74- Radiology. 2018 Dec;289(3):730-737. doi: 10.1148/radiol.2018180788. Epub 2018 Sep 18. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/MRI Compared with Multiparametric MRI in the Detection of Prostate Cancer. Hicks RM1, Simko JP1, Westphalen AC1, Nguyen HG1, Greene KL1, Zhang L1, Carroll PR1, Hope TA1.
- 75- Grubmüller et al. 2018 Dec 15;24(24):6300-6307. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0768. Epub 2018 Aug 23. PSMA Ligand PET/MRI for Primary Prostate Cancer: Staging Performance and Clinical Impact.

- 76- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. The New England journal of medicine. 2005;352(19):1977-84.
- 77- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol. 2011;59(1):61-71.
- 78- Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:Cd009625.
- 79- Ahmed S , Lindsey B , Davies J , Emerging minimally invasive techniques for treating localized prostate cancer .BJU int2005
- 80- Rebillard X , Gelet A , Dacin JL , et al . Transrectal high intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer .. J Endourol.2005 ;1 (6):694-701
- 81- Mottet N , Belmunt J , Briers E, et al . EAU Guidelines of prostate cancer , [http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU guideline-prostate-cancer 2015](http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU_guideline-prostate-cancer_2015.pdf)
- 82- Rouviere O , Lyonnet D, Raudrant A, MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer , Eur Urol. 2001;40:265-74
- 83- Zelefsky MJ, Eastham JA,et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer:a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J Clin oncol. 2010;28(9):1508-13
- 84- Katz AJ, Kang J. Quality of life and toxicity after SBRT for organ-confined prostate cancer, a 7-year study. Front Oncol. 2014;28;4:301.

- 85- Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer . Tobias Nordström
- 86- Presse Med. 2017 Ekim; 46 (10): e237-e247. doi: 10.1016 / j.lpm.2017.04.015. EPUB 2017 Ekim 12.
- 87- Eur Urol. 2015 Apr;67(4):787-94. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.077. Epub 2014 Sep 17.
- 88- M. Perera, N. Lawrentschuk, D. Bolton, D. Clouston Comparison of contemporary methods for estimating prostate tumour volume in pathological specimens .BJU Int, 113 (2014), pp. 29-34
- 89- R. Arora, M.O. Koch, J.N. Eble, T.M. Ulbright, L. Li, L. Cheng Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate Cancer, 100 (2004), pp. 2362-2366
- 90- De Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. Eur Urol. 2016; 70(2): 233- 245. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.029>
- 91- Eur Urol. 2015 Mar;67(3):569-76. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.079. Epub 2014 Sep 23. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. Le JD1, Tan N2, Shkolyar E3, Lu DY4, Kwan L1, Marks LS1, Huang J4, Margolis DJ2, Raman SS2, Reiter RE5.
- 92- Magnetic resonance imaging-transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. Baco E1, Ukimura O2, Rud E3, Vlatkovic L4, Svindland A4, Aron M5, Palmer S6, Matsugasumi T2, Marien A7, Bernhard JC8, Rewcastle JC2, Eggesbø HB9, Gill IS2.

- 93- Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. *Int J Cancer*. 1995;62:552–558.
- 94- A dual-monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: levels in tissues, seminal fluid and urine. *Prostate*. 2000;43:150–157.
- 95- The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:197–209.
- 96- Comparison of percentage free PSA, MRI and GaPSMA PET scan for diagnosing cancer prostate in men with PSA between 4 and 20 ng/ml. Kumar N, Yadav S, Kumar S, Saurav K, Prasad V, Vasudeva P. *Indian J Urol*. 2019 Jul-Sep;35(3):202-207. doi: 10.4103/iju.IJU_91_19.
- 97- Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with ⁶⁸Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer . Kambiz Rahbar¹, Matthias Weckesser¹, Sebastian Huss², Axel Semjonow³, Hans-Jörg Breyholz¹, Andres J. Schrader³, Michael Schäfers^{1,4,5} and Martin Bögemann³
- 98- ¹⁸F-DCFBC Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted PET/CT Imaging in Localized Prostate Cancer: Correlation With Multiparametric MRI and Histopathology. Turkbey B¹, Mena E, Lindenberg L, Adler S, Bednarova S, Berman R, Ton AT, McKinney Y, Eclarinal P, Hill C, Afari G, Bhattacharyya S, Mease RC, Merino MJ, Jacobs PM, Wood BJ, Pinto PA, Pomper MG, Choyke PL.
- 99- [⁶⁸Ga-]PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for gross tumor volume delineation in a slice by slice analysis with whole mount histopathology as a reference standard - Implications for focal radiotherapy planning in primary prostate cancer. Bettermann AS¹, Zamboglou C², Kiefer S³, Jilg CA⁴, Spohn

S5, Kranz-Rudolph J5, Fassbender TF6, Bronsert P7, Nicolay NH5, Gratzke C4, Bock M8, Ruf J6, Benndorf M9, Grosu AL5.

100- Intraindividual Comparison of 18F-PSMA-1007 PET/CT, Multiparametric MRI, and Radical Prostatectomy Specimens in Patients with Primary Prostate Cancer: A Retrospective, Proof-of-Concept Study. Kesch C1, Vinsensia M2, Radtke JP1,3, Schlemmer HP3, Heller M4, Ellert E5, Holland-Letz T6, Duensing S1,4, Grabe N7,8, Afshar-Oromieh A2, Wiczorek K5, Schäfer M9, Neels OC9, Cardinale J9, Kratochwil C2, Hohenfellner M1, Kopka K9,10, Haberkorn U2,11, Hadaschik BA1,12, Giesel FL13,10.

101- Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. Burcak Yilmaz MD Rustu Turkay MD Yunus Colakoglu MD Halil F. Baytekin MD Nurhan Ergul MD Selcuk Sahin MD Volkan Tugcu MD, Ercan Inci MD Ali I. Tasci MD Tevfik F. Cermik MD .First published:23 April 2019 <https://doi.org/10.1002/pros.23812>Citations: 4

102- Prospective evaluation of 18F-FACBC PET/CT and PET/MRI versus multiparametric MRI in intermediate- to high-risk prostate cancer patients (FLUCIPRO trial) Ivan Jambor1,2,3 & Anna Kuisma4 & Esa Kähkönen5 & Jukka Kemppainen3,6 & Harri Merisaari1,3,7 & Olli Eskola3 & Jarmo Teuvo3 & Ileana Montoya Perez1,7,8 & Marko Pesola1 & Hannu J. Aronen1,8 & Peter J. Boström5 & Pekka Taimen9 & Heikki Minn3,4 Received: 15 July 2017 /Accepted: 3 November 2017 /Published online:

103- T. de Perrot, O. Rager, M. Scheffler, M. Lord, M. Pusztaszeri, C. Iselin, O. Ratib, J.P. Vallee, Potential of hybrid (1)(8)F-fluorocholine PET/MRI for

- prostate cancer imaging, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41 (9) (2014) 1744–1755.
- 104- M.S. Lee, J.Y. Cho, S.Y. Kim, G.J. Cheon, M.H. Moon, S. Oh, J. Lee, S. Lee, S. Woo, S.H. Kim, Diagnostic value of integrated PET/MRI for detection and localization of prostate cancer: comparative study of multiparametric MRI and PET/CT, *J. Magn. Reson. Imaging* 45 (2) (2017) 597–609.
- 105- Combined PET/MRI Improves Diagnostic Accuracy in Patients with Prostate Cancer: A Prospective Diagnostic Trial Markus Hartenbach^{1,5}, Sabrina Hartenbach², Winfried Bechtloff³, Burkhardt Danz³, Klaus Kraft², Burkhard Klemenz¹, Christoph Sparwasser⁴, and Marcus Hacker⁵
- 106- M. Al-Bayati, J. Grueneisen, S. Lutje, L.M. Sawicki, S. Suntharalingam, S. Tschirdewahn, M. Forsting, H. Rubben, K. Herrmann, L. Umutlu, A. Wetter, Integrated ⁶⁸Gallium labelled prostate specific membrane Antigen-11 positron emission tomography/magnetic resonance imaging enhances discriminatory power of multi-parametric prostate magnetic resonance imaging, *Urol. Int.* 100 (2) (2018) 164–171.
- 107- S. Taneja, A. Jena, R. Taneja, A. Singh, A. Ahuja, Effect of combined (⁶⁸Ga- PSMAHBED-CC uptake pattern and multiparametric MRI derived with simultaneous PET/MRI in the diagnosis of primary prostate cancer: initial experience, *AJR Am. J. Roentgenol.* 210 (6) (2018) 1338–1345.
- 108- A. Jena, R. Taneja, S. Taneja, A. Singh, V. Kumar, A. Agarwal, N. Subramanian, Improving diagnosis of primary prostate cancer with combined (⁶⁸Ga-prostatespecific membrane antigen-HBED-CC simultaneous PET and

- multiparametric MRI and clinical parameters, *AJR Am. J. Roentgenol.* 211 (6) (2018) 1246–1253.
- 109- S.Y. Park, C. Zacharias, C. Harrison, R.E. Fan, C. Kunder, N. Hatami, F. Giesel, P. Ghanouni, B. Daniel, A.M. Loening, Gallium 68 PSMA-11 PET/MR imaging in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer, *Radiology* 288 (2) (2018) 495–505.
- 110- Comparison of PET/MRI with multiparametric MRI in diagnosis of primary prostate cancer: A meta-analysis Mou Li, Zixing Huang, Haopeng Yu, Yi Wang, Yongchang Zhang, Bin Song . Department of Radiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan Province, China
- 111- Delmas V, Dauge MC, 1991, Embryology of the prostate- current state of knowledge, in Prostate cancer in questions, Khoury S, C.C. Murphy G, Denis L, Editor ICI publications: Edinburgh, UK. p. 16-17)
- 112- Published by The Company of Biologists Ltd Development (2017) 144, 1382-1398)
- 113- Zonal anatomy of prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:479–491)
- 114- Updates in Prostate Carcinoma Paner et al, *Arch Pathol Lab Med*—Vol 143, May 2019)
- 115- Karaarslan E, *Trd Sem* 2017;5:451-9
- 116- Uwe Haberkorn et al, 10.1158/1078-0432. CCR15-0820 published in 2016)
- 117- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

ÖZET

Çalışmamızın amacı; prostat kanseri tanı ve evrelemesinde kullanılan mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG yöntemlerinin, prostat bezindeki indeks tümör lokalizasyonunu belirlemedeki duyarlılıklarını değerlendirmektir.

Çalışmada 2017-2020 yılları arasında preoperatif evrelemesinde mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG uygulanmış, radikal prostatektomi yapılan 64 hasta retrospektif incelenmiştir. Hastaların radikal prostatektomi spesmenleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Histopatolojik kadran bazlı inceleme ile indeks lezyon lokalizasyonları belirlenen hastaların sonuçları, preoperatif uygulanan mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG ile karşılaştırılmıştır. Görüntüleme yöntemlerinin Duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri belirlenmiştir.

Duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri mp MRG için % 55.7, % 91.8, % 80.6 ve % 77.2, Ga-68 PSMA PET/MRG için % 60.8, % 94.3, % 86.8 ve % 79.8 (p=0.464) olarak izlenirken kombine kullanımda ise duyarlılık % 76.3, özgüllük %88.1 saptanmıştır (p<0.05). Subgrup analizleri ile ilgili olarak, mp MRG' in artmış total PSA, PSAD, PI-RADS skoru ve lezyon uzunluğunda duyarlılığının arttığı görülmüştür. Yüksek total PSA, PSAD, SUV max değerlerinde Ga-68 PSMA PET/MRG nin duyarlılığının arttığı görülmüştür. Kombine görüntülemelerde; yüksek total PSA ve PSAD değerlerinde duyarlılığın arttığı görülmüştür ancak tüm subgrup analizleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İndeks tümörün saptanmada yüksek tanısal doğruluğa sahip olan mp MRG ve Ga-68 PSMA PET/MRG'nin kombinasyonu, önümüzdeki yıllarda prostat kanserinde fokal ablatif tedaviler için birincil görüntüleme tekniği adaydır.

SUMMARY

The purpose of our study; To evaluate the sensitivity of the mp MRI and Ga-68 PSMA PET/MRI methods used in the diagnosis and staging of prostate cancer in determining the index tumor localization in the prostate gland.

Between 2017-2020; In the preoperative staging mp MRI and Ga-68 PSMA PET/MRI were used, 64 patients who underwent radical prostatectomy were retrospectively examined. Radical prostatectomy specimens of the patients were examined histopathologically. The results of index lesions localization determined by histopathological quadrant-based examination, were compared with preoperative mp MRI and Ga-68 PSMA PET/MRI. Sensitivity, specificity, PPV and NPV values of imaging methods were determined.

Sensitivity, specificity, PPV and NPV values were monitored as 55.7%, 91.8%, 80.6% and 77.2% for mp MRI, 60.8%, 94.3%, 86.8% and 79.8% ($p = 0.464$) for PSMA PET/MRI. In combined use, sensitivity was found to be 76.3% and specificity 88.1% ($p < 0.05$). Regarding subgroup analysis, it was observed that mp MRI sensitivity is higher with increased total PSA, high PSAD, high PI-RADS score and increased lesion length. Also, it was observed that Ga-68 PSMA PET/MRI sensitivity increased with high total PSA, high PSAD, high SUV max values. In combined imaging; sensitivity increased with high total PSA and high PSAD values. All subgroup analyzes were found statistically non significant.

The combination of mp MRI and Ga-68 PSMA PET/MRI, which have high diagnostic accuracy in the detection of the index tumor, is the primary candidate for imaging technique for focal ablative treatments in prostate cancer in the coming years.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Uğur COŞAR

Doğum yeri ve tarihi : SAMSUN / 25.09.1990

Öğrenim durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	19 Mayıs Üniversitesi	2008-2014
Yüksek lisans	Tıp Fakültesi	19 Mayıs Üniversitesi	2008-2014

Görevler:

Görev ünvanı	Görev yeri	Yıl
Pratisyen Dr.	Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi	06/2014 – 09/2014
Araştırma Görevlisi Dr.	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji ABD	2014 - Halen

İlgi alanları :

Üroonkoloji, Üroradyoloji, Endoüroloji

